症例報告

腎不全を伴った大理石骨病の1例

玉置 幸子 東 冬彦 玉置 英人 徳山 博
 玉置 政子 玉置 英夫 中城 忠孝 西嶋 洋典
 柏井 利彦* 西 理宏** 阿部 富彌***

玉置病院 紀南総合病院内科* 和歌山県立医科大学第1内科** 同腎センター***

key words : 慢性腎不全, 大理石骨病, 血液透析, 晩発性小脳皮質萎縮症, MRI

〈要旨〉

大理石骨病, 慢性腎不全, 晩発性小脳皮質萎縮症を合併した1例を経験したので報告する。症例は36歳, 男性。既往歴は12歳時に蛋白尿を指摘されるも放置。現病歴は昭和59年5月顔面蜂窩織炎で紀南病院を受診し, BUN 135 mg/dl, クレアチニン 15.3 mg/dl, 血液ガス分析にて pH7.07 と著明なアシドーシスを認め血液透析に導入した。当時より知能低下, 言語障害および肝機能障害あり。平成元年4月14日当院に紹介され入院となる。胸部X線写真ではびまん性の骨硬化像を認め, 腰椎・骨盤X線写真でも著明な骨硬化像を認めたため大理石骨病と診断された。腰椎のMRIではT₁, T₂強調像ともに無信号を呈し, 骨髄がほとんどないことを示していた。一方, 運動失調については頭部のMRIで小脳半球が著明に萎縮し, 脳幹部に萎縮が認められなかったため晩発性小脳皮質萎縮症の合併が考えられた。

大理石骨病と腎不全の合併については, 1972年Slyらが尿細管性アシドーシスとの合併を報告し, その全例に赤血球中の炭酸脱水酵素Ⅱの活性が欠損しており, 本疾患が常染色体遺伝する独立した新しい先天性代謝異常症であると主張している。本邦では1991年荒牧らが第1例を報告しているにすぎない。本症例の炭酸脱水酵素Ⅱの活性は正常であった。大理石骨病, 慢性腎不全, 晩発性小脳皮質萎縮症の3つの疾患の関係は明らかではないが, 大理石骨病と晩発性小脳皮質萎縮症の一部はともに遺伝性疾患でありこれらがひとつの疾患の表現型である可能性も否定できず, さらに検索を要するものと考えらる。

A case of osteopetrosis complicated by chronic renal failure

Yukiko Tamaki, Fuyuhiko Higashi, Hidehito Tamaki, Hiroshi Tokuyama, Masako Tamaki, Hideo Tamaki, Tadataka Nakagi, Hironori Nishizima, Toshihiko Kashii*, Toshihiro Nishi**, Tomiya Abe***

Tamaki Hospital; Kinan Hospital*; First Department of Internal Medicine**, Kidney Center***, Wakayama Medical College

We report a 36-year-old male patient with marble bone disease complicated by chronic renal insufficiency and late cortical cerebellar atrophy. The patient had albuminuria at the age of 12 but was left untreated. The history of the present disease was as follows: The patient visited Kinan Hospital because of phlegmon in the face. BUN was 135 mg/dl and creatinine 15.3 mg/dl. Blood gas analysis revealed marked acidosis (pH 7.07). Therefore hemodialysis was instituted. The patient indicated intellectual disturbance, speech disorder and hepatic dysfunction. He was referred and admitted to our hospital on April 14, 1989.

Chest, lumbar and pelvic X-rays showed diffuse marked osteosclerosis, leading to a diagnosis of marble bone disease. In MRI of the lumbar spine, both T₁- and T₂-weighted images showed no signals, indicating that there

was little bone marrow.

With regard to ataxia, MRI of the brain revealed marked atrophy of a cerebellar hemisphere without atrophy of the brain stem. These findings suggest a complication of late cortical cerebellar atrophy.

Sly et al. reported patients with marble bone disease complicated by tubular acidosis in 1972. They noted that all cases lacked carbonic anhydrase activity. They also stated that the disease is an autosomally inherited, independent, new congenital metabolic disorder. In Japan, the first case was reported by Aramaki et al. in 1991. The activity of carbonic anhydrase II in our case was within normal levels.

The relationships among marble bone disease, chronic renal insufficiency and late cortical cerebellar atrophy are not clear. However, marble bone disease and some cases of late cortical cerebellar atrophy are hereditary diseases, and the possibility that these findings represent a new clinical entity cannot be denied. Further investigation is necessary.

緒言

大理石骨病は特有な骨硬化病変を呈する遺伝性疾患で、その多くは無症状のまま何らかの機会に撮影されたX線像にてはじめて発見されるか、骨折ないしは歯による顎骨骨髓炎や頭蓋孔の狭小化による脳神経症状を呈して医療機関を受診し発見されている。今回私達は、腎不全を伴った大理石骨病の1例を経験したので報告する。

症例

患者：36歳，男性。

主訴：歩行障害。

既往歴：12歳，蛋白尿。

家族歴：不詳。

現病歴：昭和59年5月顔面蜂窩織炎のため紀南病院を受診し，BUN 135 mg/dl，クレアチニン 15.3 mg/dl，血液ガス分析にて pH7.07 と著明なアシドーシスを認め血液透析に導入した。その当時より原因不明の知能低下，言語障害，歩行障害および肝機能障害あり。平成元年4月14日当院に紹介され入院となる。

入院時現症：血圧 160/110 mmHg，脈拍 102/分整。知能低下，言語障害，運動失調あり。明らかな四肢麻痺は認めない。眼球結膜に貧血あり。腹部は右季肋下に肝を1横指触知する。

入院時検査（表）：著明な貧血，軽度の肝障害，尿酸値，BUN，クレアチニン値高値，血清カルシウム値は低値，リン値は高値，血清鉄はやや低値であった。染色体異常なし，炭酸脱水酵素IIの活性は正常であった。胸部X線写真では，びまん性の骨硬化像を認めた（図1）。

表 入院時検査成績

〈一般検査〉		Na	139 mEq/l
RBC	192 × 10 ⁴ /mm ³	K	5.1 mEq/l
WBC	5,700 /mm ³	Cl	98 mEq/l
Ht	19.9 %	Ca	8.3 mg/dl
Hb	7.0 g/dl	Pi	7.8 mg/dl
Plt	12.9 × 10 ⁴ /mm ³	〈血液ガス分析〉	
〈血液生化学〉		pH	7.302
GOT	43 IU/l	PaO ₂	96.1 mmHg
GPT	59 IU/l	PaCO ₂	38.1 mmHg
LDH	333 IU/l	HCO ₃	18.8 mmol/l
ALP	3.9 K-A	BE	-6.7 mmol/l
CHE	0.6 ΔpH	〈炭酸脱水酵素II活性〉	
T-Bil	0.7 mg/dl	20.7 EU/mgHb	
UA	9.2 mg/dl	(正常 19.0 ± 2.1)	
BUN	112.5 mg/dl	〈心電図〉	
CRE	22.6 mg/dl	異常なし	
SFe	63 μg/dl	〈腹部エコー〉	
T. P.	7.1 g/dl	肝・脾腫大	

著明な貧血，軽度の肝障害，腎不全による所見を認める。炭酸脱水酵素II活性は正常である。

入院後経過：腰痛を訴え，整形外科を受診し，X線上骨盤（図2）および腰椎の著明な骨硬化像が認められたため（図3）大理石骨病と診断された。腰椎は全椎体に硬化を認めたが，一部は上下縁にいわゆるサンドイッチ様の骨硬化像を認めた。腰椎のMRI像（図4）ではT₁・T₂強調像ともに椎体の大部分が無信号として描出され，正常者に認められる骨髓がほとんどないことを示していた。

運動失調については頭部のMRI（図5）にて検索したところ，同年齢の正常者と比較して小脳虫部，小脳半球の萎縮が著明で，脳幹部に萎縮が認められないことより，晩発性小脳皮質萎縮症の合併が考えられた。

図 1 胸部X線写真。びまん性の骨硬化像を認める。

図 2 骨盤X線写真。著明な骨硬化像を認める。

図 3 腰椎X線写真。全椎体に骨硬化像を認めるが、一部は上下縁にいわゆるサンドイッチ様の骨硬化像を認める。

考察

大理石骨病は、全身の骨格系が広範に石灰化をきたす疾患として1904年に Albers-Schönberg¹⁾によりはじめて報告された。今日では、osteopetrosis の名称が普遍的で、臨床症状として骨折傾向、造血障害、脳神経症状の3主徴を有す

る遺伝性疾患である²⁾。破骨細胞の機能障害に基づく一次性海綿骨の吸収障害による内軟骨性硬化を主病態とし³⁾、X線所見は全身の骨硬化をきたし、骨髓腔の形成は認められず、骨梁構造も欠如する。また、骨の内部にもうひとつの骨があるような像 (bone-within-bone) を認める。長管骨は、

図4 腰椎のMRI像。上段が本症例，下段が正常者で，左がT₁強調，右がT₂強調像である。本症例ではT₁・T₂強調像ともに椎体の大部分が無信号である。

図5 頭部のMRI像。上段が本症例，下段が正常者である。本症例では小脳虫部・小脳半球の萎縮が著明で脳幹部には萎縮を認めない。

骨幹端部のモデリング障害により棍棒状の変形を示す。脊椎では，椎体の上下縁の骨硬化が著明でサンドイッチ様の所見を呈する⁴⁾。

遺伝性，発症時期，重症度によって後述のごとく病型を分類することができる。

Schmidt の分類⁵⁾

- 1) 成人型：貧血、骨折の頻度が少なく予後良好。
- 2) 乳児進行型：早期より貧血、骨折を呈し予後不良。

Schimz の分類⁶⁾

- 1) 優性単症候性遺伝：骨硬化のみで経過は緩慢であり、予後良好。
- 2) 優性多症候性遺伝：最初は良性で経過は緩慢であるが、後に貧血・骨折・骨髄炎を起こす。
- 3) 劣性単症候性遺伝：経過が比較的長く、自覚症状があまり著明でない。
- 4) 劣性多症候性遺伝：胎児期より生後1か月くらいにかけて早期に発症し予後不良。

本症例は Schmidt の成人型、Schimz の優性多症候性遺伝と考えられる。

大理石骨病と腎障害の合併については報告例が少ないが 1972 年 Sly ら⁷⁾が尿細管性アシドーシスとの合併例 1 例を報告し、そのすべてに赤血球中の炭酸脱水酵素 II の活性が欠損しており、本疾患が常染色体遺伝する新しい先天性代謝異常症であると主張している⁸⁾。常染色体劣性遺伝し、Saudi Arabia の家系が多いといわれている。本症の臨床症状としては尿細管性アシドーシス、osteopetrosis の他に脳内石灰化、知能障害、発育障害、特異な顔貌などであるが、それらの臨床症状、検査所見のすべての病態生理が明らかでない⁹⁾。世界的にも非常に稀な疾患であり、本邦では 1991 年に荒牧ら¹⁰⁾が第 1 例を報告しているにすぎない。本症例でも炭酸脱水酵素 II の活性を測定したが正常であり、別の疾患が考えられた。

骨硬化像と腎不全の合併については 1983 年 Evans ら¹¹⁾が血液透析中に全身性の骨硬化をきたした 1 例を報告している。この症例の骨硬化の原因については続発性副甲状腺機能亢進症であり、vitaminD 投与により改善するといわれている。本症例では血清 PTH は正常範囲であり続発性副甲状腺機能亢進症は否定的である。

本症例の腎不全の原因については、12 歳時に蛋白尿を指摘されていることより、糸球体腎炎の可能性が高いと考えられる。大理石骨病と慢性腎不

全の合併については文献的に調べ得る範囲では本症例がはじめてであった。

また大理石骨病では骨硬化による骨髓腔の狭小化のため骨髓における血球生成能力が減退し貧血となると考えられている。本症例でも著明な貧血を認め、腎性貧血も合併していると考えてエポエチン β 3,000 U を週 3 回投与したところ肝機能障害、高血圧、赤血球大小不同を認めた。肝脾腫も認めることより髄外造血が刺激されたのではないかと考えられる¹²⁾。このためエポエチン β を一時休業し、2 か月後に 1,500 U を週 3 回で再開した。その後は順調に貧血は改善した。

最近大理石骨病の診断にも MRI が有用であるとされているが大理石骨病の MRI 像では脊椎の骨髓腔が減少するために $T_1 \cdot T_2$ 強調像ともに無信号となる。白血病や骨髓腫では T_1 強調像で low intensity となるが、 T_2 強調像では high intensity となるため鑑別可能である¹³⁾。骨シンチグラフィでは脊椎、骨盤の集積が低下し、四肢末梢部や肝臓、脾臓、肺などに集積がみられるといわれている^{12,13)}。

本症例は小脳萎縮症も伴っていたが、脊髓小脳変性症の代表的なものとして、オリブ橋小脳萎縮症 (OPCA) と晩発性小脳皮質萎縮症 (LCCA) の 2 つがある。両者とも孤発性のものと遺伝性のものがあり、OPCA のうちで遺伝性のものを Menzel 型と呼び、LCCA で遺伝性のものを Holmes 型と呼んでいる。

OPCA では、50 歳前後より小脳症状である歩行障害より始まり、構音障害・協調運動障害が出現し、やがて Parkinson 症状や自律神経症状が出現してくる。頭部 X 線 CT では小脳・橋の萎縮や第 4 脳室の拡大がみられる。

LCCA では小脳症状のみで、Parkinson 症状や自律神経症状が出現することはない。頭部 X 線 CT では小脳皮質および虫部の萎縮は認めるが、脳幹部の萎縮はないか、あっても OPCA に比べて軽度である¹⁴⁾。

本症例では発症年齢が 30 歳代であり MRI では小脳半球・虫部の萎縮が著明で、脳幹部に萎縮は認められなかったことより遺伝性の Holmes

型小脳皮質萎縮症ではないかと考えられる。

まとめ

1. 大理石骨病，慢性腎不全，晩発性小脳皮質萎縮症を合併した1例を経験した。

2. 3つの疾患の関係は明らかではないが，大理石骨病と晩発性小脳皮質萎縮症の一部はともに遺伝性疾患でありこれらがひとつの疾患の表現型である可能性も否定できず，さらに検索を要するものと考ええる。

謝辞：本症例の主旨は第37回日本透析療法学会総会において発表した（1992年7月5日，横浜市）。本症例の炭酸脱水酵素II活性の測定ならびに御指導をいただいた久留米大学小児科の荒牧修一先生に感謝いたします。

文献

- 1) Albers-Schönberg H : Röntgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. München Med Wochenschr 51 : 365, 1904
- 2) 天児民和，有富 寛，江口正雄，福岡久俊，初山泰弘，平澤泰介，廣畑和志，井原秀俊，石井清一，河路 渡，川島真人，前山 巖，真角昭吾，松尾 隆，森久喜八郎，酒匂 崇，佐竹孝之，高松鶴吉，竹光義治，徳永純一，鳥巢岳彦，塚本行男，山本 真，山本吉蔵：大理石骨病。神中整形外科 総論（天児民和編），p 272-273，南山堂，東京，1989
- 3) 長崎孝敏，麻生 伸，渡辺行雄，水越鉄理：大理石骨病 Osteopetrosis の臨床的検討。耳鼻臨床 補 36 : 159-166, 1989
- 4) 外川宗義，村上宝久：骨のX線所見からほぼ診断できる疾患。小児科 特 : 17, 30 : 1239-1247, 1989
- 5) Schmidt MB : Über osteosklerotische Anämie und Albers-Schönberg'sche Krankheit. Beitr Path Anat 77 : 158-173, 1927
- 6) Schimz HR : Erbtypen und Formen bei Morknochenerkrankung (Morbus Albers-Schönberg). Der Erbarzt 12 : 33, 1944
- 7) Sly WS, Lang R, Avioli L, Haddad J, Lubowitz H, McAlister W : Recessive osteopetrosis : new clinical phenotype. Am J Hum Genet 24 : 34a, 1972
- 8) Sly WS, Emmett DH, Whyte MP, Yu YL, Tashian RE : Carbonic anhydrase II deficiency identified as the primary defect in the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. Proc Natl Acad Sci USA 80 : 2752-2756, 1983
- 9) 藪田敬次郎：炭酸脱水酵素II欠損症。日本臨牀 47 : 1646-1648, 1989
- 10) 荒牧修一，中尾光善，森田 潤，吉田一郎，芳野 信，山下文雄，近藤昌子：Carbonic anhydrase II 欠損症の本邦第1例。日本小児会誌 95 : 2250-2256, 1991
- 11) Evans RA, Hughes WG, Dunstan CR, Lennon WP, Kohan L, Hills E, Wong SYP : Adult osteosclerosis. Metab Bone Dis & Rel Res 5 : 111-117, 1983
- 12) Adams BK, Smuts NA : The detection of extramedullary hematopoiesis in a patient with osteopetrosis. Eur J Nucl Med 15 : 803-804, 1989
- 13) Otsuka N, Fukunaga M, Ono S, Morita K, Nagai K : Bone marrow scintigraphy and MRI in a patient with osteopetrosis. Clin Nucl Med 16 : 443-445, 1991
- 14) 宇都宮英綱，小笠原哲三，菅田照也，奥寺利男，西村 浩，田渕和雄，吉岡純二，浅利正二，三島宣哉，伊藤隆彦，槌田昌平，風早靖子，大塚頌子，難波玲子，中津武志，森本直樹，入沢 実，土井章弘，田中朗雄，土井基之，鷹取芳郎，大坪秀樹：12変性疾患。臨床MRI入門（西本詮，浅利正二，土井章弘，奥寺利男，土井基之，吉岡純二編），p 147-150，南江堂，東京，1990