

尖足に対する手術後に進行性骨化性線維異形成症と診断された1例

知念修子¹⁾・神谷武志²⁾・山中理菜²⁾・金谷文則²⁾

1) 南部徳洲会病院 整形外科

2) 琉球大学医学部附属病院 整形外科

要旨 進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: 以下, FOP)は, 進行性の異所性骨化と罹患部位の可動制限によって特徴づけられるまれな疾患である. 両足関節背屈制限に対する外科的治療後に骨化が進行し, FOPと診断した1例を報告する. 症例は10歳・女兒で, 7歳ごろから両足関節背屈制限を認め, 8歳時に骨系統疾患が疑われ, 当科へ紹介された. 脛骨遠位骨性隆起によるインピンジメントと診断し, 両足関節前方骨性隆起切除および両腓腹筋腱延長術を施行した. 術後3か月で両下腿後面部に硬結が触知されるようになり, 腓腹筋内異所性骨化を認めた. 両母趾内反変形を認めていたことからFOPを疑い, 遺伝子検査で確定診断となった. 術後2年で両足関節背屈 -10° の骨性強直位であり, 腓腹筋内の異所性骨化の進行はない. 母趾変形を認める症例はFOPを疑い, 手指の変形や脊椎可動域の低下などその他FOPに特徴的な身体所見がないかどうかを診察することが重要と思われた. そのような所見を認めた場合, 遺伝子検査がFOP診断の一助となる.

はじめに

進行性骨化性線維異形成症(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: 以下, FOP)は, 進行性の異所性骨化とその結果生じる罹患部位の可動制限によって特徴づけられる非常にまれな疾患で, 有病率は200万人に1人とされている⁴⁾. 一般に診断確定までに時間を要することが問題とされている⁶⁾. 今回我々は, 両足関節背屈制限に対する外科的治療後に異所性骨化が進行し, 遺伝子検査によりFOPの診断に至った1例を報告する.

症例

この症例報告は, ご家族の同意を得て, その旨を診療記録上に記して行った.

症例: 手術時年齢10歳, 女兒

主訴: 両足関節背屈制限

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 7歳ごろから両足関節背屈制限を認め, 8歳時に近医を受診し, 骨系統疾患を疑われ, 当科へ紹介された. 両足関節背屈制限の原因として, レントゲン所見より足関節前方インピンジメント症候群が疑われたが, 足関節捻挫の既往はなく, 足関節前方への外力やしゃがむなどの背屈動作の繰り返しはなかった. 安静や足底挿板による踵補高を行ったが, 徐々に尖足は進行し, 足底腓胝や反跳膝を認めるようになり, 手術的治療を検討した.

身体所見: 足関節可動域(背屈/底屈)右 -10° / 15° , 左 -5° / 10° , 立位では踵接地が困難(図

Key words: fibrodysplasia ossificans progressiva(進行性骨化性線維異形成症), bilateral equinus foot(両尖足), deformity of the great toes(母趾変形)

連絡先: 〒901-0493 沖縄県島尻郡八重瀬町字外間171番地1 南部徳洲会病院 知念修子 電話(098)998-3221
受付日: 2017年8月22日

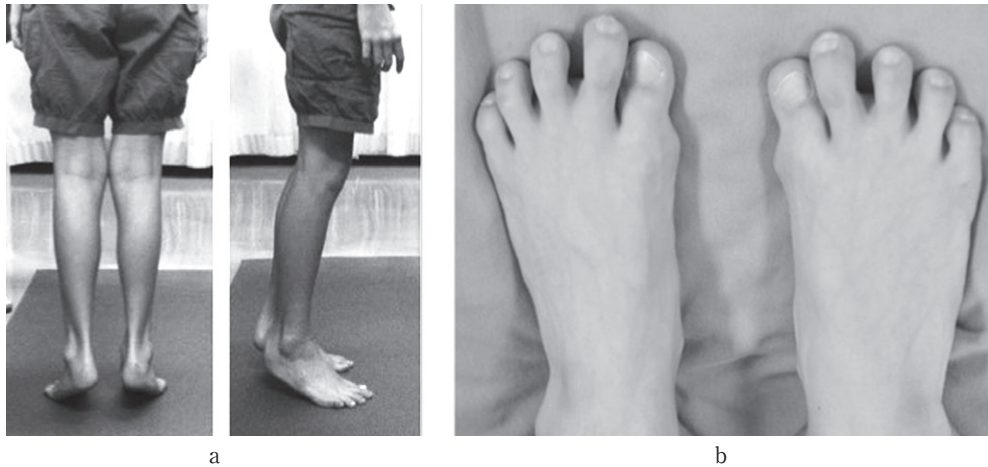


図1. 足関節・足部の身体所見

a: 立位では踵接地は困難であった. b: 両母趾の短縮を認めた.

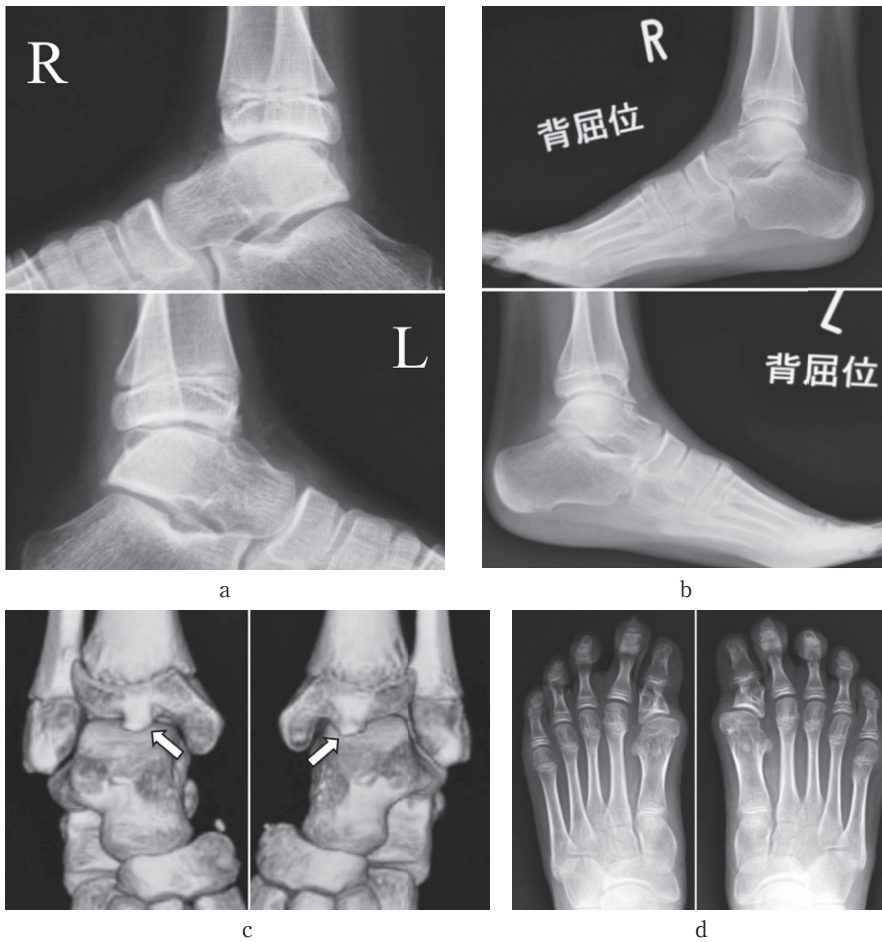


図2. 足関節・足部の画像所見

- a: 初診時(8歳)単純X線像. 両側の脛骨下端前縁および距骨頸部背側に骨性隆起を認めた.
- b: 10歳時単純X線像. 骨性隆起は増大し, 背屈位で衝突していた.
- c: 10歳時CT像. 骨性隆起の突出(⇒)を認めた.
- d: 両母趾基節骨の短縮および台形状の変形, 第一中足骨頭の変形を認めた.

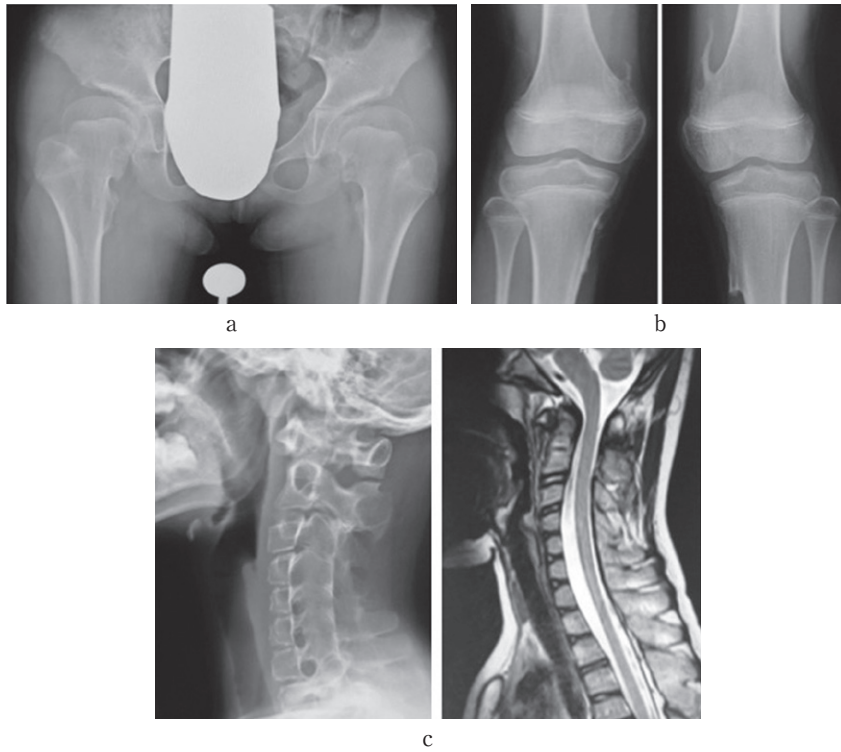


図3. 股・膝関節および頸椎の画像所見

- a: 両大腿骨頸部の骨性隆起, 両大腿骨頭変形を認めた.
- b: 両大腿骨遠位内側, 両脛骨近位内側の骨性隆起を認めた.
- c: C3-T2癒合椎および椎体形成不全を認めた. キアリ奇形や脊髓空洞症などの異常所見を認めなかった.

1-a)で, 前足部接地歩行を行っていた. 股関節・膝関節に可動域制限は認めなかった. 両母趾には短縮および内反変形を認めた(図1-b).

画像所見:単純X線像において, 両側の脛骨下端前縁および距骨頸部背側に骨性隆起を認め, 徐々に増大し, 背屈位で衝突していた(8歳時: 図2-a, 10歳時: 図2-b). CTにおいても同様な所見であった(図2-c). また, 両母趾基節骨の短縮および台形状の変形, 第一中足骨頭の変形(図2-d), 両大腿骨頸部(図3-a), 大腿骨遠位内側, 脛骨近位内側の骨性隆起を認めた(図3-b). 一方, 頸椎では第3頸椎~第2胸椎に後方要素を主体とした癒合椎を認め, また, 椎体形成不全も認めたが, キアリ奇形や脊髓空洞症などの異常所見を認めなかった(図3-c).

治療経過:画像所見より両脛骨下端前縁および距骨頸部背側の骨性隆起の衝突性外骨腫と類似し

た病態による足関節前方インピンジメント症候群と診断し, 鏡視下骨切除術を施行した. 手術は仰臥位で足を牽引し行った. 前内側および前外側ポータルより, 径3.0mm, 30°斜視鏡を用い, 鏡視を行った. 脛骨天蓋前方に突出した骨性隆起を認め, 鉗子にて切除した. 軟骨帽様の所見は認めなかった. 距骨頸部背側の骨性隆起は鉗子および骨切除用のシェーバーを用いて, 背屈位で脛骨下端に合致するラインでgutterを作製するように切除した. 足関節背屈位で骨性衝突が消失したことを確認(図4-a)し, さらにアキレス腱短縮による背屈制限を改善する目的で下腿三頭筋の筋腱移行部でVulpinus法に準じてfractional延長を施行した. 術後は足関節背屈が10°まで可能となることを確認し, 最大背屈位で短下肢ギプス固定を行った. 術後X線像では骨性隆起が切除されていた(図4-b). 術後3週の短下肢ギプス固定の

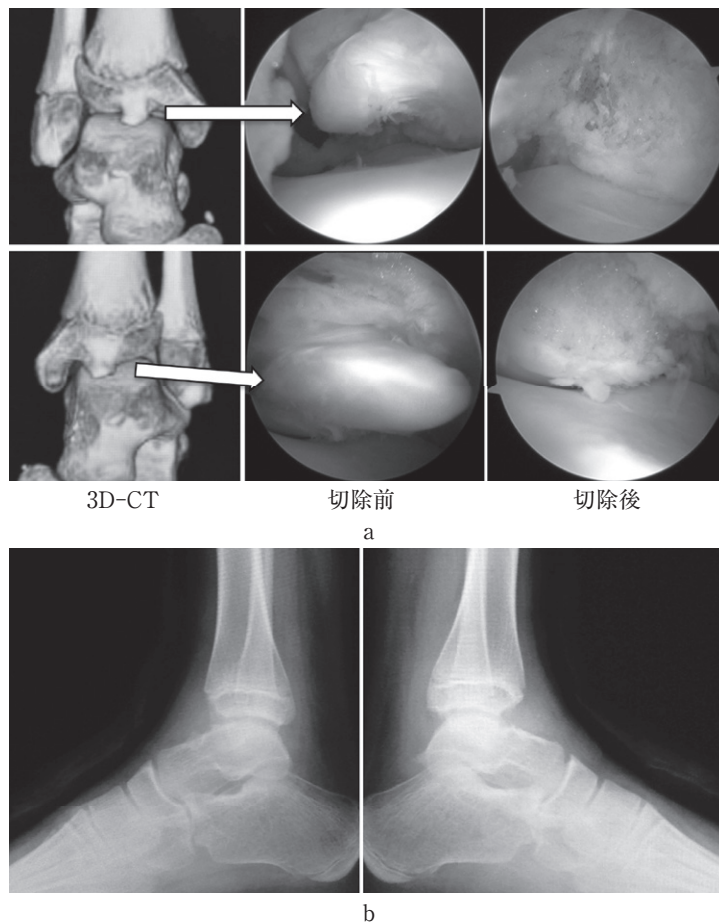


図4. 足関節鏡視所見および術後レントゲン
 a: 脛骨天蓋前方に突出した骨性隆起を認めた. 骨性隆起切除後は足関節背屈位で骨性衝突は消失した.
 b: 術後単純 X 線像. 骨性隆起は切除されていた.

後、足関節可動域訓練および部分荷重を開始した。術後3か月時、足底接地での歩行が可能となったが両下腿後面部の腫脹を認めた。単純 X 線像で両腓腹部に異所性骨化を認め、脛骨下端前縁および距骨頸部背側の骨性隆起切除部に再骨化を認めた(図5-a)。CTで両腓腹筋内の異所性骨化を認めた(図5-b)。幼児期から両母趾変形を認めていたことから、FOPを疑い、術後6か月でFOPに典型的な遺伝子変異(ACVR1/ALK2 遺伝子の617G>A変異)が確認され、確定診断に至った。術後2年の現在、両足関節は背屈-10°で歩行時の踵接地は困難である。レントゲン上、両足関節は骨性強直であるが、腓腹筋内の異所性骨化の進行は認めていない(図6)。

考 察

FOPは、成長に伴い骨格筋や靭帯組織に異所性の軟骨組織や骨組織が形成される非常にまれな骨系統疾患で、有病率は200万人に1人と報告されている⁴⁾。異所性骨化は体幹部から末梢へ進展することが多く、著しい脊柱変形や四肢関節の骨性強直が引き起こされる。また、骨化は生検や外科的処置、筋肉内注射やウイルス感染等でも進行することが知られている。Kittermanら⁶⁾はFOP138例の調査で87%が初診時に誤った診断がされ、68%に不適切な治療が行われ、49%に異所性骨化が生じたと報告した。また、Nakashimaら⁷⁾はFOP16例31足を調査し、93.5%に何らかの母趾

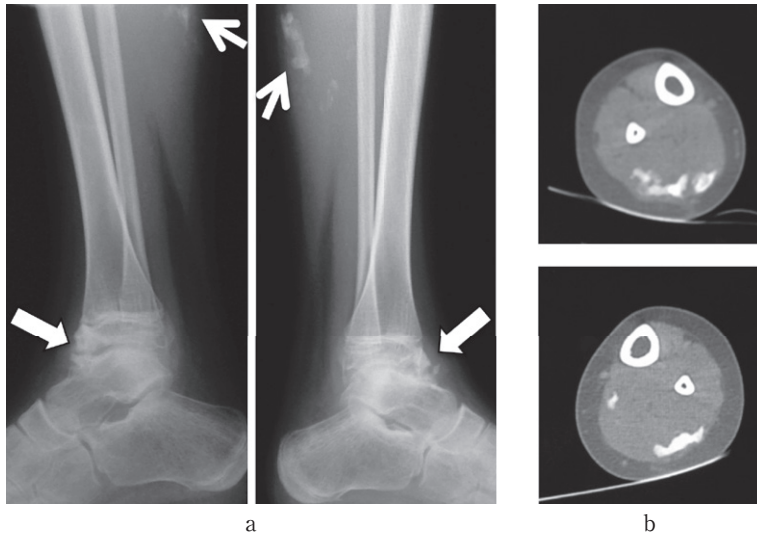


図5. 術後3か月時の画像所見

- a: 術後3か月時単純X線像. 両腓腹部に異所性骨化(⇨⇨)を認めた. 両脛骨下端前縁および距骨頸部背側の再骨化(⇨)を認めた.
- b: 術後3か月時CT. 両腓腹筋内の異所性骨化を認めた.

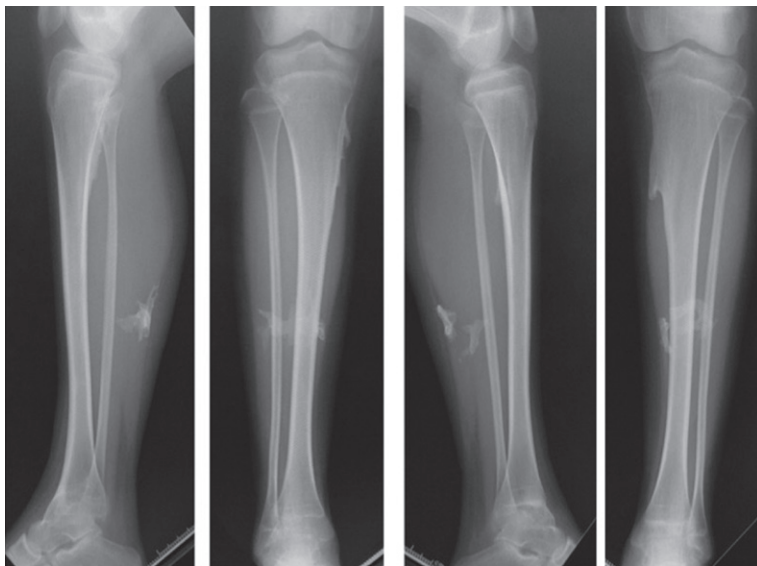


図6. 最終経過観察時(術後2年)画像所見

術後2年時単純X線像. 両足関節は骨性強直の状態であり, 両腓腹筋内の異所性骨化の進行は認めていない.

変形を認めたと報告し, 外反母趾(71%)や母趾短縮(64.5%)が特徴的と述べた. 本症例では幼少時からの両母趾の短縮および内反変形を認め, レントゲン画像でも基節骨や第一中足骨が変形していることから, 術前からFOPを疑うべき症例であった. 希少疾患であるが, 極めて高い確率で母

趾変形が生じることから, 両母趾に何らかの異常を認めた際には, 必ず本疾患を念頭に置き, 決して診断が遅延しないよう努めることが重要である.

足関節前方インピンジメント症候群は, 繰り返される足関節前方への外力や背屈動作が原因とされ, 足関節不安定性があれば症状が増悪される.

一方、FOPでは筋組織や関節包、靭帯に異所性骨化が生じるが、関節内に骨性隆起が生じたという報告はない。本症例では術前にスポーツ障害につながる病歴はなく、最初に足関節背屈制限の原因となった骨性隆起の生じた原因は不明である。また、術前に足関節前方関節包や靭帯の骨化は認めなかったことから、FOPと足関節前方インピンジメント症候群との関連性は低いと考えられた。手術後に生じた骨性強直は手術侵襲による足関節前方関節包やその周辺の異所性骨化と考えられた。また、本症例では両大腿骨頸部や大腿骨遠位内側、脛骨近位内側にも骨性隆起を認めており、これらはFOPに関連する骨化であったと考えられる。

2006年にFOPの責任遺伝子として骨形成誘導因子の受容体であるALK2が同定され、その機能的変化が異所性骨化の発症原因とされている⁸⁾。本症例ではACVR1/ALK2遺伝子の617G>A変異が確認され、確定診断となった。早期遺伝子診断により外傷や侵襲的医療行為による異所性骨化を予防することが可能となったと思われ、本症例は不本意な結果となってしまった。近年、FOPの病態を解明する研究が進んでおり、FOPの異所性骨化の治療薬としてアクチビンA阻害薬²⁾³⁾やsmad阻害薬¹⁾⁵⁾が候補となる可能性が注目されており、今後の新薬開発に期待がもたれる。いまだ確実な治療薬が存在しない現状においては、局所の熱感や疼痛を伴う腫脹いわゆるFlare-upsが生じた際にはステロイド投与などの対症療法が主となる。本症例では日々の自覚症状の変化をノートに記録するように指導し、3か月間隔での外来受診時に同部位のレントゲンを評価することにしており、定期的な通院では運動制限や予防接種の可否、また、不慮の外傷における侵襲的な医療行為の制限など、きめ細かい対応が必要である。現在術後2年が経過し、両足関節は背屈-10°で骨性強直であるが、腓腹筋内異所性骨化の進行や新たな骨化は認めていない。今後の新薬開発に期待しつつ、外傷および感染予防を指導し、新たな異所性骨化の予防に努めることが重要である。

結 語

足関節前方インピンジメント症候群に対する外科的治療後に異所性骨化が進行したことにより、FOPの診断に至った1例を経験した。母趾変形を認めた際にはFOPを疑うことが重要と思われた。

文献

- 1) Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR et al : Palovarotene Inhibits Heterotopic Ossification and Maintains Limb Mobility and Growth in Mice With the Human ACVR1R206H Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Mutation. *J Bone Miner Res* 31(9) : 1666-1675, 2016.
- 2) Hattell SJ, Idone V, Wolken DM et al : ACVR1R206H receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. *Sci Transl Med* 7 : 303, 2016.
- 3) Hino K, Horigome K, Nishio M et al : Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Invest* 31 : 1-14, 2017.
- 4) 梶井 正, 黒木良和, 新川詔夫ほか : 新先天奇形症候群アトラス, 改訂第2版, 南江堂, 322-323, 2015.
- 5) Katagiri T : Heterotopic bone formation induced by bone morphogenetic protein signaling : fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Oral Biosci* 52 : 33-41, 2010.
- 6) Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM et al : Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* 116 : 654-661, 2005.
- 7) Nakashima Y, Haga N, Kitoh H et al : Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop sci* 15 : 804-809, 2010.
- 8) Shore EM, Xu M, Feldman GJ et al : A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* 38 : 525-527, 2006.