

早く正確に、最適な方法にたどりつくことが可能である。現在、そのための努力が行われている。

SESSION X 成人の治療

①オーストラリア、デビット・サイレンス

骨形成不全症の子供に対しては、各施設で、治療・リハビリ・情報提供を含めた包括的な医療が行われているが、それに対し、大人に対する医療は不十分と言わざるを得ない。各科が専門分野化してしまっていることも問題の1つで、これをうまくコーディネートしてくれる、骨形成不全症に精通した、オールラウンドな医者が必要である。そして、このような医者が、人生の約4/5の期間にあたる成人期を見続けていく必要がある。成人期の問題点として以下のものを挙げていた。

骨折 思春期を過ぎても骨折がなくなることはない。動きが少なくなったり、女性では妊娠中や出産後、閉経後に、男性では50歳を過ぎると、骨折の危険性が高くなる。骨折は治癒するまでに、子供の頃に比べて約4倍の時間を要し、また偽関節となる場合もある。

関節弛緩性 指や手首の関節の緩さは大きな問題で、それを支持するための各種の工夫が必要になる。

骨粗鬆症 骨形成不全症はカルシウムの問題ではないのですが、カルシウムや蛋白の摂取量が少なければ骨粗鬆症も確実に悪化する。大人では、1日800mg から1200mg のカルシウム摂取が必要。定期的に骨密度を測ることも必要である。20歳から35-40歳位までは、3-5年に1回、35歳以降の女性、40歳以降の男性では、1年に1回測定することが奨められる。同じ施設で測定することによって、その変化がよくわかり、骨粗鬆症からくる疲労・弱さ・痛みの診断に役に立ちます。治療に関しては、明確な指針は今のところない。特にビスフォスフォネート製剤は、アレンドロネートのように胃腸障害を起こしやすい薬もあり、今後も大規模な調査が必要である。

妊娠 妊娠期間の後半と母乳を与えている期間で、母親の約6%の骨量が児に移行する。骨折を起こしたことのなかった女性も、脊椎の圧迫骨折や長管骨の骨折を起こし始める可能性がある。注意深く観察し治療を行わなければ、妊娠前の状態に戻ることができない。

閉経 最近まで閉経後の骨の減少は避けられないことと思われていましたが、現在では少なくとも4つの方法（荷重を伴う運動、女性ホルモン、女

性ホルモンの受容体調節薬、ビスフォスフォネート製剤のような骨吸収抑制薬）が考えらる。

結論としては、骨粗鬆症の予防や治療を中心にして、一般の人と同じ健康チェック、更に骨形成不全症特有の問題（睡眠時閉塞性無呼吸、頭蓋底陥入、僧帽弁機能不全、難聴など）に対する配慮が、骨形成不全症の成人の医療においては重要で、これらの知識に精通したオールラウンドな医者が求められる。

一般口演では、167人の骨形成不全症の子供の妊娠時・分娩時の状況について調査した報告（アメリカ）が行われた。妊娠時に超音波で骨形成不全症を疑われた子供は23%、殿位であった例は37%、帝王切開で出産された例は54%だった。帝王切開で出産された子供達の中で、前もって骨形成不全症と診断されていた例は16%にすぎなかったそうで、ほとんどは殿位などの産科的な異常が原因であった。帝王切開によって出産しても、骨折率や重症例（Ⅱ型）での生存日数がよくなるわけではなく、骨形成不全症だから帝王切開で出産しなければならないということはない。

以上、代表的な発表症例について報告した。今回の学会は、予想通り、遺伝子異常とビスフォスフォネート製剤に関する発表が中心であった。ビスフォスフォネート製剤に関しては、かなり期待できる薬であり、今後の更なる研究・解明によって、日本でも認可が下りれば、それをうまく利用することによって、ますます整形外科治療の成績を上げ、骨形成不全症の人々の生活の質を向上させることが可能になると思われる。遺伝子治療に関しては、その戦略は明らかになってきているが、まだまだ現実的とはいえない状況である。それでも、今回世界中の人々が、骨形成不全症の治療に高い情熱と熱意を傾けられていることがわかり、これらの人々が一致団結して今後も努力していけば、きっとその根本的な治療法が解明される日がやって来ると確信せずにはいられない。

骨系統疾患国際命名法の改訂について

研究協力者 池川 志郎 3)

1) 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターシーケンス技術開発分野

要約 骨系統疾患の分類—命名法、いわゆる国際分類が改訂された[1,2]。前回（1992年）の改訂[3,4]以来、6年ぶり4度目の改訂である。前回（1992年）の改訂では、分子生物学、分子遺伝学の進歩に対応すべく、大胆な改革、大幅な方針の転換が見られたが、今回はその流れをそのまま受け継いでいる。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[5]はそのまま引き継がれ、分類の基礎になっている。前回と同様に異骨症（Dysostoses）は分類に含まれておらず、骨軟骨異形成症（Osteochondrodysplasias）のみをあつかっている。

基本的な分類のコンセプトは、病因—”etiopathology”によるグループ化である。原因遺伝子が共通の疾患は、その遺伝子ごとにグループ化し直され、”type II collagenopathies”、”type IX collagenopathies”などのように、その分子レベルの異常が明記されている（表1）。ただし、この命名法は徹底されていない。例えば、Achondroplasia group は、FGFR3-pathiesと Diastrophic dysplasia group は、sulfate transporter disordersのように記載されるべきであろう（表1）。

Working Groupのメンバーは大幅に変わった。オリジナルメンバーは Springerのみで[6]、小児科医、分子遺伝学者の参入が目立つ。19人のメンバー中、10人が合衆国勢で、北米、西欧以外からは、豪州からの一名のみである。ある意味では、現在のこの分野の勢力分布を示しているともいえるし、今回のホストが、Los AngelesのRimoinであることにもよるのだろう。しかし、アジアを始めその他の地域が全く無視された形なのは残念である。この分野における日本の寄与、貢献は、決して少なくない。臨床面に関する多くの論文が発表され、基礎面でもムコ多糖症の遺伝子解析では、岐阜大小児科のグループは世界をリードしている。わが国からももっと積極的な発言があっべきだと思ふ。

そもそも、この国際分類は骨系統疾患の用語、疾患名の標準化のために、ヨーロッパ放射線学会を中心とする放射線科、臨床遺伝学者の小さな専門家グループにより、ひとつの試案—”A nomen-

clature”—として発表されたものである[6]。それが、時間の経過と共に次第に権威をもつようになった。時代の先見性のあるすぐれた分類で、広く受け入れられているのは確かではあるが、この国際分類の”official nomenclature”としての妥当性を批判し、”embryonic osteochondropathy”の概念のもとに、よりスリムな分類を提唱しているグループもある[7]。真の global standardとするには、より幅広い意見の交換が必須であろう。

今回の分類を一見してまず気が付くことは、chromosomal locus（染色体上の遺伝子の位置）、Gene（疾患遺伝子）、Proteinの項目の記載事項が著しく増えたことである。これらの項目の追加は、前回の改訂分類の大きな改良点のひとつであった。しかし、前回の分類では、ムコ多糖症をのぞけばほとんど空欄に近く、きたるべき病因の同定をみこしてのあくまでも形式的なものであった。しかし、ここ数年の分子遺伝学の急速な進歩を背景として骨系統疾患の遺伝子解析は目覚ましい進展をとげ、多くの疾患遺伝子が単離された。前回の分類では、ムコ多糖症の21をのぞけば、chromosomal locusが18、疾患遺伝子が9であったが、今回の分類では102のchromosomal locus、82の疾患遺伝子が記載されている。この事実ひとつからも、この国際分類の時代の科学に対する先見性が示されている。但し、Fibrodysplasia ossificans progressivaにおけるBMP4 (bone morphogenetic protein 4)のように、まだ患者において変異が同定されていない遺伝子が疾患遺伝子として含まれていることには問題が残る[8,9]。

表1. 骨系統疾患の国際分類（International nomenclature of constitutional disorders of bone）の32の疾患グループ

1. Achondroplasia group（軟骨無形成症グループ）
2. Spondylodysplastic and other perinatally lethal groups（脊椎異形成及び、その他周産期致死性グループ）
3. Metatropic dysplasia group（変容性骨異形成症グループ）
4. Short-rib dysplasia (SRP) (with or without polydactyly) group（短肋骨異形成症グループ（多指症を伴う、または伴わない））
5. Atelosteogenesis-omodysplasia group（骨不全発症一上腕骨異形成症グループ）
6. Diastrophic dysplasia group（捻曲性骨異形成症グループ）
7. Dyssegmental dysplasia group（分節異常骨異形成症グループ）
8. Type II collagenopathies（II型コラーゲン異常症）
9. Type XI collagenopathies（XI型コラーゲン異常症）
10. Other spondyloepi-(meta)-physeal [SE(M)D] dysplasias（その他の脊椎・骨端・（骨幹端）異形成症）
11. Multiple epiphyseal dysplasias & pseudoachondroplasia（多発性骨端異形成症と偽性軟骨無形成症）
12. Chondrodysplasia punctata (stippled epiphyses group)（点状軟骨異形成症（点状骨端グループ））
13. Metaphyseal dysplasias（骨幹端異形成症）
14. Spondylometaphyseal dysplasias (SMD)（脊椎・骨幹端異形成症）
15. Brachyolmia spondylodysplasias（短脊柱症・脊椎異形成症）
16. Mesomelic dysplasias（中間肢異形成症）
17. Acromelic and acromesomelic dysplasias（遠位異形成症と遠位・中間肢異形成症）
18. Dysplasias with prominent membranous bone involvement（膜性骨の病変を伴う異形成症）
19. Bent-bone dysplasia group（彎曲骨異形成症グループ）
20. Multiple dislocations with dysplasias（骨異形成を伴う多発性脱臼症候群）
21. Dysostosis multiplex group（多発性異骨症（ムコ多糖症ームコリピドーシス）グループ）
22. Osteodysplastic slender bone group（骨異形成性菲薄骨グループ）
23. Dysplasias with decreased bone density（骨密度低下を伴う骨異形成症）
24. Dysplasias with defective mineralization（石灰下障害を伴う骨異形成症）
25. Increased bone density without modification of bone shape（骨形態変化を伴わない骨密度増加）
26. Increased bone density with diaphyseal involvement（骨幹部の病変を伴う骨密度増加）
27. Increased bone density with metaphyseal involvement（骨幹端部の病変を伴う骨密度増加）
28. Neonatal severe osteosclerotic dysplasias（新生児重度骨硬化性異形成症）
29. Lethal chondrodysplasias with fragmented bones（分節化骨を伴う致死性軟骨異形成症）
30. Disorganized development of cartilaginous and fibrous components of the skeleton（骨格の軟骨及び、線維性成分の発生異常）
31. Osteolyses（骨溶解症）
32. Patella dysplasias（膝蓋骨異形成症）

次に目に付くのは全体の構成で、前回（1992年）の分類の”大項目”がなくなったことである。前回の分類では、まず全体を3つの大項目—A)管状（および扁平）骨、軸性骨格の障害、B)骨格の軟骨および線維成分の発生異常、C)特発性骨融解症—にわけ、各々の大項目を更に”グループ”に分割し、その中に各疾患が収められていた。今回の分類では、この階層化がなくなって、大項目は用いられず、全体が32の”グループ”に分割されている（表1）。

その他に目に付く点は、

- 1) いくつかの新生児致死性疾患の症例の蓄積の結果、新たに Neonatal severe osteosclerotic dysplasias と Lethal chondrodysplasias with fragmented bones のグループが追加された。小頭症と全身性骨変化を特徴とする疾患群である Osteodysplastic primordial dwarfism group の名称が Osteodysplastic slender bone group に変更された。
- 2) 骨硬化性疾患が、Increased bone density without

modification of bone shape、

Increased bone density with diaphyseal involvement、Increased bone density with metaphyseal involvement の3つのグループに細分化された。

3) 以前の分類にはあったが、前回の分類から削除された発症時期（出生時に顕性か否か）の項目が復活した。

4) 各疾患について OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) 番号が記載され、OMIM の疾患、遺伝子の database と Internet で結ばれている (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)。分類自体に対する Web site (<http://www.csmc.edu/genetics/skeldys/nomenclature.html>) も開かれている。などである。

Human Genome Project を中心とするゲノム解析は目下の急速な進展を示し、これに支えられたポジショナルクローニング (positional cloning) の技術の進歩は、疾患遺伝子単離の速度を幾何級数的に

高めた。bedsideのただひとつの患者家系、ただ一例の染色体異常から、疾患遺伝子へとアプローチすることが可能になった。ある程度の大きさの患者家系があれば、連鎖解析を用いて、疾患が” 遺伝する” という事実だけをもとに、遺伝子の染色体上の位置を決定することが可能である。また、欠失、逆位、転座などの染色体異常は、染色体上の疾患遺伝子の位置を顕微鏡レベルで指示してくれる。特に、均衡型の相互転座は疾患遺伝子の場所を pin-point で示してくれる。ごく近い将来には、ほとんどの疾患遺伝子が同定され、分子のことで骨系統疾患が語られる時代になるであろう。今回の改訂は、きたるべき時代への架け橋となるものであると考えられる。

ば、連鎖解析を用いて、疾患が” 遺伝する” という事実だけをもとに、遺伝子の染色体上の位置を決定することが可能である。また、欠失、逆位、転座などの染色体異常は、染色体上の疾患遺伝子の位置を顕微鏡レベルで指示してくれる。特に、均衡型の相互転座は疾患遺伝子の場所を pin-point で示してくれる。ごく近い将来には、ほとんどの疾患遺伝子が同定され、分子のことで骨系統疾患が語られる時代になるであろう。今回の改訂は、きたるべき時代への架け橋となるものであると考えられる。

osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva.

N Engl J Med 1996;335(8):555-61

9. Xu M, Shore EM. Mutational screening of the bone morphogenetic protein 4 gene in a family with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Orthop 1998;346:53-8

[文献]

1. International working group on constitutional diseases of bone. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Am J Med Genet 1998;79(5):376-82
2. Lachman RS. International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias (1997). Pediatr Radiol 1998;28(10):737-44
3. Spranger J. International classification of osteochondrodysplasias. The international working group on constitutional diseases of bone. Eur J Pediatr 1992;151(6):407-15
4. Beighton P, Giedion ZA, Gorlin R, Hall J, Horton B, Kozlowski K, Lachman R, Langer LO, Maroteaux P, Poznanski A, et al. International classification of osteochondrodysplasias. International working group on constitutional diseases of bone. Am J Med Genet 1992;44(2):223-9
5. Spranger J. Pattern recognition in bone dysplasias. Endocrine genetics and genetics of growth, edit. by Papadatos CJ, Bartsocas CS, Liss, new York, 1985, pp315-342
6. McKusick VA, Scott CI. A nomenclature for constitutional disorders of bone. J Bone Joint Surg [Am] 1971; 53(5): 978-986
7. Nigro N, Gomirato G. Some objections to the international nomenclature for constitutional diseases of the bone. Panminerva Med 1994; 36(1):42-3
8. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS. Overexpression of an

小児難病又は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
—北海道地区の疫学的調査—

分担研究の総括報告

分担研究者佐々木鉄人
北海道立心身障害者総合相談所所長

1. 骨系統疾患は発生頻度が少ないの加えて、多種類存在し、かつ病態が多様なため診断に難渋する。また、多くの疾患は、予防や治療法が確立していないのが現状である。骨系統疾患は周産期医療を含めた小児医療の総合的アプローチが不可欠であり、その後も長年に亘って多専門分野の医療や福祉と関わりをもつ。このような難治性疾患の場合、北海道においては、一度は大学病院を受診する頻度が高い。

疫学的調査の一環として、北海道の3大学病院の1つである札幌医科大学における骨系統疾患患者の受診状況を調べた。1995年1月から1999年12月の5年間に受診した患者の分類、数、性、初診年齢、診療期間などを検討した。全科に対する整形外科の受診率も検討した。A. 管状骨軸性骨格の障害：受診したのは全科で39例であった。男17人、女22人であり、初診時平均年齢は5.2才であった。平均診療期間は2.9年であった。分類別では、骨形成不全症が12人、軟骨無形成症が7人等であった。整形外科への受診は33人（85%）であった。整形外科への受診率が低いのは、酸性ムコ多糖症、低リン血症性くる病、鎖骨・頭蓋異形成症などであった。B. 骨格の軟骨性および線維性成分の発生異常：全科で受診したのは41人であった。男26人、女15人であり、初診時平均年齢は19.6才であった。平均診療期間は2.8年であった。分類別では、多発性軟骨性外骨腫症が28人、線維性骨異形成症10人等であった。これらのうち37例（90%）は整形外科を受診しており、他科だけの受診者は線維性骨異形成症4例のみであった。C. 特発性骨溶解症：生後8カ月の男児1例のみである。5才の現在まで整形外科で経過観察している。

D. その他の骨系統疾患および類似疾患：受診したのは全科で140人であった。疾患別では、短指（趾）症が19人、神経線維腫症が91人、くる病が30人であった。整形外科を受診したのは、短指（趾）症が16人（84%）と高率であったが、神経線維腫症が18人（20%）、くる病が4人（13%）と低率であった。

ある期間で見れば、骨系統疾患は必ずしも整形外科を経ていない。初診時年齢からみて、他の病院からの紹介が大部分を占めている。一方、大学病院での平均診療期間は短く、他の医療機関へ移っている可能性が高い。発生率をはじめ、病態、治療・リハビリテーションの実態や効果を把握するためには、登録制度の普及などを含めた全科的な取り組みが必要である。また、関連病院との情報交換不可欠と思われる。

2. 以上の骨系統疾患の中で非常に稀で、かつ、興味ある2症例について臨床経過を報告した。1例は特発性足根手根骨溶解症と思われる例である。生後8カ月時に屈指変形を主訴として初診し、3歳より誘因なく手根骨の不整、尺骨遠位端および近位端の溶解が見られ進行している。腎障害はない。本邦では、まだ8例しか報告されていない稀な症例である。他の1例は、これまで報告を見ない軟骨無形成症（遺伝子診断にて確定）性小人症の右脛骨近位に線維性骨異形成症を合併した症例である。10歳時に病変部の搔爬と骨移植を施行した。その後、右脛骨近位（病巣より近位と思われる部位）にて2回にわたり骨延長術を行い、右脛骨全体で215mmの延長が達成された。しかし、線維性骨異形成病変の再発と拡大をきたした。19歳時に、再度病巣搔爬と骨移植を施行し、経過観察中である。線維性骨異形成病変部での骨延長は慎重でなければならないことが示唆された。

3. 以上の骨系統疾患の中で、骨形成不全症の4症例に対して矯正骨切り術・rod髄内固定による外科的治療とビスフォスフォネートによる薬物療法の併用を試み、血液生化学的、X線学的、DXAによる骨塩量の分布等から評価した。大腿骨の皮質骨幅は増大し、かつ、全身の骨塩量の増加が認められた。3例において血中ALPおよび血中Caは不変であり、2例においては尿中Caの排泄低下を確認できた。薬物投与によって臨床上問題になるような副作用は起なかった。骨形成不全症に対するビスフォスフォネート療法は欧米を中心に普及してきたが、本邦での報告は少ない。今回の治療経験からもビスフォスフォネート療法は骨形成不全症の有力な治療手段として期待もてる。

4. 上記とは別のシリーズにおいて、骨系統疾患が原因の障害者の障害状態と福祉制度の活用状況を調査した。過去10年間に、福祉制度活用のために道立身体障害者更生相談所を利用した37人(平均年齢41.4才)を対象とした。手帳の障害程度は1、2級で81%を占めており、特に、軟骨無形成症では85%が、骨形成不全症100%が重度の障害者であった。利用内容は身体障害者施設入所の相談・判定が35%、更生医療の判定が3%、補装具の相談・判定が84%等であった。更生相談所を利用した骨系統疾患が原因の障害者は、二次障害や合併症のため重度者が多く、他の原因にもとづく障害者に比べて重度者施設への入所や車椅子を中心とした補装具の給付を求めた相談・判定の率が明らかに高かった。

骨系統疾患が原因の障害者—障害の状態と福祉制度の活用状況

分担研究者 佐々木鉄人 北海道立心身障害者総合相談所所長

要約 過去10年間に、福祉制度の活用ために道立身体障害者更生相談所を利用した骨系統疾患が原因の身体障害者を対象に障害の状態および利用内容を検討した。対象症例は37人（男性19人、女性18人）で、平均年齢は41.4歳である。原疾患はAchondroplasiaが13人、Osteogenesis Imperfectaが10人、その他の小人症が6人、その他の骨系統疾患が8人である。身障手帳の等級は、1級38%、2級43%、3級以下19%となっており、1、2級の重度障害者が多くを占めた。骨・関節以外の二次障害や部分症の合併が18人（49%）に認められた。分類別で障害度をみると、Achondroplasiaでは85%が、Osteogenesis Imperfectaでは100%が重度障害者であった。これら両疾患の全例23人が下肢の機能障害を有し、そのうちの20人が車椅子による移動であった。特に、Achondroplasiaの13人中8人が脊柱管狭窄症による両下肢の対麻痺を伴っていた。当相談所を利用した内容は、身障者施設入所の相談・判定が13人（35%）、更生医療判定が1人（3%）、補装具の相談・判定が31人（84%）であった。身障者更生援護施設入所の判定結果は、身障者療護施設が6人、重度身障者更生施設が1人、身障者重度授産および授産が6人であった。これら13人のうち9人は在宅から施設への入所希望であった。補装具の給付希望は多く、特に、車椅子の給付に関する相談・判定件数は26人（70%）、35件と多かった。更生相談所を利用した骨系統疾患が原因の身体障害者は、合併症や二次障害により障害は明らかに重度化していた。福祉制度活用のために、他の障害者に比べて重度の身障者施設への入所や車椅子を中心とした補装具の給付等を求めた相談・判定の率が他の原因にもとづく障害者より明らかに高かった。

はじめに

骨系統疾患は骨・軟骨形成や発育の異常を呈し、多くは全身性の骨格構造に形態異常をきたす。先天性または後天性に発症するが、若年時に病名診断や障害認定がなされて、そのままになっていることが多い。本疾患の多くは、根本治療がないため年長になど四肢体幹の変形や機能障害が進行したり、二次障害が生じて重度化することがある。また、部分症が新しく発現することもある。しかし、骨系統疾患の発生率、障害の状況からみた予後、身体障害者福祉制度の活用状況などに関するまとまった報告は少ない。

今回、骨系統疾患患者が年長になった後の障害の状態を観察した。また、それらの障害者が身体障害者更生相談所を通して福祉制度をどのように活用しているかを検討した。

症例および方法

対象症例は、過去10年間に身体障害者更生相談所の機能を有する道立心身障害者総合相談

所（以下、当相談所）を利用した37人である。男性19人、女性18人である。年齢は、12歳から62歳、平均で41.4歳である。原疾患は、Achondroplasia(以下、Achondro)13人、Osteogenesis Imperfecta(以下、OI)10人、その他の小人症6人（Morquio病2人、先天性脊椎・骨端異形成症2人、多発性骨端異形成症1人、不明1人）、Rachitis 5人、Recklinghausen病2人、大理石病1人である。

以上の症例について、保存してある記録から障害の状態、生活の場、一般就労の有無、当相談所の相談・判定業務の利用内容を調査し、福祉制度の活用状況を検討した。

結果

A. 障害の状態について

1. 障害程度：全症例の身体障害者手帳の等級は、1級14人（38%）、2級16人（43%）、3級3人（8%）、4・5級4人（1

1%)であった。1、2級を合わせると81%になり、重度の障害者が多くを占めた。疾患別では、Achondroは13人中1級が2人(15%)、2級が9人(70%)、3級が2人(15%)であり、2級が最も多かった。01は10人中1級が8人(75%)、2級が2人(25%)と、全てが重度例であった。その他の小人症は、1級が3人、2級が2人、3級が1人であった。

2. 肢体障害の部位：両下肢機能障害が41%と最も多かった。続いて、両下肢・体幹機能障害の22%、両上・下肢機能障害および両上・下肢・体幹機能障害がそれぞれ16%、その他の部位の障害が5%であった。Achondroおよび01は全例とも両下肢障害を伴っており、移動に困難をきたしていた。

3. 二次障害・部分症：麻痺が11人に合併していた。両下肢の対麻痺が8人、四肢麻痺が2人、片麻痺が1人であった。両下肢対麻痺の8人は、全てAchondroの例で、脊柱管狭窄症による二次障害であった。骨・関節以外の部分症としては、精神遅滞が5例、難聴が3例、その他の合併症が4例にみられた。全体で、18人(49%)に22の障害を合併していた。

4. 身長・体重：Achondroおよび01についてのみ調査した。Achondroの身長は、男性が8人の平均で126.9cm(120~135cm)、女性が3人の平均で117.3cm(122、117、113cm)であった。体重は、男性が7人の平均で57.7kg(45~91kg)、女性が2人の平均で51kg(49、53kg)であった。男女9人についてBMI値を算出すると、全例が25以上の肥満の状態であった(9人の平均BMI値は32.7)。01の身長は、男性が5人の平均で119.0cm(100~120cm)、女性が5人の平均で109.6cm(88~138cm)であった。体重は、男性が5人の平均で32.6kg(24~43kg)、女性が5人の平均で27.6kg(18~40kg)であった。男女10人についてBMI値を算出すると、25以上の肥満は4人、18.5以下のいるそうは3人、残りの3人は正常の範囲であった。

B. 生活の場、職業の有無

当相談所を利用した時点での生活の場は、在宅が最も多く19人であった。続いて施設入所が9人、入院が7人、その他が2人であった。施設の種類の、身体障害者療護施設が4人、重度身体障害者更生援護施設が1人、身体障害者

重度授産および授産施設が4人、重症心身障害児施設1人であった。一般の職業に就いていたのは01の3人のみで、全て在宅生活者であった。

C. 相談所の利用内容

1. 施設入所のための相談・判定

施設入所を希望して相談・判定を受けたのは13人(35%)であった。入所判定で『適』となった結果の内訳は、身体障害者療護施設が6人、重度身体障害者更生援護施設が1人、身体障害者重度授産が1人、身体障害者授産が5人(通所2人を含む)であった。在宅からの入所は9人(うち2人は通所)であり、残りは病院、学校、その他の施設からの入所であった。

2. 更生医療の判定

更生医療の判定を希望したのは1人(3%)のみであった。Recklinghausen病による脊柱側彎変形に対する脊柱固定術のために申請したもので、『適』の判定結果であった。

3. 補装具給付に関する相談・判定

補装具給付を求めて相談・判定を受けたのは31人(84%)、49件と多かった。補装具の種類では、車椅子が最も多く26人(70%)であり、判定件数は35件(35台)であった。車椅子の機種別では、普通型が18件、電動型が9件、介護型が2件、スポーツ型が3件、その他が3件であった。四肢体幹の機能障害や変形が著しいため、通常の判定では対応困難な例12人は専門性の高いシーティングクリニックの場で判定された。車椅子の判定頻度を疾患別からみると、Achondroが13人中11人(85%)で13件、01が10人中9人(90%)で12件、その他の疾患が14人中6人(43%)で10件であった。

その他の補装具の判定例は9人、14件であった。内訳は、下肢装具が6人で10件(長下肢装具1件、短下肢装具3件、靴型装具5件、足底装具1件)、歩行器が2人で2件、その他が1人で2件であった。

考察

当相談所は身体障害者更生相談所としての機能を有する。北海道に在住(札幌市を除く)する身体障害者の要望があれば、福祉、医療、労働、その他の障害に関する相談および施設入所、補装具給付、更生医療、その他の判定、さらにリハビリテーションの指導・基礎的訓練などを行っている。従って、身体障害者は一生の間に

当相談所を利用すること機会は多い。今回の骨系統疾患が原因で障害をもった37人は、同じ期間に当相談所を利用した身体障害者57876人の0.6%に相当する¹⁾・⁴⁾。利用者が少ないのは、障害程度が軽く福祉制度の活用を必要としないのか、または、骨系統疾患患者そのものが少いためなのか判断としない。結論は発生頻度や予後に関する疫学調査の結果をま待たなければならない。

障害程度をみると、対象の81%が1、2級の重度障害者であった。特に、01では1級が75%、2級が25%と全例とも車椅子移動の重度障害者であった。城らの01148人に対するアンケート調査では、平均年齢22.3才で、1級が59人(40%)、2級が51人(34%)と重度例が74%を占めるとし、移動能からみると、車椅子使用レベル・寝たきりが60%としている。一方、手帳なしや3・4級の軽度の障害者も30人(20%)存在するとを報告している²⁾。河野らの0119人の調査では、平均年齢12才で、58%伝い歩き以下の重度例であり、37%は独歩可能であったと報告している⁵⁾。01の機能的予後は、経年的に重度例と軽度例に分かれていき、重度群のみが車椅子の給付や施設入所などの福祉制度を活用するために更生相談所を利用したものと思われる。

骨系統疾患は骨病変が多発性であったり、他の組織や臓器に病変が生じていることが多い。若年時に認められなくても年長になった発現することがある。また、骨病変も経年的に種々程度に変化し、二次障害を惹起することがある。今回の症例で、骨関節以外の二次障害や疾患の部分症が、主要なものだけでも18人に22の障害が合併していた。そのために、障害程度が重度化している例もみられた。麻痺の合併が11人にみられたが、その中の8人はAchondroの例である。脊柱管狭窄症によって両麻痺をきたしたもので、全例とも車椅子による移動を余儀なくされていた。麻痺の合併の無い例を加えたAchondro全体でも、85%の例は車椅子による移動であった。城らは、成人のAchondro例38人(20才代23名、30才代11名、40才代4名)をアンケート調査して、歩行に困らないが47%、時に困るが45%、常に困るが5%としている³⁾。今回の対象者の障害度は城らの報告結果より明らかに重度である。これは、今回の対象者の平均年齢は48才であり、

骨関節の変性変化に加えて両麻痺の合併が障害を重度化したものと思われる。また、Achondro例の肥満度をBMI値から算出すると、調査可能であった9人全例が指数25以上(平均32.7)の肥満であった。このような体形も障害の重度化に関与するものと思われる。

当相談所の利用内容では、施設入所の相談・判定を希望した例は13人、36%であった。判定結果は全員が施設活用「可」となった。内訳をみると、最重度者が入所する身体障害者療護施設が13人中6人(46%)と最も多かった。同時期の過去10年間で当相談所を利用した身体障害者は57876人であるが、その中で施設活用の相談・判定を希望し、「可」となった障害者は3374人、6%にすぎない。また、施設種別で身体障害者療護施設と判定されたのは、10年間の平均で33%であった¹⁾・⁴⁾。骨系統疾患を原因とした身体障害者は他の疾患が原因の身体障害者より施設入所する率は高く、かつ、最重度の施設に入所する率が明らかに高かった。

生活の場は、当相談所を利用する時点で19人(51%)が在宅生活をしていたが、判定によって7人が施設に移ることになったので、在宅者は全体で12人(32%)に減少することになる。一方、身体障害者更生援護施設への入所者は9人から22人(59%)に増加することになる。特に、最重度の身体障害者療護施設には10人(全体の28%)が入所することになる。最近、障害者は障害が重度でも在宅生活を志向する中、北海道においては、他の都府県より施設入所を希望する率が高い傾向にある。今回の対象となった骨系統疾患が原因による障害者の施設入所率は著しく高かった。

補装具の給付を希望して相談・判定を受けたのは31人(84%)、49件と多かった。その中でも車椅子を希望した例は26人(全対象者の70%)と多かった。1人に複数の車椅子を給付することがあるので、件数としては35件(全対象者37人に対して95%に相当)にのぼる。同時期の過去10年間で、車椅子給付の判定を受けた件数16555件(全身体障害者57876人に対して33%に相当)¹⁾・⁴⁾に比べて、明らかに高い給付率である。骨系統疾患による障害程度、特に下肢機能が重度であることを示している。車椅子の機種別からみると、自操式普通型が18件(51%)と最も多

いものの、電動式も9件(26%)とかなり高い頻度で給付されていた。下肢の障害に加えて上肢の機能障害も併せもっているためと思われる。当相談所では、重度障害者に良好な座位環境を提供するために各種専門職から構成された座位保持外来を行っている。今回の症例においても、12人は通常の判定では対応が困難なため、座位保持外来の場で判定を受け、指導、訓練を受けた。

おわりに

当相談所を利用した骨系統疾患が原因の障害者は他の原因による身体障害者に比べて少なかった。しかし、利用した障害者は予想外に重度例の比率が高かった。これは骨系統疾患が原因の障害者は早期に加齢によって障害の重度化をきたすのか、偶然に、今回の対象症例が重度者が多かったのか、骨系統疾患の発生率や予後が不明な現時点では結論を出せない。福祉制度活用のために、身体障害者更生援護施設、特に最重度者のための療護施設への入所を希望した相談・判定や車椅子を主体とした補装具の給付を求めた相談・判定の率が他の原因にもとずいた障害者より明らかに高率であった。

参考文献

- 1) 事業概要. 北海道立心身障害者総合相談所. 平成10年度
- 2) 城良二ほか：骨形成不全症患者アンケート調査. 平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書. p143-146
- 3) 城良二ほか：軟骨無形成症患者アンケート調査. 平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業) 報告書. p147-153
- 4) 事業概要. 北海道立心身障害者総合相談所. 平成5年度
- 5) 河野洋一ほか：骨形成不全症の独歩能力. 第2回骨系統疾患研究記録集. p77-83、平成3年

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

研究協力者 嶋田文男1)、松山敏勝1)

分担研究者 佐々木鉄人2)

1)札幌肢体不自由児総合療育センター、整形外科

2)北海道立心身障害者総合相談所所長

要旨 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート療法は欧米を中心に普及してきたが、本邦での報告は少ない。今回、骨形成不全症の4症例に対して外科的治療とビスフォスフォネートによる薬物療法の併用を試み、血液生化学的、X線学的、DXAによる骨塩量の分布等から評価した。大腿骨の皮質骨幅は増大した。全身の骨塩量の増加が認められた。3例において血中ALPおよび血中Caは不変であり、2例においては尿中Caの排泄低下を確認できた。一方、薬物投与によって問題になるような副作用は起らなかった。今回の治療経験からも、ビスフォスフォネート療法は骨形成不全症の有力な治療手段として期待がもてる。

緒言

骨形成不全症(OGI)は、骨量減少、頻回な骨折、そしてそれに伴う骨の彎曲変形や偽関節を特徴とするI型コラーゲン遺伝子の異常である。近年、OGIの遺伝子変異がわかり、病度との相関や、その病態の解析は目覚ましい。しかし、疾患に対する治療に関しては、彎曲に対する矯正骨切り術と髓内釘固定による外科的治療は荷重骨再建に有効性を認めるものの、易骨折性そのものの改善を期待する治療はいまだ確立した治療法がないのが現状である。近年、骨吸収抑制剤としてのビスフォスフォネートによるOGIに対する良好な骨量改善の報告がされるようになってきた^{1,8)}。1997年より、われわれもOGIの4症例に対して、矯正骨切り術とBailey-Dubow rodによる外科的治療と合わせてビスフォスフォネートによる薬物治療を行い、良好な骨量の改善と長管骨横径増大を経験している。今回、われわれのビスフォスフォネート治療のプロトコール、血液生化学的特徴、およびX線評価を中心に文献的考察とDXA法による骨塩量、体組成への効果を加えて報告する。

対象および方法

対象は、骨形成不全の4例で、表1に示すとおりである。

表1:症例の内訳

症例1 Si11ence IA型 3歳6ヵ月一男児

症例2 Si11ence IA型 4歳3ヵ月一女児

症例3 Si11ence III型 12歳一女児

症例4 Si11ence IA型 7歳5ヵ月一男児

われわれが使用したビスフォスフォネートは、パミドロネート(商品名アレディア)である。パミドロネートの使用量は、1mg/kgの投与量を月1回静脈内投与し、6ヵ月間継続投与した。投与終了後の6ヵ月間はパミドロネートを投与せず、1年間で6mg/kgを投与した。初回投与開始後1年経過したのち、2回目の投与を開始した。調査項目は、1.X線での大腿骨皮質骨の幅、2.Dual energy X-ray absorptiometry(以下、DXA)による骨塩量(以下、BMD)、3.生化学検査データ、4.副作用などである。大腿骨皮質骨の幅の計測方法は、大腿骨正面X線像で大腿骨最狭部の皮質骨の幅を内側および外側で計測した。骨塩量の評価は、QDR4500(Hologic,Waltham,MA,USA)を使用し、頭部、体幹、上肢骨、下肢骨、および全身骨のBMDを計測した。生化学検査データは、血中アルカリフォスファターゼ(以下、血中ALP)、血中カルシウム濃度(以下、血中Ca)を計測した。また、症例3と症例4では、尿中カルシウム濃度(以下、尿中Ca)、尿中デオキシピリジノリン(以下、尿中Dpd)の計測も行った。

た。症例4に関しては、さらに血中のカルシトニン、オステオカルシン、およびビタミンDなどの濃度も計測した。

結果

1.大腿骨皮質骨の幅

4例8部位の評価では、表2に示すように内側および外側の幅とも、ビスフォスフォネート投与前に比べ、投与後では明らかに増加しており、皮質骨の幅は平均70.6%増加していた。

2.DXAによるBMD

頭部のBMDは、症例2を除く全ての症例で投与前に比べ、明らかにBMDが増加し、平均10%の増加を認めた(図1-A)。脊椎を含む体幹のBMDは、症例4を除く全ての症例で増加し、平均10.1%の増加の増加を認めた(図1-B)。上肢のBMDは全例で、ビスフォスフォネート投与後増加し、平均10.7%の増加を認めた(図1-C)。下肢のBMDは、症例1を除く全ての症例で増加し、平均8.5%の増加を認めた(図1-D)。全身の骨のBMDは、全ての症例で増加しており、平均9.3%の増加を認めた(図1-E)。

3.生化学検査

(1)血中ALP

症例1では、ビスフォスフォネート投与前値579IU/l、投与開始後6ヵ月値533IU/lと投与期間中に軽度の増加傾向を認めるも、大きな変動を認めていなかった。症例2では、ビスフォスフォネート投与前値1163IU/l、投与開始後6ヵ月値1394IU/lと投与期間中に軽度の増加傾向を認めた。症例3では、ビスフォスフォネート投与前値949IU/l、投与開始後6ヵ月値866IU/lと大きな変動を認めていなかった。症例4では、ビスフォスフォネート投与前値637U/l、投与開始後6ヵ月値397IU/lであるが、投与期間中大きな変動を認めていなかった。したがって、4例中3例で血中ALPは、投与前値と比べ投与開始後6ヵ月値の変動を認めていない(図2)。

(2)血中Ca

図3に示すように、症例1,2、および3では、ビスフォスフォネート投与前および投与後において、血中Caは変動してなかった。症例4では、ビスフォスフォネート投与前

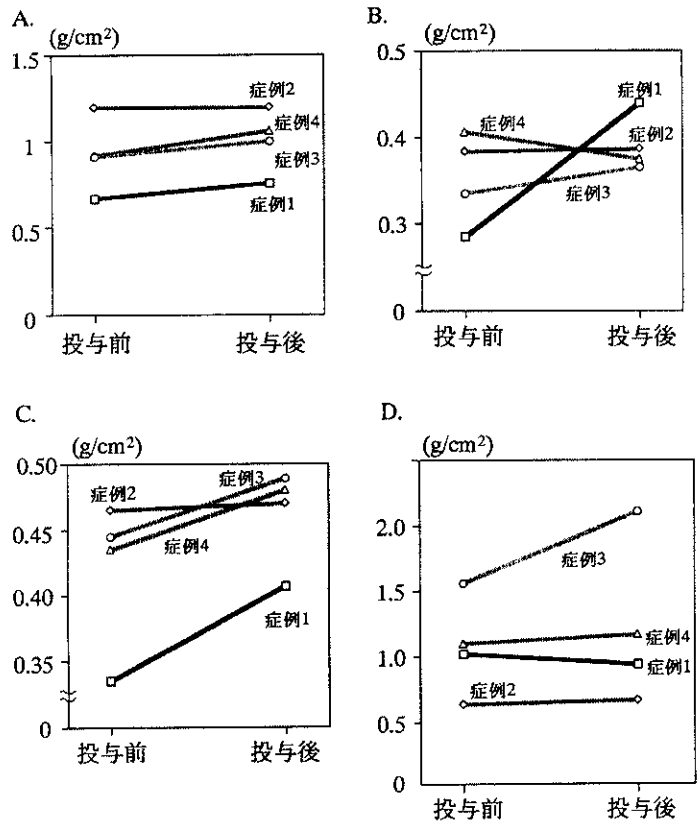


図1：ビスフォスフォネート投与前後の各部位のBMD
A.頭部、B.体幹、C.上肢、D.下肢

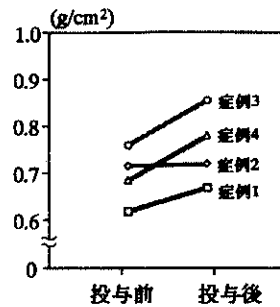


図2：ビスフォスフォネート投与前後の全身のBMD。

表2：ビスフォスフォネート投与前後の大腿骨皮質骨の幅（単位：mm）

	右				左			
	内側		外側		内側		外側	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
症例1	2.0	3.0	2.0	3.0	2.0	3.0	2.0	3.0
症例2	2.5	2.5	3.0	3.0	2.5	2.5	3.0	3.0
症例3	3.5	4.5	4.0	4.0	3.8	4.0	4.5	4.5
症例4	0.8	2.0	0.7	2.5	0.8	2.0	0.8	4.0

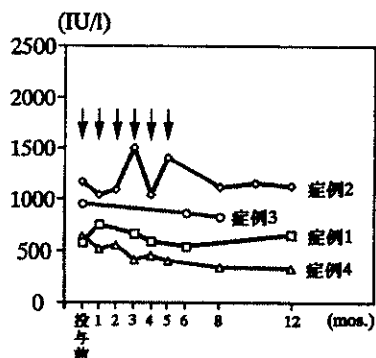


図3：ビスフォスフォネート投与前後の血中ALPの

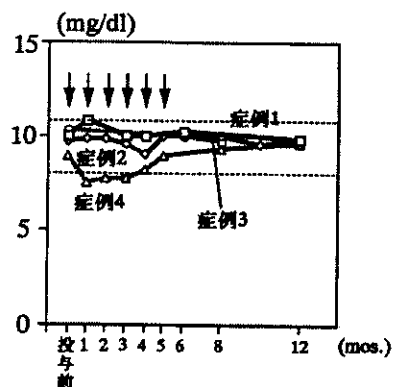


図4：ビスフォスフォネート投与前後の血中Caの変化

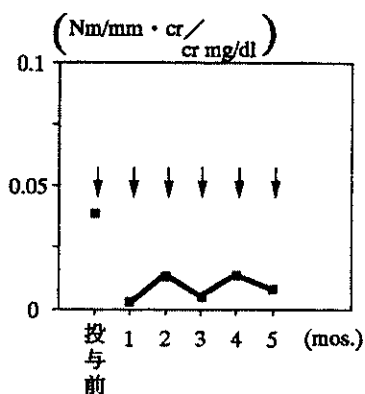


図5：ビスフォスフォネート投与前後の尿中Caの変化

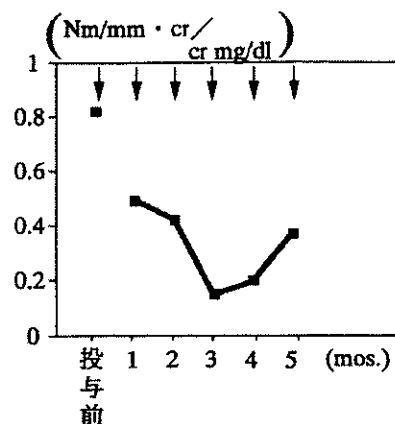


図6：ビスフォスフォネート投与前後の尿中デオキシピリジノリン

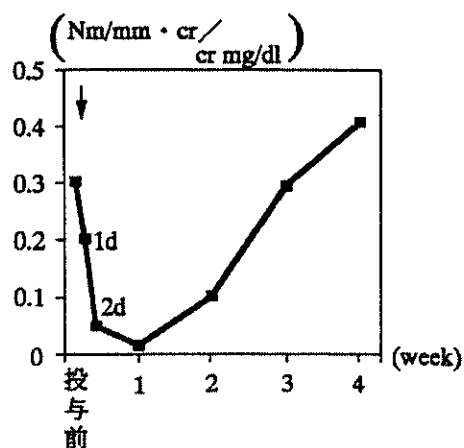


図7：ビスフォスフォネート投与前および投与後1ヵ月以内の尿中Caの変化

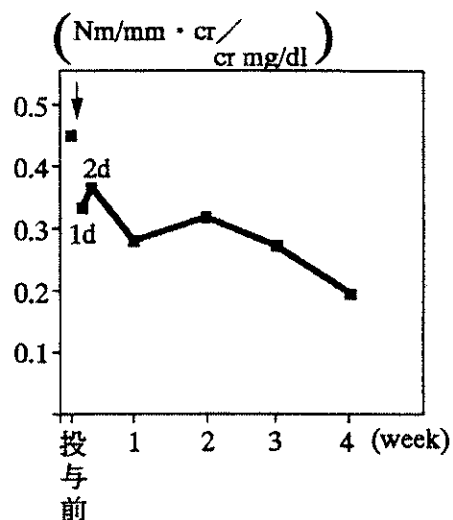


図8：ビスフォスフォネート投与前および投与後1ヵ月以内の尿中Dpdの変化

8.2mg/dlで、投与開始後1ヵ月で7.5mg/dlと最小値を示し、その後、徐々に値が回復していた。

(3)血中オステオカルシン、血中カルシトニン、尿中Ca、尿中Dpd、およびビタミンD

症例4のオステオカルシン濃度は、投与前値26ng/ml、投与後3週間で28ng/mlと不変であった。血中のカルシトニン濃度は、ビスフォスフォネート投与前値32pg/ml、投与後3週間で22pg/mlと低下していた。症例3の尿中Ca値はビスフォスフォネート投与前0.042mg/dl/cr mg/dlに対し、投与開始後1ヵ月で0.002mg/dl/cr mg/dlまで低下した。その後、投与開始後6ヵ月まで低値を示したままであった(図4)。尿中Dpdはビスフォスフォネート投与前0.82Nm/mm*cr/cr mg/dlに対し、投与開始後3ヵ月で0.14Nm/mm*cr/cr mg/dlと低下していた(図5)。症例4では、ビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内の尿中Ca、尿中Dpdを調べた。尿中Caは、投与前0.3Nm/mm*cr/cr mg/dlに対し、投与後1週間で0.014Nm/mm*cr/cr mg/dlと最小値を示した(図6)。投与後3週間で0.29Nm/mm*cr/cr mg/dlと投与前値まで回復していた。症例4の尿中Dpdはビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内では、投与前値0.45Nm/mm*cr/cr mg/dlに対し、投与後4週間で0.21Nm/mm*cr/cr mg/dlと最小値を示した(図7)。また、ビタミンD濃度は投与前値43.2に対し、投与後3週間で57.8と増加を示した。

4.副作用

4例で36回投与中、3回の嘔気を認めた。また、2日間にわたる38℃以上の発熱を認めたのは36回投与中3回であった。その他の主たる副作用を認めていない。

考察

今回の結果からわかるように、大腿骨では皮質骨の幅が増大し、BMDでは、ビスフォスフォネート投与後に明かに全身の骨のBMDが増加していた。西山ら⁹⁾によると、健常児BMD増加率は、女児では11歳をピークとして、6ヵ月間に最大値0.04g/cm²を認め、男児では12歳から14歳までをピークとして、6ヵ月間に最大値0.036g/cm²と報告している。著者らのBMD増加率は、症例1が0.086g/cm²、症例2が0.077g/cm²、症例3では0.135g/cm²、症例4

では0.121g/cm²と著しく増加していた。ビスフォスフォネート投与後、健常児のピークとなる思春期の最大値の2倍から4倍のBMD増加率を示していた。したがって、ビスフォスフォネート投与が皮質骨の幅の増大および骨塩量増加という好影響を与えていると考えた。血中ALPおよび血中Caは、4例中3例でビスフォスフォネート投与中および投与後に変動はなく、骨芽細胞の機能には変化がなかったと推察した。症例3においては、ビスフォスフォネート投与後に尿中Caおよび尿中Dpdが低下していた。したがって、体内の骨吸収が抑制され、尿中のカルシウム排泄も抑制されていると推察した。症例4におけるビスフォスフォネート投与後1ヵ月以内の尿中Caと尿中Dpdの変動には時相差を認めていた。これは、カルシウムは速効性に骨抑制の示標となるが、デオキシピリジノリンへの効果は尿中に排泄されるまで4週間程度の時間がかかる。この理由は、カルシウムはイオンチャンネルを介して、早期に変動するが、デオキシピリジノリンは破骨細胞などの貧食を介して代謝されるために時間を要すると推察した。また、その他の生化学マーカーをみると、カルシトニンが投与前に比べて低下し、ビタミンDは投与後増加していました。したがって、全身のカルシトニンに対しては負のフィードバック、ビタミンDに対しては正のフィードバックとして働いていると考えた。これらの結果から、ビスフォスフォネート投与により、血中アルカリフォスファターゼは一定で、骨形成には抑制がかからず、一方、尿中デオキシピリジノリンおよび尿中カルシウムが低下し、骨吸収が抑制され、皮質骨幅の増大、骨量増加をもたらしたと考えた。一方、今回の短期間の観察では副作用の発現頻度は、少ないが、今後、長期的にも注意深く観察する予定である。

結語

骨形成不全症の4例にビスフォスフォネート使用し、その評価について検討した。

1.大腿骨の皮質骨幅が増大した。2.全身の各部位でBMDの増加がみられた。3.血中ALP、血中Caは、4例中3例で不変であった。4.症例3,4で尿中デオキシピリジノリン、尿中Caの排泄低下を確認した。5.副作用は、36回投与で3回に嘔気、発熱がみられたが、主たる異常はなかった。したがって、ビスフォスフォネートの

周期治療は、大腿骨皮質骨幅増大、BMD増加に有効である。

参考文献

- 1.大場美奈子、五十嵐 裕、根東義明他.APD ([3-amino-1-hydroxypropylidene] -1,1-bisphosphate,pamidronate)が奏功した骨形成不全の女児例. 小児内科.25:929-933.1993.
- 2.高柳直巳、我妻嘉孝、五十嵐 裕他. 骨形成不全I型の1家系3人に対するAPD([3-amino-1-hydroxypropylidene] -1,1-bisphosphate,pamidronate)の静注療法. 小児臨床.49:529-533.1996.
- 3.Devogelaer J.P., Malghem J., Maldague B.,et al. Cyclical intermittent therapy with APD in a child with evidence of fading away of the oldest radio-opaque metaphyseal bands. Rev Rhum Mal Osteo Artic. 59: 525,1992.
- 4.Kodama H.,Kubata K.,Iizuka T.et al. Pamidronate treatment vs combined treatment of pamidronate and growth hormone in a patient with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Metab.14(2):114,1996.
- 5.Brumsen C.,Hamdy A.T.N.,Papapoulos S.E.Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with Severe Osteogenesis. Medicine.76:266-283, 1997.
- 6.Glorieux F.H.,Bishop N.J.,Plotkin H.et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Eng J Med. 339:947-952.1998.
- 7.小野妙子、守分 正、二瓶健次他：骨形成不全の薬物治療.第10回骨系統疾患研究会記録集 .48-54, 1999.
- 8.Bembi B., Parma A.,Bottega M.,etal. J Pediatr. 131: 622-625,1997.
- 9.西山宗六、木脇弘二、井本岳秋他. 日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移. 日本小児科学会誌.103:1131-1138, 1999.

特発性足根手根骨溶解症の1例

研究協力者 倉田佳明・倉修治 札幌医科大学、整形外科
分担研究者 佐々木鉄人 北海道立心身障害者総合相談所所長

要約 本邦では、まだ8例しか報告されていない稀な症例の臨床経過を観察した。生後8カ月時に屈指変形を主訴として初診し、3歳より誘因なく手根骨の不整、尺骨遠位端および近位端の溶解が見られ進行している。本例は散発性に発生した特発性足根手根骨溶解症と思われる。今後、腎障害の併発が懸念されるので注意深い経過観察が必要である。

特発性足根手根骨溶解症は、幼児期に誘因がなく、手根・足根骨に初発し、進行すると中手骨や橈尺骨、肘関節などに、特発性に骨溶解を生じる稀な疾患である。散発的に発症するもの、常染色体優性遺伝型を示すもの、常染色体劣性遺伝型を示すものがある。また腎障害を併発し、悪性の経過をたどるものも存在する。今回我々は、特発性足根手根骨溶解症の1例を経験したので、その臨床経過に、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】

5歳男児。

主訴：両手関節・両膝関節・右肘関節の運動時痛と変形。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：歯牙のエナメル質形成不全。

経過：妊娠中、出生時に異常はなかったが、出生後より手指を開くことがなく、8カ月時に屈指変形を主訴に当科初診し、装具療法を開始した。1歳半より誘因なく両手関節・両膝関節・右母趾MP関節・右肘関節の腫脹・運動時痛が出現し、その後各関節の変形も徐々に見られるようになった。腎機能を含め、血液検査所見では特に異常なかった。

手関節

生後数カ月より右第3指、左第3～5指の屈指変形がみられ、1歳6ヶ月で両手関節の腫脹、運動時

痛が出現した。現在、手関節の腫脹はないが、運動時痛と尺側偏位、および掌屈右20°左60°、背屈右75°左45°の可動域制限が認められる（Fig. 1）。また牽引により手関節が弾力性に延長される、telescoping signを認める。X線上、疼痛・腫脹が見られた1歳6カ月時には異常を認めないが、3歳時から手根骨の不整、尺骨遠位端の溶解が見られ、徐々に進行して現在に至っている。現在、年齢相応の手根骨の出現が認められるが、手根骨辺縁の不整像、橈尺骨・中手骨間の狭小化、尺骨遠位端の溶解、手関節尺側偏位が見られる（Fig. 2）。

足部

右母趾MP関節の疼痛を認め、X線像では、同関節の破壊像が見られるが、足根骨に異常は見られない。左側には異常を認めない。

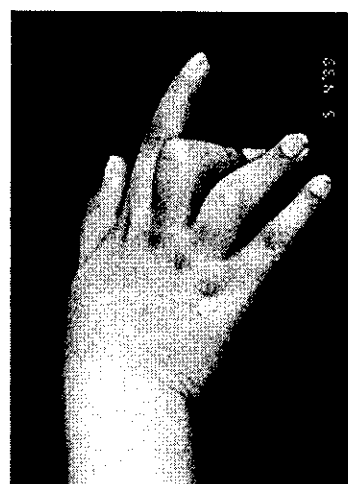


Fig. 1 右手（5歳時）

膝関節

両膝に運動時痛と、伸展右-45° 左-40° の屈曲拘縮を認める。X線像では、臨床的に腫脹と運動時痛を認めた2歳時には異常所見は見られず、3歳時になって両大腿骨内顆の骨溶解像が認められた。しかしその後溶解像は縮小し、骨のremodelingが認められた (Fig. 3)。

肘関節

4歳時から右肘関節に腫脹と運動時痛、可動域制限を認め、X線で尺骨近位端の溶解が見られた (Fig. 4)。左肘には異常はない。

【考察】

特発性足根手根骨溶解症は、1937年にFroelichとCorretによって報告されて以来、約80例の報告がある。本邦では1976年の杉浦らの報告以来8例が報告されている。これらの報告から得られた特発性足根手根骨溶解症の臨床像をまとめると、幼児期に、手関節・足関節に初発する関節の腫脹や疼痛が見られ、やがて関節可動域制限や変形、X線変化を認めるようになる。X線所見としては、手根骨の辺縁不整、それに続く溶解・消失は必須であり、症例によって、足根骨や、中手骨、橈尺骨などの溶解を伴う。

遺伝形式は常染色体優性遺伝を示すもの、常染色体劣性遺伝を示すもの、散発的に発症するものがある。常染色体優性遺伝型と散発例が多くを占め、常染色体劣性遺伝型は少数である。また、腎障害を伴わない例と、腎障害を併発し腎不全や高血圧などにより予後が不良のものがある。遺伝性を示す例は腎障害を認めず、散発例は腎障害を伴うことが多い。腎障害発症の原因や、遺伝性との関連については不明である。

本疾患の原因については、何らかの遺伝子異常が示唆されるものの、未だ不明である。骨・軟骨および周囲軟部組織の病理像でも特異的な所見は得られていない。

本症例では、まず手関節とその他の関節の腫脹・疼痛が見られ、その後可動域制限・変形が認められるという、典型的な臨床経過をたどった。X

線変化では手根骨辺縁の不整像が認められるものの、明らかな溶解は見られなかったが、5歳と若年であることから、今後、手根骨の溶解過程を示すものと考え、臨床経過と合わせて、特発性足根手根骨溶解症と診断した。また本症例は散発例ということもあり、腎障害の併発が懸念される。現在のところ腎障害は認められないが、注意深い経過観察が必要である。

【まとめ】

- 1) 特発性足根手根骨溶解症と思われる1例を報告した。
- 2) 両手関節・右肘関節に骨溶解の進行を認めた。
- 3) 本症例においては現在、腎障害を認めないが、今後注意深い経過観察が必要である。

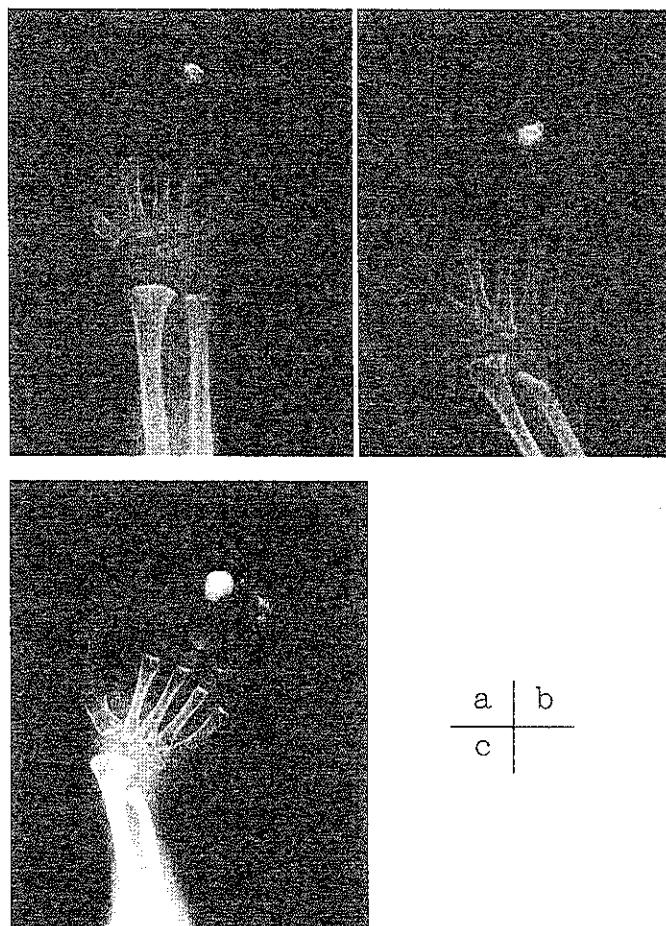


Fig. 2 右手関節 X線像の経時的变化。
a) 1歳6ヶ月時、b) 3歳時、c) 5歳

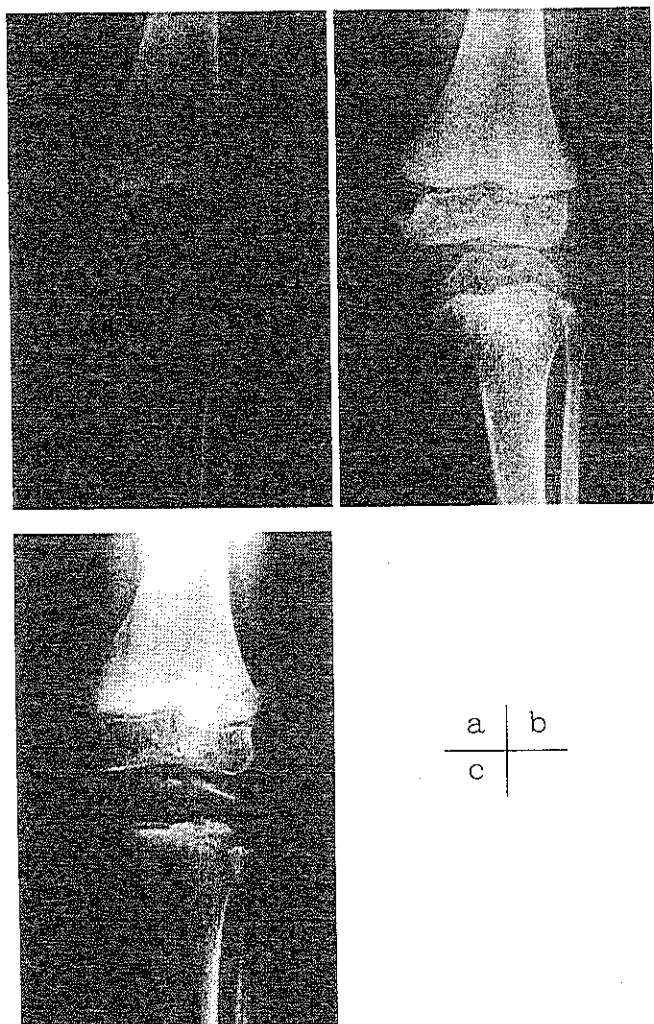


Fig. 3 左膝関節 X 線像の経時的变化.
 a) 2 歳時、b) 3 歳時、c) 5 歳時.



Fig. 4 右肘関節 X 線像 (4 歳時)

四肢短縮性小人症に合併したFibrous dysplasiaの1例

研究協力者 桐田卓・倉修治 札幌医科大学、整形外科
分担研究者 佐々木鉄人 北海道立心身障害者総合相談所所長

要約 これまで報告を見ない軟骨無形成症（遺伝子診断にて確定）性小人症の脛骨に線維性骨異形成症を合併した症例の診断と治療経過の報告である。10歳時に病変部の搔爬と骨移植を施行した。その後、右脛骨近位（病巣より近位と思われる部位）にて2回にわたり骨延長術を行い、右脛骨全体で215mmの延長が達成された。しかし、線維性骨異形成病変の再発と拡大をきたした。19歳時に、再度病巣搔爬と骨移植を施行し、経過観察中である。線維性骨異形成病変が存在する近くでの骨延長は慎重でなければならない。

【緒言】四肢短縮性小人症の原因として軟骨無形成症や軟骨低形成症などが知られており、両者の鑑別は時に難渋することがある。一方、fibrous dysplasiaは骨内に線維性組織とそのmetaplasiaによる線維性骨の形成を見る一種の骨形成異常症であり、骨腫瘍類似疾患とされている。我々は四肢短縮性小人症にfibrous dysplasiaを合併した1例を経験したので報告する。

【症例】

症例：19才女性。

現病歴：1979年11月6日、胎生40週と5日で骨盤位にて出生した。発達は予定が4ヵ月、歩行開始が1才2ヵ月であった。1才時に四肢の短縮を指摘され、四肢短縮性小人症と診断されたが確定診断はつかなかった。この頃より右脛骨近位端に骨皮質の菲薄化を伴った骨透亮像が指摘されていた。四肢短縮に対して、1989年8月にOrthofix創外固定器を用いて左大腿骨、下腿骨の骨延長術及び右脛骨近位端骨腫瘍の搔爬と骨移植術を行った。総骨延長量は130mmであり、骨腫瘍病変の病理組織診断は、fibrous dysplasiaであった。1990年2月右大腿骨、下腿骨の骨延長術を行い、総骨延長量は130mmであった。1992年4月両下腿骨の再骨延長術を行った。総骨延長量は各々85mmであった。同年11、12月には左、右上腕骨の骨延長術を行い、総骨延長量は100mmであった。

家族歴：特記すべきことなし。

現症：身長138cm、体重43kg。上肢長は両側とも50cm、下肢長は右64cm、左65.5cmであった。近位節優位の四肢短縮を認めるが、頭蓋、顔面の異常は認められず、Albright症候群で生じる皮膚の色素沈着や性的早熟も認められなかった。

血液検査所見：特記すべきことなし。

画像所見：

単純X線像では、頭蓋、顔面では前額の突出、頭蓋底の短縮は認められず、hyperostosisも見られなかった。(図1) 手部では中手骨、指節骨の短縮及び横径の軽度増大が認められるが三尖手変形は認められなかった。足部では両第一中足骨の短縮が認められた。骨盤、股関節ではシャンパングラス状の小骨盤腔及び腸骨の低形成が認められ、両大腿骨頸部の短縮も認められた。(図2) 胸椎、腰椎の単純X線像では、脊柱の側弯は認められないが、胸腰椎部の後弯の減少と下位腰椎部の前弯の軽度増加を認めた。(図3) また各椎体高の増大が見られるが、椎体の変形はなく、椎弓根間距離の増大も認められない。以上のX線学的所見より軟骨低形成症と診断した。一方、右下腿の単純X線像では脛骨近位部に外側骨皮質欠損を伴う長径9cmの多房性の腫瘍性病変を認めた。(図4) この腫瘍性病変に一部骨切り線が含まれたために、骨延長時にelongationされた可能性があった。第一回の骨延長にて腫瘍の長軸

方向への増大が見られ腫瘍の長径が8cmに増大した。腫瘍の近傍での骨延長にもかかわらず骨形成は良好であった。第2回の骨延長では腫瘍の増大は認められなかった。

断層X線像でも同様に右脛骨近位端外側にスリガラス状陰影を持つ骨皮質欠損を認め、CT像でも内部に隔壁を持つ多房性病変を認めた。

MRI axial、sagittal像では右脛骨近位にT1強調像でlow intensity、T2強調像でisoからlow intensityのmassを認めた。

手術所見：画像所見、前回の病理組織所見より polyostotic formのfibrous dysplasiaの診断にて腫瘍の搔爬と腓骨、腸骨移植術を行った。腫瘍は肉眼的に白色、弾性硬であり、断面では内部に黄色の組織が存在した。鏡検像では線維性の結合組織とともに woven boneが観察され、破骨細胞や泡沫細胞の集簇像も認められた。(図5) 病理組織診断としてfibrous dysplasiaに矛盾しない所見であった。細胞異形や核分裂像は認められず、悪性所見は認められなかった。

入院中に、確定診断のため本人及び両親より血液を採取し、遺伝子診断を行った。両親に遺伝子異常は認められなかったが、本人からはFGFR3遺伝子のG380R変異(G→A at nucleotide 1338)が認められたことにより本症例は軟骨無形成症と診断された。

【考察】四肢短縮型小人症の中で近位節短縮型小肢症に分類される軟骨無形成症、軟骨低形成症、偽性軟骨無形成症は臨床的に類似する部分があり、鑑別に難渋することがある。臨床的な診断としては、①軟骨無形成症に特徴的な所見である前額部の突出、鼻根部の陥凹といった頭蓋、顔貌異常が認められなかったこと、②四肢短縮、低身長等の発現が出生時でなく1才時であること、③偽性軟骨無形成症でよく見られる卵円状椎体、椎体前方舌状突出等の脊柱変化が見られないことから、本症例は軟骨低形成症に類似すると考えられた。近年骨系統疾患に対して遺伝子診断が主流となっている。軟骨無形成

症、軟骨低形成症はFGFR3の遺伝子変異が原因とされており、偽性軟骨無形成症はCOMPの遺伝子変異とされている。本症例でも確定診断をするために遺伝子診断を行ったところ軟骨無形成症の98%以上で認められるFGFR3遺伝子のG380R変異が認められ、軟骨無形成症と診断された。臨床的な診断だけでは限界があり、確定診断には遺伝子診断が有用であった。

一方fibrous dysplasiaはDisorganized development of cartilage and fibrous component of skeltonに分類される骨系統疾患の一種であり、その組織像、病態は骨内に線維性組織とそのmetaplasiaによる線維性骨の形成を見る骨形成異常症である。また近年の遺伝子学的研究によりWeinsteinらはG蛋白 α subunitのpostzygotic somatic mutation、Candelieriらはc-fos proto-oncogene合成能の増加がfibrous dysplasiaの原因と報告している。

本症例における軟骨無形成症とfibrous dysplasiaの合併は、我々が渉猟しえた限り報告例はない。本症例においては腫瘍の近傍で1回目130mm、2回目85mm、総量215mmの骨延長が可能であった。Harrisらは脚長差を有するfibrous dysplasia患者に脚延長を施行し、その部位にosteogenic sarcomaが発生した1症例を報告している。彼等は異常なmetaplasiaの骨新生が骨延長という生体に対する刺激が加わることによって悪性化し、dysplastic boneに対する骨延長は禁忌であると述べている。本症例では骨延長後10年経過しているがfibrous dysplasiaのsarcomatous changeは認めず、十分な骨延長が可能であった。しかし、今後も注意深い経過観察が必要と思われる。

【結語】

- 1.四肢短縮性小人症と合併したfibrous dysplasiaの1例を報告した。
- 2.本症例の四肢短縮は臨床的には軟骨低形成症と考えられたが、遺伝子診断にて軟骨無形成症であることが確認できた。
- 3.fibrous dysplasiaの近傍で215mmの骨延長が可能であった。