

## 大理石骨病

### 1. 疾患名ならびに病態

大理石骨病

#### 病態：

破骨細胞機能に関連するタンパクをコードする遺伝子（*TCIRG1*、*CLCN7*、*OSTM1*、*TNFSF11*、*TNFRSF11A*、*PLEKHM1*、*CA2*、*LRP5*、*NEMO*、*KIND3*、*CalDAG-GEF1*、*SLC4A2*）の異常により発症する疾患群で、破骨細胞機能が低下することで正常な骨代謝に必要な骨吸収が障害され、骨塩量が非常に高く硬化した全身の骨が、単純 X 線にて大理石のように見えることを特徴とする。責任遺伝子および遺伝子変異の部位により、出生後から骨髄機能不全を来す重症の新生児型から、偶発的に発見される軽症の遅発型まで様々な表現型を呈する。硬化しているにも関わらず病的な骨折を来しやすく、また外科的治療が困難なこと、骨髄腔が消失することで造血の主要な場である骨髄が機能不全に陥り、貧血を中心とした汎血球減少が生じること、頭蓋底の骨肥厚による聴神経障害や視神経障害、顔面神経麻痺等の脳神経症状をきたすこと、脊柱側弯症や関節障害を来しうること、歯牙形成不全や下顎骨骨髄炎が生じうることなどが代表的な症候である。

### 2. 小児期における一般的な診療

#### 主な症状：

新生児期、乳児期に診断されるような重症の大理石骨病では、骨髄機能不全や水頭症、低カルシウム血症などが問題となる。汎血球減少による感染や出血は未治療では致命的となる。骨髄腔の消失によって髄外造血が起こり肝脾腫を来すことがある。また骨関節変形による四肢の変形や関節拘縮、脊柱側弯症を来し、小児期から病的骨折を生じることがある。歯牙形成不全も特徴的な症状である。

#### 診断の時期と検査法：

重症の場合は新生児期、乳児期に診断されるが、軽症の場合は小児期から成人期にかけて偶発的に撮影された単純 X 線により診断されることがある。骨髄腔が減少あるいは消失し、大理石のように見える骨の単純 X 線所見が非常に特徴的である。また長管骨骨幹端の幅が太くなる Erlenmeyer フラスコ状変形や椎体終板の硬化像（ラガージャージ椎体）なども特徴である。代表的な遺伝子変異を特定する遺伝子検査が本邦では保険収載されており、病型や重症度の評価に有用である。

#### 経過観察のための検査法：

血液検査にて、血算および血球分画、血清カルシウム、血清リン、血清クレアチニン、

25(OH)D、intact PTH を評価し、必要であれば尿中カルシウム排泄量等も評価する。単純 X 線では、骨折所見、骨関節変形や脊柱側弯症を確認する。MRI や CT で脳神経の圧迫や障害の評価を行う。定期的な骨密度検査は必要ないが、骨塩量は非常に高値を示す。

#### **治療法（外科的治療、内科的治療）：**

病的骨折に対する外科的治療は非常に困難を伴う。著明な骨硬化により金属製ドリルやワイヤーが破損し固定材刺入が困難なためである。ある程度の転位であれば保存的治療が優先される。低カルシウム血症や二次性副甲状腺機能亢進症がある場合には、ビタミンDやカルシウム製剤の投与が行われる。症候性の貧血や血小板減少に対しては輸血が行われる。一部の症例ではプレドニン、インターフェロン $\gamma$ が用いられることがある。骨髄機能不全が重篤な場合には骨髄移植、造血幹細胞移植が行われる場合があり、骨髄機能および生命予後が大きく改善し、骨髄腔の消失も改善することが報告されている。しかし、HLA 適合性の問題、移植片対宿主病（GVHD）の問題、免疫抑制薬の長期投与の問題等から治療法としては未だ確立されていない。

### **3. 成人期以降も継続すべき診療**

#### **移行・転科の時期のポイント：**

致命的となる新生児期/乳児型よりも、小児期から成人期に診断されるような中間型や遅発型の診療を行うことが多い。なんら医学的治療を受けることなく生活している場合もある。骨格の問題は整形外科、脳神経圧迫に関しては眼科や耳鼻科、脳神経外科、歯牙形成不全は歯科など、小児期に引き続き成人期も専門科での治療を行う。骨髄機能不全に対しては小児科から内科（血液内科）への移行が必要と思われるが、移行時期や移行可否の問題が生じやすい可能性がある。

#### **成人期の診療の概要：**

成人期では生命予後が問題になるほど重篤な骨髄機能不全となることは少ないが、時に輸血を必要とすることがある。病的骨折や骨関節変形、脊柱側弯症に加齢による変化が加わり、関節痛や関節可動域制限、腰背部痛が生じ、ADL は低下する。視神経障害や聴覚障害によっても QOL が損なわれていく。

### **4. 成人期の課題**

#### **医学的問題：**

成人期における長管骨の病的骨折は、破骨細胞機能低下という面で長期間のビスフォスフォネート製剤投与による非定型骨折の機序と類似している。通常横骨折の形態をとり、突然大きく転位するというよりも徐々に進行していく骨折は、骨痛として自覚されることが多い。骨代謝の異常により骨折治癒は遷延傾向を示し、時に腰椎分離症などの偽関節が生じる。

骨折が転位する前に保存的治療を開始することが望ましいが、荷重下肢の長管骨骨折では手術による固定が必要となることがある。著明な骨硬化により骨髓腔は消失しているため、髄内釘挿入は不可能で、プレートとスクリューによって骨折部を安定化する。しかし、著明に硬化した骨に対してはスクリュー孔を作成することも非常に難渋し、破損を見込んで複数のドリルを用意して、長時間の手術を覚悟する必要がある。またスクリュー部にも新たな病的骨折を起こす恐れがある。関節症が進行した場合には人工関節も考慮されるが、人工関節を挿入するための骨内スペースを確保することは非常に困難で、周辺部の骨折を来す恐れがあることから、実際に行われることは稀である。関節症の進行に加え、病的骨折の保存的治療による長期間の固定はさらなる関節可動域制限を引き起こし、移動能力、ADL が低下し、患者 QOL は低下する。関節可動域制限、筋力低下、移動能力低下に対してリハビリテーションは有効である。症候性の重度貧血や血小板減少に対して輸血を必要とすることがある。ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死と同様に、顎骨の骨髓炎が生じることがあることから、定期的な歯科受診が望ましい。

#### **生殖の問題：**

重症の新生児/乳児型は多くが常染色体潜性遺伝であり、生命予後も影響されることから次世代に遺伝することはほとんどない。軽症の遅発型の場合は常染色体顕性遺伝が主であることから次世代に遺伝しうる。妊娠、出産は可能であるが、骨盤や関節の可動域制限がある場合には分娩様式を検討する必要がある。

#### **社会的問題：**

軽症の遅発型の場合、精神発達は正常だが、易骨折性、関節可動域制限によって移動や運動は制限される。スポーツ参加は強く制限され、肉体活動が少ない職への就労に制限される。

## **5. 社会支援**

#### **医療費助成：**

小児慢性特定疾病（申請は 18 歳未満の小児が対象、継続の場合は 20 歳未満まで助成対象）に認定されており、医療費助成制度の対象疾患である。特徴的な X 線所見にて診断され、全例事業対象となる。指定難病にも認定されており、成人期以降も医療費助成制度があるが、modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて 3 以上が対象となるため、軽症の場合は対象とならない。

#### **生活・社会支援：**

視覚、聴覚、肢体不自由のいずれの障害も生じることがあり、程度によって、身体障害者手帳の交付を受けることができる。医療費（18 歳以上）・補装具・リフォーム費用の助成、税金の軽減、公共料金の割引、障害者雇用での就職という公的な福祉サービスを受けることが

できる。20歳前あるいは国民年金加入期間に本疾患で初診し、20歳に達した日あるいは障害認定日に障害等級表の1級または2級に該当している場合は、障害年金の受給対象となる。

#### (参考文献)

1. 小児慢性特定疾患情報センター ([https://www.shouman.jp/disease/details/15\\_02\\_007/](https://www.shouman.jp/disease/details/15_02_007/))
2. 難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5393>)
3. 骨系統疾患マニュアル改訂第3版
4. Wu CC, Econs MJ, DiMeglio LA, et al. Diagnosis and Management of Osteopetrosis: Consensus Guidelines From the Osteopetrosis Working Group. J Clin Endocrinol Metab 2017; Sep 1;102(9):3111-3123.
5. Orchard PJ, Fasth AL, Le Rademacher J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis, Blood 2015; Jul 9; 126 (2):270-276.

#### (文責)

日本小児整形外科学会