

骨形成不全症における下肢骨横径成長と歩行能力

分担研究者 本間政文 新潟県はまぐみ小児療育センター整形外科部長

研究要旨 骨形成不全症児の下肢骨横径成長を109例で計測し、歩行能力との関連性を検討した。その結果、歩行群では横径成長は骨長径成長終了後も一貫して続くのに対し、非歩行群では横径成長は見られなかった。歩行開始前より経過観察できた12例における横径成長の分析では、横径成長を維持している症例は将来歩行する可能性が高く、横径成長が停滞する症例は歩行できない可能性が高い傾向があった。Shapiroの分類は骨形成不全症における唯一の機能的分類であるが、移動能力の予後判定に新生児期の情報が必要とされるため、その判定は必ずしも容易ではない。その点横径成長は簡易でより直接に潜在的移動能力を知りえる良い指標と言える。

A．研究目的

骨形成不全症は重症度に広いスペクトラムを持つ疾患であり¹⁾、明らかな軽症例や重症例でない限り個々の患児の予後評価が困難な事が少なくない。また、一旦歩行を獲得した児でもその後の骨折や変形、手術治療など¹¹⁾様々な理由により歩行能力の低下を招くこともある。その様な時に患児に歩行能力が潜在的にあるかどうかを判断することは、手術やりハビリテーションのゴール設定など治療方針の決定に重要であり、さらには患児が地元の保育園や学校に就学可能かといった問題や、福祉を担当する地元自治体などにとっても関心事である。この歩行能力の予後を予測するためShapiro¹⁴⁾は初めて歩行能力を考慮した分類を作った。それによると分類には初回骨折時年齢、生下時ないし初回骨折時の長管骨や肋骨のレントゲン所見が必要であるが実際にはこれらの情報を得るのは困難なことが多い。そこで骨折の発生率が皮質骨の幅と関係することより^{12,16,17)}下肢骨の横径に着目し、横径成長と歩行能力との間に直接の関係があるのかを調査した。

B．研究方法

骨形成不全症と診断され、X線写真ならびに撮影時の歩行能力を含めた臨床所見の記載のある109症例（男児60例、女児49例）を対象とした。診断時年齢は生下児から12歳6ヶ月、平均1歳8ヶ月。初診時年齢は生下児から32歳11ヶ月、平均5歳7ヶ月。最終検診時年齢は1歳1ヶ月から48歳、平均9歳6ヶ月。初回骨折時年齢は生下児より9歳、平均11ヶ月であった。

X線写真では大腿骨は正面像を、下腿骨は本疾患特有の前方凸変形を考慮して側面像にて最小横径ならびに最小横径計測部位での骨髓腔横径を定規で計測した。写真が正正面、正側面であることを

確認するため、膝関節が写っている写真のみを計測した。結果的に633枚の計測(1症例につき5.8枚)を大腿骨横径に、285枚の計測(1症例につき3.4枚)を大腿骨骨髓腔横径に、239枚の計測(1症例につき2.8枚)を脛骨横径に、217枚の計測(1症例につき2.6枚)を下腿骨骨髓腔横径に行った。歩行能力はHofferの分類⁹⁾を用いて3段階に評価した(Good;装具使用の有無に拘わらず居住近辺での屋外歩行が可能、fair;屋内歩行のみ可能、poor;立位がとれず車椅子移動)

統計学的解析は、横径成長と歩行能力の関係をみるために単回帰分析を行った。また歩行開始以前の横径成長から将来の歩行能力を予測するため、歩行開始前から4歳以降まで経過を追えた12例についてCox比例ハザード分析を行った。

C．研究結果

歩行開始年齢とその後の歩行能力

45例が2歳までに歩行を獲得し、最終診察時そのうちの40例はgood群であったが、5例はfair群となっていた。1例は脊椎後方固定術後、1例は右大腿骨髓内定手術後fairとなった。5例は2歳から3歳までの間に歩行を獲得し、全例good群であったがうち2例は装具を必要とした。6例は3歳から9歳までに手術治療や積極的歩行訓練を行った後に歩行を獲得しており、すべてgood群であった。38例は歩行が獲得されなかったが、うち5例は装具や杖を使い実用的歩行を獲得していた。8例はfair群、25例はpoor群のままであった。15例については歩行開始年齢についての記載がなかった。

下腿骨横径成長と歩行能力

大腿骨と脛骨の横径、骨髓腔横径ならびに皮質骨幅はgood群でともに増大していき、骨成熟年齢に達した後も増大を続けたが、poor群では骨髓腔

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

Table 1 Periosteal and endosteal bone growth and ambulatory ability

	good		ambulatory group				poor		no.
			fair						
			no.			no.			no.
femur diameter slope (mm/year)	0.65	p<0.0001	40	0.17	p=0.08	16	-0.029	NS	13
tibial diameter slope (mm/year)	0.75	p<0.0001	16	0.22	p<0.0001	9	0.028	NS	7
femur medullary diameter slope (mm/year)	0.47	p<0.0001	24	0.12	p=0.02	10	-0.07	NS	9
tibial medullary diameter slope (mm/year)	0.33	p<0.0001	16	0.09	p=0.04	9	-0.10	NS	6
femur cortical thickness slope (mm/year)	0.40	p<0.0001	24	0.16	p=0.0038	10	0.12	NS	9
tibial cortical thickness slope (mm/year)	0.46	p<0.0001	16	0.16	p=0.0072	9	0.11	NS	6

も含めた横径増大と皮質骨幅の増大はともに見られなかった。またfair群は両群の中間に位置し、good群ほどではないにせよ横径骨髄腔径とも有意な増大を示した(表1)。

Cox比例ハザードモデルでは危険率を、横径が1mm増加した時にgood歩行例となる率と定義して、歩行開始前の下肢骨横径成長で将来の歩行能力を予測した(表2)。危険率は脛骨横径成長でもっとも高く、次いで大腿骨髄腔径で高かった。データ数不足のため有意差が得られるには至らなかったが、個々の症例を縦断的にみれば、歩行開始前の成長が大きい症例がgood群となる確かな傾向があった。

D. 考察

Garn^{5,6)}は骨形成不全症13例の第2中手骨径を計測し、横径と髄腔径が健常者より減少していることを報告した。本研究では時間経過とともに径がどのように成長するかを観察し、good群では健常者同様に横径の増大が続き、poor群では増大が見られないことがわかった。すなわち、横径の増大が続いている限りその児はgood歩行例であ

り続けられるということになる。

Poor歩行群において下肢骨横径や骨髄腔径が増大してゆかないメカニズムはどう考えたらよいだろうか。骨成熟期以降の廃用性骨萎縮は骨髄腔径の増大として知られている^{10,19)}。もしこの現象が成長期の長管骨の廃用性萎縮で起こるのなら本性例のpoor群で見られた径の横違い廃用性萎縮すなわち歩行しないことによる結果ではなく、原因と考えられる。しかし最近国内の成長期動物モデルを使った実験で、荷重させない長幹骨では成熟動物で見られる骨髄腔の拡大はおこらず、横径・骨髄腔径のどちらも増加が抑制されるという結果が示された¹⁸⁾。従って骨不全症の非歩行群で起きている横径の横違い現象は歩行できないため免荷効果でもたらされている可能性もある。しかし、2歳以下の症例でも径が減少していることから、横径が増大しない原因は遺伝的骨形成能力の欠如にあるのであって、歩行できないことはその結果と考える方が妥当ではなからうか。

経過観察中に歩行能力の低下を示す例があることは、Falvo⁴⁾が骨折と進行性変形のため歩行できなくなった4例を、Porat¹³⁾が術後歩行能力の低下を

Table 2 Prediction of the ambulatory ability during pre-ambulatory years

	femur outer	femur inner	tibia outer	tibia inner
Risk ratio to be a good walker	0.767	0.648	2.826	0.977
p-value	0.37	0.18	0.15	0.96
number of people	15	11	11	10

Table3 : Sillence classification and ambulation

	pre-ambulation		final ambulation		
		poor	fair	good	total
Sillence 1	1	2 (6%)	6 (17%)	27 (77%)	36
Sillence 2	2	1 (50%)	1 (50%)	0	4
Sillence 3		5 (50%)	1 (10%)	4 (40%)	10
Sillence 4		1 (14%)	0	6 (86%)	7
unclassifiable	5	10	11	26	52
total	8	19	19	63	109

Table 4: Shapiro's classification and ambulation

	pre-ambulation	final ambulation			total
		poor	fair	good	
Shapiro's CA		5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	10
Shapiro's CB		2 (25%)	2 (25%)	4 (50%)	8
Shapiro's TA	1	3 (11%)	6 (22%)	18 (67%)	28
Shapiro's TB		0	1 (6%)	16 (96%)	17
Shapiro's C	2	7 (32%)	4 (18%)	11 (50%)	24
unclassifiable	5	2 (12%)	2 (12%)	13 (76%)	22
total	8	19	19	63	109

示した3例を報告している。本症例でも5例に低下を認めたと、全例下肢の髄内釘手術を受けており、脊椎固定術と足関節部の骨折が2例で直接の原因となっていた。歩行能力の低下が起きる以前に4例で下肢骨の横径成長の停止を観察しており、横径成長は歩行能力低下の危険を察知する上にも有用と考えられる。

Sillence 分類¹⁵⁾は現在最も頻用される遺伝形式を基礎とした分類であるが、重症度の指標としても用いられる傾向がある。本研究ではI型の77%、IV型の86%がgood歩行例であった。III型の40%はgood例であり、II型にgood例はなかった。III型には、I・IV型に比して重症例が含まれるのは明らかであるが、それでも半数近くがgood群に属することはこの分類を重症度分類として用いることが必ずしも適切でないことを物語るものといえる(表3)。

一方Shapiro分類¹⁴⁾は骨形成不全症における唯一の機能的分類であり、歩行能力の予後についてSillence分類よりは詳細な予測ができる。本症例でもCA-typeの90%が非機能的移動しかできず、TA-typeの89%は良好な移動ができた。しかしCB-ないしC-typeでは歩行良好、歩行不可が半々であり、この分類では依然としてこの群での予後予測が困難であることを示している(表4)。

E . 結論

下肢骨横径成長を観察することにより歩行能力の予後を予測することができる。すなわち、横径成長が一貫しておこっている症例ではいずれは歩行し、歩行後はその能力が維持される。一方横径成長が停滞している症例ではいつまでも歩行に至らず、停滞が続く限り歩行できない状態が続き、一旦歩行を獲得した例では歩行能力の低下を来たす。

文献

1. Byers, P.H.: Osteogenesis imperfecta. Connective tissue and its heritable disorders. Pp.317-350, Wiley-Luss, Inc.. New York. 1993.
2. Cole, W.G.: Early surgical management of severe forms of osteogenesis imperfecta. Am. J. Med. Genet., 45: 270-274, 1993.
3. Engelbert, R.H.H.; Helders, P.J.M.; Keessen, W.; Pruijs, H.E.H.; and Gooskens, R.H.J. M.: Intramedullary rodding in type osteogenesis imperfecta. Acta Orthop Scand. 66(4):361-364, 1995.
4. Falvo, K. A.; Root L; and Bullough, P. G.: Osteogenesis Imperfecta: clinical evaluation and management. J Bone Joint Surg. 56-Am: 783-793, 1974.
5. Garn, S.M.: The course of bone gain and the phases of bone loss. Orthop Clin North Am. 3: 503-520, 1972.
6. Garn, S.M.; Poznanski, A.K.; and Nagy, J.M.: Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Diagnostic Radiology, 100: 509-518, 1971.
7. Hanscom, D.A.; Winter, R.B.; Lutter, L.: Osteogenesis imperfecta. Radiographic classification, natural history, and treatment of spinal deformities. J. Bone and Joint Surg., 74-A: 598-616, 1992.
8. Hedlund, R.; and Lindgren, U.: The incidence of femoral shaft fractures in children and adolescents. J Pediat Orthop. 6: 47-50, 1986.
9. Hoffer, M.M.; Feiwell, E.; Perry, J.; and Bonnett, C.: Functional ambulation in patients with myelomeningocele. J Bone Joint Surg. 55-A: 137-148, 1973.
10. Jaorski, Z.F.G.; Liskova-Kiar, M.; Uthoff, H.K.: Effect of long-term immobilization on the pattern of bone loss in older dogs. J Bone Joint Surg. 62-B: 104-110, 1980.
11. Moorefield, W.G.JR.; and Miller, G.R.: Aftermath of osteogenesis imperfecta: The disease in Adulthood. J Bone Joint Surg. 62-A: 113-119, 1980.
12. Netter, F.H.: The Ciba collection of medical illustrations. Volume 8, Musculoskeletal System. Part I. Anatomy, Physiology, and Metabolic disorders. Summit, New Jersey, Ciba-Geigy, 1987.
13. Porat, S.; Heller, E.; Seidman, D.S.; and Meyer, S.: Functional results of operation in osteogenesis imperfecta: Elongating and nonelongating rods. J Pediat Orthop. 11: 200-203, 1991.
14. Shapiro, F.: Consequences of an osteogenesis

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）研究報告書

imperfecta diagnosis for survival and ambulation. J

Pediat Orthop. 5: 456-462, 1985.

15. Sillece, D. O.; Senn, A.; and Danks, D.M.: Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta J Med Gent., 16: 101-116, 1979.

16. Skak, S. V.; and Jensen, T.T.: Femoral shaft fracture in 265 children: Long-Normal Correlation with speed of healing. Acta Orthop Scand., 59: 704-707, 1988.

17. Staheli, L.T.: Fractures of the shaft of the femur. Fractures in children. Vol. 3 J.B. Lippincott company Philadelphia, 1984.

18. Yamamoto, N.; Takahashi, H.E.; Jee, W.S.S.; and Ma, L.Y.F.: Mechanical Stress and bone tissue: Histomorphometric study. J. Jpn. Soc. Bone Morphom. 7: 11-16, 1997.

19. Uthoff, H.K.; and Jaworski, Z.F.G.: Bone loss in response to long-term immobilization. J Bone Joint Surg. 60-B: 420-429, 1978.