骨形成不全症の1例

—とくに顔面ならびに口腔の所見を中心として—

大竹克也　川崎建治　中島民雄

新潟大学歯学部口腔外科学第1教室　（主任：中島民雄教授）

村山尚子

新潟大学歯学部歯科放射線学教室　（主任：伊藤寿介教授）

（昭和60年5月20日受付）

Extra- and intraoral findings of osteogenesis imperfecta : Report of a case.

Katuya OHTAKE, Tateharu KAWASAKI and Tamio NAKAJIMA

First Department of Oral Surgery, School of Dentistry Niigata University

(Director : Prof. Tamio Nakajima)

Shoko MURAYAMA

Department of Oral Radiology, School of Dentistry Niigata University

(Director : Prof. Jyusuke Ito)

緒　　言

骨形成不全症は，中胚葉性組織の発育不全，ことにコラーゲンの成熟過程の障害に起因する遺伝性疾患で，易骨折性，青色鞏膜，難聴（耳硬化症）を3大徴候とし，象牙質形成不全症，関節靱帯の過伸展，毛髪，皮膚，血管壁の脆弱性などの中胚葉由来の組織全般に多彩な症状を呈する比較的まれな疾患である[1~4]。

本疾患は，1788年にEkman[5]が四肢変形を示す家系3世代を発表したのが最初の記録となっている。本邦では，1888年三浦，江波[6]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，顔面頭蓋の形態的変化，特に，上下顎骨ならびに歯列弓，咬合関係，そして歯牙などの変化について論じた報告は以外に少ない。

今回，我々は，骨形成不全症の一症例を経験したので，その顔面および口腔所見を中心に若干の文献的考察を加えて報告する。

症　　例

患者：20歳女性。

初診：昭和59年2月20日

主訴：口腔内診査（神経内科より紹介来院）

家族歴：両親が，いとこ結婚であり，患者は6人兄弟の末子で，すぐ上の兄2人は患者と同様な異常を呈し，生後まもなく死亡している。他の者には異常は認められない。（図1）

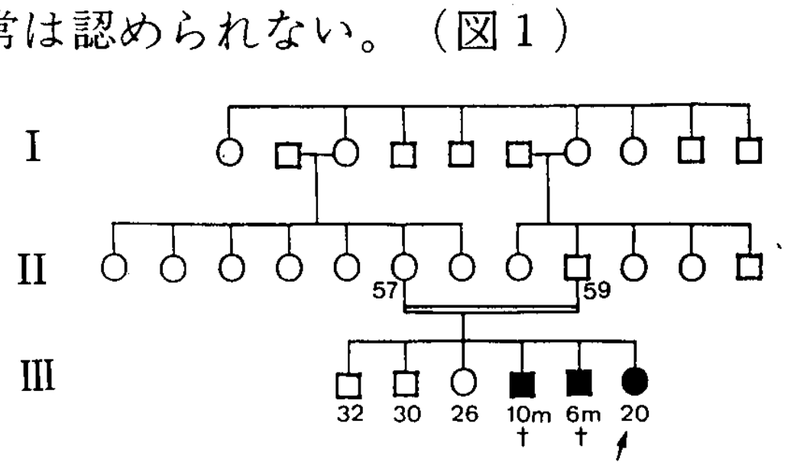


図1：家　系　図

現病歴：母親の妊娠経過は順調で，満期正常分娩，生下時体重3,300g，その時既に，右側肘から

手根にかけて，及び左側手根の屈曲拘縮が認められている。生後2ヵ月時，右側下肢に骨折をおこし，それ以後も両上肢下肢に20回を越える骨折を繰り返し，そのため15歳までに8回ほど手術を施行されている。16歳頃より骨折の回数も減り，17歳以降は認められていないが，成長するにしたがい脊柱の変形が認められるようになっている。また，歯牙では，乳歯，永久歯の萌出時期には異常は認められなかったが，乳歯の歯質は弱く，rampant caries となっていた。なお，17歳時に bone biopshy を施行されており，その時の病理組織学的所見と臨床およびX線所見とから骨形成不全症と診断されている。

現　　症

全身所見：身長107㎝，体重24kgと標準を下回っているが，頭囲は59㎝と標準より大きく，特に横径の大きさが目立つ。四肢は，短縮及び変形が著明であり，脊柱の変形も認められ，立位及び歩行は不可能である。また，首にも短縮が認められ，全方向に運動制限が認められる。（図2）



図2：全身所見

局所所見：

i）**口腔外所見**：顔貌は，幅が広く，扁平であり，全顔面に対して中顔面部が大きく，両眼間隔離が認められる。下顎オトガイ部は，顔の正中線に対してわずかに右に偏位しており，側貌では，やや下顎前突様の顔貌を呈している。青色鞏膜や伝音系難聴は認められない。（図3）



図3：口腔外所見（側貌）

ii）**口腔内所見**：開口度は，36㎜で，開口障害は認められない。口蓋は低く，舌は口腔内に充満した感じで動きはあまり活発ではない。咬合状態は，Angle の class I であるが，前歯部の被蓋状態は下顎前歯が舌に圧ぱいされたためもあり，切端咬合に近くなっている。歯列弓は，上下顎とも

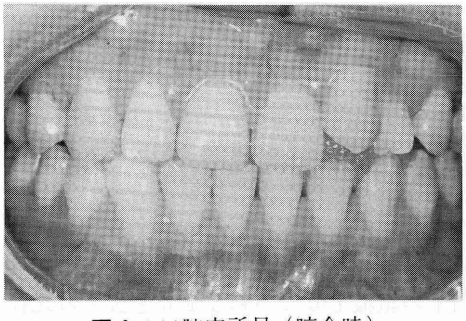


図4：口腔内所見（咬合時）

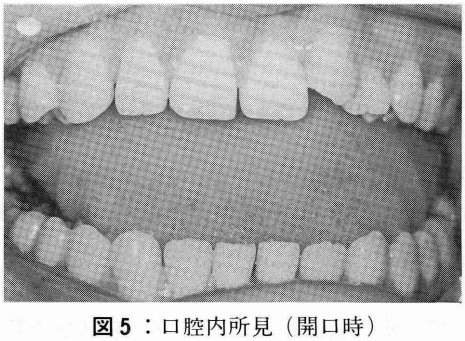


図5：口腔内所見（開口時）

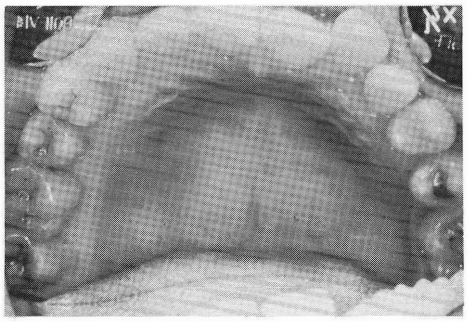


図6：口腔内所見（上顎）

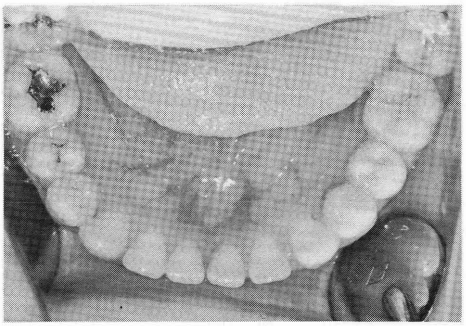


図7：口腔内所見（下顎）

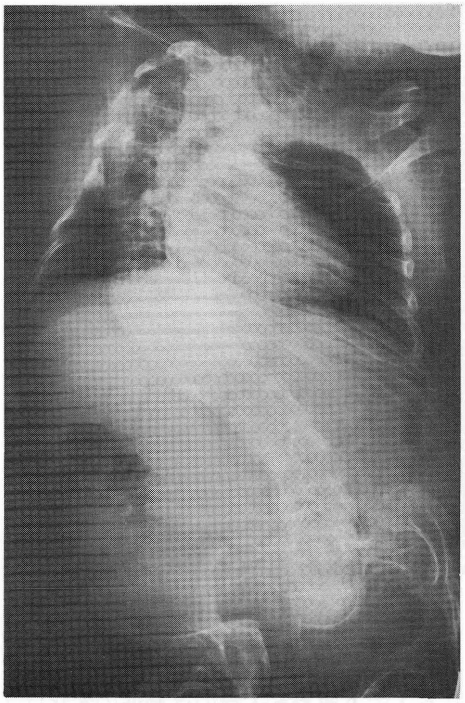


図8：胸腹部X線所見

に幅が広く Spee の彎曲は小さくなっている。歯牙に関しては，肉眼的に，色調，数および形態には異常は認められないが，左側上顎側切歯と犬歯が移転している。また，齲蝕や摩耗が特に多いような事はない。（図4～7）

X線所見：

i）**全身X線所見**：図8は胸腹部のX線写真で，脊椎骨，骨盤，長管骨，いずれも骨皮質が薄く，全体に透過性が増し，著しい脊柱彎曲と骨盤の発育不全が認められる。図9は下肢のX線写真で，短縮及び，変形，彎曲が著明であり，左側には，骨髄内固定がなされている。

ii）**頭部X線所見**：頭蓋骨は，球状で，全体に骨の厚さが菲薄で，ウォルム骨と呼ばれる縫合部に介在する膜様骨が多数認められ，不規則な縫合となっている。（図10）さらに，頭蓋底には，トルコ鞍中心部と大後頭孔前縁および前頭鼻骨縫合とを結ぶ2直線のなす角度が大きくなる扁平頭蓋底及び，硬口蓋後縁と大後頭孔後縁とを結ぶ線より軸椎歯状突起が高く突出する頭蓋底陥入症が認



図9：下肢X線所見

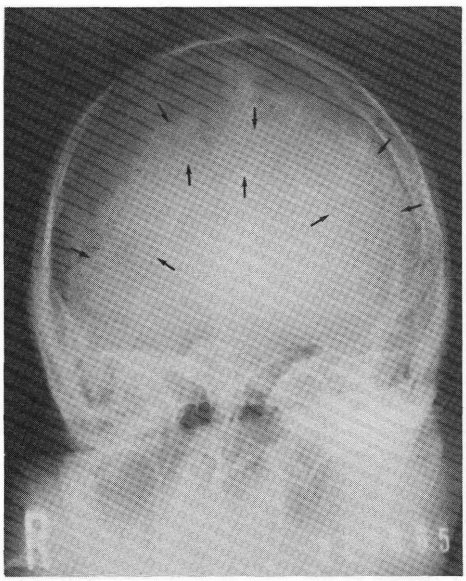


図10：頭部X線所見（正面）

められる。上下顎ともX線の透過性の変化はあまり認められないが，上顎では，上顎洞が大きくなっている。顎関節部には異常所見は認められない。（図11）

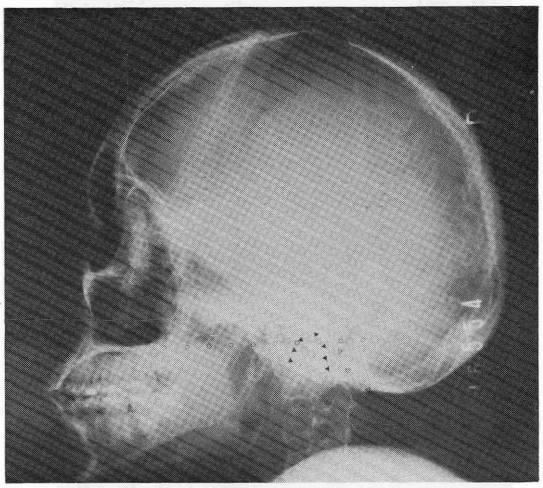


図11：頭部X線所見（側面）

図12は側貌X線写真のトレースを正常者のトレースと重ね合わせたものである。頭蓋底の著しい変形によってNorthwestern法，及びDowns 法では適当な結果が得られなかったので，滝本ら[7]

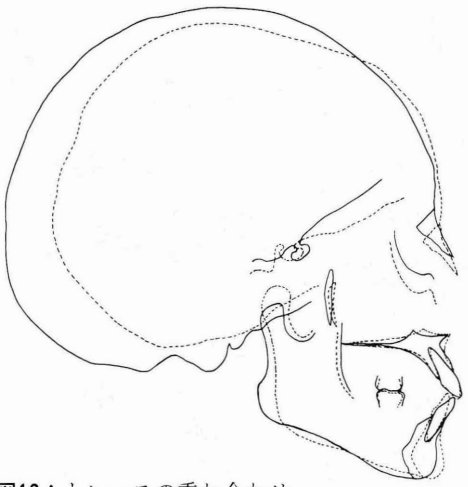


図12：トレースの重ね合わせ
——— 患者　　…… 正常者

による分析法によって計測を行った。Nasion 及びOrbitaleから口蓋平面までの距離は長く，SN平面と口蓋平面との角度もかなり大きくなっている。上顎骨長径，口蓋平面より咬合平面までの距離，および口蓋平面と下顎下縁平面との角度は，正常範囲である。下顎骨では，下顎枝の前後径は，大きく，特に下顎角部の発育が著名であるが，下顎骨体前部の前後径は正常範囲内であった。下顎枝の高さは小さくなっている。Gonial angle は，102.7°と異常に小さく，下顎中切歯は唇側傾斜している。

iii）**口腔内X線所見**：上顎前歯部の骨梁がすう粗でありX線透過性が増している。また，上顎洞底は，特に左側上顎臼歯部で槽間中隔部にまで下

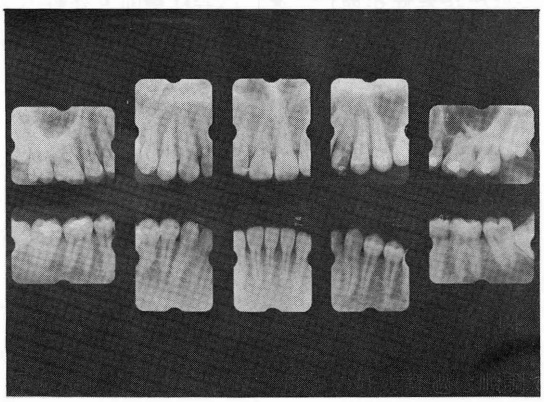


図13：口腔内X線所見

降している。歯牙には，明らかな変化は認められないが，左右上顎中切歯で象牙質が薄く，歯髄腔が拡大し，根尖部の狭窄も少なくなる傾向が認められる。（図13）

石膏模型計測所見：図14は石膏模型による計測値である。歯牙の近遠心的な幅径では，上下歯牙とも正常値を上回っている。また，歯列弓の長径と幅径では，長径は，軽度に短かいが，幅径では，上下顎ともに1 S.D.を越え明らかな拡大が認められた。（図15）

諸検査所見：血液生化学的所見にてアルカリホスファターゼの値が238とやや上昇していたが，その他異常値は認められない。IQは116で知能の低下も認められない。

上顎	Mean	S.D.	計測値
中切歯	8.24	0.41	8.90
側切歯	6.64	0.60	6.60
犬歯	7.65	0.39	7.90
第一小臼歯	7.08	0.36	7.25
第二小臼歯	6.57	0.44	7.05
第一大臼歯	10.39	0.51	10.70
下顎			
中切歯	5.19	0.36	5.25
側切歯	5.81	0.39	6.15
犬歯	6.58	0.38	7.20
第一小臼歯	6.94	0.34	7.45
第二小臼歯	6.82	0.45	7.10
第一大臼歯	10.69	0.60	11.05

（Standard：by Ootsubo）

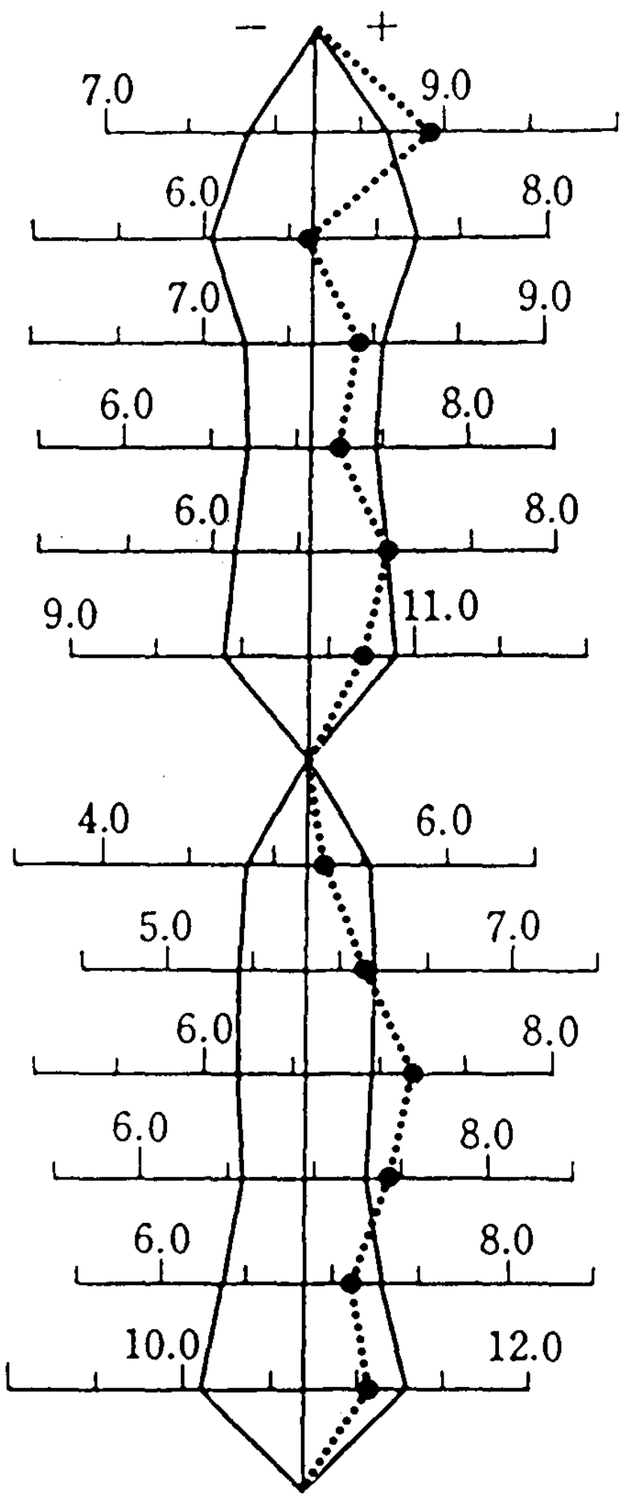
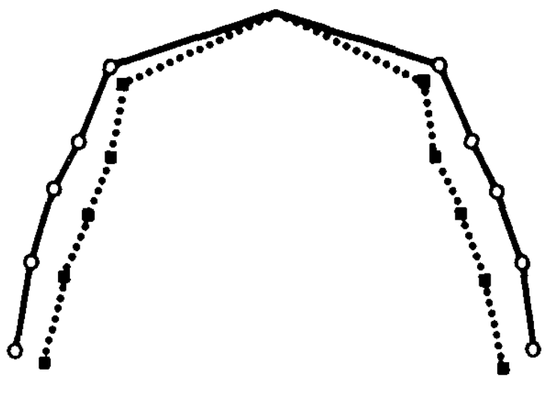


図14：歯冠近遠心幅径の大きさ

上顎

WIDTH	MEAN	S.D	計測値
3-3	35.08	1.72	38.0
4-4	37.27	1.90	44.5
5-5	42.82	2.30	50.8
6-6	48.25	2.08	56.3
7-7	52.56	2.57	59.9

LENGTH	MEAN	S.D	計測値
1-3	8.39	1.18	6.4
1-4	16.68	1.44	14.6
1-5	23.16	1.79	20.5
1-6	30.68	2.22	28.6
1-7	40.53	2.54	38.9



下顎

$\overline{3}$-$\overline{3}$	26.68	1.92	31.8
$\overline{4}$-$\overline{4}$	30.68	1.92	37.2
$\overline{5}$-$\overline{5}$	35.98	1.86	45.5
$\overline{6}$-$\overline{6}$	42.02	1.69	50.5
$\overline{7}$-$\overline{7}$	47.14	2.09	54.5

$\overline{1}$-$\overline{3}$	5.66	1.14	3.4
$\overline{1}$-$\overline{4}$	12.48	1.42	10.8
$\overline{1}$-$\overline{5}$	19.03	1.62	17.3
$\overline{1}$-$\overline{6}$	27.49	1.89	26.4
$\overline{1}$-$\overline{7}$	37.64	2.41	36.0

図15：歯列弓の幅径と長径

考　　察

骨形成不全症は，その特異な臨床症状のために古くから知られた疾患であり，本症に罹患したと推定される変形した骨が7世紀頃の遺跡から発掘されている。[8] 文献上は Ekman[5]が，1788年に同一家系の3世代に易骨折性が現われたのを観察して osteomalacia congenita と呼んだことがはじまりとされている。その後，1833年 Lobstein[9]が，原因不明で反復して骨折を起こす成人例を報告し，osteopsathyrosis idiopathica と称した。さらに，1849年 Vrolik[10]は，出産時すでに多数の骨折を伴っている新生児例を報告し，osteogenesis imperfecta と命名した。以後両者の名称がならび用いられて来たが，1905年に Looser[11]により，両疾患は同一疾患でその発病の時期に違いがある事が証明され，それぞれ，osteogenesis imperfecta tarda および congenita と呼ばれるようになった。本邦では，1888年三浦，江波[6]が本疾患を一畸形症として報告したのが最初で，加倉井[3]によれば約300の本邦文献例がある。

1）易骨折性について

本症の最も著明な症状であり，軽微な外力により容易に四肢長管骨の骨折をきたし，それに基く変形が患者の日常生活の妨げとなっている。[3]しかし，軟部組織の損傷が少ないため一般に疼痛や腫脹は軽度である。[12] また，骨折は，多くは年齢とともに減少し，思春期以後はあまりみられなくなると言われている。本疾患における骨脆弱性の原因として，骨芽細胞の機能低下によるコラーゲン合成，成熟過程の障害とともに石灰化障害が考えられ，骨組織像では，層状骨の骨形成量が減少し，とくに骨膜面で障害が強く皮質骨は薄くなっている。さらに，電子顕微鏡学的に，骨細胞の萎縮，骨小腔の拡大，その辺縁の不規則性，細胞外骨小腔内綿状物質の存在が観察されている。[13,14] 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。本症例でも，これらの報告と同様に生後2ヵ月より思春期頃まで20回を越える骨折と変形が認められた。

2）青色鞏膜について

Seedorf[15]が100％に認めたと記載しているが，本邦では50～80％程度の報告が多い。[3,4] 青色鞏膜の原因については，鞏膜中の膠原層が薄いために透光性が増し，脈絡膜色素が透見されるためとされている[16]が，本患者では，青色鞏膜は認めなかった。

3）難聴について

通常10代の終わりになって出現する症状で，発生頻度は20～50％程度である。難聴の原因は，一般に耳硬化症によるとされている。本症例では難聴は認められなかったが，今後それが発現する可能性があり注意が必要である。

4）歯牙について

歯牙変化については，歯冠色がうすい褐色，或は青灰白色の透明な opalescent dentin を呈し，早期に歯頸線に達する歯冠の崩壊と早期の脱落，歯髄および歯髄腔の消失あるいは拡大，さらに，短く，細く，根尖が鈍くなった歯根，または，埋伏歯の出現などが報告されている。[2,3,17,18,19] とくに象牙質形成不全は，特徴的所見であり，乳歯においては患者の80％に，また永久歯では約35％にみられると言われ，舟山[4]は，乳歯の異常は骨折に先行して認められることが多いことから3大徴候よりも重要な診断的価値を持つと報告している。歯の萌出については，内藤[20]が，重症例では8ヵ月以上の歯牙萌出の遅延がみられ，軽症では正常者と萌出の時期は変わらないと述べている。本症例においては，上顎中切歯に軽度の歯髄腔の拡大と根尖部の形成不全が認められたにすぎず，萌出時期にも異常がなかったことから，これらと骨形成不全症の重症度とは必ずしも一致しないように思われた。

5）顔面頭蓋形態および歯列弓について

本症の典型例ではしばしば著明な頭蓋変形がみられ，頭囲が大きく，頭蓋型は短頭型の症例が多い。[3,19] また，大泉門の閉鎖が遅れ，特に後頭骨ではウォルム骨と呼ばれる無数の小骨片がみられ，長管骨と同様扁平骨も骨形成不全が著明に認められるとされている[3]が，本症例にも同様の変化が認められた。咬合状態は，一色[19]らによって10例中

6例に，Schwartz[2]らによって27例中18例に反対咬合を呈することが報告され，その原因として下顎骨の長径の発育がほとんど正常であり，上顎骨の前方発育が悪いためと考えられている。本症例では，下顎枝に変形が認められたが，上下顎骨には発育不全は認められず，切端咬合は，舌が大きいため下顎前歯が唇側傾斜したためであった。また，上下顎共に歯列弓の長径はやや短かいが、幅径がかなり大きくなっており一色[19]らの結果と一致した。これは頭蓋骨が類円型で頭囲が大きいことと関係が深いと考えられ，頭蓋型と歯列弓形態に関連性があるものと思われた。

6）生化学的検査について

血清中のカルシウムもリンも正常値を示し，アルカリホスファターゼは約半数において高値を示すとされているが，本症例においてもアルカリホスファターゼの値のみに軽度上昇が認められ，他は正常値を示した。

7）遺伝について

遺伝型式は単一ではなく，一般に優性型は軽症，遅発性であり，劣性型は先天性，重症である。Sillence[21]らは，遺伝性及び臨床症状の違いから図16のごとく4型に分類している。本症例においては、患者の両親は外見上正常で，血族結婚であることより，常染色体性劣性遺伝が推測され[22]青色鞏膜は認められないが，上顎中切歯部に象牙質形成不全が認められ，成長の遅延があるものの20歳まで達していることよりIII型に属すると考えられた。

Type	Inheritance	
I A	autosomal dominant	bone fragility, blue sclera ±presenile hearing loss, normal teeth
I B	autosomal dominant	bone fragility, blue sclera, dentinogenesis imperfecta, ±presenile hearing loss
II	autosomal recessive	extreme bone fragility, prenatal death
III	autosomal	severe bone fragility, nomal sclera, severe growth retardation and skeletal deformity, ±dentinogenesis imperfecta
IV A	autosomal dominant	bone fragility, normal sclera, normalteeth, ±growth retardation ±skeletal deformity
IV B	autosomal dominant	bone fragility, normal sclera, ±growth retardation ±skeletal deformity, dentinogenesis imperfecta

(Sillence, Senn, and Danks：J Med Genet 16：101−116, 1979.)

図16：Classification of osteogenesis imperfecta syndrome

結　　語

骨形成不全症の一例につき，顔面ならびに口腔領域を中心として観察を行い次のような所見が認められた。

1）三大徴候のうち易骨折性はみられたが，青色鞏膜および難聴は認められなかった。

2）頭囲は大きく，球状で頭蓋底に変形が認められた。

3）上下顎骨には，発育不全は認められなかった。

4）上下顎共に歯列弓の長径は短かく，幅径が大きかった。

5）歯牙所見では，上顎中切歯に軽度の象牙質形成不全が認められたのみであった。

6）常染色体性劣性遺伝が推測され，Sillenceらの分類のIII型に属すると考えられた。

文　　献

1）Mckusick VA：Heritable disorders of connective tissue, ed. **3**, P.390−454, The C.V. Mosby Company, St. Louis, 1972.

2）Schwartz, S. and Tsipouras, P.：Oral findings in osteogenesis imperfecta. Oral Surg., **57**：161−167, 1984.

3）加倉井周一：骨形成不全症，小児科診断，**31**：1378−1390，1968.

4）舟山正和，渡辺　真，他：骨形成不全症の家系的特徴，日整会誌，**46**：433−449，1972.

5）Ekman, O. J.：Descriptio et casus aliqust osteomalaciae. Upsala, J. Edman, 1788.
6）三浦守治，江波知輝：一畸形症，東京医学会誌，**3**：39－41，1888.
7）滝本和思，山内和夫，他：頭部X線規格写真（側面）の新しい分析法．日矯誌，**20**：1－6，1961.
8）Wells, C.：O.I. from an Anglo-Saxon Burial Ground at Burgh Castle, Suffork. Medical History, **9**：88—89, 1965.
9）Lobstein, J.G.：Lehrbuch der pathologischen Anatomie Stuttgart, vol **2**, P.179 1835.
10）Vrolik, W.：Tabulae ad illustrandam embryogenesim hominis et mammalium：tam naturalem quam abnormen, G.M.P. Amsterdam 1849.
11）Looser, E.：Zur Kenntnis der Osteogenesis imperfecta congenita et tarde. Mitt Grezged Med Chir, **15**：161－206, 1937.
12）岩永 崇，他：骨形成不全症の1例．整形外科，**8**：346－348，1957.
13）乗松尋道，高橋栄明，他：骨形成不全症の骨組織像，整形外科基礎科学，**2**：59－65，1975.
14）乗松尋道，高橋栄明，他：骨形成不全症の骨組組織像．「骨形態計測ハンドブック」高橋栄明（編），181－190頁，西村書店，新潟，1983.
15）Seedorf, K.S.：Osteogenesis imperfecta Århus Universitetsforlaget, P.14, 1949.
16）J. van der Hoeve und A. de Kleyn.：Blue sklera, Knochenbüchlgkeit und Schwerhörigkeit. Gräfes Arch. Ophthal., **95**：81－93, 1918.
17）石川梧朗，秋吉正豊：口腔病理学Ⅰ．改訂版，103－104頁，永末書店，東京，1980.
18）佐藤 匠：Dentinogenesis Imperfecta の1例．口科誌，**28**：605，1980.
19）一色泰成，高橋 勇，他：骨形成不全症に関する矯正学的観察．日矯歯会誌，**25**：45－53，1966.
20）内藤三郎：種々の骨疾患に“オステオゲネージス，インパーフェクタ”の歯牙の変化について附所謂コルツフ氏線維および其歯骨成生における意義．日本外科学会雑誌，**25**：389－421，1924.
21）Sillence DO. Senn A. Danks DM：Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet., **16**：101－116, 1979.
22）土屋弘吉：整形外科学に必要な遺伝学その1．整形外科，**18**：891－898，1967.