

進行性骨化性線維性異形成症（FOP）臨床研究のレビュー

立正佼成会附属佼成病院 整形外科 眞鍋典世

FOPとは？

- ・ 後天的に靭帯、腱、その他の結合組織から骨化がはじまり、進行性に全身軟部組織に及ぶ常染色体優性遺伝疾患。
- ・ 母趾奇形を伴う。

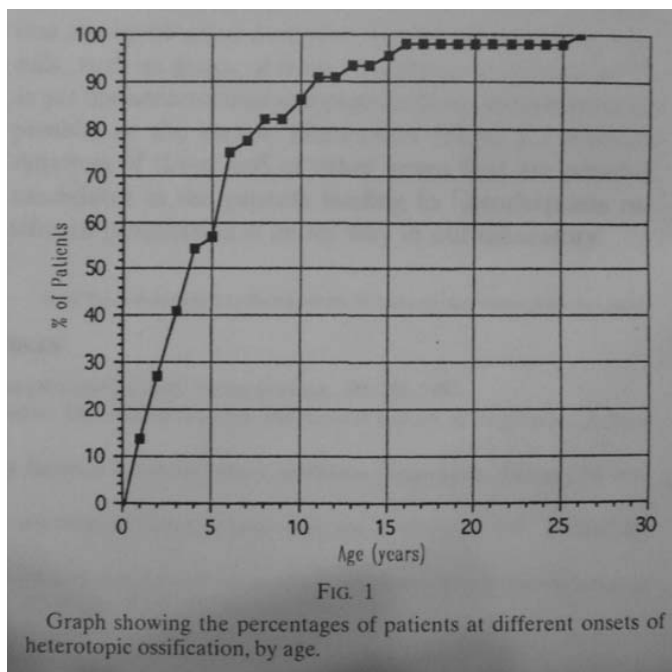
疫学（遺伝含む）

- ・ 200万人に約1人の頻度。男女比は同等。(Delatycki M, Clin Orthop 1998) (Connor J M, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ 常染色体優性遺伝であるが孤発例が多い。出生時の父親の年齢が関係している可能性がある。(Tunte W, Humangenetik 1967)
- ・ 本邦では4/55例で家族歴あり。(遠藤昭彦, 整形・災害外科 1985)
- ・ BMP type I receptorであるActivin A Receptor, Type I (ACVR1) 遺伝子の突然変異(617G>A)が原因。ただし非典型例は解析されず。(Shore E, Nat Genet 2006)
- ・ 日本人3名もすべてACVR1 遺伝子突然変異(617G>A) (Nakajima M, J Hum Genet 2007)

自然経過

- ・ 骨化発症年齢(Cohen RB, J Bone Joint Surg 1993)

5歳で半数以上が、15歳で殆どの例で骨化を発症している。



- ・ 部位別骨化発症年齢(Cohen RB, J Bone Joint Surg 1993)

骨化の進展は体幹→四肢、頭側→尾側、近位→遠位へ広がってゆく。男性の方が進行は早い傾向がある。

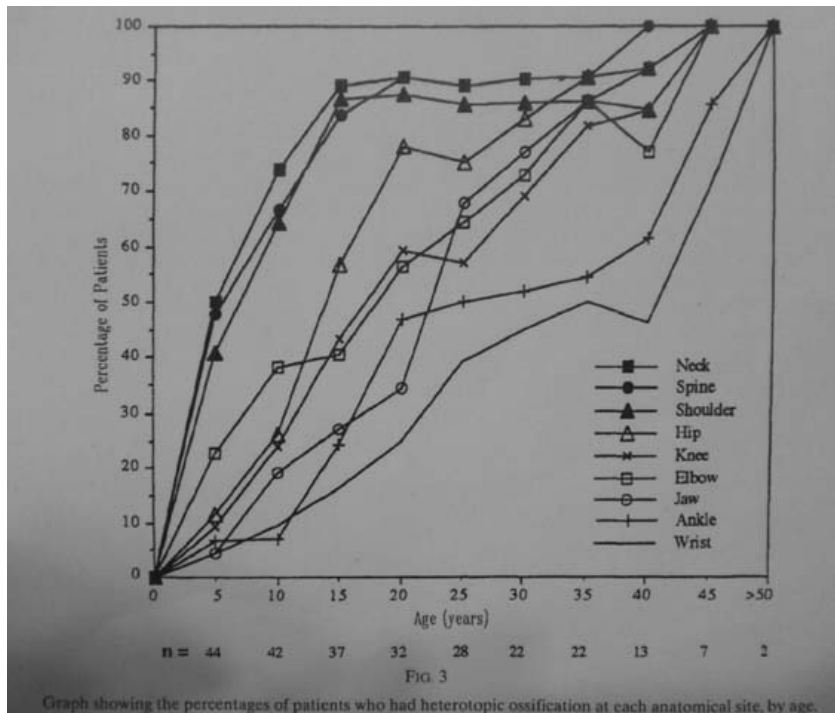
Site	Age* (Yrs.)		
	All Patients	Male Patients	Female Patients
Neck	6 ± 5.9 (5)	5 ± 4.7 (3)	7 ± 6.5 (5)
Spine	6 ± 4.8 (4)	6 ± 5.3 (4)	7 ± 4.6 (5)
Shoulder	7 ± 5.7 (5)	6 ± 4.0 (5)	8 ± 6.5 (6)
Hip	13 ± 7.6 (12)	10 ± 7.8 (10)†	15 ± 6.7 (14)†
Elbow	13 ± 10.2 (9)	14 ± 11.9 (10)	12 ± 9.7 (8)
Knee	16 ± 9.1 (13)	13 ± 7.8 (10)	17 ± 9.6 (16)
Wrist	16 ± 8.1 (16)	14 ± 9.2 (11)	17 ± 7.8 (18)
Ankle	17 ± 9.8 (17)	14 ± 8.1 (13)	20 ± 10.5 (18)
Jaw	18 ± 8.0 (19)	19 ± 7.6 (18)	17 ± 8.4 (20)

*Mean and standard deviation, with the median in parentheses.
 †P = 0.03 with the Student t test, but after the Bonferroni adjustment p = 0.27. At the remaining sites, there was no significant difference between the male and female patients.

- ・ 部位別、年齢別の骨化保有率(Cohen RB, J Bone Joint Surg 1993)

頸部・脊椎・肩が早期から速く骨化が進行してゆく。

その後股関節・膝・肘・顎と進行し、最後にゆるやかに手足の関節へと広がってゆく。



- ・ IFOPA 登録 25 カ国 138 例のアンケート調査 (平均 21 歳)

発症年齢中央値 2.5 歳 (0-17 歳). 発症=Flare-up 家族が出生時に外反母趾に気づいた例は 73%
初発症状は頭・頸部・肩甲帯の Swelling, Stiffness が 8 割。半数の患者が侵襲的な医療行為→骨化→恒
久的な可動性消失 (Kitterman JA, Pediatrics 2005)

- ・ UK の 28 例 24 年のフォローアップ (平均 20 歳) 発症平均 4.6 歳。発症=骨化

(neck and upper spinal muscles >> hips, major joints, and jaw へと進行)

個体間で症状の進行に差がある。 最初の診断は誤診であることが多い。

母趾奇形の認識不足のため診断が発症後平均 2.7 年遅れる。(Smith R, Quart J. Med 1996)

- ・ 主に USA (8 割) の 44 例のアンケート調査 (平均 27 歳) 平均発症年齢 5 歳 (0-25 歳) 発症=骨化

初発骨化部位は頸部・脊椎・肩甲帯が多い。80%の患者で 7 歳までに骨化。 15 歳までに 95%以上の患者
で上肢の重篤な運動障害 (制限) が見られる。骨化は体幹→四肢、頭側→尾側、近位→遠位へ広がる。

(Cohen RB, J Bone Joint Surg 1993)

- ・ UK の 34 例調査 (平均 28.7 歳) 最初の診断は誤診であることが多い。FOP 患者で 10 歳までに肩・

脊椎の重篤な運動障害が起こる。20 歳までに股関節運動障害, 30 歳までに車椅子。表情筋、舌、眼、食
道、括約筋は骨化しない。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)

- ・ USA 中心英語圏 42 例のアンケート調査 (平均 7.4 歳) 平均発症年齢 4 歳以前 発症=Flare-up?

診断までに 14 ヶ月要す。

罹患部; shoulder>chest>hip>elbow>abdomen>knee>jaw>neck>ankle>head>wrist>foot>hand の順に多い
片側罹患例は少ない。(Rogers JG, J. Bone Joint Surg 1979)

- ・ 日本人の症例報告 104 症例分の解析 発症年齢 2 歳以前 32%, 10 歳以前 84% 発症=Flare-up? 初発

部位は頰項-背部・肩甲帯が 75% (遠藤昭彦, 整形・災害外科 1985)

診断 (母趾奇形と腫隆=Flare-up を中心に)

母指奇形

- ・ 34 患者で全例で母指奇形あり 4 型に分類

Type I (79%): 単趾節骨

Type II (9%): 長さは正常だが X P 異常あり。

Type III (6%): 外見・X P ともに正常 10 歳代で骨棘形成

Type IV (6%): 全ての趾の部分欠損 (Connor JM et al, J Bone Joint Surg, 1982)

- ・ 68%の患者で年齢が高くなるにつれて基節骨骨端と中足骨が癒合していく。

中足骨が短い。(Harrison RJ, Foot Ankle International 2005)

- ・ 40/42 例で患者アンケート調査で典型的先天性外反奇形 8/42 例で親戚に足部異常、1/42 例で父に母

趾短縮 (Rogers JG, J. Bone Joint Surg 1979)

- ・ 131/138 (95%) 患者アンケート調査で典型的先天性外反母趾 (Kitterman J A, Pediatrics 2005)
- ・ 28/28 例で先天性母指短縮あり (27 例は type1, 1 例は type4) (Smith R, Quart J Med 1996)
- ・ 44 例中全てに典型的母趾異常あり (Cohen RB, J Bone Joint Surg 1993)
- ・ 本邦 82 例のレビューで 82 例中外反母趾 33 例、母趾の短小 11 例、不明 28 例、母趾奇形なし 10 例 (奥野徹子, 整形外科 1981)
- ・ 本邦 104 例のレビューで指趾奇形あるものは 63/104 例 (60.6%) (遠藤昭彦, 整形・災害外科 1985)

熱感と痛みを伴う腫瘍 (Flare-up)

- ・ 外傷などを契機に Flare-up と呼ばれる熱感と痛みを伴う腫脹をきたし 1-2 ヶ月持続する。腫脹は沈静化するが、一部が治癒せず数ヵ月後に異所性骨化へ進行する。Flare-up は数週間後、鎮静化する。その約 12 週後、腫脹の無い骨化が完成する。
- ・ 腫瘍は数時間で増大し数日から数週で消失。X P 上骨化は 4-6 ヶ月後出現し自然消退しない。(Mahboubi S, Pediatr Radiol 2001)
- ・ 腫瘍は思春期までが最も活発に起こるが、60 歳代でも活動性は低いが起こる。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)

骨化の増悪因子

- ・ 外傷・生検・異所性骨化切除手術・筋肉注射・不用意な静脈穿刺・歯の治療 (顎操作・局所麻酔)・ウイルス感染 (インフルエンザなど)
- ・ 67%(135 例)の患者が転倒後に Flare-up を引き起こした。(Glaser DL, Clin Orthop 1998)
- ・ インフルエンザ感染後 (1-3 日) Flare-up の発生率は 3 倍。(Scarlett RF Clin Orthop 2004)
- ・ 骨化の明らかな誘因は不明なことが多い。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ 138 患者アンケート調査で 49%の患者が医療行為が骨化の引き金であったと訴える。(Kitterman JA, Pediatrics 2005)

誤診に伴う医原性有害事象 (Kitterman JA, Pediatrics 2005)

138 患者のアンケート調査 87%の患者は初回診断は誤診 (誤診の 32%は癌)

発症から正確な診断まで平均 4.1±7.9 年であった。FOP と診断された年齢の中央値は 5.7 歳。正確な診断まで 6 人 (中央値) の医師受診 生後 6m以前の診断はわずか 3%であった。

67%の患者が不必要な生検 (open biopsy 41%, needle biopsy 9%, 両方 17%)

68%の患者が不適切な治療 (28% 理学療法, 26% 骨化巣切除, 19%母趾形成術)

49%の患者が侵襲的な医療行為→骨化→恒久的な可動性消失

(生検患者の 35%、手術を受けた患者の 60%、不適切な歯科治療の 10%)

受診科： 整形外科受診 88 例、小児科 87 例、内科 71 例、腫瘍科 43 例、リウマチ科 28 例、内科 19 例

正しい診断をした科： 整形外科 34 例、小児科 20 例、遺伝科 16 例、リウマチ科 14 例、腫瘍科 11 例・

身体各部での骨化の影響

脊柱変形(Shah PB, J Bone Joint Surg 1994)

40 例の報告で 26/40 例 (65%) が側弯症あり。全例頸椎の ankylosis あり。

全例肋間・肋骨脊椎間の骨化あり。23/26 例が unbalanced C-shaped curves であった。そのうち 21/23 例が胸腰椎・腰椎に側弯がみられた。(平均 Cobb38° 中央値 45°) 3/26 例が balanced S-shaped curves (sup. 12-45°, inf. 12-35°) であった。22/40 例で肋骨～骨盤への骨性架橋あり、その内 19/22 例で側弯症があった。この骨性架橋と側弯症は有意な相関があった。

治療：装具療法 2 例は無効であった。手術 (resection of synostosis, spinal arthrodesis) も無効であるばかりか遠隔部の異所性骨化を増悪した。

心肺合併症(Kussmaul WG, Clin Orthop 1998)

- ・ 25 患者 (5-55 歳)

心不全徴候を来たしたものはなかった。

全例で胸郭運動制限をみとめ、横隔膜による腹式呼吸に頼っていた。

FVC(平均 44%)が低下していたが Flow rate はほぼ正常だった。

全ての患者で酸素飽和度は正常だった。心エコーでは左右心室機能の異常は無かった。

40%の患者(10/25 例)で心電図上右心室機能不全がみられた。(4 例が右室肥大、3 例が肺性 P 波、2 例が I R B B B、2 例が右室 strain pattern)

胸郭運動制限が心電図上右心不全(肺性心)に関係か？

- ・ 21FOP 患者 (平均 30 歳 : 6-70 歳) (Connor JM, Thorax 1981)

心不全・肥大はなかった。

平均 5.7 歳で脊柱の可動制限がみられた。心肺症状を呈するものはいなかった。

理学的所見で心肥大、心不全の者はいなかった。

A B G 検査の結果慢性呼吸不全であった例は無かった。

6 患者で心電図異常がみられた。(3T wave inversion in the inferior leads, 3RBBB)

全例で胸郭運動制限をみとめ、横隔膜による腹式呼吸に頼っていた。

全ての患者で F E V 1 (平均 45%), FVC(平均 40%)が低下していた。

胸郭運動制限の重症度は性・年齢・罹病期間・他の身体運動制限に関係せず独立したものであった。

顎関節（開口障害）

- ・ 44 患者のアンケート調査（平均 27 歳）

71%の患者が罹患。関節外の骨化により不動化する。20歳台で44%、30歳以上で73%が障害

(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)

- ・ 日本人 28/82 例(34%)で開口障害。17/82 例(21%)で開口障害なし（奥野徹子 整形外科 1981）

・ 24歳男性 10年間開口不可でありウ歯・口腔内膿瘍のため手術的治療（骨切除+fat pad graft）。側頭筋が付着する下顎骨の鉤状突起が骨化して頬骨に癒合していた。術後の開口 40mm>>術後3mで30mm>>術後12mで15mmと再発。(Herford AS, Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2003)

- ・ 2例に上下顎間の骨化巣を切除（レチノイド isotretinoin 併用） → 2ヶ月以内に骨化巣再発

(Crofford LJ, J Oral Maxillofac Surg 1990)

- ・ 摂食障害（抜歯を要することも）

- ・ 口腔内環境悪化→感染（虫歯・膿瘍） →気道周囲に炎症波及 →気道閉塞の危険

(Vashisht R, Pediatr Anesth 2006)

FOPの麻酔（挿管）

- ・ 18歳男性：脳幹部腫瘍の手術のため全身麻酔。開口障害ないが経鼻ファイバー挿管（周術期

Corticosteroid、montelukast 使用）。現在はたとえ開口障害なくても awake でファイバー挿管が原則。

気管切開・喉頭鏡を用いた挿管は緊急時以外は禁忌。(Tumolo M, BJA 2006)

- ・ 12歳女性：気道閉塞が起こりえる程の下顎膿瘍に対する抜歯とドレナージ手術。開口障害あり（1cm）。

経鼻ファイバー挿管（周術期Corticosteroid 使用）。抜歯とドレナージ手術（Vashisht R, Pediatr Anesth 2006）

- ・ 21歳女性：hysteroscopy のための全身麻酔。開口障害なし？経口ファイバー挿管（Singh A, J Clin

Anesth 2003）

その他

（骨－関節）

・ 頸椎：14/17 患者の lateral mass fusion+small vertebral body 頸椎の癒合は周囲筋の骨化とは無関係か？。手：13例で全例で母指の異常あり、第一中手骨短縮が最多。股関節：Broad femoral neck。長管骨：外骨腫、骨幹端開大。(Smith R, Quart J Med 1996.)

・ 手：第1中手骨短縮は20/34例、第5指の clinodactyly は15/34例。股関節：10/18例で short broad femoral neck。長管骨：脛骨近位外骨腫はよくみられる。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)

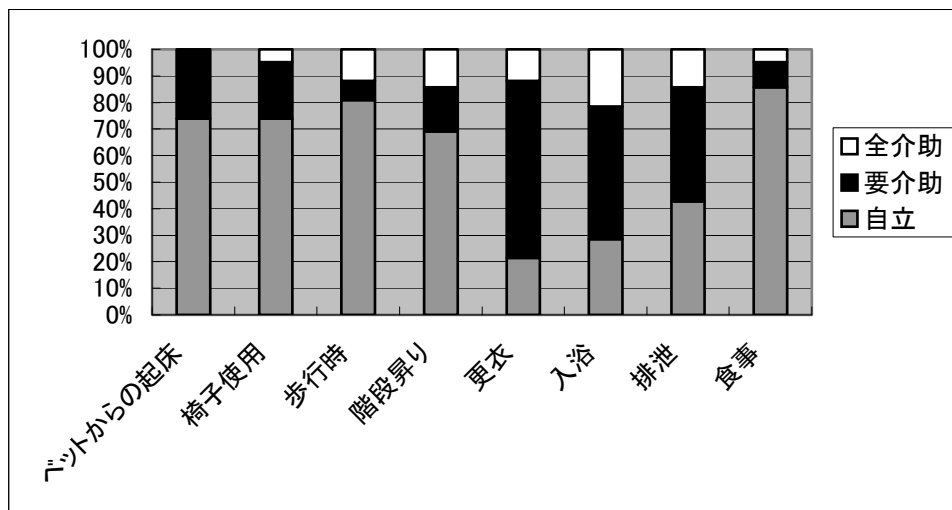
・ 手：母指の短小と屈指は11/82例、小指の短小と屈指は6/82例、多指症3例。(奥野徹子, 整形外科 1981)

(骨一関節以外)

- ・ 8/34 例(24%)で難聴(感音:3例 伝音:5例)。24%は禿頭(平均38歳~の発症 6/8例は女性)。出産例なし。精神発達は32/34例で正常。身長伸び(成長)は正常。第2次性徴は殆ど正常(premature menopauseがあった)。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ 通常の血液生化学検査は異常なし(Smith R, Semin Arthritis Rheum 1975)
- ・ 12/42で難聴(Rogers JG, J Bone Joint Surg 1979)

ADL

- ・ 34例の調査(平均28.7歳)30歳までに車椅子か寝たきりとなる事が多い。2/34人のみfull-time job可能だった。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
 - ・ 同一家系内でも重症度に差がある(Connor JM, J Med Genet 1993)
 - ・ 28例のフォローアップ(平均20歳)。骨化発症平均4.6歳。個体間で症状の進行に差がある。発症年齢とdisabilityの程度とは相関しない。(Smith R, Quart J Med, 1996)
 - ・ 42例のアンケート調査(平均7.4歳:4~34歳)
- 5/42例のみ活動性にまったく支障なし。更衣・入浴・排泄は全年齢層で同様にADL低下あり。ベット起床・走行・スポーツは若年で困難となってゆく。(Rogers JG, J Bone Joint Surg, 1979)



検査病理 (Kaplan FS, J. Bone Joint Surg, 1993)

小児11患者12 open biopsies (生検前FOPの診断なし)

全ての患者の異所性骨化巣で正常な内軟骨骨化初期: juvenile fibromatosis 様の線維組織増生と筋繊維の変性、新生血管形成、

S100 蛋白陽性細胞 (chondroblastic) 中期: 軟骨形成一内軟骨骨化晩期: 石灰化軟骨 >> Woven bone >>

Lamellar bone (adipose marrow cavity)

病理診断

- ・ 7/18biopsy で誤診 Fibromatosis: 3例 Rhabdomyosarcoma:3例 Sarcoma:1例
(Smith R, Quart J Med 1996)
- ・ 6/12患者の組織診断はfibromatosis, sarcomaであった。(Kaplan FS, J Bone Joint Surg 1993)
- ・ 最初の診断はSarcoma: 4例 lymphadenopathy:3例 Klippel-Feil syndrome:2例 結核:2例 化骨性筋炎:2例 などであった。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ 病理診断は有益とはいえず、ACVR1遺伝子診断も活用必要?

画像検査 (XP 除く)

- ・ Preosseous lesion: MRI; T1 low, T2 STIR high, CT; 筋腫脹, US; lucent mass, シンチ; up-take ↑,
Osseous lesion: MRI; T1 low, T2 low, CT; 石灰化, US; 石灰化, シンチ; up-take →
(Merchant R, Pediatr Radiol 2006)
- ・ 初期: 中心増殖層 (線維性) + 周囲の浮腫、中期: Pseudomalignant phase (血管新生)、後期: 骨化
MRI 所見も FOP に特異的とは言えない。(Tura CS, Chir Organi Mov 1999)

治療目的:

薬物療法: 腫脹を抑え骨化進行を止める。腫脹を予防する。

手術: 骨化巣切除し矯正・可動域の改善

- ・ 28例の患者で Surgery, radiotherapy, chemotherapy, PSL, etidronate, low Ca-vit D diet, sunshine avoidance, の治療効果はなかった。(Smith R, Quart J Med 1996)

薬剤 (本邦で使用可能)

Corticosteroids

リンパ球浸潤抑制目的で Flare-up の早期に使用。

(数日のみ 2mg/kg/day など多量使用) 顎の病変には重要。

(Gannon FH, Clin Orthop 1998) (Janoff HB, Otolaryngol Head Neck Surg 1996)

COX 2 inhibitors and NSAIDs (Celecoxib, Indomethacin etc)

Inflammatory PGE 抑制効果で抗炎症効果 血管新生抑制作用もあり鎮痛作用もある。

初期の Flare-up に効果? 予防的投与にも期待?? Flare-up 時に尿中の inflammatory PG 上昇

(Levitz CL, Calcif Tissue Int 1992)

Mast cell inhibitors (Cromolyn, Montelukast etc)

肥満細胞内顆粒が放出されると浮腫・線維増生・血管新生を引き起こす。

その抑制薬。(抗アレルギー薬として気管支喘息に適応)

Bisphosphonates

- ・ EHDP は多量で石灰化抑制効果あり。
- ・ 6年間の観察で7患者にEHDP投与。29/31Flare-upで治療初期(7日)で腫脹の軽減を認めた。しかし10Flare-upで新生骨化がみられた。21Flare-upsでは新生骨化はみられなかった。1例でosteopeniaを来とし腓骨骨折を来した。(Brantus JF, Clin Orthop 1998)
- ・ 42例(平均7.4歳)で全例でEHDP(10-20mg/kg体重)一患者主観的に効果判定10例で有効(5例:進行抑制・予防・石灰化抑制 他例:術後石灰化抑制、なんとなく有効、可動域増大)27例で無効、5例で効果判断不能 (Rogers JG, J Bone Joint Surg 1979)
- ・ 13例のEHDP治療患者は非治療者と比較して明らかな改善はなかった。EHDP多量投与中の4/13例で病的骨折 (Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ イスラエル人3例のFlare-upに対しPamidronateを多量投与した結果、腫脹・痛み・発赤軽減(2例はステロイド併用) Aminobisphosphonateは血管新生抑制・抗炎症・remodeling抑制作用?(Kaplan FS, FOP Connection 2004)
- ・ おそらくBisphosphonateも自然経過を大きく改善することは出来ないのだろう。

薬物療法の現状

- ・ Flare-up時に消炎目的、異所性骨化の予防目的で副腎皮質ステロイド、ビスフォスフォネートなどが実際使用されているが有効性は確認されていない。一般的な消炎鎮痛剤が除痛目的で使用される。
- ・ しかしエビデンスがある治療法は現時点では存在しない。
- ・ 問題点: 無作為化比較試験(RCT)が不可能。Flare-upの何割が骨化に移行するか等の自然経過の研究無い。

手術療法

- ・ 10例の手術例(20回の骨切除)では19/20手術で4m以内に骨切除部位で再発し多くは術前よりADL悪化。骨切除以外の手術(2子宮摘出・2虫垂切除・ソケイヘルニア・乳腺腫瘍切除)では手術部に骨化起きなかった。(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)
- ・ 37/42例(平均7.4歳)で1回以上の手術を受けている。7例ではbiopsyのみ。6例ではbiopsyと同時に関節可動のための手術。24例は関節可動・矯正のための手術。13例は1回、4例は2回、7例は3回以上手術を受けた。34/55手術ではdisability増悪。15手術は変化なし、6手術のみ改善がみられた(3/6は外反母趾の手術)。(Rogers JG, J Bone Joint Surg 1979)

- ・ 5患者でEHDP (20mg/kg) 投与下で異所性骨化巣を切除。のべ4/8手術で切除部に再石灰化・骨化再発した。再発が無かったもののうち3/4手術は下肢手術(足・下腿・大腿)であった。EHDPは症例によってはときに切除術後の新生骨化を遅らせるが、この骨化を遅らせる効果は予想することが出来ない。

(Smith R, J Bone Joint Surg 1976)

- ・ 1例報告:18歳男性 右股関節35度屈曲位ankylosisに対して骨化巣切除+術当日radiation+術後11日間イドメサシン75mg/day投与1年後に軽度の骨化の再発のみで右股関節は屈曲/伸展=90/0度、内/外転=10/20度であった。術前かろうじて可能であった立位・座位・歩行が容易に可能となった。

(Benetos IS, J Surg Orthop Adv 2006)

- ・ 異所性骨化は技術的には切除可能であるが、外科的侵襲が加わった部位や他の部位で、さらに重大な異所性骨化を引き起こす。そのため外科手術は原則的に禁忌である。

骨化予防の日常生活ケア

- ・ 転倒など外傷の予防、インフルエンザ等のウイルス性疾患に対する感染予防、齲歯予防が必要。

- ・ 小児期のワクチンの筋肉注射は骨化を起こし得るため、皮下注または静注が推奨される。

(Lanchoney, J Pediatr 1995)

- ・ 口腔内のケアを工夫し怠らない、歯科治療時の筋肉内局所麻酔薬注射や下顎のオーバーストレッチは避ける。(Luchetti W, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996)

- ・ 関節不動化により身体バランスが悪く容易に転倒する。上肢不動化もあり受身姿勢を取れず頭部外傷の危険高くなる。そのためヘルメット・杖・歩行器使用・手すりなど屋内環境整備などが必要。(Glaser DL, Clin Orthop 1998)

- ・ インフルエンザは肺炎併発すると呼吸機能低下している患者では生命を脅かし得る。そのため予防接種などが必要。(Scarlett RF, Clin Orthop 2004)

生命予後

- ・ 感染性肺炎(Russell RGG, Lancet 1972)。慢性呼吸不全が肺炎の背景にあった。(Azmy A, Z Kinderchirurg 1979)

- ・ 34患者調査の内4人が死亡。肺炎2例・肺炎とC1/2亜脱臼1例・開口障害による餓死1例

(Connor JM, J Bone Joint Surg 1982)

- ・ 現状ではFOP患者の死亡原因や平均寿命などのまとまった報告がない。