

骨形成不全症患者の全国調査結果 -二次調査結果報告-

1) 岡山大学小児科、2) 横浜市衛生局保健部、3) 神奈川県立こども医療センター整形外科、
4) 国立小児病院神経科
清野佳紀1)、守分正1)、三宅捷太2)、奥住成晴3)、二瓶健次4)

【要約】易骨折性・骨脆弱性を主訴とし、未解決の問題点の多い骨形成不全症の診断治療に関する手引き書作成のため、全国の大学病院・小児病院・療育施設の小児科・整形外科を対象に二次調査を行い診療中の患者の状態把握を行った。患者数は計230名、Sillence分類ではⅠ:73,Ⅱ:4,Ⅲ:36,Ⅳ:56,分類不能:61例であった。骨折は乳幼児期に多発し、思春期以後激減し、四肢長管骨主体に認められ、側弯後彎をはじめとする脊椎変形も高頻度であった。成長障害は成人男性135.1±20.4cm、女性121.4±17.0cmと著明であった。著明低値である腰椎骨密度も考慮した的確な診断と共に、骨折・成長障害に対する有効な薬物治療法の開発、適切な髓内釘使用も含めた整形外科的治療の検討が必要であると考えられた。

【見出し語】骨形成不全症、易骨折性、骨変形、成長障害

【緒言】骨形成不全症は2万人から数万人に一人の発症頻度を有するⅠ型コラーゲンの質的もしくは量的な異常に基づく骨系統疾患である。頻回の骨折に加え、骨変形・成長障害が問題となり、骨折に対する恐怖、骨変形、著明な成長障害などにより患者の社会的な活動はしばしば著しく制限される。骨形成不全症は決して稀な疾患ではないが、個々の症例毎の臨床像に大きな差異があり、臨床的な対処に困難を生じる場合も少なくない。今回、前年度行った骨形成不全症患者数調査を基に、患者診療施設に対し、患者の病歴症状、治療法に関する二次調査を行った。

【方法・対象】平成7年度に全国の大学付属病院、小児病院の小児科及び整形外科、療育施設を対象に行った骨形成不全症患者数調査（一次調査）を基に、患者診察施設（小児科44施設、整形外科31施設、療育施設15施設）に対し患者の臨床像、治療法の把握を目的とした選択式記述式混合質問紙によるアンケート調査を行った。

【結果】45施設から患者230名の回答が得られた（回収率50.0%）。患者数は小児科47名、整形外科94名、療育施設89名であった。患者の性別は男性116名、女性114名、男女比は1.01:1であった。患者の平均年齢は13.5才（0.4-42.0才）で、20才未満の症例が169例（73%）であった。血族結婚の記載は7例、40例に骨形成不全症の家族歴を認め、兄弟姉妹例が10組報告された。

周産期：出生前診断はすべて胎児エコーによる骨変形の検出によるもので4例のみであった。すべて、子宮内骨折をきたしており、帝王切開が行われた2例も生下時の骨折を新たに認めていた。子宮内骨折は34例（記載例中31%）に認められた。今回の集計では遺伝子診断による出生前診断は報告されなかった。在胎週数は平均39.1±2.2週（26-46週）で、

生下時体重は2752±483g、正期産児141例の生下時体重は2824±435g（1620-4350g）で29例（21%）が2500g未満で子宮内発育遅延の傾向が認められた。分娩様式は経膣130例、帝王切開が39例であった。経膣130例中骨盤位は19例に認めた。新生児仮死は11例に認めた。生下時骨折は68例に記載があり部位の内分けは生後の骨折と同様に大腿骨をはじめとした四肢の長管骨が主な骨折部位であったが、肋骨鎖骨などの骨折が見られたのが特徴であった（図1）。生下時骨折は経膣骨盤位（12/19）帝王切開分娩（24/39）に多発する傾向があったが、経膣頭位分娩においても108例中28例に認めた。所見：Sillenceは骨形成不全症を臨床症状によって分類した。各施設において診断された各症例のSillence分類を集計した。さらに各症例の症状を青色強膜・骨変形・歯牙形成不全の有無に従って集計し次に示す。

Sillence 分類

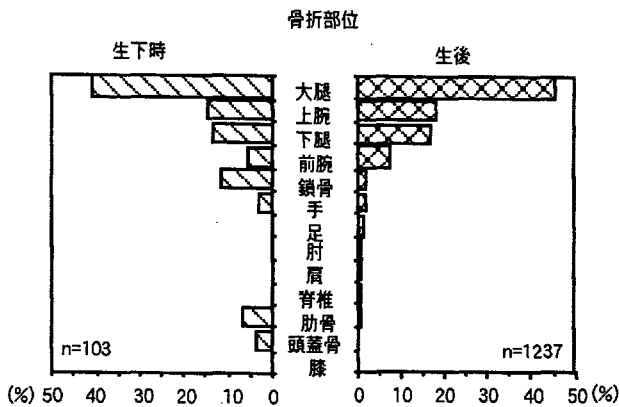
Ⅰ	73	43.1 %
Ⅱ	4	2.4 %
Ⅲ	36	21.3 %
Ⅳ	56	33.1 %
分類不能	61	

症状

	加令と 判定困難			
	有	無	共に消失 / 記載無し	
青色強膜	110	41	24	55
骨変形	70	19		41
歯牙				
形成不全	61	74		95

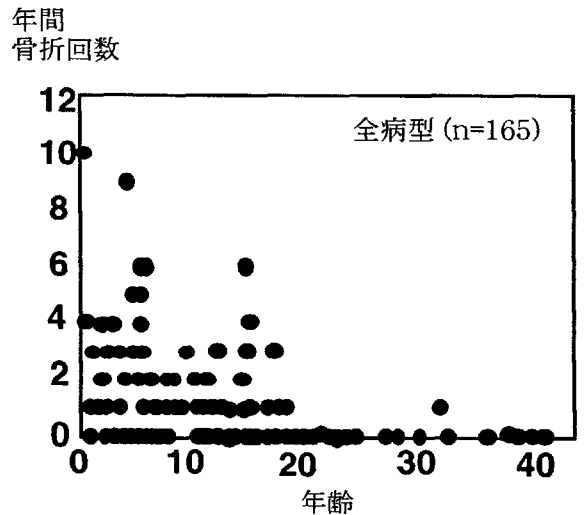
主要症状である易骨折性について骨折の頻度の年齢別変化を検討した。報告された骨折の部位別頻度を図1に示す。四肢の長管骨を主体に骨折が認められ、骨折の要因としては力を入れた、びっくりしたとかいう自己の筋力によるものも含め微細な力に起因するものが大半を占めたが、転倒・転落など強力な外力に起因する骨折も少なからず認められた。

図1 生下時及び生後の骨折部位



骨折の頻度は年齢別に変動し5才まで平均年数回の骨折を認め以後10才代半ばまで骨折頻度は漸減し、以後急激に骨折の減少を認めた。

図2 過去1年間の年間骨折回数



過去1年間の骨折回数の明かな165例について年齢に伴う変化をSillenceの分類別に検討し、同様の傾向を認めた。

骨変形について70例の報告例中53例が複数箇所の変形であり31例に変形のための運動の制限があった。変形箇所は大腿48件、下腿40件、上腕・肘28件であった。脊椎の変形は91例に記載があり、側弯(37件)、後彎(33件)、扁平椎・魚椎・圧迫骨折(35件)が主たるものであった。

暦年齢2才以上で身長計測値の記載のあった144例について平成2年度の日本人標準値に基づく身長のZscoreは、男性 -4.22 ± 3.55 (n=68)、女性 -5.39 ± 3.84 (n=76)で著明な成長障害を認め、男性18才以上、女性16才以上の平均身長及び標準偏差はそれぞれ 135.1 ± 20.4 cm、 121.4 ± 17.0 cm、で成人においても著明な成長障害が認められた。Sillenceの分類別の平均身長Zscoreを求めると、進行性の骨変形の認められるtype IIIにおいて -7.83 ± 3.54 と著しい成長障害が明かであり、さらに、骨変形は軽度で成長障害も軽度であると考えられるtype I、IVにおいても -3.36 ± 3.59 、 -4.63 ± 3.13 と成長障害は著明であった。

2才以上の患者の活動レベルは寝たきり10例、車椅子使用74例、歩行可能97例(内杖などの歩行具必要例32例)であった。病型別ではtype IIは2例が寝たきり、残る1例も車椅子であった。type IIIは記載のある29例中4例が寝たきり、20例が車椅子であった。対照的にtype I、IVはそれぞれ66例中41例(62%)、52例中32例(62%)が歩行可能であった。歩行可能例を症状との関連で検討すると青色強膜陰性41例は歯牙形成不全合併例(14/18)、非合併例

(18/23)で差を認めなかったが、青色強膜陽性66例では歯牙形成不全合併例(8/31)、非合併例(30/35)で歯牙形成不全の有無で症状の差異が明らかであった。

骨密度評価の行われた例は腰椎骨密度の評価がdual energy X-ray absorptiometryで行われた例が30例あり内29例に骨量の減少を認めており、重要な診断根拠の一つとなると考えられる。第2中手骨を評価対象とするmicrodensitometryを始めとする方法は年少例における骨密度の低値をよく反映していたが、思春期の例では正常値をとるものもあった。

合併症：難聴は今回の集計中9例に記載があり、平均発症年齢 14.9 ± 4.2 才(7.7-19.6才)であった。調査対象により合併頻度が変わると予測される。

呼吸障害は8例(type I:1例、II:3例、III:2例、IV:1例)の生下時の多発骨折あるいは強度の側弯を伴っている患児に認めた。

中枢神経系の合併症は7例に認め、内容は発達遅延(4例)、頭蓋内出血(1例)、クモ膜嚢腫(1例)、Chiari奇形(1例)であった。水頭症の合併は記載がなかった。

治療法：薬物療法は58例に記載があり、カルシトニン32例(内20例は活性型ビタミンD併用)、活性型ビタミンD単独もしくはカルシウム剤併用21例が主に施行されている治療であった。Bisphosphonateによる治療も2例の報告があった。成長障害に対して、成長ホルモンが2例に使用されていた。整形外科的治療：骨折、骨変形を認めながらも手術療法が必要でなかった確実な例は27例(type I:17例、II:1例、III:5例、IV:2例、不明:2例)であった。患者当たり平均手術回数はtype I:1.95、III:2.33、IV:3.56、不明:3.00)で計361件あった。主な手術部位は大腿(231件)、下腿(65件)、上腕(19件)、前腕(14件)であった。大腿について手術内容を検討すると変形の矯正のための骨切り術、骨切術に髄内釘の併用、髄内釘のみ、髄内釘の抜去、調整、骨折の観血的整復及び固定などが行われていた。髄内釘は計60例に使用されておりtype別ではtype I:36例中16例、III:20例中12例、IV:43例中32例であった。成長に伴う交換が11例、脱出の調整が10例、感染・肉芽腫形成による抜去が4例に行われていた。脚長差の補正のため、下腿の脚延長術がtype III 2例に施行されていた。

【考察】今回の調査結果よりSillence分類による病像の違いが明かであり、同分類を使用する臨床的妥当性があると考えられる。しかし、分類不能例が230

例中61例存在し、施設毎のSillence分類の理解度に差があることに加え、年少例の青色強膜の判定の困難、骨変形に関する境界例の存在が問題となっていると考えられた。Sillenceによる小分類であち歯牙形成不全の合併の有無は特に青色強膜陽性例において活動レベルと密接な関係があった。歯牙形成不全は異常なtype I collagen分子の存在例に多発するという報告もあり、歯牙形成不全の的確な診断は診療において重要であり、患者の全身症状との関連は、留意すべき点であると考えられた。

主要症状である骨折の頻度は欧米例の報告と同様に乳児期～学童期に多発し、思春期に激減する傾向が明かであった。骨折に対する患児・家族の不安、活動の制限を考えると、骨折多発例に対しては幼児期から確実に骨折回数を減少させる薬物治療の開発が必要であると共に、骨折に対する的確な整形外科的処置、骨折に起因する骨変形の予防などが患者の活動レベルを維持するために重要であると考えられる。成長障害は頻回の骨折に比してともすれば軽視される症状であるが骨変形が強度なtype IIIだけでなくI、IVにおいても著明であることが明かであった。成長障害に対しては成長ホルモン投与の有効性が報告されており、今後検討を要する課題であると考えられる。

易骨折性に対する薬物治療としてはカルシトニンによる治療が主体であったが、近年有効性が報告されているbisphosphonateによる治療例が報告されており、頻回骨折例を中心に今後、製剤の選択、投与方法の検討が必要となると考えられる。整形外科的治療は主に下肢を中心とした骨切り及び髄内釘手術が主体であったが、髄内釘の脱出を含めた治療合併症に関する検討と、成長に伴う交換を考慮すると可変長髄内釘も含めた適切な髄内釘の選択が必要であると考えられた。脊椎変形は高頻度に認められる症状であることが明かで、側弯・後彎に対する適切な対処も必要であると考えられる。

診断に関しては、臨床症状に基づく診断が主体であったが、臨床的には腰椎骨密度が低値であることが明かであり、診断の根拠として重視されるべきである。基礎的な分子異常の検索については、文献的にもtype I collagenの異常のパターンと臨床像の関係が報告されており、臨床症状のみではSillence境界例の判定が困難な例も多いことを考えると、今後、診断のみではなく、合併症・予後も含めた病態把握に必要な点であると考えられた。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】易骨折性・骨脆弱性を主訴とし、未解決の問題点の多い骨形成不全症の診断治療に関する手引き書作成のため、全国の大学病院・小児病院・療育施設の小児科・整形外科を対象に二次調査を行い診療中の患者の状態把握を行った。患者数は計 230 名、SiIience 分類では :73, :4, :36, :56, 分類不能:61 例であった。骨折は乳幼児期に多発し、思春期以後激減し、四肢長管骨主体に認められ、側弯後彎をはじめとする脊椎変形も高頻度であった。成長障害は成人男性 $135.1 \pm 20.4\text{cm}$ 、女性 $121.4 \pm 17.0\text{cm}$ と著明であった。著明低値である腰椎骨密度も考慮した的確な診断と共に、骨折・成長障害に対する有効な薬物治療法の開発、適切な髄内釘使用も含めた整形外科的治療の検討が必要であると考えられた。