

272 進行性骨化性線維異形成症

○ 概要

1. 概要

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia ossificans progressiva:FOP)は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靭帯などの線維性組織が進行性に骨化し、このために四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。先天性の母趾形態異常を伴うという特徴がある。有病率は 200 万人に1人とされている。

2. 原因

家系例の検索から本疾患は常染色体優性遺伝形式を取るとされている。BMP type1 の受容体である *ACVR1* の遺伝子変異(617G>A;R206H)が原因であり、日本人の罹患者でもこの変異が確認されている。近年、common mutation である R206H 以外の *ACVR1* 遺伝子変異を示す非典型例も報告されている。*ACVR1* の遺伝子変異が本疾患における進行性異所性骨化をはじめとした症状にどうつながるかは十分に解明されていない。

3. 症状

本疾患の主症状である異所性骨化は、乳児期から学童期にかけて初発することが多く、皮下軟部組織に腫脹や腫瘤を生じ、時に熱感や疼痛を伴うことがある(フレアアップと呼ぶ)。これが消退を繰り返しながら骨化が進行し、四肢では関節の拘縮、強直、体幹では可動性低下や変形につながる。骨化は体幹(傍脊柱や項頸部)や肩甲帯、股関節周囲から始まり、徐々に末梢へ進行する傾向があり、移動能力は進行性に低下する。胸郭の軟部組織や咀嚼に関係する組織にも可動性の低下や骨化を生じ、呼吸障害、開口制限につながる。外傷や医療的介入(筋肉注射や手術など)が誘因となることもある。平滑筋と心筋には骨化を生じないとされている。

異所性骨化以外の症状として、母趾の形態異常(外反を伴う短趾が多い)、母指の短縮、小指の彎曲、長管骨骨幹端部の外骨腫、禿頭、聴力障害を伴うことがある。

4. 治療法

現時点で本疾患に対して有効性が証明された治療法はない。フレアアップを生じた際に骨化への進行を防ぐために、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛剤、ビスフォスフォネートなど様々な薬剤が試みられているが、明らかな有効性が確認されたものはない。

一方、フレアアップを予防するためには、外傷を避ける必要がある。特に転倒、転落はフレアアップだけでなく、受身の姿勢を取れずに頭部外傷などにつながるので特に注意する。筋肉内注射は避けるべきであるが、皮下注射や静脈注射は問題がないといわれている。インフルエンザやインフルエンザ様のウイルス感染もフレアアップの危険因子とされている。

5. 予後

機能予後は、加齢とともに徐々に悪化する。研究班が行った Health Assessment Questionnaire 日本語版 (JHAQ) を用いた機能障害評価では、10 歳台から着衣、身繕い、衛生、リーチ動作等で障害が強く、20～39 歳ではほぼ全項目で機能障害が進み、40 歳以上ではほぼ全介助となることが判明している。

生命予後に関しては、胸郭の可動性低下による呼吸障害と、開口障害等による栄養障害が関与するとされているが、50 歳代以降の生存者も少数確認されている。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

100 人未満

2. 発病の機構

不明 (*ACVR1* 遺伝子の変異が判明しているが、この変異が異所性骨化を引き起こすメカニズムは完全には解明されていない。)

3. 効果的な治療方法

未確立 (フレアアップから骨化を予防する薬剤は提唱されているがエビデンスが無く、根本的治療法は未確立である。)

4. 長期の療養

必要 (進行性であり、機能障害が年齢とともに進行する。)

5. 診断基準

あり (研究班作成の診断基準あり。)

6. 重症度分類

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

○ 情報提供元

「脊柱靭帯骨化症に関する調査研究」

研究代表者 東京医科歯科大学 整形外科学 教授 大川淳

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

進行性骨化性線維異形成症の診断基準

A. 症状

1) 進行性の異所性骨化(以下の特徴を満たす。)

- ・乳児期から学童期に初回のフレアアップ(皮下軟部組織の炎症性腫脹)を生じ、その後引き続いて筋肉、腱、筋膜、靭帯などの軟部組織が骨化する。フレアアップは外傷(手術などの医療行為を含む)に引き続いて生じることが多いが、先行する外傷がはっきりしないこともある。フレアアップは移動性のこともある。
- ・骨化を生じる順序は、背側から腹側、体幹から四肢、頭側から尾側が典型的で、多くは頭部か背部に初発する。
- ・横隔膜、舌、外眼筋、心筋、平滑筋に骨化は生じない。

2) 母趾の変形・短縮(以下の特徴を満たす。)

- ・変形・短縮は生下時から認める。
- ・変形としては、外反母趾が多く、第一中足骨遠位関節面が傾いていることが多い。
- ・短縮は、基節骨、第一中手骨に認める。
- ・年齢とともに基節骨と末節骨が癒合することがある。

3) その他の身体的特徴

- ・生下時から認める頸部可動域制限の頻度は高い。X線では棘突起の肥大、高い椎体高、椎間関節の癒合を認める。
- ・頻度は高くないが、母指の短縮、斜指、太い大腿骨頸部、脛骨近位内側の骨突出を認めることがある。

B. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

外傷性骨化性筋炎、進行性骨性異形成症、オールブライト(Albright) 遺伝性骨異栄養症

C. 遺伝学的検査

ACVR1 遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの。

Probable: Aのうち1)及び2)を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの。

Possible: Aのうち1項目以上。

＜重症度分類＞

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

日本脳卒中学会版

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。
3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。
4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。
5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。
1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活・日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 喀痰の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。