

2019年3月

2019年6月 [修正：3、6、54、101、106ページの赤字部分]

2020年1月 [修正：105、106ページの赤字部分]

## 進行性骨化性線維異形成症の医学的管理： 現在の治療に関する考え方



**The International Clinical Council on FOP (ICC) およびコンサルタント**

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Baujat G, Brown M, Cali A, Cho T-J, Crowe C, De Cunto C, Delai P, Diecidue R, Di Rocco M, Eekhoff EMW, Friedman C, Grunwald Z, Haga N, Hsiao E, Keen R, Kitterman J, Levy C, Morhart R, Netelenbos C, Scott C, Shore EM, Zasloff M, Zhang K, Pignolo RJ

本翻訳は原著版の3ページに記載されている以下の記述に従って翻訳作業が行われたものである。

“This version of the FOP Guidelines, written in English, is the only version reviewed and endorsed by the ICC. The ICC acknowledges that this document may be freely translated into other languages, but does not guarantee the accuracy of any such translations. To the extent possible, any translation of the FOP Guidelines should be performed and reviewed by bilingual medical experts from the country where the translation is intended to be used.”

「FOPガイドラインの本バージョンは英語で記述されており、ICCにより検討され保証され唯一のバージョンである。ICCはこの書類が自由に他の言語に翻訳されることを承認するが、いかなる翻訳の正確性を保証しない。可能な限りFOPガイドラインの翻訳は、その翻訳の使用が意図される国のバイリンガルの医療専門職により、行われるべきである。」

2020年9月

進行性骨化性線維異形成症（FOP）に関する調査研究班  
芳賀信彦

Corresponding Editors:

Frederick S. Kaplan, M.D.

Isaac and Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine

Co-Director, Center for Research in FOP & Related Disorders

The Perelman School of Medicine - The University of Pennsylvania

Department of Orthopaedic Surgery

3737 Market Street – Sixth Floor

Philadelphia, PA 19104, USA

Tel: (office) 215-294-9145

Fax: 215-222-8854

Email: [Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu)

Requests: [Kamlesh.Rai@uphs.upenn.edu](mailto:Kamlesh.Rai@uphs.upenn.edu)

Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.

Chair, Division of Geriatric Medicine & Gerontology

Robert and Arlene Kogod Professor of Geriatric Medicine

Mayo Clinic College of Medicine

200 First Street SW

Rochester, MN 55905, USA

Tel: 507-293-6988: Secretary: 507-293-0813

Fax: 507-293-3853

Email: [pignolo.robert@mayo.edu](mailto:pignolo.robert@mayo.edu)

[Kaplan FS, et al. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva: current treatment considerations. **Proc Intl Clin Council FOP** 1:1-111, 2019]

# 目次

I. 抄録 .....	5
II. 重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー .....	6
III. FOP の臨床および基礎科学的背景 .....	12
A. はじめに .....	12
B. FOP の古典的な臨床特徴 .....	12
C. FOP のその他の骨格異常 .....	14
D. FOP の X 線像の特徴 .....	15
E. FOP 病変の病理 .....	16
F. FOP の検査所見 .....	17
G. FOP の病因および発症機序 .....	18
H. FOP のバリエーション .....	20
I. 免疫系と FOP .....	21
J. FOP の疫学的、遺伝的および環境的要因 .....	22
K. 遺伝子検査と FOP .....	23
L. FOP の動物モデル .....	23
M. FOP の補助的治療 .....	24
N. FOP の予後 .....	25
O. FOP における治療評価の課題 .....	26
IV. 病理学および病態生理学に基づく FOP の治療 .....	28
A. はじめに .....	28
B. FOP における副腎皮質ステロイド .....	28
C. FOP におけるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬および NSAID .....	31
D. FOP における局所鎮痛薬 .....	34
E. FOP における肥満細胞阻害薬 .....	35
F. FOP におけるビスホスホネート系薬 .....	38
G. FOP におけるイマチニブ .....	44
H. FOP における筋弛緩薬 .....	46
I. FOP における化学療法薬および放射線療法 .....	46
J. FOP における骨髄移植 .....	47
K. FOP におけるその他の薬剤および治療法 .....	48
L. FOP における決定的な治療標的 .....	49
V. FOP における特別な医学的注意事項 .....	52
A. はじめに .....	52
B. FOP における損傷予防 .....	52
C. FOP における頭皮結節 .....	54
D. FOP における脊柱変形 .....	55
E. FOP における心肺機能 .....	56
F. FOP における呼吸器の健康 .....	58
G. FOP におけるインフルエンザ以外の疾患に対する予防接種 .....	61
H. FOP におけるインフルエンザ予防接種 .....	66
I. FOP における急性および慢性疼痛管理 .....	69
J. FOP における股関節痛の鑑別診断 .....	73

K. FOPにおける四肢腫脹 .....	74
L. FOPにおける褥瘡 .....	75
M. FOPにおける骨折 .....	77
N. FOPにおける予防的口腔ヘルスケア .....	77
O. 歯列矯正と FOP .....	81
P. FOPにおける顎下部フレアアップ .....	82
Q. FOPにおける歯科麻酔 .....	84
R. FOPにおける全身麻酔 .....	86
S. FOPにおける許容可能なリスク/低リスクを伴う処置 .....	89
T. FOPにおける神経学的問題 .....	91
U. FOPにおける聴覚障害 .....	92
V. FOPにおける消化管の問題 .....	92
W. 腎結石と FOP .....	93
X. FOPにおけるリハビリテーションの問題 .....	94
Y. FOPにおける妊娠の問題 .....	96
Z. FOPのバリエーション .....	98
<b>VI. 現在の治療上の注意事項 .....</b>	<b>103</b>
<b>VII. 薬剤クラス (表 1) .....</b>	<b>106</b>
クラス I の薬剤 .....	106
クラス II の薬剤 .....	110
クラス III の薬剤 .....	115
<b>VIII. 第一対応者、医師および歯科医のための緊急時ガイドライン .....</b>	<b>116</b>
<b>IX. 結論 .....</b>	<b>119</b>
<b>X. 謝辞 .....</b>	<b>120</b>
<b>XI. 利益相反の申告 .....</b>	<b>121</b>
<b>XII. 著者らの連絡先 .....</b>	<b>123</b>
<b>図 1. FOP での標的および潜在的治療 .....</b>	<b>130</b>

## I. 抄録

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、第1趾の先天奇形および特定の解剖学的パターンを示す進行性異所性骨化（HO）を特徴とする、障害をもたらす希少な遺伝子疾患である。FOPは、ヒトのHOで最も重篤な疾患である。フレアアップは反復性であり、非可動性は累積する。

FOPの典型的な症状を呈する全ての散発性および家族性の症例において、骨形成タンパク質（BMP）I型受容体であるアクチビン受容体IA（ACVR1）に共通の変異が存在する。

FOP患者の約97%にこの共通の変異がある。罹患者の約3%ではACVR1にバリエーション変異があるが、全てのFOP患者にACVR1遺伝子に変異がある。

FOP遺伝子の発見は、FOPを理解する上で画期的な出来事であり、これによりBMPシグナル経路における高度に保存された治療標的が明らかになり、ACVR1を介したBMPシグナリングの新規阻害薬の開発が前進した。FOPに有効な治療は、過剰なACVR1シグナリングを調節する介入、または特に出生後のHOを阻止する介入に基づくと考えられるが、現在の医学的管理では、早期診断、損傷または医原性の害の慎重な回避、痛みを伴うフレアアップの症状緩和、および残存機能の至適化に焦点が当てられている。

ここでは、FOPの臨床および基礎科学の背景、様々な薬剤の使用に関する科学的根拠、医学的注意事項、ならびにFOPの症状緩和のためのガイドラインについて、現在利用可能な知見に基づき簡潔に説明する。本報告書は、FOPの症状を管理するための具体的な方法を提示することを意図しているのではなく、同様の課題に直面する者に役立つ可能性のある著者らの見解、声明、または意見を提示することを意図するものである。

FOPの治療法は、分子および細胞レベルでの疾患機序の知見、薬物試験のための遺伝子に基づく動物モデルの改良、新規・全く新しいアプローチの治療や予防戦略を評価する厳密な臨床試験などによりさらに進歩するであろう。

## II. 重要な実践ポイントのエグゼクティブサマリー

### 方法

FOP の臨床専門知識のために 14 カ国から選ばれた ICC メンバー 21 名 (Hsiao et al., 2018) およびコンサルタント 5 名が、本サマリーステートメントの作成を共同で行った。参加者には、麻酔科医、内分泌科医、リウマチ科医、整形外科医、臨床遺伝学者、分子遺伝学者、新生児科医、小児科医、内科医、リハビリテーション科医、老人科医、皮膚科医、歯科医、口腔外科医および親支援グループの無議決権代表者が含まれた。全ての参加者は利益相反の表明を行った。参加者の合意形成は学術的資金によって支えられ、製薬会社による支援はなかった。合意形成の方法にはデルファイ変法を採用した (Di Rocco et al., 2017)。PubMed で検索用語「fibrodysplasia ossificans progressiva」を用いて包括的な文献検索を行った。補足情報が必要な場合は、PubMed 検索により FOP に関連する追加文献も確認した。2400 件を超える論文の包括的レビューが ICC 出版委員会による議論の基盤となった。合意形成のための準備は 12 ヶ月にわたって行われ、ワーキンググループメンバーによる準備会議 2 回および定期的な電話会議での議論が行われた。さらに、広範な検討のために Di Rocco et al., 2017 および Hsiao et al., 2018 からの推奨事項も取り入れられた。最終の合意形成会議では、提案事項および推奨事項が参加者によって検討され、必要な場合には全体セッションで推奨事項の再編について議論し、決定した。FOP は非常に稀な疾患であるため、ステートメントの基となるエビデンスの強さは一般に中から低である。公表データが入手できない、または不十分な場合は、専門家の臨床経験および意見を検討した。最終的に、全ての臨床専門家がエグゼクティブサマリーを承認した。

### 一般的推奨事項：

1. FOP の診断は臨床的になされる (足の母趾の変形を含む骨格の形成異常、軟部組織腫脹および進行性異所性骨化) が、遺伝的確認を必要とする (ACVR1 遺伝子変異)。FOP が疑われる場合は、確定診断が行われるまで、手術、生検および予防接種等の全ての待機的処置は延期されるべきである。
2. 各患者には、FOP の専門家と相談し地域のケアチームの調整を支援しようとする意思を持つ主治医が必要である。
3. 患者とその家族は、診断時に、International Clinical Council on FOP (ICC)、International FOP Association (IFOPA) および各国固有のサポートグループについての情報提供を受けるべきである。

**活動：**活動は全ての年齢で勧められるが、他動的な関節可動域訓練 (患者以外の者によって行われる運動) は避けなければならない。歌、水中運動および呼吸器の健康のための活動が勧められる。

軟部組織損傷、コンタクトスポーツ、軟部組織の過伸展、筋疲労、生検、異所性骨の除去および全ての非緊急の外科的処置を避ける。

**麻酔：**全症例において、術前に、FOP 患者での全身麻酔の経験が豊富な麻酔科専門医への相談が必須である。全身麻酔が必要な場合は、頸部の形成異常、顎の運動制限、感受性の高い気道、および頸部閉塞を招くフレアアップを起こすリスクがあるため、経鼻気管光ファイバー手法による意識下挿管が施行されるべきである。全ての選択的挿管において、FOP をよく認識した熟練の麻酔科医が立ち会うべきである。

**転倒：**上肢の動きが固定されると、転倒により頭頸部外傷が増強する可能性がある。硬膜外血腫がよくみられる（緊急手術を要する可能性）。上肢に問題がある小児では保護用ヘッドギアの装着を検討する。全ての頭頸部損傷は、緊急性事態として速やかに評価されるべきである。

**フレアアップ（背部／胸部）：**消化管障害に注意しながら非ステロイド性抗炎症薬または COX-2 阻害薬（経口または局所）を検討する。鎮痛薬、筋弛緩薬およびアイスパックの局所適用を頓用する。麻薬系鎮痛剤を避ける。

**フレアアップ（四肢／咽喉／顎下）：**患者は、著しい腫脹と炎症を伴う炎症性フレアアップを呈する可能性がある。これらの症状は、患者および事象ごとに大きく異なることがある。プレドニゾンの服用を、午前中に 2 mg/kg（経口）、1 日 1 回（1 日 100 mg まで）、4 日間、フレアアップの徴候および症状の発現後、できるだけ早く開始する（または等価のコルチコステロイドを投与）。緊急時のためプレドニゾンを「pill-in-pocket（発作時頓服薬）」法として手元に置いておく。あるいは、指示に従い静脈内投与によるステロイドパルス療法を用いてもよい。可能であれば体幹部のフレアアップには副腎皮質ステロイドを避ける。経口および／または局所 NSAID 鎮痛薬および／または筋弛緩薬を、消化管障害に細心の注意を払いながら頓用する。クールパックの局所適用も有用である可能性がある。可能な限り常に麻薬系鎮痛剤を避ける。全ての顎下部フレアアップについて FOP の専門家に相談すべきであり、詳細なガイドラインに細心の注意をもって従うべきである。

**フレアアップ（予防）：**フレアアップは、過用や軟部組織の損傷から生じることが多い。重度の軟部組織損傷後のフレアアップを予防するため、プレドニゾンの服用を、1-2 mg/kg（経口）、1 日 1 回、3-4 日間とする。軽度の腫れや挫傷の後には使用しない。歯科または外科的処置のためには、指示に従いプレドニゾンを予防的に使用する。

**骨折：**骨折は正常の骨にも異所性骨のいずれにも発生する可能性があり、保存的に治療すれば、通常は大きな異所性骨化が生じることなく正常に治癒する。全症例において、骨折管理の FOP 専門家に相談すべきである。

**消化管の問題：**FOP 患者の多くは頻回の悪心および嘔吐を訴える。その原因および意味は不明である。より重篤な状態を除外するため、消化管症状の訴えについて検査すべきである。

**聴覚：**伝導性聴覚障害は FOP でよくみられる。FOP 患者は、小児期に聴力検査にて聴力障害のスクリーニングを受けるべきである。補聴器は重度の伝導性難聴を改善し得る。

**予防接種：**皮下投与できる全てのワクチンにおいて、皮下投与による予防接種が推奨される。筋肉内予防接種および生または弱毒化ウイルスによる**鼻腔内インフルエンザ予防接種**はFOPのフレアアップを引き起こす可能性があるため、全て避ける。**弱毒化ウイルスが含まれるという事実にもかかわらず、MMRまたはMMRVワクチンの皮下予防接種後におけるフレアアップ症例の報告はこれまでにない。**予防接種はフレアアップ中に受けるべきではなく、フレアアップ消失から6-8週間後まで避けるべきである。患者に接触する家族は、百日咳の予防接種を受けるべきである。詳細な予防接種ガイドラインを参照すること。

**インフルエンザ：**インフルエンザワクチンは皮下投与するが、フレアアップ中には決して投与しない。インフルエンザワクチンを投与する前に、フレアアップ消失から6-8週間待つこと。生の弱毒化インフルエンザワクチンは、インフルエンザ様の症状の原因となり、FOPのフレアアップを引き起こす可能性があるため避ける。FOP患者と接触する家族は、毎年予防接種を受けるべきである。インフルエンザの症状が発現した場合は、抗ウイルス療法を検討する。推奨事項が毎年変更となる可能性があるため、詳細なインフルエンザ予防接種ガイドラインを参照すること。

**外傷：**フレアアップおよび異所性骨化の予防には、マルチモーダルアプローチを用いる。これには、フレアアップの既知の原因（コンタクトスポーツ、軟部組織損傷、鈍的な筋肉外傷、筋疲労、筋伸張、筋肉内注射および予防接種、生検、異所性骨の除去、全ての非緊急の外科的処置、ならびにウイルス性疾患）の認識および回避が含まれる。

**静脈注射：**FOP患者は、経験豊富な採血専門技師（phlebotomist）（訳注：日本では相当する職種はなく、状況により医師、看護師、臨床検査技師が相当する）が行う場合、末梢血採血および静脈注射が可能である。可能な限り、優しく低侵襲的な方法で処置を施行することが重要である。駆血帯の使用時間は最小限にすべきである。FOP患者のケアに精通している臨床医との相談が不可欠である。表在静脈への注射および静脈穿刺は容認可能である。侵襲性の高い静脈注射は避けなければならない。中心静脈、末梢挿入型中心静脈カテーテルおよび動脈穿刺は異所性骨化の原因となる可能性があり、患者の医療管理上重要でない限り避けなければならない。

**腎結石：**FOPでは腎結石のリスクが3倍である。1.5-2リットル/日の水分摂取（水が好ましい）、ならびに高タンパク質および高塩分の食事を避けることを勧める。年齢および性別に基づいたカルシウムの推奨一日摂取量を維持すべきである。

**四肢の腫脹：**四肢のフレアアップに伴い、リンパ浮腫および一過性の神経障害が発現することがある。可能な限り、睡眠時および臥位時に下肢を挙上する。適応であれば、深部静脈血栓症予防のため、食物と一緒に低用量アスピリンを1日1回服用する。ドップラー超音波検査により深部静脈血栓を除外する。慢性のリンパ浮腫にはフィットしたサポートストッキングを使用する（ただし強い圧迫は避ける）。リンパ浮腫療法は慢性のリンパ浮腫に有用な可能性がある。

**薬物治療：**

## **副腎皮質ステロイド**

1. ステロイドの予防的投与は筋肉の著しい鈍的外傷において推奨される。
2. ステロイドの予防的投与は歯科および外科的処置において推奨される。
3. ステロイド治療は、四肢、顎および顎下部の急激なフレアアップの症状緩和のために検討すべきである。

## **COX-2 阻害薬およびNSAID**

COX-2 阻害薬または NSAID による長期的治療が FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、副腎皮質ステロイドが適応とならない場合、COX-2 阻害薬または経口/局所 NSAID は、フレアアップおよび慢性の関節症の症状管理に有用な可能性がある。

## **ビスホスフォネート**

ビスホスフォネートが FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、ステロイド関連の骨量減少の予防には、ビスホスフォネートの静脈内投与が検討され得る。歯科医はビスホスフォネートの使用歴があるか知らされておく必要がある。

## **イマチニブ**

イマチニブが FOP におけるフレアアップを予防または緩和するという明確なエビデンスはない。ただし、初期の臨床的観察において、コントロールできていない FOP のフレアアップを有する小児におけるイマチニブの臨床試験の実施が支持されている。

## **化学療法薬および放射線治療**

これらの治療法に有効性のエビデンスはない。これらの治療法の使用は FOP 管理において禁忌である。

## **骨髄移植**

本治療法は有効でなく、FOP 治療において禁忌である。

## **FOP におけるその他の薬剤**

抗血管新生薬、カルシウム結合剤、コルヒチン、フルオロキノロン系抗生物質、プロプラノロール、石灰化阻害剤、PPAR $\gamma$  拮抗薬および TNF $\alpha$  阻害薬の長期的使用は、現在 FOP の管理において役割がない。

## **FOP における決定的な治療ターゲット**

本項では FOP における世界的な共同研究の取り組みの多くに焦点を当てるが、その研究と進捗の詳細な内容は、[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) の Twenty-Seventh Annual Report of the FOP Collaborative Research Project (Kaplan, Al Mukaddam, Shore et al., 2018) および最近のいくつかのレビューから入手できる。患者は、現在進行中の臨床試験についての情報提供を受けるべきである。

**メンタルヘルス**：臨床評価によりうつ病が示唆される場合、心理的サポートが推奨される。家族療法が有用な可能性がある。

**神経学的問題**：FOP 患者は神経学的症状（FOP のフレアアップを呈している間および呈しない時期での疼痛を含む）の発生を報告することが多い。疼痛の原因を慎重に検討すべきである。FOP 患者の中には慢性頭痛を訴える者もいる。頭痛が持続する場合、治療の推奨事項を提示できる神経内科医に患者を紹介すべきである。

**栄養**：顎関節が強直している症例では、適切な栄養を確実に確保するため栄養士に相談すべきである。

**作業療法 (OT)**：日常生活の活動強化に焦点を当てた作業療法は、FOP 患者の生活の質を改善する上で有用な可能性がある。日常生活活動の変化に伴い、補助器具について定期的な OT 評価を行う。

**歯列矯正**：習慣的な歯列矯正ケアが FOP のフレアアップの原因になるという報告はない。ただし、歯列矯正ケアを望む全ての FOP 患者は、FOP 歯科専門家に相談すべきである。

**理学療法**：他動的関節可動域訓練は固く禁じられている。温水療法が有用な可能性がある。

**妊娠**：FOP を有しながらの妊娠は可能であるものの、FOP は母子に生命を脅かす大きなリスクをもたらす、また児が本疾患を伴って出生した場合、生活を変える影響が家族全員に及ぶ。FOP では決して熟慮および家族計画なしに妊娠すべきではない。望まない妊娠は細心の注意をもって避けるべきである。希望があれば独立した遺伝カウンセリングの利用が可能である。妊娠が発生した場合、高リスク妊娠センターでの指導とケアが不可欠である。

**褥瘡**：動きに制限のある患者では、適切な方法または器具による褥瘡の予防が推奨される。創傷ケアチームがケアに関与すべきである。

**呼吸器の健康**：肺機能を維持するために、歌、水泳およびインセンティブスパイロメトリーが勧められる。4 歳以降に、ベースラインの肺機能検査、心エコー、胸部 X 線およびパルスオキシメトリーを行う。定期的に繰り返す。肺の診察および睡眠の検討は、特定の呼吸療法の方向づけに有用な可能性がある。酸素補充はモニターされていない状況で行うべきでない。呼吸不全

の患者では、インフルエンザおよび肺炎球菌性肺炎の予防接種を検討すべきである。上記の予防接種ガイドラインに従うこと。

**頭部小結節：**頭部の小結節は、特に FOP を有する小児において、フレアアップの一般的な徴候である。大きさにより不安が生じる可能性もあるが、最終的に消退し、臨床的意義は最小限である。

**学校：**子供達を保護し支援するために学校の援助を利用する。親は支援のために医療機関からの手紙を要求することがある。就学前評価が有用である。学校の看護師、スタッフおよび教師は、FOP の限界ならびに外傷やフレアアップの管理のためのプロトコルを知っているべきである。

**脊柱変形：**脊柱変形は FOP でよくみられ、フレアアップとは無関係に発生し得る。脊柱変形の急速な進行は、特に小児期において、FOP 専門家により評価されるべきである。

**手術：**手術は緊急時を除いて避ける。異所性骨除去の手術は常に避ける。

**歯：**予防的歯科ケアは不可欠であり、低年齢で開始すべきである。甘いお菓子や飲み物は避ける。下顎ブロック、顎の過伸展、および筋疲労を避ける。全ての処置の前に FOP 歯科専門家に相談する。

## 参考文献

Di Rocco M, Baujat G, Bertamino M, Brown M, De Cunto CL, Delai PLR, Eekhoff EMW, Haga N, Hsiao E, Keen R, Morhart R, Pignolo RJ, Kaplan FS. International physician survey on management of FOP: a modified Delphi study. **Orphanet J Rare Dis** Jun 12;12(1):110. doi: 10.1186/s13023-017-06594, 2017

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo R, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Clin Pharmacol** Oct 3. doi: 10.1111/bcp.13777. [Epub ahead of print], 2018

### III. FOP の臨床および基礎科学的背景

#### A. はじめに

ここでは、FOP 治療の注意事項を臨床状況および科学的な状況と関連付けるため、FOP の臨床および基礎科学的背景を簡潔にまとめる。FOP の包括的な臨床レビューも参照されたい (Kaplan et al., 2008; Shore & Kaplan, 2010; Kaplan et al., 2013; Pignolo et al., 2013; Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014)。

#### References

Huning I & Gillessen-Kaesbach. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlations. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam M, Shore EM. Genetic disorders of heterotopic ossification: fibrodysplasia ossificans progressiva and progressive osseous heteroplasia (chapter 112, pp. 865-870). In Bilezikian J (ed). **Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism – Ninth Edition**. The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C., 2019

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease. **Pediatric Endocrinology Reviews**. 10(S-2): 437-448, 2013

Shore EM, Kaplan FS. Inherited human disease of heterotopic bone formation. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010

#### B. FOP の古典的な臨床特徴

進行性骨化性線維異形成症 (FOP: OMIM #135100) は、第 1 趾の先天奇形および特徴的な解剖学的パターンを示す進行性異所性骨化 (HO) を特徴とする極めて希少な遺伝性の結合組織疾患である (Kaplan et al., 2005)。

FOP 患者は、古典的特徴を有する全ての患者みにみられる第 1 趾の特徴的な奇形を除き、出生時は正常に見える (Kaplan et al., 2005)。ほとんどの FOP 患児は、出生後最初の 10 年間に反復性の痛みを伴う炎症性軟部組織腫脹 (フレアアップと呼ばれる) を発症する (Cohen et al., 1993; Pignolo et al., 2016)。これはよく腫瘍と間違われる。誤診がよくあり、医原性の害が大きい (Kitterman et al., 2005; Zaghoul et al., 2008)。

一部のフレアアップは自然に消退するが、ほとんどは軟部結合組織（腱膜、筋膜、靭帯、腱および骨格筋等）を成熟した異所性骨に変化させる。骨格筋および結合組織は、軟骨内骨化の過程を経てリボン状、シート状および板状の異所性骨に置き換わり、骨を武装するように包み込み、永続的な不動化をもたらす。筋肉内予防接種、歯科治療用の下顎ブロック、筋肉疲労、衝突・打撲・転倒による鈍的筋外傷、またはインフルエンザ様のウイルス性疾患等の軽度外傷は、FOPの痛みを伴う新たなフレアアップを引き起こし進行性HOにつながる可能性がある。異所性骨を外科的に除去する試みは、爆発的で痛みを伴う骨成長の新規エピソードをしばしば引き起こす（Kaplan et al., 2005）。

HOの進行は特徴的な解剖学のおよび時間的パターンを示し、通常、最初に身体の背部、体軸、頭側および近位領域で発生し、後に腹部、四肢、尾側および遠位領域に発生する。横隔膜、舌筋および外眼筋を含むいくつかの骨格筋は、FOPのHOの影響を受けない。特に心筋と平滑筋はHOの影響を受けない（Cohen et al., 1993; Kaplan et al., 2005; Pignolo et al., 2018）。

FOPのHOは反復性であるが、障害は累積的である。FOP患者のほとんどは、人生の30年目までに車椅子を使用し、日常の活動を行う上で生涯にわたる援助を必要とする（Cohen et al., 1993; Rocke et al., 1994; Kaplan et al, 2018a; Kaplan et al, 2018b）。顎の強直の結果として重度の体重減少が起こり得る。肺炎または右心不全が胸壁の硬直化に併発する可能性がある。FOPの重度の障害により生殖適応度が低下する。世界で知られているFOPの遺伝性を示す多世代家族数は10未満である。死亡年齢の中央値は約40歳だが、推定平均寿命の中央値は56歳である。胸郭不全症候群または肺炎の合併症により死に至ることが多い（Kaplan et al., 2010）。

## References

- Cohen RB, Hahn GV, Tabas J, Peeper J, Levitz CL, Sando A, Sando N, Zasloff M, Kaplan FS. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 215-219, 1993
- Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, Morhart P, Smith R, Le Merrer M, Rogers JG, Connor JM, Kitterman JA. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 183-188, 2005
- Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010.
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 101: 123-128, 2018a
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109:150-161, 2018b

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Joint -specific risk of impaired function in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109:124-133, 2018

Rocke DM, Zasloff M, Peeper J, Cohen RB, Kaplan FS. Age and joint-specific risk of initial heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 301: 243-248, 1994

Zaghloul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, Kaplan FS, Storm PB. Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurosurg Pediatrics** 1: 91-94, 2008

### C. FOP のその他の骨格異常

第1趾の奇形はFOPの特徴であるが、他の発達異常も頻繁に見られる。頸部硬直はほとんどの患者で早期に見られ、同部位でのHOに先立って出現することもある。頸椎に特徴的な異常として、大きな後方要素、長くて細い椎体、およびC2からC7間の椎間関節の様々な癒合が含まれる (Schaffer et al., 2005)。頸椎は出生後早期に強直することが多いが、わずかでも残存運動があるといずれ慢性頭痛や痛みを伴う関節炎の症状を引き起こす可能性がある。

FOPに関連するその他の骨格異常には、短く変形した母指、斜指趾症、顎関節の奇形、肋椎関節および肋横突関節のしばしば非対称の様々な癒合、短く太い大腿骨頸部、ならびに骨軟骨腫 (特に脛骨近位内側顆部に多いが、骨格全体で多様に存在) が含まれる (Deirmengian et al., 2008; Kaplan et al., 2009; Bauer et al., 2018; Kaplan et al., 2018)。共通の顔面特徴がしばしば見られる (Hammond et al., 2012)。

FOP患者には複数の微小な骨格異常および関節奇形がよく見られ、以下の単純X線像が迅速な表現型スクリーニングおよび臨床診断に役立てることができる：

- 手の前後 (AP) 像
- 両足の AP 像
- 頸椎側面像
- 胸部の AP および側面像
- 骨盤の AP 像
- 両膝の AP および側面像

## References

- Bauer AH, Bonham J, Gutierrez L, Hsiao EC, Motamedi D. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a current review of imaging findings. **Skeletal Radiol** 47:1043-1050, 2018
- Deirmengian GK, Hebel NM, O'Connell M, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 90: 366374, 2008
- Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS, The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012
- Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009
- Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109:115-119, 2018
- Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, Harland RM, Kusumi K. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome. **Spine** 30: 1379-1385, 2005

## D. FOP の X 線像の特徴

FOPにおける異所性骨の X 線像評価では、正常なモデリングとリモデリングが示される (Kaplan et al., 1994)。FOP 患者では、転倒、不動化およびプレドニゾンの使用により、正所性および異所性の骨格いずれでも骨折リスクが高い (Pignolo et al., 2016)。FOP において骨折の治癒は正常であるようだ。従来の X 線像で HO が検出できる前に、骨スキャンは異常を示す (Kaplan et al., 1994; Mahboubi et al., 2001)。初期病変のコンピューター断層撮影、磁気共鳴画像および 18F-NaF 陽電子放出断層撮影 (PET) スキャンが記述されている (Eekhoff et al., 2018)。これらの評価法は一般的に診断の観点からは不要であるが、疾患過程においては有用な視点を提示することができ、様々な量的評価を行う現在の臨床試験での評価スキームに組み込まれている (Rajapakse et al., 2017; Al Mukaddam et al., 2018; Eekhoff et al., 2018)。FOP の臨床診断は、急速に出現する軟部組織病変を第 1 趾奇形と関連付ける簡単な臨床評価によって行うことができる。

## References

- Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo RJ, Kaplan FS, Smith SE. Imaging assessment in

fibrodysplasia ossificans progressiva: Qualitative, quantitative and questionable. **Bone** 109:147-152, 2018

Eekhoff EMW, Botman E, Coen Netelenbos J, de Graaf P, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Schoenmaker T, Hoebink M, Lammertsma AA, Raijmakers PGHM. [18F]NaF PET/CT scan as an early marker of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109:143-146, 2018

Kaplan FS, Strear CM, Zasloff MA. Radiographic and scintigraphic features of modeling and remodeling in the heterotopic skeleton of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 304: 238-247, 1994

Mahboubi S, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatr Radiol** 31: 307-314, 2001

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Rajapakse CS, Lindborg C, Wang H, Newman BT, Kobe EA, Chang G, Shore EM, Kaplan FS, Pignolo RJ. Analog method for radiographic assessment of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Acad Radiol** 24:321-327, 2017.

## E. FOP 病変の病理

FOP の骨化前初期病変は、浮腫が生じた筋肉の血管周囲腔におけるリンパ球、マクロファージおよび肥満細胞を含む単核炎症細胞の極度の凝集から構成される (Gannon et al., 1998; Gannon et al., 2001)。肥満細胞、マクロファージおよび細胞内低酸素状態は、FOP 病変の生成に直接的な役割を果たす (Wang et al., 2016; Convente et al., 2018)。筋細胞死の異化期に続く、強い同化作用を示す線維増殖期 (しばしば *侵襲性若年性線維腫症* と間違えられる) には、その一部が Sca1+/PDGFR+/Tie2+/CD34-線維脂肪生成前駆 (FAP) 細胞から構成され、同細胞は軟骨内経路を介して異所性骨へと成熟する (Kaplan et al., 1993; Lounev et al., 2009; Wosczyzna et al., 2012; Lees-Shepard et al., 2018)。

## References

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of Mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001

Gannon FH, Valentine BA, Shore EM, Zasloff MA, Kaplan FS. Acute lymphocytic infiltration in an extremely early lesion of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 19-25, 1998

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG, Hematopoietic stem cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg** 347-357, 2007

Kaplan FS, Tabas J, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva: an endochondral process. **J Bone Joint Surg Am** 75-A: 220-230, 1993

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9(1):471. doi: 10.1038/s41467-018-02872-2, 2018

Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment AD, Shore EM, Glaser DL, Goldhamer DJ, Kaplan FS. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 91: 652-663, 2009.

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31:1652-1665, 2016

Wosczyzna MN, Biswas AA, Cogswell CA, Goldhamer DJ. Multipotent progenitors resident in the skeletal muscle interstitium exhibit robust BMP-dependent osteogenic activity and mediate heterotopic ossification. **J Bone Miner Res** 27:1004-1017, 2012

## F. FOP の検査所見

ルーチンの生化学検査は通常正常であるが、血清プロスタノイド、尿中塩基性線維芽細胞増殖因子、軟骨由来レチノイン酸タンパク質 (CD-RAP)、およびアルカリホスファターゼの値は、それぞれフレアアップの炎症期、線維増殖期、軟骨形成期、および骨形成期で上昇する可能性がある (Kaplan et al., 1998; Lindborg et al., 2018)。フレアアップの初期に循環血液中の骨前駆細胞数の増加が認められている。現在まで、臨床的に信頼できるバイオマーカーは特定されていない。

## References

Kaplan FS, Sawyer J, Connors S, Keough K, Shore E, Gannon F, Glaser D, Rocke D, Zasloff M, Folkman J. Urinary basic fibroblast growth factor: a biochemical marker for preosseous fibroproliferative lesions in patients with FOP. **Clin Orthop** 346: 59-65, 1998

Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cartilage-derived retinoic acid-sensitive protein (CD-RAP): A stage-specific biomarker of heterotopic endochondral bone ossification (HEO) in fibrodysplasia ossification progressiva (FOP). **Bone** 109:153-157, 2018

## G. FOP の病因および発症機序

ハエや脊椎動物での早期の観察から、FOP では骨形成シグナル経路に調節不全があるという仮説が導かれた (Kaplan et al., 1990)。実際、FOP では骨形成タンパク質 (BMP) シグナル経路に高度な調節不全を呈している。FOP 細胞は BMP4 を過剰発現しており、BMP チャレンジに応答して複数の BMP アンタゴニストの発現をアップレギュレーションすることができず、BMP 受容体内在化の欠損と下流標的の活性化の増加を示すことから、BMP 受容体シグナリングの変化が FOP の異所性軟骨性骨化 (HEO) 形成に関与していることが示唆されている (Kaplan et al., 2009 でのレビュー)。

全ゲノム連鎖解析により、FOP の原因遺伝子が染色体 2q23-24 (BMP I 型受容体をコードするアクチビン A 受容体 I 型 (ACVR1) 遺伝子を含む遺伝子座) にあることが特定された。ACVR1 のグリシン-セリン (GS) 活性化ドメインの再起ヘテロ接合性ミスセンス変異 (c.617G>A; R206H) が、古典的特徴を有する全ての散发性または遺伝性 FOP 患者で同定されたことから、この遺伝子変異が FOP の決定的な原因であることが立証され、分子の確認が可能となった (Shore et al., 2006; Couzin, 2006; Kaplan et al., 2009a)。ノックインマウスモデルを用いて、この単一の塩基置換が FOP に関連する全ての特徴を誘発するのに十分であることが確認された (Chakkalakal et al., 2012)。

タンパク質モデリングにて GS ドメインの不安定化が予測され、これは ACVR1 シグナリングの活性化の増強が FOP の異所性軟骨形成、骨形成および関節癒合の根本的な発症機序であることと一致した (Shore et al., 2006; Groppe et al., 2007; Shen et al., 2009; van Dinther et al., 2010; Chaikaud et al., 2012; Culbert et al., 2014)。この GS ドメインは、リガンドの非存在下で I 型受容体の不適切な (leaky) 活性化を防ぐ、高度に保存された阻害タンパク質 FKBP12 の特異的な結合部位である。BMP の非存在下において ACVR1 (R206H) と FKBP12 との相互作用は弱いことから、FKBP12-ACVR1 相互作用不良が BMP に依存しない経路のシグナリングに一部寄与することが示唆される (Shen et al., 2009; Groppe et al., 2011)。

FOP 患者の結合組織前駆細胞、および *in vitro* あるいは *in vivo* FOP モデルの特徴として、リガンドの刺激がある場合とない場合のどちらにおいても BMP 経路シグナリングに調節異常がみられることがあげられる。ACVR1 (R206H) は FOP を引き起こすが、その一部は、通常拮抗的なリガンドであるアクチビン A に反応することだけでなく、BMP リガンドに過剰に反応することにより説明される (Billings et al., 2008; Shen et al., 2009; Culbert et al., 2014; Hatsell et al., 2015; Hino et al., 2015; Haupt et al., 2018; Wang et al., 2018)。さらに、FOP の初期病変は、細胞内のリガンド非依存性 HIF-1 $\alpha$  の機序を介して BMP 経路シグナリングを著しく増幅させるため、FOP 病変の刺激と増幅の中心的な機序である細胞の低酸素状態が確立される (Wang et al., 2016)。

## References

Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, O'Connell MP, Jiao X, Nussbaum B, Caron RJ, Shore EM, Kaplan FS. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor

cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **J Bone Miner Res** 23:305-313, 2008

Chaikuad A, Alfano I, Kerr G, Santivale CE, Boergermann JH, Triffitt JT, von Delft F, Knapp S, Knaus P, Bullock AN. Structure of the bone morphogenetic protein receptor ALK2 and implications for fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Biol Chem** 287: 36990-36998, 2012

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An *Acvr1* Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012

Couzin J. Bone disease gene finally found. **Science** 312: 514-515, 2006

Culbert AL, Chakkalakal SA, Theosmy EG, Brennan TA, Kaplan FS, Shore EM. Alk2 regulates early chondrogenic fate in fibrodysplasia ossificans progressiva heterotopic endochondral ossification. **Stem Cells** 32: 1289-1300, 2014

Groppe JC, Shore EM, Kaplan FS. Functional modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. **Clin Orthop Relat Res** 462: 87-92, 2007

Groppe JC, Wu J, Shore EM, Kaplan FS. *In vitro* analysis of dysregulated R206H ALK2 kinase-FKBP12 interaction associated with heterotopic ossification in FOP. **Cells Tissues Organs** 194: 291-295, 2011

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015

Haupt J, Xu M, Shore EM. Variable signaling activity by FOP ACVR1 mutations. **Bone** 109:232-240, 2018

Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. The FOP metamorphogene encodes a novel type I receptor that dysregulates BMP signaling. **Cytokine Growth Factor Rev** 20: 399-407, 2009b

Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tissue Int** 47: 117-125, 1990

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillissen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009a

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. The fibrodysplasia ossificans progressiva R20H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embryo ventralization. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nature Genetics** 38: 525-527, 2006

van Dinther M, Visser N, de Gorter DJJ, Doorn J, Goumans M-J, de Boer J, ten Dijke P. ALK2 R206H mutation linked to fibrodysplasia ossificans progressiva confers constitutive activity to the BMP type I receptor and sensitizes mesenchymal cells to BMP-induced osteoblast differentiation and bone formation. **J Bone Miner Res** 25: 1208-1215, 2010

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31:1652-1665, 2016

Wang H, Shore EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. Activin A amplifies dysregulated BMP signaling and induced chondro-osseous differentiation of primary connective tissue progenitor cells in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 218-224, 2018

## H. FOP のバリエーション

FOP の古典的臨床特徴（第 1 趾の奇形および進行性 HO）を呈する全ての患者は、ACVR1 のグリシン-セリン活性化ドメインに同じヘテロ接合変異（c.617G>A; p.R206H）を有する（世界中の全 FOP 患者の最大 97%）。FOP 患者の約 3%では他とは異なる FOP の臨床特徴（最も顕著な特徴は重症度がより高いまたは低い第 1 趾の奇形）が特定されている。FOP のバリエーションの臨床像を示すこれらの患者は、ACVR1 遺伝子に R206H 以外の新規の活性化変異を有する。遺伝子型と表現型との相関として、いくつかの ACVR1 変異と HO の発症年齢または胚期の骨格発達との間で認められている（Kaplan et al., 2009; Kaplan et al., 2015; Huning & Gillessen-Kaesbach, 2014 でのレビュー）。V 章で FOP バリエーションの詳細を説明する。

## References

Huning I & Gillessen-Kaesbach. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical Course, Genetic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. **Am J Med Genetic A**167A:2265-2271, 2015

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M,

Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

## I. 免疫系と FOP

全ての FOP 患者において、FOP の原因は ACVR1 のヘテロ接合性ミスセンス機能獲得変異である。変異受容体の自己阻害の欠失は、BMP 経路シグナリングの調節異常と FOP の無数の発達的特徴を引き起こすのが、本疾患の顕著な特徴であり、障害をもたらす出生後の HO を引き起こす反復性のフレアアップを誘発するには十分でない可能性がある。ヒトおよび動物モデルでのあらゆるレベルの研究で得られたエビデンスから、自然免疫系が HO エピソードの誘発に重要な役割を果たすことが強く支持されている。

出生後の FOP フレアアップは、炎症および自然免疫系に関わる免疫学的トリガーが内在することを強く暗示する (Kaplan et al., 2016 でのレビュー)。最近の研究から、変異体 ACVR1 シグナリングの増幅における古典的 (canonical) および非古典的 (non-canonical) TGF $\beta$ /BMP ファミリーのリガンドだけでなく、肥満細胞、マクロファージおよび低酸素状態が、FOP 病変の形成とその結果としての HO に関与することが示されている (Kaplan et al., 2016; Wang et al., 2016; Convente et al., 2018)。変異体 ACVR1 シグナリングを刺激する BMP およびアクチビンリガンドは、免疫系において重要な調節機能も担っている (Kaplan et al., 2016 でのレビュー; Barruet et al., 2018)。組織の維持および創傷治癒を調節する形態形成経路と免疫学的経路とのクロストークにより、FOP の確かな治療標的となり得る標的が特定される (Wang et al., 2018)。

## References

- Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, Moody TA, Haks MC, Ottenhoff TH, Hellman J, Nakamura MC, Hsiao EC. NF- $\kappa$ B/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. **JCI Insight** 2018 Nov 15;3(22). pii: 122958. doi: 10.1172/jci.insight.122958. [Epub ahead of print]
- Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of Mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016
- Wang H, Behrens EM, Pignolo RJ, Kaplan FS. ECSIT links TLR and BMP signaling in FOP connective tissue progenitor cells. **Bone** 109: 201-209, 2018
- Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31:1652-1665, 2016

## J. FOP の疫学的、遺伝的および環境的要因

FOP はヒトの最も稀な疾患の一つであり、推定発生率は 100 万人あたり 0.6-1.3 人である (Connor & Evans, 1982; Baujat et al., 2017)。全ての人種で罹患が見られる。民族的、人種的、地理的または性別による素因はない。完全浸透の常染色体優性遺伝であるものの、多様な発現が認められている。遺伝は母親または父親のいずれからでも起こり得る (Kaplan et al., 1993; Shore et al., 2005)。ほとんどの症例は、新規の自然突然変異から発生する (Shore et al., 2005 でのレビュー)。父親の年齢の影響が報告されている (Rogers & Chase, 1979)。母体のモザイク型が存在する可能性がある。知られている FOP を有する小規模の多世代家族数は全世界においても 10 未満である。表現型の不均一性が見られる (Shore et al., 2005)。

遺伝要因と環境要因のいずれもが FOP の表現型に影響する。FOP を有する 3 組の一卵性双生児の研究において、各双生児ペア内で先天性の足趾奇形は同一であった。しかし、出生後の HO は生活歴および環境曝露 (ウイルス性疾患および軟部組織外傷) によって大きく異なった。遺伝要因が出生前の発達で重要な決定要因であると考えられる一方で、出生後の HO の進行には環境要因が大いに影響する (Hebela et al., 2005)。

## References

- Baujat G, Choquet R, Bouée S, et al. Prevalence of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in France: an estimate based on a record linkage of two national databases. **Orphanet J Rare Dis** 12(1):123, 2017 doi:10.1186/s13023-017-0674-5.
- Connor JM, Evans DA. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 19:35-39, 1982
- Hebela N, Shore EM, Kaplan FS. Three pairs of monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: the role of environment in the progression of heterotopic ossification. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 205-208, 2005
- Kaplan FS, McCluskey W, Hahn G, Tabas J, Muenke M, Zasloff MA. Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 75: 1214-1220, 1993
- Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 16: 147148, 1979
- Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The genetics of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 201-204, 2005

## K. 遺伝子検査と FOP

DNA 配列解析による FOP の確定的な遺伝子検査により、HO の発現前に FOP を診断できる (Kaplan et al., 2008)。出生後早期に第 1 趾奇形に基づき臨床的に FOP を疑うことで、早期臨床診断、(適切な場合) 確認的診断的遺伝子検査、および有害な診断的・治療的処置の回避が可能となる。臨床医は、HO の発現前であっても FOP の早期診断徴候 (第 1 趾の先天奇形および反復性軟部組織腫脹) を認識しておくべきである。この認識から、遺伝的相談と検査、および損傷と医原性の害を防ぐための慎重な予防策の実施が促されるはずである。

### References

Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, Silience D, Zackai E, Ravitsky V, Zasloff M, Ganguly A, Shore EM. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 121: e1295-e1300, 2008.

## L. FOP の動物モデル

FOP の動物モデルは、FOP の病態生理学を読み解き、治療法の候補を検証する上で重要である。実験室で作り出した、FOP の特徴を有するショウジョウバエ、ゼブラフィッシュおよびマウスのモデルから、BMP 経路に関連する HO の生物学的理解を深める機会や、現在利用可能な新しい治療法の有効性および安全性を研究する機会が得られた (Kaplan et al., 1990; Shen et al., 2009; Chakkalakal et al., 2012; Kaplan et al., 2012; Le et al., 2012; LaBonty et al., 2018; Le & Wharton, 2018; Mucha et al., 2018)。古典的な FOP 変異のコンディショナルノックインマウスモデルが開発されており、本モデルは FOP の治療の特異性を明らかにするとともに、これまでに検証されていない本疾患の多くの側面を研究する上で重要である (Hatsell et al., 2015; Chakkalakal et al., 2016; Lees-Shepard et al., 2018; Chakkalakal & Shore, 2019)。

### References

Chakkalakal SA, Shore EM. Heterotopic ossification in mouse models of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Methods Mol Biol** 1891:247-255, 2019

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. **J Bone Miner Res** 31:1666-1675, 2016

Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, Maidment AD, Kaplan FS, Shore EM. An Acvr1 Knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 27: 1746-1756, 2012

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L,

Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015

Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: mechanisms and models of skeletal metamorphosis. **Dis Model Mech** 5: 756-762, 2012

Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? **Calcif Tiss Int** 47: 117-125, 1990

LaBonty M, Yelick PC. Animal models of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 247:279-288, 2018

Le VQ, Anderson E, Akiyama T, Wharton KA. Drosophila models of FOP provide mechanistic insight. **Bone** 109:192-200, 2018

Le VQ, Wharton KA. Hyperactive BMP signaling induced by ALK2(R206H) requires type II receptor function in a Drosophila model for classic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Dev Dyn** 241:200-214, 2012

Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, Stoessel SJ, Nicholas SE, Cogswell CA, Devarakonda PM, Schneider MJ Jr, Cummins SM, Legendre NP, Yamamoto S, Kaartinen V, Hunter JW, Goldhamer DJ. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nat Commun** 9(1):471. doi: 10.1038/s41467-018-02872-2, 2018

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Variant BMP receptor mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in humans show BMP ligand-independent receptor activation in zebrafish. **Bone** 109:225-231, 2018

Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. The fibrodysplasia ossificans progressiva R20H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embargo ventralization. **J Clin Invest** 119: 3462-3472, 2009

## M. FOP の補助的治療

現在、FOP に対する根本的治療はない。現在の医学的管理は補助的である。高用量グルココルチコイドの使用は限定的であるが、四肢骨格と顎の主要な関節に影響を及ぼす初期炎症性フレアアップの管理においては最も有効であり、特にフレアアップの発症直後に使用した場合に有効である。患者は、慢性疼痛、関節炎症状または疾患進行の管理に、経口および局所非ステロイド性抗炎症薬、シクロオキシゲナーゼ 2 阻害薬、肥満細胞安定化薬、ロイコトリエン阻害薬、ならびに静脈内アミノビスホスホネート系薬（頓用）を挙げている（Kaplan et al., 2008; Pignolo et al., 2013）。

骨髄移植は、遺伝的に感受性の高いキメラ患者において正常の免疫系でさえ FOP のフレアアップを引き起こしたことから、効果的ではない。FOP の治療法を開発する研究は、ACVR1 受容体、ACVR1 リガンド、BMP 経路シグナリング、HO の骨化前の軟骨形成原基、および疾患活動性の炎症性トリガーを標的とした阻害に焦点を当てており、将来が期待される。レチノイドシグナル経路とレチノイン酸受容体ガンマ (RAR $\gamma$ ) アゴニストの活性化は軟骨形成と HO を阻害し、RAR $\gamma$  アゴニストであるパロパロテンは現在 FOP の FDA 承認臨床試験で検討されている。さらに、抗アクチビン A 抗体を用いた企業主導臨床試験が進行中である (Kaplan et al., 2017 でのレビュー)。FOP の臨床試験に関する情報は以下から得られる：

<http://www.clinicaltrials.gov/>

FOP の HO を除去すると、HO の著しい再発と拡大が伴うことが多い。関節拘縮の外科的解除は不成功に終わり、新たな外傷誘発性 HO のリスクが生じる。脊椎装具は効果的でなく、外科的介入は多くの合併症を伴う。予防的な歯科のアプローチが不可欠である。歯科治療では下顎ブロックと顎の伸展を避けるべきである。筋肉内注射、筋疲労および関節の他動的運動の回避に細心の注意を払うことが不可欠である。関節の可動性を維持するための理学療法は、病変を誘発または増悪させ害をもたらす可能性があるが、作業療法評価はしばしば役立つ。転倒、インフルエンザ、再発性肺感染症、および拘束性胸壁疾患の合併症の予防が重要である (Kaplan et al., 2008; Pignolo et al., 2013)。

## References

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291294, 2017

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews**. 10(S-2): 437-448, 2013

## N. FOP の予後

広範囲にわたる HO と重度の障害にもかかわらず、一部の患者は 70 歳代まで実りある生活を送る。しかし、ほとんどの患者は重度の拘束性胸壁疾患の心肺合併症から早期に死亡する (Kaplan, 2006; Kaplan, 2013)。

最近、FOP の臨床的ステージングのための概念的フレームワークを構築するツールが提案された。これらの FOP ステージング評価基準は、共通の機能的活動を行う能力に対する、(先天異常による) HO および亢進した関節機能障害の影響を評価する。したがって、ある病期から次の病期への機能喪失進行の遅延または欠如は、薬物試験の究極な有効性評価を意味する。この

フレームワークは、FOP 進行の予測ツールとしてだけでなく、治療的介入を実証する重要なツールとしても役立つ。究極的に、本臨床ステージングは、本分野にて、病態修飾治療が最も効果的であり得る病期でより早期に介入を行うための一助となる (Pignolo & Kaplan, 2018 でのレビュー)。

過去 10 年の間に、FOP の研究により、治療のための確かな遺伝子標的、分子標的および細胞標的が特定された。臨床試験が進行中であり、さらに多くの試験が実施される予定である。将来が期待される。

## References

Kaplan FS. The key to the closet is the key to the kingdom: a common lesson of rare diseases. **Orphan Disease Update** 24(3): 1-9, 2006

Kaplan FS. The skeleton in the closet. **Gene** 528: 7-11, 2013

Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 111-114, 2018

## O. FOP における治療評価の課題

FOP のフレアアップは散発的で予測不能であり、また、疾患進行度には大きな個人差がある。FOP の自然史に関するいくつかの大規模研究から特徴的な解剖学的パターンが示されているものの、FOP のフレアアップの発生、期間または重症度を予測することは不可能であることが認められている。FOP の希少性と予測不可能な疾患の性質により、治療的介入を評価することは非常に難しく、これは早くも 1918 年に Julius Rosenstirn により認識された事実である

(Rosenstirn, 1918) :

「本疾患は代謝失調のあらゆる種類の治療法と代替医療により攻撃された。その全ては、原著者によってのみ多かれ少なかれ際立った成功が観察され、それに続いた全ての者により完全な失敗が言明された。多くの場合、疾患の症状はしばしば自然に消失するため、(あらゆる治療の) 治療効果は無条件に是認されるべきではない。」

これらの言葉は 1 世紀前に書かれたときと同様に今日でも真実である。現在、有効性が証明された FOP に対する予防法または治療法はない。FOP 遺伝子の発見、および FOP の病理学・分子遺伝学の新たな理解により、FOP を確実に治療するための新しい薬理学的戦略が出てきている。現在、医師達は、医学的介入の可能性の増加に直面している。現在、FOP にこれらの薬剤を使用した臨床経験はほとんどが裏付けに乏しい (Kaplan et al., 2017)。

本報告書の次章では、FOP 患者の症状を管理するために使用されている主要な薬剤クラスをレビューする。それらの薬剤の使用における適応症と禁忌について、具体的な病態修飾薬と治療法が利用可能になるまでの見解を示す。

## References

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291294, 2017

Rosenstirn J. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. **Ann Surg** 68: 485-520, 591-637, 1918

## IV. 病理学および病態生理学に基づく FOP の治療

本報告書は、様々なクラスの症状修飾薬に関する著者らの経験および意見を反映しており、論争的となっている治療に関するガイドにしか過ぎないことを我々は強調する。全ての **FOP** 患者が共有する身体的特徴があるが、個々の患者には差異があり、本章で検討する薬剤または薬剤クラスの潜在的なベネフィットまたはリスクが変わり得る。特定の薬剤を使用するか否かの判断は、最終的には個々の患者とその医師に委ねられなければならない。

### A. はじめに

FOP の究極の治療は、疾患に関する細胞・分子病態生理学的な総合的知見に基づくものとなるであろう。現在の知見の簡単な概要を図 1 に示す。FOP の治療に関する最近のいくつかのレビューにて、一般的な背景の参考情報が提示されている (Kaplan et al., 2008; Pignolo et al., 2013; Kaplan et al., 2017) が、対症療法の最新のレビューに関心のある臨床医はこの報告を参照してほしい。

### References

Kaplan FS, LeMerrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 22: 191-205, 2008

Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291294, 2017

Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: diagnosis, management, and therapeutic horizons. In *Emerging Concepts in Pediatric Bone Disease*. **Pediatric Endocrinology Reviews** 10 (S-2): 437-448, 2013

### B. FOP における副腎皮質ステロイド

FOP フレアアップの経過で早期に副腎皮質ステロイドを使用する合理的な根拠は、主に、その強力な抗炎症作用 (Rhen & Cidlowski, 2005; Hapgood et al., 2016) と、FOP フレアアップにおける炎症性トリガーの重要性に関する新たな知見 (Kaplan et al., 2005; Kaplan et al., 2007; Yu et al., 2008; Kaplan et al., 2016) である。

FOP コミュニティからの幅広い好ましい事例的な報告は、フレアアップの最初の 24 時間以内に開始する高用量副腎皮質ステロイドによる 4 日間の短期コースが、疾患早期に見られる極度

の炎症および組織浮腫を軽減するのに有用である可能性を示唆している。500例を超える患者のFOPフレアアップの国際的研究では、198の治療が報告された。抗炎症薬が最も多かった。四肢のフレアアップの治療として短期間のグルココルチコイドが使用されたのは75%であった。グルココルチコイドが時折症状を改善したと報告したのは55%であった一方で、常に改善したと報告したのは31%であった。グルココルチコイドによりフレアアップが完全消失したことを報告したのはわずか12%であった。グルココルチコイド治療完了から1-7日以内のリバウンド症状を報告したのは43%であった (Pignolo et al., 2016)。FOPの異所性骨化 (HO) の過程は段階的に発現する。病期のごく早い時期では極度の炎症性浸潤の特徴が見られる (Shore & Kaplan, 2010)。副腎皮質ステロイドは複数の機序により炎症を抑制する (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015)。この病期がどれくらい続くかおよび副腎皮質ステロイドの使用期間についてはまだ解明が必要である。

副腎皮質ステロイドの使用は以下に制限されるべきである：

1. 下記でのフレアアップの極めて早期の対症療法
  - 主要な関節 (股関節等)
  - 顎
  - 顎下領域
2. 軟部組織の大損傷 (重度外傷) 後のフレアアップの予防
3. HOの可能性を低下させる可能性があるため、歯科手術、尿道下裂修復、虫垂切除等の緊急手術、待機的手術、大手術または小手術におけるフレアアップの予防 (周術期使用)。

頸部または体幹のフレアアップは長く持続し再発する性質があり、また同部位でのフレアアップの真の発症を評価するのは困難であるため、一般的に、頸部または体幹のフレアアップの対症療法に副腎皮質ステロイドを使用すべきではない。稀に、幼児期によく見られる再発性フレアアップの連鎖を断つために副腎皮質ステロイドの短期コースが行われることがある。しかし、副腎皮質ステロイド療法の中止後にフレアアップが急激に再発する傾向があるため、本治療法の実用性は広く受け入れられていない。

副腎皮質ステロイドは、主要な関節の動きに影響を与える新規フレアアップの最初の24時間以内に使用する場合や、軟部組織の大外傷後に予防的に使用する場合、または上記のように周術期に使用する場合、最も有効である。副腎皮質ステロイドの投与量は体重に依存する。

急性フレアアップに対するプレドニゾンの通常用量は、2mg/kg/日 (100mgまで) であり、1日1回、4日間を超えずに投与する (表1)。視床下部-下垂体-副腎系に対する抑制作用を最小限にするため、投薬は朝に行うべきである。ただし、一部の患者は、1日2回の投薬に対しより良好な忍容性を示すことがある。等価用量の他のステロイドを使用することも可能である。

あるいは、高用量静脈内副腎皮質ステロイドパルス療法が検討可能であるが、危険な副作用として高血圧が発現する可能性があるため、その監視のため患者を入院させて実施しなければならぬ (Sinha & Bagga, 2008、表 1)。

プレドニゾンを中心とする場合、フレアアップの間、対症的に非ステロイド性抗炎症薬または COX-2 阻害薬 (ロイコトリエン阻害薬との併用) を使用してもよい (表 1)。副腎抑制による慢性依存、および他のステロイド関連の副作用 (骨粗鬆症や医原性クッシング病等) が生じる可能性があるため、副腎皮質ステロイドは FOP の長期慢性治療として使用すべきでない。

副腎皮質ステロイドは、FOP の顎下部フレアアップの管理において重要な要素である。FOP 患者の顎下部腫脹は医療的緊急事態となりえ、重大な臨床的悪化を避けるための集中的な予防策が必要である。これらの対策には、顎下部フレアアップの早期発見、局所の徒手操作の回避、気道モニタリング、誤嚥予防、嚥下困難による栄養サポート、および副腎皮質ステロイドの使用が含まれる。顎下領域と顎のフレアアップには潜在的に危険な性質があるため、フレアアップの間または急性腫脹が治まるまで、副腎皮質ステロイドのやや長い使用が適切な漸減法とともに指示される可能性がある (Janoff et al., 1996)。

フレアアップは、過剰な使用および軟部組織の損傷から生じることが多い。重度軟部組織損傷後のフレアアップを予防するため、プレドニゾン (1-2mg/kg、経口、1 日 1 回、3-4 日間) が使用されることが多い。軽度の腫または挫傷の後には使用してはならない。歯科または外科処置には、指示に従いプレドニゾンを予防的に使用する。

患者にはフレアアップの初発徴候時または大外傷後に担当医に連絡することを奨励しているが、多くの患者は、緊急時用にプレドニゾンを自宅の手元に置いておくと安心する。この「pill in the pocket」のアプローチは実用性が高く安全で、緊急治療室および病院への受診の減少が認められている。

## References

Cruz-Topete D, Cidlowski JA. One hormone two actions: anti and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. **Neuroimmunomodulation** 22: 20-32, 2015

Hapgood JP, Avenat C, Moliki JM. Glucocorticoid-independent modulation of GF activity: Implications for immunotherapy. **Pharmacol Ther** 165: 93-113, 2016

Janoff HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016

Kaplan FS, Shore EM, Gupta R, Billings PC, Glaser DL, Pignolo RJ, Graf D, Kamoun M. Immunological features of fibrodysplasia ossificans progressiva and the dysregulated BMP4 Pathway. **Clin Rev Bone & Miner Metab** 3: 189-193, 2005

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Rhen T & Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. **N Engl J Med** 353: 1711-1723, 2005

Shore EM, Kaplan FS. Inherited human diseases of heterotopic bone formation. **Nat Rev Rheumatol** 6: 518-527, 2010

Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. **Indian J Pediatrics** 75:1057-1066, 2008.

van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Nobuhiro K, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, Bloch KD. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. **Nat Med** 14: 1363-1369, 2008

### C. FOP におけるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬および NSAID

選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬および非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は、FOP 症状の管理に役立つ可能性がある。

身体は「生理的」プロスタグランジンと「炎症性」プロスタグランジンの2種類のプロスタグランジンを生成する。生理的プロスタグランジンは、通常身体の多くの組織で生成され、代謝障害から胃等の臓器を保護する役割を果たす。炎症性プロスタグランジンは損傷に反応して生成され、組織の損傷と修復に対する炎症反応に大きな役割を果たす。アスピリン、イブプロフェンおよびインドメタシン等の従来の NSAID は、生理的および炎症性プロスタグランジンの両方の形成を阻害する。選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬は、主に炎症性プロスタグランジンを阻害し、全てではないがほとんどの生理的プロスタグランジンを比較的温存する (Katori & Majima, 2000; Van Ryn & Pairet, 2000)。

炎症性プロスタグランジンは、正所性および異所性骨の誘導において BMP とともに強力な共刺激分子であり (Weinreb et al. 1997; Jones et al. 1999; Convente et al., 2015)、FOP を有する

患者の尿で、特に FOP フレアアップ発現時に上昇する (Levitz et al., 1992)。これらの所見から、FOP 患者の炎症性プロスタグランジンのベースライン値を下げると、でたらめに活性化する ACVR1 が存在する場合でも HO の域値を上げることができることが示唆される。

整形外科文献の研究では、実験動物で炎症性プロスタグランジン血中濃度を下げると、HO の閾値が著しく上昇し、異所性骨の形成がより難しくなることが示されている (DiCesare et al. 1991)。股関節形成術を受ける患者での術前および術後の NSAID による治療は HO を予防する (Brunnerkreef et al., 2013; Joice et al., 2018)。

親薬物である NSAID と比較して、選択的 COX-2 阻害薬は、より低い胃腸リスクプロファイルを有する可能性がある。また、ほとんどの COX-2 阻害薬の半減期は、患者の服薬コンプライアンスを促し得る因子である 1 日 1 回または 2 回の投与レジメンに見合っている (Deeks et al. 2002)。

しかし、心血管疾患および脳血管疾患リスクが高い患者における COX-2 阻害薬の安全性について大きな懸念が提起されている (White et al. 2002; White et al. 2003; Grosser et al. 2017)。COX-2 活性は、炎症性プロスタグランジンの合成に必要なだが、特に心臓および脳での血管の健康と開存性に不可欠なプロスタグランジンであるプロスタサイクリンの合成も制御する。

全ての COX-2 阻害薬について懸念が提起されているが (Fitzgerald, 2004; Topol, 2004)、重篤な胃腸イベントを経験した心血管リスクの低い患者または重篤な胃腸イベントのリスクが高い患者 (急性フレアアップの治療のためにグルココルチコイドを間欠的に使用する必要がある FOP 患者等) には選択的 COX-2 阻害薬が依然として合理的な選択である。

現在、COX-2 阻害薬のセレコキシブ (Celebrex) およびエトリコキシブ (Arcoxia) は多くの国で入手可能であり、他の NSAID と比較して胃腸リスクが低い (Feng et al. 2018)。現在、小児集団におけるセレコキシブの安全性および薬物動態データが入手可能である (Stempak et al., 2002)。セレコキシブは、若年性特発性関節炎を有する患者で使用されている。米国での多施設医薬品安全性監視研究の結果では、非選択的 NSAID と比較したセレコキシブの安全性プロファイルは、最短 12 ヶ月の追跡時に良好であることが示された (Sobel et al. 2014)。

NSAID および選択的 COX-2 阻害薬の研究は、FOP 研究室から示されるプロスタグランジン産生、肥満細胞動員および血管新生因子放出に関する重要な結果と、FOP の重度の炎症性骨化前病変の病理学的所見とを統合する。全ての疾患と同様に、潜在的な治療法の相対的なリスクとベネフィットは、治療の根底にある疾患の潜在的なリスクと比較検討されなければならない (Hochberg, 2003)。

選択的 COX-2 阻害薬をめぐる論争全体を踏まえ、COX-1 と COX-2 の両方を非選択的に阻害する標準の NSAID は、小児および成人 FOP 患者の対症的管理で検討する選択肢として残る (表 1)。全ての NSAID の慢性的使用と同様に、重篤な消化管副作用 (特に胃腸出血) のリ

スクが生じる可能性があり、影響を受けやすい患者では特別な予防策が必要となる可能性がある。

最後に、COX-2 阻害薬または NSAID による慢性治療が FOP でのフレアアップを予防するというエビデンスはないが、副腎皮質ステロイドの適応でない場合、COX-2 阻害薬または経口/局所 NSAID はフレアアップおよび慢性関節症の対症的管理に有用な可能性がある。

## References

Brunnekreef J, Hoogervorst P, Ploegmakeijnen WH, Schreurs BW. Is etoricoxib effective in preventing heterotopic ossification after primary total hip arthroplasty? **International Orthopaedics (SICOT)** 37:583-587, 2013

Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, Kaplan FS, Shore EM. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders. **Curr Osteoporos Rep** 13:116-124, 2015

Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. **British Med J (Review)** 325(7365): 619, 2002

DiCesare PE, Nimni ME, Pen L, Yazdi M, Cheung DT. Effects of indomethacin on demineralized boneinduced heterotopic ossification in the rat. **J Orthop Res** 9: 855-861, 1999

Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. **PLoS ONE** 2018; 13(1): e0190798.

Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. **N Engl J Med** 351: 1709-1711, 2004

Grosser T, Ricciotti E, Fitzgerald GA. The cardiovascular pharmacology of non-steroidal antiinflammatory drugs. **Trends Pharmacol Sci** 38:733-748, 2017

Hochberg Mc. COX-2: where are we in 2003? Be strong and resolute: continue to use COX-2 selective inhibitors at recommended dosages in appropriate patients. **Arthritis Res Ther** 5:28-31, 2003

Joice M, Vasileiadis GI, Amanatullah DF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty. **Bone Joint J** 100-B: 915-922, 2018

Jones, MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. **Nature Med** 5: 1418-1423, 1999

Katori M, Majima M. Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. **Inflammation Res** 49: 367-392, 2000

Levitz CL, Cohen RB, Zasloff MA, Kaplan FS. The role of prostaglandins in bone formation. Abstracts from The First International Symposium on Fibrodysplasia Ossificans Progressiva, September 25-26, 1991, Philadelphia, Pennsylvania. **Calcif Tissue Int** 50: 385-388, 1992

Sobel RE, Lovell DJ, Brunner HI, Weiss JE, Morris PW, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety of celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in juvenile idiopathic arthritis: results of the phase 4 registry. **Pediatric Rheumatol Online J** 12: 29, 2014

Stempak D, Gammon J, Klein J, Koren G, Baruchel S. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children. **Clin Pharmacol Ther** 72: 490-497, 2002

Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. **N Engl J Med** 351:1707-1709, 2004

Van Ryn J, Pairet M: Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. **Inflammation Res** 48: 247-254, 1999

Weinreb M, Saponitsky I, Keila S. Systemic administration of an anabolic dose of PGE2 in young rats increases the osteogenic capacity of bone marrow. **Bone** 120: 521-526, 1997

White WB, Faich G, Borer JS, Makuch RW. Cardiovascular thrombotic events in arthritis trials of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib. **Am J Cardiol** 92: 411-418, 2003  
White WB, Faich G, Whelton A, Maurath C, Ridge NJ, Verburg KM, Geis GS, Lefkowitz JB. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase-2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. **Am J Cardiol** 89: 425-430, 2002

#### D. FOPにおける局所鎮痛薬

局所非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の潜在的な利点は、最初の全身吸収率が低い、全身性の副作用が少ない（胃腸毒性等）および疼痛部位に直接塗布できる等である（Asbill et al., 2014; Branvold & Carvalho, 2014）。筋骨格痛の治療にはいくつかの局所薬（ゲル、スプレーまたはクリーム）が利用可能である。急性軟部組織損傷の治療における治療反応、硬直の改善、可動性の制限および圧力と運動による疼痛の包括的評価等を用いて、利用可能な局所塗布薬3剤を比較した研究では、ケトプロフェンゲル（2.5%w/w）は、ピロキシカムゲル（0.5%w/w）よりも優れ、ジクロフェナクゲル（1%w/w）よりもわずかに優れていた（Patel and Leswell, 1996）。ケトプロフェンゲルには「冷却効果」も報告されている。直接比較試験においてこれらは1日3回塗布された。臨床研究では、局所NSAIDは急性疼痛に対し一般的に1日3回使用される。

FOPでは、急性疼痛および慢性疼痛のいずれもの訴えに局所NSAID（1日3-4回塗布）が事例的に使用されている。FOPの筋骨格系の訴えにケトプロフェンゲルを使用する場合、通常、5%配合ゲル製剤が初回に使用され、15-20%配合へと漸増の可能性はある。

他の局所薬には、パッチまたはゲルのリドカイン（いずれも 5%）等がある。局所リドカインは、局在が明瞭な神経障害性疼痛の患者に最も適している。唐辛子に由来するアルカロイドで一次求心性（感覚）ニューロンからサブスタンス P を枯渇させると考えられているカプサイシンクリームは、FOP の疼痛管理に理論上の利点があり得るが、臨床的経験は非常に限られており、奇異効果の懸念から非常に慎重な使用が求められている。

## References

Asbill S, Sweitzer SM, Spigener S, Romero-Sandoval A. Compounded pain formulations: what is the evidence? *Intl J Pharmaceutical Compounding* 18: 278-286, 2014

Branvold A & Carvalho M. Pain management therapy: the benefits of compounded transdermal pain medication. *J Gen Practice* 2:1-8, 2014

Patel RK, Leswell PF. Comparison of ketoprofen, piroxicam, and diclofenac gels in the treatment of acute soft-tissue injury in general practice. General Practice Study Group. *Clin Ther* 18:497-507, 1996.

## E. FOP における肥満細胞阻害薬

FOP フレアアップの最も典型的な特徴には、FOP の骨化前初期病変に特有な極度の筋肉浮腫、線維増殖および血管新生、ならびに周辺組織への病変の急速な広がりが見られる。病変は数時間のうちに現れることがあり、文字通り一晩で驚くべき大きさに達し得る。FOP 病変の突然の発現と急速な広がり、炎症性メディエーターのレパトリールおよび異常な結合組織創傷反応の関与を示唆しており、疾患過程の延長線上にある炎症性肥満細胞とそのメディエーターの潜在的な役割を示している。

肥満細胞は、身体の結合組織に存在する細胞であり、骨髄から発生する。肥満細胞は、最終分化細胞としてではなく前駆細胞として血液を循環して骨格筋を含む多くの組織に遊走し、その組織中で成熟し、外傷性または炎症性刺激によって誘発されるまで無害なままで存在する。肥満細胞は血管および神経の近くで見られる。正常な骨格筋では、肥満細胞は筋束の間の結合組織に非常にまばらに分布している。肥満細胞には非常に強力な化学物質顆粒が含まれており、それが周囲組織に放出されると浮腫、線維増殖および血管新生が誘発される。長年肥満細胞の役割は不明であったが、現在は組織修復と創傷治癒に重要な役割を果たすと考えられている（Kaplan, 2002）。

肥満細胞の動員および活性化不全の過程で重度の炎症反応が引き起こされる可能性がある。これは長年、蕁麻疹および喘息の症状をもたらす皮膚および肺における肥満細胞の活性化として認識されている。しかし、骨格筋などの身体の深部組織の肥満細胞についてはほとんど知られていない。肥満細胞は、特別な染色を使用して検出しない限り顕微鏡で容易に見ることはできない。肥満細胞は、内部免疫応答や外組織損傷等の無数の外的および内的刺激により刺激される。

肥満細胞には、ヒスタミン、ヘパリン、血管新生タンパク質、および損傷した組織の自らの修復を可能にさせるマトリックス分解酵素等の内容物を隔離する顆粒が含まれる。肥満細胞によって放出される強力な血管新生タンパク質には、塩基性線維芽細胞増殖因子、血管内皮増殖因子およびトランスフォーミング増殖因子 $\beta$ が含まれる。肥満細胞は、腫瘍壊死因子 $\alpha$ 、プロスタグランジンおよびロイコトリエン等の数々の炎症を引き起こす分子も放出する。これらの物質は肥満細胞から放出されると、炎症、免疫機能、血管新生、線維組織形成、細胞外組織のリモデリングおよび組織修復等の膨大な数の生物学的プロセスに影響を与える (Kaplan, 2002)。

FOPの骨化前初期病変に特有の極度の筋肉浮腫、線維増殖および血管新生、ならびに筋肉面から周辺組織への病変の急速な広がりから、FOPの過程における肥満細胞の潜在的な役割が示唆された。骨格筋に存在する肥満細胞についてはほとんど知られていないため、正常な骨格筋、疾患関与のないFOPの筋肉、FOP病変、炎症性および遺伝性筋疾患、および実験的に誘発したHOの動物モデルにおいて肥満細胞の分布に関する包括的な分析が行われた (Gannon et al., 2001)。

その研究の発見は驚くべきもので、予想外であった。炎症性肥満細胞の動員および活性化は、FOP病変の進行における全ての病期で認められた。これらのデータにて、FOP病変の病理における肥満細胞の重要な役割が立証された (Gannon et al., 2001)。

肥満細胞研究での所見および実験データに基き、以下の仮説が立てられた：

FOP患者での組織損傷は、マクロファージ、肥満細胞およびリンパ球を正常に見える骨格筋へと遊走させる。肥満細胞により放出されるメディエーターは、炎症性浮腫、線維化および血管新生のサイクルを刺激し、これは進行するFOP病変の前縁で増強される。筋組織内の反応性線維芽細胞は、肥満細胞のさらなる増殖およびフレアアップとして知られる疾患過程の自己持続的増大をもたらすタンパク質を生成する。最終的に、肥満細胞および結合組織前駆細胞によって放出されるトランスフォーミング増殖因子 $\beta$ は、リンパ球の動員および遊走を制限し、よって増大する病変の大きさと範囲を制限する一方で、線維増殖性病変の中心におけるACVR1/ALK2の内因性の過剰活性化は、軟骨内経路を介して病変を骨化へと導く。

FOP病変で肥満細胞の動員が観察されたことにより、それまで認識されていなかった、FOP病変の広がりを制限する抗肥満細胞療法を評価する新しい可能性が生じた。FOPのマウスモデルにて外傷後FOP病変の評価が行われ、TNF $\alpha$ 、IL1 $\beta$ およびIL6の炎症誘発性サイトカイン応答がマウスFOP病変およびマウスFOP肥満細胞で上昇および延長することが認められた。重要なことに、肥満細胞およびマクロファージの枯渇は、FOPマウスの損傷誘発性HOを著しく減弱させた (Convente et al, 2018)。

肥満細胞、マクロファージ、リンパ球、およびそれらに関連する炎症性メディエーターは、肥満細胞安定化薬、長時間作用型で鎮静作用のない抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン

阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬、c-kit チロシンキナーゼ阻害薬および COX-2 阻害薬の使用によっても減少する可能性がある。肥満細胞膜安定化薬は血管新生および走化性因子の放出を減少させる可能性がある一方で、抗ヒスタミン薬およびロイコトリエン阻害薬は放出されたメディエーターの下流での作用を減弱させる可能性がある (Simmons, 2004)。損傷誘発性恒常的活性型トランスジェニックマウスモデルから、クロモリンによる肥満細胞阻害により HO が劇的に減少した (Brennan et al, 2017)。クロモリンは、総肥満細胞数を著しく減少させ、骨化前の FOP 病変における脱顆粒および休止脱顆粒肥満細胞の数を特に減少させた。

c-kit チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブは、HO のアキレス腱損傷モデル (Werner et al, 2013) および FOP の損傷誘発性構成活性型トランスジェニックマウスモデル (Wang et al, 2016) にて、肥満細胞アポトーシスを誘発し、HO を減少させることが示されている。イマチニブは、重度の喘息において気道過敏性と肥満細胞数を減少させ (Cahill et al., 2017)、重症でしつこい FOP のフレアアップを軽減させることに成功した (Kaplan et al, 2018)。FOP でのこれらの薬剤の至適使用および潜在的な長期的有効性は現在不明である。

## References

Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. Mast cell inhibition as a therapeutic approach in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 259-266, 2017

Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376: 1911-1920, 2017.

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an *Acvr1*<sup>R206H</sup> mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

Gannon FH, Glaser D, Caron R, Thompson LDR, Shore EM, Kaplan FS. Mast cell involvement in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Hum Pathol** 32: 842-848, 2001

Kaplan AP. Chronic urticaria and angioedema. **N Engl J Med** 346:175-179, 2002      Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018.

Simmons FER. Advances in H<sub>1</sub> antihistamines. **N Engl J Med** 351: 2203-2217, 2004

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016.

Werner CM, Zimmermann SM, Wurgler-Hauri CC, et al. Use of imatinib in the prevention of heterotopic ossification. *HSS J* 9: 166–170, 2013.

## F. FOP におけるビスホスホネート系薬

ビスホスホネート系薬は、骨のリモデリングに大きな作用をもたらし、破骨細胞の寿命を短縮させることにより主要な作用を発揮する強力な薬剤群である。したがって、ビスホスホネート系薬は、骨吸収が骨形成を上回る多くの骨疾患（ステロイド誘発性骨粗鬆症、特発性骨粗鬆症、骨形成不全症、パジェット病、線維性骨異形成症および骨癌等の疾患）の治療に成人および小児で広く使用されている（Orcel & Beaudreuil, 2002; Nogginuera et al., 2003; Chen & Sambrook, 2012; Baroncelli & Bertelloni, 2014）。

さらに、ビスホスホネート系薬は、裏付けはないが FOP でのフレアアップの対症的管理で実験的に使用されている。最初に臨床的に使用されたビスホスホネート系薬であるエチドロン酸塩は、高用量で投与されると新規に形成される軟骨および骨タンパクの石灰化を強力に阻害し、FOP およびその他の HO 障害の治療薬の可能性として提案された。エチドロン酸塩は、高用量で骨石灰化に対する阻害効果および骨化阻害の可能性を有したため、FOP での研究が行われた（Brantus & Meunier, 1998）。残念ながら、エチドロン酸塩の長期高用量使用は、骨軟化症（軟骨）を引き起こし、「第二の骨格」の異所性骨だけでなく骨格系全体に骨化障害を引き起こした。したがって、その有用性は限定的である。

エチドロン酸塩とは異なり、より新規のアミノビスホスホネート系薬は、石灰化の阻害または骨軟化症の原因となるほどの作用はない。2005 年に Schuetz らは、既存の HO を有し異所性骨切除の手術を受ける高リスク患者において、高用量アミノビスホスホネート系薬が HO の再発予防に一般的に有益であることを報告した。報告された患者 5 例のうち 1 例は FOP を有していた（Schuetz et al., 2005）。

より新規のアミノビスホスホネート系薬は、FOP の治療抵抗性フレアアップに対する補助的な対症療法として長年十分な裏付けなしに使用されてきた。過去 15 年にわたり、FOP コミュニティの多くの患者は、特に長引くまたはコルチコステロイドに反応しなかった治療抵抗性フレアアップの症状緩和のために、パミドロン酸塩を経験的に使用してきた。事例的ではあるが、約 4 分の 3 はフレアアップの症状と徴候の急速な改善を示し、4 分の 1 はフレアアップの症状と徴候の改善が見られない（F. Kaplan、個人観察）。

重要なことに、静脈内アミノビスホスホネート系薬で治療されたいずれの患者においても、その後のフレアアップの発現に対する保護作用は無さそうである。これらの事例的な患者報告は科学的に妥当ではないが、比較対照臨床研究でさらに厳格に科学的探究を行う必要性を強く示す重要な事例的観察である。

FOP フレアアップの補助的対症療法で使用されるビスホスホネート系薬のプロトコルは、患者間でわずかに異なる（年齢、体重および関与部位による）が、一般的には類似している。最もよく使用されるプロトコルは、V章の薬剤クラス（表1）にまとめられている。

低カルシウム血症は静脈内パミドロン酸塩またはあらゆるアミノビスホスホネート系薬の使用で禁忌であるため、全ての患者で治療前に血清カルシウムを監視し正常範囲内にあることが確認されている（Rosen & Brown, 2003）。治療中および治療後、全ての患者は連日適切な経口カルシウムおよびビタミンD補給を受けた。ベースラインの血清カルシウム、リン酸塩、アルブミン、アルカリホスファターゼ、25-ヒドロキシビタミンD、BUN、クレアチニンおよび全血球計算（CBC）も測定すべきである。

治療日程は、静脈内アミノビスホスホネート系薬が使用されてきた小児および青年の中で知られている最も大きな集団である、骨形成不全症を有する小児および青年患者のための既報のガイドラインが基になっている（Rauch et al., 2002; Falk et al., 2003; Rauch et al., 2003; DiMeglio & Peacock 2006）。ゾレドロン酸塩は使用されてきたが、幼児における効力と副作用の懸念があることからFOPではより長期的なパミドロン酸塩への曝露が好まれる（George et al, 2015）。これらの小児での治療から、FOPのプロトコルおよび安全性データを推定することができた。

2歳から3歳の患児では、用量0.75mg/kg/日のパミドロン酸塩を連続3日間、各日4-5時間緩徐静脈内注入した。3歳超の患児では、用量1.0mg/kg/日のパミドロン酸塩を3日間、各日4-5時間緩徐静脈内注入し、1日最大用量60mgとした。治療の第1サイクルの初日には半用量を投与した。より少ないパミドロン酸塩総用量（2日目および3日目は記載された用量の1/2）および大幅に長い注入時間（8-10時間）が事例的に報告されており、その忍容性は高い。3日間の治療サイクルは、治療抵抗性フレアアップの発現時にのみ繰り返されるべきであり、年に4回を超えてはならない。別の方法としては、パミドロン酸塩の静脈内投与を約1週間間隔で行い、その間に患者に医学的な反応が見られるかの評価を行う。多くの場合2回の投与で十分であることが示されている。パミドロン酸塩は、フレアアップの治療に日常的に使用すべきではない。主に、他の対症療法が失敗したフレアアップの補助療法として使用すべきである。

パミドロン酸塩は、以下の表に従って生理食塩液で希釈すべきである（F.H. Glorieux（Shriner小児病院、モントリオール）の厚意によるガイドライン）：

パミドロン酸塩 (mg)	生理食塩液 (ml)	ml/時間
0-5	50	15
5.1-10	100	30
10.1-15	150	45
15.1-25	250	75
25.1-50	500	150
50.1-60	600	180

パミドロン酸塩の最大濃度は0.1mg/mlとするべきである。総用量の送達を確実にするため、注入の最後にIVチューブをフラッシュ洗浄すべきである。

FOP患者における静脈内パミドロン酸塩注入の副作用は、インフルエンザ様症状（発熱、悪寒および筋肉痛）等であった。これらの症状は、アセトアミノフェンによる前治療によって軽減できることが多い。患者1例でテタニー（パミドロン酸塩による改善治療前の血中ビタミンD低値によるコントロール不能な筋肉収縮）が発現し、1例で静脈内注入部位での末梢静脈炎（静脈の炎症）が発現し入院で静脈内抗生物質治療が必要となった。

既報の症例報告では、2年にわたり3週間ごとに60mgの静脈内パミドロン酸塩で治療された患児での医原性大理石骨病の発症が記録されている。患児はFOPを有さず、報告された累積投与量は、骨格疾患におけるパミドロン酸塩の使用に関する既報の推奨量をはるかに上回っていた（Whyte et al., 2003）。

ビスホスホネート系薬にはいくつかの重要な、稀ではあるが重篤な合併症があり（顎骨壊死（ONJ）および低エネルギー大腿骨骨折）、注意が必要である。以下の参考文献には、これらの稀ではあるが重篤な合併症の詳細なレビューが掲載されている（Bilezikian, 2006; Black et al., 2010; Khosla et al., 2007; Shane et al., 2010; Vargas-Franco et al., 2018）。

ビスホスホネート系薬は半減期が長く、注入後何年も骨格内に留まることができる。出産の可能性のある女性において、将来の妊娠での胎児に対するビスホスホネート系薬曝露のリスクは不明である。

最近の研究で、破骨細胞の阻害はFOPに関連する変異が促進するHOに影響を与えないことが示された（Kawao et al., 2016）ため、HOに対するアミノビスホスホネート系薬の影響は、もしあるとすると、抗破骨細胞活性によるものではなく、他のまだよく探究されていない機序によるものである。もしもアミノビスホスホネート系薬がFOPフレアアップの治療に真の利益をもたらすならば、同薬剤が正所性の骨格でその有益な作用を引き出すための、破骨細胞阻害の作用機序とは大いに異なる非常に簡潔な作用機序があるに違いない。

HOの誘因としての炎症細胞の役割の研究は非常に興味深い。Kanらは、HOのBMP4トランスジェニックマウスモデルで、全身に送達されたビスホスホネート系薬が単球を強力かつ特異的に阻害し、外傷誘発性HOを大幅に阻害することを示した (Kan et al., 2009)。

静脈内アミノビスホスホネート系薬は、循環血液中のマクロファージおよび様々なリンパ球亜集団を調節することも示されており、インフルエンザ様症状を引き起こす用量関連副作用の原因となる可能性がある。BMP4誘発性FOP様病変およびFOP病変自体のいずれでも見られる骨格筋への早期リンパ球浸潤および単球浸潤に、アミノビスホスホネート系薬が影響を及ぼす可能性を除外することはまだできていない。また、アミノビスホスホネート系薬は、そのようにFOPの自然免疫系の応答において重要な役割を担う単球およびマクロファージの代謝活性を直接的に阻害する可能性が高い (Convente et al., 2018)。

いくつかの研究でさらなるヒントが示されている。これらの研究は、アミノビスホスホネート系薬の強力な抗血管新生作用について、骨転移のある癌患者で血清中の血管内皮増殖因子 (VEGF) 濃度および塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) 濃度を低下させることにより立証している (Santini et al., 2002; Wood et al., 2002)。アミノビスホスホネート系薬は、複数のプレニル化依存性シグナル経路の抑制を通じて、内皮細胞の接着、遊走および生存を阻害するという有力なエビデンスが得られている (Hasmim et al., 2007)。他の独立した研究では、アミノビスホスホネート系薬が内皮細胞の分化を阻害することによる強力な抗血管新生特性を有することが示されている (Yamada et al., 2009)。まとめると、これらのデータから、アミノビスホスホネート系薬が強力な抗血管新生薬となる可能性があることが強く示唆される。

アミノビスホスホネート系薬がFOP病変に影響を及ぼし得る他の潜在的機序に、急速に分裂する細胞集団の増殖に対する直接的な阻害がある。この作用は、*in vitro*での癌細胞に対するアミノビスホスホネート系薬の作用を検討した研究で示された (Tassone et al., 2000; Green, 2003)。パミドロン酸塩およびゾレドロン酸塩がFOPの初期病変にて単一または複数の種類の細胞に影響を及ぼす可能性がある。別の研究では (Idris et al., 2008)、最近、アミノビスホスホネート系薬が*in vitro*で骨芽細胞のアポトーシスを引き起こし、骨結節形成を阻害することが示され、したがって、アミノビスホスホネート系薬は、FOPでみられるような、特に初期の骨結節において、骨芽細胞能を阻害する直接的作用を有する可能性があることが示唆される。

ビスホスホネート系薬がフレアアップに効果があるかどうかは不明のままであるが、事例的ではあるが一部の患者のフレア症状を軽減するようである。全ての薬剤と同様に、リスクとベネフィットを慎重に評価する必要がある。*in vitro*および*in vivo*の厳密な比較対照研究およびプラセボ対照臨床試験のみが、これらの可能性を確実に解明し、単一または複数のアミノビスホスホネート系薬がFOP治療において有益な役割を果たし得るかを判断するための確かな合理的基盤を示すことができる。

もちろん、静脈内アミノビスホスホネート系薬は、FOP患者でよく見られる問題であるステロイド関連骨喪失の予防および治療に適応がある (Nogginuera et al., 2003; Staa et al., 2003; Chen & Sambrook, 2012; Baroncelli & Bertelloni, 2014; Buckley & Humphrey, 2018)。歯科医は、ビスホスホネート系薬の使用歴を認識しておくべきである。

RANK リガンドに対するモノクローナル抗体であるデノスマブは骨粗鬆症およびいくつかの癌の治療に承認されている強力な抗骨吸収薬であることに注目されたい。我々を知る限り、デノスマブの使用はFOP患者で用いられておらず、現時点では推奨されない。

## References

Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. **Horm Res Paediatr** 82: 290-302, 2014

Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw – do bisphosphonates pose a risk? **N Engl J Med** 355: 2278-2281, 2006

Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg, Cauley J, Leung PC, Boonen S, Santora A, de Papp A, Bauer DC. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. **N Engl J Med** 362: 1761-1771, 2010

Brantus JF, Meunier PJ. Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 117-120, 1998

Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. **New Engl J Med** 379: 2547-2556, 2018

Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. **Nat Rev Endocrinol** 8:81-91, 2012

Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, Kaplan FS, Shore EM. Depletion of Mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an ACVR1 (R206H) mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 33: 269-282, 2018

DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. **J Bone Miner Res** 21: 132-140, 2006

Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, DeCaro KR, Bohach D, Gibson KS, Warman ML. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. **Pediatrics** 111: 573-578, 2003

George S, Weber DR, Kaplan P, Hummel K, Monk HM, Levine MA. Short-term safety of zoledronic acid in young patients with bone disorders: an extensive institutional experience. **J Clin Endocrinol Metab** 100: 4163-4171, 2015.

Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. **Cancer** 97 (supplement): 840-847, 2003

- Hasmim M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. **J Throm Haemost** 5: 166-173, 2007
- Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. **Calcif Tissue Int** 82: 191-201, 2008
- Kan L, Liu Y, McGuire TL, Berger DM, Awatramani RB, Dymecki SM Kessler JA. Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. **Stem Cells** 27: 150-156, 2009
- Kawao N, Yano M, Tamura Y, Okumoto K, Okada K, Kaji H. Role of osteoclasts in heterotopic ossification enhanced by fibrodysplasia ossificans progressiva-related activin-like kinase 2 mutation in mice. **J Bone Miner Metab** 34: 517-525, 2016
- Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of The American Society for Bone and Mineral Research. **J Bone Miner Res** 22: 1479-1491, 2007
- Nogginuera A, Ros JB, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, Gonzalez E. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. **J Pediatr Endocrinol Metab** 16: 529-536, 2003
- Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone disease other than osteoporosis. **Joint Bone Spine** 69: 19-27, 2002
- Rauch F, Plotkin H, Zeitlin L, Glorieux FH. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta: effect of intravenous pamidronate therapy. **J Bone Miner Res** 18: 610-614, 2003
- Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. **J Clin Invest** 110: 1293-1299, 2002
- Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. **N Engl J Med** 348: 1503-1504, 2003
- Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, Salerno A, Denaro V, Tonini G. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. **Clin Cancer Res** 8: 1080-1084, 2002
- Schuetz P, Mueller B, Christ-Crain M, Dick W, Haas H. Amino-bisphosphonates in heterotopic ossification: first experience in five consecutive cases. **Spinal Cord** 43: 604-610, 2005
- Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. **N Engl J Med** 362: 1825-1827, 2010

Staa TPV, Cooper C, Leufkens HGM, Bishop N. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. **J Bone Miner Res** 18: 913-918, 2003

Tassone P, Forciniti, S, Galea E, Morrone G, Turco MC, Martinelli V, Tagliaferri P, Venuta S. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines. **Leukemia** 14: 841-844, 2000

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 349: 457-463, 2003

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Therap** 302: 1055-1061, 2002

Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, Tsuchiya T, Yoneyama S, Asakage M, Okaji Y, Nishikawa T, Tanaka J, Takahashi K, Nagawa H. Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. **J Surg Res** 151: 115-120, 2009

Vargas-Franco JW, Castaneda B, Rédiní F, Gómez DF, Heymann D, Lézot F. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? **J Cell Physiol** 233: 5696-5715, 2018

## G. FOP におけるイマチニブ

繰り返すフレアアップ、持続的な不快感、および幼児期における進行性の体幹の可動性喪失は、FOP の対症的管理に特別な課題を投じる。現在、この問題に対する適切な解決策はない。研究により、FOP 治療での潜在的標的が複数特定されており、臨床試験での検証のために新薬候補が開発されている。補完的なアプローチでは、FOP で定義される標的に対して再利用できるだろう承認済み薬剤の特定が試されている。

そのような薬剤の 1 つは、もともと慢性骨髄性白血病 (CML) 患者で使用するために開発されたチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブメシル酸塩である。イマチニブは、FOP フレアアップ初期の低酸素期および炎症期に関与する複数の標的 (HIF1- $\alpha$ 、PDGFR $\alpha$ 、cKIT および複数の MAP キナーゼ等) を攻撃する望ましい作用を有する (Cahill et al., 2017; Galli, 2017)。特に、イマチニブは全身性肥満細胞症の治療に有効であり、HO の形成に関与する複数の炎症性タンパクを阻害する。したがって、イマチニブには FOP の主要な治療標的に影響を及ぼす可能性がある。

イマチニブは、有力な生物学的根拠、強固な前臨床データ、および良好な安全性プロファイルに基づき、標準治療レジメンに反応を示さなかった、主に体幹に持続的な FOP フレアアップを呈した患児 7 例に対して臨床試験外で適応外処方されたことがある (Wang et al., 2016; Kaplan et al., 2018)。患児全 7 例は、コルチコステロイド、非ステロイド性抗炎症薬、クロモリンまた

は静脈内ビスホスホネート系薬等の FOP の症状を管理するために使用される標準薬物療法に持続的な症候性反応を示さなかった患者であった。

FOP に対するイマチニブの適応外使用の相対的なリスクとベネフィットに関する詳細な話し合いを患児の親と行った後、患児全 7 例を、イマチニブ療法の検討のため小児血液科・腫瘍科医または小児リウマチ専門医に紹介した。親には、イマチニブの使用は適応外であり、臨床研究の一部ではないことを伝えた。また親に、進捗を臨床的に監視すること、および X 線撮影は定期的に行わないことも伝えた。

これらの症例の報告では、イマチニブを投与した患児 6 例で、薬剤の良好な忍容性と、全体的なフレアアップの強度の低減が示されている。さらに、イマチニブを連日投与できた患児全 6 例の親は、数週間の使用後に主観的なフレアアップの強度が低減したことを認めた (Kaplan et al., 2018)。

希少疾患の臨床試験では、通常、一度に単一の標的と単一の潜在的治療薬に焦点を当てる。しかし、実臨床における臨床診療では、特に他に利用できる選択肢がない場合に、症候性疾患の管理での柔軟性が緊急に求められる。ある疾患に対し承認された医薬品は、別の疾患に対する標的外の作用を有する可能性があるため、例外的な適応外使用に適している。そのような薬剤の初期の事例的経験は、将来の臨床試験で監視するに値するエンドポイントとしての有用なパラメータを示唆する可能性がある。

現在、イマチニブが FOP のフレアアップを予防または改善するという決定的なエビデンスはない。しかし、初期の臨床的観察は、コントロールできていない FOP のフレアアップを有する小児を対象とするイマチニブの臨床試験の実施を支持するものである (Kaplan et al., 2018)。

## References

Cahill KN, Katz HR, Cui J, Lai J, Kazani S, Crosby-Thompson A, Garofalo D, Castro M, Jarjour N, DiMango E, Erzurum S, Trevor JL, Shenoy K, Chinchilli VM, Wechsler ME, Laidlaw TM, Boyce JA, Israel E. KIT Inhibition by Imatinib in Patients with Severe Refractory Asthma. **N Engl J Med** 376:1911-1920, 2017

Galli SJ. Mast Cells and KIT as Potential Therapeutic Targets in Severe Asthma. **N Engl J Med** 376:1983-1984, 2017

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018

Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangivani L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-1665, 2016

## H. FOP における筋弛緩薬

初期の FOP フレアアップは、肥満細胞、マクロファージおよびリンパ球の骨格筋への極端な浸潤に関連しており、局所的に損傷または壊死した骨格筋領域内において極度の炎症性変化を伴うことが多い。したがって、病変周囲の比較的健康的な骨格筋領域では、筋痙縮および線維短縮につながる可能性のある代謝変化が起こりやすい。シクロベンザプリン (Flexeril)、メタキサロン (Skelaxin) またはバクロフェン (リオレサル) 等の筋弛緩薬の慎重な短期的な使用は、FOP 病変が進行する状況でも筋痙縮を軽減し、より機能的な活動性を維持するのに役立つ可能性がある (Glaser & Kaplan, 2005)。これは、特に四肢における痛みを伴うフレアアップで期待できる。フレアアップのエピソードの合間に筋弛緩薬を慢性的に使用することは、複数の薬物相互作用および中枢神経系 (抑うつ) 作用の理由から勧められない。いくつかの筋弛緩薬 (バクロフェン等) は副作用の回避のため緩やかな漸減が必要であり、またその他 (シクロベンザプリン等) は最大 2-3 週間の短期間しか使用できないため、投薬スケジュールに対する細心の注意が重要である。

### References

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 243-250, 2005

## I. FOP における化学療法薬および放射線療法

FOP の確定診断は、FOP が希少であることと、軟部組織の腫瘍様の腫脹と第 1 趾の先天性奇形が関連付けられないことから、遅れることが多い。その結果、多くの FOP 患児は、様々な良性または悪性疾患に誤診される。したがって、多くの FOP 患児が、FOP の確定診断が下される前に不必要な化学療法、危険な外科的切除、および有害な放射線療法で治療されていることは、驚くことではない。もしも放射線療法またはいずれかの化学療法薬が FOP の自然史を変えるのに役立ったのであれば、遡及的に言及することが重要であろう。放射線療法またはいずれかの標準化学療法薬 (アクチノマイシン、アドリアマイシン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イホスファミド、メトトレキサート、リツキシマブ、TNF- $\alpha$  阻害薬、ビンブラスチン、ビンクリスチンおよびその他) が、FOP 患者に有用であったとの有力な事例的エビデンスはこれまでにない。実際、これらの薬剤の多くは有害な長期的副作用を引き起こした。したがって、これらの治療法の使用は FOP の治療において禁忌である (Glaser & Kaplan, 2005; Kaplan et al., 2008)。

### References

Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab* 3: 243-250. 2005

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM.

## J. FOP における骨髄移植

骨髄由来幹細胞は、FOP の異所性骨形成での関与が指摘されている (Kaplan et al., 2007 でのレビュー)。骨髄移植による骨髄由来幹細胞の置換が、FOP の有望な治療として示唆されている。しかし、異所性骨の形成に対する骨髄由来幹細胞の明確な寄与は不明のままである。併発する再生不良性貧血の治療のために 25 年前に骨髄移植を受けた FOP 患者について慎重な臨床的観察が行われた。FOP 患者の骨髄と正常なドナーからの骨髄との置き換えにより、致命的な骨髄疾患は治癒したが、さらなる HEO と FOP の進行を予防するには十分ではなかった。しかし、急性免疫除去と長期免疫抑制は患者の FOP の活動性を和らげた (Kaplan et al., 2007)。

マウスでの補足的移植研究で、骨髄由来の血液細胞は、BMP4 誘導性骨形成の初期の炎症期および晩期の骨髄再増殖期に寄与したが、FOP 様病変の線維増殖期、軟骨形成期または骨形成期では存在しなかった (Kaplan et al., 2007)。

総合すると、これらの所見は骨髄移植が患者の FOP を治癒させなかったことを示し、これは骨髄からの造血細胞が FOP 病変を形成する細胞の源ではなかったためである可能性が最も高い。しかし、正常な骨髄由来細胞でさえ、遺伝的に感受性の高い患者の HO を刺激することができた (Kaplan et al., 2007)。この所見は FOP マウスモデルにおける最近の遺伝学的実験および骨髄移植研究で実証されている (Chakkalakal et al., 2016; Dey et al., 2016) が、依然として、非造血系由来の常在組織マクロファージの集団がトリガーである可能性があると考えられている。

これらの所見は、研究分野における非常に大きな関心であり、臨床的重要性も極めて高く、一人の患者の慎重な観察から多くを学ぶことができることを示す強力な例でもある。また、それらの所見は、FOP フレアアップの引き金としての免疫系の重要性も示している。しかし、現時点では、強力な免疫抑制薬の一般的な使用は FOP の日常的な管理では推奨されておらず、FOP コミュニティに広く適用された場合、非常に危険であり、生命を脅かす可能性があるだろう。現在 (および適切な動物モデルでさらなる研究が行われるまで)、本国際コンソーシアムは、FOP の管理において免疫抑制薬の慢性使用を行わないことを推奨している。

## References

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res* 31:1666-1675, 2016

Dey D, Bagarova J, Hatsell SJ, Armstrong KA, Huang L, Ermann J, Vonner AJ, Shen Y, Mohedas AH, Lee A, Eekhoff EM, van Schie A, Demay MB, Keller C, Wagers AJ, Economides AN, Yu PB. Two tissue-resident progenitor lineages drive distinct phenotypes of heterotopic ossification. **Sci Transl Med** 2016 Nov 23;8(366):366ra163.

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. **J Bone Joint Surg Am** 89: 347-357, 2007

### K. FOP におけるその他の薬剤および治療法

血管新生阻害薬、カルシウム結合薬、コルヒチン、フルオロキノロン系抗生物質、ミネラル化阻害薬、PPAR- $\gamma$  アゴニスト、TNF- $\alpha$  阻害薬およびワルファリンの慢性使用は、事例的に述べられているか、不満足なまたはあいまいな結果として報告されている (Moore et al., 1986; Bocciardi & Ravazzolo R, 2010; Gatti et al., 2010; Kaplan et al., 2010)。現時点では、これらの薬剤や治療法の使用は是認できない。

FOP 患者 1 例で顎顔面手術が報告されており、これは、HO の再発にもかかわらず生活の質の観点から患者にとって有益であった。顎手術後の HO の再発リスクは 100% であり、顎手術を行わないことが強く勧められ、医学的な管理臭いって最後の選択である (Eekhoff et al., 2017)。

FOP 患者で異所性骨の外科的切除に成功した症例報告が 1 件あるが、同様の試みから犠牲者もでているので、そのような治療法は推奨されない (Benetos et al., 2006)。

### References

Benetos IS, Mavrogenis AF, Themistocleous GS, Kanellopoulos AD, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Optimal treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with surgical excision of heterotopic bone, indomethacin, and irradiation. **J Surg Orthop Adv** 15: 99-104, 2006

Bocciardi R, Ravazzolo R. Is there a biological basis for treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva with rosiglitazone? Potential benefits and undesired effects. **PPAR Res** 2010;2010:541927. doi: 10.1155/2010/541927. Epub 2010 Jun 16.

Eekhoff EMW, Netelenbos JC, de Graaf P, Hoebink M, Bravenboer N, Micha D, Pals G, de Vries TJ, Lammertsma AA, Raijmakers PG, van Es RJ. Flare-Up After Maxillofacial Surgery in a Patient With Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: An [ $^{18}\text{F}$ ]-NaF PET/CT Study and a Systematic Review. **JBMR Plus** 2:55-58, 2017

Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Silvano A. Rosiglitazone therapy is associated with major clinical improvements in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Miner Res** 25:1460-1462, 2010

Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Viewing FOP through rosi-colored glasses. **J Bone Miner Res** 25: 2295-2296, 2010

Moore, SE, Jump A, Smiley JD. Effect of warfarin sodium therapy on excretion of 4-carboxy-L-glutamic acid in scleroderma, dermatomyositis, and myositis ossificans progressiva. **Arthritis Rheum** 29: 344351, 1986

## L. FOPにおける決定的な治療標的

「BMP がどのように作用するかについて多くのことが発見されたため、BMP 経路の一部を遮断し、それによりひどい悪夢のような疾患の進行を防ぐ薬剤を開発することができるかもしれない。」

- Brigid Hogan (Roush, 1996)

FOP 研究の究極の目標は、疾患の進行を予防、停止または逆転さえさせる治療の開発である。より一般的なあらゆる型の HO と同様に、FOP での HO の予防と治療は最終的に、誘導性シグナル経路の妨害、炎症性トリガーの抑制、標的組織における関連する骨前駆細胞の変換および／または異所性骨形成の誘導を減らすための組織環境の修正という 4 つの方法のうち少なくとも 1 つに基づくものとなる。

全ての古典的特徴を有する罹患者での、FOP を引き起こす再起ヘテロ接合性ミスセンス変異の同定により、特定の薬剤標的および重要なシグナル経路への介入の合理的な根拠が得られる。FOP 遺伝子の発見により、ACVR1 が FOP 治療の薬剤標的になり得ることが特定された (Shore et al., 2006)。FOP で BMP シグナリングを阻害する妥当な治療戦略には、抑制 RNA 技術 (Kaplan et al., 2012)、ACVR1 に対するモノクローナル抗体 (Kaplan et al., 2017)、ACVR1 の低分子選択的シグナル伝達阻害薬 (STI) (Hong et al., 2009; Kaplan et al., 2017)、炎症性トリガーおよび骨前駆細胞に対する低分子シグナル伝達阻害薬 (Kaplan et al., 2018)、HO の前軟骨形成の原基で ACVR1 シグナリングを標的とするレチノイン酸受容体  $\gamma$  (RAR $\gamma$ ) アゴニスト (Shimono et al., 2011; Chakkalakal et al., 2016; Kaplan & Shore, 2011)、変異体 ACVR1 を活性化するアクチビン A に対する抗体 (Hatsell et al., 2015; Hino et al., 2016; Kaplan et al., 2016) および HIF1- $\alpha$  および mTOR シグナリングの阻害 (Wang et al., 2016; Hino et al., 2017) 等がある。

最近、FOP の新規および緊急に必要な治療法の臨床試験に多大な関心が寄せられている。FOP に苦しむ患者の臨床診療および臨床研究のベストプラクティスに関する統合的かつ協調的な助言を提示するため、2016 年に FOP 国際臨床評議会 (ICC) が設立された。ICC の臨床試験委員会は、FOP コミュニティの具体的かつ固有のニーズを網羅する重要な注意事項 (ICC 全体によって承認された注意事項) の明確なリストを作成した。これらの注意事項は、臨床試験での FOP 患者の安全性の確保を手助けするための基盤を提示することにより、確かな臨床試験を開発および実行するための既存のプロトコルを補う (Hsiao et al., 2018)。

これらの治療法または治療法の組み合わせのどれが最も有効であるかを判断するのは時期尚早であり、全てが前臨床および／または臨床研究で集中的に研究されている

([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov))。FOPにおける現在の世界的な共同研究の取り組みの多くはこの研究分野に焦点を当てており、研究と進捗の詳細な説明は、第27回FOP共同研究プロジェクト年次報告書 (Kaplan, Al Mukaddam, Shore et al., 2018) および最近のレビューで見ることができる。

## References

Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, Zhang D, Economides AN, Kaplan FS, Pacifici M, Iwamoto M, Shore EM. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1 (R206H) fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. **J Bone Miner Res** 31:1666-1675, 2016

Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, Huang L, Kim HJ, Wang L, Wen X, Nannuru KC, Jimenez J, Xie L, Das N, Makhoul G, Chernomorsky R, D'Ambrosio D, Corpina RA, Schoenherr CJ, Feeley K, Yu PB, Yancopoulos GD, Murphy AJ, Economides AN. ACVR1(R206H) receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. **Sci Transl Med** 7(303)ra137, 2015

Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, Jin Y, Kawakami K, Yamada Y, Ohta A, Toguchida J, Ikeya M. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Clin Invest** 127: 3339-3352, 2017

Hino K, Ikeya M, Horigome K, Matsumoto Y, Ebise H, Nishio M, Sekiguchi K, Shibata M, Nagata S, Matsuda S, Toguchida J. Neofunction of ACVR1 in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Proc Natl Acad Sci USA** 112: 15438-15443, 2015

Hong CC, Yu PB, Application of small molecules BMP inhibitors in physiology and disease. **Cytokines Growth Factor Rev** 20: 409-418, 2009

Hsiao EC, Di Rocco M, Cali A, Zasloff M, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Grunwald Z, Netelenbos C, Keen R, Baujat G, Brown MA, Cho TJ, De Cunto C, Delai P, Haga N, Morhart R, Scott C, Zhang K, Diecidue RJ, Friedman CS, Kaplan FS, Eekhoff EMW. Special considerations for clinical trials in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Br J Clin Pharmacol** 2018 Oct 3. doi: 10.1111/bcp.13777 [Epub ahead of print]

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Shore EM. Twenty Seventh Annual Report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project. **IFOPA Website** ([www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)). Fall, 2018.

Kaplan FS, Andolina JR, Adamson PC, Teachey DT, Finklestein JZ, Ebb DH, Whitehead B, Jacobs B, Siegel DM, Keen R, Hsiao E, Pignolo RJ. Early clinical observations on the use of imatinib mesylate in FOP: A report of seven cases. **Bone** 109: 276-280, 2018

- Kaplan J, Kaplan FS, Shore EM. Restoration of normal BMP signaling levels and osteogenic differentiation in FOP mesenchymal progenitor cells by mutant allele-specific targeting. **Gene Therapy** 19: 786-790, 2012
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Al Mukaddam MM, Shore EM. Hard targets for a second skeleton: therapeutic horizons for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Expert Opinion on Orphan Drugs** 5: 291294, 2017
- Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM. Granting immunity to FOP and catching heterotopic ossification in the Act. **Semin Cell Dev Biol** 49: 30-36, 2016
- Kaplan FS, Shore EM. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. **Nat Med** 17: 420-421, 2011
- Shimono K, Tung W-e, Macolino C, Chi A, Didizian JH, Mundy C, Chandraratna RA, Mishina Y, Enomoto-Iwamoto M, Pacifici M, Iwamoto M. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- $\alpha$  agonists. **Nat Med** 17: 454-460, 2011
- Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizbera JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. **Nature Genetics** 38: 525-527, 2006
- Wang H, Lindborg C, Lounev V, Kim JH, McCarrick-Walmsley R, Xu M, Mangiavini L, Groppe JC, Shore EM, Schipani E, Kaplan FS, Pignolo RJ. Cellular Hypoxia Promotes Heterotopic Ossification by Amplifying BMP Signaling. **J Bone Miner Res** 31: 1652-65, 2016.

## V. FOP における特別な医学的注意事項

### A. はじめに

FOP を有する患者は、一般集団だれでもそうであるように、一般的な疾患（胆嚢疾患、虫垂炎、感冒、耳痛等）を発症する可能性もある。一般的に、FOP 患者でのこれらの問題を診断および治療する最も安全な方法は、「患者に FOP がなかった場合、この患者をどのように評価するか？」と問うことである。その後「FOP フィルター」を適用して、「併発し得る医療上の問題の性質と、FOP との関連でその特定の問題が呈する相対的なリスクを考え、実施すべきまたはすべきでない診断または治療的があるか（あるいは、別の診断法がより適切だろうか？）と問うことができる。この方法を使用すると、しばしば診断上の悩みを解決でき、適切な診療を提供できる。疑問が残る場合は、FOP の専門家に相談すべきである（Kaplan et al., 2018、XII 章の著者の連絡先を参照）。

FOP 患者に起こりうる一般的な医学的問題に加えて、FOP 患者には非常に注意すべき特別な医学的注意事項がいくつかある。それらを以下に示す。

### B. FOP における損傷予防

軟部組織損傷および筋損傷の予防は、依然として FOP 管理において代表的なものである。筋肉内注射は避けなければならない。小児における筋肉内注射によるジフテリア・破傷風・百日咳の定期予防接種は、動脈穿刺と同様に永続的な異所性骨化（HO）の多大なリスクをもたらすが、皮下注射による麻疹・ムンプス・風疹予防接種および定期的な静脈穿刺はほとんどリスクをもたらさない（Lanchoney et al., 1995）。FOP 病変の生検はさらなる HO を引き起こす可能性が高く、禁忌である。

顎の永久強直は、通常の歯科診療中の軟部組織の微小な外傷によって引き起こされる可能性がある。FOP を有する患者に歯科診療を施す場合、慎重な予防策が必要である。顎の過伸展および局所麻酔薬の筋肉内注射は避けなければならない。下顎ブロックは HO につながる筋外傷を引き起こし、局所麻酔薬は骨格筋に対して非常に有害である（Luchetti et al., 1996）。

FOP 患者の転倒は、重度損傷およびフレアアップにつながる可能性がある。FOP 患者は、転倒を繰り返す。軽度の軟部組織の外傷は、FOP の重度の増悪を引き起こすことが多く、HO および関節強直をもたらす。関節強直による可動性の制限は平衡機序を著しく損ない、不安定性を引き起こし、さらなる転倒を生じさせる（Glaser et al., 1998）。

FOP 集団での転倒は、FOP を有しない者よりも、重度の頭部損傷、意識消失、脳震盪、ならびに頸部および背部損傷をもたらす傾向が強い。FOP 患者は、上肢を使って転倒の衝撃を吸収することができないことが多い。FOP 患者は転倒後に入院し、転倒のために身体機能に永続的な変化が起こる傾向が非常に強い。135 例の FOP 患者集団において、報告された転倒の 67% で

FOPのフレアアップが生じた。若年患者でのヘルメット使用は、転倒による重度の頭部損傷の頻度を減らすことができる (Glaser et al., 1998)。

転倒防止の方策のターゲット、活動の変更、家庭の安全性の向上、歩行補助具 (可能な場合は杖等) の使用、および保護用ヘッドギアの使用である。身体的な相互行為がより少ない活動へと変えるのも役立つであろう。高リスクの状況を完全に回避すると転倒を減らせるであろうが、患者の機能レベルと自立性が損なわれる可能性もあり、多くの患者にとって受け入れられない可能性がある。家庭内での転倒回数を減らすための生活環境の調整には、階段の補助手すりの設置、動きやすい絨毯の固定、通路の物の除去、ドアフレームの敷居等の高さの異なる床をなくすことが含まれる。不均衡による転倒の防止は、歩行の安定化から始める。杖または安定用具の使用は、多くの患者でバランスを改善するであろう。より可動性の高い患者には、車輪付きの杖 (rolling cane) または歩行器の使用が安定化に役立つ。

転倒が発生した場合、特に頭部または頸部損傷が疑われる場合は、迅速に診察を求めるべきである。頭部または頸部損傷は、そうでないと証明されるまでは重篤とみなすべきである。重度頭部損傷の一般的な徴候と症状のいくつかは、頭痛、めまい、傾眠状態、鈍麻、脱力、錯乱、または意識消失等である。これらの症状は、損傷から数時間後まで発現しないことが多い。頭部または頸部損傷が疑われる場合、医療従事者はFOP患者を慎重に診察すべきである。

前述したように、軟部組織の大外傷後にはプレドニゾンを予防的に使用または術中に使用することを検討すべきである。コルチコステロイド投与量は体重に依存する。プレドニゾンの通常用量は1-2mg/kg/日 (最大100mg) であり、1日1回の用量で投与し、4日を超えて投与しない (表1)。視床下部-下垂体-副腎系に対する抑制作用を最小限に抑えるために、投薬は朝行うべきである。

## References

Glaser DL, Rocke DM, Kaplan FS. Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 110-116, 1998

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatrics** 126: 762-764, 1995

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

## C. FOPにおける頭皮結節

頭皮結節は頭部のフレアアップであり、小児期によく発現し、出生後最初に見られる FOP の症状であることが多い。頭皮結節は、しばしば、不穏な外観にもかかわらず臨床的意義はほとんどない。

頭皮結節が記載されている文献はごくわずかである (Kitterman et al., 2005; Piram et al., 2011; Kardile et al., 2012; Al Kaissi et al., 2016)。しばしば新生児期からの FOP の最初の症状として報告されることが多い (症例の約 10%、Kitterman et al., 2005) が、年齢を問わず認識されていない症状である可能性もある。発症年齢の中央値は 1.5 歳である (Piram et al., 2011)。

臨床的には、頭皮結節はクルミ大からテニスボール等の大きさまで様々な大きさがあり、単一または複数で、不動の場合がある。無症状または発症時にのみ痛みを伴うことがある。通常、自然に発生し消退するか、外傷または感染後に発生または見かけ上健康な患児に発生する可能性がある。

X 線像は不要であるが、一般的に、数ヵ月後に最初は小領域の HO を示す軟部組織の肥厚が見られる。細胞学および組織学的検査のための生検/外科的切除または穿刺吸引は避けなければならない。患者 3 例の病理組織学的所見が Piram ら (2011) により記述されており、深部皮下組織における短い紡錘形細胞の増殖とともに、多くの collagenous stroma および散在する炎症細胞 (肥満細胞および T 細胞) ならびに多数の血管が見られた。

報告された少数の症例では頭皮結節の存在と遺伝子型との相関関係について詳述されていないが、頭皮結節と ACVR1 の R206H 古典的変異とが関連しているようであることが、多数の症例にて示された。

乳児期における単一または複数の頭皮結節の発生は、FOP の重要な早期徴候であり、出生後に見られる FOP フレアアップの最初の徴候である可能性がある。乳児期に頭皮結節があれば、第 1 趾の検査を即時に行うべきであり、これは FOP の正式な診断を適切に早める臨床シナリオである。

したがって、頭皮結節がある場合、足趾を検査することが重要である。さらに、生検を実施しないことも非常に重要である。対症的治療を処方することもできるが、関節が関与していないためステロイドは使用しない。不穏な外観であることが多いが、治療は必要ない。腫脹は時間とともに消退する。骨化が生じた場合、病変は成長する頭蓋骨に取り込まれるため一般的にリモデリングが生じる。

## References

Al Kaissi A, Kenis V, Ben Ghachem M, Hofstaetter J, Grill F, Ganger R, Kircher SG. The diversity of the clinical phenotypes in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Med Res* 8: 246-253, 2016

Kitterman JA, Kantani S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnosis errors in FOP. **Pediatrics** 116: 654-661, 2005

Kardile M, Nayak S, Nagaraja HS, Mishra AK. Fibrodysplasia ossificans progressiva in a four year old child. **J Orthop Case Rep** 2:17-20, 2012

Piram M, Le Merrer M, Bughin V, De Prost Y, Fraitag S, Bodemer C. Scalp nodules as a presenting sign of fibrodysplasia ossificans progressiva: a register-based study. **J Am Acad Dermatol** 64:97-101, 2011

#### D. FOP における 脊柱変形

脊柱変形は FOP 患者でよく見られる。FOP 患者 40 例を対象とした研究では、65%で側弯症の X 線所見が認められた。最初の臨床的異常は、傍脊椎軟部組織における自然発生病変に関連した急速に発現する側弯症であった。いったん罹患すると、これらの変形により、急速で永続的な可動性の喪失、および成長とともに進行する脊柱変形がもたらされる (Shah et al., 1994)。

骨格の成熟前に脊椎に沿って片側の骨架橋が形成されると、同側の脊椎の成長が制限され、反対側の成長は阻害されずに継続する。骨架橋が両側に発生し両架橋が比較的対称である場合、または骨格の成熟後に骨架橋が形成される場合、側弯症に至らない。

FOP での重度側弯症は骨盤傾斜 (他の原因に起因する側弯症に見られるものと同様) につながる可能性があり、傾斜により体幹バランスだけでなく、立位および/または座位バランスが損なわれる可能性がある。

患者 5 例の事例的経験から、FOP 患者の側弯症に対する従来の手術法が疾患を深刻に増悪させる可能性があることが示唆されている。さらに、このうち側弯症の外科的修復を受けた 3 例では、脊椎関節固定術後も脊柱弯曲の進行が続いた。このうち 2 例は、関節固定術は前方ではなく後方で行われた。したがって、脊椎前方の成長が継続し回旋変形が増悪した。

より通常の型の側弯症での脊柱変形修復の適応は、FOP 患者にはあてはまらない。利用可能な知見は限定的であるが、FOP の脊柱変形修復に関連する重度合併症 (特に術野から離れた部位での HO の増悪) のリスクがベネフィットを上回る可能性が高い (Shah et al., 1994)。しかし、FOP の自然史と新しい外科的手法の知識が深まり、これらの古い主張は個別に慎重に再検討されている。

急速に進行する chin-on-chest (顎が胸に接触する) 変形を有する患者 3 例の研究から、FOP を有する患者において、そのような急速に進行する変形を予防および/または修復するため、より積極的な外科的手法が必要となる可能性が示唆される (Moore et al., 2009)。

## References

Moore R, Dormans J, Drummond DS, Shore EM, Kaplan FS, Auerbach J. Chin-on-chest deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Joint Surg Am* 91:1497-1502, 2009

Shah P, Zasloff MA, Drummond, D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have FOP. *J Bone Joint Surg Am* 76: 1442-1450, 1994

### E. FOP における心肺機能

FOP 患者は、生命を脅かす合併症を引き起こす可能性のある胸郭不全症候群（TIS）を発症する。FOP 患者の TIS に寄与する特徴には以下が含まれる：

- 肋椎関節の同所性強直を伴う肋椎の奇形
- 肋間筋、傍脊椎筋および腱膜の骨化
- 脊柱後側弯または胸椎前弯を含む進行性脊柱変形

FOP 患者での TIS に起因する主な生命を脅かす危険は、肺炎、低酸素血症、高炭酸ガス血症、肺高血圧症および右心不全である。肺機能を最大限にし、呼吸機能障害を最小限に抑え、インフルエンザと肺炎を防ぐための予防策は、FOP 患者の TIS による罹患率および死亡率の低減に役立つ（Kussmaul et al., 1998; Kaplan & Glaser, 2005; Kaplan et al., 2010）。必要に応じて呼吸器科医が早期に関わり、定期的な肺活量測定評価および睡眠検査を行うべきである。

FOP 患者では、進行性の胸部拡張制限が発生し拘束性肺疾患に至り、それに伴い肺活量は減少するが気流閉塞はない。疾患が進行した患者では、胸部拡張が非常に制限されており、横隔膜に依存した吸気となる（Kussmaul et al., 1998）。多くの症例で、深吸気量の減少が呼気流量の減少につながる。

その結果、FOP 患者は無気肺、分泌物貯留、低酸素血症、高炭酸ガス血症および肺炎を発症しやすい。全ての患者で TIS に続発する肺活量測定異常が見られた。FOP 患者では、肺予備能が低下した状態での胸部感染は生命に大きな危険が伴う。多くの患者で心電図により異常が示され、右心室機能不全が確認された。胸壁の重度拘束性疾患の存在は、右心室異常の発生率の高さと関連していることが示唆されている（Kaplan et al., 2010）。

呼吸不全および肺性心は重度 TIS の特徴である（Shah et al., 1974）。この問題は詳細に報告されており（Bergofsky et al., 1979）、症例の少なくとも 10% で右室肥大が見られることが指摘された。一般的な所見に肺高血圧症があり、これらの既報の著者らは血管抵抗の増大と長期にわたる肺胞低換気の影響に起因するものであるとしている。

FOP 患者に見られる呼吸器の問題は、頸髄損傷等の呼吸筋力低下、または脊柱後側弯等のその他骨格異常を呈する患者に見られるものと類似している。これらの他の集団での呼吸筋機能の最大化および分泌物除去のために用いる方策と同様の方策が、FOP 患者に有益である可能性がある。

吸気筋と呼気筋の訓練は定期的に行うべきであり、診断時の年齢から開始すべきである。深呼吸を促すための様々なインセンティブスパイロメーターが利用可能である。吸気筋訓練の器具により横隔膜の漸増抵抗運動訓練ができる。

胸部感染併発の予防および治療に細心の注意を払うべきである。その対策には、予防的な肺炎球菌性肺炎とインフルエンザの予防接種（皮下投与）、胸部理学療法、初期胸部感染の迅速な抗生物質治療が含まれる。

上腹部手術は横隔膜呼吸を妨げるため、可能であれば避けるべきである。睡眠時無呼吸を評価する睡眠検査が有用な可能性がある。酸素補給なしの BiPAP（バイレベル気道陽圧）マスク等の陽圧補助呼吸装置も役立つ可能性がある。

TIS が進行しておりモニタリングなしで酸素を使用している FOP 患者は、突然死のリスクが高い。慢性的な二酸化炭素蓄積がある中での突然の酸素分圧の調整は、呼吸駆動を抑制する。FOP および重度 TIS を有する患者では、モニタリングなしでの酸素補給を行うべきでない（Kaplan & Glaser, 2005; Kaplan et al., 2010）。

入院中または疾患がより進行している場合、FOP 患者は分泌物の排除に苦勞することがある。これにより、気管挿管を必要とする無気肺、肺炎および呼吸不全が発生する可能性がある。分泌物クリアランスは、必要に応じた適切な水分補給、グアイフェネシン、気管支拡張薬および粘液溶解薬によって改善される。気管挿管または外科的処置が考慮される場合、気管への経鼻ファイバー挿管が推奨される（Kilmartin et al. 2014）。外科的または介入的処置については、慎重な麻酔計画が何よりも重要である。進行 TIS により呼吸不全の発現が予想される場合、気管からの抜管計画は、気管切開の施行と比較検討すべきである。術後管理は集中治療の場で行われるべきである。

予防としてできることも多くある。FOP 患者は異所性骨の発現前でさえある程度の胸部制限を引き起こす肋骨関節の先天奇形を伴って出生することが多いが、その制限は若齢期では臨床的な問題をもたらさないであろう。ただし、その制限のため、FOP 患者は若齢期であっても横隔膜呼吸に頼る傾向がより強い。FOP 患者が生後 10 年を超える前に、呼吸器専門医がベースラインとしての肺機能検査と心エコーを実施し、患者を評価することが推奨される。これらの検査結果は、心肺系の予防治療をさらに導く上で役立つ可能性がある。

呼気中に気道壁の振動を引き起こす比較的簡易な手動操作器具から、胸壁を振動させる着衣装置や、高度技術を用いた回転および振動する特殊寝台まで、分泌物を緩めるためのい

いくつかの機器が利用可能である。咳嗽が弱い患者はいったん緩んだ分泌物を吐き出すことができない可能性があるため、そのような機器を使用する場合は注意しなければならない。機械による咳介助（mechanical insufflation-exsufflation）の使用により、咳嗽が効果的に行えない患者から貯留分泌物を非侵襲的に抽出できる。この機器は、呼吸筋機能が低下している患者の咳嗽時最大呼気流量（peak cough expiratory flow）を著しく増加させることができる。分泌物を緩める方法と除去するための咳介助を組み合わせると、呼吸不全および機械的換気の必要性を防ぐことができるであろう。ただし、外傷を引き起こすリスクがあるため、衝撃性のある機器は全て注意して使用すべきである。

様々な活動が横隔膜の強度を最大限に高める上で役立つ可能性があり、肺障害の併発リスクを低減させるかもしれない。インセンティブスパイロメトリーの間欠的な使用に加えて、深呼吸、水泳／ハイドロセラピー、歌等の他の活動を若年時に奨励すべきであり、長期の肺機能の改善に役立つ可能性がある。

## References

Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. **Am Rev Resp Dis** 119:643–669, 1979

Kaplan FS, Glaser DL. Thoracic insufficiency syndrome in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 213-216, 2005

Kaplan FS, Zasloff MA, Kitterman JA, Shore EM, Hong CC, Rocke DM. Early mortality and cardiorespiratory failure in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 92: 686-691, 2010.

Kilmartin, E, Grunwald, Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: A review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298-301, 2014

Kussmaul WG, Esmail AN, Sagar Y, Ross J, Gregory S, Kaplan FS. Pulmonary and cardiac function in advanced fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop** 346: 104-109, 1998 Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Bone Joint Surg Am** 76:1442–1450, 1994

## F. FOP における呼吸器の健康

呼吸器の強健な状態は誰にとっても重要であるが、FOP では胸部奇形および側弯症により呼吸能が著しく低下しうるため、FOP 患者においては特に重要である。

呼吸器の強健な状態の維持には、いくつかのことが関与する：

**感染予防**（特にインフルエンザの時期）：全ての FOP 患者とその家族が、必ず、定期的に手を洗い、アルコールジェルを使用するようにする。感染症が容易にうつる可能性のある場所は避ける。曝露が避けられない場合は、感染性の飛沫（くしゃみ等）を吸い込むリスクを減らすため、FOP 患者は簡素な手術用マスクを着用することを推奨する。マスクは全てのウイルスおよび感染性細菌を取り除くものではないが、より大きな飛沫への曝露軽減の必要性和快適な呼吸とのバランスを取る。

**呼吸能の維持**：活発な呼吸活動を 1 日 15-30 分行うことを奨励する。これが不快であったり痛みが生じたりしてはいけませんが、横隔膜と他の呼吸筋の健康維持を促進させるためである。推奨する活動は、精力的な発声等である（すなわち、合唱団のように歌うことや、シャワーで歌うような大声での継続的な発声活動）。

一部の患者では、精力的な発声をインセンティブスパイロメーターによって補完することが可能である。インセンティブスパイロメーターは肺気量測定に使用できるが、肺気量を維持し、肺が十分に換気されていることを確認する方法として使用することを推奨する。

年に一度インフルエンザ予防接種を受けている FOP 患者は、経験豊富な医療提供者からの皮下予防接種を受けるべきである。インフルエンザ予防接種は、フレアアップ中に行うべきでなく、またフレアアップ消退から 6-8 週間後まで行うべきでない。FOP 患者がインフルエンザワクチンを接種しないと決めても、身近な家族は全員予防接種を受けるべきである。

どんな理由であれインフルエンザワクチンを受けない場合、インフルエンザの時期にオセルタミビル（タミフル）を手元に置いておくのが妥当な予防策である。インフルエンザの最初の徴候（発熱または熱っぽさ／悪寒の感覚、咳嗽、咽喉痛、鼻汁または鼻詰まり、筋肉痛または体の痛み、頭痛、疲労（疲れ）、嘔吐および下痢）が見られる時点で、患者はオセルタミビルを初回服用し、すぐに担当医に連絡すべきである（Jefferson et al., 2014）。

利用可能なインセンティブスパイロメーターには多くの種類があり、肺機能を維持するための様々な方法がある。IFOPA は年齢と顎のニーズに応じて 2 種類を提示している。

### ピークフローホイッスル（幼児用）

幼児にはピークフローホイッスルを推奨する。これらのホイッスル（笛）は、笛から空気が十分に速く吹き込まれると音を出す。この器具の最も重要な点は事前に深呼吸することであり、**笛の音を鳴らす能力そのものではない。**

患者は：

1. 背筋を伸ばして座るまたは立つ。
2. 口で笛をくわえ、唇がしっかり閉じてることを確認する。
3. ゆっくりとできるだけ息を吸い込む（これが最も重要な部分である）。約 10 秒間息を止める。

4. 笛に素早く息を吐き出し、音を出す。
5. 呼吸の合間に休む。
6. 短い休憩を合間にはさみながら、10回繰り返す。
7. めまいを感じたり、圧痛または胸部不快感が生じたりした場合は、いつでも中止すべきである。

笛は、患者の通常の日々の推定最大呼気流量に基づいて設定すべきである（すなわち、ちょうど笛を吹くことができる設定にすべき）。FOP では胸部変形があるため、FEV1 値の標準表は有用でないが、以前の PFT 値が指標として使用できる。目標は、最大呼気流量を増加させるのではなく、深呼吸を促し無気肺を最小限に抑えることである。フローホイッスルは子供達の動機づけとして役立つ。

### インセンティブスパイロメーター

インセンティブスパイロメーターは、より年長の子供および大人向けである。多くのモデルが利用可能であるが、目標は全てのモデルで同じであり、肺を拡張するためにゆっくりと深呼吸することである。

患者は：

1. 椅子またはベッドに背筋を伸ばして座る、または背筋を伸ばして立つ。
2. 目の高さの顔の前でスパイロメーターを持つ。FOP 患者の多くは、上肢の関節強直のためにこれを行うことができない。介助が必要であったり、両手で持たずとも使用できる位置にスパイロメーターを置く必要がある可能性がある。
3. マウスピースの周りで唇を閉じて密着させる。
4. ゆっくりと完全に息を吐き出す。
5. できるだけ深く口からゆっくり息を吸い込む。
6. 息を吸うとピストンが上昇する。
7. 息を 10 秒間止め（この間にピストンが落ちることがある）、そして息を吐き出す。
8. 短い休憩を合間にはさみながら、10回繰り返す。
9. めまいを感じる場合はいつでも中止し休憩する。
10. この一連の流れを 1 日 2 回行う。

## References

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 10;(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. Review

### G. FOP におけるインフルエンザ以外の疾患に対する予防接種

様々な感染症に対するワクチンは、感染症による罹患率および死亡率を著しく低下させる (Roush et al., 2007)。FOP 患者は一般集団と同じ感染症にかかりやすいため、FOP では予防接種が不可欠である。ただし、FOP 患者での予防接種についてはいくつかの主要な注意事項および予防策があり、これらについて以下に説明する。

米国疾病管理予防センター (CDC) の予防接種の実施に関する諮問委員会 (ACIP) は最近 (2019 年 2 月 7 日)、以下を対象とした予防接種に関する推奨事項 (改訂版) を公表した：

- 乳児、小児および青年：[www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescents.html](http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/childadolescents.html)
- 成人：[www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html](http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html).

これらの推奨事項は、米國小児科学会 (AAP)、米国家庭医療学会、および米国産科婦人科学会によって承認されている。ACIP は、小児期に投与するほとんどのワクチンについて筋肉内投与を推奨している。しかし、FOP では、筋肉内注射は注射部位 (場合によっては身体の他の箇所) での HO リスクがあるため禁忌である。Lanchoney らは、ジフテリア・百日咳・破傷風 (DPT) ワクチンの筋肉内注射が、FOP とそれに続く HO を患う患児の 27% でフレアアップを引き起こし、一部の症例で関節運動の永久的な喪失を引き起こしたことを報告した (Lanchoney et al., 1995)。

さらに、DPT タイプのワクチンの皮下注射も、フレアアップ、HO および関節可動性の喪失を引き起こす可能性がある (F. Kaplan との私信)。したがって、DPT タイプのワクチンの一部の成分が、投与経路に関係なく FOP 患者にフレアアップとその後の HO を引き起こす可能性があるようだ。これらの経験を考えると、FOP 患者には DPT タイプのワクチンを投与しないことが推奨される。

皮下経路によって投与した他の予防接種は、FOP 患者でフレアアップまたは HO を引き起こすことが報告されていない。具体的には、**MMR または MMRV ワクチンに弱毒化ウイルスが含まれるという事実にもかかわらず、MMR または MMRV ワクチンの皮下予防接種後におけるフレアアップ症例の報告はこれまででない。**

血友病患者では筋肉内注射により出血が起こる可能性がある。このリスクのため、世界血友病連盟は血友病患者に対して皮下予防接種を推奨しており（Guidelines for the Management of Hemophilia, 2012）、ほとんどの血友病治療センターで、全てのワクチンを皮下投与することが標準的に推奨されている（Ragni et al., 2000; Ritchey, 2005; Carpenter et al., 2015; Schaefer et al., 2017）。しかし、筋肉内投与が推奨されているワクチンで血友病患者に皮下投与されたもののうち、免疫獲得に有効であることが示されているのは現在までに A 型肝炎（Ragni et al., 2000）、B 型肝炎（Carpenter et al., 2015）およびジフテリア・破傷風（Cook, 2008; Schaefer et al., 2017）ワクチンのみである。他の筋肉内用投与ワクチンの皮下投与の有効性に関する公表データはない。

いくつかのワクチンを皮下投与することに対する懸念は、注射部位での肉芽腫形成である（Pembroke & Marten, 1979; Bergfors et al., 2003）。これらの肉芽腫は、ワクチンの他の成分に対するアジュバントであるアルミニウムに対する過敏症によるものと考えられている。スウェーデンでの前向きコホート研究で、Bergfors らは、ジフテリア・破傷風・百日咳・ポリオ・インフルエンザ菌 B 型および肺炎球菌結合型ワクチンの筋肉内注射を受けた小児の約 1% でのみ、長期間持続する激しいかゆみのある肉芽腫が発生したことを報告し（Bergfors et al., 2014）、これは彼らが以前行った同感染症に対するワクチンの皮下予防接種の研究（Bergfors et al., 2003）と同様の発生率であった。さらに、血友病患者に投与された皮下ワクチンで肉芽腫が問題であるとは報告されていない（Ritchey, 2005; J. Huang との個人的情報交換）。我々は、FOP 患者での予防接種後の肉芽腫形成について認識していない。

上記の情報に基づき、推奨される予防接種全てを FOP 患者が皮下注射で受けることを推奨することは合理的に見えるだろう。しかし、状況はそれ以上に複雑である。いくつかの定期ワクチンは、ジフテリアまたは破傷風ワクチンどちらかの成分と結合されている。FOP のフレアアップおよび HO を引き起こす DPT タイプのワクチンの成分は特定されていないため、FOP 患者は DPT ワクチンの成分と結合したワクチンを避けるのが賢明であろう（以下の 4 項および 5 項を参照）。

## **FOP における予防接種に対する推奨事項**

以下の項では、出生から 18 歳までの患者の定期予防接種として ACIP が推奨するワクチン、および FOP 患者への投与に関する注意事項を示す。FOP の診断を受ける年齢の中央値は 6 歳弱である（Kitterman et al., 2005）。

したがって、多くのワクチンは、患者が FOP と診断される前に筋肉内投与されてしまう。

**一般的推奨事項：**FOP 患者には、フレアアップ中およびフレアアップの消退から **6-8 週間後**まで予防接種を行ってはならない。

**特定のワクチンに関する推奨事項：**

**1. ACIP が全員への皮下投与を推奨するワクチンで、FOP 患者に安全であると思われるもの：**

- はしか、ムンプス、風疹ワクチン (MMR)
- 水痘ワクチン (VAR)
- はしか、ムンプス、風疹、水痘ワクチン (MMRV、商品名：ProQuad)
- 不活化ポリオワクチン (IPV)
- 肺炎球菌 23 価多糖体ワクチン (PPSV23、商品名：Pneumovax-23)

**2. ACIP が筋肉内投与を推奨するワクチンで、皮下投与でも有効であり、FOP 患者に恐らく安全であるもの：(ジフテリアまたは破傷風の成分は含まれていないもの。)**

- A 型肝炎ワクチン (HepA、商品名：Havrix、VAQTA)
- B 型肝炎ワクチン (HepB、商品名：Energix-B、Recombivax-HB)

**3. ACIP が筋肉内投与を推奨するワクチンで、FOP 患者に恐らく安全であるが皮下投与した場合の有効性に関するデータがないもの：(ジフテリアや破傷風の成分は含まれていないもの。)**

- 髄膜炎菌血清型 B ワクチン (MenB、商品名：Bexsero、Trumenba)
- ヒトパピローマウイルスワクチン (HPV、商品名：Gardasil、Gardasil-9)

**4. ACIP が筋肉内投与を推奨するワクチンであるが、皮下投与した場合の有効性に関するデータはなく、ジフテリアまたは破傷風の成分に結合しているため FOP 患者にとって安全ではない可能性があるもの：**

- インフルエンザ菌 B 型ワクチン (HiB、商品名：Hiberix、Act HiB)
- 髄膜炎菌血清型 A、C、W、Y (商品名：Menactra、Menveo)
- 肺炎球菌 13 価結合型ワクチン (PCV13、商品名：Prevnar-13)
- HiB/MenC 混合型ワクチン (商品名：Menitorix、Menhibrix)

**5. ジフテリア、百日咳、破傷風タイプのワクチン：**

これらのワクチンは、フレアアップ、HO および関節運動の永久的な喪失を引き起こし得る経験から、FOP ではこれらの定期的な接種は推奨されない (Lanchoney et al., 1995; F. Kaplan との個人的情報交換)。したがって、これらのワクチンが予防する疾患を回避または治療するため、一定の予防策を講じるべきである。ただし、生命を脅かす病気を予防するためにワクチン投与を必要とする特定の状況があり得る (以下の C 目を参照)：

- A. ジフテリアは希少な疾患であり、過去 10 年間に米国で報告されているのはわずか 2 症例 (いずれも非致死性) である。ジフテリアが臨床的に疑われる場合、CDC

(<https://www.cdc.gov/diphtheria/clinicians.html>) および米国小児科学会 (Diphtheria, 2018) の診断および治療ガイドラインに従う。

- B. **百日咳**は、乳児および (FOP でよく見られる) **respiratory compromise** のある患者にとって特に危険である。FOP 患者の全ての家庭内接触者は、百日咳の予防接種を受けるべきである。百日咳の局地的流行がある場合、FOP 患者は流行中に学校に通うべきではない。FOP 患者で百日咳が疑われる場合、CDC

(<https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/treatment.html>) および米国小児科学会 (Pertussis, 2018) が推奨する通りに抗生物質による早期治療を開始する。家庭内接触者が百日咳と診断された場合、FOP 患者には曝露後に予防投与を行うべきである。

- C. **破傷風**：破傷風のリスクがあると考えられる創傷がある場合は、CDC

(<https://www.cdc.gov/tetanus/clinicians.html>) および米国小児科学会 (Tetanus, 2018) の「破傷風予防のための創傷管理」のガイドラインに従う。さらに、感染症の専門家との相談が推奨される。急性期管理では皮下投与の破傷風免疫グロブリン (TIG) の使用が検討されるべきである。

FOP へのその他の注意事項は次の通りである：

1. TIG を筋肉内投与する場合、既に機能を喪失している関節または筋肉の近くを注射部位に選択すべきである。これは標準部位でなくてもよい。したがって、フレアアップが発現した場合、可動性が大幅に悪化する可能性は低い。あるいは、TIG を皮下投与することもできるが、有効性は不明である。しかし、免疫不全患者の最近のデータで、皮下投与で免疫グロブリンを有効に送達できることが示されている。
2. TIG の筋肉内注射はフレアアップを引き起こす可能性があるため、予防的にプレドニゾン 2mg/kg/日 (最大 100mg/日まで) を 2 日間投与する。その後、1 日おきに 1 日量を 50% ずつ漸減する。フレアアップの通常の治療コース (2mg/kg/日を 4 日間) よりも短期間であることに注意する。予防的プレドニゾンは TIG 投与の際にのみ推奨され、他の予防接種では必要ない。
3. 筋肉内注射は著しい炎症を引き起こす可能性があるため、症状がない場合でも、注射の直前にイブプロフェンを投与し、続けて年齢/体重に見合った標準的投与を 7 日間行う。
4. TIG が入手できず、唯一の選択肢が Td 含有ワクチンの使用である場合、Td ワクチンを皮下投与し、FOP 患者は予防的プレドニゾン 2mg/kg/日 (最大で 100mg/日) を 2 日間服用すべきである。その後、1 日おきにプレドニゾンの 1 日量を 50% ずつ漸減する。フレアアップの通常の治療コース (2mg/kg/日を 4 日間、その後連日漸減) よりも短期間であることに注意する。

6. 特定の疾患に対し一部の国または地域で使用されるその他のワクチン：

- A. **日本脳炎ワクチン (JE-Vax)** は、本疾患のリスクが高いアジアのいくつかの国で定期接種が行われている。このワクチンは皮下投与される (<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm123761.pdf>)。IM 投与の旧式の日本脳炎ワクチン (JE-VC、Ixiaro) は、FOP 患者には投与すべきではない。
- B. **結核：カルメット・ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン** は、疾患リスクが高い国および地域で結核を予防するため乳児に定期接種が行われている。BCG は、製剤に応じて、多穿刺器具で経皮投与 (<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm202934.pdf>) または皮内注射する。 ([http://www.who.int/immunization\\_standards/vaccine\\_quality/118\\_bcg/en/](http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/118_bcg/en/))
- C. **腸チフス**：腸チフスの予防のための 2 種類のワクチンは、本疾患のリスクが高い地域の者にのみ推奨されている。Vi 多糖体ワクチン (Typhim Vi) は、2 歳以上の者に皮下投与する単回注射ワクチンである ([www.who.int/biologicals/vaccines/typhoid/en/](http://www.who.int/biologicals/vaccines/typhoid/en/))。Ty21a (Vivotif) は、6 歳超の者向けに承認された経口生ウイルスワクチンである (<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm142807.pdf>)。
- D. **黄熱病ワクチン (YFV)** は、南米およびアフリカで黄熱病の伝播の危険がある地域に旅行にでかけるまたは居住する 9 ヶ月以上の者に推奨される。このワクチンは皮下投与される (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5907a1.htm>)。

## References

American Academy of Pediatrics, Diphtheria. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. **Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31<sup>st</sup> ed.** Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, pps. 319-323, 2018

American Academy of Pediatrics, Pertussis. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. **Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31<sup>st</sup> ed.** Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, pps. 620-634, 2018

American Academy of Pediatrics, Tetanus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. **Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31<sup>st</sup> ed.** Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, pps. 793-798, 2018

Bergfors E, Hermansson G, Nystrom-Kronander U, Falk L, Valter L, and Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study. **Eur J Pediatr** 173: 1297-1307, 2014

Bergfors E, Trollfors B, and Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. **Vaccine** 22:64-69, 2003

Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, Ragni MV, Wicklund BM, Silvey M, Davidson H. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. **Haemophilia** 21: e39-e43, 2015

Cook IF. Evidence based route of administration of vaccines. **Hum Vaccin** 26: 67-73, 2008

**Guidelines for the Management of Hemophilia, 2<sup>nd</sup> Ed.** World Federation of Hemophilia, Montreal, Canada, p. 23, 2012

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, and Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Pediatrics** 116: e654-e651, 2005

Lanchoney TF, Cohen RB, Rocke DM, Zasloff MA, and Kaplan FS. Permanent heterotopic ossification at the injection site after diphtheria-tetanus-pertussis immunizations in children who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Pediatr** 126: 762-764, 1995

Pembroke AC and Marten RH. Unusual cutaneous reactions following diphtheria and tetanus immunization. **Clin Exp Dermatol** 4:345-348, 1979

Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, Manco-Johnson M, and Krause DS. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. **Haemophilia** 6: 98-103, 2000

Ritchey AK. Administration of vaccines to infants and children with hemophilia. A survey of Region III comprehensive hemophilia treatment centers. **Blood** 106: 4079, 2005

Roush SW, Murphy TV, and the Vaccine-Preventable Disease Table Working Group. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. **JAMA** 298: 2155-2163, 2007

Schaefer BA, Gruppo RA, Mullins ES, and Tarango C: Subcutaneous diphtheria and tetanus vaccines in children with haemophilia: a pilot study and review of the literature. **Haemophilia** 23: 904-909, 2017

## H. FOP におけるインフルエンザ予防接種

インフルエンザは、世界中の罹病および死亡の主な原因である。FOP 患者にとって特に危険である (Scarlett et al., 2004)。毎年、インフルエンザワクチンは、次の時期に流行すると予測される株に基づき製造される。米国では、疾病管理予防センター (CDC) が 10 月末までにインフルエンザの予防接種を受けることを推奨している。他の国ではスケジュールや利用できるワクチ

ンの種類／商品が異なる可能性がある。予防接種のタイミングは、地元の医療提供者が決定すべきである。

インフルエンザワクチンの最も一般的な形態は、筋肉内投与または経鼻投与される弱毒化生ウイルスである。数年のうちに、経皮および皮内インフルエンザワクチン（パッチによる皮膚からの投与、または皮膚の深部組織ではなく皮膚直下に注射）が利用可能である。

### **弱毒化生インフルエンザワクチンは推奨されない**

経鼻型の弱毒化生インフルエンザワクチン（米国の Flumist）は、FOP 患者の一部でフレアアップと関連していることが報告されている（F. Kaplan との個人的情報交換）。このため経鼻ワクチンは推奨されない。

### **利用可能な場合、経皮または皮内ワクチンが好ましい**

長年にわたり、経皮または皮内型のインフルエンザワクチンが利用できる場合、これらの経路の使用を推奨している。季節性インフルエンザワクチンに関する情報は、CDC のウェブサイトを確認できる：<https://www.cdc.gov/flu/vaccines/index.htm>

### **代替手段としてのインフルエンザワクチン皮下投与**

経皮または皮内型が利用できない間は、通常のインフルエンザワクチンを皮下投与する修正プロトコルを用いて FOP 患者がインフルエンザワクチンを受けることを推奨する。これがどれほど有効であるかについての明確なデータはないが、過去の研究から、異なる経路で投与されてもある程度の有効性を示すことが示唆される。多くの場所（すなわち薬局）では通常のプロトコルを逸脱できないため、インフルエンザワクチン投与は医師または診療所で行われる必要があるだろうことに注意する。

小児の場合、筋肉内ワクチンの 1 回投与量（通常 0.25ml、製剤による）を皮下投与する。筋肉内投与によるワクチン接種はしてはならない。

成人の場合、筋肉内ワクチンの小児用量（通常 0.25ml）2 回分を 2 箇所にて皮下投与する。または、通常の成人用量（通常 0.5ml、製剤による）を分割し、2 箇所の異なる場所で 2 つ別々の皮下注射を行う。投与箇所は遠く離れていなくてもよい（どの場所でも注射または 0.5ml の皮下投与は不快であろう）。筋肉内投与によるワクチン接種はしてはならない。

ワクチンを筋肉内投与することは推奨されないことに注意すべきである。

FOP 患者での全てのワクチンについて、投与部位には既に疾患に侵されている関節または筋肉群の近くを選択することが推奨される。そうすれば、フレアが発現した場合、可動性が失われる可能性が低くなる。ワクチンが引き起こし得る不快感を軽減するため、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンをワクチンと同時に服用することを、全ての患者に推奨する。

同じ家に住む家族および介護者は、スケジュールに従って標準の筋肉内インフルエンザワクチン接種を受けるべきである。弱毒化ウイルスは弱いものの、接触者に軽度のインフルエンザを引き起こす可能性があるため、FOP患者と密に接触する者にインフルエンザ鼻スプレーは推奨されないことに注意すべきである。

**FOP患者は活動性フレアアップ中のインフルエンザ予防接種を避けるべきである、ということに留意すること。皮下ワクチンであっても、どこにも投与すべきでないことに注意すべきである。**

### **抗ウイルス薬-オセルタミビル/タミフル**

FOP患者、FOP患者と暮らす者、またはFOP患者の介護者で、インフルエンザが疑われる症状が発現した場合、迅速に検査し、抗ウイルス治療（オセルタミビル、タミフル）が検討されるべきである。オセルタミビルはインフルエンザに対してのみ有効で、感冒または他のウイルスには効果がない。オセルタミビルの有効性は感染の初期で最も高いため、症状（通常、高熱および上気道症状の組み合わせ）が始まった際の迅速な治療が重要である。インフルエンザ感染の確認には、鼻腔拭い検査が必要となる可能性がある。オセルタミビルの有効期間は長くないため、通常、24時間薬局で「保留」の処方箋を利用可能な状態にしておき、医療提供者によってインフルエンザ感染が確認された時点で投薬を開始することを推奨する。(Jefferson et al., 2014)。

### **全ての者の感染予防**

CDCのウェブサイト (<https://www.cdc.gov/flu/protect/preventing.htm>) で共有されているように、誰もが病原菌の拡散を止めるため日々予防的行動を取るべきである。

1. 病人との密な接触を避けるようにする。
2. 病気の間は、他者を感染させないように、可能な限り他者との接触を制限する。
3. インフルエンザの症状がある場合、CDCは、医療を受けるまたはその他の必需品を得るため以外は、解熱してから少なくとも24時間は家にいることを推奨している。(解熱薬を使用せずに解熱してから24時間経過すべきである。)
4. 咳やくしゃみをする際は、鼻と口をティッシュで覆う。使用後はゴミ箱にティッシュを捨てる。
5. 石鹸と水で頻繁に手を洗う ([Wash your hands](#))。石鹸と水が使用できない場合は、擦式アルコール製剤 ([alcoholbased hand rub](#)) を使用する。
6. 目、鼻および口に触れないようにする。病原菌はそのようにして拡散する。
7. インフルエンザ等の病原菌で汚染されている可能性のある表面と物をきれいにし消毒する。
8. 予防接種や薬の服用以外に、人々や地域社会がインフルエンザ等の病気の拡散を遅らせるためにできる行動についてのさらなる情報は、[Everyday Preventive Actions](#) (日々の予防行動) および [Nonpharmaceutical Interventions \(NPIs\)](#) と (医薬品によらない介入) を参照のこと。

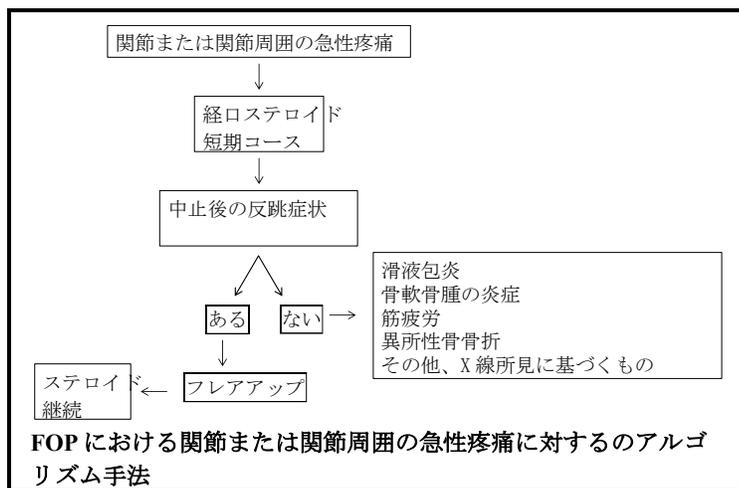
## References

Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. **Cochrane Database Syst Rev** 2014 Apr 10;(4):CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4. Review

Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, Patel JB, Shore EM, Kaplan FS. Influenza-like viral illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Clin Orthop Rel Res** 423: 275-279, 2004

### I. FOP における急性および慢性疼痛管理

IFOPA 患者レジストリ (Mantick et al, 2018) によると、FOP 患者の 90% 近くが疼痛を訴えている。FOP での急性疼痛の主な原因は筋骨格系にあり、フレアアップ、一過性滑液包炎、骨軟骨腫の炎症、筋疲労および異所性骨骨折等である。急性疼痛管理の最も重要な側面は、フレアアップによる急性疼痛と他の病因によるものとを区別することである。FOP でのフレアアップの自然史に関する研究 (Pignolo et al, 2016) によると、腰および膝で発現するフレアアップが最も痛みを伴う。



FOP における急性股関節痛の臨床および X 線所見の最近の評価に基づき (Kaplan et al, 2018、股関節痛の鑑別診断の節を参照)、関節または関節周囲の急性疼痛に対するアルゴリズム手法が提案できる (図)。潜在的なフレアアップに対する経験的治療としてステロイド初回短期治療を行った後、さらなる治療の決定において重要な節点となるのは、中止に伴う反跳症状の観察である。反跳症状がない状態 (すなわち疼痛の訴えの消失) は、疼痛の原因がフレアアップと関連していないことを示唆する。一方で、中止後も症状が継続または悪化する状態は、フレアアップが最も可能性の高い原因であることを強く示唆する。関与する関節の単純 X 線撮影は、関節周囲の急性疼痛の管理に有用である可能性がある。

FOP の慢性疼痛の一般的な原因には、ニューロパチー、関節炎、進行 FOP の全身性慢性疼痛症候群、および消化器痛等の疼痛の他の原因が含まれる (消化管の問題に関する節を参照)。慢性疼痛へ治療法は、神経障害性および侵害受容性の病因を区別することに左右される。神経障害性疼痛は、神経系の損傷または神経系の病変から生じ、中枢性または末梢性の可能性がある。FOP では、ニューロパチーが絞扼性症候群および/または神経損傷に関連する神経障害性

疼痛の主な原因である。侵害受容性疼痛は、実際の組織損傷を引き起こすまたは引き起こす恐れのある刺激によって生じる。FOP では、侵害受容性疼痛の主な原因は筋骨格痛（例：背部痛、筋膜性疼痛症候群、足関節部痛）、炎症性疼痛、および機械的な／圧迫性の原因による疼痛（例：HO の拡大による内臓痛）である。

FOP での慢性疼痛の治療には、疼痛管理の一般原則を適用すべきである。最良の治療法は、疼痛の病因が判明している場合はその病因を標的とし、病因が不明な場合は少なくとも疼痛の種類を理解するための試みを合理的に行うことである。多くの場合、学際的なチームによって調整された複数の方法を同時に採用することで最良の結果が得られる。いくつかの補助的な非薬理学的モダリティが疼痛管理に有効な可能性がある。最後に、うつ病の治療は、気分障害の治療とは別に疼痛を緩和させ得る。

慢性疼痛の治療は、神経障害性および侵害受容性の要素に基づく。FOP を有しない患者での疼痛症候群の疼痛管理に関するガイドラインの間で、神経障害性疼痛の第一選択薬は一致しており、カルシウムチャンネル  $\alpha_2$ - $\delta$  リガンド（例：ガバペンチンまたはプレガバリン）または三環系抗うつ薬である（Gilron et al 2015; Finnerup et al, 2015）。セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）は第一または第二選択薬（例：デュロキセチン、ベンラファキシン）とされているが、三環系抗うつ薬よりも好まれる可能性がある。三環系抗うつ薬の中で、副作用プロファイルは第二級アミン三環系（例：ノルトリプチリンおよびデシプラミン）が良好であるように見えるが、有効性はアミトリプチリン等の他の三環系薬と同様である。単一の薬剤に反応を示す神経障害性疼痛の患者は半数未満であるため、併用療法が必要になることが多い。しかし、併用療法の有効性および安全性に関するエビデンスは乏しい。使用できるだろう他の第二選択薬には、トラマドールおよび他の抗てんかん薬（例：カルバマゼピンまたはオキシカルバゼピン）が含まれる。オピオイドには乱用の可能性があるとともに、肥満細胞の活性化およびヒスタミンの全身放出が一般的な副作用であるため（特にコデインおよびメペリジン）、FOP ではオピオイドは第三の選択肢と考えられるべきである（Blunk et al, 2004）。局所薬は、必要に応じて補助療法として使用できる。

侵害受容性疼痛への薬理学的アプローチは、まず、治療の中心である非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用で禁忌である危険因子、使用を制限する危険因子、あるいは NSAID に関連する潜在的副作用の可能性に注意を喚起するかもしれない危険因子の評価から始まる

（McCormack, 1994; Roelofs et al, 2008）。危険因子には、高齢、腎臓・肝臓・心血管疾患、または心血管リスク、消化性潰瘍、およびグルココルチコイドの使用が含まれる。後者は FOP に直接適用可能であり、全身性 NSAID はステロイドと併用すべきでない。危険因子の評価後、侵害受容性疼痛管理への次のステップは、疼痛レベルの評価である。軽度から中程度の疼痛は、始めは局所薬（局所薬の節を参照）および／またはアセトアミノフェン／パラセタモールで治療できる。

局所薬またはアセトアミノフェン／パラセタモールによってコントロールされない疼痛は、NSAID に加えて、プロトンポンプ阻害薬または COX-2 阻害薬と、アセトアミノフェン／パラセタモール有りまたは無しで管理すべきである。アセトアミノフェンの安全な最大 1 日投与量

については議論があるが、3g から 3.25g の 1 日量が安全な最大範囲内であるようだ (Heard et al, 2007)。

炎症性要素を伴わない、または NSAID 使用に関する危険因子を伴う、中等症から重度の疼痛の治療は、アセトアミノフェン/パラセタモールから開始し、疼痛が適切にコントロールされない場合は三環系抗うつ薬に移行すべきである。炎症性要素を伴う中等症から重度の疼痛は、NSAID に加えて、プロトンポンプ阻害薬または COX-2 阻害薬と、アセトアミノフェン/パラセタモール有りまたは無しで治療すべきである。COX-2 阻害薬を使用すると、NSAID による胃腸毒性の可能性が低下する (Silverstein et al, 2000)。疼痛が適切にコントロールされない場合は、三環系抗うつ薬も使用できる。疼痛が痙攣性要素を伴う場合、バクロフェンまたはその他の筋弛緩薬の短期間な追加が適切である可能性がある (筋弛緩薬の節を参照)。上記の理由により、FOP での侵害受容性疼痛の管理には、オピオイドも第三の選択肢として考えるべきである。

FOP における急性および慢性疼痛には多くの原因があり、効果的な治療を計画および実施する前に、各患者を慎重に評価しなければならない (Kaplan et al., 2008)。FOP のフレアアップの多く (特に股関節および膝周囲のフレアアップ) は極度の疼痛を伴い、非ステロイド性抗炎症薬、COX-2 阻害薬および/または経口または IV グルココルチコイドに加え、十分な監視の下で使用する短期コースの麻薬性鎮痛薬が必要になる可能性がある。その他の種類の一過性疼痛症候群は、急性フレアアップ、一過性滑液包炎、骨軟骨腫の炎症、関節炎および筋疲労等その他多くに起因するニューロパチーによって引き起こされる可能性がある。

現在のところ、FOP において、フレアアップ期およびフレアアップのない鎮静期における疼痛および情緒的健康のダイナミクスに関しては多くが不明のままである。FOP での疼痛の発現および影響を解明するため、最近の研究で、国際 FOP レジストリに参加中の患者 99 例が 30 ヶ月間にわたり記入した患者報告評価項目情報システムに基づく調査票が分析された (Peng et al., 2019)。この研究では、中等度から重度の疼痛 (0-10 の疼痛尺度で 4 以上) はフレアアップ関連が多かった (56-67%) が、驚くべきことに、患者の 30-55% がフレアアップのない状態で同様の疼痛レベルを経験していたことが示された。さらに、FOP 患者の疼痛重症度は、フレアアップの有無とは無関係に、感情的健康、身体的健康および総合的な生活の質と有意に負の相関を示すことがわかった。本所見は、FOP におけるフレアアップ期および鎮静期の疼痛および情緒的健康の一層の理解が必要であることを強く示唆する (Peng et al., 2019)。

広汎な筋骨格由来の慢性疼痛を有する患者には、疼痛管理専門家によるより専門的な疼痛管理プログラムが必要になるであろう。慢性的な不快感を最小限に抑え、身体および認知機能を最大限に高めるための試みが行われるべきである。多くの場合、麻薬性薬剤の依存リスクを最小限に抑えるため、麻薬性薬剤は避けるべきである。一部の患者では、疾患過程の晩期に麻薬性鎮痛薬の慢性使用を必要とする可能性があるが、便秘および呼吸抑制を避けるため注意深い監視を試みるべきである。

別の補完療法の使用は十分に検討されていないが、全身性鎮痛薬の使用を軽減するための選択肢となる可能性がある。疼痛神経科学教育が有用な可能性があり、あらゆる種類の疼痛に対する効果的な介入であることが示されている (Louw et al., 2016)。鍼治療は組織外傷の可能性があるので推奨されない。

疼痛管理のための他の補完的または統合医療の手法を検討すべきであり、バイオフィードバック、治療プール、認知行動療法、優しく行うマッサージ／指圧、および（利用可能な場合）医療用大麻が含まれる。これらの治療法については、治療担当医師と話し合い、他の薬剤または治療法との有害な相互作用、または各患者にとって禁忌でないことを確認すべきである。また、優しく行う指圧やマッサージ等の施術は、外傷またはフレア誘発のリスクを増加させない方法で施行される必要がある。評判の良い補完または統合医療の実践者を紹介してもらうため、かかりつけ医または地元の疼痛管理チームと相談すること。

さらなる慢性疼痛管理の問題がある患者は、疼痛管理の専門家と相談することが有用な可能性があり、推奨される。

## References

Blunk JA, Schmelz M, Zeck S, Skov P, Likar R, Koppert W. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by mu-opioid receptors: an *in vivo* microdialysis study in human skin. **Anesth Analg** 98:364-70, 2004

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Neurol** 14:162, 2015

Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. **Mayo Clin Proc** 90:532, 2015

Heard K, Green JL, Bailey JE, et al. A randomized trial to determine the change in alanine aminotransferase during 10 days of paracetamol (acetaminophen) administration in subjects who consume moderate amounts of alcohol. **Aliment Pharmacol Ther** 26:283, 2007

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109:115-119, 2018

Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Best Practice & Research – Clinical Rheumatology** 22: 191-205, 2008

Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. **Physiother Theory Pract** 32:332-355, 2016

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. **Bone** 109:285-290, 2018

McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. **Pain** 59:9, 1994.

Peng K, Cheung K, Fitzpatrick MA, Lee A, Sherman A, Davis M, Sieberg C, Borsook D, Upadhyay J. Longitudinal evaluation of pain, flare-up and emotional health in fibrodysplasia ossificans progressiva: Analyses of the international FOP registry. **JBMR Plus**, in press, 2019

Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. **Spine** 33:1766, 2008

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal antiinflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. **JAMA** 284:1247, 2000.

## J. FOP における股関節痛の鑑別診断

股関節のフレアアップは、FOP で最も恐れられ、障害をもたらす合併症の 1 つである。最近の研究 (Kaplan et al, 2018) では、急性片側股関節痛を呈した連続した古典的 FOP 患者 25 例が評価された。全 25 例は、病歴に基づき股関節のフレアアップが疑われた患者で、高用量経口プレドニゾンによる 4 日間の治療コースに良好な反応を示した。10 例 (40%) は、プレドニゾンの中止後 7 日以内に疼痛および／または硬直の反跳症状を呈し、その後全 10 例で HO が発現、または疾患に侵されている股関節の可動性が低下した。経口プレドニゾンでの治療後に症状の持続的な緩和が見られた患者 14 例では、HO または運動性低下は認められなかった。

受診時における X 線の偶発所見では複数の因子が見られ、近位大腿骨の骨軟骨腫 (18/25 例、72%)、変形性関節症 (17/25 例、68%)、発育性股関節形成不全 (15/25 例、60%)、以前から存在していた HO (12/25 例、48%)、関節内滑膜性骨軟骨腫症 (8/25 例、32%) または既存の異所性骨の外傷性骨折 (1/25 例、4%) 等であった。発育性関節病変は、FOP での股関節痛の臨床評価を混乱させる可能性がある。

骨化傾向にある股関節のフレアアップを疑う上で最も有用なモダリティは、経口プレドニゾンの短期治療に対する持続的な反応の欠如であった。超音波または磁気共鳴画像による軟部組織浮腫の評価が骨化傾向のフレアアップの特定に有望であることが示され、前向き研究でのさらなる検討が必要であるが、単純 X 線像でフレアアップとは関係のない股関節痛の可能性の高い原因を確実に特定することができた。

## References

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Acute unilateral hip pain in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone* 109:115-119, 2018

### K. FOPにおける四肢腫脹

四肢腫脹は FOP を有する患者でよく見られる問題であるが、この合併症についてはまだほとんど理解されていない。四肢腫脹の有病率と自然史の究明のため、大規模な FOP 患者集団にて詳細な医療記録の検討を行った研究が報告されている (Moriatis et al., 1997)。ほぼ全ての症例で、四肢の急性腫脹の発現は FOP のフレアアップに関連していた。上肢の急性腫脹は、より広汎な下肢の急性腫脹とは対照的に、限局性および結節性であった。骨化前の FOP 病変の組織病理学的評価で見られる著しい血管新生と浮腫は、四肢腫脹の病因に関与している可能性がある。さらに、四肢の近位病変は、遠位肢のリンパ液排出路の機械的閉塞を引き起こし、腫脹を悪化させている可能性がある。

FOP の急性フレアアップで見られるしばしば重度の急性四肢腫脹は、FOP の初期病変で見られる明白な著しい炎症、血管新生および毛細血管漏出に起因するものである。FOP の急性フレアアップに関連する四肢腫脹は、並々ならぬ驚くべき大きさになることがあり、神経および組織リンパ管の血管外圧迫を引き起こす可能性がある。下肢でのそのような大きな急性腫脹の発現は、深部静脈血栓症の深刻な検討を促し得る。

急性腫脹の発現後、広汎な組織浮腫が 3-6 ヶ月続く可能性がある。線維軟骨組織が軟骨-骨組織に成熟し、最終的に骨になると、腫脹が軽減する。その後の 6 ヶ月間、腫脹はゆっくりと消退するか、慢性四肢腫脹として持続する。下肢の骨格筋が異所性骨に置き換わると、筋肉の正常のポンプ作用が消失し、リンパうっ滞と **dependent edema** がさらに悪化する。関節の進行性強直は容赦なく持続し、続いて可動性の喪失が起き、静脈うっ血、リンパうっ滞および重力性浮腫がさらに拡大する (Moriatis et al., 1997)。

リンパ浮腫が発現した場合、感染の回避およびリンパ浮腫-蜂巣炎-リンパ浮腫の悪循環の回避が重要である。リンパ浮腫に関連したレンサ球菌性蜂巣炎は、悪性で重度の症状および病的状態をもたらす可能性がある。潰瘍、皮膚炎、浸軟および足白癬を予防する患肢の予防的スキンケアも、微生物の侵入口を減らす上で重要である。蜂巣炎の発現によりリンパ系が損傷することがあり、蜂巣炎の再発が生じやすくなる (Al Naiimi & Cox, 2009)。

下肢の関与が見られる進行 FOP を有する患者の中には、リンパ浮腫に加えて静脈うっ血がある。重度の既存の変形および以前のフレアアップによる関節強直があるため、深部静脈血栓症を除外する確定的な検査の施行および解釈は困難であろう。患者への抗凝固薬投与の判断は、深部静脈血栓症の実質的な証拠なしに行うべきではない。FOP を有する患者における急性上肢腫脹の鑑別診断は、急性下肢腫脹の鑑別診断ほど困難では全くない。FOP 病変の区域的な外観の違いは現時点では説明できないが、腱膜および筋膜面に影響を及ぼす機械的要因による可能性がある (Moriatis et al., 1997)。

FOPを有する患者では、四肢腫脹を効果的に治療するのが難しいことが多い。一般に非ステロイド系抗炎症薬およびグルココルチコイドは有効でない。ほとんどの患者でサポートストッキングの忍容性は低く、特に疾患後期では、主要な関節の強直のため患肢の挙上が不可能なことが多い。忍容性が認められる場合はサポートストッキングが有用となり得る。空気圧迫法を行う装置の使用はこれまでに評価されていない。さらに、多くの事例的な報告においてリンパ浮腫クリニックでの治療後の有益な効果が示されている。

リンパ浮腫療法には2種類ある。Vodder法がクリニックで最もよく使用されるが、HOおよび/または発現中のフレアアップがリンパの正常な流れを妨げる可能性のあるFOP患者では、リンパの流れを「マッピング」しリンパ流を別の経路に切り替える試みをするChikly法がより有用となり得る(Chikly, 2000; Chikly, 2005)。リンパ浮腫クリニックでは、患者にリンパ浮腫コントロールのための情報を提供することもでき、強く推奨される。

## References

Al Niaimi F, Cox N. Cellulitis and lymphoedema: A vicious cycle. **Journal of Lymphoedema** 4: 38-42, 2009

Chikly, BJ. Manual techniques addressing the lymphatic system: origins and development. **Journal of American Osteopathic Association** 105: 457-464, 2005

Chikly, BJ. Lymph Drainage Therapy (LDT) Manual Lymphatic Mapping and its Clinical Applications to Lymphedema. **The National Lymphedema Network (NLN) Publication** 12(3), 2000.

Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff M, Kaplan FS. Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 336: 247-253, 1997

## L. FOPにおける褥瘡

皮膚欠損および褥瘡は、進行FOP患者でよく見られる厄介な問題である。皮膚欠損は、正所性骨または異所性骨に対する圧力の増加から発現する可能性がある。褥瘡は突然発現し、急速に進行し、治療が困難な場合がある(Reddy et al., 2001; Boyko et al., 2018)。予防策は次の通りである：

- 適切な栄養
- 日々の皮膚点検
- 頻繁な体位の変更
- 減圧マットレスまたは寝台の使用
- 減圧ドレッシング材またはクッションの使用

皮膚が紅斑性であるものの開放創ではない早期に褥瘡が認められた場合、治療するのは非常に容易である。開放創を伴う褥瘡はそれ以上の相当なケアが必要である。

問題が特定されたらすぐに以下の提言に従う：

- 頻繁に体位を変え、圧力を緩和するよう設計された特別なクッションを使用する。
- 感染を防ぐため、患部を清潔に保つ。第 I 期の創傷（皮膚に開口部がない）は、水および低刺激石鹸で優しく洗浄してよい。より深刻な創傷は全て、薬局で入手できる生理食塩液で洗浄すべきである。過酸化水素またはヨウ素等、皮膚を損傷させたり治癒を遅らせたりする可能性のある消毒剤の使用は避ける。
- 皮膚が重なった部分に特に注意を払い、湿っていない状態を保つ。FOP 患者にとって、皮膚が重なった部分に空気の循環がほとんどない場合、特に問題になり得る。皮膚が重なった部分を乾いた状態に保つことは非常に重要であり、マイクロファイバーの薄い手ぬぐいを使用する等の簡単な方法が有用な可能性がある。
- 創傷を保護し治癒を促進する特別なドレッシング材／包帯を使用する。有名商標にはテガダームおよびデュオダーム等がある。これらのドレッシング材は、創傷周囲の組織を乾いた状態に保ちながら、創傷を湿らせた状態に保つ（細胞増殖を促す）のに役立つ。感染の可能性のある病変には使用しない。
- 気泡風呂は、皮膚を清潔に保ち、壊死組織を自然に除去するのに役立つため、有用な可能性がある。
- 必要があれば、損傷組織を除去してもよい。創傷の適切な治癒のためには、壊死組織および／または感染組織がない状態が必要である。FOP でも、これを安全に行う方法がいくつかある。
- どうしても必要な場合は、副腎皮質ステロイド投与下で穿孔をきたす骨を取り除いてもよい。
- 創傷ケアチームとの調整が重要である。

## References

Boyko TV, Longaker MT, Yang GP. Review of the Current Management of Pressure Ulcers. **Adv Wound Care** 7: 57–67, 2018

Reddy M, Gill SS, Rochon PA. Preventing pressure ulcers: a systemic review. **JAMA** 296: 974-984, 2006

## M. FOP における骨折

FOP 患者は、転倒リスク増加、不動化およびプレドニゾン使用のため、正所性および異所性の骨格の両方で骨折リスクが増加している。FOP では、正所性骨および異所性骨の両方で骨折が発生する可能性がある (Pignolo et al., 2016)。異所性骨の骨折はよく起こり、急速に治癒する。疼痛および腫脹の管理には挙上、安静、副子固定および氷の局所への適用が有用であることが多く、必要があれば麻薬性鎮痛薬の急性使用を追加することも可能である。正所性骨の骨折は、他の患者と同様に慎重な評価が必要である。ほとんどの骨折には、非観血的整復および副子固定が十分である。観血的整復または内固定が必要になることは稀であり、HO の急速な発現につながる可能性がある。骨粗鬆症の骨では治癒が遅れる可能性がある。FOP での偽関節は報告されていない (Einhorn & Kaplan, 1994)。

### References

Einhorn TA, Kaplan FS. Traumatic fractures of heterotopic bone in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Orthop Rel Res** 308: 173-177, 1994

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

## N. FOP における予防的口腔ヘルスケア

FOP 患者には顎関節の発達異常がある (Connor & Evans, 1982; Renton et al., 1982; Carvalho et al., 2011)。自然発症または外傷後の顎関節強直はよく見られ、結果として食事困難および口腔衛生の低下を伴う重度の障害が生じる。顎関節のフレアアップが誘発されないよう細心の注意を払わなければならない (Luchetti et al., 1996)。

FOP 患者において、あらゆる形態の口腔疾患を発症するリスクを管理することは、特に小児期において不可欠である (Young et al., 2007)。蝕歯または歯周病の発症予防は、FOP 患者での長期にわたる歯科および口腔合併症の予防に重要である。

フッ素添加水の利用は、FOP を有する全ての患者に提案される。修復歯科治療が必要にならないよう、(患者が唾を吐くことができるようになったら) フッ化物ゲルおよび洗口の使用とともに高用量フッ化物配合歯磨剤の使用が推奨される (Hujoel et al., 2018)。唾を吐くことができない患児では、米粒大の通常のフッ化物配合歯磨剤を使用してよい。

誰でもそうであるように、FOP 患者では頻繁なデンタルフロスの使用と歯磨きが必要であるが、FOP が進行するにつれて顎の開きが制限されるため、困難になる可能性がある。小さなブラシヘッド、ウォーターピックおよびフロスホルダーを備えた超音波歯ブラシも歯の健康維持に有用であろう。

まだ開口可能な FOP 患者は、FOP を有しない者と同様に通常の歯科用器具で治療を受けることができるが、歯科処置中に顎関節が過伸展しないよう細心の注意を払わなければならない。顎関節が強直した患者では、専門器具および特別な歯ブラシが役立つ可能性があるが、頬側面での使用に限られることが多い。抗菌薬およびフッ化物洗口が、舌側面と蓋側面に達するための唯一の方法であろう (Nussbaum et al., 2005)。

小窩裂溝に資質の崩壊 (frank cavitation) がある患者には、非外科的治療法として 38% のフッ化ジアンミン銀の使用が推奨される。乳歯列および永久歯列の両方でシーラントを使用することが強く推奨される (Slayton et al., 2018)。

診療所で施行できる、歯根膜内麻酔またはレーザーを使用した (下顎ブロックは決して使用しない) 小さな修復処置を必要とする、frank cavitation を有する FOP 患者の場合、術前ブレドニゾンを使用せずに治療を遂行できる。この治療法では、最大開口量の術前評価と、最大開口量より 3-4mm 小さなモルト開口器の設置が必要である。休憩を頻繁に取ることが、軟部組織へのストレスと損傷を抑える上で有益である。複数回にわたる予定を組むことは可能であるが、予約の間隔は 2 週間開けるのがよい。

口腔内の健康維持が困難な患者、または歯肉炎のある患者には、クロルヘキシジン洗口が奨励される。クロルヘキシジンを使用する場合、通常、6 週間にわたり 1 日 1 回使用し、その後、月に 1 週間、1 日 1 回使用する。長期使用により歯の着色が生じる可能性がある。

齲歯リスクが高いまたは口腔内の健康維持が困難な患者は、専門家による、フッ化物バーニッシュまたは生分解性樹脂やフッ素樹脂の塗布を、歯科医に依頼してもよい。これらのモダリティが歯質脱灰抑制に有効であるという良好なエビデンスがある (Donly, 2003; Lin et al., 2009; Pitts & Zero, 2016; Slayton et al., 2018)。これらの患者には、専門家による最短 3 ヶ月のフォローアップが提案される。初期の歯間病変が見られる患者には、樹脂浸潤法の使用に加えてフッ化物バーニッシュの使用が提案される (Slayton et al., 2018)。

FOP 患者では唾液検査が強く推奨される。患者の安静時および刺激時唾液分泌が不十分な場合、食物を摂取した後に習慣的に水で洗口することが有用である。代用唾液も有用であろう。pH が低いまたは緩衝能がない患者では、キシリトール含有ガムおよび/または洗口剤の使用と同様に、MI ペースト (非結晶リン酸カゼイン、ACP) (Pitts & Zero, 2016) の使用が有益な可能性がある。

口腔内の健康を低下させるリスクを最小限に抑え得るあらゆる活動を実施すべきである。本節の焦点は、疾患の外科的治療ではなく薬理的治療である。これは、侵襲的な歯科治療を行うとフレアアップが生じる可能性がある FOP 患者に特に重要である。

提案する活動のリストは以下の通りである：

### 3 歳未満の小児患者：

- 遅くとも1歳までに口腔保健専門家の初回診察を受ける。
- 母乳または人工乳による授乳後に毎回行う口腔洗浄を開始する。
- 水道水にフッ素が添加されていない地域に住んでいる場合は特に、米粒大のフッ化物配合歯磨剤を使用する。
- う蝕を促す柔らかい食品の使用を最小限にする。砂糖は至るところにあり、子供によく与えられる多くの食品に含まれている。ヨーグルトは、砂糖を過剰に含む可能性のある食品の良い例である。
- リスクの高い患児ではフッ化物バーニッシュを年2回行うことが提案される。

### 3歳以上の小児患者：

- 口腔疾患の発症リスクを評価し、リスクが高い場合は、専門家にかかる予約を月3回入れることが提案される。これが可能でない場合は、高用量フッ化物配合歯磨剤（米粒大）の使用、および日々の頻繁な歯磨きとフロスの使用を開始する。

### (唾を吐くことができる) 5歳以上の小児患者：

- フッ化物配合歯磨剤の使用を開始する。リスクが高い場合は、高用量フッ化物配合歯磨剤を使用する。
- 糖分の少ない食事の監視と管理を継続する。
- ほとんどの子供は10-11歳まで効果的にフロスを使用する能力がなく、手助けが効果的であろう。（フロス補助用具を使用してよい。ただし、親は交差汚染に注意し、各歯の領域をフロスした後フロスホルダーを必ず洗うべきである。）
- 鼻または口呼吸（いびきまたは歯軋り）を監視する。口呼吸は、口腔顔面の発達を変化させ、口腔疾患のリスクを高める可能性がある。
- 開口が正常な患者は、通常の歯科用器具で治療できるが、顎関節と筋肉組織の過伸展を防ぐよう注意すべきである。外傷と酸素欠乏は、FOPエピソードの誘因として知られている。
- 歯列矯正（歯列矯正の節を参照）

### 青年および成人：

- 開口が正常で低リスクの患者では、定期的なケア、歯磨き、フロス、フッ化物配合歯磨剤および食事の監視が提案される。半年に一度の頻度で専門家にかかれば十分であろう。
- 歯列矯正（歯列矯正の節を参照）
- 口腔疾患のリスクが高い患者は、可能であれば少なくとも3ヵ月毎に診察を受けるべきである。

- 開口の低下または顎の機能障害がある患者、あるいは口腔の良好な健康維持が困難な患者には、以下が推奨される：
  - 高用量フッ化物配合歯磨剤
  - 唾液検査および結果に基づいた適切な介入
  - 全ての初期病変（う蝕）へのフッ化ジアンミン銀 38%の塗布
  - フッ化物、キシリトール洗口剤
  - 糖摂取を監視し最小限に抑える
  - クロロヘキシジン洗口剤またはバーニッシュの使用
  - フッ化物バーニッシュ
  - 歯間病変を最小限に抑えるため、樹脂浸透法およびフッ化物バーニッシュ
  - 歯ブラシとフロスの補助用具。例：小さなブラシヘッド、ウォーターピックおよびフロスホルダーを備えた電動歯ブラシ
  - CMP（MI ペースト）
  - キシリトール含有ガム

## References

- Carvalho DR, Farage L, Martins BJ, Speck-Martins CE, Craniofacial findings in fibrodysplasia ossificans progressiva: computerized tomography evaluation. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 111:499-502, 2011
- Connor JM & Evans DA. Extra-articular ankylosis in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 20: 117-121, 1982  
 Donly KJ. Fluoride Varnishes. **J Calif Dental Assoc** 31: 217-219, 2003
- Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials. **Gerodontology** May, 2018 [Epub ahead of print]
- Lin R, Hildebrand T, Donly KJ. *In vitro* remineralization associated with a bioerodible fluoridated resin and a fluoride varnish. **Am J Dentist** 22: 203-205, 2009
- Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996
- Nussbaum BL. Dental care for patients who are unable to open their mouths. **Dental Clin North Am** 53: 323-328, 2009.
- Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005
- Pitts N, Zero D. White paper on Dental Caries Prevention and Management: [fdiworldental.org/media/93783/2016-fdi\\_cpp-white\\_paper.pdf](http://fdiworldental.org/media/93783/2016-fdi_cpp-white_paper.pdf), 2016

Renton P, Parkin SF, Stamp TC. Abnormal temporomandibular joints in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Oral Surg** 230: 31-38, 1982

Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Tampi MP, Pilcher L, Banfield L, CarrascoLabra A. Evidence -based clinical practice guideline on non-restorative treatments for carious lesions. A report from the American Dental Association. **JADA** 149: 837-849, 2018

Young JM, Diecidue RJ, Nussbaum BL. Oral management in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Spec Care Dentist** 27: 101-104, 200

## O. 歯列矯正と FOP

ほとんどの人は、美的および機能的な理由から歯科矯正治療を求める。一般集団と同様に、FOP 患者集団にとって自己イメージは重要である。歯列矯正治療は、開口が正常またはほぼ正常な FOP 患者で安全に実施できる (Luchetti et al., 1996)。

FOP を有する患者ではしばしば上顎のオーバースタックを伴う下顎骨形成不全が発生するため、歯列矯正治療が検討されることがある (Hammond et al., 2012)。しかし、多くの患者は、オーバースタックが食事、ならびに口腔および歯の健康を得るための手段であることに気が付く。臼歯部および前歯部の交叉咬合は顎関節に影響を与える可能性があるため、矯正すべきである。顎関節が機能し前歯部開咬が 15mm 未満の患児では、顎関節がいずれ強直した際に、オーバースタックにより栄養摂取およびその後の歯科ケアが円滑になるため、歯科矯正は推奨されない。

歯列矯正を検討する場合、顎関節へのストレス軽減のため、予約間隔を短くすべきである。非抜歯療法を行うことも推奨される。FOP 患者での抜歯をしなくてもよいように、美学的に前歯部の整列を行い、密集した後歯部を治療しないことが望ましいであろう。抜歯により生じ得るフレアアップと顎関節強直のリスクよりも、密集した後歯部を残す方が望ましい選択であろう (Levy et al., 1999)。インビザライン歯列矯正では、発生する力が従来の歯列矯正よりもはるかに小さく、日々の口腔の健康維持がかなり容易なため、インビザラインの使用が有益であろう。

## References

Hammond P, Suttie M, Hennekam RC, Allanson J, Shore EM, Kaplan FS. The face signature of fibrodysplasia ossificans progressiva. **Am J Med Genet** 158A: 1368-1380, 2012

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

## P. FOP における顎下部フレアアップ

顎下部フレアアップは、呼吸および嚥下を困難にする可能性があるため、全てのフレアアップの中で最も懸念されるものである。ただし、この区域に限ったフレアアップによって顎の動きが影響を受けることは稀である。顎下部フレアアップは重要な生命維持機能に関わるため、特別な注意が必要である (Janoff et al., 1996; Leavitt et al., 2009)。

FOP 患者の顎下部腫脹の包括的な研究が Janoff らによって行われ、1996 年に発表された。対象となった患者 107 例のうち 12 例 (11%) が顎下部 HO を有していたが、そのうち 7 例ははじめ誤診されていた (ムンプス、血管神経性浮腫、膿瘍、単核球症、または新生物)。6-47 歳 (平均年齢 21 歳) の男性患者 2 例および女性患者 10 例を研究対象とした。10 例は慎重な予防策により生存した。緊急気管切開および換気補助を必要とした 1 例も生存した。別の患者は、慢性的な嚥下困難による飢餓で死亡した。効果的な治療プログラムには、顎下部フレアアップの早期発見、栄養サポートおよびグルココルチコイド療法が含まれる。FOP を有する患者の顎下部腫脹は医療的緊急事態である可能性があり、重大な臨床的悪化を避けるため集中的な予防策が必要である。これらの対策には、病変操作の回避、気道モニタリングおよび誤嚥予防が含まれる。顎下部腫脹は、重要な付加的臨床転帰に至り得る、FOP の可変的な特徴として認識されるべきである (Janoff et al., 1996)。

FOP 患者の顎下部腫脹に関する単独の症例報告 (Leavitt et al., 2009) では、顎下部フレアアップが気道または嚥下を危険にさらす困難な問題となる可能性があることが指摘されている。著者らは、FOP 患者はしばしば顎の運動が制限されそれに関連する歯科の問題を有しており、歯科専門家は顎下部フレアアップを呈する FOP 患者について歯膿瘍または菌性感染症としばしば誤診してしまう、と指摘している。さらに悪いことに、口の軟部組織、頭部または頸部での処置は、炎症を早め、異所性骨形成の臨床的問題を悪化させ、したがって FOP の顎下部フレアアップも悪化させてしまう。

FOP の顎下部フレアアップを呈する患者は、重大な臨床的悪化を回避するための集中的な予防策を講じることができるよう適切に診断されなければならない。FOP の顎下部フレアアップを呈する患者のケアにおける重要な課題は、病変を強制的に取り出すような余計な介入を回避しつつ、急性症状および関連する不快感を効果的に管理することである。

我々の豊富な臨床経験に基づき、以下を推奨する：

1. FOP 患者を治療する全ての医師は、急性顎下部腫脹が、あらゆる年齢で現れる FOP の徴候であり、急速な疾患進行を呈する小児期の患児で発現する可能性があることを意識すべきである。
2. 患者の基礎疾患に応じた急性顎下部病変の管理ができるよう、FOP の診断は主治医に伝えられるべきである。
3. 軽度の外傷でも気道障害を伴う重大な悪化につながる可能性があるため、急性病変の操作は避けなければならない。
4. 急性顎下部フレアアップを呈する患者は、気道閉塞のリスクを減らすため、可能であれば頭部を挙上させて寝るべきである。
5. 急性顎下部フレアアップを呈する患者は、急性腫脹期に非常に注意深く監視されるべきであり、気道閉塞が発現しそうな場合は直ちに入院すべきである。
6. 食べ物はピューレ状または半固体にすべきである。清澄流動食は口底で舌を動かす筋肉に関わるため、顎下部フレアアップを呈している場合は、清澄流動食により息が詰まるエピソードがしばしば誘発される。
7. 体重減少を最小限に抑えるために、頻繁に食事をするよう患者を奨励すべきである。
8. 追加的な高カロリー食品サプリメントも検討すべきである。
9. 食物の誤嚥を防ぐために、慎重な予防策を講じるべきである。
10. 急性顎下部フレアアップの非常に初期の治療では、高用量の経口グルココルチコイドを検討すべきである。選択すべきグルココルチコイドはプレドニゾンであり、急性フレアアップの最も早い徴候時の用量は 2mg/kg 体重（最大 100mg）であり、1 日 1 回、4 日間の経口投与を行う。顎下部フレアアップは他の部位でのフレアアップほど持続しないが、顎下領域でのフレアアップの機能的影響から、グルココルチコイドの治療コースをより長くするか、あるいはステロイド使用中後に重度の軟部組織腫脹が再発した場合には 2 回目のステロイド 4 日間コースを行う必要がある可能性がある。高用量グルココルチコイドの 2 回目の 4 日間コースを行った場合、ステロイドはその後 2 週間から 3 週間かけて緩やかに漸減すべきである。グルココルチコイド療法の中止に続き、非ステロイド性抗炎症薬または COX-2 阻害薬の 6-8 週間投与が検討可能である。

## References

Janoff, HB, Zasloff MA, Kaplan FS. Submandibular swelling in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Otolaryngol Head Neck Surg** 114: 599-604, 1996.

Leavitt BD, Teeples TJ, Viozzi CF. Submandibular space swelling in a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva: a diagnostic dilemma. *J Oral Maxillofac Surg* 67: 668-673, 2009.

## Q. FOPにおける歯科麻酔

FOP患者では、歯科麻酔の選択肢が限られている。下顎ブロックは、翼突筋の骨化と急速な顎関節強直につながるため禁止されている (Luchetti et al., 1996)。浸潤麻酔は永久歯の下顎臼歯部では困難である。下顎乳歯の麻酔は、歯髄への浸潤麻酔にて達成できる。硬組織レーザーの使用により、特に小病変で麻酔の使用を避けられる可能性がある。

慎重に行われた場合、歯根膜内麻酔が有用な可能性がある。ただし、一部の患者ではこの種の局所麻酔が不可能な場合がある。FOP患者の歯科治療には、全身麻酔が必要になり得る (Nussbaum et al., 1996; Nussbaum et al., 2005)。

FOP患者での頸椎固定術、顎関節強直、胸郭不全症候群、拘束性胸壁疾患、および口腔外傷に対する過敏症は、気道管理および麻酔を複雑にさせ、生命を脅かすリスクをもたらす。

FOP患者が複雑な歯科処置の治療のために全身麻酔を受けた単一施設で、後ろ向きカルテレビューが実施された (Kilmartin et al., 2014)。

患者30例が42の全身麻酔薬投与を受けた。全身麻酔の導入は、意識下ファイバー挿管により気道が確保された後に行われたのが最も多かった。全身麻酔は、FOP患者での歯科処置で、集学的アプローチを用いた気道管理と周術期ケアに注意を払いながら安全に実施できる。意識下経鼻ファイバー挿管が気道管理での第一選択と考えられるべきである。ほとんどの患者は、歯科処置と同日に帰宅できる。

この大規模な症例集積は、FOP患者で、集学的アプローチを使用して歯科処置の全身麻酔を安全に実施できることを明示している。文献で気道管理の難しさが複数報告されていることと、数多くの医療専門分野が日常的に関与していることから、FOP患者の治療は集学的アプローチが可能な施設で行われることが推奨される。

**麻酔科医**は、術前、できれば手術当日より前に、患者を評価すべきである。**耳鼻咽喉科医**は、処置中、即対応可能であるべきで、気道管理を支援し、必要に応じて緊急気管切開を行う。各症例に**歯科医**および**口腔顎顔面外科医**が携わり、1回の全身麻酔で抜歯とともに包括的な口腔リハビリテーションを行えるようすべきである (患者にとってより安全で好都合である)。

**小児科医**、**かかりつけ医**、**心臓専門医**、**呼吸器専門医**および**集中治療医**等の他の専門医が必要になる場合がある。

意識下経鼻ファイバー挿管が気道管理での第一選択と考えられるべきである。本症例集積で全身麻酔と気管内チューブが選択された理由にはいくつかある。

**第一に**、歯科処置における通常の局所麻酔薬の注射、特に下顎ブロックは、フレアアップを引き起こし、顎関節の癒合の原因になる可能性があるため、避けなければならない。

**第二に**、患者の開口量が減少している場合、口腔へのアクセスが困難になる可能性がある。顎の癒合がある非挿管の患者の口に歯の破片が落ちた場合、回収することが不可能となる恐れがある。気管内チューブは、必要な気道保護の役目を果たす。

**第三に**、歯科医と口腔顎顔面外科医は、トレンデレンブルグ体位を長期間必要とする場合がある。特に既存の肺疾患がある患者では、この体位により不快感が生じ、呼吸障害に至る可能性がある。

体位の検討が必須である。患者の身体は癒合し体位が固まっていることが多い。全ての圧点にパッドを置き、頸部を支えなければならない。患者の頸椎が屈曲して融合している場合、適切な口腔内の露出のために急勾配のトレンデレンブルグ体位が必要となることが多い。トレンデレンブルグ体位での注意事項には、処置台で患者の体位が変わらないようにするため、患者の肩にパッドを当て患者が寝台で動かないようにすることが含まれる。

フレアアップを予防および軽減するために、周術期の副腎皮質ステロイド投与が推奨される。周術期の副腎皮質ステロイド4日間コースは、現在のガイドラインに従って実施し、処置開始前に始めるべきである。

要約すると、FOP患者では周術期管理の集学的アプローチを標準治療とすべきである。患者に副腎皮質ステロイドを前投与し、手術のために慎重に体位をとらせる。全身麻酔は、FOP患者にて歯科処置のために安全に投与でき、気道管理での第一選択には意識下経鼻ファイバー挿管が提案されている。ほとんどの患者は歯科処置と同日に帰宅できる。

FOP患者の全身麻酔に関する術前の相談についての問い合わせ先は：

**Zvi Grunwald, M.D.**

The James D. Wentzler Professor and Chairman Emeritus

Department of Anesthesiology

Thomas Jefferson University and Hospitals

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6161

Cell: 215-206-7362

Fax: 215-923-5507

Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

## References

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298301, 2014

Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, Rocke DM, Helpin M, Zasloff M, Kaplan FS. Severe restriction in jaw movement after route injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 81: 21-25, 1996

Nussbaum BL, Grunwald Z, Kaplan FS. Oral and dental healthcare and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 239-242, 2005

Nussbaum BL, O'Hara, I, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anesthetic management. **ASDC J Dent Child** 63: 448-450, 1996

## R. FOP における全身麻酔

### 一般的注意事項

FOP 患者での頸椎固定術、顎関節強直、胸郭不全症候群、拘束性胸壁疾患、および口腔外傷に対する過敏症は、気道管理および麻酔を複雑にさせ、生命を脅かすリスクをもたらす。気道管理上の課題により、FOP 患者でのほとんどの処置では全身麻酔が必要であり、非常に複雑な問題である (Kilmartin et al., 2014)。

全身麻酔は、FOP 患者で、集学的アプローチを用いた気道管理と周術期ケアに注意を払いながら安全に実施できる。意識下経鼻ファイバー挿管が気道管理での第一選択と考えられるべきである。

文献で気道管理の難しさが複数報告されていることと、数多くの医療専門分野が日常的に関与していることから、FOP 患者の治療は集学的アプローチが可能な施設で行われることが推奨される。

麻酔科医は、術前、できれば手術当日より前に、患者を評価すべきである。耳鼻咽喉科医は、処置中、即対応可能であるべきで、気道管理を支援し、必要に応じて緊急気管切開を行う。小児科医、かかりつけ医、心臓専門医、呼吸器専門医および集中治療医等の他の専門医が必要になる場合がある。

要約すると、FOP 患者では周術期管理の集学的アプローチを標準治療としなければならない。患者に副腎皮質ステロイドを前投与し、手術のために慎重に体位をとらせる。気道管理での第一選択には意識下経鼻ファイバー挿管が提案されている。小処置であっても主要な病院の場で

行う予定を立てるべきであるが、各患者について同日の帰宅が検討され得る。術後の入院が検討される場合、集中治療の場で経過観察を行うべきである。

FOP 患者の全身麻酔に関する術前の相談についての問い合わせ先は：

**Zvi Grunwald, M.D.**

The James D. Wentzler Professor and Chairman Emeritus

Department of Anesthesiology

Thomas Jefferson University and Hospitals

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA Tel:

215-955-6161: Cell: 215-206-7362

Fax: 215-923-5507

Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

**術前の準備：**

安全かつ円滑に一連の全身麻酔を実施するには、患者が術前に診察を受け、手術日より前に麻酔科医と面会することが重要である。麻酔科医は FOP についてよく理解し、各患者に影響を与える疾患の程度について学び、周術期麻酔ケアを慎重に計画すべきである。

進行疾患、胸郭不全症候群、多関節の著しい強直、および／または可動性の制限と併存疾患を呈する患者の場合、麻酔科医は、少なくとも緊急気道管理の経験が豊富な麻酔科医と外科医で構成される集学的チームの編成を計画すべきである。麻酔計画を患者および家族と共有することは、不安を発散させ手術当日の協力を促すのに役立つ。

FOP 患者を治療するために麻酔科医が必要とする特別なケアとスキルは、周辺施設や地域病院では得られない場合がある。そうした状況では、紹介医、患者および家族は、FOP 患者のケアに熟練した医師が在籍し、麻酔科医が気管の経鼻ファイバー挿管を行うことができる、主要な医療センターへの紹介を探し求めるべきである。

ほとんどの外科的処置に関連するフレアアップを予防および軽減するために、周術期の副腎皮質ステロイド投与が推奨される。術後の副腎皮質ステロイド4日間コースは、現在のガイドラインに従って実施し、手術当日の処置開始前に始めるべきである。

**術中管理：**

**体位：**患者の身体は癒合し体位が固まっていることが多いため、体位の検討が必須である。全ての圧点にパッドを置き、頸部を支えなければならない。トレンデレンブルグ体位での注意事項には、外科処置中に患者の体位が変わらないようにするため、患者の肩にパッドを当て患者が手術台で動かないようにすることが含まれる。パッドの追加は、外科処置中の軟部組織外傷を最小限に抑えるのに役立つ。患者のニーズに合わせて手術台を調整すべきである。

**モニタリング**：ほとんどの外科的処置では所定のモニタリング（ECG、非侵襲的血压、パルスオキシメーター、呼気終末 CO<sub>2</sub> および体温）が必要である。重要な併存疾患、長時間の外科的処置、または呼吸循環系の障害がある場合は、追加のモニターが必要になり得る。上肢が内転および屈曲して強直した患者では、血压カフの装着が困難または不可能な場合がある。カフは下肢に装着してもよい。カフの下に薄いパッドの層をつけることで、頻繁なカフの膨張による四肢への影響が軽減され得る。

**静脈アクセス**：慎重な静脈穿刺および短時間の駆血帯装着は、通常無害である。静脈または動脈の留置カテーテルにより、挿入部位で骨化した管の形成が起こることはめったにないだろう。したがって、挿入には、処置に適した最小の静脈カテーテルを選択すべきである。

**全身麻酔および鎮静**：全身麻酔の投与および気道の開存性維持は、FOP を有する患者にとって特に難易度の高い問題であり、厳密な注意を払って計画すべきである。全身麻酔のガイドラインは既に報告されている（Kilmartin et al., 2014）。

医師と患者は、鎮静法を使用し、診療所または外来施設で外科的小処置を行いたくなくなることがある。この選択肢の潜在的利点よりも、気道の重大な緊急事態のリスクの方がはるかに重要である。処置は、安全な転帰を得るために必要なスキルと支援システムを備えた施設でのみ実施すべきである。進行疾患を有する患者では、小処置（大腸内視鏡検査、歯科処置）でさえ、主要な医療センターにて、経鼻ファイバー気管挿管により気道を確保した上での全身麻酔下で施行されることが推奨される。

**開口可能な患者**：開口可能な患者では、直接的喉頭鏡術中の顎関節の過伸展を避けることが不可欠である。患者の体位と頭部の位置の慎重な決定、スニッピング位の維持、および最小限の開口でのグライドスコープ（GlideScope Video laryngoscopes、GVL）の使用は、気道を確保するための1つの手法である。laryngeal mask airway（LMA）の使用は深刻に疑問視されるべきである。緊急の状況下で気管挿管を確実に行うことは非常に困難であり、大幅な罹病率および死亡率をもたらす（Kilmartin et al., 2014 でのレビュー）。

適切な開口が疑わしい症例では、意識下ファイバー経鼻挿管が推奨される。

**開口不能な患者**：頸椎癒合、開口制限または顎関節の強直が見られる患者では、気管挿管のための口からのアクセスが不可能である。これらの患者には、浅い鎮静下での意識下ファイバー経鼻挿管が推奨される。デクスメトミジンが合理的な選択であろう。これは、この種の処置の経験が豊富な熟練された麻酔チームが実施すべきである（Tumolo et al., 2006; Kilmartin et al., 2014）。経験豊富な麻酔科医2名でチームが構成されるべきである。気管切開の実施が経験豊富で即対応可能な補助の外科医（通常は耳鼻咽喉科医）が参加し、即座に利用可能な気管切開トレイがあるべきである。経鼻ファイバー気管挿管は、鼻への血管収縮剤の投与と、潤滑剤を塗布した鼻咽頭チューブの使用（直径が小さなものから始めて最大 32-34 Fr まで大きくする）に注意して行う。

挿管を行う全ての患者に対し、致命的な気道腫脹および浮腫のリスクを軽減するため、予防的ステロイド投与を行うべきである（メチルプレドニゾン 50mg を 6 時間毎に静脈内投与、その後プレドニゾンを経口投与し忍容性を示したら漸減）。

### **周術期の疼痛管理および区域麻酔：**

FOP 患者のほとんどは胸部-腰部領域で高度な骨化を呈し、脊髄または硬膜外鎮痛のアクセスが不可能である。さらに、そのような鎮痛法は重大なフレアアップにつながる可能性がある。

術前に鎮痛薬（オピオイド等）の使用がある患者では、麻酔科医による術中管理が著しく難しい場合がある。静脈内ケタミンの使用を検討すべきである。オピオイドの使用は、術後の呼吸抑制を避けるため最小限に抑えるべきである。外科医と相談の上でのアセトアミノフェンおよび非ステロイド性抗炎症薬の使用が勧められる。術後の疼痛管理は静脈内投与で行うべきである。患者管理鎮痛法（PCA）の装置を使用している患者には、常に酸素化を注意深く監視しながら酸素補給を行うべきである。開口可能な患者には経口薬を処方すべきである。

全身麻酔に関する質問は全て Dr. Zvi Grunwald に問い合わせること（上記参照）。

### **References**

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298301, 2014

Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthesia management of child with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Br J Anaesth** 97: 701-703, 2006

### **S. FOP における許容可能な／低リスクを伴う処置**

FOP では、軟部組織の外傷はフレアアップと急速に進行する HO を誘発し、その結果患部の動きが永久に失われる可能性があるため、軟部組織の外傷を避けることが重要である（Kitterman et al., 2005）。FOP 患者での侵襲的処置は全てリスクを伴う。FOP 患者は時折医療処置を受ける必要があるが、許容可能な／低リスクを伴う処置の範囲は未定義のままであるため、リスクとベネフィットを考慮して処置を行わなければならない。

### **注射および静脈穿刺**

筋肉内注射および予防接種は、運動の永久的な喪失につながる可能性があるため、避けるべきである (Kitterman et al., 2005)。皮内または皮下注射は許容可能と考えられている。患者が活動性フレアアップを呈している間は予防接種を行うべきでない。

局所麻酔は危険を伴う可能性があるが、必要であれば、母斑除去等の皮膚科処置では許容可能な場合がある。他の適応については FOP の専門家に直接相談すること。歯科での使用については歯科麻酔に関する節を参照すること。

採血は、皮下静脈から安全に行うことができる。非外傷性であれば、末梢静脈カテーテル法も安全であると考えられている。大腿静脈および橈骨動脈カテーテル留置で合併症の発生がなかったことが報告されている (Liu et al., 2014) が、リスクが高いと考えられている。動脈カテーテル法は HO を引き起こし、通常禁止されている。

### 気管挿管および気管切開

気管切開は最後の手段として行われるべきであるが、前頸部での HO の可能性があるため、慎重に計画されなければならない。気管切開が必要な時のために、予備の器具を使用できるようにしておくべきである。

### 手術およびその他の侵襲的処置

多くの FOP 患児で、圧痛のある軟部組織腫瘍が最初は主に頭部、頸部または背部に発生する (Kitterman et al., 2005)。FOP の診断がまだなければ、臨床医は新生物を疑う傾向があり、生検および／または切除手術を行う (続いて HO が発生する) 率が高くなる (Kitterman et al., 2005, Zaghoul et al., 2014)。HO を除去する、あるいは四肢または体幹の変形を修復する整形外科手術が報告されているが、そのほとんどにおいて、炎症および骨化を防ぐための薬物療法が周術期に使用されたにもかかわらず、HO および運動／変形の悪化が生じた。

他の侵襲的処置に関する報告は限られており、安全性は確立されていない。乳児での難治性の発熱に対するルーチン検査としての腰椎穿刺はフレアアップをもたらした (Zaghoul et al., 2014)。理学療法は永続的な合併症を引き起こすと報告されている (Kitterman et al., 2005)。しかし、許容可能な理学療法の範囲は確立されていない。関節可動域を増加させるための他動的な可動域の運動は避けるべきだが、穏やかな自動運動は許されるであろう。

## References

Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS: Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 116: e654-e661, 2005

Liu JX, Hu R, Sun Y, Jiang H: General anesthesia in fibrodysplasia ossificans progressiva: a case report and clinical review. *Int J Clin Exp Med* 7:1474-1479, 2014

Zaghloul KA, Heuer GG, Guttenberg MD, Shore EM, Kaplan FS, Storm PB: Lumbar puncture and surgical intervention in a child with undiagnosed fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurosurg Pediatr* 1: 91-94, 2008

## T. FOP における神経学的問題

FOP 患者では神経症状がよく報告される。FOP 患者での神経症状の有病率とその特徴を特定するため、神経症状に関するアンケートを用いて、国際 FOP 協会 (International FOP Association (IFOPA)) の会員である患者 470 例を対象とした世界的な調査が実施された。IFOPA 会員の 36% に該当する、30 ヶ国からの 168 例 (女性 105 例、男性 63 例、年齢 1.568 歳) から回答を得た。

86 例 (51%) が慢性神経症状を報告した。神経障害性疼痛の有病率は、一般集団よりも有意に高く ( $P < 0.001$ )、男性 (1.6%) よりも女性 (15%) で 10 倍高かった。神経障害性疼痛を有する患者のうち、94% が他の感覚異常を報告した。再発性の重度頭痛の有病率 (26%) は一般集団の有病率と同様であったが、FOP 女性患者での有病率 (36%) は男性のほぼ 4 倍であった。神経障害性疼痛、頭痛および他の感覚異常の有病率は、思春期後の女性で大幅に高く、33% が月経期の症状悪化を報告した。FOP フレアアップ中の神経症状の悪化は 23% で報告された。FOP 患者 3 例 (1.8%) がミオクロヌスを報告し、有病率は一般集団での報告よりはるかに高かった ( $P < 0.001$ )。この世界的な調査で、FOP では神経症状がよく見られることが示された。これらの症状は、中枢および/または末梢神経系における BMP シグナリングの調節不全に関連すると考えるのが妥当と思われる (Kitterman et al., 2012)。

これらの非定型の神経症状をさらに解明するために、FOP に関わる BMP シグナリングの調節不全の 2 種類のマウスモデルを用いて、非侵襲的磁気共鳴画像 (MRI) 研究、ならびに組織学および免疫組織化学的手法により、潜在的な CNS 病態について評価した。1 つのモデルでは BMP4 をニューロン特異的エノラーゼプロモーターの制御下で過剰発現させ、2 つ目のモデルは ACVR1 の古典的 FOP 変異のノックインとした。FOP 患者 4 例の MRI スキャンを後ろ向きに検討した。両マウスモデルで CNS の脱髄病変と限局性炎症性変化が一貫して観察されたが、野生型の対照群では観察されなかった。検討した FOP 患者各 4 例で CNS 白質病変も見られた。

これらの所見は、BMP シグナリングの調節不全が標的組織の正常な恒常性を乱すことを示唆しており、標的組織には CNS が含まれ、限局性脱髄が FOP で頻繁に観察される神経症状として現れ得る (Kan et al., 2012)。FOP 患者のほとんどの CNS 病変は偶発的で無症状、かつ代償性が良好であるが、一部の重度 FOP バリエーションにおける CNS の一貫した発達の所見は、BMP シグナリングの過剰な活性化が CNS の発達と修復に影響を与え得るという仮説を裏付けている (Kaplan et al., 2015; Severino et al., 2016)。

実質的に、かつ要約すると、FOP のフレアアップ中であれそれ以外であれ、FOP 患者が報告する疼痛を含む神経学的懸念の発生率はより高い。疼痛の原因を注意深く調べるべきである。上

記のように、一部の FOP 患者は慢性頭痛を訴える。頭痛が持続する場合、患者は、治療の推奨を提示できる神経内科医に紹介されるべきである。

## References

Severino M, Bertamino M, Tortora D, Morana G, Uccella S, Bocciardi R, Ravazzolo R, Rossi A, Di Rocco M. Novel asymptomatic CNS findings in patients with ACVR1/ALK2 mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Med Genet** 53: 859-864, 2016

Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng C-Y, McGuire TL, Goldsby RE, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS, Kessler JA. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2644-2655, 2012

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. **Am J Med Genetic A167A**:2265-2271, 2015

Kitterman JA, Strober JB, Kan L, Rocke DM, Cali A, Peeper J, Snow J, Delai PLR, Morhart R, Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Neurological symptoms in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. **J Neurol** 259: 2636-2643, 2012

## U. FOP における聴覚障害

聴覚障害は FOP の一般的な特徴であり、患者の約 50% で発症する。発症は通常小児期で、徐々に進行し得る。難聴は通常、本質的に伝音性であり中耳の骨化が原因である可能性があるが、一部の患者の聴覚障害は本質的に神経学的である。FOP の患児は、一般的に隔年で聴覚学的評価を受けるべきだが、必要に応じてより頻繁に受けるべきである。補聴器は有用な場合が多く、難聴による発達上の問題を減らすことができる (Levy et al., 1999)。急性難聴は通常 FOP とは関連がなく、他の原因の評価が行われるべきである。

## References

Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressive. **Am J Audiol** 8: 29-33, 1999

## V. FOP における消化管の問題

IFOPA レジストリ (Mantick et al, 2018) で収集されたベースラインのデータによると、全患者のほぼ 28% が胃および消化に関連する健康上の問題を少なくとも 1 つ報告している。最も多い訴えは腹痛で、全参加者の約 18% を占め、続いて多い訴えは消化管逆流の症状および悪心であった。腹痛は 17 歳以上の女性で最も多かった。嚥下困難は 18 歳以上の男性の最大 19% で報告された。食欲喪失は成人女性で最も多かった。便秘を含む直腸の訴えは、成人患者の約 10% で

見られ、18歳未満の2倍以上であった。重度の下痢は、患者の約5%が訴えた。消化不良および間欠的嘔吐の訴えは、レジストリの全参加者のそれぞれ約7.5%および9%を占めた。全体として、消化管の問題の影響を最も受けるサブグループは成人女性であり、最も影響を受けないサブグループは18歳未満の女性である。現時点では、これらの訴えの割合が、人口統計学的に一致する一般集団の割合よりも高いかどうか、またこれらの訴えの病因がFOPの診断によって異なるかどうかは、不明である。

## References

Mantick N, Bachman E, Baujat G, Brown M, Collins O, De Cunto C, Delai P, Eekhoff M, Zum Felde R, Grogan DR, Haga N, Hsiao E, Kantanie S, Kaplan F, Keen R, Milosevic J, Morhart R, Pignolo R, Qian X, di Rocco M, Scott C, Sherman A, Wallace M, Williams N, Zhang K, Bogard B. The FOP connection registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone* 109:285-290, 2018

## W. 腎結石と FOP

臨床的観察により、国際 FOP 協会（International FOP Association (IFOPA)）の患者会員を対象とした腎結石の疾病負荷に関する世界的な調査が行われることとなった。調査では FOP 患者における腎結石発症の危険因子を検討し、この既に深刻な疾患で結石を予防するための基礎が提示された（Gupta et al., 2018）。

地理的なばらつきはあるが、FOP 患者は一般集団よりも腎結石の有病率が約2倍高い。骨代謝の増加と相まった不動化は、本集団の腎臓結石の発生における重要な危険因子である。FOP 患者の結石組成に関する包括的な研究はこれまで行われていない。

本研究では、低繊維食が本集団で腎結石発症リスクを有意に高める唯一の食事因子であったが、水分摂取量の不足および動物性タンパク質の過剰摂取が腎結石に関連していた。尿路感染の既往がある FOP 患者は、腎結石発症のリスクが高い。体外衝撃波破碎術、尿管鏡下結石除去、経皮的腎砕石術、およびレーザー砕石術は全て治療モダリティとして使用されているが、ある治療法の安全性または有効性を別の治療法と比較評価した長期データはない。

理想的には、腎結石を予防するための推奨事項を提示したい。FOP 患者は次第により不動化するため、推奨事項の提示はますます重要になる。患者は下記をすべきである（Gupta et al., 2018）：

- 尿量を毎日3リットル以上に保つために十分な水を飲む。
- 精白パンを全粒粉パンに置き換え、天然繊維のシリアルを食べる。
- ビタミンCおよびシュウ酸塩が豊富な食品の摂取を制限する。
- 食事に塩を追加するのを控える。

- 乳製品は制限しないが、過度の摂取にならないよう注意すべきである。

## References

Gupta RR, Delai PLR, Glaser DL, Roche DM, Al Mukaddam M, Pignolo RJ, Kaplan FS. Prevalence and risk factors for kidney stones in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Bone** 109: 120-123, 2018

## X. FOPにおけるリハビリテーションの問題

FOPで変形性関節疾患が進行し、異所性骨が累積すると、可動域が次第に失われ、ほぼ完全に不動になる (Pignolo et al., 2016; Kaplan et al., 2017; Kaplan et al., 2018; Pignolo et al., 2018)。この過程を停止または逆転できるようになるまで、リハビリテーションの手法は、自立を維持および促進し、日常生活における活動と参加を可能にさせることに焦点を当てるべきである。作業療法および職業教育の相談は極めて有用となり得る。温水ハイドロセラピー等の保護的な自動的可動域訓練は奨励されるが、他動的な可動域訓練は、FOPの悪化に加えてさらなる機能喪失および疼痛の恐れがあるため、避けなければならない。広範囲にわたるHOと進行する障害にもかかわらず、FOP患者のほとんどは生産的で充実した生活を送る (Levy et al., 1999; Levy et al., 2005)。

疾患進行により悪化した制限の多くは、周到なリハビリテーションで改善できる。

作業療法による介入：プルオーバーシャツやブラウス、ゴムのウエストバンド、ベルクロの留め具、sock donner (靴下をはきやすくする器具)、ゴムの靴ひも、および柄の長い靴べらやリーチャーによって着衣が可能となり得る。補高便座、特製の傾斜便器、寝床用の尿瓶 (男性または女性用の形状) およびビデは全て排泄を可能にさせる。幅の広い出入り口、浴槽および浴室ベンチ (各患者に合わせて特注する必要がある)、ならびに手すりによって、浴室の安全性と利用可能性が向上する。柄の長いスポンジ、櫛または改良したリーチャー、電動歯ブラシ、ウォーターピック、および吸引装置は、清潔さと個人の衛生状態を守る上で役立つ。

食卓では、戦略的に配置したスツールと高くした台、ハンドルの長い食卓食器類およびストローが役立つ。食事の準備は、電動缶切り、電動瓶オープナー、調理または切る際に食べ物を支えるための固定用金具付きまな板、および回転棚 (Lazy Susans) により円滑に進むだろう。咀嚼能が限られている患者の場合、食物をすりつぶすかピューレしてもよい。

疾患進行の病期によっては、杖、歩行器、松葉杖および／または特注の靴が歩行の補助に不可欠となり得る。配慮のある装具士による適応性のある靴および中敷きの作製の支援を検討すべきである。より重度の制限がある場合は、電動車椅子が必要になり得る。電動車椅子についての注意事項には、特注の座席、座席の電動昇降、前方と後方の傾斜およびリクライニング機能が含まれる。ノートブック型コンピューター用の、取り付け具付きトレイを使用すると、職場や学校での参加が可能となる。

**職業上および教育上の問題**：軽度の外傷でも障害をもたらす HO を引き起こす可能性があるため、知的追求とコンピュータースキルを奨励するのが合理的である。**2004 年障害者教育改善法 (Individuals with Disabilities Education Improvement Act of 2004、IDEA 2004)** は、障害児の教育における公平性、説明責任および卓越性を義務付ける米国の法律である。本法律は、各障害児に個別化された教育計画と、最も制約の少ない環境での教育を提供する公立学校システムを義務付けている。子供には、適応であれば職業、理学および言語療法の他、教室での支援を受ける権利がある。各州は、障害者が労働力に参加または労働力として残るのを援助する何らかの職業リハビリテーションを提供する義務がある。

**交通機関および家の改良**：バンは FOP の電動車椅子が載るように特注できる。スロープおよびリフトを導入し、屋根を上げ、床を下げ、バンが「ひざまづく」ことができるよう新しい制御装置とモーターを取り付けて最低地上高を下げバンへの乗り込みを容易にすることができる。家の改良には、屋内の階段の撤去または最小化、手すりおよび屋内外のスロープの設置、幅の広い廊下、アクセス可能なバスルームと台所が含まれる。環境制御ユニット（スマートフォンのアプリケーションに組み込まれている場合がある）は、家電製品、ドアおよびテレビを遠隔操作する。睡眠を促すための、垂直から水平まで回転するテーブル付き傾斜ベッドや、圧力を再分散させて快適さをもたらす皮膚の完全性を保護する特殊なマットレスおよびオーバーレイがある。

**セクシュアリティおよび生殖**：性的親密性の身体的行為には、気配りと心遣いが必要である。独特な柔軟性のない姿勢を支えるには、枕と長枕（抱き枕）が必要となり得る。性的に活発なまたはそのような活動を検討している患者は、特に自身またはパートナーが臨床試験および／または治験薬を使用している場合、遺伝カウンセリングおよび避妊に関する話し合いが必要である。

レクリエーション療法は、余暇を有意義に過ごすのに有用となり得る。心理学者、ソーシャルワーカーおよびその他のメンタルヘルスカウンセラーは、罹患者および家族が FOP による制約や不便さを調整する上で援助を提供できる。創造芸術療法（芸術療法、音楽療法、ダンス／運動療法、演劇療法、詩歌療法）は、障害および病気を和らげ、健康を最適化することを目的として、芸術を基盤とした手法および創造的なプロセスを用いる。

これらのリハビリテーション療法の多くは、少なくとも部分的に、テレヘルス (telehealth) により直接自宅で受けることができる。

**水中療法 (温水水セラピー)** は、患者が自動的可動域の運動、心肺負荷運動および抵抗運動を、安全で影響の少ない環境で行うことを可能にする。温水は疼痛緩和を促す。プールへの出入りには、改良されたリフト、エレベーターまたはスロープが必要になる場合がある。

イオン導入 (*iontophoresis*) では、局所的に適用する活性イオン (酢酸、ステロイド) を、連続直流を用いて表皮から導入する。事例的な報告から、酢酸イオン導入法が、FOP で失われた顎関節可動域の回復に役立つ可能性があることが示唆される。

FOP 患者のリハビリテーションに関する質問の問い合わせ先は :

**Charles Levy, MD**

Chief, Physical Medicine and Rehabilitation Service  
North Florida/South Georgia Veterans Health Service  
Adjunct Associate Professor, Department of Occupational Therapy  
Research Scholar, Center for Arts in Medicine  
University of Florida  
1601 S.W. Archer Road  
Gainesville, Florida 32608, USA  
Tel: 800 324 8387 Ext 6922  
Fax: 352-374-6167  
Email: [levyce@aol.com](mailto:levyce@aol.com)

**References**

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. A cumulative analogue joint involvement scale for fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109: 123-128, 2018

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo RJ. Longitudinal patient-reported mobility assessment in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109:150-161, 2018

Levy CE, Berner TF, Bendixen R. Rehabilitation for individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. **Clin Rev Bone Miner Metab** 3: 251-256, 2005

Levy CE, Berner TF, Sandhu PS, McCarty B, Denniston MA. Mobility challenges and solutions for fibrodysplasia ossificans progressiva. **Arch Phys Med Rehab** 80: 1349-1353, 1999

Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljestrom M, Durbin-Johnson BP, Shore EM, Rocke DM, Kaplan FS. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva: a comprehensive global assessment. **J Bone Miner Res** 31:650-656, 2016

Pignolo RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS. Joint -specific risk of impaired function in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). **Bone** 109:124-133, 2018

**Y. FOP における妊娠の問題**

子をもうけるという決断は、個人またはカップルが下し得る、人生で最も重要かつ重大な決断の1つである。FOPは遺伝性疾患であるため、FOPを有する患者は誰でも（男性または女性でも）、FOP変異が子に伝わることについて同様の懸念を抱く。親がFOPを有する

場合、子が FOP を有する可能性は 50% である。特に女性には考慮すべき追加事項がある。女性の誰しものが妊娠中に遭遇する可能性のある通常のリスクに加えて、FOP の女性には慎重に考慮しなければならないさらなる懸念が存在する (Davidson et al., 1985; Fox et al., 1987; Thornton et al., 1987; Muglu et al., 2012)。

FOP で妊娠は稀な出来事であるが、FOP の女性が子を妊娠することは可能である (Muglu et al., 2012)。しかしながら、妊娠と出産には、母子両者にとって相当な生命を脅かすリスクがあり、固有の管理上の課題がある。FOP の女性が妊娠を検討する場合、妊娠前カウンセリングが必須である。FOP では、肋椎関節の発達異常および胸筋と腹壁の進行性 HO による拘束性胸壁疾患があるため、妊娠後期に呼吸困難に至る。分娩前および分娩時の過程で、呼吸補助の必要性を確認するため、呼吸機能検査を含む慎重なモニタリングが必要になる可能性がある。

妊娠は、胎児が影響を受けていなくても、FOP の母親に大きなリスクをもたらす。データは乏しいが、FOP に関連する妊娠の最初のリスクの 1 つに、自然流産のリスク、または自然早期陣痛に続く (妊娠後期での胎児ジストレスに続発し得る) 早期出生の大きなリスクがある。妊娠 36 週前の分娩が予想される場合、胎児肺の成熟のためステロイド投与が不可欠である (Muglu et al., 2012)。

別の大きなリスクは血栓塞栓症であり、これは妊娠の凝固亢進状態に加えて、FOP の重度の不動態によって悪化する。妊娠後期に必ず発生する下肢浮腫の制約が加わることで、この生命を脅かす合併症のリスクがさらに高まるため、妊娠期間を通して予防的低分子量ヘパリンの使用を検討する必要がある (Muglu et al., 2012)。

FOP の母親に大きなリスクがあることに加えて、妊娠により胎児のリスクも大幅に増加し、FOP のリスク (50%)、未熟児、胎児切迫仮死および必須である全身麻酔による合併症のリスク等が挙げられる。FOP に関わる母親における特定のリスクの 1 つは、妊娠中のフレアアップである。高用量のグルココルチコイドおよび非ステロイド性抗炎症薬の慢性的な使用には胎および胎児への潜在的な毒性があり、可能な場合は使用を避けるべきである。

流産、分娩および妊婦健診の管理では、FOP に関連する特定のリスクのため、大きな困難が伴う。FOP の女性では、腰椎、股関節および仙腸関節の癒合だけでなく重度の骨盤変形があるため、経膈分娩が非常に危険である。帝王切開による分娩は、実行可能な年齢に達した後の唯一の比較的 안전한分娩様式である (Muglu et al., 2012)。

分娩に関連する身体的問題に加えて、麻酔の選択は、区域麻酔および全身麻酔双方の技術的な難しさから課題となる。区域麻酔は、異所性骨が既に存在する上、硬膜外ブロック後に HO の新しいエピソードが生じる危険性があるため、技術的に困難である。全身麻酔では、気管軟骨輪の骨化および顎の過伸展の危険性等の同様の問題により、全身麻酔中の挿管が困難になる可能性がある。また、HO の発現前であっても、小児期に骨化する頸部傍脊椎関節の同所性強直により、FOP 若年成人患者の頸部を伸ばすことは不可能である。意識下ファイバー経鼻気管挿管の使用が唯一の安全な選択肢であることが示された。分娩時には、高リスク乳児の蘇生に熟練したチームが必要である (Muglu et al., 2012; Kilmartin et al., 2014)。

外科的処置後に FOP が悪化したことを記す報告は多い。しかし、他の症例（子宮摘出 2 件を含む外科手術 5 件）では、腹壁に HO が形成されなかった。待機的手術時および術後 3 日間は、他に禁忌がない場合、プレドニゾンまたは同等の経静脈薬の使用が推奨される。FOP フレアアップ初期での副腎皮質ステロイドの合理的な使用は、主にその強力な抗炎症作用と、FOP フレアアップにおける炎症性トリガーの重要性に関する新たな知見に基づいている (Muglu et al., 2012)。

遺伝子発見後の現在、体外受精、着床前遺伝子検査、胚選択および代理母が理論的に可能であるが、遺伝子配列は報告されていない。出生前遺伝的診断が FOP の排除に使用できる可能性があり得る (Du et al., 2010)。要約すると、FOP の女性で妊娠は可能であるが、FOP は母子に生命を脅かす大きなリスクをもたらし、また児が本疾患を伴って出生した場合、人生を変える影響が家族全員に及ぶ。FOP では決して熟慮および家族計画なしに妊娠すべきではない。望まない妊娠は細心の注意をもって避けるべきである。希望があれば、独立した遺伝カウンセリングの利用が可能である。妊娠が発生した場合、高リスク妊娠センターでの指導とケアが不可欠である。

## References

Davidson BN, Bowerman RA, La Ferla JJ. Myositis ossificans progressiva and pregnancy. A therapeutic dilemma. **J Reprod Med** 30: 945-947, 1985

Du J, Huang LL, Tan YQ, Cheng DH, Li SF, Li LY, Lu GX. Mutation analysis and prenatal Exclusion of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva in a Chinese fetus. **Genet Test Mol Biomarkers** 2010 Jan 10. [Epub ahead of print]

Fox S, Khoury A, Mootabar H, Greenwald EF. Myositis ossificans progressiva and pregnancy. **Obstet Gynecol** 69 (Pt 2):453-455, 1987

Kilmartin E, Grunwald Z, Kaplan FS, Nussbaum BL. General anesthesia for dental procedures in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva: a review of 42 cases in 30 patients. **Anesth Analg** 118: 298301, 2014

Muglu JA, Garg A, Pandiarajan T, Shore EM, Kaplan FS, Uchil D, Dickson MJ. Pregnancy in fibrodysplasia ossificans progressiva. **Obstet Med** 5:35-38, 2012

Thornton YS, Birnbaum SJ, Lebowitz, N. A viable pregnancy in a patient with myositis ossificans progressiva. **Am J Obstet Gynecol** 156: 577-578, 1987

## Z. FOP のバリエーション

[“FOP Variants: What Are They, Who Has Them & What Do They Mean for You? By Frederick S. Kaplan, M.D. and Eileen M. Shore, Ph.D.”からの引用]

35年近く前、我々がFOP患者を診察し始めたとき、どの患者も共通して第1趾の奇形と進行性HOの2つの特徴を有していることがすぐに明らかになった。その2つは明らかに特異な臨床特徴であり、古典的FOPの定義とされた。

我々は、より多くの患者を診察するにつれて、各患者に足趾奇形のばらつき、およびHOの進行速度に違いがあること認識した。例えば、一部の患者では第1趾が短く曲がり、他の患者では第1趾が短く直線的で、さらに別の患者では第1趾が長く、また通常の長さの患者もいた。しかし、誰もが第1趾の奇形を有し、第1趾関節の欠損または奇形が最も一般的な特徴で、身体検査、X線像またはその両方で明らかであった。同様に、我々はFOPのHO進行速度にばらつきがあることに気が付き、一部のHOは非常に急速に進行した一方、他のHOは非常にゆっくりと進行し、それでもなお他のHOはより均一な速さで進行した。あらゆる集団の他の特性と同様に、FOPは自然な変動を示し、それが基準の上下限の定義となった。

しかし我々は時折、FOP患者であっても、FOPの特徴が「基準」範囲よりもかなり外れている患者を見かけた。ほとんどの場合、この決定的な特徴には第1趾が関与していた。これらの患者には2つの群が認められ、1つの群では第1趾がほとんど正常または完全に正常に見え、もう1つの群では他の足趾と手指に関与する極めて重度の足趾奇形があった。より「重度」の群では、他の器官系にさらなる発達異常が見られた。これらの外れ値の2群を「FOPバリエント」と呼ぶ（一部は軽度、一部は重度）。

我々が診たFOPのHOを有した患者の約97%が「古典的FOP」を有し、患者の約3%が「FOPバリエント」であった。FOPバリエントの患者の約半数（1.5%）には軽度の臨床的バリエントが見られ、患者の約半数（1.5%）には重度のバリエントが見られた。繰り返しになるが、これらの所見は臨床評価に基づいており、FOP遺伝子の発見に先行していた。

我々は、FOP遺伝子を発見した後、診察した全患者のFOP遺伝子のDNA配列を調べた。驚くべきことに、「古典的FOP」と診断されたほぼ全ての患者は、疾患重症度の範囲のどこに位置するかに関係なく、全く同一のヘテロ接合性ミスセンス活性化FOP変異[ACVR1c.617G>A; R206H]を有していた。

驚くべきことに、臨床的に「FOPバリエント」であると特定された患者は全て、ACVR1遺伝子に異なるヘテロ接合性ミスセンス活性化変異を有していた。

言い換えれば、臨床的に「古典的FOP」と診断された患者は、FOP遺伝子に同一の「古典的変異」[ACVR1c.617G>A; R206H]を有しており、臨床的に「FOPバリエント」と診断された患者は皆、FOP遺伝子に「バリエント変異」を有していた。

多くの方が、「重症度がより低いバリエントでHOの重症度がより低く、重症度がより高いバリエントでHOの重症度がより高いのですか？」と尋ねる。答えは「時にそうだが、必ずしもそうではない」である。軽度の足趾バリエントを呈する患者の一部は、HOの発症が遅く経過が

より軽度であり、重度の足趾バリエントを呈する患者の一部は、HOの発症が早く経過がより重度である。しかし、HOの発症と重症度には幅広い変動があり、これは「古典的FOP」を有する患者と同様で、古典的FOPを有する一卵性双生児の間でさえそうである。「FOPバリエント」を定義づける最も重要な臨床的特徴は、「古典的FOP」の患者よりも重症度ははるかに低いか、はるかに重症の第1趾の奇形である。

臨床評価は「古典的FOP」対「FOPバリエント」の臨床状態を決定する上で極めて重要であるが、分子レベルでのFOPの正確な型を確認する唯一の方法は、FOP遺伝子の遺伝子検査およびDNA配列解析である。明確には、患者が「古典的FOP」または「FOPバリエント」であるかどうかの絶対的な決定因子は、ACVR1 (FOP) 遺伝子の正確な遺伝子配列である。患者が、一般的に共有されているACVR1c.617G>A (R206H変異)を有すれば、「古典的なFOP」である。患者が、ACVR1遺伝子にバリエントの遺伝子変異を有すれば、「FOPバリエント」である。これまでのところ、FOP遺伝子には約20のバリエントが同定されている。

DNAシーケンシングによるFOP遺伝子 (ACVR1) の評価は、血液サンプルから得られたDNAを用いて遺伝学検査室で実施できる。解析は患者の医師が手配できる。

ジェノタイピングは、全ての臨床研究への登録を必要とし、適切な臨床および遺伝カウンセリングに重要である。

FOPバリエントは古典的FOPよりもはるかに希少であることに留意する。ACVR1のバリエントの一部は、これまでに世界で1例または2例の罹患者でのみ発見されているため、FOPの経過について経時的な予測をすることは困難である。他のバリエントでは、世界で罹患者が数人いる可能性があるため、FOPバリエントが経時的にたどり得る経過についてももう少し理解されている。

それでは、これら全ては、FOPバリエントを有する患者にとってどういう意味であるか？

**第一に**、FOPバリエントについては、古典的FOPよりも情報が少なく、そのため確実性が低いが、我々や他の科学者らは、ACVR1バリエント変異がどのように細胞機能に影響を及ぼし、それらが古典的ACVR1変異とどのように類似し、どのように異なるかについて、より理解し始めている (Haupt et al., 2018; Mucha et al., 2018)。我々が共同で研究を行う構造生物学者は、ACVR1遺伝子の変異の正確な位置と特性 (ACVR1タンパク質の設計図、古典的対バリエント) から、FOPでのACVR1の損傷した機能をより深く理解する情報を得る。その洞察は、FOPの全ての型で障害をもたらすHOを引き起こす、損傷または過剰に活性化させたスイッチを非活性化させる構造モデルおよび手法を開発する上で重要である。

**第二に**、「古典的FOP」または「FOPバリエント」を有するかどうかに関わらず、全ての患者で骨形成BMP経路の過剰な活性化が見られ、したがって異所性骨が形成される傾向がある。

**第三に**、「古典的FOP」または「FOPバリエント」を有するかどうかに関わらず、出生後に異所性骨が形成される過程は同一である。

第四に、FOPに対する一般的な予防策は、古典的 FOP および FOP バリエントの患者で同一である。

第五に、フレアアップの対症的管理は、古典的 FOP および FOP バリエントの患者で同一である。

第六に、FOP に対する医薬品の開発方法には、変異特異的なものもあれば、両者に共通する HO の幅広い過程を標的にするものもある。

第七に、(FOP 遺伝子によってコーディングされる) 過剰な活性を示す ACVR1 受容体を特異的に遮断する方法は、古典的 FOP だけでなく FOP バリエントにも適用できるはずである。

第八に、新規の臨床試験は、主に規制要件に基づき、最初は古典的 FOP を有する患者に限定され、その後、応用可能であれば FOP バリエントの患者にも実施されるであろう。

第九に、可能な限り迅速かつ人事を尽くし、FOP バリエントの患者に応用可能な臨床試験の実施を開始させるため、あらゆる手段が行使され圧力がかかっている。現在これが行われている。

第十に、そして最後に、全ての FOP 患者 (古典的 FOP およびバリエント FOP) は、小規模ながらも強力な世界的な FOP コミュニティの一員である。FOP を有する全患者を結び付ける共通の糸がある。FOP を有する全ての患者は、共に支え、声をそろえて発言し、お互いから学ばなければならない。「典型的 FOP」または「FOP バリエント」のどちらかを有するかに関わらず、知識が FOP 患者全てにより良い治療と治癒の手段をもたらすであろう。

## References

Haupt J, Xu M, Shore EM. Variable signaling activity by FOP ACVR1 mutations. **Bone** 109: 232-240, 2018

Huning I & Gillessen-Kaesbach. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Clinical Course, Genetic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations. **Molec Syndromology** 5: 201-211, 2014

Kaplan FS, Kobori JA, Orellana C, Calvo I, Rosello M, Martinez F, Lopez B, Xu M, Pignolo RJ, Shore EM, Groppe JC. Multi-system involvement in a severe variant of fibrodysplasia ossificans progressiva (ACVR1c.772G>A; R258G): a report of two patients. **Am J Med Genetic A** 167:2265-2271, 2015

Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai, P, Fastnact-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Morhart R, Pauli RM, Reardon W, Zaidi SA, Zasloff M, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classical and atypical FOP phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. **Human Mutation** 30: 379-390, 2009

Mucha BE, Hashiguchi M, Zinski J, Shore EM, Mullins MC. Variant BMP receptor mutations causing fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in humans show BMP ligand-independent receptor activation in zebrafish. **Bone** 109: 225-231, 2018

## VI. 現在の治療上の注意事項

現時点では、FOPに対する予防策または治療法は確立されていない。疾患の希少性、様々な重症度および臨床経過の変動性は、実験的治療を評価する際に、相当な不確定要素となる。

各潜在的治療法の評価において、我々は、提案されているFOPの病因に関連する薬物の既知の作用機序に注目した。各薬剤の使用の検討は、FOPの治療に使用される場合の各薬剤の臨床的な不確実性と、特にフレアアップ中の、障害をもたらすFOPの症状を適切かつ安全に制御する特別な必要性とのバランスに基づいて行った。各薬剤は、薬物の実験的または事例経験、およびそれぞれの安全性プロファイルの知見に基づいて、3つのカテゴリーのいずれかに分類した。

**クラス I** : FOPの急性フレアアップの症状（腫脹および疼痛）または慢性関節障害の症状を制御するために広く使用され、一般的に副作用が最小限である薬剤。

例：高用量コルチコステロイドの短期使用、および非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）とCOX-2阻害薬の使用。

**クラス II** : FOPの様々な側面に理論的に適用でき、他の疾患の治療に承認されており、作用が限定的で十分に説明されている薬物。例：ロイコトリエン阻害薬、肥満細胞安定化薬、アミノビスホスホネート系薬（パミドロン酸塩、ゾレドロン酸塩）および特定のチロシンキナーゼ阻害薬（イマチニブ）。

**クラス III** : 臨床試験用の新医薬品

例：選択的ACVR1/ALK2シグナル伝達阻害薬、アクチビンAを標的とするモノクローナル抗体およびレチノイン酸受容体 $\gamma$ アゴニスト。

FOPを有する患者を治療する医師は、これらの薬剤（または現在までのあらゆる他の薬剤）はいずれもFOPの自然史を変えることが証明されていないことに留意すべきである。

本報告書は、様々なクラスの症状修飾薬に関する著者らの経験および意見を反映しており、論争的となっている治療に関するガイドにしか過ぎないことを我々は強調する。全てのFOP患者が共有する身体的特徴があるが、個々の患者には差異があり、本章で検討する薬剤または薬剤クラスの潜在的なベネフィットまたはリスクが変わり得る。特定の薬剤を使用するか否かの判断は、最終的には個々の患者とその医師に委ねられなければならない。

**クラス I の薬剤**：主要な四肢骨格の主要な関節が関与する急性フレアアップの場合、用量 2mg/kg/日（最大 100mg）のプレドニゾンの即時使用（1 日 1 回、最大 4 日間）が検討可能である。最大の薬効を得るには、フレアアップの発現から 24 時間以内にプレドニゾンを開始すべきであり、これは、急性で強力なリンパ球の骨格筋への浸潤の最も初期に相当する。フレアアップが 2 日以上経過している場合、プレドニゾンの効果は一般的に低い。フレアアップが薬剤に反応したもののプレドニゾン中止により再発した場合、4 日間コースを再度行ってから 10 日間の漸減投与を行うことが検討可能である。胸部または体幹では新規フレアアップの正確な発現を判断するのが困難なため、プレドニゾンは一般的に胸部または体幹のフレアアップに使用すべきでない。副腎皮質ステロイドの長期または慢性使用は有益ではなく、異所性骨化（HO）を加速させる可能性があり、全身に有害であり、検討すべきでない。さらに、慢性または長期の使用で下垂体-副腎軸の抑制が発生する可能性が高く、長期的な有害作用が生じる可能性がある。プレドニゾンの使用は、急性 FOP フレアアップの初期の炎症性イベントを抑制または中止させることと、それに続く、FOP フレアアップの最初のステージでの骨格筋の死を潜在的に抑制することのみを目的としている。

プレドニゾンを中止した場合（または 48 時間を超えるフレアアップの治療を検討する場合）、非ステロイド性抗炎症薬による対症療法が検討され得る。従来の NSAID の代わりにシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）阻害薬の使用が可能である（表 1）。全ての非ステロイド性抗炎症薬と同様に、胃腸に対する予防策を講じるべきである。COX-2 阻害薬の長期使用を検討する場合は、血清肝機能検査および腎機能検査の値を監視すべきである。心血管疾患の既往がある FOP 患者、あるいは重度に不動化したか完全に歩行不能な高齢の FOP 患者では、COX-2 阻害薬は注意して使用すべきである。

**クラス II の薬剤**は、医師の裁量で慎重に検討することが可能である。

**クラス III の薬剤**は開発中および／または臨床試験で検証されているため、一般的な用途にはまだ利用できない。



## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス I の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
-----	-----	-------	-----------------------	----	--------

<p>プレドニゾン</p>	<p>プレドニゾン</p>	<p>副腎皮質ステロイド</p>	<p>リンパ球とマクロファージの動員および組織浸潤を低減させる。強力な抗炎症薬。特に顎、咽喉および主要な関節が関与する場合、炎症、腫脹および浮腫を軽減させる。</p> <p><b>胸部または背部のフレアアップには使用してはならない (本文を参照)。</b></p>	<p>主要な関節の急性フレアアップに対し、<b>2mg/kg</b> を 1 日 1 回午前中に経口投与 (PO)、最大 4 日間とする。フレアアップは、過剰使用および軟部組織損傷から発生することが多い。プレドニゾン：重度の軟部組織損傷後、フレアアップを予防するために、<b>1-2mg/kg</b> (PO)、1 日 1 回、<b>3-4</b> 日間投与する。軽度の瘤または挫傷の後には使用してはならない。歯科または外科処置には、指示に従ってプレドニゾンを予防的に使用する。</p> <p>最大用量：<b>100mg/日</b>。フレアアップが直ちに再発する場合、<b>4</b> 日間コースを繰り返してよい (より長い日数をかけて漸減する)。顎下領域のフレアアップ (特に呼吸または嚥下に影響を与えるもの) に対しても、より長い治療と漸減を行ってよい。最大の有効性を得るために、フレアアップの開始から <b>24</b> 時間以内に開始すべきである。(食事とともに服用する。)</p> <p>先住民地域の患者には、抗寄生虫薬の予防投与が必要となる可能性がある。</p> <p>-----</p> <p>あるいは、高用量静脈内副腎皮質ステロイド (メチルプレドニゾンまたはプレドニゾン) 療法が検討可能だが、潜在的に危険な副作用である高血圧の監視のため入院して実施しなければならない。IV 副腎皮質ステロイド療法の標準プロトコルは： メチルプレドニゾン <b>7-15mg/kg/日</b> またはプレドニゾン <b>20-30mg/kg/日</b> の IV 投与を連続 <b>3</b> 日間行う。</p> <p>一部の患者は隔日投与に対しより良好な忍容性を示すため、隔日投与を好む患者もいる。例えば：</p> <p>1 日目：IV プレドニゾン 20-30mg/kg 2 日目：投薬なし 3 日目：IV プレドニゾン 20-30mg/kg 4 日目：投薬なし 5 日目：IV プレドニゾン 20-30mg/kg</p> <p><b>1 日総投与量は 1000mg を超えない。</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~ 股関節の非血管性壊死</li> <li>~ 糖尿病-白内障</li> <li>~ 骨粗鬆症</li> <li>~ クッシング病</li> <li>~ 慢性的依存</li> <li>~ 免疫抑制</li> <li>~ 副腎抑制</li> <li>~ 発育遅延</li> <li>~ ざ瘡</li> <li>~ 消化性潰瘍</li> <li>~ 高血圧</li> <li>~ 緑内障</li> <li>~ 体重増加</li> <li>~ 皮膚挫傷</li> <li>~ 睡眠および気分障害</li> </ul>
---------------	---------------	------------------	--	---	--

## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス I の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
イブプロフェン	<b>Advil、 Motrin</b>	非ステロイド性 抗炎症薬（非特 異的 COX-1 およ び COX-2 阻害 薬）	抗炎症および抗血管新生。フレアア ップ中の症状緩和。炎症性プロスタグラ ンジンの産生を阻害することにより予 防として使用できる可能性がある。	小児：6 時間毎に 4-10mg/kg (PO) を頓用。 成人：6 時間毎に 200-800mg (PO) を頓用（食事とと もに服用すべき）。	～胃腸出血 ～腎機能障害
インドメタシン	<b>Indocin</b>	非ステロイド性 抗炎症薬（非特 異的 COX-1 およ び COX-2 阻害 薬）	抗炎症および抗血管新生。フレアア ップ中の症状緩和。炎症性プロスタグラ ンジンの産生を阻害することにより予 防として使用できる可能性がある。	小児：2-4mg/kg/日 (PO) または 150-200mg/日（少な い方）を 1 日 3 回に分けて服用。 成人：50mg (PO)、1 日 3 回、または Indocin-SR（徐 放薬）、1 回量 75mg (PO)、1 日 2 回（食事と共に服 用しなければならない）。	～胃腸出血 ～腎機能障害

<p>セレコキシブ</p>	<p>Celebrex (セレコックス)</p>	<p>シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬</p>	<p>抗炎症および強力な抗血管新生。フレアアップ中の症状緩和。炎症性プロスタグランジンの産生を阻害することにより予防として使用できる可能性がある。</p>	<p>小児および成人：医師の裁量で、維持療法として 100-200mg、PO、1 日 2 回。</p> <p>-急性および慢性フレアアップに対し、抗血管新生の最大用量 250mg/m<sup>2</sup>、PO、1 日 2 回、または 6mg/kg、PO、1 日 2 回（少ない方、100mg 単位に繰り上げまたは繰り下げ）を超えない、および最大 1 日総投与量 600mg、投与期間 16 ヶ月を超えないこと。吸収を最大にするために脂肪分の多い軽食とともに服用すべきである。小児で例外的に使用されるが、小児での使用はまだ承認されていない。</p> <p>-適正な肝機能および腎機能のため患者を監視すべきである。</p> <p>-心血管疾患の既往歴を有する FOP 患者、または不動化が重度であるか完全に歩行不能の高齢 FOP 患者では、慎重に使用する。</p> <p>-スルホンアミド系薬に対するアレルギーを有する患者またはアスピリン感受性喘息を有する患者に投与してはならない。</p>	<p>～胃腸出血 ～腎機能障害 ～心血管リスクおよび脳血管リスクに対する懸念</p> <p>～スルホンアミド系薬に対する既知のアレルギーを有する患者またはアスピリン感受性喘息を有する患者に投与してはならない</p>
---------------	--------------------------	-------------------------	---	---	---

## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス II の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
モンテルカスト	<b>Singulair</b> (シングレア)	ロイコトリエン受容体拮抗薬	炎症性メディエーターを遮断。シクロオキシゲナーゼ阻害薬に対する補完的作用。	小児 (2-5 歳) : 就寝前に 4mg、PO 6-4 歳 : 就寝前に 5mg、PO 成人 : 就寝前に 10mg、PO	一般的に忍容性が良好である。稀に、血管浮腫、頭痛、インフルエンザ様症状、疲労、腹痛が見られる。行動/気分変化、自殺念慮および行動、ならびに自殺との関連の可能性がある。行動および気分の変化について患者を監視すべきである。
クロモリン	<b>Gastrocrom</b>	肥満細胞安定化薬	肥満細胞の脱顆粒を低減させるが、消化管からの吸収は不良である。慢性的に使用するとより効果があり得る。	小児 (0-2 歳) : 20mg/kg/日、PO、div、1 日 4 回 (2-12 歳) : 100mg、PO、1 日 4 回 成人 : 200mg、PO、1 日 4 回	一般的に忍容性が極めて良好である。稀に、咽喉刺激感、咽喉乾燥、咳嗽、苦味が見られる。

<p>パミドロン酸塩</p>	<p><b>Aredia</b></p>	<p>アミノビスホスホネート系薬</p>	<p>抗血管新生。抗炎症の可能性あり。初期の血管新生線維増殖性病変を阻害する可能性あり。正所性骨格における骨リモデリングを減少させる作用、および高用量グルココルチコイドの慢性間欠的使用による深刻な骨減少作用から正所性骨格を保護する作用が認められている。</p>	<p>小児（2-3歳）：0.75mg/kg/日、3日間の緩徐IV注入</p> <p>3歳超の小児、青年および成人：1.0mg/kg/日、3日間。</p> <p>投薬は45時間かけて毎日緩徐注入すべきである。</p> <p><b>注：</b>治療の第1サイクルの初日は、患者に半用量の投与を行わなければならない。発熱がある場合は、アセトアミノフェンによる標準治療を行う。3日間の治療サイクルは繰り返し行えるが、年に4回までとされるべきである。希釈の指示については本文を参照のこと。</p> <p>患者は、パミドロン酸塩治療の前に以下の血液検査を受けるべきである：血清カルシウム、リン酸塩、アルブミン、アルカリホスファターゼ、25-ヒドロキシビタミンD、BUN、クレアチニン、CBC</p> <p>全ての患者は、パミドロン酸塩治療中および治療後無期限に、栄養補助のカルシウムおよびビタミンDを連日適切に摂取すべきである。</p>	<p>一般的に忍容性が良好である。腎機能不全には禁忌である。発熱、倦怠感および筋肉痛を特徴とする急性期反応がパミドロン酸塩のIV注入中によく発現し、18-24時間持続する場合がある。アセトアミノフェンによる前治療により症状が軽減し得る。発熱または急性期反応の他の症状がある場合は、アセトアミノフェンによる標準治療を行う。低カルシウム血症の患者ではパミドロン酸塩の使用でテタニーが発現することがあり、FOP患者ではその後の低カルシウム血症の管理が非常に困難となり得るため、パミドロン酸塩は使用すべきでない。パミドロン酸塩投与を受けた全ての患者では、経口カルシウムおよびビタミンDの補給を連日行うべきである（注入の当日だけでなく、少なくとも2週間継続的に毎日行う）。小児における高用量アミノビスホスホネート系薬の頻繁な使用は、大理石骨病およびおそらく低エネルギー大腿骨骨折を引き起こす可能性がある。顎の骨壊死に関する本文の注意事項も参照のこと。</p>
----------------	----------------------	----------------------	--	--	--

## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス II の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
パミドロン酸塩 (続き)				<p>治療前および治療後 14 日間毎日、フレアアップの写真を撮影し、臨床検査値を取得すべきである。</p> <p>異所性骨化の形成を記録するために、治療前および治療後 6 週間、患部の単純 X 線像を撮影すべきである。</p>	
ゾレドロン酸塩	Zometa (ゾメタ)	アミノビスホスホネート系薬	<p>抗血管新生。抗炎症の可能性あり。初期の血管新生線維増殖性病変を阻害する可能性あり。正所性骨格における骨リモデリングを減少させる作用、ならびに高用量グルココルチコイドの慢性間欠的使用による深刻な骨減少作用から正所性骨格を保護する作用が認められている。</p>	<p>成人 (18 歳以上) : 5mg を 30 分間かけて緩徐 IV 注入。小児では使用しない。</p> <p>患者は、ゾレドロン酸塩治療の前に以下の血液検査を受けるべきである : 血清カルシウム、リン酸塩、アルブミン、アルカリホスファターゼ、BUN、クレアチニン、CBC</p> <p>全ての患者は、パミドロン[原文のママ、[ゾレドロンの誤りだと思われる]]酸塩治療中および治療後無期限に、栄養補助のカルシウムおよびビタミン D を連日適切に摂取すべきである。治療前および治療後 14 日間毎日、フレアアップの写真を撮影し、臨床検査値を取得すべきである。異所性骨化の形成を記録するために、治療前および治療後 6 週間、患部の単純 X 線像を撮影すべきである。</p>	<p>一般的に忍容性が良好である。腎機能不全には禁忌である。発熱、倦怠感および筋肉痛を特徴とする急性期反応がゾレドロン酸塩の IV 注入中によく発現し、18-24 時間持続する場合があります。</p> <p>アセトアミノフェンによる前治療により症状が軽減し得る。発熱または急性期反応の他の症状がある場合は、アセトアミノフェンによる標準治療を行う。</p> <p>低カルシウム血症の患者ではゾレドロン酸塩の使用でテタニーが発現することがあり、FOP 患者ではその後の低カルシウム血症の管理が非常に困難となり得るため、パミドロン酸塩は使用すべきでない。ゾレドロン酸塩投与を受けた全ての患者では、経ロカルシウムおよびビタミン D の補給を連日行うべきである (注入の当日だけでなく、少なくとも 2 週間継続的に毎日行う)。小児における高用量アミノビスホスホネート系薬の頻繁な使用は、大理石骨病およびおそらく低エネルギー大腿骨骨折を引き起こす可能性がある。顎の骨壊死に関する本文の注意事項も参照のこと。</p>

<p><b>Imatinib</b></p>	<p><b>Gleevec (グリベック)</b></p>	<p>選択的チロシンキナーゼ阻害薬</p>	<p>c-Kit、HIF1-<math>\alpha</math>、PDGFR<math>\alpha</math> および複数の MAP キナーゼを遮断するオフターゲット作用</p>	<p>小児および青年：340mg/m<sup>2</sup>/日、1日1回経口投与。最大1日投与量：600mg/日。</p> <p>成人：400mg、1日1回。600mg/日まで増量可能。800mg/日までの増量が使用されたことがある。</p> <p>腎および肝機能不全、血液毒性および非血液毒性に対し用量調節を行う。</p>	<p>有効性を実証する無作為化プラセボ対照試験は今日まで行われていない。1件の症例集積でフレアの程度を低減させるベネフィットがあり得ることが示唆されているが、データは事例的である。</p>
------------------------	-------------------------------	-----------------------	--	---	--

## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス II の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
イマチニブ (続き)				イマチニブは常に、成人または小児の腫瘍科医またはリウマチ専門医の指導下で処方されるべきである。	<p><b>最もよく見られる副作用：</b></p> <p><b>骨髄抑制：</b>骨髄抑制（貧血、好中球減少症および血小板減少症）を引き起こすことがあり、通常、治療の最初の数ヶ月以内に発現する。好中球減少症の期間の中央値は 2-3 週間、血小板減少症の期間の中央値は 2-4 週間である。血球数の監視を、最初の 1 ヶ月は毎週、2 ヶ月目は隔週、その後は臨床的に必要に応じて行う。</p> <p><b>体液貯留／浮腫：</b>イマチニブは一般的に体液貯留、体重増加および浮腫に関連している（高用量および 65 歳超でリスクが増加する）。</p> <p><b>消化管毒性：</b>イマチニブは嘔吐の可能性が中等度あり、悪心および嘔吐を防ぐために制吐薬が推奨されることがある。消化管刺激を引き起こすことがあり、刺激を最小限に抑えるために、食事と水とともに服用する。</p> <p><b>肝毒性：</b>肝毒性が発生することがある。投与開始前および毎月、またはその後必要に応じて、肝機能（トランスアミナーゼ、ビリルビンおよびアルカリホスファターゼ）を監視する。</p> <p><b>腎毒性：</b>イマチニブは腎機能低下と関連している。治療期間に関連している可能性がある。</p>

## VII. 薬剤クラス (表 1)

### クラス III の薬剤

一般名	商品名	薬剤クラス	提案されている FOP に関連する作用機序	投薬	主要な副作用
ACVR1/ALK2 シグナル伝達阻害薬	無し	シグナル伝達阻害薬	ACVR1/ALK2 シグナル伝達を遮断	現在該当なし。製薬会社 5 社が開発中。	まだ特定されていない
ACVR1/ALK2 に対するモノクローナル抗体	無し	FOP 受容体抗体	細胞表面で ACVR1/ALK2 を遮断	現在該当なし。製薬会社 2 社が開発中。	まだ特定されていない
mTOR 阻害薬	Rapamycin	mTOR 阻害薬	ACVR1/ALK2 シグナル伝達を阻害	現在該当なし。日本で第 II 相臨床試験が施行中。	まだ特定されていない
アクチビン A に対するモノクローナル抗体	REGN-2477	アクチビン A 抗体	変異体 ACVR1/ALK2 を介してアクチビン A シグナリングを遮断	リジェネロン・ファーマシューティカルズ主導の第 III 相臨床試験が施行中。	参照： <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>
レチノイン酸受容体 $\gamma$ 拮抗薬	Palovarotene	RAR- $\gamma$ 拮抗薬	異所性軟骨形成を阻害	クレメンティア・ファーマシューティカルズ主導の第 III 相臨床試験が施行中。	参照： <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>

## VIII.第一対応者、医師および歯科医のための緊急時ガイドライン

1. 患者の生存に必要でない限り、全ての筋肉内注射を避ける。筋肉内注射はフレアアップとそれに続く骨化を引き起こす可能性が高い。
2. 末梢静脈注射は容認される。可能な限り最小の針を使用し、駆血帯の時間は短くする。駆血帯の繰り返しの使用または血圧計カフの過度の膨張は避ける。
3. 中心静脈アクセスを避ける。
4. 大きな外傷の場合、直ちに副腎皮質ステロイドの（経口）または経静脈投与（経口プレドニゾン 1-2mg/kg、1日1回、4日間と等価）を開始する。
5. 全ての骨隆起にパッドを当て、褥瘡と皮膚欠損を予防する。
6. FOPにより頸椎が部分的または完全に強直することが多い。操作を行ってはならない。
7. 顎は、動きが制限されているか、機能的に強直している可能性が高い。可動する場合でも、極めて外傷を起こしやすい。他動的な操作はしてはならない。過伸展および下顎ブロックは、フレアアップを引き起こすため禁止されている。
8. 前頸部のフレアアップは、呼吸と嚥下に障害をもたらす可能性があるため、医療的緊急事態とみなすべきである。これらの顎下部フレアアップは早期発見を必要とする。直ちに高用量のステロイドを投与する（メチルプレドニゾン 100mg 静脈内投与またはデキサメタゾン 4mg 静脈内投与）。病変操作によるさらなる外傷を避ける。気道モニタリング、誤嚥予防、栄養サポート、副腎皮質ステロイドの即時使用。
9. 若齢期の肩の強直から腕が硬直しており、転倒時の頭部保護に腕を使用できないため、転倒による頭部および頸部損傷が発生することが多い。
10. 頭部損傷がある場合、常に頸部を固定する。
11. どんな頭部損傷であろうと、頭部保護ができなかったことによる頭蓋内出血の可能性を除外するために、たとえ意識消失を呈していなくても頭部 CT が必須である。
12. 若年患者での頭部フレアアップは、非常に大きな頭皮の腫脹として現れる可能性があり、最初は容姿を損ない得る。頭皮のフレアアップに対し保存的アプローチをとるべきであり、モニタリングを行い、必要に応じて疼痛管理を行う。頭皮のフレアアップは時間の経過とともに自然に消退し、損なわれた容姿は新しい骨化が成長する頭蓋骨に組み込まれるにつれて最小限となるか消失する。
13. FOPでの頭皮フレアアップによる顔面腫脹は稀であり、顔面腫脹の他の病因を検討すべきである。顔面腫脹を呈する FOP 患者でのアレルギーを除外するために、抗ヒスタミン薬による短期治療を検討すべきである。
14. 「不潔」または汚染された創傷には、破傷風高度免疫グロブリンを使用する。破傷風予防接種の筋肉内投与または皮下投与は、フレアアップを引き起こす可能性が高いため、必要でない限り避ける。
15. FOP では聴覚障害がよく見られる。大声ではっきりと話すこと。
16. 小児において不変の難聴は FOP でよく見られる特徴であるが、急性の難聴および耳痛はそうではなく、他の小児と同様に評価と治療を行うべきである。

17. 歯痛は FOP 患者に共通する問題であり、迅速に評価と治療が行われなければならないが、FOP の歯科専門家との綿密な相談後にのみ行われなければならない。顎の過伸展および下顎ブロックは禁止されている。
18. 腎結石は FOP の成人患者によく見られる。十分に水分補給を行うこと。
19. 骨折は異所性骨だけでなく同所性骨でもよく発生する。副子や固定具を使ったによる非観血的な固定が推奨される。FOP 専門家と十分に議論しない限り、観血的整復は禁忌である。
20. 顎が強直した患者での悪心および嘔吐では、誤嚥性肺炎に対する防御を抗生物質で経験的に行う。
21. 急性でしばしば重度の四肢腫脹（特に下肢）は、FOP のフレアアップとともに見られる。著しい炎症、血管新生および毛細血管漏出により、四肢腫脹は並々ならぬ驚くべき大きさになることがあり、神経および組織リンパ管の血管外圧迫を引き起こす可能性がある。深部静脈血栓症の可能性を除外してから、腫脹に対し適切な疼痛コントロール、挙上、そして最終的にはリンパ浮腫の安全な操作にて保存的治療を行うべきである。コンパートメント症候群の徴候と症状から、緊急外科的減圧を行う検討がなされる場合があるが、これはフレアアップを悪化させ、避けなければならない。
22. 深部静脈血栓症が懸念される四肢腫脹の場合、静脈系のドップラー超音波評価が適応となり得る。
23. 患者が FOP 臨床試験に登録されているかどうかを尋ね、治験責任医師および地域の FOP 専門家と連絡を取る。
24. 窒息し、用手的に喉の異物除去ができない場合、腹部にハイムリック法の施行を妨げる異所性骨の証拠がなければ、ハイムリック法を行う。
25. 胸骨圧迫は役に立たない可能性が高い。胸壁は硬直し不動である。
26. 挿管は、経験豊富な麻酔科医が行う、意識下ファイバー経鼻気管挿管の手法によるものでなければならない。
27. 前頸部に骨化がある患者で緊急気管切開が必要な場合、気道を確保するために歯科用または他のドリルが必要となり得る。
28. 分泌物の排除が難しい患者での緊急事態では、気管支拡張薬、粘液溶解薬およびグアイフェネシンを使用し、機械による咳介助（mechanical insufflation-exsufflation）の使用の閾値を下げる。水分補給を最適化させるため静脈内輸液を行うべきである。

FOP の麻酔および気管の問題についての相談は：

**Zvi Grunwald, MD**

The James D. Wentzler Professor and Chairman Emeritus

Department of Anesthesiology

Thomas Jefferson University

111 South 11th Street, Suite G-8490

Philadelphia, PA 19107, USA

Tel: 215-955-6161

Cell: 215-206-7362

Fax: 215-923-5507

Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

緊急歯科治療についての相談は :

**Corrie Crowe, DDS**

1000 White Horse Road; Suite-916

Voorhees, NJ 08043, USA

Tel: 856-258-4025 (Staff Assistant: Lynn)

Cell: 407-701-3210

Fax: 856-504-6179

Email: [cjcrowe1028@verizon.net](mailto:cjcrowe1028@verizon.net); [drcrowdentistry@gmail.com](mailto:drcrowdentistry@gmail.com)

**Clive S. Friedman, DDS, FAAPD**

389 Hyde Park Road

London, Ontario

Canada N6h 3R8

Phone: cell 519 6576014

Office: 519-679-9860; (private line): 519-679-5473

Home: 519 438-1198

Email: [clive@dentistryforkids.ca](mailto:clive@dentistryforkids.ca) for (home) [clivesf@mac.com](mailto:clivesf@mac.com)

病院歯科および歯科手術については :

**Robert Diecidue, MD, DMD, MBA, MPH**

Thomas Jefferson University

Jefferson Medical College

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Chairman and Professor

909 Walnut Street - Suite 300

Philadelphia, Pennsylvania 19107, USA Tel:

215-955-6215; 215 955 5131

Fax: 215-923-9189

Email: [robert.diecidue@jeffersonhospital.org](mailto:robert.diecidue@jeffersonhospital.org)

## IX.結論

FOP患者を治療する医師は、真に有益であろう利用可能な薬剤または治療を決して差し控えてはならないが、それらの薬剤が実際に真に有益であるか、または単に希望的な思考の産物であるかを判断するために、科学的に明確に検証しなければならない。ローマの劇作家テレンスが二千年以上前に警告したように、「人は熱望することを容易に信じる」ものである。

比較対照臨床試験によるエビデンスに基づいた明確な研究がない場合、特定の治療法を意欲的に支持することは難しい。安全のために複数の治療の流れを横切って泳いでみることは魅力的であるが、FOPの水域は深く危険である。慎重にデザインし良く管理された臨床試験が、最終的にこれらのFOPの問題を抱えた水域を横断する最も安全な架け橋となり得る。このような方法には、FOPコミュニティ全体の忍耐と不屈の精神が必要となる。

その間、FOP患者をケアする医師は、絶え間ない橋が建設され、その安全性と有効性が検証されるまで、進化する科学的情報を絶えずレビューし、最も安全で最も心のこもった最も責任のある経過を患者のために計画立てなければならない。

## X.謝辞

本文書の準備および改訂において入念な援助と広範にわたる支援をしてくれた Kamlesh Rai 夫人に感謝する。

本著作は、イアン・カリ基金 (The Ian Cali Endowment)、国際 FOP 協会 (The International FOP Association)、FOP・関連障害研究センター (The Center for Research in FOP and Related Disorders)、ウェルドン家基金 (The Weldon Family Endowment)、アイザック&ローズ・ナッソー整形外科分子医学寄付講座 (The Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine)、カリウェルドン FOP 研究寄付講座 (The Cali-Weldon Professorship of FOP Research)、ロバート&アーリーン・コゴッド寄付講座 (The Robert & Arlene Kogod Professorship)、ならびに世界中の FOP 患者の友人と家族によって一部支援を受けた。

FOP 国際臨床評議会 (ICC) を支援してくれたペンシルベニア大学の FOP・関連障害研究センターに感謝する。

## XI.利益相反の申告

CN、CDC、ECH、EMWE、GB、FSK、MAB、MAM、MDR、MZ、NH、PD、RJP および RK は、クレメンティア・ファーマシューティカルズ (Clementia Pharmaceuticals) から臨床試験研究支援を受けている。RJD および RM はクレメンティア・ファーマシューティカルズのコンサルタントである。MZ はクレメンティア・ファーマシューティカルズのデータ安全性監視役員である。

ECH、EMWE、FSK、MAM、MDR および RJP は、リジェネロン・ファーマシューティカルズ (Regeneron Pharmaceuticals) からの臨床試験研究資金を受けている。MAB は、リジェネロンの FOP 試験のデータ管理・安全性委員会の一員である。MAB および RM はリジェネロン・ファーマシューティカルズの有給コンサルタントである。

CDC、CN、CS、ECH、EMWE、FSK、GB、KZ、MAB、MAM、MDR、MZ、NH、PD、RJP、RK、RM および ZG は、IFOPA 医療登録諮問委員会 (Medical Registry Advisory Board) の無給ボランティアを務める。ECH、EMS、EMWE、MAM および FSK は、IFOPA の FOP バイオマーカーコンソーシアム (FOP Biomarker Consortium) で無給ボランティアを務める。

AC は、ラジアントホープ財団 (Radiant Hope Foundation) の理事、イアン・カリ FOP 研究基金 - ペンメディシン医療センター (PENN Medicine) - FOP・関連障害研究センターの理事、クレメンティア・ファーマシューティカルズの疾病負荷諮問グループ (Burden of Illness Advisory Group) の無給ボランティアである。

ECH は、線維性骨異形成財団医療諮問委員会 (Fibrous Dysplasia Foundation Medical Advisory Board) の無給ボランティアを務める。

EMWE は、アストラゼネカ (AstraZeneca) およびブループリント・ファーマシューティカルズ (Blueprint Pharmaceuticals) のアドバイザーである。

FSK はブループリント・ファーマシューティカルズの無給医療コンサルタントである。

EMS、FSK、MAM および MZ は、バイオクリスト (BioCryst) の無給コンサルタントである。

MDR は、サノフィジェンザイム (Sanofi-Genzyme)、シャイアー (Shire)、バイオマリン (Biomarin)、チエシ (Chiesi)、クレメンティア・ファーマシューティカルズ、リジェネロン・ファーマシューティカルズのコンサルタントおよび/またはスピーカーである。

MDR は、サノフィ、ジェンザイムおよびエンジバント (Enzyvant) から臨床試験研究支援を受けている。

PD は FOP ブラジルの無給医療アドバイザーである。

RKはウルトラジェニックス (UltraGenyx) から研究支援を受けており、クレメンティア・ファーマシューティカルズ、リジェネロン・ファーマシューティカルズ、ウルトラジェニックスおよびインターニス (Internis) の有給コンサルタントである。

RKは、英国脆性骨学会 (Brittle Bone Society) の医療諮問委員会の無給会員である。

## XII. 著者らの連絡先

(\*Member of the ICC)

**\*Mona Al Mukaddam, MD, MS, CCD**

Assistant Professor of Clinical Medicine  
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism;  
Ian Cali Clinical Scholar in FOP, Department of Orthopaedic Surgery,  
The Perelman School of Medicine - The University of Pennsylvania  
Penn Medicine University City  
3737 Market Street, 3rd floor  
Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel: 215-294-9702  
Fax: 215-243-4664  
Email: [Mona.AIMukaddam@uphs.upenn.edu](mailto:Mona.AIMukaddam@uphs.upenn.edu)

**\*Genevieve Baujat, MD**

Centre de Référence Maladies Osseuses Constitutionnelles  
Département de Génétique  
Hôpital Necker-Enfants Malades  
Paris, France  
Tel: (secretariat): 003344495153  
Office: 003371196418  
Email: [genevieve.baujat@nck.aphp.fr](mailto:genevieve.baujat@nck.aphp.fr)

**\*Matthew Brown, MBBS, MD, FRACP, FAHMS, FAA (Emeritus)**

Professor of Medicine  
King's College London  
Director,  
Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and  
King's College London NIHR Biomedical Research Centre  
Guy's Hospital, 8<sup>th</sup> Floor Tower Wing,  
Great Maze Pond, London SE1 9RT, U.K.  
Phone: +44 20 78488110  
Mobile: +44 7468 351 337  
Email: [matt.brown@qut.edu.au](mailto:matt.brown@qut.edu.au)

**Amanda Cali (\*Ex officio)**

Email: [Akanga41@gmail.com](mailto:Akanga41@gmail.com)

**\*Tae-Joon Cho, MD**

Professor  
Division of Pediatric Orthopaedics  
Seoul National University Children's Hospital  
101 Daehang-ro Jongno-gu  
Seoul 110-744, Republic of Korea  
Tel: +82-2-2072-2878  
Fax: +82-2-745-3367  
Email: [tjcho@snu.ac.kr](mailto:tjcho@snu.ac.kr); [tjcho.pos@gmail.com](mailto:tjcho.pos@gmail.com)

**Corrie Crowe, DDS**

1793 Springdale Road  
Cherry Hill, NJ 08003  
Tel: 856-258-4025 (Receptionist: Kimberly White)  
Cell: 407-701-3210  
Fax: 856-504-6179  
Email: [cjcrowe1028@verizon.net](mailto:cjcrowe1028@verizon.net); [drcrowdentistry@gmail.com](mailto:drcrowdentistry@gmail.com)

**\*Carmen L. De Cunto, MD**

Professor and Chief  
FOP Clinical Advisor, Argentina  
Pediatric Rheumatology Section  
Department of Pediatrics  
Hospital Italiano de Buenos Aires  
Gascón 450, 1181  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: +5411-4959-0578  
Fax: +5411-4959-0577  
Email: [carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar](mailto:carmen.decunto@hospitalitaliano.org.ar)

**\*Patricia L.R. Delai, MD**

Hospital Israelita Albert Einstein  
Instituto de Ensino e Pesquisa  
Office: Rua Pedro de Toledo 129 cj 121- Vila Clementino  
Cep-04039-001  
São Paulo-SP, Brazil  
Tel: +55-11-5539-5817  
+55-11-99658-8816  
Email: [patricia.delai@einstein.br](mailto:patricia.delai@einstein.br); [patricia.delai@gmail.com](mailto:patricia.delai@gmail.com)

**\*Robert J. Diecidue, DMD, MD, MBA, MPH**

Professor and Chair  
Sidney Kimmel Medical College  
Thomas Jefferson University  
909 Walnut Street – Floor 3,  
Philadelphia, PA 19107, USA  
Tel: 215 955 6215; 215 955 5131  
Fax: 215 923 9189  
Email: [Robert.Diecidue@jefferson.edu](mailto:Robert.Diecidue@jefferson.edu)

**\*Maja DiRocco, MD**

Head, Unit of Rare Diseases  
Department of Pediatrics  
IRCCS Giannina Gaslini Institute  
Via Gerolamo Gaslini 5  
16147 Genoa, Italy  
Tel: +39-010-563-6794  
Fax: +39-010-563-6211  
Email: [Majadirocco@gaslini.org](mailto:Majadirocco@gaslini.org)

**\*Elisabeth Marelise W. Eekhoff, MD, PhD**

Amsterdam University Medical Centers (Amsterdam UMC) location  
VU University Medical Center (VUMC) Amsterdam  
Department of Internal Medicine/Section Endocrinology  
De Boelelaan 1117  
1081HV Amsterdam, The Netherlands  
Tel: +31-20-4440588 or +31-622959618  
Email: [emw.eekhoff@vumc.nl](mailto:emw.eekhoff@vumc.nl)

**\*Clive S. Friedman, BDS (Diplomate AAPD)**

Asst. Clinical Prof Schulich School of Medicine and Dentistry  
Pediatric Oral Health and Dentistry  
389 Hyde Park Road  
London, Ontario N6H 3R8, Canada  
Tel: 519-679-9860  
Cell: 519-657-6014  
Personal Email: [clivesf@mac.com](mailto:clivesf@mac.com)  
Hospital email: [Clive.Friedman@lhsc.on.ca](mailto:Clive.Friedman@lhsc.on.ca)

**\*Zvi Grunwald, MD**

The James D. Wentzler Professor and Chairman Emeritus  
Department of Anesthesiology  
Thomas Jefferson University  
111 South 11th Street, Suite G-8490  
Philadelphia, PA 19107, USA  
Tel: 215-955-6161; Cell: 215-206-7362  
Fax: 215-923-5507  
Email: [zvi.grunwald@jefferson.edu](mailto:zvi.grunwald@jefferson.edu)

**\*Nobuhiko Haga, MD**

Professor  
Department of Rehabilitation Medicine  
Graduate School of Medicine  
The University of Tokyo  
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku  
Tokyo 113-8655, Japan  
Tel: +81-3-5800-8795  
Fax: +81-3-5684-2094  
Email: [hagan-reh@h.u-tokyo.ac.jp](mailto:hagan-reh@h.u-tokyo.ac.jp)

**\*Edward Hsiao, MD, PhD**

Department of Endocrinology, Faculty Practice  
University of California-San Francisco  
400 Parnassus Ave., 5<sup>th</sup> Floor A550  
UCSF Box 1222  
San Francisco, CA 94143-1222, USA  
Tel: 415-353-2350; Office phone (for research-related questions): 415- 476-9732 Email:  
[edward.hsiao@ucsf.edu](mailto:edward.hsiao@ucsf.edu)

**Frederick S. Kaplan, MD**

Isaac and Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine  
Co-Director, Center for Research in FOP & Related Disorders  
The Perelman School of Medicine - The University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedic Surgery  
3737 Market Street – Sixth Floor  
Philadelphia, PA 19104, USA  
Tel: (office) 215-294-9145  
Fax: 215-222-8854  
Email: [Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:Frederick.Kaplan@uphs.upenn.edu)

\*

**\*Dr. Richard Keen, BS, PhD, FRCP**

Rheumatologist & Honorary Senior Lecturer in Metabolic Bone Disease

The Royal National Orthopaedic Hospital

Stanmore, Middlesex HA7 4LP

United Kingdom

Tel: +44 (0)20 3947 0056 (option 3 - Secretaries)

Fax: +44 (0)20 8420 7487

Email: [richard.keen1@nhs.net](mailto:richard.keen1@nhs.net); [DrRichardKeen@aol.com](mailto:DrRichardKeen@aol.com)

**Additional contact for Dr. Richard Keen:**

Janice Cohen

Secretary to Dr Richard Keen/Dr Judith Bubbear

Centre for Metabolic Bone Disease

Royal National Orthopaedic Hospital

Brockley Hill, Stanmore, Middlesex HA7 4LP, United Kingdom

Tel: +44(0)20 3947 0056

Email: [Janice.cohen@nhs.net](mailto:Janice.cohen@nhs.net)

**Joseph A. Kitterman, MD**

Professor Emeritus

Department of Pediatrics and Cardiovascular Research Institute

U-503, Box 0734

University of California San Francisco

San Francisco, CA 94143-0734, USA

Email: [jkitter81@gmail.com](mailto:jkitter81@gmail.com)

**Charles Levy, MD**

Chief, Physical Medicine and Rehabilitation Service

North Florida/South Georgia Veterans Health Service

Adjunct Associate Professor, Department of Occupational Therapy

Research Scholar, Center for Arts in Medicine

University of Florida

1601 S.W. Archer Road

Gainesville, Florida 32608, USA

Tel: 800 324 8387 Ext 6922

Fax: 352-374-6167

Email: [levyce@aol.com](mailto:levyce@aol.com)

\*

**Rolf Morhart, MD**

Department of Pediatrics  
Klinikum Garmisch- Partenkirchen  
Auenstr.6  
D- 82467 Garmisch- Partenkirchen, Germany  
Tel: +49-(0)8821-58889  
Fax: +49-(0)8821-77-1351  
Email: [rmorhart@web.de](mailto:rmorhart@web.de)

**\*J. Coen Netelenbos, MD, PhD**

Professor Emeritus  
Department of Internal Medicine  
Division of Endocrinology  
University Hospital Vrije Universiteit  
De Boelelaan 1117/ P.O. Box 7057  
1007 MB Amsterdam, The Netherlands  
Tel: +31-20-444-0530  
Cell: +31 6 21 28 29 18  
E-mail: [cnetelen@planet.nl](mailto:cnetelen@planet.nl)

**\*Robert J. Pignolo, MD, PhD**

Chair, Division of Geriatric Medicine & Gerontology  
Robert and Arlene Kogod Professor of Geriatric Medicine  
Mayo Clinic College of Medicine  
200 First Street, SW  
Rochester, MN 55905, USA  
Tel: 507-293-0813  
Fax: 507-293-3853  
Email: [Pignolo.robert@mayo.edu](mailto:Pignolo.robert@mayo.edu)

**\*Christiaan Scott, MBChB, FCPaed (SA)**

Paediatric Rheumatologist  
Red Cross Children's Hospital  
University of Capetown  
Cape Town 7700, South Africa  
Tel: +27-21-6585191  
Cell: +27845805473  
Email: [chris.scott@uct.ac.za](mailto:chris.scott@uct.ac.za)

\*

**Eileen M. Shore, PhD**

Cali-Weldon Professor of FOP Research  
University of Pennsylvania  
Department of Orthopaedics  
309A Stemmler Hall  
3450 Hamilton Walk  
Philadelphia, PA 19104-6081. USA  
Phone: 215-898-2331; Fax: 215-573-2133  
Email: [shore@pennmedicine.upenn.edu](mailto:shore@pennmedicine.upenn.edu)

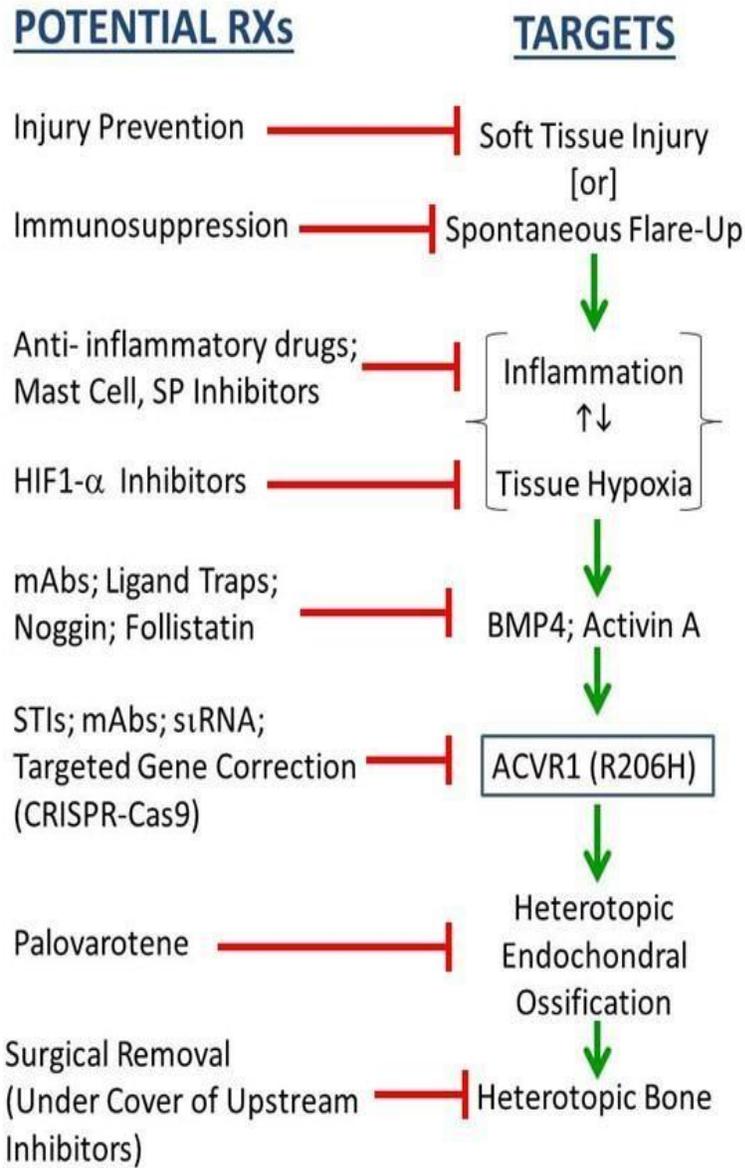
**Michael Zasloff, MD, PhD**

Adjunct Professor  
Departments of Orthopaedic Surgery and Genetics  
The Center for Research in FOP & Related Disorders  
The University of Pennsylvania School of Medicine  
and  
Professor, Departments of Surgery and Pediatrics  
Director, Surgical Immunology  
Georgetown University  
Med/Dent NW 210  
Washington, DC 20007, USA  
Tel: 202-687-5707 (office) or  
Home: 610-617-3488  
Cell: 484-433-7807  
Fax: 202-687-0992  
Email: [maz5@georgetown.edu](mailto:maz5@georgetown.edu) or [mzasloff@aol.com](mailto:mzasloff@aol.com)

**\*Keqin Zhang, MD, PhD**

Director, Department of Endocrinology  
Tongji Hospital  
Shanghai Tongji University  
389. Xin Cun Road  
Shanghai 200065, P.R. China  
Email: [keqzhang2007@126.com](mailto:keqzhang2007@126.com)

図 1. FOP での標的および潜在的治療



## 潜在的 RX (治療・投薬)

損傷予防

免疫抑制

抗炎症薬、  
肥満細胞・SP 阻害薬

HIF- $\alpha$  阻害薬

モノクローナル抗体 (mAb)、リガンド捕捉剤、  
ノギン、フォリスタチン

シグナル伝達阻害薬 (STI)、mAb、siRNA、  
標的遺伝子修復 (CRISPR-Cas9)

パロバロテン

外科的除去  
(上流阻害剤による防御の下)

## 標的

軟部組織損傷

[または]  
自然発生のフレアアップ

炎症

組織の低酸素状態

BMP4、アクチビン A

ACVR1 (R206H)

異所性軟骨内骨化

異所性骨