

骨形成不全症の診療ガイドライン

日本小児内分泌学会 骨代謝委員会

2006年10月1日初版，2016年10月3日修正版

【ガイドライン作成の目的（テーマ）】

本ガイドライン作成の目的は、易骨折性を主症状とする骨形成不全症を、適確に診断することである。また、Sillence の分類に従った重症度を理解することで、予後の見通しがつきやすくなり、原因遺伝子や遺伝形式の把握につながる。さらに、病型に応じて、適切な時期に適切な治療を行えるようにすることである。

【対象とする疾患・病態（あるいは患者）】

骨形成不全症，骨脆弱性，易骨折性

【ガイドラインの利用者】

小児内分泌を専門とする医師，小児科専門医，小児科を標榜する医師，整形外科医，小児整形外科医，医師全般，患者およびその家族

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、さまざま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、疾患の重症度が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，表A，B）

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。

表 1 Sillence の分類

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

表 A 骨形成不全症の分類—OMIM 分類：遺伝子分類

遺伝形式	Ol type	遺伝子
AD	I	<i>COL1A1</i>
	II	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
	III	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
	IV	<i>COL1A1</i> or <i>COL1A2</i>
	V	<i>IFITM5</i>
AR	VI	<i>SERPINF1</i>
	VII	<i>CRTAP</i>
	VIII	<i>LEPRE1</i>
	IX	<i>PPIB</i>
	X	<i>SERPINH1</i>
	XI	<i>FKBP10</i>
	XII	<i>SP7</i>
	XIII	<i>BMP1</i>
	XIV	<i>TMEM38B</i>
	XV	<i>WNT1</i>
	XVI	<i>CREB3L1</i>
	XVII	<i>SPARC</i>

(<http://omim.org>)

*本ガイドライン作成後、さらに多くの骨形成不全症の原因遺伝子が発見されているため、2016年現在の分類を表A、Bに示す。表AはOMIM（Online Mendelian Inheritance in Man）の分類であり、骨形成不全症を原因遺伝子ごとに分類している。一方、骨形成不全症の表現形は、一部を除き、原因遺伝子が違っててもほぼ同じなので、この分類は臨床現場では使いづらい。そのため、国際骨系統疾患学会（ISDS：International Skeletal Dysplasia Society）では、オリジナルのSillence分類のI～IV型とV型（臨床的重症度・表現形）、および遺伝形式で大きく分類し、各々の遺伝子はその後に記載する形式を採用している（表B）。

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型は最重症致死型で多発性の胎内骨折や出生時の骨折、呼吸障害のために死亡する。

表 B 骨形成不全症の分類—国際骨系統疾患学会 骨系統疾患国際分類 2015 年版：臨床分類

OI type	遺伝形式	遺伝子
非骨変形型骨形成不全症 (OI type 1)	AD	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>
周産期致死型骨形成不全症 (OI type 2)	AD, AR	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>LEPRE1</i> <i>PPIB</i>
進行性骨変形型骨形成不全症 (OI type 3)	AD, AR	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>LEPRE1</i> <i>PPIB</i> <i>SERPINH1</i> <i>BMP1</i> <i>FKBP10</i> <i>PLOD2</i> <i>SERPINF1</i> <i>SP7</i> <i>WNT1</i> <i>TMEM38B</i> <i>CREB3L1</i> <i>SEC24D</i>
中間型骨形成不全症 (OI type 4)	AD, AR	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i> <i>CRTAP</i> <i>PPIB</i> <i>FKBP10</i> <i>SERPINF1</i> <i>WNT1</i> <i>SP7</i>
骨間膜石灰化/肥大仮骨を伴う骨形成不全症 (OI type 5)	AD	<i>IFITM5</i>

(Bonafe L et al. Am J Med Genet A 2015 Dec ; 167A(12) : 2869-92.)

これはさらに、肋骨、長管骨の太さ、変形により ABC の亜型に分類される。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) の亜型に分類されるが、Ⅲ型では象牙質形成不全はほぼ必発である。

発生頻度は約 2 万人に 1 人で、わが国で行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、出生時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ほとん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葉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一つである。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まれではない。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。

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。さまざま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端由来のものとは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みられず、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、低ホスファターゼ症、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Ⅱ型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ホスホネートによる治療

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ホスホネートを用いる試みはパミドロ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人以上の患者を対象とした治療成績の報告だけで10報ある(表2)。また、数例の対象に

表2 骨形成不全症のビスホスホネートによる治療—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	ビスホスホネート
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 Harche	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

表C 骨形成不全症に対するビスホスホネート治療のメタ解析

1. Bisphosphonates for the prevention of fractures in osteogenesis imperfecta : meta-analysis of placebo-controlled trials. Hald JD, Evangelou E, Langdahl BL, Ralston SH. J Bone Miner Res. 2015 May ; 30 (5) : 929-33. doi : 10.1002/jbmr. 2410.
2. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul ; 23 (7) : CD005088. doi : 10.1002/14651858. CD005088. pub3.
3. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta : A Systematic Review and Meta-analysis. Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Am J Ther. 2016 May-Jun ; 23 (3) : e894-904. doi : 10.1097/MJT. 0000000000000236.
4. Risedronate in adults with osteogenesis imperfecta type I : increased bone mineral density and decreased bone turnover, but high fracture rate persists. Bradbury LA, Barlow S, Geoghegan F, Hannon RA, Stuckey SL, Wass JA, Russell RG, Brown MA, Duncan EL. Osteoporos Int. 2012 Jan ; 23 (1) : 285-94. doi : 10.1007/s00198-011-1658-2. Epub 2011 Jul 8.
5. Pharmacological interventions for pain in children and adolescents with life-limiting conditions. Beecham E, Candy B, Howard R, McCulloch R, Laddie J, Rees H, Vickerstaff V, Bluebond-Langner M, Jones L. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar ; 13 (3) : CD010750. doi : 10.1002/14651858. CD010750. pub2.
6. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct ; 8 (4) : CD005088. doi : 10.1002/14651858. CD005088. pub2. Update in : Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 7 : CD005088.

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、身長の上昇速度は低下することな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。身長の上昇は、椎体高の上昇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まれではない。

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 ± 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 ± 1.50 回となっている。

*2006年のガイドライン作成後、骨形成不全症に対する臨床試験・系統的レビューは多数発表されている。メタ解析がなされているもののみ表Cに示す。

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 mg/kgの点滴静注を1か月の投与間隔をおき繰り返すことによっても同様の効果が示されている。

通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロ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おき繰り返す。ただし、1日投与量は60 mgを超えないこと。

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

点滴液の調整法：パミドロロン酸二Na点滴静注用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%)」5 mLを加えて溶解後、0.1 mg/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。

6 治療の適応

治療の目的は骨折の予防と骨の脆弱性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、2回目以降からはほとん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Ca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 mmol/L 以下である場合には、活性型ビタミンD (1α ビタミンD $0.025\sim 0.05\text{ }\mu\text{g/kg}$) 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お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癒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癒が遷延する危険が考えられる。このためビスホスホ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ないことを確認し、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、自然な骨折治癒過程においてはパミドロネートの投与は治癒を遅延させないが、骨切り術で人工的に作製された骨折の治癒は遷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骨折の治癒は遷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、健常な拳児を得たとの報告があり、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ホスホ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は増加することが期待される。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回数とともに投与前値は低下し、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。大量のビスホスホネー

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 : 947-52.
- 2) Astrom E, Söderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child 2002 ; 86 : 356-64.
- 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 : 1293-9.
- 4) Adami S, et al. Intravenous neridronate in adults with osteogenesis imperfecta. J Bone Miner Res 2003 ; 18 : 126-30.
- 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 : 986-92.
- 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 : 610-4.
- 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) : 1030-6.
- 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) : e601-3.
- 9) Grissom LE, Harcke HT. Radiographic features of bisphosphonate therapy in pediatric patients. Pediatr Radiol 2003 ; 33 : 226-9.
- 10) Maasalu K, et al. Treatment of children with Osteogenesis imperfecta in Estonia. Acta Paediatr 2003 ; 92 : 452-5.
- 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 : 1427-33.

●作成委員

初版

日本小児内分泌学会 薬事委員会

委員名	委員所属（初版発表時）	委員所属（現在）
田中弘之	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学	岡山済生会総合病院小児科
田中敏章（委員長）	国立成育医療センター臨床検査部	たなか成長クリニック
神崎 晋 （副委員長）	鳥取大学医学部周産期・小児医学	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野
杉原茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科	東京女子医科大学東医療センター小児科
横谷 進	虎の門病院小児科	国立成育医療研究センター
長谷川奉延	慶應義塾大学医学部小児科学教室	慶應義塾大学医学部小児科学教室
原田正平	国立成育医療センター成育政策科学研究部成育医療政策科学研究室	聖徳大学児童学部児童学科
藤枝憲二（理事長）	旭川医科大学小児科	故人

改訂版

日本小児内分泌学会 骨代謝委員会

委員名	委員所属	専門領域
難波範行（委員長）	地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
北中幸子（副委員長）	東京大学大学院医学系研究科小児医学講座	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医 臨床遺伝専門医
有安大典	熊本大学生命資源研究・支援センター疾患モデル分野	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
窪田拓生	大阪大学大学院医学系研究科小児科学	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
高屋淳二	河内総合病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
長谷川高誠	岡山大学病院小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医
藤澤泰子	浜松医科大学小児科	小児科専門医 内分泌代謝科（小児科）専門医

● 作成の経緯

本診療の手引きの初版は日本小児内分泌学会薬事委員会が作成し、2006年10月に発表したものである（日本小児科学会雑誌 2006；110：1468-71）。専門家によるコンセンサスとして作成したものであり、現在の診療ガイドラインとしての策定要件を満たしていないため、「診療の手引き」として本ガイドライン集に収載するものである。本診療の手引きについては、薬事委員会から新設された骨代謝委員会で引き継いで管轄することになった。現行の版を骨代謝委員会で検討し、大きく修正すべき新たなエビデンスは存在しないと判断されたが、新たな知見、現在の状況に応じてマイナーな改訂を行った。2016年9月29日理事会承認を経て公開に至った。

● 改訂の時期

本診療ガイドラインは今後5年以内に改訂を行う予定である。改訂は骨代謝委員会で担当する予定である。なお、本診療ガイドラインの内容に重大な影響を与えられとされる新たな状況が発生し、日本小児内分泌学会理事会が緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正を行うことがある。