



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第四十六期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

「彰化基督教醫院罕見疾病電子報」為彰基罕見疾病委員會版權所有，未經同意，不可翻印。

**【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：**

▶院內訊息:

1. 110年第四次罕見疾病照護委員會暨第六次罕見疾病課程

講題：罕病與發展遲緩與復健之簡介

講師：廖淑芬醫師

時間：110/10/04(一)中午12：30-13：30

地點：教研大樓五樓圖書館會議室

報名網址：<http://eform2.cch.org.tw/eduweb/index.html>

2.國健署罕見疾病照護服務計畫，新增聘一位定期專案個案管理師王慧如(連絡分機:4749)，成為二位，與罕病照護團隊成員，增進罕病病友照護服務。

▶會議訊息:

2021 臺灣粒線體醫學暨研究學會年會暨學術研討會

(一)日期：110/11/13 日(六)

(二)主辦單位：臺灣粒線體醫學暨研究學會，國立台灣大學

(三)地點：國立台灣大學醫學院 R102 演講廳

(四)報名網址:

[http://www.tsmrm.com/ugC\\_News\\_Detail.asp?hidPage1=1&hidNewsCatID=1&hidNewsID=84](http://www.tsmrm.com/ugC_News_Detail.asp?hidPage1=1&hidNewsCatID=1&hidNewsID=84)



## 1. 罕病介紹

◎ ICD-10-CM 診斷代碼：Q78.0

◎ 疾病名稱：成骨不全 (Osteogenesis Imperfecta)

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：兒童遺傳科 趙美琴醫師

疾病影音介紹：<https://www.healthnews.com.tw/news/article/33534>

### 疾病介紹

彰化基督教醫院

血管暨基因體研究中心 鄭文玲 研究助理

成骨不全症(OI)是由於第一型膠原蛋白(type I collagen)合成或加工異常引起的結締組織遺傳性疾病，又稱脆骨病[1]。OI 最常見的原因是編碼第一型膠原蛋白  $\alpha 1$  和  $\alpha 2$  鏈的基因突變[2]或參與第一型膠原蛋白翻譯後修飾的蛋白質異常[3]。它的特點是對骨折的易感性增加和骨密度降低，OI 的範圍從輕微到嚴重，症狀因人而異。一個人一生可能只有幾處或多達數百處骨折。其他表現包括藍色鞏膜、牙本質發育不全、身材矮小以及成年後耳聾。也有瓣膜功能不全和主動脈根部擴張的報告。較輕的表現包括全身鬆弛、容易瘀傷、疝氣和出汗過多[4]。臨床表現範圍從輕微的幾乎無症狀的形式到最嚴重的形式（包括嬰兒出現肋骨皺縮、顱骨脆弱和與長骨骨折）導致甚至胎兒在子宮內即發生骨折或出生時即骨折[5]。成骨不全症是一種罕見的遺傳病。在大多數情況下，它繼發於 *COL1A1* 和 *COL1A2* 基因的突變。最近，鑑定了與 OI 相關的多種突變[6]。

### 病因

國際骨骼發育不良協會根據遺傳方式和所涉及的基因進行的 OI 分類如下表[7]。



Osteogenesis Imperfecta	Type	Inheritance	Genes
成骨不全但無骨骼變形 OI, Non-deforming form	I	AD	COL1A1, COL1A2
		X-linked	PLS3
產前致死型 OI, Perinatal lethal form	II	AD	COL1A1, COL1A2
		AR	CRTAP, LEPRE1, PPIB, BMP1
骨骼漸進性變形 OI, Progressively deforming type	III	AD	COL1A1, COL1A2
		AR	CRTAP, LEPRE1, PPIB, FKBP10, SERPINH1, SERINF1, WNT1
成骨不全骨頭逐漸變形 OI, moderate form	IV	AD	COL1A1, COL1A2, WNT1
		AR	CRTAP, FKBP10, SP7, SERPINF1, TMEM38B
成骨不全伴隨骨間膜鈣化或肥厚性癒傷組織 OI with calcification of the interosseous membranes and / or hypertrophic callus	V	AD	IFITM5

## 流行病學

成骨不全症是一種罕見的疾病，每 15,000 至 20,000 名新生兒中就有 1 人發生[5]。根據報導，全球 10 萬人中第 I 型 OI 的人口頻率(population frequencies)為 2.35~4.7 之間。第 II 型 OI 的發病率(incidence)為活產嬰兒中 1/40,000~1.4/100,000。第 III 型和第 IV 型 OI 的確切發病率尚不清楚，但發病率遠低於第 I 型。[1]

## 診斷與評估

最重要的是排除這些多發骨折患者的非意外創傷。

診斷：根據臨床和家族史、骨礦物質密度（腰椎）、骨生化和影像學特徵[8]。最常見的臨床表現是存在於大多數 OI 類型中的骨脆性。它們中的大多數都具有 Van Dijk 和 Silence 所描述的特定特徵[9]。

四大臨床特徵包含：

- 骨量減少，骨脆性增加
- 藍鞏膜
- 牙本質發育不全（牙本質異常的正常牙釉質）
- 聽力損失
- 其他特徵包括韌帶鬆弛和關節活動度增加、身材矮小和容易瘀傷。



### 實驗室結果

雖然骨和礦物質代謝的生化參數在 OI 中通常是正常的，但可能會注意到一些異常，包括：

- 據報導，VI 型 OI 患者血清鹼性磷酸酶水平升高，反映骨礦化受損[10]。
- 高鈣尿症在 OI 兒童中很常見，其程度似乎反映了骨骼疾病的嚴重程度。一項研究發現，36% 的 OI 兒童尿鈣排泄增加[11]。與尿鈣排泄正常的 OI 兒童相比，高鈣尿症兒童身材矮小，終生骨折率更高。然而，他們的腎功能沒有受到損害[12]。
- 骨形成標誌物（I 型前膠原的 C 端前肽）可能較低，而骨吸收標誌物（I 型膠原的 C 端肽）在 OI 中可能較高，尤其是在嚴重受影響的受試者中[13]。

### 基因檢查:

若沒有明確臨床症狀，目前也可仰賴分子遺傳診斷分析。如 cDNA 序列分析（需要皮膚活檢進行成纖維細胞培養）或白血球細胞基因組 DNA 檢測 *COL1A1* 和 *COL1A2* 突變可以檢測到所有 I 型膠原蛋白突變的 90% 或更多[14-16]。陰性研究不排除診斷，因為假陰性率約為 10%，並且存在與 OI 類型無關的 OI 類型 *COL1A1* 和 *COL1A2* 突變（II B 型和 V 至 IX 型）。

### 生化檢查:

I 型膠原蛋白的結構和數量可以使用小皮膚活檢從成纖維細胞培養物中確定。

當臨床診斷不明確時使用該測試。大約 90% 的 OI 病例存在 I 型膠原蛋白數量或質量異常[17]。

## 治療

治療因患者的年齡、嚴重程度和功能狀態而異[1]。

- 輕度疾病：輕微限制，避免接觸性運動，治療骨折
- 中度至重度疾病：康復和骨科干預、急性骨折和脊柱側彎的管理
- 嚴重形式：帶截骨術的髓內棒(intramedullary rod with osteotomy)，用於校正長骨嚴重彎曲

### 醫療管理[1]

- 性激素、氟化鈉、鈣、降鈣素、氧化鎂、維生素 C 和 D，過去曾嘗試過，但沒有或結果不一
- 雙膦酸鹽(intravenous pamidronate, oral alendronate)——已被證明是有用的(降低骨折風險、提高骨礦物質密度、改善行走狀態)，因為它們能夠減少 OI 兒童骨



骨的破骨細胞吸收

- 基因治療（校正 COL1A1、COL1A2 基因缺陷）——仍然不可用

骨科管理：

目標:改善患者功能狀態，預防畸形和殘疾，糾正畸形並監測並發症。

- 矯形治療：矯形器、助行器、輪椅
- 長骨骨折的處理
- 長骨畸形的處理

## 患者衛教

對父母進行生存教育至關重要；以及關於殘疾、殘疾和行走能力的預期。遺傳諮詢和產前篩檢（包括超音波檢查）在未來懷孕期間可能是必要的。父母還應該得到建議，儘管孩子有骨科缺陷，但他們的智力和社交能力正常。父母還應收到關於預防跌倒的必要性的資訊，以避免反復發生脆性骨折[18]。

產前診斷[4]：

產前超音波-可在 16 周胎齡時顯示 OI Sillence type II。根據疾病表現的嚴重程度，I 型、III 型和 IV 型 Sillence 也可以通過影像學診斷。

曾有 II 型 OI 胎兒史的父母，在未來懷孕時有 2%至 7%的風險發生類似的影響胎兒。在這種情況下，可透過產前超音波成像，獲得的絨毛樣本 DNA 分析進行產前診斷。



**彰化基督教醫院**  
CHANGHUA CHRISTIAN HOSPITAL

## 成骨不全症的中醫觀

彰化基督教醫院

中醫部 邱重閱兼任醫師

中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

OI 是先天缺陷引起的骨骼脆弱，中醫認為骨頭屬於五臟的"腎"，而先天的問題也是歸類於"腎"，體質上此病可分類為腎氣不足、腎精虧虛。西醫治療策略以促進骨質增生、減緩鈣質流失，中醫的補骨概念則稱為補腎填精，應用中藥植物或動物類的補腎藥，比如骨碎補、熟地黃、黃精、自然銅、鹿角、續斷、龜板等等，依不同患者的個別狀況來決定藥物。

除了補骨的治療策略，腎精虧虛的病人容易感受外來風邪，中醫可以針對不同細微體質差別來調養，增加抵抗力、減少感冒或感染。另外因骨骼發育異常導致的局部肌筋膜痠痛或疼痛，可以應用針灸或中藥來輔助緩解。

以上內容彰基罕病團隊編輯 聯絡人:鄭文玲小姐/林小雪個管師

04-7238595 轉 4751 或 4749

參考文獻:

1. Subramanian, S. and V.K. Viswanathan, *Osteogenesis Imperfecta*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
2. Prockop, D.J. and K.I. Kivirikko, *Heritable diseases of collagen*. New England Journal of Medicine, 1984. **311**(6): p. 376-386.
3. Etich, J., et al., *Signaling pathways affected by mutations causing osteogenesis imperfecta*. Cellular Signalling, 2020: p. 109789.
4. Ablin, D.S., *Osteogenesis imperfecta: a review*. Canadian Association of Radiologists Journal, 1998. **49**(2): p. 110.
5. Forlino, A., et al., *New perspectives on osteogenesis imperfecta*. Nature Reviews Endocrinology, 2011. **7**(9): p. 540-557.
6. Rauch, F., et al., *Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta*. Journal of Bone and Mineral Research, 2010. **25**(6): p. 1367-1374.
7. Warman, M.L., et al., *Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision*. American journal of medical genetics Part A, 2011. **155**(5): p. 943-968.
8. Trejo, P. and F. Rauch, *Osteogenesis imperfecta in children and adolescents—new developments in diagnosis and treatment*. Osteoporosis International, 2016. **27**(12): p. 3427-3437.
9. Van Dijk, F.S. and D.O. Sillence, *Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment*. Am J Med Genet A, 2014. **164a**(6): p. 1470-81.
10. Glorieux, F.H., et al., *Osteogenesis imperfecta type VI: a form of brittle bone disease with a mineralization defect*. Journal of Bone and Mineral Research, 2002. **17**(1): p. 30-38.
11. Chines, A., et al., *Hypercalciuria in children severely affected with osteogenesis imperfecta*. The Journal of pediatrics, 1991. **119**(1): p. 51-57.
12. Chines, A., et al., *Hypercalciuria in osteogenesis imperfecta: a follow-up study to assess renal effects*. Bone, 1995. **16**(3): p. 333-339.
13. Lund, A., et al., *Collagen-derived markers of bone metabolism in osteogenesis imperfecta*. Acta Pædiatrica, 1998. **87**(11): p. 1131-1137.
14. Rauch, F. and F.H. Glorieux, *Osteogenesis imperfecta*. The Lancet, 2004. **363**(9418): p. 1377-1385.
15. Wenstrup, R., et al., *Distinct biochemical phenotypes predict clinical severity*



- in nonlethal variants of osteogenesis imperfecta*. American journal of human genetics, 1990. **46**(5): p. 975.
16. Körkkö, J., et al., *Analysis of the COL1A1 and COL1A2 genes by PCR amplification and scanning by conformation-sensitive gel electrophoresis identifies only COL1A1 mutations in 15 patients with osteogenesis imperfecta type I: identification of common sequences of null-allele mutations*. The American journal of human genetics, 1998. **62**(1): p. 98-110.
  17. John F Beary, I. *Osteogenesis imperfecta: An overview*. 2021; Available from: [https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-an-overview?search=Osteogenesis%20Imperfecta&source=search\\_result&selectedTitle=1~76&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/osteogenesis-imperfecta-an-overview?search=Osteogenesis%20Imperfecta&source=search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=default&display_rank=1).
  18. Paterson, C.R., S.A. Ogston, and R.M. Henry, *Life expectancy in osteogenesis imperfecta*. Bmj, 1996. **312**(7027): p. 351.