

# 進行性骨化性線維異形成症研究の現状

東京大学リハビリテーション医学分野

芳賀信彦

# 進行性骨化性線維異形成症 (FOP) 研究グループ

- ◆平成19年度～「脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班」の一部として活動開始
- ◆平成22年度の研究分担者は6名(整形外科、リハ科、小児科、歯科口腔外科、基礎医学)

## 1) すでにある程度結果の出ている多施設研究(=複数施設が関係する研究)

- 日本における進行性骨化性線維異形成症患者の診療状況
- 遺伝子解析検査
- 進行性骨化性線維異形成症における医療と教育の連携に関する研究
- 足部変形の特徴

## 2) 現在進行中の多施設研究

- 臨床データベースの構築
- ADL、QOLに関する縦断研究

## 3) 今後予定している(可能性のある)多施設研究

- 成人患者、高齢患者の問題点の検討(栄養摂取など)
- 地域による患者集積に関する研究
- フレアアップ、異所性骨化の自然経過に関する研究
- iPS細胞の樹立とこれを用いた基礎研究



# 日本におけるFOP患者の診療状況

- ◆ 関連学会へのアンケート
- ◆ FOPおよび類似疾患の診療経験

日本整形外科学会認定施設	2027施設
日本リハビリテーション医学会研修施設	415施設
日本小児科学会専門医研修施設	526施設
計	2968施設

- ◆ 患者会を通じた情報収集
- ◆ 診療を受けている(受けたことがある)医療機関、医師



# 結果1

2007.10.19現在

	アンケート 回収率	FOP 診療経験	類似疾患 診療経験	類似疾患 内容
整形外科	786/2027 (38.8%)	35施設 51名	13施設 13名	POH*:1名、FOP疑い:2名 リポジストマイー:1名、診断不明:9名
リハビリ科	242/415 (58.3%)	9施設 11+ $\alpha$ 名	2施設 2名	強皮症? 1名 診断不明 1名
小児科	322/526 (61.2%)	12施設 20名	3施設 3名	POH* 2名 診断不明 1名
計	1350/2968 (45.5%)	56施設 82+ $\alpha$ 名	18施設 18名	

\*POH: Progressive Osseous Heteroplasia

## 結果2: 明らかな重複を除くFOP76例

性別 男40名 女33名 不明3名

最終診察時年齢

10歳未満	16名
10～19歳	31名
20～29歳	9名
30～39歳	13名
40～49歳	3名
50歳以上	1名
不明	3名

診察状態

現在診療中	46名
過去に診察	23名
死亡	3名
不明	3名



## 結果3: 患者会を通じた調査

回答: 17名(男7名、女10名) 年齢 4~47歳(平均21歳)

受診診療科数: 1~7(平均3.1)、延べ53科  
整形外科 30、小児科 8、内科 4  
歯科口腔外科 2、漢方 2、その他 5、不明 2

受診医療機関: 大学病院 23  
小児病院 8(肢体不自由児施設含む)  
その他病院 20  
診療所 4

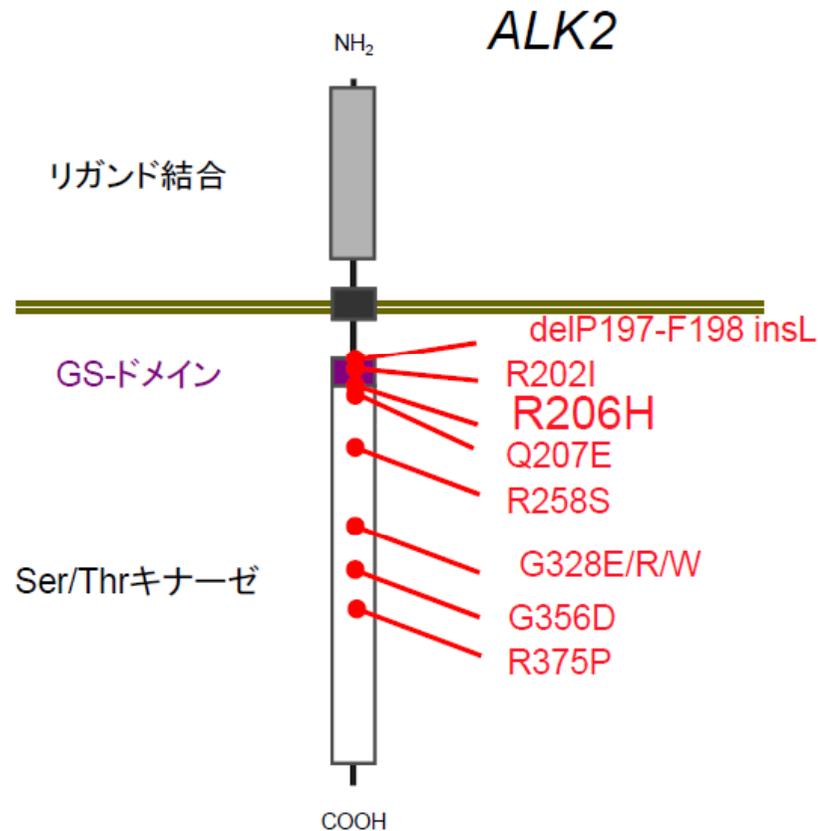
受診医療機関:  
(整形外科のみ) 大学病院 11  
小児病院 8(肢体不自由児施設含む)  
その他病院 9  
診療所 2



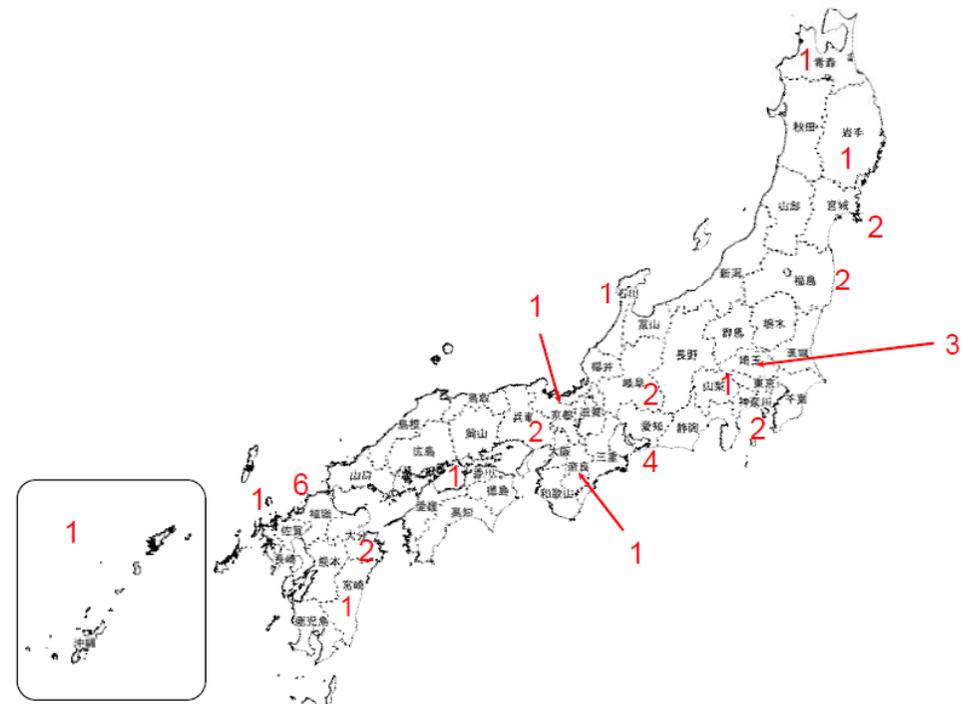
# FOP (ACVR1/ALK2遺伝子) の遺伝子診断

過去にFOPで同定された  
10種類のALK2受容体の変異

埼玉医科大学における遺伝子解析



血液検体  
↓  
口腔粘膜



# 埼玉医科大学における遺伝子解析の結果

- 42例を解析
- うち35例がR206H (ACVR1/ALK2遺伝子の617G>A)

## *Clinical Report*

### **A Unique Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva With an *ACVR1* Mutation, G356D, Other Than the Common Mutation (R206H)**

Hirokazu Furuya,<sup>1,2\*</sup> Koji Ikezoe,<sup>1,3</sup> Lixiang Wang,<sup>4</sup> Yasumasa Ohyagi,<sup>2</sup> Kyoko Motomura,<sup>2</sup>  
Naoki Fujii,<sup>1</sup> Jun-ichi Kira,<sup>2</sup> and Yasuyuki Fukumaki<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Neuro-Muscular Center, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>3</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Okayama, Japan

<sup>4</sup>Division of Human Molecular Genetics, Research Center for Genetic Information, Medical Institute of Bioregulation,  
Kyushu University, Fukuoka, Japan



国立大牟田病院  
62歳 男性  
比較的ゆるやかな経過  
強い指趾形成不全  
(Am J Med Genet A 2008)



Dept. of Rehabilitation Medicine  
The University of Tokyo



# FOPにおける医療と教育の 連携に関する研究

**対象:**小学生以上(成人も含む)のFOP患者

**方法:**患者会等を通じ、また外来患者へ依頼し、アンケート調査

- 移動能力
- 身障手帳取得状況
- 就学状況
- 医療・教育の連携

学校選択時の医療機関の協力

移動・ADL・体育に関する支援と医療機関の協力

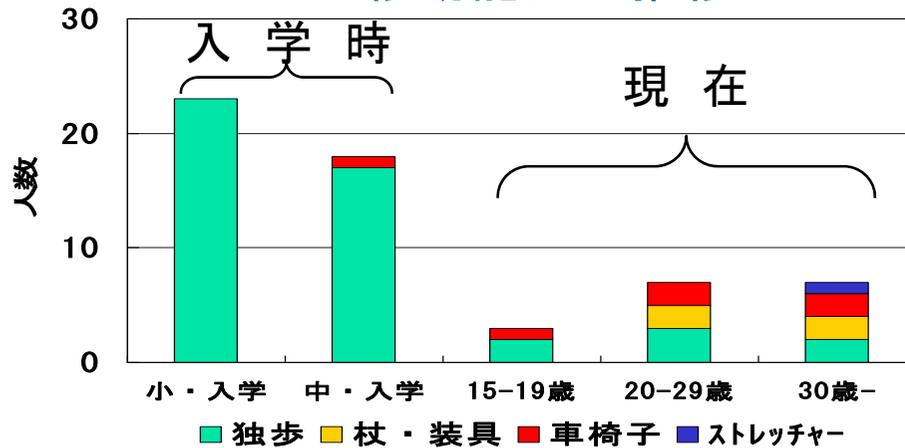
# 結果

28名中23名より回答(回収率82%)

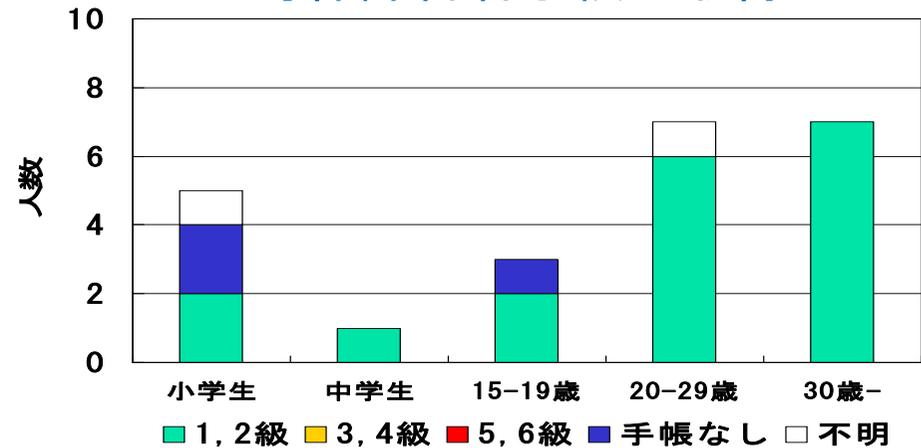
性別: 男8名、女15名

年齢: 6-50歳(平均24歳)

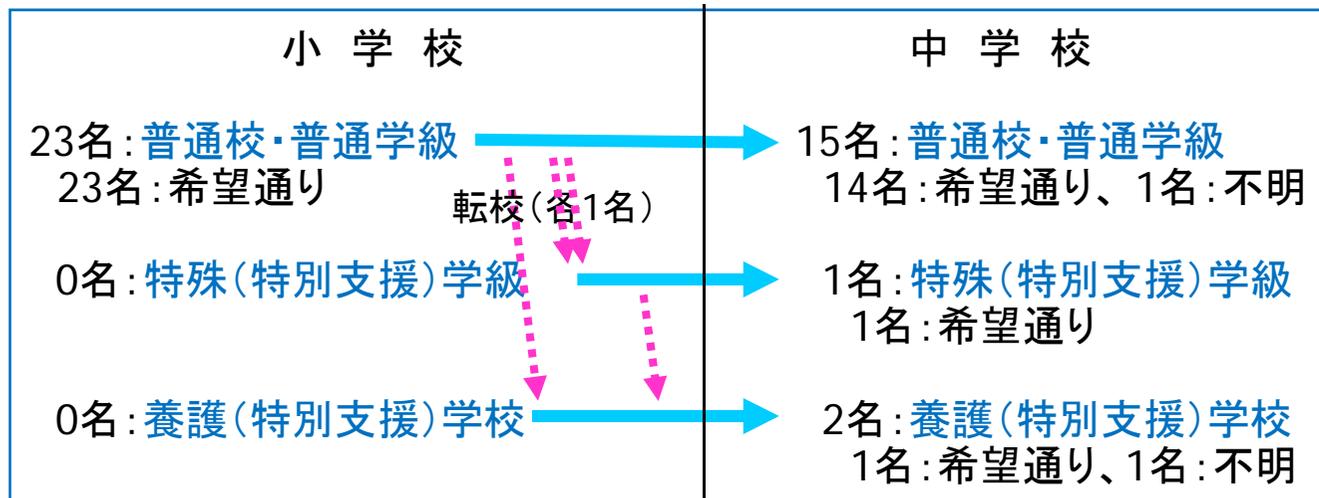
### 移動能力の推移



### 身体障害者手帳の取得

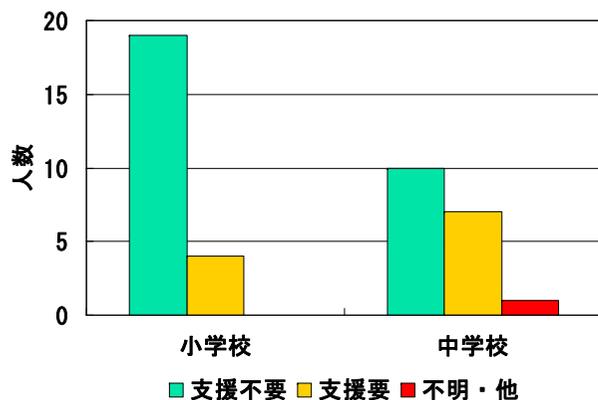


### 小・中学校の就学状況



## 小 / 中学校における支援の必要性と医療機関の協力

### 移動

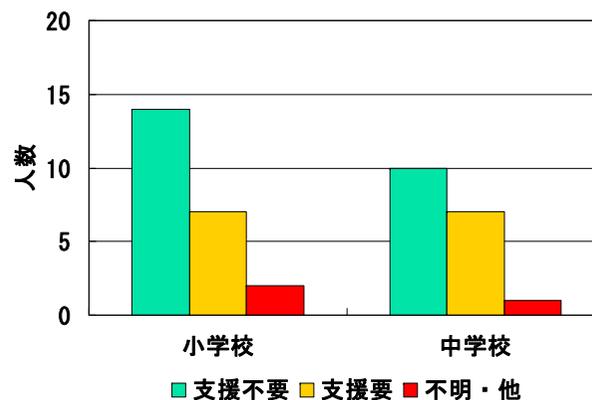


↓

協力無し	2 / 4
協力あり	1 / 2
小児科	1 / 1
整形外科	0 / 2

- 移動時の付添・介助 1 / 4
- いす改造 1 / 0
- 低層階に教室設定 1 / 0
- 階段に手すり設置 0 / 2
- エレベーター設置 0 / 2

### 日常生活動作

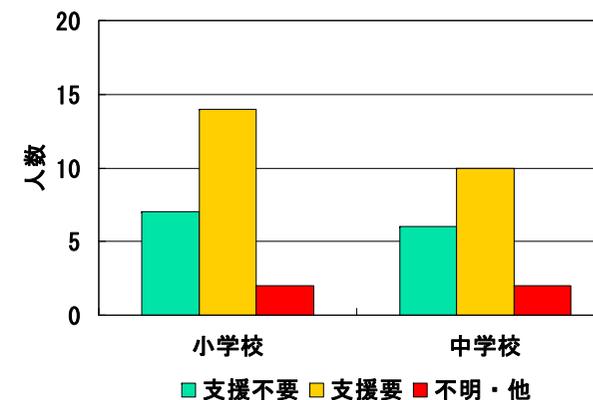


↓

協力無し	6 / 7
協力あり	1 / 0
小児科	1 / 0

- 洋式トイレ設置 3 / 5
- トイレ介助 2 / 2
- 着がえ介助 1 / 1

### 体育



↓

協力無し	7 / 5
協力あり	2 / 2
小児科	2 / 1
整形外科	0 / 1

- 体育全面不参加 6 / 5
- 体育部分参加 6 / 4
- 種目により介助 1 / 1



# FOPの足部変形の特徴

## 対象

- 11例22足(男性6例、女性5例)
- 調査時年齢15.2歳(1~34歳)
- 全例ALK2の遺伝子変異確認



母趾短縮  
18足(82%)



外反母趾  
17足(77%)



## 基節骨変形

何らかの変形

20足 90%

母趾変形を有した  
全例に存在



末節骨との癒合

9足

## 中足骨変形

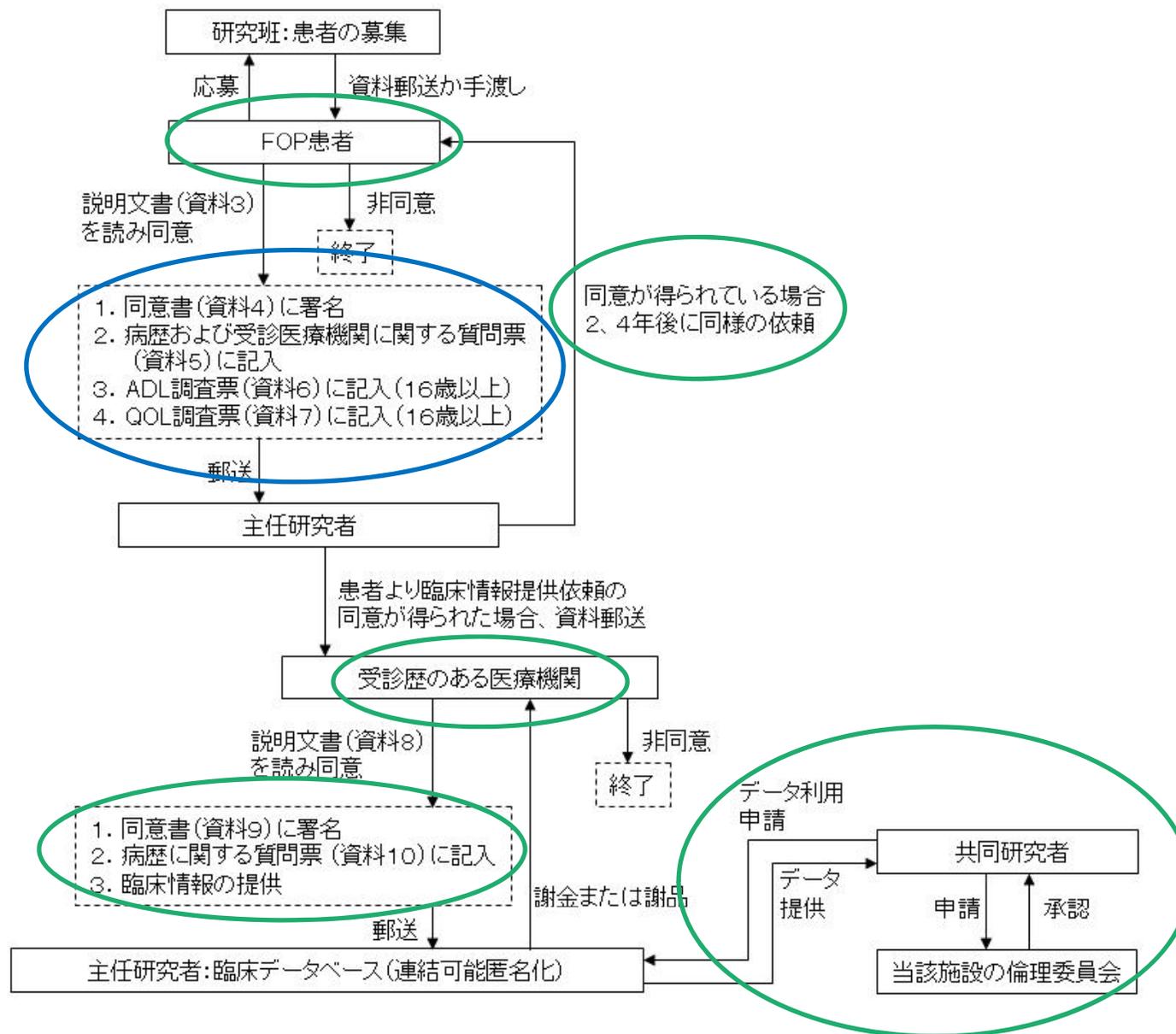
何らかの変形

18足 81.8%

短縮 8足

先細り状の変形 6足

骨棘形成 8足



▶ 倫理委員会承認済み  
 ▶ ○印について初回調査終了、データ解析中

➤ 成人患者、高齢患者の問題点の検討(栄養摂取など)

35歳時に症例報告された患者が59歳で経口摂取できていることが判明  
51歳で経鼻内視鏡的胃瘻造設を受けた症例の報告

➤ フレアアップ、異所性骨化の自然経過に関する研究

今後薬剤が開発された場合の有効性を、どう検討するか？  
Historical controlを蓄積しておく？

➤ iPS細胞の樹立とこれを用いた基礎研究

生体からの筋肉や骨化巣の採取による研究はできない  
国内の研究施設より、iPS細胞樹立とこれを用いた基礎研究の計画  
皮膚生検の必要性和倫理的問題