

## 進行性骨化性線維異形成症の 4 例

研究分担者 中島康晴 九州大学整形外科講師  
神菌淳司 北九州小児救急医療センター 部長

要旨 進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) の 4 例を報告した。4 例中 3 例に生下時より外反母趾の変形が存在した。全例幼児期から始まる背部の骨化が頸部と腰部、さらには四肢の大関節周囲に及び、可動域制限を有していた。インフォームドコンセントを得た後に施行した遺伝子解析では、全例に **BMP type I receptor** である **ACVR1** の遺伝子変異を認めた。

### A. 目的

進行性骨化性線維異形成症 (Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) は小児期より全身の骨格筋、腱、靭帯などが進行性に骨化し、四肢および体幹の可動域低下と変形を来たす疾患である。終末期には呼吸機能低下と開口障害に至り、生命予後も不良であるとされる。発生頻度は 200 万人に 1 人ときわめて稀な疾患であり、本症の認知度は低いが、医原性に骨化に誘発する場合があります、注意を要する。ここでは自験例 4 例について報告する。

### B. 症例

#### 症例 1 15 歳 男性

主訴：多関節および体幹の可動域制限 既往歴：乳児期に外反母趾の手術歴あり  
3 歳ころより背部への腫瘍形成が始まり、徐々に拡大した。8 歳ころには上肢（肩、肘）の可動域制限も出現した。現在は頸部、両肩、右肘、両股、右膝関節に制限を有する。  
理学的所見：拇趾は両側ともに短縮し、軽度の外反を認める。X 線では手術歴のある左側では明らかではないが、右側では中足骨の短縮と趾骨の形成不全を認める。前屈時の FFD（床一指尖距離）は -30cm である。左上腕は屈曲 105 度と著明に制限され、X 線では上腕骨から離れた部位、おそらくは筋肉内で骨化が始まり、徐々に増大し、2006 年には上腕骨と骨化巣は癒合している。（図 1）また両股、両膝周囲にも骨化が確認され、右股は屈曲 90 度、右膝は屈曲 90 度程度である。



図 1： 症例 1 の左上腕の経年的骨化

#### 症例 2 7 歳 女児

主訴：両上肢の可動域制限 既往歴：全身性皮膚色素性母斑、滲出性中耳炎

4 歳時に家族が背部の腫瘤に気づいた。5 歳時に腫瘤が増大したために骨腫瘍の疑いで切開生検術を受けた。その術後より腫瘤は肩甲部から側胸部に広がり、両上肢の挙上が困難となった。現在は頸部もほとんど動きがない。

理学的所見：拇趾は両側ともに変形を認めない。前屈時の FFD は -50cm である。両肩の屈曲 60 度と著明に制限され、右肘は屈曲 90 度が限度である。X 線では母趾に骨性の異常は認めない。頸椎では第 2 頸椎～第 6 頸椎までの後方要素の骨性癒合が確認される。

#### 症例 3 24 歳 女性

主訴：多関節の可動域制限 既往歴：先天性股関節脱臼

生下時より外反母趾あり。8 歳時に背部に腫脹を伴う硬い腫瘤形成が始まった。近医にて切除術を受けたものの、その後も腫瘤形成は続いた。同時期、頸部の動きも不良となった。

理学的所見：拇趾は両側ともに短縮、外反変形を認める。X 線では中足骨の短縮と趾骨の形成不全および癒合を認める。頸椎は可動性がなく、軽度屈曲のまま強直の状態である。

X 線では全頸椎で前方および後方要素の骨性癒合が確認される。

#### 症例 4 4 歳 男児

主訴：両上肢の可動域制限 既往歴：口蓋・口唇裂

1 歳時に家族が背部の腫瘤に気づいた。その後も背部や頭部に腫脹と硬い腫瘤形成、その後の消退を繰り返している。頸部にはほとんど動きがない。

理学的所見：拇趾は両側ともに短縮、外反変形を認める。X線ではこれまでの例と同様に中足骨の短縮と趾骨の形成不全および癒合を認める。頸椎の可動性は伸展方向に制限を有する。

#### 遺伝子解析

本人および家族にインフォームドコンセントを得た後に遺伝子解析を行った。206番目のアルギニンがヒスチジンにかわるミス変異が4例ともに確認され、報告されているFOPの変異と同様のものではあった。

### C. 考察

本症にはいくつかの特徴が存在する。まず生下時より存在する変化は母趾に外反と短縮変形を有する点であり、FOP中のかんりの例で認められると報告されている。我々も4例中3例ではほぼ同様の所見が確認された。異所性骨化は乳児期～学童期に初発し、部位的には背部に形成されることが多い。皮下に腫脹と腫瘤を生じ、熱感や疼痛を伴うことがある。この発作はflare-upと呼ばれ、外傷などを契機に発症する場合もあるが、誘因がない場合もある。これを繰り返しながら、骨化が進行し、脊椎・関節の強直に至る。注意すべきは針刺しや手術などの医療行為がflare-upの誘引になることである。自験例でも3例で、生検も含めたなんらかの手術が施行されており、その後のflare-upが発生している。手術の部位によっては、重大な後遺症を残す可能性があり、医療者は本症の存在を知っておくべきである。

遺伝形式は常染色体優性遺伝とされているが、ほとんどは孤発例であるために、明らかではなかった。しかしながら近年、**BMP type I receptor**である**ACVR1**の遺伝子変異であることが明らかとなり、自験例でも全例に同様の変異が確認された。本疾患の病態と治療を考える上で大きな**breakthrough**であり、予後不良な本症の治療につながることを期待される。

### D. 結論

1. FOPの4症例を報告した
2. 外反母趾を伴うことが多く、体幹から四肢に進行する可動域制限で著しいADL障害を有する
3. まれな疾患ではあるが、医療行為によって悪化する場合があります、注意を要する
4. 今後の治療法の開発に期待される

### E. 研究発表

学会発表

第24回 九州小児整形外科集談会（福岡市、2008年1月19日）