

進行性骨化性線維異形成症患者の情報収集と ADL・QOL の経時的評価に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科 教授

研究協力者 中原 康雄 東京大学リハビリテーション部特任講師

研究要旨 進行性骨化性線維異形成症患者の情報を継続的に収集し、一部の患者で ADL・QOL の経時的評価を行った。研究班で把握している国内患者は 46 名で、これは国内患者の半数以上と考えられる。生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008 年以降は 7 名中 6 名が 1 歳までに診断されていた。ADL 指標である Barthel Index の横断調査では高い年齢ほど低下していたが、J-HAQ による機能障害、SF-36 による QOL は 2~4 年の縦断調査で有意な変化がなかった。

#### A. 研究目的

進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva; FOP) は、進行性の異所性骨化により四肢関節拘縮、脊柱変形、開口障害を生じ、ADL や QOL が低下する疾患である。研究班が過去に行った疫学調査では、国内の患者数を 60-84 名と推定し、これは世界的な 200 万人に 1 人の頻度にほぼ相当していた。この稀少難病の臨床研究を進める目的で、研究班は班員が診療に当たっている患者の情報を収集し、また我々はリハビリテーション医学の立場から患者の日常生活活動 (Activities of Daily Living; ADL) や生活の質 (Quality of Life; QOL) を調査している。

本研究の目的は、①研究班が収集する FOP の情報を解析すること、②FOP 患者の ADL・QOL の掲示的变化を分析すること、である。

#### B. 研究方法

研究班が収集する FOP 患者 46 名の情報を解析した。また 15 名の患者を対象にアンケートにより詳細な病歴を調査した。このう

ち 16 歳以上の患者 6 名を対象とし、ADL の評価法である Barthel Index (BI)、Health Assessment Questionnaire-Japanese Version (J-HAQ)、健康関連 QOL の評価法である MOS Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) を調査した。

(倫理面への配慮も記入)

本研究は「進行性骨化性線維異形成症の臨床データベース構築と ADL・QOL に関する研究」として、東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けて行った。

#### C. 研究結果

FOP 患者 46 名の性別の内訳は男性 26 名、助成 20 名であった。46 名中 41 名で遺伝子検査を受けており、うち 38 名は 617G>A (R206H) の common mutation を示した。その他の 3 名はそれぞれ 774G>T (2015 に研究班が報告)、587T>C (2014 に研究班が報告)、982G>A、であった。生年による診断時年齢の違いを調査すると、2007 年までに出生した患者では、28 名中 24 名が 2 歳以降に診断を受けていた (R206H 以外の遺伝子変異の 3 名を含む) のに対し、2008 年 (研究班設置の翌年) 以降に出征した患者では、7

名中6名が1歳までに診断を受けていた。

16歳以上の患者6名を対象とした横断的なBI調査では、高い年齢ほどBI値は低かった ( $R_s = -0.77$ ,  $p = 0.72$ )。J-HAQによる機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低い、2年間の縦断調査で変化がなかった。SF-36によるQOLは、身体機能の項目で数値が低かったが、それ以外の項目を含めて4年間の縦断調査で有意な変化がなかった。

#### D. 考察、

日本のFOP患者では、海外からの報告と同様 common mutation とされる R206H 変異を示すものが、41名中38名を占めていた。研究班設置の翌年である2008年以降には、1歳までの早期診断例が多かった。これは、研究班が早期診断に繋がりうるX線所見などを積極的に発表し、国内の整形外科医、小児科医等に啓蒙したこと、遺伝子検査を国内で行える体制が整っていたこと、が原因と考えられる。

FOP患者の移動能力は年齢とともに低下し(芳賀ら: 日本リハ医学会学術集会2010)、またFOP患者に対するリハビリテーションは、ADL向上、移動能力向上等へのアプローチが中心である(Levy CE: Clin Rev Bone Miner Metab 2005)と報告されている。しかし、FOP患者においてADLやQOLの客観的評価を用いた報告は過去になかった。FOP患者の症状や身体機能の経過を客観的に、経時的に評価することはFOP患者の障害像や社会生活を考える上で非常に重要であると考え、ADLやQOLの調査を行った。

BIを用いた横断的なADL評価では、年齢が高くなるに従ってADLが低下していた。

一方、J-HAQによる機能障害の項目別では、起き上がり、食事、歩行、grip、活動の項目が低い、2年間の縦断調査で変化がなかった。またSF-36を用いたQOL評価では、病態を反映して身体機能の項目は初回評価より標準値を大きく下回っているものの、それによって他の項目が大きく低下することはなく、生活の質は保たれており、経時的变化でもその傾向が変わらないことが分かった。

本研究より、FOPでは近年、出生時~幼児期に親が症状に気づき受診・診断につながる人が多いことが判明しており、若年で障害の軽いうちに正確な診断を行い、障害の進行を予防することが望まれる。ADL、QOLに関する自然経過を知ることは、将来治療薬が開発された際などに介入の効果を知るための重要な資料となると考えられ、引き続き調査を行う必要がある。

#### E. 結論

FOP患者の生年による診断時年齢は、研究班設置前後で大きく変化し、2008年以降は7名中6名が1歳までに診断されていた。ADL指標であるBarthel Indexの横断調査では高い年齢ほど低下していたが、J-HAQによる機能障害、SF-36によるQOLは2~4年の縦断調査で有意な変化がなかった

#### F. 健康危険情報 該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakahara Y, Kitoh H, Nakashima Y, Toguchida J, Haga N: The longitudinal study of activities of daily living and

quality of life in Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. Disabil Rehabil, 2017 Nov 16:1-6 [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1) 中原康雄、芳賀信彦：進行性骨化性繊維異形成症患者における ADL・QOL の経時的評価. 第 54 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 2017. 6. 8-10, 岡山

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし