

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

進行性骨化性線維異形成症（FOP）の臨床データベース構築に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学医学部附属病院リハビリテーション科 教授
研究分担者 片桐 岳信 埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門 教授
研究分担者 鬼頭 浩史 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授
研究分担者 須佐見隆史 東京大学医学部附属病院
顎口腔外科・歯科矯正歯科 准教授
研究分担者 中島 康晴 九州大学大学院医学研究院整形外科学分野 准教授
研究分担者 神菌 淳司 北九州市立八幡病院小児救急センター 小児科部長
研究協力者 中原 康雄 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 助教

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築を目指した調査を行い、日本人の患者数を 60-84 名と推計した。患者は平均 3.3 の診療科を受診し、専門家のいる大学病院などに集中していることが示唆された。研究班活動により早期診断患者が増えている可能性があり、今後も患者データベースの構築、早期診断された患者に対する適切な指導、サポート体制を構築する必要がある。

A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）は筋肉、腱、筋膜、靭帯などの軟部組織に進行性の異所性骨化を生じ、関節や脊柱の可動域制限・変形を生じる疾患である。世界的に有病率は 200 万人に 1 名とされているが、日本における患者数は不明で、疫学的データもない。本研究の目的は、FOP の臨床データベース構築を目指し、関連学会、患者さんへのアンケート調査を通じて疫学的データを収集するとともに、FOP 研究班のメンバーが実際に診療している患者の状況を把握することである。

B. 研究方法

以下の 3 つの調査を行った。なお 1) および 2) の途中経過に関しては平成 19 年度の本研究班報告書に記載してあるが、その

後回答が増えたため、改めて報告する。

1) 関連学会に対するアンケート調査

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)の延べ 2968 施設を対象とし、FOP 患者の診療経験を訊ねるアンケート調査を行った。今回は患者個人情報に配慮し、患者の性別、診察状態（現在診療中、過去に診療していた、死亡、のいずれか）、最終診察時の年齢層（10 歳未満、10～19 歳、20～29 歳、30～39 歳、40～49 歳、50 歳以上）のみを調査した。

2) 患者会を通じたアンケート調査

FOP 患者会の会員に対し、現在診療を受けている、あるいは過去に診療を受けたことがある医療機関および医師名を訊ねた。

3) FOP 研究班のメンバーによる診療状況

FOP 研究班メンバー（脊柱靭帯骨化症に

関する調査研究班の研究分担者・研究協力者) が実際に診療している患者の人数、性別、初診時年齢、診断時年齢、遺伝子解析の有無と結果を調査した。

(倫理面での配慮)

本研究は東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 関連学会に対するアンケート調査

1469 施設から回答を得た (回収率 49.5%)。FOP の診療経験があると答えたのは 65 施設であり、のべ患者数は 97 名であった。この中には、多くの重複が含まれると考えるが、明らかな重複を除くと患者数は 90 名であり、性別は男 47 名、女 40 名、不明 3 名であった。診察状態は現在診療中 60 名、過去に診療していた 24 名、死亡 4 名、不明 2 名であった。これより患者数を 60-84 名とすると、調査年の日本の人口は 128,000,000 人なので、有病率は 152-213 万人に一人と推計でき、海外の 200 万人に一人というデータに一致した。最終診察時の年齢は、10 歳未満 19 名、10~19 歳 36 名、20~29 歳 13 名、30~39 歳 13 名、40~49 歳 3 名、50 歳以上 3 名、不明 3 名であった。

2) 患者会を通じたアンケート調査

19 名の患者から回答を得た。性別は男 8 名、女 11 名、年齢は 4~47 歳 (平均 22 歳) であった。患者 1 名あたりの受診診療科数は 1~6 (平均 3.3) のべ 62 科にわたり、その内訳は、整形外科 34、小児科 9、内科 5、歯科口腔外科 3、漢方 2、その他 5、不明 3 であった。受診医療機関の種別では、大学病院 23、小児病院 8 (肢体不自由児施設を含む)、リハビリテーション病院 5、そ

の他の病院 22、診療所 4 であった。

3) FOP 研究班のメンバーによる診療状況

FOP 研究班のメンバーが診療している患者数は調査できた範囲で、東京大学 12 名、名古屋大学 10 名、九州大学 4 名、北九州市立八幡病院 10 名、埼玉医科大学 1 名の延べ 37 名であり、重複の 1 名を除くと実数は 36 名であった。これは 1) で推計した患者数の 43~60% に相当した。36 名中、男 22 名、女 14 名で、遺伝子解析は 31 名で行われ、30 名で結果が判明していた (1 名は解析中)。全例で *ACVR1* の変異を認め、28 名が common mutation とされている 616G>A (R206H)、1 名が 776G>A (R258S)、1 名が 587T>C (L196P) であった。初診時年齢は 0~39 歳であり、FOP 研究班の活動が軌道に乗った 2008 年以降に出生した患者 7 名では、2 名が 0 歳、2 名が 2 歳、1 名が 5 歳で初診していた。診断時年齢が判明しているのは 25 名で、0~20 歳で診断を受けていた。FOP 研究班の活動が軌道に乗った 2008 年以降に出生した患者 3 名は全員 0 歳で診断を受けていた。

D. 考察

本研究の 1) より、日本人の FOP 患者数を 60-84 名、有病率を 152-213 万人に一人と推計した。この有病率は、海外の 200 万人に一人というデータに一致した。最終診察時年齢が 50 歳以上の患者が 3 名おり、長期生存が可能であることが示唆された。

本研究の 2) より、患者は平均 3.3 の診療科を受診しており、整形外科が最も多く、大学病院を中心に診療を受けておることが分かった。研究 3) の結果とあわせると、希少疾患である FOP の患者は、専門家のいる大学病院などに集中していることが示唆

された。

FOP 研究班は 2007 年に設立され、ホームページ、Newsletter 等を通じて研究成果等の広報活動を展開している。また埼玉医科大学ゲノム医学研究センターで行う遺伝子解析、研究者による早期 X 線診断の検討など、早期診断に向けた取り組みを行っている。今後はこれらの活動が本当に早期診断につながっているかを、対象患者数を増やして検討する必要がある、このために正確な情報に基づく患者データベースの構築を進める予定である。また近年は異所性骨化を生じる前の 0 歳での診断が多くなっている。早期診断された患者に対する、フレアアップや異所性骨化を予防するような適切な指導、患者・家族会の協力を得た適切なサポートの体制も構築する必要がある。

E. 結論

FOP の臨床データベース構築を目指し、関連学会、患者さんへのアンケート調査を通じて疫学的データを収集し、FOP 研究班のメンバーが実際に診療している患者の状況を把握した。日本人の FOP 患者数を 60-84 名、有病率を 152-213 万人に一人と推計した。患者は平均 3.3 の診療科を受診しており、整形外科が最も多く、専門家のいる大学病院などに集中していることが示唆された。FOP 研究班の活動により早期診断患者が増えている可能性があり、今後も正確な情報に基づく患者データベースの構築を進めるとともに、早期診断された患者に対する適切な指導、サポート体制を構築する必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jiao S, Zhang Y, Ma W, Haga N: FOP in China and Japan: an overview from domestic literatures. *Am J Med Genet Part A* 161A: 892-893, 2013

2. 学会発表

- 1) Haga N, Nakahara Y, Ogata N: Ambulation and its Support in Patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. The 14th Congress of the International Society for Prosthetics and Orthotics (ISPO 2013), 2013. 2. 4-7, Hyderabad (India)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし