Fibrodysplasia Ossificans Progressiva の 1 例

琉球大学整形外科

新垣 晴美・大 湾 一 郎

工 藤 啓 久・金 谷 文 則

A Case of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

Harumi Arakaki, Ichiro Owan, Hirohisa Kudoh,
and Fuminori KanayaDepartment of Orthopedic Surgery, School of Medicine
University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is characterized by progressive soft tissue ossification and congenital malformation of the great toes. This report describes a 26-year-old female with advanced FOP. Painful swelling of muscles in her neck and upper spine leading to ossification began at age 2. Her entire spine and shoulder joints were eventually fused in early childhood. Treatment with EHDP (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate, 20 mg/kg/day) alone was ineffective. She became rapidly disabled at the age of 18 due to fixation of the hips and knees by ectopic bones. Her condition remained unchanged until swelling and pain of the left ankle developed at age 26. Laboratory tests revealed elevation of transforming growth factor- β 1. Treatment with intravenous administration of pamidronate (3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate) and corticosteroid, oral administration of EHDP, and irradiation (20 Gy) were performed. The swelling and pain gradually resolved without calcification. The combination of bisphosphonate with irradiation might be effective in the prevention of local calcification in this type of case.

Key words : Fibrodysplasia ossificans progressiva (進行性骨化性筋炎), EHDP (エチドロネート), Pamidronate (パミドロネート), Irradiation (放射線治療)

は じ め に

Fibrodysplasia ossificans progressiva (以下 FOP) は、全身の筋肉、筋膜、腱、靱帯の多発性、進行性の異所性骨化と母趾の変形を特徴とする極めて稀な疾患である¹⁾。今回私たちは、FOP の 1 症例を長期にわたり観察し、左下腿遠位部の腫脹と熱感に対してビスフォスフォネート製剤とステロイド剤の投与と放射線照射の併用療法を施行したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

26 歳、女性。

主訴：左下腿遠位部の腫脹と熱感。

家族歴：両親と他の同胞 2 人には類似の症状を認めない。

既往歴：イレウス、続発性無月経。

現病歴：2 歳時に後頸部から背部にかけて腫脹が出現し、腫脹は出現、消退を繰り返した。3 歳時に両肩関節の挙上が困難であることに気づき当科を受診し、頸部の異所性骨化を指摘された。4 歳頃より小学生にかけて頸椎と肩関節の骨化が進行したが、骨化は近位

図1 18歳時(左図)と26歳時(右図)の全身像

18歳時: 脊柱, 左肩, 両股関節の強直を認める。

右下肢は著明に腫脹し, 膝蓋骨上縁10cmでの大腿周囲径は右46cm, 左37cmである。

26歳時: 右下肢の腫脹は消退しており, 膝蓋骨上縁10cmでの大腿周囲径は左右とも36.7cmである。

左下腿遠位部に腫脹, 熱感を伴っている。

体幹に局限していた。14歳時に外傷を契機に左股関節の骨化が急速に進行し, 歩行障害が出現した。18歳時に右下肢全体の腫脹が数カ月続いた後に, 右股関節の骨化が進行し, 脊柱と両股関節の強直のため坐位不能となった。また, 両膝関節の可動域制限が高度となり, 外出が困難になった(図1)。20歳過ぎからは, 骨化の進行は緩徐になったが, 26歳時に左下腿遠位部に腫脹と熱感が出現し, 左足関節の底背屈が困難となったため入院となった。

入院時現症: 身長144 cm, 体重43 kg。体幹の強直のため, 自力では臥位から起立不能であったが, 両手で一本杖を把持し, ゆっくりと小刻みに歩行可能であった。坐位不能なため用便も立位で行っていた。右肘は120°まで屈曲可能で, 食事は自立していた。左下腿遠位部の腫脹と熱感のため, 左足関節の底背屈が困難であった(表1)。手部に変形はなく, 足部に軽度の変形を認めたが母趾の短縮はなかった(図2)。握力は右20 kg, 左17 kgであった。

入院時検査所見: 血算, 生化学, 血沈, CRPは正常であった。Ca, Pの尿中排泄量は軽度低下してい

表1 入院時の関節可動域

		右	左
脊柱		強直	
肩関節	伸展/屈曲	-10°/35°	強直
	内転/外転	0°/10°	強直
肘関節	伸展/屈曲	10°/120°	-20°/60°
股関節		強直	強直
膝関節	伸展/屈曲	-10°/20°	-10°/30°
	足関節	20°/50°	0°/20°

た。内分泌, サイトカイン検査にて Intact-PTH と活性型ビタミンDが軽度上昇し, TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1) が正常の約4倍に上昇していた。骨代謝マーカーは, オステオカルシンが正常, デオキシピリジノリンが軽度上昇していた。呼吸機能検査では, %VCが50%と拘束性換気障害を認めた(表2)。

画像所見: 入院時(26歳)頸椎単純レ線像では後頭骨から頸椎棘突起にかけて骨性癒合を, 脊椎単純レ線像では傍脊柱筋の骨化による右凸のC字状の側弯

図2 足部の所見

外見上母趾の短縮はなく変形は軽度であるが、単純レ線像では母趾 MTP 関節の変形と IP 関節の骨性癒合を認める。

表2 入院時検査所見

1. 血算			4. 尿中排泄量		
WBC	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	5.9	Ca	(g/日) 0.09	(0.1~0.3)
RBC	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	447	P	(g/日) 0.44	(0.5~2.0)
Hb	(g/dl)	14.1	Mg	(g/日) 0.05	(0.1~0.2)
PLT	($\times 10^4/\text{mm}^3$)	22.4	5. 内分泌・サイトカイン		
ESR	(mm/h)	5	Intact-PTH	(pg/ml) 66	(10~65)
2. 生化学			PTHrP	(pMOL/l) 0.8	(0.6)
TP	(g/dl)	7.7	1,25-(OH) $_2$ D	(pg/ml) 70	(20~60)
Alb	(g/dl)	5.0	TGF- β 1	(ng/ml) 14.6	(1.56~3.24)
Glu	(mg/dl)	87	II-1 β	(pg/ml) 10	(10以下)
BUN	(mg/dl)	10	II-2	(U/ml) 0.8	(0.8以下)
CRE	(mg/dl)	0.39	II-6	(ng/ml) 0.8	(0.8以下)
Na	(mEq/l)	138	TNF- α	(ng/ml) 5	(5以下)
K	(mEq/l)	3.6	カルシトニン	(pg/ml) 61	(平均値 49.0)
Cl	(mEq/l)	102	6. 骨代謝マーカー		
Ca	(mg/dl)	9.9	オステオカルシン	(ng/ml)	3.3 (2.5~13)
P	(mg/dl)	3.7	デオキシピリジノリン	(nmol/mmol・Cre)	8.6 (2.8~7.6)
Mg	(mg/dl)	2.11	7. 呼吸機能検査		
GOT	(IU/l)	16	%VC	50.4%	
GPT	(IU/l)	8	FEV1.0%	94.2%	
ALP	(IU/l)	181			
LDH	(IU/l)	168			
γ -GTP	(IU/l)	16			
3. 血清					
CRP	(mg/dl)	0.1			

図3 単純レ線像

- a. 頸椎：後頭骨から頸椎棘突起にかけて骨性癒合がみられる。
- b. 脊柱：傍脊柱筋の骨化のため右凸のC字状側弯，肩甲骨から肋骨にかけての索状の骨化陰影を認める。
- c. 7歳時の股関節：大腿頸部内側に外骨腫に類似した像を認める。
- d. 26歳時の股関節：骨盤と大腿骨を結ぶ樹枝状の異所性骨化を認める。

(Cobb 角 23°) と、肩甲骨から肋骨にかけて索状の骨化陰影を認めた。7歳時の両股関節単純レ線像では大腿骨頸部に外骨腫に類似した像を認め、26歳時には両側骨盤外側から大腿骨にかけて樹枝状の異所性骨化を認めた(図3)。入院時足関節単純レ線像では下脛腓関節に骨性癒合を認め(図4a)、足部単純レ線像では両母趾 MTP 関節の変形性関節症と IP 関節の骨性癒合を認めた(図2)。18歳時の右下肢腫脹出現時大腿部 CT にて、右大腿部筋肉の著明な腫大を認めた(図5)。

骨シンチにて肋骨、仙腸関節、坐骨、膝関節周囲、右足根骨、左足関節に異常集積像を認めた(図4b)。

治療経過：16歳と18歳時に20 mg/kg/日の EHDP (ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate) を約2カ月間投与したが、明らかな効果は認められなかった。

今回、腫脹、熱感の出現した左足関節の異所性骨化を予防するためには、EHDP の単独投与のみでは不十分である可能性が危惧されたので、30 mg/日の pamidronate(3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate) と40 mg/日のプレドニンを血清 Ca 値に注意しながら連日4日間静注し、続けて20 mg/kg/日の EHDP を15日間、10 mg/kg/日の EHDP を15日間投与した。さらに、左足関節局所に計20Gyの放射線照射を施行した。腫脹と熱感はその後次第に消退し、左足関節の可動域も背屈 0° 、底屈 50° と改善した。Pamidronate と EHDP の投与により、アルブミン値で補正した血清 Ca 値が8.1 mg/dl と、低下し、Intact-PTH が290 pg/ml と上昇したが、血清 Ca 値は半年後に、Intact-PTH は1年半後に正常範囲内に改善した。治療後2年の現在、左

図4 入院時左足関節の単純レ線像 (a) と骨シンチ (b)

左足関節の単純レ線像では下脛腓関節の骨性癒合以外には異所性骨化を認めない。骨シンチでは肋骨、仙腸関節、坐骨、膝関節周囲、右足根骨、左足関節に異常集積を認める。

図5 18歳時の両大腿部CT

右大腿部は筋肉、特に内転筋群の腫大が著しいが骨化は認めない。左大腿部に筋肉の腫脹はないが、既に骨化が出現している。

足関節の骨化の出現は認めていない。

考 察

FOPは多発性、進行性の異所性骨化と母趾の変形を特徴とする常染色体優性遺伝の疾患である¹⁾。乳幼児期から10歳にかけて、頸部や背部の軟部組織の腫

脹で発症することが多い。腫脹は消退することもあるが、多くは内軟骨性骨化を経て成熟した骨になる²⁾。骨化は頸部や肩関節の体幹近位から、脊柱、股関節、膝関節の順で末梢へと進展する²⁾。母趾の変形として、母趾の短縮や外反母趾を合併する³⁾。本症例でも単純レ線上、母趾MTP関節の変形とIP関節の骨性癒合

を認め、骨化の進展様式からも典型的な FOP の症例と考えられた。

本症例では、右股関節の骨化に先行して右下肢全体の腫脹が認められた。Moriatis ら⁵⁾は、FOP に伴う四肢の腫脹を発症後 12 週までに緩解する急性腫脹と 6 カ月以上継続する慢性腫脹に分け、FOP 患者 74 人のうち、上肢の急性腫脹を 74 人全員、慢性腫脹を 9 人に、下肢の急性腫脹を 47 人、慢性腫脹を 36 人に認めたと報告している。腫脹出現の機序は明らかではないが、骨化が出現する前に血管に富んだ線維組織の増生が認められることより、これらの組織が静脈血やリンパ液の滯留を阻害するために急性腫脹が生じ、骨化した後では筋肉のポンプ作用が減少するために慢性腫脹が生じるのではないかと推察している。本症例において、右下肢の腫脹が出現した際に CT 検査を施行したが、股関節内転筋群を中心に筋肉の膨化が認められた。その後、骨化は股関節外転、屈筋群を中心に生じており、筋肉の膨化と骨化の出現には直接的な関係は認められなかった。

TGF- β は骨形成因子 (bone morphogenetic protein : BMP) などとともに共通した構造を有し、TGF- β スーパーファミリーを形成する。FOP 患者の線維性組織の増殖部位に、TGF- β スーパーファミリーの一種である BMP-4 が豊富に発現していることが報告されている⁶⁾。プロモーター領域を含む BMP-4 の遺伝子配列には異常を認めないことより、この BMP-4 の過剰発現は他の因子による間接的な効果と考えられている。本症例では、BMP-4 の発現は検討していないが、TGF- β 1 値が正常の 4 倍に増加していた。BMP-4 は TGF- β 1 発現の刺激因子としても知られており、FOP の発症に TGF- β 1 が何らかの影響を与えている可能性がある。

本邦では、ビスフォスフォネート製剤として EHDP の錠剤と pamidronate などの注射製剤が臨床的に使用可能となっている。EHDP は骨粗鬆症や骨 Paget 病、異所性骨化に対して適用を受けているが、注射製剤は悪性腫瘍による高カルシウム血症に対してのみ使用されている。EHDP の長期投与では骨軟化症が副作用として知られており、これが異所性骨化の抑制に関与すると考えられているが、まだ不明な点も多い。本症に対する EHDP の効果は報告者によってさまざ

まであり、一定の見解が得られていない。Brantus¹⁾は、FOP 患者 7 人に出現した 31 例の急性の腫脹、疼痛に対して EHDP の静注と経口ステロイド剤の投与を試みているが、21 例で骨化の出現を抑制できたと報告している。本症例において過去に EHDP の単独投与を 2 度試みたが、いずれも骨化の進行を抑制することができなかった。また、本邦においては EHDP の注射製剤は市販されていないため、本症例では pamidronate とステロイド剤の静注をまず施行し、その後に EHDP の投与と局所への放射線照射を行った。治療後 2 年の現在、新たな骨化の出現を認めていないが、pamidronate の石灰化抑制作用については今後のさらなる検討が必要と考えている。

ま と め

典型的な FOP の 1 例を報告した。ビスフォスフォネート製剤とステロイド剤の投与と局所への放射線照射は本症例の足関節の骨化の抑制に有効と考えられた。

参 考 文 献

- 1) Brantus, J.F., Meunier, P.J.: Effects of intravenous etidronate and oral corticosteroids in fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop., 346 : 117-120, 1998.
- 2) Cohen, R.B. et al.: The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Bone Joint Surg., 75A : 215-219, 1993.
- 3) Connor, J.M., Evans, D.A.P.: Fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Bone Joint Surg., 64-B : 76-83, 1982.
- 4) Kaplan, A.S. et al.: Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva. J. Bone Joint Surg., 75-A : 1214-1220, 1993.
- 5) Moriatis, J.M. et al.: Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin. Orthop., 336 : 247-253, 1997.
- 6) Shafrit, A.B. et al.: Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. N. Engl. J. Med., 335 : 555-561, 1996.
- 7) Whyte, M.P.: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. In Primer on the metabolic bone disease and disorder of mineral metabolism, 4th ed, pp.428-430. Edited by M.J. Favus, Philadelphia, Lipponcott-Raven, 1999.