

小児難病及び小児慢性疾患の効果的療育支援
及び治療法に関する研究

平成 11 年度研究報告書

平成 12 年 3 月

主任研究者 城 良二

	ページ
研究班の構成	153
総括研究報告書：城班	
1. 総括研究報告	城 良二 154
2. 骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査	城 良二ほか 155
3. 骨形成不全症の身長について	城 良二ほか 160
4. 多発性骨端異形成症の身長と重症度について	芳賀 信彦ほか 163
5. 国際骨形成不全症学会報告	城 良二 166
6. 骨系統疾患国際命名法の改訂について	池川 志郎 172
分担研究報告書：佐々木班	
1. 分担研究の総括—北海道地区の疫学調査—	佐々木 鐵人 175
2. 骨系統疾患が原因の障害者 障害の状態と身体障害者更生相談所の利用状況	佐々木 鐵人 177
3. 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの治療経験	鶴田 文男ほか 181
4. 特発性足根骨・手根骨溶解症の1例	倉田 佳明ほか 186
5. 四肢短縮症性小人症に合併したFibrous dysplasiaの1例	桐田 卓ほか 189
分担研究報告書：荻野班	
1. 両肘関節骨性強直を合併したApert症候群で認められた遺伝子変異	金内 ゆみ子ほか 192
2. 合短指症に遊離指節骨移植を行った1例	金内 ゆみ子ほか 192
3. Delta phalanxに対する脂肪移植を併用した骨切術の経験	石垣 大分ほか 193
分担研究報告書：安井班	
1. 軟骨無形成症に対する上腕骨延長術	安井 夏生 194
2. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia	松井 好人ほか 196
分担研究報告書：本間班	
1. 骨形成不全症における下肢骨横径成長と歩行能力	本間 政文 199
分担研究報告書：野口班	
1. 骨系統疾患に伴う大腿骨頭の骨化障害の臨床的研究	野口 康夫ほか 203

研究班の構成

主任研究者	城 良二	心身障害児総合医療療育センター
研究協力者	坂口 亮	心身障害児総合医療療育センター
	君塚 葵	心身障害児総合医療療育センター
	柳迫 康夫	心身障害児総合医療療育センター
	三輪 隆	心身障害児総合医療療育センター
	山田 高嗣	心身障害児総合医療療育センター
	池川 志郎	東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
	芳賀 信彦	静岡県立こども病院
	滝川 一晴	静岡県立こども病院
	中村 茂	帝京大学
分担研究者	佐々木 鐵人	北海道立心身障害者総合相談所
研究協力者	鵜田 文男	札幌肢体不自由児総合療育センター
	松山 敏勝	札幌肢体不自由児総合療育センター
	倉田 佳明	札幌医科大学
	倉 修治	札幌医科大学
	桐田 卓	札幌医科大学
分担研究者	荻野 利彦	山形大学医学部
研究協力者	金内 ゆみ子	山形大学医学部
	土田 浩之	山形大学医学部
	柏 英雄	山形大学医学部
	石垣 大分	山形大学医学部
	鳴瀬 卓爾	山形大学医学部
	高野 満夫	山形大学医学部
	村垣 春光	和歌山県立医科大学
	貞廣 哲郎	フレッククリニック
	加藤 博之	国立療養所西札幌病院
	大河原 三種	札幌医科大学
	Kim P	T.Kyungpook National University
分担研究者	本間 政文	新潟県はまぐみ小児療育センター
分担研究者	安井 夏生	大阪大学医学部
研究協力者	松井 好人	大阪府立母子保健総合医療センター
分担研究者	野口 康夫	九州大学医学部
研究協力者	松永 英慈	九州大学医学部
	岩本 幸英	九州大学医学部

総括研究報告

主任研究者 城 良二
心身障害児総合医療療育センター

1. 経過

本研究は、平成10年度より開始し、本年度は予定研究期間3年の2年目である。初年度は、主に患者調査を中心に骨系統疾患患者の実態を明らかにした。本年度は、骨系統疾患の発生頻度を明らかにするとともに、骨系統疾患の臨床症状のより詳しい実態を明らかにすることを目標とした。

2. 骨系統疾患の概略

骨系統疾患は先天的あるいは後天的な骨・軟骨の形成・発育異常による全身骨格の形態的・構造的異常を有する疾患である。これには、傷病片が骨・軟骨に存在するか、主要な症状の一つ以上が骨病変である疾患が含まれるので、奇形症候群、代謝病、内分泌疾患などもこれに含まれることになる。先天性のもととして、骨軟骨異形成症、異骨症、先天性代謝異常症、特発性骨溶解症、染色体異常症、その他がある。また後天性のもととして、内分泌疾患、肝・腎疾患、ビタミン欠乏症・中毒症、重金属中毒症、細網内皮系疾患、その他のものがある。

1983年、骨系統疾患の国際分類が提案され、1997年に4度目の改訂がされた。分子生物学、分子遺伝学の進歩に対応すべく、病因をみこした形態学的な類似点による疾患の整理―“family”の概念はそのまま引き継がれ、分類の基礎になっている（池川）。

3. 疫学調査

骨系統疾患の発生頻度に関する報告はほとんどなく、本邦におけるそれは全く不明である。患者数の把握のため、日本整形外科学会では平成元年2月に骨系統疾患委員会を設置した。これは、1) 全国登録制度の確立、2) 疾患の命名の整理、3) 研究会の開催を目標に活動を開始した。そして、平成2年より骨系統疾患全国登録が開始された。登録数は、平成10年の登録数は1964症例となっている。未登録例が多数あるものと考えられる。したがって、この登録症例から各疾患の発生頻度を算出することは出来ない。

今回の調査で、代表的5疾患の出生有病率（出生1万対）は、骨形成不全症が0.132、軟骨無形成症0.140、軟骨低形成症0.036、致死性異形成症0.029、ムコ多糖症0.015であった（城）。諸外国のデータに比べ低めではあるが、実際には、この2倍以上と推定され、諸外国とほぼ一致する。この有病率から、骨系統疾患の患者数を推定すると、軟骨無形成症および骨形成不全症で、毎年約40名程度患者が出生しており、生存率によるが、患者数はそれぞれ2000名程度いるものと思われる。日整会の登録数がそれぞれ、273、352であるから、これらをはるかに上回る患者数である。

4. 骨系統疾患の身長

骨系統疾患は、低身長を来す場合が多い。このことは様々な生活上の問題となりうる。今回、骨形成不全症と多発性骨端異形成症の身長について検討を加えた。身長は、重症度と関連することが多い（城、芳賀）。

5. 成人の問題

骨系統疾患患者が成人に達すると、小児期とは異なり更に問題が生じる場合が多い。北海道立心身障害者総合相談所の佐々木所長より、成人の問題に関し検討を頂いた。身体機能の低下に伴い、補装具の必要性が高まる（佐々木）。

6. 遺伝子分析

骨系統疾患の原因遺伝子が次々と同定され、診断の困難な症例では有用な診断方法と成っている（松井）。

7. 新しい治療

骨系統疾患のうち四肢短縮型小人症では、脚延長術が用いられているが、最近では下肢だけではなく上肢の延長も安定して行うことが可能となっている（安井）。また、国際学会でも話題の、骨形成不全症に対する、ビスフォスフォネート療法が国内でも始められている（鶴田）。

文献

骨系統疾患 水島哲也 臨床整形外科25(6)723-731,1990
骨系統疾患マニュアル
骨系統疾患全国登録（平成2年―10年）

骨系統疾患の出生有病率に関する全国調査

主任研究者 城 良二¹⁾

研究協力者 君塚 葵¹⁾ 柳迫 康夫¹⁾ 三輪 隆¹⁾ 山田 高嗣¹⁾

¹⁾心身障害児総合医療療育センター

要約 わが国の骨系統疾患の出生有病率を知る目的で、全国調査を行った。5年間の症例数は、骨形成不全症81例、軟骨無形成症80例、軟骨低形成症19例、致死性異形成症16例、ムコ多糖症7例であった。出生1万に対する出生有病率は、骨形成不全症が0.132、軟骨無形成症0.140、軟骨低形成症0.036、致死性異形成症0.029、ムコ多糖症0.015であった。死亡症例は、軟骨無形成症1例、骨形成不全症10例、致死性異形成症13例であった。アンケートの回収率、未受診例、発症の遅れなどを考慮すると、出生有病率は、算出値の2倍以上と推測される。

はじめに

これまでわが国では骨系統疾患の疫学調査はほとんど行われていないが、平成元年に日本整形外科学会に骨系統疾患委員会が設けられ、平成2年より全国的に骨系統疾患患者登録が開始された。しかし、登録をしている医師が、大学病院、子ども病院、肢体不自由施設の主に整形外科医であり、全国の実態を把握しているとは言えない状況で、未登録例が多数あるものと推測される。本疾患に対する施策を検討するには、まず実数の把握が必要である。

目的

本研究の目的はわが国の骨系統疾患の出生有病率を知ることである。

方法

全国の小児科を標榜する病院にアンケート用紙を発送した。対象疾患は、比較的発生頻度の高い骨形成不全症、軟骨無形成症、軟骨低形成症、致死性異形成症、ムコ多糖症、の5疾患とした。また、対象患者を1995年1月1日から1999年12月31日までに出生したものとした。調査項目は、イニシャル、性別、出生日、居住地（都道府県）、疾患名、疾患分類、初診日、最終診察日、診療形態、死亡年月日、死因、合併症であった。

結果

アンケートを送付した病院は950病院で490病院から回答を得た（回収率51.5%）。うち症例なしが386施設（78.7%）、症例ありが104施設（21.2%）、症例総数：203例（重複例を除外し

た）であった。以下、この203例を対象とした。

年次別出生数（表1）

骨形成不全症では、毎年12から23例の出生があった。軟骨無形成症では、1995から1998までは16または17例であったが、1999では12例に減少した。軟骨低形成症では、1995から1998までは3ないし5例あったが、1999はなかった。致死性異形成症では1ないし5例があった。ムコ多糖症は、1995から1997までは1ないし3例あったが、1998および1999にはなかった。

都道府県別出生数（表2）

都道府県別の出生数では、症例のない県が9県あり、一方で人口の割に、症例が多い県もあり、大学病院や小児病院からの回答の有無が大きく影響したと思われる。

都道府県別出生有病率（表3）

都道府県別年間出生数が確定している、1995年から1998年の出生10,000に対する上記疾患の出生有病率を算出した。全国では、骨形成不全症が0.132、軟骨無形成症0.140、軟骨低形成症0.036、致死性異形成症0.029、ムコ多糖症0.015であった。

死亡

死亡症例は、致死性異形成症13例、軟骨無形成症1例、骨形成不全症10例であった。生存日数は、致死性異形成症0から1120日、平均113日、軟骨無形成症では0日、0から492日、平均172日であった。死因は、呼吸不全がほとんどであっ

た。

合併症（表3）

軟骨無形成症では水頭症、大孔狭窄が多かった。骨形成不全症で呼吸器疾患、致死性異形成症では他の奇形の合併が見られた。

骨形成不全症の分類（表4）

骨形成不全症の分類には、Sillenceのものが使われることが多いが、16例(20%)は分類不能あるいは不明で、低年齢での分類の難しさ示している。

ムコ多糖症の分類

I型：2例、II型：3例、VII型：1例、不明1例であった。

考察

今回の調査では、アンケートを発送した病院を、日本小児科学会臨床研修病院および医療情報データベースから選択したので、小規模病院や小児科診療所などは含まれない。しかし、本疾患が比較的稀であることからある程度専門性の高い病院を受診する者と推測した。実際、複数の症例を有する病院は、大学病院、小児病院、肢体不自由施設であった。アンケートの回収率が51%であったことから、実際の出生数は、結果の約2倍以上であると考えられる。これを南米1)、イタリア2)、スペイン3)におけるprospective studyと比較すると、いずれの疾患でもこれらより低値であった(表6)。このように有病率が低く見積もられる要因として、1) アンケートの回収率、2) 疾患の診断がつかない、3) 患者が医療機関を受診しない、4) 発症が遅いなどが考えられる。例えば、骨形成不全症のI型の比較的軽症例では、幼児期ほとんど無症状で、学童期の骨折で診断される場合がある。一方、骨形成不全症のII型や致死性異形成症では、診断がつかないまま死亡

表1 骨系統疾患の年次別出生数

疾患名	1995	1996	1997	1998	1999	不明	総計
骨形成不全症	15	23	12	13	15	3	81
軟骨無形成症	17	16	17	17	12	1	80
軟骨低形成症	5	5	4	3		2	19
致死性異形成症	4	1	4	5	2		16
ムコ多糖症	3	3	1				7
総計	44	48	38	38	29	6	203

表5 骨形成不全症の分類

Sillenceの分類	症例数	(%)
I	26	32
II	11	14
III	21	26
IV	7	9
不明	16	20
合計	81	

している場合も予測される。したがって、これらの疾患の発生率は、結果の2倍以上と推測される。

参考文献

- Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986 Aug 23:4 328-32.
- Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasia in the Italian Multicentric Monitoring System for Birth Defects. In: Papadatos CJ, Bartsocas CS, eds. Skeletal dysplasia. New York: Alan R Liss, 1982.
- Martinez-Frias ML, Herranz I, Salvador J, Prieto L, Ramos-Arroyo MA, Rodriguez-Pinilla E, Cordero JF. Prevalence of dominant mutations in Spain: effect of changes in maternal age distribution. Am J Med Genet 1988 Dec 31:4 845-52

表6 外国での骨系統疾患の出生有病率（出生1万対）

調査名 期間 出生数	ECLAMC (南米) 1978-1983		MMSBD (イタリア) 1978-1981		ECEMC (スペイン) 1976-1985		今回 (日本) 1995-1998	
	No	Rate	No	Rate	No	Rate	No	Rate
軟骨無形成症	16	0.46	8	0.37	15	0.27	67	0.140
致死性異形成症	3	0.09	13	0.60	13	0.23	14	0.029
骨形成不全症	15	0.43	8	0.37			63	0.132

IMMSBD: Italian Multicentre Monitoring System for Birth Defects

ECLAMC: Latin-America Collaborative Study of Congenital Malformations

ECEMC: Estudio Colaborativo Espanol de Malformaciones Congenitas

表2 骨系統疾患の都道府県別出生数(1995-1999)

都道府県	骨形成不全症					軟骨無形成症					軟骨低形成症					致死性異形成症					ムコ多糖症												
	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	不明	合計	95	96	97	98	99	不明	合計					
北海道							0			3			3																				
青森							0						0																				
岩手				1			1					1	1																				
宮城							0						0																				
秋田							0			1	1		2																				
山形							0						0																				
福島							0	1			1		2																				
茨城							0			1	1		2																				
栃木			1				1			1			1																				
群馬		1		1			2		1				1																				
埼玉			2	2	3	3	10	1	3		1	2	1	8				1	2	3													
千葉	3	2	1				6		2	2	1		5	1																			
東京都	4	5	2	1	3		15	3	1		6	1	11																				
神奈川県					1		1						0																				
新潟				1			1						0																				
富山							0						0																				
石川							0						0																				
福井				1			1			1			1																				
山梨							0	2					2																				
長野			2				2		1				1																				
岐阜		2					2	1			1		2																				
静岡県	2	2			2		6	6			2		8	1	1																		
愛知県							1			1			1																				
三重				1			1			1	1		2																				
滋賀							0						0																				
京都			1				1						0																				
大阪		2		3	3	2	10	1	1	1	3		6	1	3	1	1																
兵庫					2		2	1		1	1	2	5		1																		
奈良							1		1	2	1		4	1																			
和歌山							0						0																				
鳥取							0						0																				
島根							0						0																				
岡山	1						1						0																				
広島				1			1			2	1	1	4				2																
山口							0						0																				
徳島							0			2			2																				
香川		1					1						0																				
愛媛		4					4						0																				
高知							0						0																				
福岡			1				1	1		1			2																				
佐賀							0						0																				
長崎				1			1			1			1																				
熊本							0						0		1																		
大分							0						0																				
宮崎							0						0																				
鹿児島							0			1			1																				
沖縄	3			1	1		5			2			2																				
不明	1	2					3						0																				
全国	16	23	12	12	15	3	81	17	16	17	17	12	1	80	5	5	4	3	0	2	19	4	1	4	5	2	16	3	3	1	0	0	7

表3 都道府県別出生有病率（出生1万対、1995-1998）

都道府県	年間平均 出生数 (1995-1998)	骨形成 不全症	軟骨無 形成症	軟骨低 形成症	致死性 異形成症	△コ 多糖症
北海道	49,428	0	0.152	0.051	0.051	0
青森	13,782	0	0	0	0	0
岩手	12,767	0.196	0	0	0	0
宮城	22,178	0	0	0	0	0
秋田	9,691	0	0.516	0	0	0
山形	11,349	0	0	0	0	0
福島	21,030	0	0.238	0	0	0
茨城	21,292	0	0.117	0	0	0.117
栃木	14,035	0.178	0.178	0	0	0
群馬	19,524	0.256	0.128	0	0	0
埼玉	67,794	0.148	0.184	0.037	0	0
千葉	54,835	0.274	0.228	0.046	0	0
東京	97,911	0.306	0.255	0	0.026	0
神奈川	81,897	0.031	0	0	0.031	0.031
新潟	22,678	0	0	0	0	0
富山	10,144	0.246	0	0	0	0
石川	8,513	0	0	0	0.294	0
福井	8,244	0.303	0.303	0	0	0.303
山梨	8,779	0	0.570	0	0	0
長野	21,261	0.235	0.118	0	0.235	0
岐阜	20,278	0	0.123	0	0	0.123
静岡	35,738	0.280	0.420	0.140	0.070	0
愛知	55,024	0.045	0.045	0	0.045	0.091
三重	13,247	0.189	0.377	0	0.189	0
滋賀	10,265	0	0	0	0	0
京都	17,782	0.141	0	0	0	0
大阪	66,361	0.301	0.226	0.226	0.038	0
兵庫	53,214	0.094	0.141	0.047	0.047	0
奈良	10,140	0	0.740	0.247	0	0
和歌山	7,389	0	0	0	0	0
鳥取	4,238	0	0	0	0	0
島根	6,650	0	0	0	0.376	0
岡山	14,245	0.176	0	0	0	0.176
広島	20,866	0.120	0.359	0.240	0	0
山口	9,935	0	0	0	0	0
徳島	7,323	0	0	0	0	0
香川	7,119	0.351	0.702	0	0	0
愛媛	13,726	0.729	0	0	0	0
高知	5,127	0	0	0	0	0
福岡	47,537	0.053	0.105	0	0	0
佐賀	6,595	0	0	0	0	0
長崎	10,971	0	0.228	0	0	0
熊本	13,197	0	0	0.189	0	0
大分	8,339	0	0	0	0	0
宮崎	8,632	0	0	0	0	0
鹿児島	16,540	0	0.151	0	0	0
沖縄	12,573	0.795	0.398	0	0.199	0
全国	1,197,108	0.132	0.140	0.036	0.029	0.015

表4 合併症

合併症	軟骨無形成症	軟骨低形成症	骨形成不全症	致死性異形成症	ムコ多糖症
水頭症	6		1		
大孔狭窄	6		1		
硬膜下水腫	3				
てんかん	1				
環軸椎亜脱臼、頭蓋底陥入症	1				
脊柱管狭窄、肺高血圧症	1				
呼吸窮迫症候群	1				
両大血管右室起始	1				
呼吸不全			3		
肺低形成			2		
肺炎			1		
慢性硬膜下血腫			1		
高Ca尿症			1		
PFC			1		
VSD			1		
胎児水腫			1		
MRSA			1		
臀部血管腫			1		
新生児仮死				2	
上大静脈症候群				1	
外性器異常				1	
胎便吸引症候群				1	
肺水腫				1	
敗血症				1	

骨形成不全症の身長について

主任研究者 城 良二¹⁾

研究協力者 君塚 葵¹⁾ 柳迫 康夫¹⁾ 三輪 隆¹⁾ 山田 高嗣¹⁾

¹⁾心身障害児総合医療療育センター

要約 骨形成不全症患者の低身長の程度、身長と臨床所見との関係を知るためにアンケート調査を行い、138名を対象とした。結果、骨形成不全症の身長のZスコアは男平均 $-6.0(-12.4\sim 1.1)$ 、女平均 $-7.8(-15.1\sim 0.8)$ であった。また、身長は、骨折回数、出生時骨折、脊柱変形、歯牙形成不全、家族歴と関連が見られた。標準身長群（ $-2SD$ 以上）では、骨折・脊柱変形が少なく、家族歴・難聴が約5割に見られ、軽度低身長群（ $-6SD$ から $-2SD$ ）では、難聴がなかった。高度低身長群（ $-6SD$ 未満）では、骨折・脊柱変形が多く、家族歴が16%と少なかった。青色強膜の有無とは関連がなかった。

はじめに

骨形成不全症は、I型コラーゲンの異常を基盤とする、遺伝性全身性結合組織疾患であり、易骨折性、四肢変形、脊椎側弯、歯牙形成不全、青色強膜、難聴など多彩な症状を呈する。疾病の重症度は、軽症のものから出生時致死性のものまでである。一般的に骨形成不全症患者の身長は低身長であるが、実際には正常から高度低身長のものまであり、これらにより生活の質（QOL）は大きく異なる¹⁾。わが国における本疾患の身長に関して、低身長の程度、それに関わる因子については未だに明らかではない。

目的

本研究の目的は、わが国における骨形成不全症患者の低身長の程度、身長と臨床所見との関係を知ることである。

対象と方法

対象は全国の骨形成不全症患者で、患者会などを通じ約300名にアンケート用紙を郵送した。148名から回答を得、このうち身長の

記載のあった138名を対象とした。うち男性58名、女性80名であった。

検討項目は、身長、年齢、青色強膜、歯牙形成不全、難聴、側弯、出生時骨折、脊柱変形、これまでの骨折の回数、家族歴（家族・親戚に同疾患患者がいる）であった。身長の年齢によるばらつきを標準化するために、同年齢の標準身長および標準偏差からZスコアを算出した。標準値として、小児では平成2年度文部省学校保健統計調査報告書を、成人では日本人の体格調査報告書（1984）を用いた。

結果

身長と年齢の関係を図1に示す。身長は、年齢とともに増大するが、標準身長に近い例から、高度の低身長まで広く分布した。成人での平均身長は、男 $127.5\pm 23.7(90.0 - 174.0)$ cm、女 $110.3\pm 18.0(80.0 - 158.0)$ cmであった。身長のZスコアの平均は、男 $-6.0(-12.4\sim 1.1)$ 、女 $-7.8(-15.1\sim 0.8)$ で、ヒストグラム（図2）から、この分布が3峰性であ

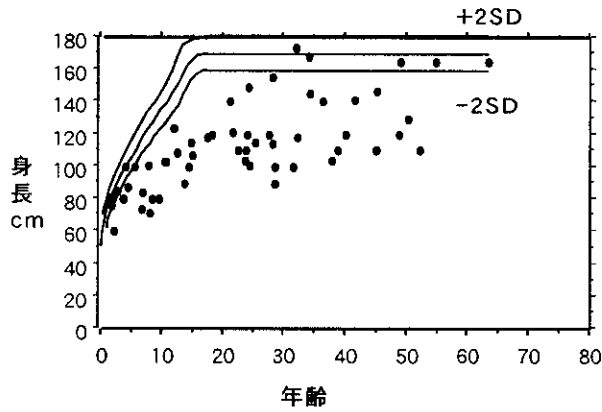


図1-a 年齢と身長（男）

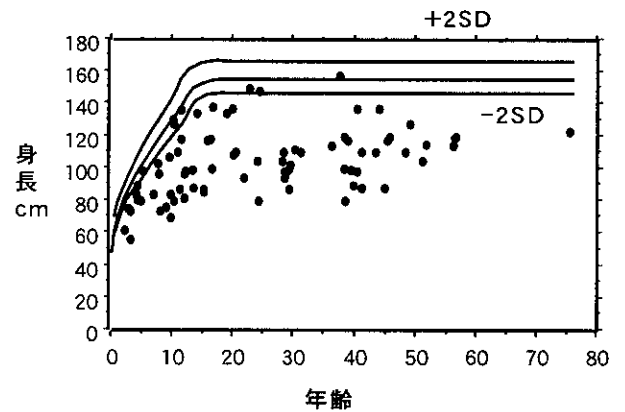


図1-b 年齢と身長（女）

ることがわかる。そこで、Zスコアを-2SD以上の標準身長群、-6SD以上-2SD未満の軽度低身長群、-6SD未満の高度低身長群に分け、各群での検討項目の出現率を算出した（表1）。また、骨折回数とZスコアは有意に相関した（図3）。

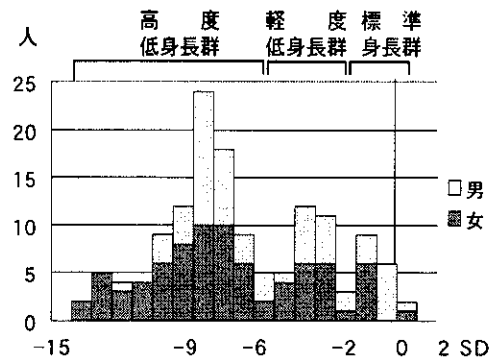


図2 身長Zスコアのヒストグラム

考察

Wynne-Davies & Gormley²⁾は86例の骨形成不全症患者の身長を調査し、-14SDから+3SDまで幅広い分布を示した。このような広い分布は今回の調査の結果も同様であったが、彼らの報告では症例数も少なくZスコアの分布パターンには言及していない。彼らは、Zスコアが-6から-14SDの高度低身長群は常に散発例で、家族歴のある例では-6SD以下の低身長が見られなかったとほうこくしており、今回の調査でも同様に家族歴と身長に相関が見られた。このことは、本疾患の遺伝に自然淘汰の原理が作用しているものと考えられた。また、彼らは骨形成不全症の低身長は骨折による二次的なものではなく一次的な成長障害によるものであると推測したが、今回の調査では骨折回数と身長は相関しており、圧迫骨折に

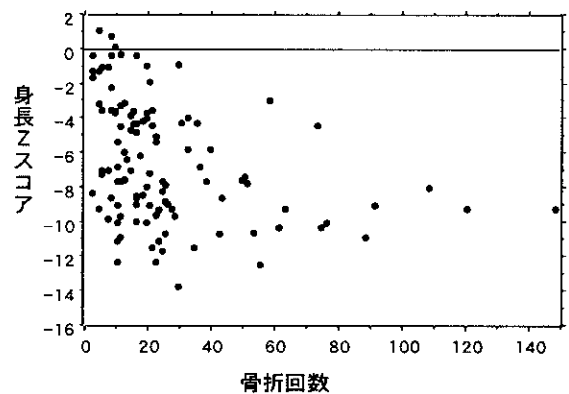


図3 骨折回数と身長Zスコア

表1 各因子の出現率

群	高度低身長群	軽度低身長群	標準身長群
Zスコア	-6SD未満	-6SD以上-2SD未満	-2SD以上
症例数	83	37	18
平均年齢（歳）	15.4	14.3	19.7
脊椎変形（%）	70	49	17
骨折回数（回）	29	15	8
出生時骨折（%）	70	42	39
難聴（成人のみ,%）	28	0	50
歯牙形成不全（%）	65	52	33
家族歴あり（%）	16	36	55
青色強膜（%）	60	64	58

よる脊椎変形、下肢骨折による変形、関節拘縮といった二次的要因が推測された。明らかな青色強膜のある群は、Sillenceの分類でI型に分類される軽症例であるが、身長と青色強膜の有無には相関が見られなかった。高度低身長群の特徴は、散発例で出生時骨折が見られた、その後も骨折を繰り返すし、次第に脊椎が変形するもので歯牙形成不全も多い。一方、標準身長群の特徴は、遺伝例で、骨折回数が少なく難聴が多いことであった。

結語

1. 骨形成不全症の身長のZスコアは男平均-6.0(-12.4~1.1)、女平均-7.8(-15.1~0.8)で、3峰性の分布を示した。
2. 身長は、骨折回数、出生時骨折、脊柱変形、歯牙形成不全、家族歴と関連が見られた。
3. 標準身長群 (-2SD以上)では、骨折・脊柱変形が少なく、家族歴・難聴が約5割に見られた。
4. 軽度低身長群 (-6SDから-2SD)では、難聴がなかった。
5. 高度低身長群 (-6SD未満)では、骨折・脊柱変形が多く、家族歴が16%と少なかった。
6. 青色強膜の有無とは相関がなかった。

参考文献

- 1) 城 良二 他：骨形成不全症患者のQOL -患者アンケート調査から-。第10回日本整形外科学会骨系統疾患研究会記録集：59-62, 1998
- 2) Wynne-Davis R, Gormley J : Clinical and Genetic Patterns in Osteogenesis Imperfecta. Clin Orthop 159 : 26-35 , 1981

多発性骨端異形成症のX線所見と身長との関係

研究協力者 芳賀信彦 1)、滝川一晴 1)、中村 茂 2)

1)静岡県立こども病院 整形外科

2)帝京大学 整形外科

多発性骨端異形成症（以下本症）は骨軟骨異形成症の一つで、成長期に管状骨の骨端部に異形成が多発するが、脊椎に明らかな異常がない疾患である。本症の病変はX線上は骨端部に限局し、骨端線すなわち成長軟骨には異常がないので、骨の長軸成長は妨げられないと考えられている。しかし本症には四肢短縮型の低身長を示す例があり、成長軟骨にも異常のある可能性がある。そこで、本症における低身長が長管骨の成長軟骨の異常により生じているか否かを知ることが目的として、以下の研究を行った。

成長途上での1.5年以上の身長の経過、または骨成熟後の身長が得られる本症15名（男8名、女7名）を対象とした。本症の診断基準は、2組以上の左右対になる長管骨骨端部の異形成、正常または軽微な変化の脊椎、正常な知能・顔貌とした。

研究の方法は以下のとおりである。

(1) 各症例の身長発育を日本人の標準成長曲線上にプロットし、その特徴を観察した。骨成熟後の身長は成人日本人の標準値と比較した。

(2) 膝関節正面X線像を用いて、長管骨の骨幹端部を観察した。

(3) 膝関節正面X線像を用いて、長管骨の骨端部を観察した。また骨端部の扁平化の程度を知るため、骨端部の高さとも骨幹端の幅とを計測した。

(4) 左手正面X線像で示指指節骨、第2中手骨の長さを計測し、同性、同年齢の日本人の正常値と比較した。

(5) これらの結果を用い、長管骨の骨幹端部および骨端部の異形成、指節骨および中手骨の長さとも身長との間の関係を検討した。

以下に結果を示す。

(1) 成長途上での身長の経過が判明している11名は、全体として平均より身長の低いグループを形成しており、どの年齢においても平均値+1SDを超えなかった。4歳以降の成長曲線は正常成長曲線と並行していた（図1）。4歳以降の身長が平均値-1SDより大きいか否かで対象を正常身長群、低身長群の2群に分け四肢のX線所見を比較することとした。

(2) 大腿骨遠位および脛骨近位の骨幹端部を観察すると、骨幹端部の成長軟骨との境界線が鋸歯状で不整なもの、成長軟骨との境界線の傾斜の異常、骨幹端部の骨端線側の骨硬化を示す症例があった。骨端線閉鎖以前の骨幹端部を観察できた10例のうち、大腿骨遠位では鋸歯状不整を5例、傾斜の異常を3例、骨硬化を5例に認めた。脛骨近位では鋸歯状不整を7例、傾斜の異常を4例、骨硬化を6例に認めた。

(3) 大腿骨遠位および脛骨近位の骨端部の関節側の輪郭を全症例で、骨端線側の輪郭を骨端線閉鎖以前のX線写真10例で観

察した。大腿骨遠位では、骨端線側の鋸歯状不整を10例中7例、傾斜の異常を10例中2例、関節側の鋸歯状不整を15例中9例、傾斜の異常を15例中12例に認めた。脛骨近位では、骨端線側の鋸歯状不整を10例中6例、傾斜の異常を10例中6例、関節側の鋸歯状不整を15例中7例、傾斜の異常を15例中14例に認めた。大腿骨遠位および脛骨近位の骨端部の扁平化の程度は、ばらつきが大きかった。

(4) 末節骨は全例正常平均値より短かった。指節骨、中手骨の長さの日本人の正常値からの偏位は、近位の短管骨ほど分散が大きかった。

(5) 長管骨の骨幹端部の所見の中で、鋸歯状の不整、傾斜の異常は身長と関連せず、骨硬化の頻度は正常身長群で、低身長群で高かった(表1)。長

管骨の骨端部の所見は身長と関連がなかった。中手骨の長さの平均値からの偏位は身長と関連した。各指節骨の大小関係も身長と関連した。

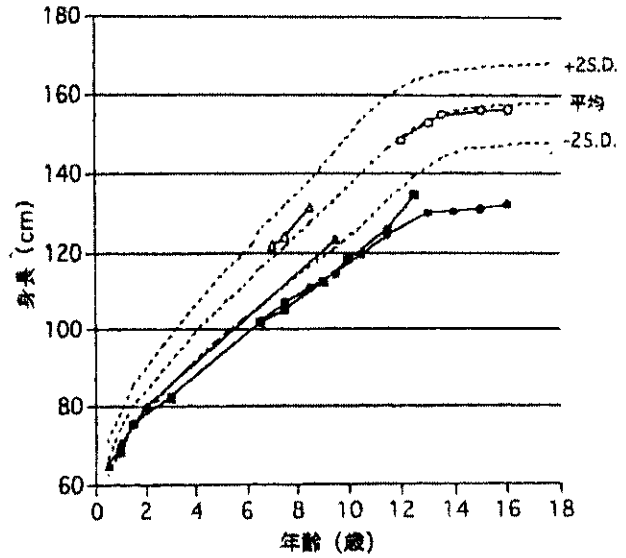
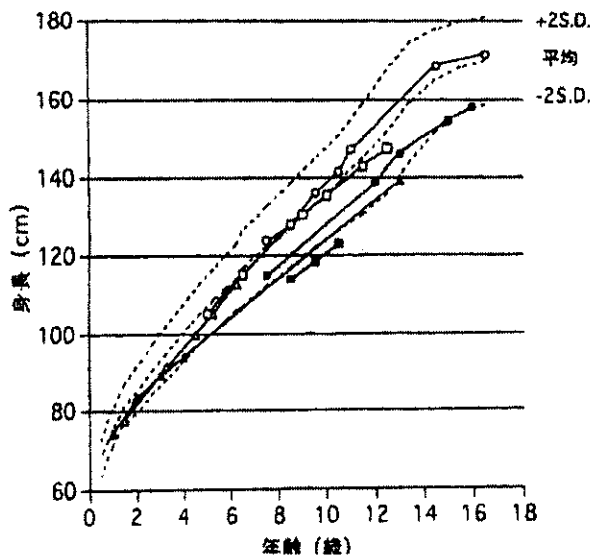
以上の結果より、以下のことがわかった。

表1 大腿骨遠位および脛骨近位の骨幹端部の異形成と身長との関係

大腿骨遠位の鋸歯状不整と身長				脛骨近位の鋸歯状不整と身長			
鋸歯状不整	正常身長群	低身長群	計	鋸歯状不整	正常身長群	低身長群	計
あり	2	3	5	あり	3	4	7
なし	3	2	5	なし	2	1	3
(有意差なし)				(有意差なし)			

大腿骨遠位の傾斜の異常と身長				脛骨近位の傾斜の異常と身長			
傾斜の異常	正常身長群	低身長群	計	傾斜の異常	正常身長群	低身長群	計
あり	1	2	3	あり	1	3	4
なし	4	3	7	なし	4	2	6
(有意差なし)				(有意差なし)			

大腿骨遠位の骨硬化と身長				脛骨近位の骨硬化と身長			
骨硬化	正常身長群	低身長群	計	骨硬化	正常身長群	低身長群	計
あり	1	4	5	あり	1	5	6
なし	4	1	5	なし	4	0	4
(有意差なし)				(p<0.05)			



A. 男性

B. 女性

図1 個々の症例の身長の変化

○△□：正常身長群、●▲■：低身長群

点線は正常日本人の平均値と±2SDの値を示す

（1）本症の患者を、4歳以降の身長が平均値-1SDより大きいか小さいかにより正常身長群と低身長群の2群に分けてみると、X線所見との間に以下の関係を認めた。

（2）本症ではX線上、長管骨の骨幹端部と成長軟骨との境界に、鋸歯状不整、傾斜の異常、骨硬化を示すことがあり、骨硬化の頻度は正常身長群で低く、低身長群で高かった。すなわち本症における低身長は、長管骨の成長軟骨の異常により生じている可能性がある。

（3）従来の骨端部の異形成と短指の有無による分類とは別に、本症を骨幹端部の骨硬化の有無、中手骨の長さ、指節骨の長さの正常平均値からの偏位の大小関係による分類してみると、これらは身長と相関する。

第7回骨形成不全症国際学会に参加して

主任研究者 城 良二

心身障害児総合医療療育センター

要約 骨形成不全症に関して基礎から臨床まで幅広い発表と討論が行われた。口演のテーマは、分子生物学と診断、分類について、追跡調査、整形外科治療、合併症、内科的治療、新しい治療法、リハビリテーション、データベース、成人の治療の10セッションに分かれ、なかでも遺伝子に関するものとビスフォスフォネートに関するものが多く、今後の研究の進展が期待された。

1999年8月29日から9月1日にかけて、カナダのモントリオールにおいて、第7回骨形成不全症国際学会が行われた。この学会に参加する機会を得たので報告する。

この学会は隔年で行われ、小児科医、内科医、整形外科医、耳鼻科医、口腔外科医、訓練士、基礎研究者など骨形成不全症に関わりの深い人々が世界中から集まり、発表や討論を行う。現在日本では、骨系統疾患研究会が1年に1回、開かれています。参加者はほとんどが整形外科医であり、またすべての骨系統疾患が対象になるため、1つ1つの疾患を深く掘り下げて扱うことができない。どうしても横のつながりが弱く、各科毎での学会が多いため、このように各科の専門家が一同に集まって、同じ疾患について、討論や質問が行える場所は非常に貴重である。

今年の参加者は全133人で、国別に見ると、アメリカ47人、カナダ13人、イギリス10人、フランス9人、オランダ9人、日本5人、イタリア・ドイツ4人、オーストラリア・クロアチア・ノルウェー・フィンランド・スウェーデン3人、ベルギー2人、ロシア・スイス・イスラエル・サウジアラビア・スペイン1人であった。白人の多さが目立ったが、それでも日本からは6番目に多い5人の参加者がいた。発表は、28題の招待講演、23題の一般口演、48題のポスター発表が行われた。口演のテーマは、分子生物学と診断、分類について、追跡調査、整形外科治療、合併症、内科的治療、新しい治療法、リハビリテーション、データベース、成人の治療の10セッションであった。

以下、テーマ毎に特に招待講演を中心に、いくつか報告する。

SESSION I 分子生物学と診断

①アメリカ、ダーウィン・J・プロコップ

骨形成不全症の異常遺伝子COL1A1とCOL1A2の異常を直接調べる方法について報告した。107人の骨形成不全症の遺伝子を調査し、82%で異常が検出できた。最も検出率が高かったのは、IA型で、38人中36人（95%）、IB型とIV型では、31人中20人（65%）、II型とIII型では、39人中32人（82%）であった。結論として、遺伝子検査での検出率は蛋白検査と同等か、少し高いレベルであり、特にIA型で感受性が高い。また、幼児虐待との鑑別にはあまり有効ではなかった。

②フランス、マイケル・バン・デル・レスト

I型コラーゲンの遺伝子検査で100%異常が検出できるわけではない。常染色体劣性遺伝を示す家系で、I型コラーゲン遺伝子（COL1A1、COL1A2）に全く変異が存在しない症例があることがわかり、他の遺伝子の異常によっても骨形成不全症が発生する可能性を示唆していた。

③アメリカ、ピーター・H・バイヤース

I型コラーゲンの遺伝子異常には200以上もの種類があり、どの異常がどのような蛋白の異常を起こすかについては徐々に明らかになってはいるが、どのような骨の異常を起こすかについては、未だ不明な点が多い。

④アメリカ、I・カラジック

骨形成不全症は、遺伝型も表現型も多様なため、治療法の開発が困難である。そのため、遺伝型が単一で、症状が人の骨形成不全症と類似した、モデルマウスが研究に使用されている。このマウスを利用し、骨・骨芽細胞・破骨細胞の機能を調べた。結果としては、骨代謝が亢進していることが示された。

⑤アメリカ、アントネラ・フォリオ

人の骨形成不全症と、更に類似したモリス・マウスの開発に成功した。

一般口演では、I型の骨形成不全症におけるCOL1A1遺伝子の変異（イタリア、ベルギー、アメリカ）、異常なI型プロコラーゲン分子分解へのプロテアゾームの関与（アメリカ）、異常コラーゲンに対する骨芽細胞と線維芽細胞の反応性の差などの研究結果（アメリカ）が報告された。

SESSION II 分類について

①カナダ、フランシス・H・グロリエウクス

イレンスの分類では判別に苦労する症例があり、I・II・III型に含まれないものは、IV型に入れられる傾向がある。良い例が、1987年にコールとカーペンターによって発表された2症例で、骨の脆弱性に加えて、頭蓋骨癒合症、眼球突出、水頭症、特徴的顔貌を呈している。他には、組織を調べることによってIV型と区別されたV型があり、これは過剰に仮骨が形成され、前腕や下腿の骨間膜が早期に骨化する症例で、優性遺伝で、I型コラーゲン遺伝子には異常がない。他にも、南アフリカや北アメリカの劣性遺伝の家系で、I型コラーゲン遺伝子に異常の見られない症例（北アメリカの例では、3番染色体長腕の21-24領域に異常があることがわかっている）や、「骨粗鬆症-偽性神経腫腫症候群」と呼ばれる骨脆弱性と盲を呈する劣性遺伝症例（11番染色体短腕の12-13領域の異常）、「ブルック症候群」と呼ばれる骨脆弱性と先天性関節拘縮を呈する劣性遺伝症例（17番染色体長腕12領域の異常）などがある。このように臨床症状を詳細に調べ、正確に分類することによって、遺伝子異常との関連を明らかにすることができ、予後の予測や治療法に結びつくことになる。

②カナダ、フランク・ラウヒ

骨形成不全症の骨の組織検査の結果についての報告。70人（I型32人、III型11人、IV型27人）の骨形成不全症の骨を正常な骨と比較し、海面骨の量が明らかに減少しており、これには骨梁の数と厚みが影響していると報告した。I型ではIII・IV型と比較し、海面骨の量が多かったが、これは、骨梁の数が多いからで、骨梁の厚みはあまり差がなかった。また骨の代謝については、骨形成と骨吸収は、両方とも同じ位亢進していると報

告した。I型で40%、III型で120%の亢進であり、代謝亢進の程度が臨床の重症度と関連していた。また、臨床的にも組織においても、通常の骨形成不全症と異なるタイプが存在していることがわかっており、これまでのサイレンス分類の4つの型を「CLASSICAL」な骨形成不全症、新しいタイプを「NON-CLASSICAL」な骨形成不全症と呼んでいた。また、特発性若年性骨粗鬆症との比較では、海面骨量の減少はI型の骨形成不全症とあまり変わらないが、骨代謝は正常者より33%、I型骨形成不全症より50%低下していた。

一般口演では、骨形成不全症では、尿中のコラーゲン分解産物の値から骨吸収速度は正常であるとする報告（オランダ）や、コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖の配列異常と臨床症状との関連についての報告（アメリカ）があった。

SESSION III 追跡調査

①カナダ、フランク・ラウヒ

骨代謝マーカーの現状についての報告。現在、いろいろな骨代謝マーカーが利用可能で、骨形成不全症における報告結果はまちまちである。これは、1つには、比較のための正常児を集めることが困難であることも関係している。骨形成不全症では、代謝回転が亢進していて、単位骨量あたりの表面積も大きいのが、全体の骨量が小さいため、血中濃度が正常に比べて、大きく変動する。また、骨吸収を示すマーカーの多くは、コラーゲンの分解産物で、尿中濃度で測定しますが、腎機能に影響されてしまうため、変動が大きい。また、尿量による影響をなくするため、尿中のクレアチニン濃度との比率を測定するが、このクレアチニン濃度が全身の筋量と相関するため、筋に乏しい骨形成不全症では、尿中濃度が高い値として出されてしまいます。このような現状から、骨代謝マーカーを利用して骨形成不全症の病因を探ることは困難で、ある治療方法の効果を短期間モニターするには有効である。

②フランス、G・chevrel

骨密度測定の現状についての報告。骨粗鬆症の診断に、骨密度を測定することが現在行われており、将来の骨折の危険度を知ることが可能である。骨粗鬆症では、骨折の危険度を知るのに、体のどの部分で測定してもあまり大きな違いはないが、骨形成不全症では、以前の骨折による影響を

受けたり、I型コラーゲンの異常が骨密度には反映されないため、それによって骨折を予測することは困難である。骨粗鬆症の診断に超音波も使われ始めているが、骨形成不全症ではほとんど使用されていない。現在、骨密度はある治療法の効果をモニターするのに使われ、また幼児虐待との鑑別や出生後早期の診断にも利用可能である。治療効果の判定に骨密度を利用する際の注意点としては、年齢による影響を考えなければならない。また、腰椎で骨密度を測定する場合は、側弯や圧迫骨折、大動脈の石灰化、手術で挿入した金具などの影響を考えなければならない。

一般口演

1986年に、骨形成不全症ではおよそ12.1%に大動脈の拡張がみられるという報告がなされていますが、今回、人の骨形成不全症に似たマウスを用いた研究で、大動脈が弱く伸びやすいことが示された（アメリカ）。また、Ⅲ型、Ⅳ型における骨密度の年齢変化をグラフで示した報告（アメリカ）も見られた。

SESSION IV 整形外科治療

①カナダ、F・ファッシャー

1959年にソフィールドとミラーが、骨形成不全症の長管骨の変形の治療に、分節骨切りを行い、髄内釘を挿入する方法を報告しました。更に、1963年には、ベイリーとデュポーによって、骨の成長と共に伸びる髄内釘が開発されました。それ以来、通常の髄内釘と伸びる髄内釘の優劣を問う論争が行われてきたが、未だに結論はできていない。どちらの方法でも合併症の頻度は変わらなかったが、再手術の頻度は、通常の髄内釘が51%であったのに対し、伸びる髄内釘では27%と低かった。手術前に歩いていた子供が44%であったのに対し、下肢の術後調査時には80%の人が歩行していた。最近の動向としては、パミドロン酸というビスフォスフォネート製剤を使用することによって手術の適応がⅢ型の骨形成不全症にも拡大したこと、また同製剤によって手術がより早い時期にできるようになったこと、術後のギブス固定範囲・期間が短くなりリハビリが早くなったこと、手術における皮切が小さくなり出血量が減少したこと、場合によっては伸びる髄内釘を経皮的に（長い創を作らずに）挿入できるようになったこと等が挙げられた。また今後の課題としては、伸びる髄内釘の合併症の頻度を下げるこ

と、関節を開けずに髄内釘を挿入できるようにすること等が挙げられた。

②カナダ、W・G・コール

上肢の骨折や変形について。IA型では、転倒などの結果生じる通常の骨折と、突然の筋収縮で起こる剥離骨折がある。通常の骨折は、正常児と同じ様な治療を行うが、骨折を繰り返す場合は髄内釘を挿入する。剥離骨折は肘頭骨折が代表的で、これによって初めて骨形成不全症と診断される人もいる。このような骨折には、鋼線締結固定という手術が一般に必要になりますが、金具を抜く必要がないように、吸収性の材料で固定を行うことも可能である。重度の骨形成不全症では、上腕や前腕の変形や頻回の骨折がよく見られるが、これに対しては下肢と同じ様に、骨切りを行い、ステンレス製もしくはチタン製のロッドを挿入する。

③アメリカ、ジョン・P・ルビッキー

脊椎変形について。これまでの数々の報告で、脊椎変形の重症度は、骨形成不全症の重症度と相関することがわかっている。従って、サイレンスの分類は脊椎変形の予測に役に立ちます。また歯牙形成不全が側弯の発生率と関連することが報告されている。脊椎変形の治療には、経過観察、装具、手術などが含まれるが、最近の報告に、パミドロン酸の投与で全身の骨、特に脊椎の骨密度や強度が向上したというものがあり、このような治療によって今後脊椎変形の自然経過が変わる可能性がある。装具に関しては、これまで多くの報告がなされているが、脊椎変形の矯正のために肋骨や骨盤に加えられる力が、その部の変形を誘起するため、有効ではない。手術は椎体の癒合と金具の挿入によって行われますが、特に重度の骨形成不全症では、骨脆弱性ため無理な矯正は不可能である。将来的には、手術前にビスフォスフォネート製剤を使用し骨を強化することによって、金具による合併症を減らし、矯正率を高めることが期待される。

SESSION V 合併症

①カナダ、ゲラルド・モーア

骨形成不全症の神経合併症として最も重篤である頭蓋底陥入について報告。頭蓋底が扁平化し脳神経が引き延ばされることによって、難聴や嚥下障害、運動失調が起こることもある。また、歯突

起が中脳を圧迫し、水頭症になることもある。頭蓋底陥入により四肢麻痺、呼吸障害、脳神経麻痺になった49歳の症例が呈示されたが、プレートとスクリューによって頭蓋骨から第六頸椎まで後方固定を行い、その10日後に経口的歯突起切除術が行われた。術後、上肢は使えるようになった。的確な診断・手術時期の判断・手術手技を必要とする治療の難しい合併症でる。

②カナダ、ステファン・シュワルツ

骨形成不全症の歯の問題についての報告。これまでの調査で、歯牙形成不全も遺伝することがわかっている。また、骨形成不全症の重症度と歯牙形成不全の重症度は関連がないが、咬合性と骨形成不全症の重症度とはよく相関するため、口腔の問題は、歯の問題とそれ以外の問題に分けて考える必要がある。咬合不良は歯牙形成不全より頻度が高いことが示されており、その治療には歯科矯正だけでなく、頬顎異常を矯正する手術が必要となる。埋没歯、方向異常もよく報告され、骨形成不全症の永久歯は、第一と第二の臼歯がしばしば生えてこないことがある。歯牙形成不全に関しては、これが唯一の症状ということがあり、歯科診察で初めて骨形成不全症と診断されることもある。歯牙形成不全は一般に永久歯より乳歯でひどい傾向がある。色は灰色から黄褐色を呈し、年齢と共に悪化し、下側の切歯が悪くなりやすい。歯の形態は、歯根部が短く細く、髄質が狭くなる。年齢と共に、髄質の狭小化が進行する。歯の摩耗や破損は、灰色の歯より黄褐色の歯で悪化しやすく、電顕による検査で、歯のエナメル質と象牙質の間の接合に問題があることが原因があるが、接合に問題がなくても象牙質の異常によって歯の破損が起こる。また、臨床的に歯牙形成不全がなくても、骨形成不全症の歯の象牙質には顕微鏡で異常が見つかることがわかってきて、今後の更なる研究が期待される。

一般口演では、骨形成不全症でみられる下顎突出に対して、ドイツのフランケル博士が開発した取り外し可能な装置による治療についての発表（フィンランド）や、フィンランドにおける骨形成不全症の聴力障害についての調査発表が行われました。I型の骨形成不全症で聴力障害が起こることは知られているが、IVB型でも45%で聴力障害がみられた。

SESSION VI 内科的治療

①イタリア、フランコ・アントニアッチ

骨形成不全症に対する成長ホルモン療法に関する発表。I型の骨形成不全症で、骨折頻度は変わらないが、骨代謝マーカーや骨密度、身長伸びは、治療前や治療していない群よりも高かった。また、筋力、移動能力も上昇し、苦痛が減り、体格的にも脂肪に比べて筋骨格が増えた。一方、III型ではあまり効果がみられなかった。また、脊椎の変形や背部痛が増強し、治療をストップしなければならなかった例もあった。結論としては、成長ホルモンは中等度の骨形成不全症（I型・IV型）で有用な治療法と思われ、骨密度、身長、筋力、移動能力が上昇するが、動き回る分、骨折頻度は増える可能性がある事と、側弯や四肢の変形が進行する恐れがあるため、十分注意する必要がある。今後は、骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤等とどのように組み合わせ使用していくのが良いのか調査していく必要がある。

②カナダ、ホラシオ・プロットキン

骨形成不全症に対するビスフォスフォネート製剤に関する報告。演者らは、ビスフォスフォネート製剤の一種であるパミドロネートを既に140人以上の子供に使用しており、長い例は6年以上になる。最初の30人の子供に使用した結果は、骨吸収を示すマーカーが減少し、骨密度が上昇、1年の骨折回数も平均1.7回減少し、慢性の痛みや疲労が減った。また、骨折の治癒、身長伸び、骨端線には影響がなかった。特に、骨代謝回転が速い2歳以下の子供では、薬の効果が顕著のようであり、骨密度は65%から227%までの伸びがあり、1ヶ月の骨折回数は、平均2.0回から0.2回へ減った。また、骨密度だけでなく、椎体のサイズも上昇した。動物実験では、高容量でなければ、ビスフォスフォネート製剤が身長に与える影響はないようで、演者の発表でも、成長の停止はみられなかった。ビスフォスフォネート製剤に関しては、投与期間、最適な投与量・投与スケジュールは何かなど、不明な点が多いが、新しいビスフォスフォネート製剤の開発も加わり、今後の進歩が期待される。

③フランス、P・J・メウニアー

同じビスフォスフォネート製剤についての報告。アレンドロネートを、無作為に抽出した骨形成不全症の大人に投与し、偽薬を内服した人と比較して、その有効性を検討した。

一般口演でも、ビスフォスフォネート製剤の報告が続いた。結論としては、全ての報告共、ビスフォスフォネート製剤は大きな副作用もなく有効であるというもので、その使用に警笛を鳴らす人はいなかった。一般に骨代謝回転の速い年少者で、効果が高いようで、骨密度の上昇、背部痛や下肢痛の減少、移動能力の上昇が得られ、学校を欠席する日数や鎮痛剤の使用量が減少すると報告した。また、骨形成不全症モデルマウスを使った実験でも、ビスフォスフォネート製剤の投与により、骨折や脊椎の変形が減少した。しかし同時に、体重増加量や長管骨の成長量も減少したということで、ビスフォスフォネート製剤が骨に与える悪影響や長期投与による全身への副作用などについても、今後詳細に検討していく必要がある。

SESSION VII 新しい治療法

①アメリカ、エドウィン・M・ホルビッツ

骨髄移植についての報告。5人のⅢ型の子供に対し、HLAが適合した兄弟からの骨髄移植を行った。最終的に5人中4人で移植細胞が生着し、骨生検ではドナーの骨芽細胞が1.3%から2.0%みられた。移植後100日で、骨容量の上昇が得られ、また移植後6ヶ月の成長速度はそれまでより著明に伸びた。また骨折回数も減少した。合併症としては、呼吸不全や嚢胞性リンパ管腫、GVHDなどがあったが、すべて治癒した。

②アメリカ、ジョアン・C・マリーニ

異常な遺伝子だけを抑制する方法を開発・報告した。

SESSION VIII リハビリテーション

①オーストラリア、ジェニファー・オルト

ビスフォスフォネート製剤による治療を受けている子供達のリハビリテーションについて報告。この薬による治療によって、体力が増し、骨の痛みや疲労が減り、筋力が上昇することが観察された。しかし、治療を行った後でも、骨の脆弱性は残存しており骨折の危険性があること、低身長で不均衡な体は変わらないこと、関節の弛緩性は続くこと、長管骨の高度の変形や脊椎の高度の側弯にはやはり手術が必要である。今後の課題として、ビスフォスフォネート製剤によって活動性が高度に向上した子供達の骨折を予防するための方

法を開発する事、個々の子供達に適した運動プログラムを作製し、運動習慣が一生続くようにする事、特に手の関節弛緩性をうまく管理する事、変形した足部に適した装具を開発する事などが挙げられた。

一般口演では、平均7.3歳から平均11.3歳までの49人の骨形成不全症の子供の観察で、機能は向上したものの移動能力は65%で変化が見られなかったという発表（オランダ）や、平均33歳の30人に対する質問形式の調査によって、身体的なハンディキャップはあるものの、心理的・社会的には一般の人と大差ない生活を送っているという発表（アメリカ）が見られました。

SESSION IX データベース

①イギリス、レイモンド・ダルグレイシュ

骨形成不全症の遺伝子異常に関するホームページ (<http://www.le.ac.uk/genetics/collagen>) を紹介していた。これは、I型コラーゲンとⅢ型コラーゲンの、今までに報告されたすべての遺伝子異常を演者が編集し、閲覧できるようにしたホームページである。骨形成不全症に関するしているのは、I型コラーゲンですが、その構成要素である $\alpha 1$ 鎖と $\alpha 2$ 鎖を分けて、それぞれの遺伝子異常の種類や部位を知ることができるになっています。また、その異常を報告した論文の要約も参照できるようにしてあります。骨形成不全症の遺伝子の異常が初めて論文で報告されたのは1984年ですが、その報告数が増えたのは、PCR法という遺伝子異常の解析を容易にした手法が広く導入された1990年以降です。しかし最近では、遺伝子異常の報告だけでは論文として採用されなくなってきているため、その数は年々減少しています。従って今後は、論文として報告されていないものまで含めて、遺伝子異常のデータベースを充実させていくことが必要である。

②イギリス、ニコラス・J・ビショップ

今まで治療不可能と考えられていた骨形成不全症に対し、ビスフォスフォネート製剤という画期的と思われる薬が使用され始めています。しかし現在のところ、その種類・投与方法・投与量・投与期間などに関して、最適な方法はわかっていません。各国の施設がばらばらで研究するのではなく、お互いに連絡を取り合い、評価の方法などを統一し、データベース化することによって、より