骨形成不全症の診断のための手引き-案-

はじめに

骨形成不全症は先天的に骨がもろい疾患で、骨折しやすい、骨の変形をきたしやすいなどを特徴とする。骨形成不全症の原因は、骨の基盤となるⅠ型コラーゲンという分子の異常であることが明かとなっている。骨形成不全症の重症度は、生まれてすぐ死亡してしまう重症型から、偶然発見される殆ど無症状の症例まで非常に多様であるため、患者の状態に応じた治療として確立した方法はなく、整形外科的治療・内科的治療両者とも模索段階であるのが現状である。

さらに、骨形成不全症患者に対する対応は、稀な疾患であることに加え、重症度が異なること、確立した治療法がないことなどの理由により、医療現場、家庭、教育機関などにおいて戸惑う事が多いのが現状である。

この度、骨形成不全症の患者・患者家族および、診断治療に携わっている医師（小児科・整形外科）に対するアンケートから明らかになった患者の抱えている問題点、現在行われている治療法の実態などから患者の診断の指針となるべき手引きを作成した。

骨形成不全症とは

遺伝性疾患で骨脆弱性（易骨折性・骨変形）とともに、様々な結合組織の症状を示す疾患である。臨床的に重症度、合併症などから４つの型に分類するSillence分類が最も普遍的に使用されている。主要な症状は、易骨折性・骨変形などの骨脆弱性に起因する症状である。随伴する症状として、成長障害、歯牙形成不全、伝音性難聴、青色強膜などがある。重症度、合併症の有無は病型及び症例によって大きく異なるのが特徴である。

骨形成不全症はⅠ型コラーゲンの質的もしくは量的な異常に起因すること、異常の種類と臨床像の間にある程度関連があることが明かとなっている。骨量測定法の進歩により、骨形成不全症患者における骨密度低下が特に腰椎において明かとなり、疾患の臨床的な診断技術も進歩している。

治療に関しては、骨折時の整形外科的な治療管理のみではなく、骨折変形の予防のための髄内釘を用いた治療技術も進歩をみせている。内科的治療は、骨量測定法および骨代謝マーカー測定の進歩により病態の把握が容易になり、より有効な治療法の開発が期待されている。現在本邦で行われている治療法としては、従来のカルシトニンに加え、ビスフォスフォネートによる治療が試みられ、骨折回数の減少、骨量の増加を認めている。

概念

小児の易骨折性・骨変形などの骨脆弱性を主訴とする遺伝性の疾患である。随伴症状として青色強膜・歯牙形成不全・伝音性難聴・成長障害を認める場合がある。病因はⅠ型コラーゲンの異常であると考えられている。

疫学

発生頻度は2万人から10万人に1人と報告者によりまちまちである。最重症型の新生児早期死亡例から、最軽症型の生涯を通じて骨折もなく、偶然家族発症から青色強膜の存在で気づかれる例まで重症度にばらつきがあり、診療科も新生児・小児科と整形外科にまたがることが多いため、真の発生頻度は把握しにくい。

遺伝

骨形成不全症は遺伝性疾患で、多くの例でⅠ型コラーゲンの異常であることが明かとなっている。遺伝形式は常染色体性優性もしくは劣性遺伝の形式をとる。兄弟例の場合、両親が患者もしくは保因者であることが多いが、稀にgerm line mutaionによる発症も報告されている。

分類

現在､最も普遍的に利用されているのはSillenceの提唱した分類である｡Sillence は骨形成不全症を４型に分類した(表)。

Ⅰ型は比較的軽症型で、多くは常染色体性優性遺伝。青色強膜を伴い、骨変形も少ない型である。

Ⅱ型は重症致死型で、通常新生児期に胎内骨折、生下時骨折、呼吸障害等のため死亡する。

Ⅲ型は進行性の骨変形、青色強膜、著明な成長障害を示す型で高度な骨変形、易骨折性のため通常活動性は著明に制限されている。

Ⅳ型は比較的軽症型で、骨変形も少なく、青色強膜を伴わない型である。

多発する合併症である歯牙形成不全は特にⅢ型にほぼ必発する。歯牙形成不全の有無によりⅠ、Ⅲ、Ⅳ型はさらにA、B（A:歯牙形成不全無し、B:歯牙形成不全有り）に分類される。青色強膜が加令と共に軽快すること、骨変形の程度の評価が困難なこと等から分類が困難な例も多数存在する。

表　Sillence 分類のまとめ

type	骨変形	青色強膜	歯牙形成不全
ⅠA	±	＋	−
ⅠB	±	＋	＋
Ⅱ	＋＋	＋/−	?
ⅢA	＋＋	＋	＋
ⅢB	＋＋	＋	＋
ⅣA	±	−	−
ⅣB	±	−	＋

臨床症状

新生児致死型のII型をのぞくと易骨折性・骨変形が主要な症状である。

理学的所見

顔貌は顔面頭蓋の低形成、高い鼻、頭蓋骨の石灰化遅延のため大きな頭蓋（多くは変形）をみとめ、特徴ある顔貌である。病型により青色強膜、歯牙形成不全、上顎の低形成に起因する下顎の前方への突出が認められることがある。

脊椎病変を有する場合は短い体幹、胸郭への前方への突出を認める。脊椎の側彎後彎が理学的所見で明らかになる場合も多い。四肢は骨折・変形の有無により症状が異なる。変形治癒、まれに骨折後の関節の運動制限をみることがある。皮膚・関節の過伸展がみられることも多い。

易骨折性

骨折は出生前、胎内から認められる。

出生前の骨折は、超音波による四肢の変形(多くは短縮)、およびレントゲン像による骨折像で出生前に診断される可能性がある。生下時に既に存在する四肢の変形治癒から推定されることも多い。四肢の変形は、大腿骨にもっとも多く認められる。四肢短縮型の骨系統疾患と鑑別を要する場合もある。

生下時の骨折も多く認められる。生下時の骨折部位は生後と同様に大腿、上腕、下腿など四肢の長管骨に多発するが、鎖骨、肋骨、頭蓋骨などが生下時骨折に特異的に認められる。

乳児期以後の骨折は大腿、上腕、下腿、前腕の順に多発する。骨折の原因としては、力を入れた、びっくりした等、自己の筋力による骨折、着替え、入浴など微細な外力による骨折が多発する。しかし、調査では転倒、転落などによる骨折も軽微な外力と同等多数報告されている。傾向として乳児期には着替え等の軽微な外力による骨折が多く、活動量が増加する2、3才以降では転倒などによる骨折が頻発する。

骨折の回数は児の扱いに慣れていない乳児期、歩行がまだ不安定な2、3才、運動量が増加する小学校低学年で多発し、年間5回以上の骨折歴を認める例もあるが加令と共に減少する。思春期にもまだ年に数回骨折する例も認められるが、以後は激減し、成人では骨折は殆ど認められなくなる。この加齢に伴う骨折回数の減少はSillence分類のＩⅢⅣ型全てに共通した傾向である。

骨折後の治癒過程及び合併症

骨折部位の仮骨形成は著明で、過形成を認めることもある。骨折の治癒過程は多くは短期間である。しかし、治癒遷延、融合不全、偽関節をきたすこともあり、過去と同部位の骨折を繰り返すことの原因ともなり、繰り返す荷重骨の骨折のため活動が制限されてくることも留意しなくてはならない点である。

頭蓋骨は他部位に比して骨化が遅れ、さらに骨折は時に致死的であり、歩行の不安定な幼児期は頭部保護に特に注意が必要である。

脊椎病変

脊椎病変は初期は認識されないことが多いと考えられるが、医療機関調査の40％に脊椎病変の報告があり、重要な症状の一つである。側弯、後彎が主な症状であるが扁平椎、魚椎等圧迫骨折も含めた著明な椎体の破壊も認められる。症状として腰痛を認める例が多いが、病変が高度である場合は呼吸機能の低下、睡眠障害の原因となる可能性がある。

骨変形

骨変形は複数箇所に認める例が多く、大腿・下腿に多く認められる。骨折・骨変形は患者の活動を著しく制限する可能性がある。活動制限はⅢ型に最も著明で大多数の例が車椅子もしくは寝たきりである。ＩⅣ型では約60％が歩行可能である。

他の骨格系の症状としては関節の過伸展、皮膚の過伸展をみとめることも多く、Ehlers-Danlos syndromeなどとの鑑別が必要となってくる。

成長障害

全国調査の結果では、骨形成不全症患児の平均在胎週数は39.1±2.2週で、正期産の生下時体重は2824±435ｇである。そして21％が2500ｇ未満で子宮内発育遅延の傾向が認められる。

暦年齢2歳以上の症例の身長は男児Zscore −4.22±3.55SD、女児−5.39±3.84SDと著明な成長障害を認める。

成人になったときの最終身長は全病型を平均すると男性135.6±20.4cm、女性121.4±17.0cmである。

Sillence分類毎に成長障害の重症度は異なっている。骨変形の強度なⅢ型では−7.83±3.54SDと成長障害がもっとも著しい。Ｉ型は正常身長を示す例が多いが医療機関受診の症例は成長障害をともなった例が多い。Ⅳ型も-2SD以下の成長障害を示す例が多い。

青色強膜

青色強膜はSillence分類の基本となる重要な症状であるが、判定困難な例も多く、さらに、乳幼児期には明かであっても成長に伴い軽減する症例があり、その有無の判定は慎重に行わなければならない。青色強膜の判定基準はない。文献的には二人以上の眼科医の判断で有無を判定した報告などがある。

歯牙形成不全

歯牙形成不全は異常なⅠ型コラーゲンの存在を示すものとされている。更に、骨形成不全症の特徴として、上顎骨の低形成に起因する咬合不全が特にⅢ、Ⅳ型の歯芽形成不全合併例に好発する。

聴覚障害

伝音性の難聴をきたす。その発生頻度は明かではないが加令と共に増加する。我々の主に小児を対象にした調査では9例の聴覚障害患者の平均発症年齢は14.9±4.2才であった。伝音性の難聴はⅠ、Ⅲ型に好発するとされる。

呼吸障害

呼吸障害は主に胸郭変形に基づくものが多く、生下時の多発骨折を認める例、強度の側弯を伴っている例に認められ、病型ではⅡ型の生存例に多く認められる。呼吸器感染症は特にⅢ 型で肺炎に頻繁に罹患する例があり、骨形成不全症の死亡原因として、骨格系以外の重要な合併症である。

中枢神経系

中枢神経系の症状は基本的に骨折に起因するもので、重篤なものとしては頭蓋冠の骨化不全に伴う頭蓋骨骨折、脳底部の骨折、頸椎の骨折脱臼に伴う出血、水頭症である。頭蓋骨の骨化不全の評価と共に、水頭症合併の有無は、特に乳幼児期においては重視すべきである。合併症を伴わない例では精神発達は正常である。

検査

骨形成不全症は、Ⅰ型コラーゲンの異常に基づく易骨折性を主訴とする骨系統疾患である。従って、Ⅰ型コラーゲン遺伝子の突然変異を証明すれば診断に最も有力な情報であるが、Ⅰ型コラーゲン遺伝子は巨大であり、その遺伝子異常を検出するためにSSCPをはじめとしたスクリーニングの方法が考案されている。Ⅰ型コラーゲン遺伝子突然変異の部位と症状の間には関連が報告されている。特にCOL1A1の異常の型と臨床症状の関係は密接で、null mutationや細胞外への分泌過程の異常により、α1分子の不足がおこり、Ⅰ型コラーゲン分子の減少が認められる症例においては、Ⅰ型など比較的軽症で骨変形の少ない病型、C末端の異常によりtriple helix構造ができない例は致死型に多いなど、分子内異常部位と臨床症状とは密接な関係がある。分子内の異常では、Ⅰ型コラーゲンの螺旋構造に重要なglycineの突然変異による他のアミノ酸への置換の例が多数報告されている。 COL1A2の異常も骨形成不全の原因となるが、臨床症状との関連はCOL1A1ほど明らかにされていない。

最近になり、Ⅰ型コラーゲンの遺伝子座位とは、異なる部位の異常が推定される常染色体性劣性遺伝形式をとる骨形成不全症の家系が報告され、Ⅰ型コラーゲン構造遺伝子以外の原因も、骨形成不全症の原因となる可能性が示唆され、原因診断にはより慎重な態度が必要である。

骨レントゲン

骨形成不全症においては頭蓋骨の骨化不全、四肢長管骨の骨皮質の菲薄化、特にⅢ型においてはpopcorn 様の不整な骨端像が認められることがある。乳幼児の起立できない重症例では脛骨のanterior bowingなど自己の筋力による骨変形が認められることもある。脊椎の変形は扁平椎・魚椎・圧迫骨折が多く認められ、後彎・側彎を示す例が多い。単純骨レントゲンでも骨量の低下が明らかな例も多いが、特に腰椎の骨密度測定では正常だったり、逆に正常との差が明らかになる例も多い。

骨量測定

骨形成不全症においては骨密度が低値であることが報告されており、定量的骨密度測定が精密に行われるようになり、骨密度測定は骨脆弱性を示す疾患の鑑別に有用な臨床検査となっている。骨形成不全症では、特に腰椎において、DXA(Dual energyX ray absorptiometry)、QCT (Quantative computed tomography)による骨密度が著明に低値であることが報告されており、診断及び治療経過の判断に有用である。但し、小児期においてさえ、骨密度の低値を示す疾患は骨形成不全症以外にも、若年性骨粗鬆症、多発性線維性骨異形成など少なからず存在し、骨密度測定は必ずしも万能ではない。

さらに、骨密度測定は腰椎以外にも行われているが、簡便な測定法である手部のレントゲンを用いた方法においては、成長および、上腕、手の使用量に応じて、骨密度が増加することが明かで、臨床応用にあたっては、測定部位および測定方法を注意深く選定する必要がある。

診断

先に述べた骨折部位、年齢に伴う骨折回数の減少、合併症状（青色強膜、歯牙形成不全など）更に特にⅠ型の場合などは遺伝歴等が重要となってくる。これらから臨床的に診断することが現在では日常的に行われている。さらに、可能な限り骨量の定量的評価を組み合わせることにより、診断の正確度は増すと考えられる。鑑別診断が困難な例では更に遺伝子解析・骨生検が必要となる例もある。

鑑別診断

被虐待児症候群

Battered child syndromeは第一に鑑別しなければならない疾患である。

家族の調査が必要であることはもちろん、骨折の特徴、corner fractureなどの特徴的骨折の存在、骨折以外の外傷（皮下の出血斑、人工的な火傷の後）等を注意深く観察する必要がある。最終的には診断が困難な症例も少なくなく、そのような場合には前述した骨密度測定が重要となってくる。遺伝子診断も必要な場合も推定される。

若年性骨粗鬆症

原因不明の、思春期前に始まる特に四肢長管骨の易骨折性を主訴とする疾患である。家族歴は認められない。思春期の進行と共に症状が改善し、骨密度も増加することが知られている。

Ehrers Danlos syndrome

関節の過伸展、皮膚の過伸展など多彩な結合織の症状を認める疾患であり、易骨折性を認める場合がある。

多発性線維性骨異形成

全身の骨に病変がある場合、しばしば鑑別が困難である。特にⅢ型とは骨端のpopcorn様の変化をともに認めることがあり留意する必要がある。骨生検像で線維性組織の増大、骨吸収の促進像が認められる。McCune-Albright症候群の部分症状と考えられ、Gs αの体細胞点突然変異が原因で、内分泌異常、皮膚のCafe-au-lait spotを認めることもある。

診断における各診療科の役割

眼科

眼科的合併症としては青色強膜以外にも、結合組織の異常による症状が報告されているが、実際に屈折異常以外が認められることは少ない。

耳鼻科

伝音性難聴、更に混合性の難聴をきたすことがあり、年長例においては定期的な聴覚の検査が必要と考えられる。

皮膚科

皮膚の過伸展、皮膚の易出血性を認めることがあり、他疾患との鑑別に重要である。

脳神経外科

脳外科的合併症としては、頭蓋骨の骨化不全、大後頭孔の狭窄による水頭症の合併など、時にシャント術を含めた脳外科的な処置が必要となることもあり定期的なfollow upが必要である。

整形外科

本疾患の医療に中心的な役割を果たすと考えられるが、合併症の検索という意味からも、脊椎を含めた骨・関節の変形・拘縮を予防、早期発見するために定期的な加療が必要であり、適切な時期の矯正手術も必要な症例が多い。

小児科・内科

乳児期にあっては患児の取り扱い、育児の指導に小児科医が必要となる場合も多い。呼吸不全を合併し、全身的な管理を必要とする重症例などは小児科医の関与が大きいであろう。

内科的な薬物治療による骨形成不全症の治療法も種々検討されており、骨形成不全症患児が小児科で治療されている場合も多い。さらに成長障害の定期的な観察及び治療、栄養状態の評価及び適切な栄養指導が必要である。

歯科・口腔外科

歯芽形成不全は成長期の小児にあって栄養状態を左右するだけでなく、食事に関するQOLに関して重要な因子である。歯自身の加療のみではなく、高率に合併する咬合不全の診断治療においても歯科的な加療は重要である。

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

はじめに

骨形成不全症は先天的に骨がもろい疾患で、骨折しやすい、骨の変形をきたしやすいなどを特徴とする。骨形成不全症の原因は、骨の基盤となるI型コラーゲンという分子の異常であることが明かとなっている。骨形成不全症の重症度は、生まれてすぐ死亡してしまう重症型から、偶然発見される殆ど無症状の症例まで非常に多様であるため、患者の状態に応じた治療として確立した方法はなく、整形外科的治療・内科的治療両者とも模索段階であるのが現状である。

さらに、骨形成不全症患者に対する対応は、稀な疾患であることに加え、重症度が異なること、確立した治療法がないことなどの理由により、医療現場、家庭、教育機関などにおいて戸惑う事が多いのが現状である。

この度、骨形成不全症の患者・患者家族および、診断治療に携わっている医師(小児科・整形外科)に対するアンケートから明らかになった患者の抱えている問題点、現在行われている治療法の実態などから患者の診断の指針となるべき手引きを作成した。

骨形成不全症とは

遺伝性疾患で骨脆弱性(易骨折性・骨変形)とともに、様々な結合組織の症状を示す疾患である。臨床的に重症度、合併症などから 4 つの型に分類する Sillence 分類が最も普遍的に使用されている。主要な症状は、易骨折性・骨変形などの骨脆弱性に起因する症状である。随伴する症状として、成長障害、歯牙形成不全、伝音性難聴、青色強膜などがある。重症度、合併症の有無は病型及び症例によって大きく異なるのが特徴である。

骨形成不全症はI型コラーゲンの質的もしくは量的な異常に起因すること、異常の種類と臨床像の間にある程度関連があることが明かとなっている。骨量測定法の進歩により、骨形成不全症患者における骨密度低下が特に腰椎において明かとなり、疾患の臨床的な診断技術も進歩している。

治療に関しては、骨折時の整形外科的な治療管理のみではなく、骨折変形の予防のための髄内釘を用いた治療技術も進歩をみせている。内科的治療は、骨量測定法および骨代謝マーカー測定の進歩により病態の把握が容易になり、より有効な治療法の開発が期待されている。現在本邦で行われている治療法としては、従来のカルシトニンに加え、 ビスフォスフォネートによる治療が試みられ、骨折回数の減少、骨量の増加を認めている。