

進行性骨化性線維異形成症

1. 疾患名ならびに病態

進行性骨化性線維異形成症

進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）は全身の筋肉、腱、靱帯が進行性に骨化していく疾患である。染色体 2q23-24 にある BMP I 型受容体をコードするアクチビン A 受容体 I 型（*ACVR1*）遺伝子のミスセンス変異（c. 617G>A; R206H）により BMP シグナルが増強して異所性骨化が生じる。最近では *ACVR1* 遺伝子の R206H 以外の活性化変異も報告されている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

出生時から母趾の変形が見られ、幼少期から学童期にかけて頭皮の結節、四肢や体幹の可動域制限と異所性骨化が出現する。特に頸部を含めた脊椎の硬さが目立ち、膝周囲に外骨腫様の腫瘤も見られる。転倒や軽微な外傷で軟部組織が腫れ（フレアアップ）、同部位に異所性骨化が生じる。さらに骨化病変が拡大すると関節可動域が低下する。体幹の骨化が進行すると脊柱変形が生じる。また呼吸に関連する筋肉に骨化が及ぶと呼吸障害が現れる。顔の筋肉、特に顎関節周囲の骨化により開口困難となる。

◇ 診断の時期と検査法

母趾の短縮を伴う外反母趾が特徴的な所見であることが認知されはじめ、出生後まもなくして診断されることが増えている。幼少期から学童期にかけて四肢や体幹の腫瘤性病変、頸部や四肢の拘縮、フレアアップ後の異所性骨化が見られて診断に至ることが多い。また筋肉注射や手術によって異所性骨化が生じ、診断がつくこともある。確定診断には遺伝子検査を行う。

◇ 治療法

確立された治療法はなく、対症療法となる。フレアアップ後の骨化を予防するために非ステロイド性消炎鎮痛剤や副腎皮質ステロイドを内服する。新薬の開発やビスホスホネート製剤、レチノイン酸、生物学的製剤など既存薬を使用した報告もあるが、未だ治療薬はない。骨化病変の切除や生検、関節授動術など外科的治療によりフレアアップが生じて骨化が進行するため禁忌である。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

成人期以降も呼吸、摂食、運動機能、聴力などさまざまな障害が生じるため、内科、整形外科

科、歯科、耳鼻科など複数科で連携を取りながら包括的な診療が必要となる。移動能力が低下するため、在宅診療も検討する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

成人期以降も徐々に骨化は進行し、脊椎および四肢の可動性が低下する。それに伴い移動能力の低下、食事、着替え、洗顔などデイケアが困難となり介助量が増加する。杖や歩行器などの補助具、そして多くの場合は車椅子を利用して移動する。側弯症の進行や胸郭の拡張不良による拘束性換気障害がみられ、時には呼吸器が必要となる。また開口障害が悪化すると食事摂取が困難となり食事形態の工夫や胃管を使用して栄養摂取する。同時に、口腔ケアも難しくなるため、歯科治療も定期的に行う。

◇ 生殖の問題

FOP の女性で妊娠、出産の報告は少ない。肺の拘束性障害を伴うため、胎児の成長に伴い呼吸困難を生じやすい。脊柱の可動域制限および骨盤変形により経膈分娩は危険である。また、不動に伴う深部静脈血栓症のリスクが高い。妊娠中にフレアアップが生じた際には、ステロイド投与が必要となり、胎児への影響も懸念される。妊娠は非常に大きな負担となるため、十分なカウンセリングを行い、母体および胎児へのリスクを理解していただいたうえで、慎重な管理が必要である。常染色体顕性遺伝形式をとるために、50%の確率で遺伝する。

◇ 社会的問題

移動能力が低下し、側弯や四肢の可動域制限によって姿勢保持が困難となるため、就労には制限がある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

進行性骨化性線維異形成症は小児慢性特定疾病および指定難病に認定されており、医療費助成制度の対象疾患である。ただし難病指定に関しては、modified Rankin Scale および呼吸の評価スケールを用いて 3 以上が対象となるため、軽症・中等症の場合には対象とならない。また身体障害者手帳を作成することで座位保持椅子などの作製が公費で可能となる。

◇ 生活支援

全身の骨化病変の進行により移動能力が低下した場合、介護リフトや車椅子、福祉車両、スロープなどのさまざまな介護・福祉機器が必要となる。また開口障害により食事摂取が困難な場合は食事形態の工夫、歯科的治療などのサポートも必要である。

◇ 社会支援

移動能力が制限される場合には、ホームヘルパーや入浴介助などのさまざまな介護サービスが必要となる。呼吸器管理が必要な場合は積極的に在宅診療も取り入れることが必要となる。

〔参考文献〕

- ・「進行性骨化性線維異形成症の医学的管理：現在の治療に関する考え方」進行性骨化性線維異形成症（FOP）に関する調査研究班
- ・進行性骨化性線維異形成症 骨系統疾患マニュアル第3版

〔文責〕

日本小児整形外科学会