

症例報告

当院における骨形成不全症の6症例の診療経過

浅野 茉莉香¹⁾, 武者 育麻^{1,2)*}, 清水 春香¹⁾, 味原 さや香^{1,2)},
沼倉 周彦^{1,2)}, 菊池 透¹⁾, 秋岡 祐子¹⁾

1) 埼玉医科大学病院 小児科

2) 埼玉医科大学病院 ゲノム医療科

骨形成不全症 (osteogenesis imperfecta, 以下, OI) はI型コラーゲンの量的または質的異常により骨脆弱性や結合組織異常を呈する先天性疾患である。今回, 当院で経験したOIの6症例について, 診断契機や臨床病型, 治療経過を報告する。診断契機は家族歴, 頻回骨折, 青色強膜, 筋力低下, 虐待疑いなど多岐にわたった。遺伝学的検査により, I型コラーゲンをコードするCOL1A1やCOL1A2の病的バリエーションによるOIが5例, このうちEhlers-Danlos症候群の症状を伴うCOL1関連重複障害は2例含まれていた。また, FKBP10の病的バリエーションによる骨形成不全関連疾患のBruck症候群1型が1例認められた。治療は全例でパミドロン酸二ナトリウムの静脈内投与を実施し, 骨密度の上昇と骨折頻度の減少を認めた。副反応は初回投与時の発熱が多く, 重篤な有害事象はなかった。OIは臨床像や遺伝形式が多様であり, 虐待との鑑別や他科との連携が不可欠である。ビスホスホネート治療は有効であり, 今後も副反応に注意し長期的な経過観察をしていくことが重要である。

J Saitama Medical University 2026; 53(1): 1-5

(Received January 9, 2026/Accepted February 10, 2026)

Keywords: osteogenesis imperfecta, bisphosphonate, type I collagen, bone mineral density

序 文

OI (osteogenesis imperfecta, 以下, OI) は全身の骨脆弱性による易骨折性や進行性の骨変形, 様々な程度の結合組織症状を示す先天性疾患である。I型コラーゲンの量的あるいは質的異常が原因で発症するとされている。

臨床症状は易骨折性・進行性の骨変形などの骨脆弱性に加え, 成長障害・青色強膜・象牙質形成不全・難聴・関節や皮膚の過伸展などの結合組織障害がある¹⁾。発症頻度は約1.5~2万人に1人とされている²⁾。重症度には大きな幅があり, 骨密度の低下のみで骨折を起こさずに一生を終える軽症なものから, 胎生期にすでに骨折を認め周産期致死に至る重症例までさまざまである²⁾。1979年にSillenceらが発表した分類では臨床像からI~IV型に分けられている³⁾。また近年, I型コラーゲン遺伝子そのものであるCOL1A1やCOL1A2以外にも, コラーゲン修飾などに関連する遺伝子が原因となって発症することも明らかになり, OIの新たな病型が提唱されている⁴⁾。

診断は骨脆弱症状・骨外症状, 家族歴, X線検査, 遺伝子検査などをもとに行われるが, 多彩な臨床像から診断契機も多岐にわたる。

内科的治療ではビスホスホネート製剤が使用されており, 小児ではパミドロン酸二ナトリウムの周期的静脈内投与がガイドラインでも推奨されている¹⁾。今回我々は, 2012~2022年に当院当科を初診したOIの6症例について診断契機や臨床病型, 治療経過を報告する。

症例提示 (表1)

<症例1> 17歳, 男子

家族歴: 父 低身長 (成人身長153cm), 出生直後から複数回骨折, 青色強膜あり, 骨形成不全症の診断あり。

現病歴: 2歳時に右前腕骨骨折, 鎖骨骨折, 3歳時に右前腕骨折あり。3歳児健診で青色強膜を指摘された。頻回骨折, 青色強膜, 家族歴から骨形成不全症を疑われ当院へ紹介された。5歳時, 遺伝学的検査で既報のCOL1A1一塩基欠失のフレームシフトバリエーションをヘテロ接合性に検出

* 著者連絡先: 埼玉医科大学病院 小児科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 Tel: 049-276-1218 Fax: 049-277-3263
[令和8年1月9日受付/令和8年2月10日受理]

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

表1 骨形成不全症の症状, 骨密度検査結果, 治療経過, 紹介元などの一覧

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
症状	頰回骨折 青色強膜	先天性足関節拘縮 側弯症 筋萎縮 肋骨骨折	横骨折 青色強膜 関節の過伸展	運動発達遅滞 関節の過伸展 内反足 小趾骨折 歯牙形成不全	頰回骨折 青色強膜	易骨折 青色強膜 側弯症
聴力障害	なし	なし	なし	なし	なし	なし
初回の骨密度 (SDスコア)	0.402 g/cm ² (NA)	0.360 g/cm ² (NA)	0.239 g/cm ² (NA)	0.365 g/cm ² (-5.9SD)	0.413 g/cm ² (-6.6SD)	0.428 g/cm ² (-5.3SD)
最終の骨密度 (SDスコア)	1.110 g/cm ² (0.7SD)	0.395 g/cm ² (-4.8SD)	0.352 g/cm ² (NA)	0.574 g/cm ² (-3.4SD)	0.696 g/cm ² (-4.0SD)	0.935 g/cm ² (NA)
治療回数	33回	5回	5回	7回	12回	18回
治療期間	7~17歳	5~7歳	3~5歳	10~12歳	14~17歳	12~18歳
副作用	発熱 初回~3回目	初回、3回目	初回	なし	初回~2回目 悪寒、嘔吐(初回) 血圧上昇(2回目)	初回
その他	頭痛 2回目	なし	なし	なし	なし	頭痛(2回目)
併用薬	なし	なし	なし	なし	ビタミンD, 乳酸カルシウム	なし
家族歴	あり	なし	なし	あり	なし	なし
最初の診断	骨形成不全症	診断つかず	虐待疑い	古典的Ehlers-Danlos症候群	骨形成不全症	骨形成不全症
紹介元	近隣小児科診療所	—	整形外科	近隣小児科診療所	整形外科	整形外科
遺伝学的検査	COL1A1 NM_000088.4:c.2784delT (p.Gly929fs)	FKBP10 NM_021939.4:c.[831dupC]; [1399+1G>A]	COL1A2 NM_000089.4:c.577G>C (p.Gly193Arg)	COL1A2 NM_000089.4:c.4010C>A (p.Ser1337Ter)	COL1A1 NM_000088.4:c.3168delC (p.Val1057fs)	COL1A1 NM_000088.4:c.451G>T (p.Gly151Ter)

骨密度評価は腰椎(L2-L4)のDual Energy X-ray Absorptiometryにより実施
SD: Standard deviation, NA: Not Available

し骨形成不全症と診断された。7歳からパミドロン酸二ナトリウムの定期投与を開始した。骨密度は上昇し骨折頻度も減少した。

<症例2> 10歳, 男児

現病歴: 出下時より両側足関節拘縮があり, 生後3か月時にアキレス腱切離術を施行された。1歳6か月頃より側弯症を指摘され他院整形外科でフォローされていた。2歳4か月, 歩行困難となり当科受診した。関節拘縮, 側弯症のほか著明な筋力低下が認められた。下肢MRIでは前脛骨筋や長趾伸筋の著明な萎縮を認め, 臨床所見から診断に至らず, 全エクソーム解析が行われた。FKBP10に既報のフレームシフトバリエーションとスプライスサイトバリエーションを複合ヘテロ接合性に認められた。先天性関節拘縮の所見とあわせBruck症候群1型と診断された。MRIでは微小な骨折痕が肋骨に複数認められていた。パミドロン酸二ナトリウムによる治療を当院にて2年間行い, その後は他院にて治療継続している。

<症例3> 5歳, 女児⁵⁾

現病歴: 2歳1か月時, 低身長(-2.6SD)と大泉門閉鎖遅延で近医より当院紹介された。血液検査では内分泌学的な異常は認めず, 経過観察された。2歳6か月時, 公園で転倒した際に脛骨・腓骨横骨折を生じ, 当院整形外科を受診した。受傷起点に合わない横骨折であったため虐待の可能性も考慮された。虐待評価のための全身骨単純X線を評価したところ, 多発するWormian bone, 細い肋骨などの骨形成不全症に特徴的な所見が指摘された。遺伝学的検査でCOL1A2に病的バリエーションがヘテロ接合性に同定され, 関節弛緩, 過伸展性皮膚等のEhlers-Danlos症候群の症状もあり, COL1-related overlap disorderと診断された。パミドロン酸二ナトリウムによる治療を開始した。治療前は軽微な外力で脛骨の再骨折を2~4か月に1回繰り返していたが, 治療開始後は1~2年に1回程度に減少し, 新規部位の骨折もなく経過している。

<症例4> 12歳, 女児

家族歴: 母 Ehlers-Danlos 症候群, 骨折複数回

現病歴: 1歳6か月時, 内反足あり歩行ができず装具を作成した。4歳時, 関節の過伸展, 運動発達の遅れあり当院紹介され古典的Ehlers-Danlos症候群と診断された。心血管には問題はなく整形外科的な追加介入も不要と判断され経過観察していた。9歳時, 母の骨折を契機に母と兄の遺伝学的検査を行い, 母と同様のCOL1A2ミスセンスバリエーションが検出された。骨密度は低値であり歯牙形成不全や青色強膜を認めた。軽微な外力での小趾骨折の既往があり, 骨形成不全症を合併していると判断され, COL1-related overlap disorderと診断された。パミドロン酸二ナトリウムの治療を開始し, 骨密度は上昇傾向である。

<症例5> 19歳, 男性

現病歴: 5歳頃より, 上下肢および手指足趾の骨折が複数回あった。13歳時, 精査目的に当院紹介され, 易骨折や青色強膜を認めたことから骨形成不全症と診断された。14歳よりパミドロン酸二ナトリウムによる治療を開始した。治療開始後の骨折は1回のみと頻度は激減し, 骨密度も上昇した。

<症例6> 19歳, 男性

現病歴: 3歳時, つまずいて転倒した際に左手指を骨折した。10歳ころより遊戯や握力測定など軽微な外傷での四肢ならびに膝蓋骨の骨折と側弯症の指摘があり当院紹介された。骨密度の低値, 青色強膜を認め骨形成不全症と診断された。12歳よりパミドロン酸二ナトリウムの治療を開始した。骨折頻度は減少し, 骨密度は上昇した。18歳と19歳時に側弯症の手術を受け, コルセットを使用し疼痛なく経過している。

考 察

(1) 診断契機

いずれの症例も骨折や青色強膜, 関節異常を中心とした

症状を呈していたが受診の契機や診断の経緯はさまざまであった。症例 1, 症例 4 は近隣小児科診療所で家族歴や症状から遺伝疾患が疑われ OI の診断に至った。症例 2 は先天性関節拘縮, 筋力低下, 筋萎縮が目立ち, 神経筋疾患を疑ったが臨床所見では診断に至らず, 遺伝学的検査の結果もあわせ Bruck 症候群 1 型と診断されている。症例 3 においては当初, 虐待が疑われていたが全身骨単純 X 線から OI と診断された。症例 3 と同様に当初虐待を疑われた OI の症例は複数報告されている^{5,6)}。虐待を疑われ最終的に OI と診断された乳幼児の頻度は 12.5% と少なくない⁷⁾。虐待と比較し OI では軽微な外力を契機とした骨折であるため軟部組織損傷は軽微なことが多い⁸⁾。誤った診断が家族との信頼関係を損ねたり, 児と家族の不要な分離を招いたりする可能性があり, 虐待との鑑別は社会的にも非常に重要である。症例 5 と症例 6 は頻回骨折の既往から整形外科より小児科へ紹介された。小児全体の骨折は上肢の長管骨の骨折が多いが⁹⁾, OI では大腿骨が最も多く, 次いで上腕骨, 下腿の順に好発する¹⁾。また骨変形や椎体病変としての側弯, Wormian bone などは OI に特徴的な所見である。症例 2 では Wormian bone, 症例 6 では側弯を合併していた。以上のように診断契機は多岐にわたるため, かかりつけの診療所や他診療科との情報共有や連携が必要である。

(2) 臨床病型と検査の特徴

OI 症例の約 85~90% は骨を形成する I 型コラーゲンの質的ないし量的異常により発症する。多くは常染色体顕性遺伝形式をとる。I 型コラーゲンの $\alpha 1$ 鎖をコードする *COL1A1*, $\alpha 2$ 鎖をコードする *COL1A2* が主な責任遺伝子である。当院での症例も 6 症例中 5 症例がこれらに該当した。

I 型コラーゲンのトリプルヘリックス領域のグリシン置換を伴う構造変化によるドミナントネガティブ (dominant negative; DN) 型では重症度が高く, 他のバリエーションによるハプロ不全 (haploinsufficiency; HI) 型では軽症であることが知られている¹⁰⁾。症例 3 は DN 型と想定され, その他症例よりも治療開始後の再骨折は多い。また *COL1A2* の HI 型では骨折, 青色強膜の頻度は低く¹⁰⁾, 症例 4 でも他の症例より骨折の頻度は少なかった。

OI 症例の残りの 10~15% は I 型コラーゲン遺伝子に異常を認めない。近年, これらの患者の責任遺伝子が多く発見されている⁴⁾。遺伝形式は常染色体潜性遺伝形式をとるものが多い。このうち, *FKBP10* は小胞体に存在する分子シャペロンである FK506 binding protein 65 (FKBP65) をコードする遺伝子で, I 型コラーゲンの折りたたみと架橋形成に関与している。FKBP65 の機能異常は骨や結合組織の形成に影響を与え, OI を発症する¹¹⁾。特に Sillence 分類の III 型や IV 型の重症型が報告されており, 出生前から骨折や骨の脆弱性が見られることもある。OI に先天性関節拘縮を伴うものは Bruck 症候群とされ, *FKBP10* の病的バリエーションによるものを 1 型と呼ぶが, 同じ遺伝子型を持つ家族内でも OI と Bruck 症候群が混在している報告もあり, OI のスペクトラムの 1 つと考えられる¹¹⁾。症例 2 では先天性

関節拘縮, 微小骨折, 側弯症といった Bruck 症候群に典型的な症状のほか, 筋萎縮を伴っていた。

(3) 治療経過と治療による反応性

小児ではビスホスホネート製剤としてパミドロン酸二ナトリウムの周期的静脈内投与が行われている。骨痛の改善, 骨密度の増加, 骨折頻度の減少, 握力の増加, 骨変形の改善, 活動性の向上などの臨床的効果が挙げられている。国内外で数多くの良好な成績が報告されている¹²⁻¹⁴⁾。当院では日本小児内分泌学会の骨形成不全症のガイドライン¹⁾に基づいて 3 歳以上ではパミドロン酸二ナトリウム 1 mg/kg/day を 3 日間静脈内投与し, 4 か月ごとに繰り返している。症例 1, 3, 5, 6 においては骨折頻度の減少が認められ, 症例 2, 4 においても治療開始後の新規骨折は認めていない。また, 全症例で骨密度の上昇が確認された。症例 4-6 においては治療開始 2 年後の腰椎 (L2-4) 骨密度 Z スコアの上昇が認められ, 既報^{15,16)}と同等の治療効果が得られた。2016 年に Otaify らは Bruck 症候群においてもゾレドロン酸による治療が有効であることを報告している¹⁷⁾。一方, *FKBP10* のバリエーションを有する Bruck 症候群 1 型においては骨密度や骨折頻度に対する有意な改善は認められなかったという報告もある¹⁸⁾。症例 2 では, 2 年間パミドロン酸二ナトリウムによる治療を行い, その他の症例に比べると増加率は乏しいが骨密度の上昇を認めた。

ビスホスホネート製剤の静脈内投与における急性期の副反応として発熱や感冒様症状があるが, 2 クール目以降はほとんど認められない。重症型では脊椎骨折などにより呼吸機能が低下しているため, 本治療による感冒様症状が呼吸困難の原因となる可能性が指摘されている¹⁾。自験例では 5 症例で初回投与時の発熱が認められ, アセトアミノフェンの使用で対応した。2 クール目以降は頭痛や微熱を呈した症例はあったが, いずれも軽症であり重篤な副反応は生じなかった。またその他の副反応として低カルシウム血症がある。症例 5 では治療開始前から活性型ビタミン D と乳酸カルシウムの補充を行い, 治療後の低カルシウム血症は認められていない。低カルシウム血症の多くは無症状であるが, ビタミン D 欠乏症や副甲状腺機能低下症を合併した患者にビスホスホネート製剤を投与すると重度の低カルシウム血症を生じる可能性があるため¹⁹⁾, 事前にカルシウム代謝異常についてスクリーニングしておくことは重要である。

長期的な副作用としては骨代謝回転低下にともなう大理石骨病様変化や顎骨壊死があげられる²⁰⁾。顎骨壊死は 0.05~0.1% で発生すると報告されている²¹⁾が, 小児での報告は少なく, 成人における悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症や転移性溶骨病変に対してビスホスホネート製剤を使用した症例で数多く報告されている。自験例では現時点で認められていないが, 持続的な顎骨の疼痛や歯の動揺などがあれば歯科への受診も提案し, 今後も経過を慎重にフォローしていく必要がある。

結 論

OIは臨床像や遺伝形式が多岐にわたり、小児では虐待との鑑別や診断のための他科連携が不可欠である。ビスホスホネート治療は骨密度上昇や骨折予防に有効であるが、副反応に注意しながら長期的に経過観察していくことが重要である。

謝 辞

画像カンファレンスでご意見をいただいた武蔵野陽和会病院放射線科西村玄先生に厚く感謝申し上げます。

文 献

- 田中弘之, 田中敏章, 神崎晋, 杉原茂孝, 横谷進, 長谷川奉延, 他. 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日小児会誌 2006; 110: 1468-71.
- Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2016; 387: 1657-71.
- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet 1979; 16(2): 101-16.
- Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Mundlos S, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A 2019; 179: 2393-419.
- 清水春香, 古賀健史, 味原さや香, 武者育麻, 志食絵理, 沼倉周彦, 他. 骨形成不全症と身体的虐待との鑑別に身体的虐待スクリーニングツールが有用と考えられた1幼児例. 小児科臨床 2024; 77: 909-13.
- 浅井伸治, 富沢仙一, 溝口史剛, 長谷川高誠, 丸山健一, 増田さゆり. 虐待が疑われた骨形成不全症の一例. 日小児整外会誌 2017; 26: 371.
- Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. J Pediatr 1996; 128: 542-7.
- 日本小児科学会. “移行期医療における疾患別ガイド骨形成不全症”. 2024-2-1. https://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20240130_GL039.pdf (参照 2025-11-16)
- 太田憲和. 小児の骨折の特徴. MB Orthopaedics 2020; 33: 1-7.
- 木村聡一郎, 加藤創生, 星野良朋, 渡部創, 日高尚子, 岡田慶太, 他. 骨形成不全症 35 例における *COL1A1*, *COL1A2* バリエントと臨床像の検討. 日内分泌会誌 2025; 101: 36-8.
- Kelley BP, Malfait F, Bonafe L, Baldridge D, Homan E, Symoens S, et al. Mutations in FKBP10 cause recessive osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome. J Bone Miner Res 2011; 26: 666-72.
- Shi CG, Zhang Y, Yuan W. Efficacy of Bisphosphonates on Bone Mineral Density and Fracture Rate in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Systematic Review and Meta-analysis. Am J Ther 2016; 23: e894-904.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med 1998; 339: 947-52.
- 篠原麻由. 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 1427-33.
- 長谷川幸, 伊藤弘紀, 野上健, 門野泉. 当院における骨形成不全症患者に対するビスホスホネート治療効果の検討—成長終了までの中期成績—. 日小児整外会誌 2018; 27: 49-52.
- 山下純英: 骨形成不全症に対するビスフォスフォネート治療. 骨粗鬆症治療 2007; 6: 207-12.
- Otaify GA, Aglan MS, Ibrahim MM, Elnashar M, El Banna RA, Temtamy SA. Zoledronic acid in children with osteogenesis imperfecta and Bruck syndrome: a 2-year prospective observational study. Osteoporos Int 2016; 27: 81-92.
- Yüksel Ülker A, Uludağ Alkaya D, Elkanova L, Şeker A, Akpınar E, Akarsu NA, et al. Long-Term Follow-Up Outcomes of 19 Patients with Osteogenesis Imperfecta Type XI and Bruck Syndrome Type I Caused by FKBP10 Variants. Calcif Tissue Int 2021; 109: 633-44.
- Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocr Pract 2006; 12: 48-53.
- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. N Engl J Med 2003; 349: 457-63.
- Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 415-23.

Clinical Course of Six Patients with Osteogenesis Imperfecta at a Single Japanese Center

Marika Asano¹⁾, Ikuma Musha^{1,2)}, Haruka Shimizu¹⁾, Sayaka Ajihara^{1,2)},
Chikahiko Numakura^{1,2)}, Toru Kikuchi¹⁾, Yuko Akioka¹⁾

1) Department of Pediatrics, Saitama Medical University Hospital

2) Department of Clinical Genomics, Saitama Medical University Hospital

Osteogenesis imperfecta (OI) is a heterogeneous group of congenital disorders characterized by bone fragility and connective tissue abnormalities arising from quantitative or qualitative defects in type I collagen. We present a clinical summary of six patients with OI managed at our institution, highlighting their clinical presentations, genetic subtypes, and therapeutic outcomes. Diagnosis was prompted by a wide range of factors, such as family history, recurrent fractures, blue sclerae, muscle weakness, and suspicion of child abuse. Genetic testing identified five cases of OI caused by pathogenic variants in *COL1A1* or *COL1A2*, which encode type I collagen. Among these, two cases were classified as *COL1*-related overlap disorders, presenting with features of Ehlers–Danlos syndrome. Additionally, one case of Bruck syndrome type 1 caused by a pathogenic variant in *FKBP10* was identified. All patients were treated with cyclic intravenous pamidronate therapy, which was associated with increased bone mineral density and a corresponding reduction in fracture frequency. The primary adverse event was a transient acute-phase reaction characterized by fever following the initial infusion; however, no serious adverse events were observed. Given its diverse clinical features and genetic heterogeneity, OI requires careful differentiation from child abuse and a coordinated multidisciplinary management approach. Although bisphosphonate therapy proved effective and safe in this cohort, continued monitoring for adverse effects and long-term follow-up remain essential.