

大理石骨病

堀 内 篤



定義

大理石骨病 (marble bone disease) は骨化石病 (osteopetrosis) と同義語で、アルバース・シェンベルグ病ともよばれている。破骨細胞の発育と機能が欠損しているため、全身の骨硬化と骨のモデリング障害を認め、易骨折性、造血障害、脳神経症状などを示す遺伝性疾患である。

通常、長骨から侵され、原始骨髄が吸収されず、骨形成期間中に軸全体に沿って密度が増し、とくに石灰化軟骨の部分に相当する骨端部に著明な密度増強巣が認められる。

病因

遺伝的に、破骨細胞系または破骨細胞の発育と活性化に関与している間葉系細胞に欠陥がある。本症の末梢血単球と腹腔マクロファージも欠損している。単球・マクロファージコロニー形成因子 (M-CSF) の異常とそれを産生するT細胞の機能異常が確認されており、M-CSFの構造遺伝

子に点突然変異が発見されている¹⁾。

本症には、炭酸脱水素酵素Ⅱ (CAⅡ) 欠損が認められる例があり、その遺伝子の突然変異の解析が進んでいる。CAⅡは骨吸収過程に重要な役割をもっており、欠損すると骨吸収が行われなくなり、骨の石灰化が進行する。

分類と特徴

(1) 早発型 Precocious type : 常染色体劣性遺伝形式をとる。乳幼児期に発症するが、骨硬化と成長障害は周産期から始まっている。骨は脆弱で骨折し易く、とくに骨幹部の横骨折が多く、チョークを折ったような形を示す。乳様突起と副鼻腔の奇形のために通風不良がみられる。頭蓋底の骨硬化が進めば、脳神経孔が狭窄し、視神経、動眼神経、顔面神経などの圧迫症状が出現する。身長が伸びず、前頭部が突出して頭が大きく、眼振、X脚をきたす例がある。

骨の増殖が骨盤に及ぶと造血組織を侵し、貧血、

易感染性、出血傾向を示し、代償性に髄外造血が亢進すると肝脾腫が認められる²⁾。

組織学的には、骨梁構造が消失し、骨皮質と海綿質とは区別できない。

血清酸ホスファターゼ、クレアチニンキナーゼが増加する。二次性副甲状腺機能亢進を伴う低Ca血症がみられることがある。

X線像は、広範囲に骨硬化があり、墨で塗りつぶしたように全体が緻密化してみえる。椎体は上縁と下縁の骨硬化が著明で、"サンドイッチ脊椎"とよばれている。骨のモデリングが均一に進まず、骨硬化過程がアンバランスになった像である。また、骨盤骨などで骨の中に小さな骨が埋まっているような"骨中骨"像がみられることがある。さらに、モデリング障害のために筒状化が進まず、骨幹端に"棍棒状像"がみられる。重症例では、長骨の骨端線に平行した水平な硬化帯と透明帯が交互に認められ、骨の成長過程で間欠的に異常が起こったことが推測できる。頭蓋骨は内板外板構

造が消失し、肥厚して密度を増し、とくに頭蓋底に硬化が著明である。副鼻腔と乳様突起洞は含氣が認められない。

(2)遅発型 delayed type : 常染色体優性遺伝形式をとる。無症状で偶然発見される例がある。青年期以後に発症する場合は骨折が多く、視力・聴力障害、顔面麻痺、下顎骨髄炎、精神運動遅延、手根管症候群、骨関節炎などが本症診断の手がかりになることがある。小児では、低リン酸血症や低Ca血症がみられる例があるが、成人では少ない。血清酸ホスファターゼが増加する例がある。

X線像は、サンドイッチ脊椎、骨中骨、骨幹端の棍棒状異形などが認められるが、早発型よりは軽度である。

(3)中間型 intermediate type : 前の2型の解析から別に分類された。常染色体劣性遺伝形式をとる。小児期に易骨折性、中等度の貧血、脳神経症状な

どで発症する。同一家系内で表現型が一様でないことがあるため、症状にも差がある。X線像は、サンドイッチ脊椎、骨中骨はみられるが、骨幹端の棍棒状変形は軽度。

(4)尿管管アシドーシス合併型 with renal tubular acidosis : 最初近位尿管管アシドーシスを合併した例が認められたが、その後の報告では遠位、両者の混合型などがある。常染色体劣性遺伝形式をとる。この型にはCa II欠損が認められる。生後症状が出現し、大脳基底核の石灰化、神経性蓄積病、死産などが報告されている。

予後と治療

本症の予後は合併症の程度に関係する。(1)の型では、生後3ヵ月以内に血液異常と眼の異常が出現した場合は7ヵ月以内に死亡し、3ヵ月以内に両者とも出現しない例は7ヵ月で50%生存している。しかし、10歳までにほとんど死亡する。

(2)の型は、症状が出ても適切な処置で比較的良好な社会生活を送れる例がある。³⁾

破骨細胞が造血幹細胞由来であることから、治癒を期待して、造血幹細胞移植(骨髓移植BMT、臍帯血幹細胞移植)が行われる。ヨーロッパBMTグループによる多数例の検討では、早発型の移植後の5年生存率は、HLA遺伝子型が一致したドナーからでは79%、HLA表現型が一致した血縁・非血縁ドナーからでは38%、HLAハプロタイプのみスマッチドナーからでは13%となっており。生着例では破骨細胞の機能が回復してモデリングが正常化し、臨床所見が改善するが、脳神経症状が好転する例は少ない。⁴⁾

副甲状腺ホルモン、インターフェロン・ガンマ、M-CSF、カルシトリオールなどが、破骨細胞の機能や異常な臨床所見を改善する目的で投与されている。

近畿大学堺病院 教授 内科

近畿大学堺病院長

文献

- (1) Felix, R., et al.: Recent developments in the understanding of the pathophysiology of osteopetrosis. *Eur. J. Endocrinol.*, 113, 143~156(1996)
- (2) Geritsen, E. J., et al.: Autosomal recessive osteopetrosis: Variability of findings at diagnosis and during the natural course. *Pediatrics*, 93, 247~253(1994)
- (3) Benichou, O. D., et al.: Type II autosomal dominant osteopetrosis (Albers-Schonberg disease): clinical and radiological manifestations in 42 patients. *Bone*, 26, 87~93(2000)
- (4) Geritsen, E. J., et al.: Bone marrow transplantation for autosomal recessive osteopetrosis. A report from the Working Party on Inborn Errors of the European BMT Group. *J. Pediatr.*, 125, 896~902 (1994)

