

# 骨形成不全症の診療の手引き

岡山大学小児科 清野佳紀、守分正、井上勝  
国立小児病院神経科 二瓶健次

## 要旨

多彩な臨床像を呈し、重症度も症例によって大きく異なるため、疾患の全貌の把握が困難である骨形成不全症の診療のための、医療機関向けの診療の手引書を、患者の全国調査を元にして作成した。まず医療機関向けの調査として、全国の大学附属病院小児科、整形外科、療育施設の現在骨形成不全症を診療している施設を対象に実態調査を行い、さらに患者・保護者の方についても日常生活で抱えている問題点を中心に調査を行いその結果をもとに、本邦における骨形成不全症の診療に必要な項目として、疾患の全体像、合併症の検索、検査、整形外科的治療、薬物療法の可能性などを盛りこんだ手引書とした。

## キーワード

骨形成不全症、疫学、骨密度、髄内釘、薬物療法

## はじめに

骨形成不全症は頻発する病的骨折等をきっかけに発見される疾患であるが、その臨床像の多様性のため、疾患の理解が困難であり、各患者に対する対応に苦慮する場合も多い。今回、本邦における患者の実態を把握するために患者・患者家族および骨形成不全症の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を行った。その結果を元に、患者の抱えている問題点・現在行われている治療法などから本邦における患者診療における診断・治療の指針を作成した。

## 診察・検査時の留意点

骨形成不全症に限らず、易骨折性を有する患児は診察・処置の手技によって骨折する危険性を常にはらんでいる。診察中を含め、医療機関内でも常に骨折の危険が高いことを十分認識した上で患者に接する必要がある。不用意に四肢を牽引したり、屈曲させたり、回旋するような動きを避け、愛護的に診察処置を行うことが必要である。屈曲拘縮を無理に矯正してはならない。特に1カ月児の股関節開排制限のチェック、レントゲン撮影時の肢位には十分注意すべきである。

患児の移動に際しては常に周到的な計画を立てて、十分な人員で患児の体幹を保持しながら行う必要がある。四肢の牽引、胸郭の圧迫などを避けるように心がける。

## 概念

骨形成不全症とは易骨折性・進行性の骨変形などの骨脆弱性を示す症状に加え、様々な程度の結合組織の症状を示す先天性の疾患である。

骨形成不全症は一般的には結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの質的ないしは量的異常が原因の遺伝的疾患である。

骨形成不全症は、臨床病型の類型化が試みられ、Sillence分類をはじめとした実用的な分類がいくつか報告されている。しかし、全症例を完全に類型化することは不可能で、臨床像が非常に多様であることが、本症の特徴ともなっている。臨床像の多様性に相応するように、I型コラーゲンの異常も多岐に及び、分子異常の種類と重症度の間にはある程度の相関がある。

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩で、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認められる。臨床症状は易骨折性・進行性の骨変形などの長管骨の骨脆弱性と脊椎の変形に加え、成長障害、青色強膜、象牙質形成不全、難聴、関節・皮膚の過伸展などの症状を認める。合併症である青色強膜、象牙質形成不全の有無でSillenceは臨床分類を行っており、疾患の臨床像をある程度予測可能である。

診断には遺伝子異常が同定されれば確定されるが、巨大な遺伝子であること、I型コラーゲン遺伝子の異常を認めない例も存在することが示されており、遺伝子診断には限界がある。実用的には骨の骨密度が低下していることが示されており、特に腰椎の骨密度の低値が診断的に重要である。臨床像・レントゲン所見・骨密度の評価を合わせ総合的に診断を行っているのが現状である。

治療は確立した治療法はなく、症例毎に試行錯誤が繰り返されることが多い。手術的治療としては、髄内釘による長管骨の骨折変形予防、変形の骨切矯正、脊椎の後方固定術などが行われる。重症例については、整形外科的な十分なサポートの上に慎重な理学的療法が必要とされる。薬物療法では従来のカルシトニンに加え、

最近では新世代のビスフォスフォネートの有効性が示され、先進的医療としては骨髄移植の有効例も報告されている。

いずれの治療法も、個々の症例において、慎重な判断のもと、行われるべきものであり、すべての症例に共通した治療法がないのが骨形成不全の特徴であり、治療にあたっては長期的な予後まで考慮した慎重な判断が必要である。

## 疫学

発生頻度は約2万人に1人という報告が多い。後述する Sillence, Barlow はオーストラリアでの発生頻度を臨床病型別に検討し、I型、2.8万人に1人、II型、6万人に1人、III型、約7万人に1人、IV型、20万人に1人と報告している。実際の患者発生頻度を正確に把握することは困難で、特に軽症例のI型は家族の発症によりはじめて明らかになる場合も多く、発生患者を全例把握することは困難である。発生頻度に地域・人種差は無いとされている。

## 病因

骨形成不全症はI型コラーゲンの量的もしくは質的異常に基づく疾患であることが明らかにされている。分子異常は巨大なI型コラーゲン遺伝子の全長に及ぶ。I型コラーゲン分子は二本の $\alpha$ I (COL1A1: 17q21.31-22.05)、一本の $\alpha$ II (COL1A2: 7q22.1)から構成される triple helix 構造を有するが、分子異常は巨大なI型コラーゲン遺伝子の全長に及び $\alpha$ I、 $\alpha$ IIのどちらの異常も骨形成不全症の原因となる。臨床病型との関係も明らかにされている。一般的に最も軽症の Sillence I型においては、分子構造の異常のため、細胞外への分泌が障害されているため分泌されるコラーゲンの量が減少する形式の異常が多く、最重症のII型においてはC末端の異常により triple helix 構造ができないなどの基本的骨格の異常を示す例が多い。分泌障害、C末端の異常、分子の短縮以外の異常で特徴的な異常は helix 構造を形成するために重要なアミノ酸残基である Glycine の他のアミノ酸への置換にもとづく変異である。この点突然変異はC末端に起こるほど重症であり、さらに $\alpha$ II鎖のほうが重症であるとされている。量的異常をきたす以外の分子異常は異常なコラーゲン分子が骨基質に存在することを意味し、これは骨の変形および象牙質形成不全と強く関連する。

しかし、I型コラーゲンの遺伝子座位とは異なる部位の異常によ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、疾患の原因にはI型コラーゲン遺伝子発現系も含んだより複雑な系が関与している可能性もある。

## 分類

### Sillence 分類

type	骨変形	青色強膜	象牙質形成不全
I A	±	+	-
I B	±	+	+
II	++	+/-	?
III	++	+/-	+
IV A	±	-	-
IV B	±	-	+

現在、最も普遍的に利用されているのは Sillence (シレンス) の提唱した臨床的分類である。Sillence は骨形成不全症を4型に分類した。この分類は、臨床的な重症度を良好に反映し、診断に有用である。分類にあたり困難な症例が存在するのが問題である。

I型は最も軽症型とされ、多くは常染色体性優性遺伝で、青色強膜を伴い、骨変形・成長障害も軽度の型である。

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。常染色体性劣性遺伝が多いとされる。Sillence はII型を肋骨・長管骨の太さ・変形により、さらにII A, II B, II C に細分類している。

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

IV型は青色強膜を伴わない型で比較的軽症型であり、骨変形・易骨折性の程度も軽度の型とされる。

I、III、IV型はさらに象牙質形成不全の有無により、subtype に分類される。象牙質形成不全は特にIII型にほぼ必発するが、I型、IV型については歯牙形成不全の有無によりI A, I B, IV A, IV 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。青色強膜が加齢と共に不明瞭になる症例が多いこと、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。小児科、整形外科を対象にした診療中の患者の診療医師による分類は230例中I型73例(31.7%)、II型4例(1.7%)、III型36例(15.7%)、

IV型 56 例 (24.3%) で分類不能例が 61 例 (26.5%) と多くの分類不能例が存在する。

Sillence による II 型の分類

II A 幅広い粉々の長管骨と高度の肋骨変形：  
周産期死亡

II B 幅広い粉々の長管骨と肋骨の変化は軽度：  
周産期死亡から数年生存例まで様々

II C 細い円筒形の異型性の強い長管骨と細い変形を有する肋骨：多くは死産、稀に周産期死亡

## 臨床症状

易骨折性 (病的骨折)、進行性の骨変形が主要な症状である。

## 骨格系の症状

### 骨折

骨折は出生前、胎内から認められる。出生前の骨折は妊娠中は超音波による四肢の変形多くは短縮、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。出生前の骨折は生下時、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。

出生に伴う骨折も多く認められる。出生前・出生時を含めた生下時に認められる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。周産期の骨折の特異的な点は鎖骨、肋骨、頭蓋骨などに骨折が認められる点である。これらの周産期の骨折は II、III 型に多く認められる。分娩様式との関係では経膈骨盤位に多発する傾向がある。しかし、骨形成不全症の胎位は骨盤位であることも多く、骨盤位であるために、帝王切開を行った例も多く、帝王切開例にも骨折は認められる。

乳児期以後の骨折は大腿、上腕、下腿、前腕の順に多発する (図 1)。

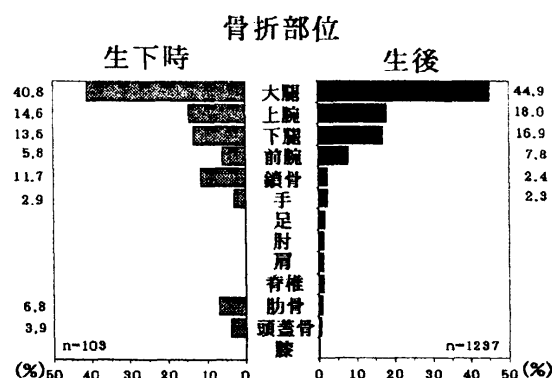


図 1 生下時および以後の骨折好発部位

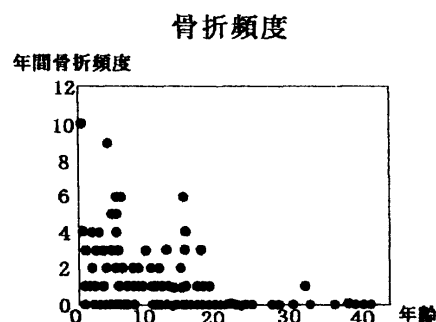


図 2 167 例の過去 1 年間の骨折回数 (不全骨折を除く)

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齢と共に減少する。思春期に一致して若干増加する傾向を示したのち、以後は激減し、成人では骨折は殆ど認められなくなる (図 2)。この成長に伴う骨折回数の減少は Sillence 分類の I III IV 型全てに共通した傾向である。

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多数報告されている。新生児期・乳児期早期は着替え・入浴など児の扱いに慣れていないための日常ケアによる骨折が多発するが、歩行開始以後は転倒、転落などの歩行中・運動中の事故的原因が多く認められる。歩行開始後の転倒は頭蓋骨骨折の危険を増大させ、致命的な骨折となる可能性があるので十分な注意が必要である (図 3)。

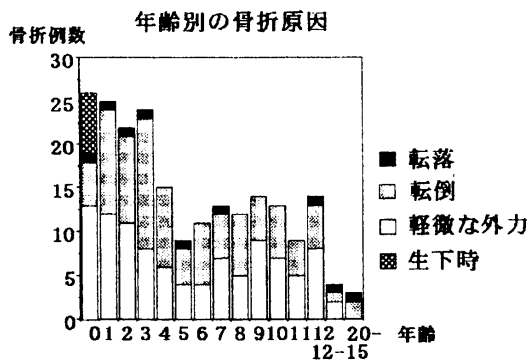


図3 患者調査による骨折原因の年齢別変化

骨形成不全症の骨折の特徴は、不全骨折が多いこと、長管骨の骨折が多いこと、骨折後の著明な仮骨形成を認め、骨折の治癒過程は短い症例も多いが、骨折後の骨変形をきたしやすく、遷延性の融合不全も稀ではないことなどがあげられる。

不全骨折は、持続する疼痛のみを訴えることも多く、局所所見、レントゲン所見には異常を認めないことがほとんどであるが、顕性の骨折の前兆であったり、骨変形の原因となることもあり、十分なケアが必要である。

骨折の好発部位は長管骨で、なかでも骨幹に認められることが多い。骨幹端の骨折・変形の多い特発性若年性骨粗鬆症、腱の付着部や corner fracture の多く認められる被虐待児などと区別される点である。

骨折後の仮骨形成は著明で、過形成を認めることもあり、時に骨腫瘍と間違えられる。骨形成不全症に骨肉腫を合併したという例も報告はされているが非常に稀である。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、同部位の骨折を繰り返すことの原因ともなる。特に下肢の骨折は、歩行を含めた日常生活の活動性を著しく損なうことになるので注意深い対処が必要である。

骨折の治療過程での過剰な長期間の安静と非働化は、健常部位の disused atrophy の原因ともなり、安静期間の短期化と、早期からの理学療法もふくめた支持療法が必要である。

長管骨以外に注意する必要がある骨は、頭蓋骨/上部頸椎と骨盤である。

骨形成不全症においては、Acrania と呼ばれるほど、頭蓋骨の骨化不全が著明である例もあり、顔面頭蓋に比して頭蓋頭蓋の石灰化が遅延する。歩行の不安定な歩行開始後早期には、転落・転倒による頭部打撲、頭蓋骨骨折の危険が増す。

頭蓋骨の底部の骨脆弱性は頭蓋底嵌入 basilar invagination をきたし、呼吸障害、四肢麻痺などの重篤な症状の原因となる。注意が必要である。重症例の坐位への体位変化にあたり、頭蓋骨骨折とならび重要な留意点である。頭部 MRI も含めた follow が必要である。

骨脆弱性は骨折回数の面から成人になるといったん軽減するよう見えるが、退行期の骨粗鬆症発症年齢において再び骨折の危険度が増すことが報告されている。さらに高度の骨密度低下を有する骨粗鬆症の中に軽症の骨形成不全患者が混入している可能性があると考えられている。

### 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、我々の調査でも約 40.0% に脊椎病変の報告があり、重要な症状の一つである。側弯、後弯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。脊椎病変が強度である場合は胸腔の狭小化による呼吸機能の低下、睡眠障害の原因となる可能性がある。小児期には脊椎病変は進行性であることが知られている。

### 骨変形

骨変形は複数箇所にも認める例が多く、大腿・下腿に多く認められる。骨折の好発部位と一致しており、骨折の変形治癒が原因となる場合も多い。一般的な傾向として、骨折の好発部位である下肢の荷重骨に多く骨変形が認められる。骨変形はⅢ型Ⅳ型に多く認められるが、Ⅰ型でも少なからず認められる。

Ⅱ、Ⅲ型においては、骨折歴を有さなくても、腓腹筋の筋力により脛骨の前方凸の変形を認めることが多く、立位歩行開始にあたって矯正を必要とする場合も多い。

### 成長障害

#### 子宮内発育

平均在胎週数は  $39.1 \pm 2.2$  週、生下時体重は正期産児で  $2824 \pm 435$  g とで 21% が 2500 g 未満で子宮内発育遅延の傾向が認められる。

#### 生後の身体発育

日本人症例における我々の調査では、暦年齢 2 歳以上の身長は男児 Zscore  $-4.22 \pm 3.55SD$ 、女児  $-5.39 \pm 3.84SD$  と著明な成長障害を認める。

成人の最終身長は全病型を平均すると男性  $135.6 \pm 20.4\text{cm}$ 、女性  $121.4 \pm 17.0\text{cm}$  と低身長である。Sillence 分類毎に身長は異なっており、骨変形の強度なⅢ型では  $-7.83 \pm 3.54\text{SD}$  と成長障害がもっとも著しく、骨変形の比較的軽度なⅠⅣ型でもそれぞれ  $-3.36 \pm 3.59\text{SD}$ 、 $-4.63 \pm 3.13\text{SD}$  である。Ⅰ型は最も成長障害の軽度な病型であり、平均-2SD 以上を示す例も多いが、特に年長例の中には、Ⅳ型と同程度の成長障害を認める例が認められる (図4)。

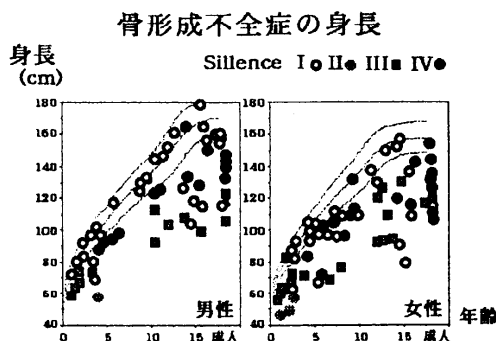


図4 骨形成不全症患児の身長 (点線は平成2年度の平均身長と+2SDおよび-2SD)

### 活動性の予後

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。2歳以上では寝たきり10例(5.5%)、車椅子使用74例(40.9%)、歩行可能例97例(53.6%) (内杖などの歩行補助具使用例32例(歩行可能例中30%))であった。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。

活動性の予後と関連するのは、Sillence の分類の他に、象牙質形成不全、歯芽萌出不全、下肢の高度の骨変形であり、これらを有する例の独立歩行は非常に困難であるのが現状である。

Sillence は活動性の目標をⅠ型通常歩行、Ⅲ型は補助歩行もしくは家庭内歩行、Ⅳ型通常歩行もしくは家庭内歩行が可能な範囲と考えられており、Ⅱ型は補助歩行が限界であろうと報告している。

### 合併症

青色強膜・歯牙形成不全が臨床病型の分類に重要な随伴症状であり、重症度と関係する。

#### 青色強膜(Blue Sclerae)

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い。乳幼児期には著明であっても加齢に伴い軽減する症例も多く、年少児例の判断には注意する必要がある。青色強膜の存在はコラーゲンの分子が少ないことを意味すると考えられる。Ⅰ型にみられる青色強膜は加齢に伴う変化をほとんど認めず、Ⅲ・Ⅳ型にみられる乳児期・幼児期の青色強膜は加齢に伴い、灰色がかった青色になり成人ではほとんど灰白色である。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。

### 象牙質形成不全および歯科的合併症 (Dentinogenesis Imperfecta)

骨形成不全症の歯は半透明の茶褐色を呈する場合が多い。これは、歯の表面を覆う透明なエナメル質の直下にある象牙質の形成が不良であるためである。視診のみでは不明瞭な場合も多く、歯科的なレントゲン像による検索も必要である。象牙質形成不全はエナメル質・象牙質間の接着を低下させ、エナメル質の剥離、破折を招き、歯科的な問題の原因となる。また、歯髄腔の狭小化や欠損は、歯髄の消失により知覚を失い、歯の破折やう蝕に罹患しても痛みがないため、早期に歯の欠損を招き、咀嚼能力の低下に結びつく。歯牙の萌出不全も認められる。また、骨形成不全症で発達の不良である上顎骨に比し、下顎骨の過剰な成長により、反対咬合の原因にもなり、咀嚼に関してより一層大きな問題と

なりうる。上述したごとく Sillence 分類では象牙質形成不全の有無により、subtype A (象牙質形成不全無し)、B (象牙質形成不全有り) に分類している。象牙質形成不全の存在は異常なⅠ型コラーゲンが骨に存在する事を示すものとされており、象牙質形成不全の合併例は骨変形などが高度である傾向がある。更に、歯牙の萌出不全はⅢ型に多く認められる症状であるが、歯牙の萌出不全・象牙質の形成不全などを伴う症例では日常生活の活動制限が著しい。

### 聴覚障害

骨形成不全症は耳小骨、特にアブミ骨の異常に起因する伝音性の難聴をきたすことが知られている。更に感音性の難聴・混在性の難聴も起こす可能性があり、蝸牛の変化を含む内耳器官

の異常も認められる。発生頻度は明かではないが加齢と共に増加する。主に小児を対象にした調査では聴覚障害患者の平均発症年齢 14.9±4.2 才であった。Ⅲ型では早期に認められる傾向がある。報告では耳硬化症の発症年齢よりも若年であることが示されている。補聴器が有用な場合もあるが多くの場合アブミ骨の異常による伝音性の難聴であることが多く、アブミ骨手術が行われる。

## 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・扁平椎化に伴う体幹の短縮の認められる例に認められ、病型ではⅡ型の生存例・Ⅲ型に多く認められる。骨形成不全症の生命予後因子としては、骨折の他には呼吸器系の症状が重要であり、肺炎・気管支炎などの呼吸器感染症を含む呼吸器症状には十分な注意が必要である。

## 中枢神経系

中枢神経系の症状は基本的に骨折・骨変形に起因するもので、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、頭蓋底の嵌入である。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。頭蓋底の嵌入は神経学的合併症を来し、時に呼吸障害/神経学的合併症をはじめとした重篤な症状をきたすことがあり留意する必要がある。

一般的に骨形成不全症の知能予後はよい。一部、Ⅱ型において精神発達遅滞が報告されている。

## 皮膚関節症状

関節の過伸展、皮膚の過伸展を認めることが多い。皮下の出血斑・易出血性を認めることも多い。皮下の出血斑は結合組織の脆弱性に基づくとされるが、血小板の凝集能の低下を示唆する報告もある。皮膚関節症状が高度であり、皮下の出血斑などを認め、骨脆弱性が経度である場合は、Ehlers-Danlos 症候群などとの鑑別が必要である。

## その他

多汗、心悸亢進、便秘などの症状を伴うことが多い。

発汗過多は特に重症のⅢ型等に認められることが多い。胸郭の変形・脊椎の扁平化による多呼吸・呼吸困難が原因であることが多いが、低酸素血症、高二酸化炭素血症を伴うことは稀である。

年長例で大動脈瘤などの血管病変を認めることもある。

## 検査所見

### 遺伝子異常

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 (Single Strand Conformation Polymorphism)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。病因で述べたとおり、I 型コラーゲン遺伝子異常と症状の間には密接な関連がある。

しかし、I 型コラーゲンの遺伝子座位とは異なる部位の異常による骨形成不全症の家系も報告され、更に I 型コラーゲン遺伝子が巨大であり、そのほぼ全長に異常が存在しうることから遺伝子異常の検索は日常的には行われていないのが現状である。

### レントゲン所見

長管骨の変形、骨密度の低下、脊椎骨における圧迫骨折、魚椎化、扁平椎化、側弯・後彎が認められる。

長管骨は、特に細く変形した大腿骨・脛骨が特徴的である。骨皮質は薄く、単純レントゲンで骨が描出困難なほどの骨密度の低下を認める場合も少なくない。もちろん、骨密度の低下を証明するためには定量的な骨密度測定法が必要である。

I 型・IV 型においては、骨端核・骨幹端の形状には異常を認めないが、III 型の一部では foamy appearance と呼ばれる骨幹端の泡沫状の著しい変形が認められる症例もある。

頭蓋骨における著明な骨化遅延が認められる場合もおおい。縫合骨(英語の Wormian Bone に相当する)が認められる場合も多い。縫合骨はラムダ縫合に多く認められる。骨形成不全以外にも認められる場合がある。

## 骨量

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。特に脊椎骨の骨密度の低下が著明である。DXA(Dual energy X ray absorptiometry)、QCT(Quantative computed tomography)による腰椎の骨密度が低値であることが報告されており、診断において有用である。但し、小児期において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、骨密度は必ずしも万能ではない。

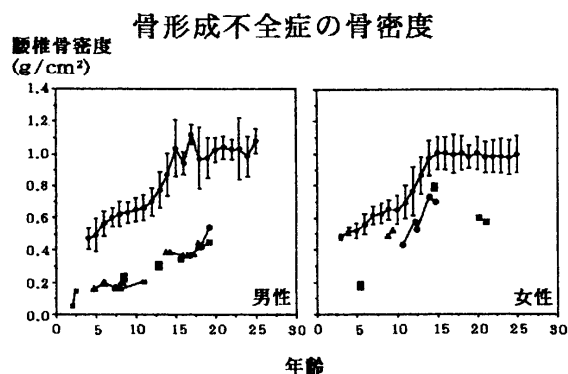


図 4 骨形成不全症患児の腰椎骨密度 (Dual energy X ray absorptiometry による 日本人小児の正常値を平均 $\pm$ S D で示した)

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、加齢および、上腕、手の使用頻度に応じて、骨密度が増加することが明かであり、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。

## 骨代謝マーカー・他の生化学的検査

カルシウムバランスは一般的に正である。高カルシウム血症、高カルシウム尿症を認める例が報告されている。I型では特にコラーゲンの前駆物質である骨形成マーカーの低値を示す例があるがアルカリフォスファターゼはむしろ高値を示す例も多い。III・IV型では骨吸収がむしろ亢進している場合が多い。骨代謝マーカーは多くの場合コラーゲンの代謝産物であることが

多く、実際の骨病変を正確に反映していない場合もあると考えられるので、その解釈にあたっては留意すべきである。むしろ、個々の症例において、薬物の有効性など縦断的な検討に利用される方が望ましいと考えられる。

## 診断

臨床像からの診断に、骨量の測定を加えて総合的な臨床診断が行われるのが現状である。先に述べた骨折部位、年齢に伴う骨折回数の変化、合併症状(青色強膜、象牙質形成不全など)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。可能な限り骨量の定量的評価を組み合わせること、更に遺伝子解析まで行われれば最善であると考えられる。

## 鑑別診断

i) 骨密度の低値を認め、易骨折性を示す疾患

Bruck Syndrome: 骨形成不全症に先天性の関節拘縮をともなう亜型 (osteogenesis imperfecta with congenital joint contractures/ or osteogenesis imperfecta with arthrogyrosis)

易骨折性と共に内反足 (clubfoot)、膝関節・肘関節の屈曲拘縮、翼状片 (pterygium) を認める疾患である。易骨折性は骨形成不全症の重症型と同様、生下時から10歳代におよび種々の程度の変形の原因となる。強膜は白色であり象牙質形成不全も認めない。易骨折性以外の骨格系の症状として、生後明らかになる成長障害、進行性の脊椎の後彎側彎を認めている。聴覚障害はなく、全例知能は正常である。遺伝形式は常染色体性劣性遺伝と考えられているが、孤発例がほとんどである。

他の病型の骨形成不全症とは通常病型が関節皮膚の過伸展を示すことから鑑別される。先天性多発性関節拘縮症と早期に診断される例もあるようであり、先天性多発性関節拘縮症の患児に関しては、本症である可能性を念頭に置き、理学療法の実行等に際して留意すべきである。

本症に関して、I型コラーゲンの異常の報告は未だなく、I型コラーゲンの異常を完全に否定した報告も未だない。

治療としては対症療法的に関節拘縮に対する理学療法、骨脆弱性に関しては骨形成不全症と同様の、適切な整形外科的アプローチが必要と考えられる。進行性の脊椎変形に対する処置も必要である。

### Temporary brittle bone disease

骨形成不全症と変わらない臨床像を呈しながら生後1年の間に自然軽快する骨脆弱性をきたす疾患であり、嘔吐、下痢、無呼吸発作、貧血、肝腫大などを合併し、未熟児に多く認められることから、銅欠乏症との異同が論議されている。

### 特発性若年性骨粗鬆症

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。カルシウムバランスが一時負になることが骨形成不全症との違いとされたが、最も特徴的なのは思春期の完成と共に自然軽快する臨床経過であるとされている。経過が遷延する例も知られており、本疾患に関しては、その原因も含め不明な点が多い。

#### ii)その他

### 低アルカリフォスファターゼ血症

胎内骨折・生下時の四肢変形を示す疾患であり、骨化不全のために新生児早期に死亡する重症例から無症状で経過し、偶然生化学的検査で明らかにされる軽症例まで臨床像も幅広い。易骨折性を認めることもあるが、骨融合はむしろ遷延し、血清アルカリフォスファターゼの活性低下が認められることで区別される。

### Ehlers Danlos syndrome(EDS)

やはり多くはコラーゲンの異常に基づき、関節の過伸展、皮膚の過伸展、皮下の易出血性など多彩な結合織の症状を認める疾患である。静脈怒張、大動脈の拡張など骨格系以外の結合織の症状を呈することが多い。一般的には関節皮膚の過伸展が主体であり、易骨折性が主体の骨形成不全症との鑑別は比較的容易であるが、関節過伸展の軽度なIV型(III型コラーゲンの異常)などは骨形成不全症との鑑別が重要となる。EDS II はI型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖の異常、EDS type VIIA,B はそれぞれ $\alpha 1$ 鎖 $\alpha 2$ 鎖の異常である。

### 被虐待児症候群 Battered child syndrome

被虐待児症候群は最も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。被虐待児症候群は前述の temporary brittle bone disease との鑑別が問題となる場合も少なくない。

易骨折性をきたす疾患との鑑別には骨密度測定が重要であり特に腰椎骨密度は骨形成不全症において著明低値で疾患特異性が高い。

### 合併症の検索

#### 眼科的検査

眼科的合併症としては青色強膜以外にも、網膜剥離、近視など結合組織の異常による症状が認められることが多い。

#### 耳鼻科的検査

耳小骨(アブミ骨)の異常による伝音性難聴、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は必要と考えられる。III型においては年少例から発症する場合もある。

#### 皮膚科的検査

皮膚の過伸展、易出血性を認めることがあり、他疾患との鑑別に必要である。

#### 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。

頭蓋底の嵌入による神経学的合併症を早期から予防するために、頸椎・後頭骨のレントゲンによる評価、MRI による評価が重要である。

### 治療

重症例においては新生児・小児科、整形外科、理学療法科の協同した診療が必須である。

呼吸障害を有するII型に関しては呼吸管理・栄養管理を含む集中的な治療が必要である。

骨格系の問題(易骨折性・骨変形)に関しては整形外科・理学療法的な治療に加え、高度の易骨折性、骨変形を認める児、運動発達が障害されている児については、薬物療法の早期からの介入が必要な例もある。

成長、精神運動発達などの評価、栄養管理な



どにおいて特に乳児期は小児科的な管理も必要である。

退行期骨粗鬆症の危険度が高いことを考えると骨折の回数だけにとらわれた骨脆弱性の治療に加えて、骨量を増加させるような治療が小児期から望まれる。

## 整形外科的治療・理学療法

骨折の治療に加えて、特に長管骨の進行性の強い変形を伴う III 型に対しては、早期の骨切り＋髓内釘による内固定、外固定に加えて、適切な運動が重要である。現在では、早期の外科的治療が推奨されている。骨変形の矯正および髓内釘による骨折の予防が必要となる。

移動が著しく困難な児に対しては電動の車椅子も含めた、移動補助具が必要であり、適切な移動補助具の使用によって、患児の QOL を高め、精神発達を促進できるものと考えられる。

### 易骨折性・骨折

軽微な骨折（不全骨折、微小骨折など）は患部の固定のみで家庭で加療されている場合が多い。

頭蓋骨骨折は致死的であり早急な治療を要する。骨盤骨折などの内臓損傷・大血管の損傷が疑われる場合も早急な対応が必要である。

大腿骨骨折・肘骨折の場合は手術適応となる場合が多い。

長管骨骨折に関しては特に大腿骨などは髓内釘手術により骨折の再発を予防する方法がとられている。

骨折治癒過程は骨融合が順調に行われる場合は通常より早期に認められ、著しい仮骨形成を認めることが多い。長期の安静臥床は不動による骨量の減少の原因となり、骨脆弱性を悪化させるため、可及的速やかに安静度を解除して行く必要がある（前述）。

進行性の骨変形および骨折の変形治癒に関しては、歩行障害の原因となる場合もあり、骨折予防の意味も含めて、適当な時期に骨切りによる矯正が行われる。骨切り矯正術に髓内釘が併用されることが多い。

髓内釘には 2 種類があり、Sofield, Miller らが開発した固定長の rod と, Bailey-Dubow らが開発した可変長 rod がある。可変長 rod は成長によって延長するため入れ替え再手術の必要性が少ないが、固定長 rod に比べ、適応が限られ、個々の症例・障害部位によって選択されているのが現状である。

可変長 rod のよい適応は 4 才以上の年長児の大腿骨であり、年少児に行った場合は外部への脱出、内部への遊走、成長軟骨の障害、髓内釘の変形などが発生する可能性が高いと報告されている。内部への遊走は成長軟骨の障害および、rod 両端での骨折の危険因子となるため、注意が必要である。

骨折変形治癒、成長板骨折などにより下肢長の左右差の発生した場合などには、脚延長術が行われる場合もある。

脊椎変形は最も処置に対して議論の多いところであり、症例毎に対処方法が異なると考えて良い。脊椎の変形が強く、骨密度も低値である場合は早期からの側弯前弯に対する処置が必要である。病変は進行性であることも多く、定期的な注意深いフォローが必要である。一般的な手術療法は後方固定術である。

頭蓋底陥入(basilar invagination)に関しては、後頭骨・頸椎をプレートにより固定する手術的な後頭骨・上部頸椎の固定術が行われる。

理学的療法も整形外科的治療に合わせて重要であり、早期は拘縮予防のためのストレッチが必要である。種々のプログラムが考案されている。立位保持のための Hip Knee Ankle Foot Orthotics with a free ankle and knee joint (HKFAOs brace), 下腿・足関節一体型の brace 等が有効である。装具の選択にあたっては、患児が関節の不安定性も有していることを念頭に置き、関節を保護する形の装具が望まれる。骨折後の早期の歩行開始にあたっては一時的な装具の適切な利用は、患児の活動性を保持する上で重要である。

## 薬物治療

薬物治療は歴史的に、男性ホルモン、女性ホルモン、成長ホルモン、フッ素、ビタミン C、ビタミン D、カルシトニン、食事の変更（カルシウム摂取の強化）などが使用されてきた。

カルシトニンによる骨折回数の減少が知られており、現在広く行われている。カルシトニン治療の問題点は効果が早期に減弱する傾向があり、間歇的な投与を余儀なくされる点である。骨密度に対する治療効果は定かではなく、重症例に対する劇的な効果は期待できないが安全な薬剤である。

近年、ビスフォスネートの骨量増加効果が報告され、臨床的有用性が期待されている。

成長障害に対する治療として成長ホルモンの使用により成長速度の改善が報告されている。骨の脆弱性に関しては治療効果を疑問視する報告も多い。

## ビタミンD

補助的な療法として十分なカルシウム摂取のもとカルシウムの腸管からの吸収を促進することにより作用する。ビスフォスフォネートの低カルシウム血症の予防にも重要な役割を担う。特に高カルシウム尿症に注意する必要がある、高カルシウム尿症を投与前から認める症例には慎重な投与が必要である。

## カルシトニン

カルシトニンによる骨折回数の減少が知られており、現在広く行われている。カルシトニン治療の問題点は効果が早期に減弱する傾向があり、間歇的な投与を余儀なくされる点である。骨密度に対する治療効果は定かではなく、重症例に対する劇的な効果は期待できないが、安全な薬剤である。経鼻製剤の使用によりコンプライアンスを改善させることも検討されている。

## ビスフォスフォネート製剤

強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネート製剤は退行期の骨粗鬆症の治療に関しても有用な薬剤として注目されている。

成人の骨粗鬆症においては、第一世代ともいえる Etidronate の有効性が報告されているが、成長期の個体に Etidronate 投与した場合、骨端の石灰化不全を認めるため、小児期の易骨折性が問題となる骨形成不全症に対する使用には適切ではなく、より強力な製剤が必要であった。以後に開発されたビスフォスフォネートは、骨形成不全症・若年性骨粗鬆症・不動化による骨粗鬆症・慢性関節炎などによる若年者の骨粗鬆症について使用され、その長期的な有効性（腰椎骨密度の増加、カルシウムバランスの改善（正のカルシウムバランス）、正常な身長増加）が得られる。これらの効果は静注の Pamidronate および経口 Pamidronate, Olpadronate において確認されている。

Pamidronate 静注が最も広く行われているビスフォスフォネートによる治療で、提唱されている投与法は Pamidronate i) 1mg/kg/day 6時間以上かけて静注×3日間を4カ月毎に行うというプロトコルもしくは ii) 1mg/kg/day を1カ月に1回投与するという方法で、投与方法に関して、患者の状態、入院の可否なども含めた選択がされるものと考えられる。

現在では、骨代謝回転の速い乳児期早期からの使用方法についての検討が行われており、投与間隔を短縮したプロトコルが検討されている。

乳児期における投与は、特に重症の III 型もしくは II 型において、患児の QOL のみではなく、生命予後をも変えうる可能性のある治療であり、治療法の確立が待たれるところである。

現在では、次世代のビスフォスフォネートである Alendronate の静注および経口製剤の評価も検討されている。

これらのビスフォスフォネート製剤の副作用は、急性期には発熱・感冒様症状、低カルシウム血症、低血糖症、ケトン血症、白血球減少症である。このうち、発熱・感冒様症状は原則として初回投与時のみにおこる症状であるが、広範な骨折を認めた後の投与においても認められる。低カルシウム血症、白血球減少症は投与3から5日目に出現し、1#約1週間後には改善が認められる。低カルシウム血症は、無症候性のものを含めると、ほぼ全例に必発する。テタニーを認める例は非常に稀である。低カルシウム血症は経口のカルシウム摂取を十分強化することおよび活性型ビタミンDの投与で予防可能である。初回投与時、発熱・感冒様症状のために経口摂取が困難になった場合は、低カルシウム血症の危険が増大するので注意が必要である。

効果の指標としては、骨痛の軽減のためか、活動性の著明な改善がまず認められる。続いて、骨折回数の減少、骨密度の増加が認められる。骨折に関しては、活動性の亢進のために、かえって治療初期には、いままで行ったことのないような運動をおこなうことにより、骨折の回数の一過性の増加もしくは重篤な骨折を認める例があり、注意が必要である。骨密度に関しては、同時に、骨の成長も認められるため、bone mineral density としては早期には明らかな効果を認めない症例もあるが2年間の治療で殆どの症例で増加を認める。

Pamidronate は本邦では Aledia®として市販されているが、その適応症は現在、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症であり、骨形成不全症には未適応である。

日常生活の QOL は確実に改善する例も多く、重症例の III 型、IV 型には今後、適切な整形外科的なサポートのもと、選択される治療法であろうと考えられる。

## おわりに

本邦における調査を元に、骨形成不全症の臨床像、治療法の現況について医療機関向けにまとめた。

骨形成不全症は原因の多くが解明されつつあるが、その臨床像の多様性のために、診断治療

に苦慮する疾患である。整形外科的治療・薬物治療ともにまだまだ改善されなければならない。しかし、重症児に対してもビスフォスフォネートによる薬物治療及び適切な整形外科的治療により、QOLの改善が可能になってきているのが現状である。

骨形成不全症患者は症例毎にまったく異なった臨床像、重症度を有し、抱える問題も骨折に関する恐怖や高度の活動制限によるための心理的な問題、社会活動参加への障害など多岐にわたる。本冊子は疾患の臨床的側面にのみに焦点を当ててまとめたが、これらの心理的問題、社会的な問題も解決してゆかねばならない問題である。

本研究は厚生省ハイリスク児の健全育成に関する研究（前川喜平班長）によった。

手引き作成にあたり、ご協力いただいた患者の皆様、保護者の会の皆様、全国の小児科、整形外科の先生方に深謝いたします。

↓ 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

多彩な臨床像を呈し、重症度も症例によって大きく異なるため、疾患の全貌の把握が困難である骨形成不全症の診療のための、医療機関向けの診療の手引書を、患者の全国調査を元にして作成した。まず医療機関向けの調査として、全国の大学附属病院小児科、整形外科、療育施設の現在骨形成不全症を診療している施設を対象に実態調査を行い、さらに患者・保護者の方についても日常生活で抱えている問題点を中心に調査を行いその結果をもとに、本邦における骨形成不全症の診療に必要な項目として、疾患の全体像、合併症の検索、検査、整形外科的治療、薬物療法の可能性などを盛りこんだ手引書とした。