

日本小児内分泌学会報告

## 骨形成不全症の診療ガイドライン

日本小児内分泌学会薬事委員会

田中 弘之	田中 敏章	神崎 晋	杉原 茂孝
横谷 進	長谷川奉延	原田 正平	藤枝 憲二

## 日本小児内分泌学会報告

## 骨形成不全症の診療ガイドライン

日本小児内分泌学会薬事委員会

田中 弘之 田中 敏章 神崎 晋 杉原 茂孝  
横谷 進 長谷川奉延 原田 正平 藤枝 憲二

## 1. 骨形成不全症の概念と診断

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症状に加え、様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。一般的には結合組織の主要な成分であるI型コラーゲンの遺伝子変異により、質的あるいは量的異常が原因で発症するが、I型コラーゲン遺伝子には異常を認めない症例も存在する。

骨形成不全症の臨床像は非常に多彩であり、生まれてすぐに死亡する致死型から、生涯にわたり明らかな症状がなく偶然発見されるものまである。Sillence の分類 (表1) は現在最も広く使用されている臨床分類で、疾患の重症度のある程度把握することが可能である。

臨床症状は易骨折性、骨変形など長管骨の骨脆弱性と脊椎骨の変形に加え、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である。

## 2. Sillence の分類 (表1)

最も広く用いられている臨床分類で臨床的な重症度を反映し、診断に有用であるが、分類の困難な例も存在し、IV型にはこれら分類不能な症例がまとめられていることが多く、現在ではIV型から新たに3つの型が分離されている。

I型は軽症型とされ、常染色体優性遺伝、青色強膜を伴い、骨変形・成長障害は軽度である。II型是最重症致死型で多発性の胎内骨折や生下時の骨折、呼吸障害のために死亡する。これはさらに、肋骨、長管骨の太さ、変形によりABCの亜系に分類される。III型は進行性の骨変形、著しい成長障害を示す型で、一部には長管骨骨幹端にfoamy appearanceと呼ばれる泡沫状の著しい変形を認める症例もある。高度の骨変形と易骨折性のため通常活動性は著明に制限され、歩行不能となる例が多い。IV型はこれら3つの類型に分類できない型で、青色強膜を伴わない比較的軽症型である。骨変形、易骨折性の程度も軽度である。I、III、IV型はさらに象牙質形成不全の有無によりA(象牙質形成不全なし)B(象牙質形成不全あり)の亜系に分類されるが、III型においては象牙質形成不全はほぼ必発である。

表1 Sillence の分類

Type	骨変形	青色強膜	象牙質形成不全
IA	±	+	-
IB	±	+	+
II	++	+ / -	?
III	++	+ / -	+
IV	±	-	-
IV	±	-	+

発生頻度は約2万人に1人で、わが国でおこなったアンケート調査ではI型31.7%、II型1.7%、III型15.7%、IV型24.3%であり、残り26.5%は分類不能であった。

## 3. 診断

易骨折性を示すことが骨形成不全症に共通した唯一の症状であり、以下に列記する易骨折性を示す疾患が除外されれば骨形成不全症と診断される。骨折は出生前から認められることもあり、生下時既にすでに四肢が変形治癒していることから推測されることも多い。また、出生に伴う骨折も多く、生後における骨折と同様に大腿骨、上腕骨、下腿の順に好発するが、鎖骨、肋骨、頭蓋骨の骨折の頻度も高いのが周産期の骨折の特徴である。これら、出生前、周産期の骨折は重症型であるII型、III型に多い。骨折回数は乳児期、歩行が不安定な2~3歳、運動量の増加する小学校低学年で増加するが、その後加齢とともに減少する。思春期に一致して骨折は一時的に再度増加するが、以後は激減し成人では殆ど認められなくなる。このように骨形成不全症では長管骨の骨幹に骨折が好発するが、頭蓋骨、椎骨、骨盤にも骨折は発生する。Acraniaと呼ばれるほどの頭蓋骨の骨化不全を示すこともあり、一般に顔面頭蓋より頭蓋冠の骨化不全が目立つ。脊椎骨の病変も初期には認識されないことも多いが、先に述べたアンケート調査でも40%の症例に脊椎病変を認め重要な症状のひとつである。側弯、後弯が主であるが、扁平椎、魚椎など圧迫骨折による椎体の破壊も稀ではない。脊椎病変が高度の場合樽型の胸郭となり、呼吸機能の低下、睡眠障害の原因となる。

表2 骨形成不全症のビスフォスフォネートによる治療

15例以上を対象とした報告のみのまとめ

	症例数	開始年齢	観察期間	評価項目	ビスフォス フォネート
Glorieux et al	30	3～16	1.3～5.0	臨床所見	Pamidronate iv
Astrom and Soderhall	28	0.6～18	2.0～9.0	臨床所見	Pamidronate iv
Rauch et al	45	1～17	1.0～4.0	骨組織形態計測	Pamidronate iv
Adami et al	46	22～48	1.0～2.0	臨床所見	Neridronate iv
Rauch et al	165	0.04～17	0.3～4.0	生化学	Pamidronate iv
Rauch et al	56	0.2～15	4	骨密度	Pamidronate iv
Zeitlin et al	116	0.04～15	1.0～4.0	身体計測	Pamidronate iv
Montpetit et al	42	7～15	2	握力	Pamidronate iv
Grissom and Harcke	19	1～17	NA	X線所見	Pamidronate iv
Maasalu et al	15	0.8～13	1～5	臨床所見	Alendronate oral

DXA (dual energy X-ray absorptiometry) 法による骨密度測定は骨化不全を定量的に評価できる方法であり、本疾患の診断の補助として非常に有用である。腰椎の骨密度は著しい低値を示す。様々な骨代謝マーカーが日常診療に用いられているが、診断的意義は乏しく、むしろ薬物治療の有効性などの判定に利用されるべきである。最近ピリジノリン架橋をN端由来のものにC端由来のものに分けて測定することが可能であり、これらの比較により重症度予測が可能であることを示す報告もある。生化学検査では特異的な所見は見られず、高Ca血症、高Ca尿症を示す例や血清ALP活性が高値の例も報告されている。

#### 4. 鑑別診断

鑑別は易骨折性を示す疾患が対象となる。若年性骨粗鬆症、低アルカリフォスファターゼ血症、Ehlers Danlos 症候群などである。Osteoporosis-Pseudoglioma 症候群はOsteogenesis imperfecta with blindness と呼ばれ骨における変化はIV型に類似する。Bruck 症候群は先天性の関節拘縮を伴う亜系でテロペプチドリジルハイドロキシレースの異常による疾患である。

#### 5. 骨形成不全症のビスフォスフォネートによる治療

骨形成不全症の易骨折性に対して強力な骨吸収抑制剤であるビスフォスフォネートを用いる試みはパミドロンネートが開発されてすぐに始まっているが、1998年のGlorieuxらの報告以降積極的に骨形成不全症における骨折予防の目的で用いられるようになってきた。現在までに15名以上の患者を対象とした治療成績の報告だけで9報ある(表2)。また、数例の対象に対して使用経験を報告した論文は数多く存在する。しかし、これらの報告はAdamiらの成人症例を対象とした報告以外、RCT(Randomized-Control Trial)ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、臨床的には骨

痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少、握力の増加などの効果が得られている。特に骨痛の改善は劇的であり、点滴静注を行って2、3週以内に観察される。この効果が、乳児例における食欲の改善や年長児における握力の増加に関連している。乳児例ではこのため成長障害の改善が認められる。強力な骨吸収抑制剤の投与は理論的には骨の代謝回転を低下させ骨の伸長を抑制する危険があるが、4年間の治療効果をまとめたZeitlinらの報告によると、身長が増加速度は低下することは無く同型で治療を受けていないものと比べると明らかに増加していることが示されている。身長の増加は、椎体高の増加によるところが大きく、魚椎様の椎体が、側面像では長方形の本来の形態に回復する例も稀ではない。

わが国においては、小児内分泌学会薬事委員会が2003年に行ったアンケート調査によると、101例に対

通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム(無水物)として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、通常下記の表のように投与間隔を置き繰り返す。ただし、一日投与量は60mgを越えないこと。

年齢	投与量	投与間隔
2歳未満	0.5mg/kg×3日	2カ月
2歳以上3歳未満	0.75mg/kg×3日	3カ月
3歳以上	1.0mg/kg×3日	4カ月

点滴液の調整法 アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」5mLを加えて溶解後、0.1mg/ml以下の濃度となるように日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液(5%)」に希釈する。

してパミドロネートの点滴静注がなされていた。わが国における多数例における結果は篠原の成績があるが、この報告においても治療効果は明らかであり投与前年  $7.06 \pm 8.63$  回あった骨折回数は、全例において減少をみせ、投与開始後  $1.00 \pm 1.50$  回となっている。

一般的には以下に示す方法で投与され、生後2週より投与を行った例も存在する。

なお、3歳以上の例においては  $1.0\text{mg/kg}$  の点滴静注を1カ月の投与間隔を置き繰り返すことによっても同様の効果が示されている。

## 6. 治療の適応

本治療の目的は骨折の予防と骨の脆弱性に由来する骨変形の予防にあり、少なくとも年長児における治療は病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期早期からの治療が重要である。このため胎内骨折や周産期に骨折を認める例では本薬剤の投与を考慮すべきである。新生児期には病的骨折が明らかでない症例も多く、遺伝子診断による重症度の予測が早期の治療適応には重要であるが、一般的ではなく、簡便な重症度判定、予後予測法の開発が望まれる。

## 7. 副反応

急性期の副反応は鼻汁などの感冒様症状と発熱であるが、二回目以降からは殆ど認められなくなる。重症型では脊椎骨折などにより呼吸機能が低下しており、本治療による感冒様の症状ですら呼吸困難の原因となる可能性があるため注意が必要である。同様に頻度の高い副反応は低カルシウム血症であるが無症状であることが多い。イオン化カルシウムが  $1.15\text{mmol/L}$  以下である場合には、活性型ビタミンD ( $1\alpha$  ビタミンD  $0.025 \sim 0.05\mu\text{g/kg}$ ) の内服を併用する。

周期的にパミドロネートの投与を行うと骨幹端に骨端線と平行して走る骨硬化線がパミドロネートの投与時期と一致して認められる。これはパミドロネートによって石灰化した成長軟骨が残存したままになった状態を表しており、この部分では骨は脆弱となっていると考えられていた。しかし腸骨の生検所見では成長軟骨から距離を置くほど石灰化軟骨の割合が低下し、骨に置き換えられていることから、正常な骨代謝回転が営まれているらしいことが示されており、この部分の力学的強度には問題がないと考えてよいといえる。

骨吸収活性は骨折の治療過程においても必要であり、骨吸収を抑制することにより骨折治療が遅延する危険が考えられる。このためビスフォスフォネートの投与の直前には骨レントゲン像で明らかな骨折が無い

ことを確認し、急性期の骨折が確認されれば投与は延期すべきである。最近、自然な骨折治療過程においてはパミドロネートの投与は治療を遅延させないが、骨切り術で人工的に作製された骨折の治療は遅延するとの報告がなされた。自然の骨折と骨切り術における違いは外骨膜が骨切り術では一部取り去られてしまうことによると著者らは考察しているが、いずれにしても特定の条件では確実に骨折の治療は遅延することは確実であり、治療を行ううえで注意すべきである。

なお、本薬剤を使用し成人した女性例で、妊娠判明後投薬を中止し、健常な挙児をえたとの報告があり、骨に沈着した本薬剤は胎児奇形の原因とはならないと考えられる。

## 8. 治療期間

いつまで投与を続けるかについての結論はないが、骨折予防の観点からは少なくともBMDが正常域に達するまで行うべきである。特に乳児例においては独歩が確立するまでの治療は正常な発達のためには必須であると考えられる。成人の骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤の投与では、中止後も2年間はBMDの増加を認めたとの報告や小児期の成長を考えると中止後もBMDは増加する事が期待される。しかし、パミドロネート治療の終了後1~1.5年後にBMDの低下、骨折率の上昇が報告されており、治療の終了後も定期的な観察は必要で、内服製剤の投与も考慮されるべきである。

骨吸収マーカーであるNTXはパミドロネートの投与前値は低下し、約2~3年間で小児の下限値近くまで低下する。1年間の治療における尿中NTXの変化をみた論文においても約1/2程度にまで減少していることが示されている。大量のビスフォスフォネートを詳細不明の易骨折性を示す疾患に対して長期投与し大理石骨病が発症したとの報告も考えあわせると、2~3年を目途に骨吸収マーカーの変動を目安として投与を中断し、効果の評価を行い継続治療の必要性について検討すべきである。

## 文 献

- 1) Glorieux FH, et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.
- 2) Åström E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2002; 86: 356-364.
- 3) Rauch F, et al. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest* 2002; 110: 1293-1299.

- 4) Adami S, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 126—130.
  - 5) Rauch F, et al. Osteogenesis imperfecta types I, III, and IV : effect of pamidronate therapy on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 986—992.
  - 6) Rauch F, et al. Bone mass, size, and density in children and adolescents with osteogenesis imperfecta : effect of intravenous pamidronate therapy. *J Bone Miner Res* 2003 ; 18 : 610—614.
  - 7) Zeitlin L, et al. Height and weight development during four years of therapy with cyclical intravenous pamidronate in children and adolescents with osteogenesis imperfecta types I, III, and IV. *Pediatrics* 2003 ; 111 (5 Pt 1) : 1030—1036.
  - 8) Montpetit K, et al. Rapid increase in grip force after start of pamidronate therapy in children and adolescents with severe osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003 ; 111 (5 Pt 1) : e601—603.
  - 9) Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. *Pediatr Radiol*. 2003 ; 33 : 226—229.
  - 10) Maasalu K, et al. Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. *Acta Paediatr*. 2003 ; 92 : 452—455.
  - 11) 篠原麻由. 骨形成不全症に対するビスフォスフォネートの効果. *日児誌* 2002 ; 106 : 1427—1433.
-