多発骨折をともなった骨形成不全症の1例

村瀬 博文・関戸 幹夫・玉井 達人
佐々木 徹・増田 正樹・大谷 隆俊

A case of osteogenesis imperfecta associated
with multiple fractures.

Hirofumi MURASE・Mikio SEKIDO・Tatundo TAMAI
Tohru SASAKI・Masaki MASUDA・Takatoshi OHTANI

緒 言

骨形成不全症は易骨折性、青色鞏膜、難聴を三主徴として、歯牙では象牙質形成不全、その他関節周囲靱帯の弛緩、関節の過伸展などの多彩な臨床症状を呈する疾患で、先天性のものと、遅発性のものとがあり、後者は常染色体性優性遺伝によるといわれている。

本疾患は、1833年 Lobstein¹⁾により反復して、原因不明の骨折を起す遺伝性疾患を記載したのがはじめてで、その後1840年 Vorolik²⁾ は出産時に多数の骨折を伴っていた疾患を報告している。本邦では、1888年三浦、江波³⁾ が本疾患を一畸形症として報告して以来、整形外科領域においては多くの報告があるが、口腔外科領域の報告はない。

最近、われわれは、下顎骨を骨折した本症遅発性の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：■■■■ 8歳 女児

初 診：昭和48年7月■■日

主 訴：下顎骨骨折による開口障害と咬合不全。

家族歴：1 家系4世代において、各世代にわたり、易骨折性、青色鞏膜、難聴のいずれかが発現している(表1)。すなわち、

I-1. 易骨折性については不明、難聴(+) (発現年齢不明)。青色鞏膜については不明。

II-1. 70歳で死亡、易骨折性については不明、40歳代で難聴発現、青色鞏膜については不明。

II-2. 65歳、易骨折性(+)、30歳代で難聴発現、青色鞏膜については不明。

表1 家系図

II-3. 58歳、易骨折性については不明、40歳代で難聴発現、青色鞏膜については不明。

III-1. 41歳、易骨折性(ー)、ただし、1回の骨折の既往あり、難聴(ー)、青色鞏膜(ー)。

III-2. 36歳、易骨折性(+), 難聴(ー)、青色鞏膜(+).

IV-1. 15歳、易骨折性(ー)、難聴(ー)、青色鞏膜(+).

IV-3. 8歳、易骨折性(+), 難聴(ー)、青色鞏膜(+).

IV-5. 6歳、易骨折性(+), 難聴(ー)、青色鞏膜(+).

であった。

出 産：患者は初産児、母親は31歳、妊娠10カ月の正常分娩で、生下時体重は2,600g。栄養は母乳栄養であった。

既往歴：生後10カ月時、50cm位の高さより転落、右前頭部を打撲し、同部を骨折した。2歳時、右鎖骨骨折、3歳時、右下腿骨骨折、4歳時、左肘関節部骨折(3カ月後に同一部位の再骨折)、5歳時、右鎖骨骨折、7歳時、右下腿骨骨折(1月および4月に再度骨折)をおこした。いずれも僅かな打撲転倒で骨折をおこしていた。

横浜市立大学医学部口腔外科学教室(主任：大谷隆俊教授)
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Yokohama City University. (Chief: Prof. Takatoshi Ohtani)
受付：昭和51年4月3日

表 2

既往歴：骨折 8 回

10ヵ月	左前頭部骨折
2才	右鎖骨々折
3才	右下腿骨々折
4才	左肘関節部骨折, 2 回
5才	右鎖骨々折
7才	右下腿骨々折, 2 回

また, 1~3才頃, 肘関節脱臼, 数回

また, 1~3歳頃までしばしば肘関節の脱臼をおこした。それをまとめると表2のごとくである(表2)。

現病歴：昭和48年7月■日, 軽四輪車が始動直後に, シャガんでいる状態で, ワンピースの背中 of 紐が引っかかり, 引っぱりこまれて転倒, 全身を打撲し, 直ちに救急車で某病院外科に入院し, 感染防止, 止血処置および輸血等の処置をうけた。入院時の症状は頭部打撲, 下顎骨骨折, 左第10肋骨骨折, 右下腿打撲があり, 傾眠状態であったが応答は可能であった。7月■日, 下顎骨骨折治療の目的で当科へ紹介されて来院した。

現症

全身所見：栄養, 体格ともに中等度, 頭蓋, 頸部および胸廓の形態は正常, 脊椎は軽度の側彎を示している。左前腕に軽度の彎曲があり, その他の四肢の変形はなく, 左肘関節部に変形があるが, 各関節の運動性には著変は認められなかった。左胸部に圧痛があるが, 表面皮膚に

は異常所見は認められない。

口腔外所見：顔貌は非対称性で右頬部から右顎下部, 左オトガイ部にかけてビマン性腫脹があり, 一部皮下溢血が認められた。また右眼角部, 左右頬部および右顎下部に擦過傷があり, 痂皮が形成されている。オトガイ部, 右顎角部に圧痛があり, 同部に硬結を認めた。

両眼に青色鞏膜が認められたが, 眼瞼結膜には異常はなかった。また難聴はなかった。

口腔内所見：開口は2cmで, 開口障害が認められた。2c 歯間乳頭から, 唇, 舌側にかけて歯肉の裂創があり, 6+2 部顎骨は舌側に偏位し, 同部の異常可動性, 軌嚙音および疼痛があった。歯牙所見では, 歯牙の動揺, 形態異常, 萌出異常は認められなかった。

X線所見：頭蓋骨は外形に異常はみられないが, 全体に骨の厚さが菲薄で, 特に頭蓋天蓋で板間層が消失し, 外板, 内板の区別が出来ない。トルコ鞍はみられない。

顎骨は, 上下顎とも発育は良好で, 上顎骨の異常はみられない。下顎骨は右関節突起部, 右下顎角部および下顎左前歯部の3カ所に骨折線を認めた(写真1)。

また, 長管骨では, 皮質は薄く, 中央部は細く, 骨端部は相対的に幅広く, 骨質の軽度の透過性の増加が認められた。また肋骨では左第X肋骨に不完全骨折が認められ, 軽度の脊椎の側彎が認められた(写真2, 3)。

諸検査所見：末梢血液において, リンパ球増多が認められ, また生化学検査において, Al-p 値の上昇があり, Al-p アイソエンザイムは3型であった。その他の検査

写真 1 顔正面X線像, 右側面X線像

写真 2 左前腕X線像

写真 3 胸部X線像

所見には異常は認められなかった（表3）.
臨床診断：下顎骨重複骨折を伴った骨形成不全症.
処置および経過：昭和48年8月■日に GOF 全麻下に

表 3

臨床検査成績		
血液一般検査		
赤血球数		4.34×10 ⁴ /ml
血色素（量）		12.2 g/dl
ヘマトクリット値		37.0%
血小板数		28.8×10 ⁴ /ml
白血球数		7,400/ml
百分率	好 中 球	33%
	好 酸 球	4%
	好 塩基球	0%
	リンパ球	61%
	単 球	2%
生化学検査		
総蛋白		7.6 g/dl
A/G		1.1
Al-p		376 KA. u
GOT		32 u
GPT		10 u
Al-p	アイソエンザイム	Ⅲ型

写真 4 術直後の顔正面X線像

観血的整復固定術をおこなった。骨折部は線維性に癒合しており、骨は脆弱で柔らかであった。固定装置は、上顎は線副子を用い、下顎は床副子を下顎骨に囲繞結紮し、ゴム牽引にて整復を行い、8月■日に顎間固定をおこな

写真 5 術後の顔面および顔正面X線像

写真 6 病理組織像 H. E. 染色

上：弱拡大
下：強拡大

写真 7

上：乳歯の歯根部歯髄側の層板状石灰化不全構造
下：永久歯の歯冠象牙質に認められる球間象牙質

写真 8 骨の走査型電顕像 ×3000

った(写真4)。固定はやや長期間(42日間)行い、10月8日に固定を除去し、その後、顎の変位、咬合異常等は認められないが、開口制限があり、現在、開口練習中である(写真5)。

病理組織所見：手術時に採取した下顎骨では、骨新生部の骨梁は細く、形も不規則で、骨梁間は線維性で、一部には不規則な骨改造も認められた(写真6)。

永久歯の研磨標本では、歯頸部エナメル象牙境近くの歯冠象牙質に多数の球間象牙質が認められた。また乳歯では歯根部歯髄側に層板の石灰化不全構造が認められた(写真7)。

骨の走査型電顕像3,000倍の所見では、全体に粗造な面を呈し、形成不全がうかがえる(写真8)。

考 察

骨形成不全症 Osteogenesis imperfecta は先天性に骨折を起こすものと、出産後一定の年齢に達してから起こす遅発性のものとがあり、中胚葉性組織全般の發育障害が原因であるともいわれる疾患で、しばしば青色鞏膜と難聴とを合併することがある。

1833年 Lobstein¹⁾は原因不明の反復して骨折を起こす遺伝性疾患を記載し、Osteopsathyrosis idiopathica と命名し、1848年 Vrolik²⁾は出産時すでに多数の骨折を伴っている疾患に、Osteogenesis imperfecta と命名報告し、以後両者の名称をならび用いられて来たが、1905年 Looser⁴⁾が両疾患を同一のものとし、その発病の時期より、Osteogenesis congenita および tarda と呼ぶことを提唱して以来、現在、両者は同一の疾患と考えられている。本邦では、1888年三浦、江波³⁾が本疾患を一畸形症として報告したのが最初で、加倉井⁵⁾⁶⁾によれば約400の本邦文献例があるが、顎骨骨折症例を記載した報告はない。わずかに一色¹²⁾が本症患者10例の歯牙、歯列弓および顔面頭蓋形態についての歯科矯正学的報告があるのみである。

本症例は、出産時には先天性の骨折はなく、生後10カ

月にはじめて骨折をおこした、遅発性の骨形成不全症と思われる。

骨折の誘因については、軽微な外力によってあらゆる部位に、骨折が起こりうるが、軟部損傷を伴わず、患者自身が気付かぬ間に骨折を経過しているものもある。骨折の好発部位は長管骨骨幹部に最も多く、脊椎骨、尺骨頭、膝蓋骨、踵骨等の骨折も報告^{7)~11)}されている。しかし骨折の治癒はきわめて良好で治癒遅延、偽関節形成の症例は少なく、仮骨形成も良好である。

本症の治療は、病因不明であるため、根治的療法はなく、一般の骨折に対する治療を行い、特別な治療法は必要でない。

本症例においては、下顎骨骨折に対しては観血的整復固定術をおこない術後、顎間固定装置を装着した。

また、骨系統の組織学的所見は骨芽細胞の機能不全による骨添加作用の衰減、骨梁の変化、類骨組織の状態などであり、そのほか骨膜形成機能、軟骨内骨形成機能が問題となる。そのほか骨膜の態度、骨髓の変化、破骨細胞による骨吸収の状態なども変化してくる。

青色鞏膜^{13)~15)}については、約70%に合併し、鞏膜が青味を帯びる理由については、未だ定説がなく、一般には鞏膜が菲薄であり、脈絡膜色素が透見されるとされている¹⁶⁾。これに反して、鞏膜の質的变化によって、透過性が増大し脈絡膜色素が透見されるという説¹⁷⁾、または鞏膜は正常であるが、多量の色素が生じ、それが透見されるという説¹⁸⁾等がある。本症例においても青色鞏膜が認められ、患者の1家系4世代において、各世代にも認められた。

難聴については、27~38%に合併し、中年以後に起こることが多い。難聴の原因は耳硬化症によるとされ¹⁹⁾、また迷路性難聴による場合も報告され、聴器周囲の新旧の骨折が認められたという報告もある。本症例においては、難聴は認められなかったが、患者の1家系4世代において、各世代にも、難聴の出現が認められた。

また、歯牙については、骨形成不全症では、中胚葉性全体におよぶ疾患と考えられていることから、歯牙にも中胚葉性である象牙質に形成不全をきたすと思われる^{5)7)10)20)~23)}。また舟山²⁴⁾は歯牙形成不全が三主徴中の青色鞏膜や、難聴よりも高頻度に発現し、これは乳児期の骨折発生に先行して出現することが多いと報告している。本症例においても、永久歯エナメル象牙境近くの歯冠象牙質に多数の球間象牙質が認められ、また乳歯歯根部象牙質に層状の石灰化不全構造があり、象牙質形成不全が認められたが、歯牙の肉眼的所見では、歯牙の色調、形態、歯列弓等に異常は認められなかった。

遺伝については、Looser⁴⁾、伊藤⁹⁾、竹林⁷⁾らの報告があり、一般に単優性常染色体遺伝子に支配されると認められており¹⁰⁾¹⁶⁾²⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾、本症の多彩な症状は単一遺伝子の多面性発現とみなされるべきである。また最近 Cocchi²⁷⁾

(1950) は、本疾患を遺伝学的見地から 3 型にわけ、1) Osteogenesis imperfecta は、出産時すでに最初の骨折があり、単劣性遺伝子に支配されるが、家族的発生は稀である。2) Osteospathyrosis は、比較的良性の型で、青色鞏膜、難聴を欠き、これをさらに優性型と劣性型とに分け、優性型が大部分を占める。3) Trias fragilitas ossium hereditaria は、先天性で三主徴を備え、優性遺伝に従い、単一遺伝子の多面性発現と考えると述べている。また家族的発現を認めた⁷⁾⁹⁾²⁰⁾²³⁾²⁴⁾²⁸⁾²⁹⁾ 報告も多数ある。

本症例においては、患者の 1 家系 4 世代にわたって骨形成不全症の三主徴である。易骨折性、青色鞏膜、難聴のいずれかが認められている。

また、父から子、子から孫のように直系の累代出現があり、世代の飛びこえがなく、両親の一方が患者の場合、子の半数が罹患、残りの半数は健常である。患者は男女にかかわりなく同じ割合で出現していること、患者の一家系 4 世代において罹患率が高いことから、本症例は、常染色体性遺伝が推測される。

以上のごとく、骨形成不全症にはさまざまな組織の障害をもたらす、特に中胚葉組織が先天的に障害されるが、外胚葉組織も障害されるといわれ、種々の説²⁰⁾³⁰⁾がある。

結 語

われわれは骨形成不全症をとめた、顎骨骨折患者に観血的整復固定術をおこない、その結果を報告した。また骨形成不全症に見られる種々の組織変化および遺伝的発生に関して考察を加えた。

文 献

- 1) Lobstein, J. G. : Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Stuttgart 1835, vol. 2, p. 179.
- 2) Vrolik, W. : Tabulae ad Illustrandam Embryogenesis in Hominis et Mammalium, tam Naturalem quam Abnormem. Amstelodami, 1849.
- 3) 三浦 守, 他 : 「一畸形症」, 東京医学会誌 3 : 16 1888.
- 4) Looser, E. : Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita et tarde. Mitt Grenzgeb Med Chir 15 : 161 1937.
- 5) 加倉井周一, 他 : 骨形成不全症の統計的観察. 日整会誌 40 : 1260 1966.
- 6) 加倉井周一 : 骨形成不全症. 小児科診療 31 : 1378 1968.
- 7) 竹林貞吉 : 骨形成不全症の 21 例に就て. 日整会誌, 17 : 975 1942.
- 8) 浦山晴一 : 骨形成不全症. 整形外科, 1 : 99 1950.
- 9) 伊藤 力 : 骨形成不全症の 1 例. 整形外科, 8 : 343 1957.
- 10) McKusick, V. A. : Heritable disorder of connective tissue. Third ed, Mosby Co, St Louis, 1966, p. 230.
- 11) Rubin, P. : Failure of Periosteal Intramembraneous Bone Formation : Osteogenesis Imperfecta. In Dynamic Classification of Bone Dysplasias. Year book Publishers, Chicago, 1964, p. 309.
- 12) 一色泰成, 他 : 骨形成不全症に関する矯正学的観察. 日矯歯会誌 25 : 45 1966.
- 13) 国井彦十 : 青色鞏膜の遺伝学的研究. 日眼会誌, 53 : 10 1949.
- 14) 川井銀之助, 他 : 遺伝性疾患の臨床 Von der Hoeve's Syndrome の一家族例. 内科の領域 4 : 1 1956.
- 15) Eddowes, A. : Blue sclerotics and fragile bones. Brit Med J 2 : 222 1900.
- 16) Van der Hoeve, et al. : Blue sklera, knochenbüchlgkeit und Schwerhörigkeit. Graefes Arch. Ophthalm 95 : 81 1918.
- 17) Bronson, E. : On fragilitas ossium and its association with blue sclerotics and otosclerosis. Edinburgh Med J 18 : 240 1917.
- 18) Peters, A. : Blaue Sklera und knochenbrüchigkeit. Klin Mbl Augenheilk 51 : 594 1913.
- 19) Ruttin, E. : Osteospathyrose und Otosklerose. Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk 3 : 263 1922.
- 20) Bauer, K. H. : Ueber Osteogenesis imperfecta ; Zuglich ein Beitrag zur Frage einer Allgemeinen Erkrankung sämtlicher Stützgewebe. Dtsch Z Chir 154 : 166 1920.
- 21) Hills, R. G., et al. : Brittle bones and bluescleras in five generations. Arch Intern Med 59 : 41 1937.
- 22) Bergman G., et al. : Studies on mineralized dental tissues. IV. Biophysical Studies on Teeth and Tooth-Germs in Osteogenesis imperfecta. Acta pathologica et Micorbiologica Scandinavica 35 : 537 1954.
- 23) Kellogg, C. S. : Osteogenesis imperfecta ; study of five generations. Arch Intern Med 80 : 358 1947.
- 24) 舟山正和, 他 : 骨形成不全症の家系の特徴. 日整会誌 46 : 433 1972.
- 25) Andersen, W. A. O. : Pathology. Fifth ed. Vol 2, Mosby St. Louis, 1966, p. 1298.
- 26) King, J. D., et al. : An orthopaedic description and surgical review. J. Bone and Joint Surg 53B : 72 1971.
- 27) Cocchi, V. : Humangeneti II George-Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, p. 114.
- 28) Rieseman, F. R., et al. : Osteogenesis imperfecta, its incidence and manifestation in seven families. Arch Intern Med 67 : 950 1941.
- 29) Scott, D., et al. : Osteogenesis Imperfecta Tarde. A Study of 3 Families with Special Reference to Scar Formation. Acta Medica Scandinavica CXLV fasc IV 237 1953.
- 30) 内藤三郎 : 生存せるオステオゲネーシス, イムパーフェクタの 8 例ならびに本病とオステオパサチ

ユージス, イデオパチカとの一致について. 日新
医学 13 : 943, 1063 1924.

31) 駒井 卓 : 人類の集団遺伝学. 遺 伝学雑誌 27 :
197 1952.

32) 土屋弘吉 : 整形外科学に必要な遺伝学その1. 整
形外科 18 . 891 1967.

33) 古畑種基, 他 : 遺伝学, 第1版, 金原出版, 東京,
1960, 417頁.