

成骨不全症的診斷、治療與照護—台灣經驗

馬偕紀念醫院 小兒遺傳科 林翔宇 林炫沛

2005年的成骨不全症（玻璃娃娃）死亡案例對於協助同學的有罪判決，曾掀起全國一片檢討校園無障礙設施的聲浪，同時也引發國人於日常生活中，該如何合宜照顧成骨不全症的疑惑；所幸，隔年最高法院更一審從輕酌定協助照顧同學的應注意義務，認定其不需負賠償責任。很難想像，打個噴涕後會肋骨骨折，媽媽幫孩子換衣服時會把骨頭弄斷，成骨不全症就是像這樣時時刻刻存活在骨折的恐懼陰影中¹。

成骨不全症(osteogenesis imperfecta；簡稱OI)又稱脆骨病(brittle bone disease)，也就是俗稱的「玻璃娃娃」或是「搪瓷娃娃」，約90%的患者是由於人體中形成第一型膠原纖維(type I collagen)相關的基因COL1A1與COL1A2缺損所導致的先天性遺傳疾病。患者會因為骨質脆弱而容易斷裂造成骨折，常合併藍色鞏膜（眼白部分呈現藍灰色）、齒質發育不全(dentinogenesis imperfecta)，以及因聽小骨硬化而造成的漸進性失聰，病人的智能均為正常²⁻⁹。根據歐美的研究，此疾病的發生率約為兩萬分之一，並不因性別而有所差異，在國內的法規中被界定為法定公告罕見疾病。目前台灣通報的成骨不全患者約有150人，是台灣罕見疾病的第六位，其中家族案例約占四分之一強，對家庭和社會的衝擊不容小覷。

第一型膠原纖維是形成骨骼的重要蛋白，由三條多胜肽(polypeptides)鏈所組成，其中包含兩條 $\alpha 1$ (其基因為COL1A1)與一條 $\alpha 2$ (其基因為COL1A2)多胜肽鏈，這三條多胜肽鏈上富

含甘胺酸(glycine)，甘胺酸可提供穩定結構所需的氫鍵，而使之形成緊密的三股螺旋結構。若COL1A1與COL1A2發生基因突變，可能會提早形成終止密碼(premature stop codon)而影響到膠原纖維的產量(例如第一型成骨不全症)；或因為突變而造成原來為甘胺酸位置的鹼基產生置換(glycine substitutions)，由於甘胺酸是維持膠原纖維的結構穩定所必需，所以任何一個甘胺酸被置換後，皆會使膠原纖維的結構產生異常，其影響的程度依突變位置而有所差異(例如第二、三、四型的成骨不全症)^{5,8}。

傳統上，成骨不全症可分為四型(第一型至第四型)；但是近年的研究顯示，依患者的臨床症狀與基因的發現，目前可將成骨不全症分為八型。第五型與第六型患者的COL1A1與COL1A2基因上找不到突變，第一型膠原纖維也無異常，致病的基因目前仍未知；而第七型患者導因於CRTAP (cartilage-associated protein)基因的突變，CRTAP與膠原纖維的後修飾(post-translation)有關；第八型則與LEPRE1 (leucine proline-enriched proteoglycan <leprecan> 1)基因的突變有關²⁻⁷。

第一型至第四型的成骨不全症，在臨床上，其基因病變、遺傳型式及臨床表現各具特色，茲分別簡介如下：

第一型：以體染色體顯性方式遺傳，但大多數嚴重的病例都是因為新的基因突變所造成，雙親並無異常。此型病例有明顯的藍鞏膜，脆弱的骨骼，大多數在5歲以前便會發生第一次的骨折，嚴重者在出生時即可能已有骨

折，頭骨薄而有許多縫間骨，部分病人會有駝背或脊椎側彎的情況發生，由於聽小骨逐漸硬化變形，病人可能會喪失聽力；此型病例依有無齒質發育不全再分為A、B兩個亞型，無牙齒病變者為A亞型，有牙齒病變者為B亞型。此型的成因可能與病人體內第一型膠原纖維元 (type I procollagen) 的產量不足有關。

第二型：此為極嚴重型，大多為死胎或在新生兒時期即夭折，推測為體染色體隱性遺傳疾病，但是也可能是基因突變或非遺傳因素所引起。此型病例骨骼極端脆弱，因此在子宮內即會產生多發性骨折，頭骨薄脆而有多處碎裂，長骨短而寬，並因多發性骨折而彎曲變形，形成多處假關節，胸廓短而不狹窄，肋骨如同串珠一般，鞏膜呈藍色，大多有子宮內發育遲緩。此型的病因與第一型膠原纖維的產量不足或發生缺陷有關。

第三型：以體染色體隱性方式遺傳，其成因可能混雜有多種情況，而非單純只是同一個基因病變所造成。此型病例的鞏膜在嬰兒期呈藍色，但以後大都漸趨正常；隨著年齡增加，長骨與脊柱會因骨折及骨骼成長不良而嚴重變形，且頭顱骨骨化不足，故顯得較薄。此症的特徵為身材十分矮小，病人在二、三十歲之後心肺衰竭的機率增高。此型的病因可能與第一型膠原纖維的基本成分 $\alpha 2$ 形成缺陷有關。

第四型：以體染色體顯性方式遺傳。此型病患的鞏膜在出生時雖為藍色，但在青春之前即已轉正常色，骨折大多發生在嬰幼兒期，但也有人並無骨折，只是呈現O型腿或長

骨先天性彎曲，這些情況在長大以後會逐漸改善，部分病人在成年期會有脊椎側彎或後突的現象。此型依有無齒質發育不全再分為A亞型（無齒質發育不全）及B亞型（有齒質發育不全）。此型的病因與第一型膠原纖維的 $\alpha 2$ 鏈成分發生結構缺陷有關²⁻⁹。

此症並無治癒的良方，臨床上患者因經常骨折而產生疼痛與骨骼變形，主要的治療方式為預防骨折的發生，可以氣墊褲或使用骨髓內固定釘加強骨骼應變力，以及進行骨科手術以矯正變形的骨骼；此外，家屬或照顧者細心的照護是很重要的。目前藥物的治療大多為支持性療法，包括氟化物 (fluoride)、抑鈣素 (calcitonin)、活性維生素D3與鈣片，以增強骨質⁵⁻⁷。

雙磷酸鹽化合物 (bisphosphonate)，使用於中度到重度成骨不全症患者的治療已有超過10年的時間，此類的藥物可抑制噬骨細胞的作用，但由於變異的基因仍存在，所以骨質本身並未改變，僅能提升骨骼機械強度 (mechanical strength)。相關的雙磷酸鹽化合物藥物分為口服與靜脈注射兩種劑型，其中雷狄亞 (pamidronate，商品名為Aredia) 為週期性靜脈注射的藥物；而福善美 (alendronate，商品名為Fosamax) 為口服藥^{10,11}。目前有另一種藥物——骨力強 (zoledronate，商品名為Aclasta) 已上市，此藥物類似pamidronate也是以靜脈注射的方式給藥，但施打時間間隔更長，一年施打一次，可降低病人至醫院就診的次數，增加生活品質。其他研究發展中的治療方式還有

骨髓幹細胞移植與基因治療，前者近年來已有成功的案例，而後者目前仍在研究的階段¹²。

台灣經驗

馬偕紀念醫院的罕見疾病醫療研究團隊，近年來發表了多篇有關於成骨不全症的診斷、治療與照護的台灣經驗，並刊登於知名的國際醫學期刊^{9,10,13-20}。其中，包括自1996年一月至2008年六月的一個回溯式研究⁹。共收集了48位成骨不全症患者的病歷記錄，其中包括15位男性及33位女性，年齡從2個月大至53歲。診斷與分型是根據患者臨床與放射線學的表現，並使用Sillence分型系統；我們同時分析不同型別患者的資料，包括臨床表現、理學檢查與骨質密度。在48位成骨不全症患者中，19位患者屬於第一型，10位屬於第三型，19位屬於第四型。第一型患者的身高標準差分數為 -0.76 ± 0.91 ，第三型為 -9.54 ± 4.36 ，第四型為 -3.02 ± 2.70 。第一型患者的骨質密度標準差分數為 -3.16 ± 2.00 ，第三型為 -5.35 ± 2.13 ，第四型為 -4.19 ± 1.77 。此三組患者在身高標準差分數、體重標準差分數、骨質密度標準差分數、齒質發育不全、骨骼變形、行走能力、骨折率、以及家族史等項目有統計學上的顯著差異 ($p < 0.05$)；然而，在藍鞏膜 ($p = 0.075$) 以及聽力缺損等項目並無顯著差異 ($p = 0.832$)。這些特徵有助於評估病患的情況與確定其預後，同時建立一個的實用的關聯性以資鑑別診斷。此外，2008年我們也發表以靜脈內 pamidronate 治療臺灣成骨不全症患者的經驗¹⁰。我們回溯式分析26位過去曾接受或是目前

正在接受靜脈內 pamidronate 治療 (30毫克/平方公尺/劑量，每月一次) 經過1年至7.3年期間的成骨不全症患者 (8位男性及18位女性；年齡範圍自2.9歲至39.2歲；第一型6位、第三型7位、第四型13位) 的療效；評估在 pamidronate 治療前後，患者骨質密度、骨折頻率、身高及體重的變化。我們發現在接受 pamidronate 治療1年、4年、及6年之後，患者骨質密度的平均標準差分數有顯著的增加，分別自 -4.72 進步至 -3.37 ($N = 26, p < 0.005$)， -2.69 ($N = 16, p < 0.001$)，以及 -1.54 ($N = 8, p < 0.005$)。骨折率在治療期間有顯著的減少 (自 2.8 ± 1.1 次減少至 0.6 ± 0.6 次， $p < 0.001$)，治療期間有9位患者無任何骨折發生。對於影響治療反應的因子而言，本研究顯示：患者起初的骨質密度平均標準差分數，與治療1年及4年之後骨質密度平均標準差分數的增加值，有統計學上的負相關 (1年： $r = -0.71, p < 0.01$ ；4年： $r = -0.81, p < 0.01$)。此份七年的研究報告顯示：pamidronate 治療對於成骨不全症患者具有助益，可減少骨折次數及增加骨質密度，特別是針對極低骨質密度的患者而言。

基因診斷與產前檢查

此症為單基因遺傳疾病，故基因分析及遺傳諮詢也十分重要，可幫助病人及家屬深入了解疾病，並有所預防，可使此症不致再度在家族內發生，或是可以及早確認診斷、採取預防措施而免於嚴重併發症的發生。由於成骨不全症大部份屬於顯性遺傳，所以患者或是另一半懷孕時，若想避免風險，可以考慮進

行產前檢查，一般是在懷孕大約10-12週時，進行絨毛膜穿刺術(chorionic villus sampling; CVS)或是在16-18週時，進行羊膜穿刺術(amniocentesis)，以取得胎兒細胞及DNA做基因診斷¹³⁻²⁰。隨著科技的日新月異，目前國內已發展出胚胎著床前基因診斷(preimplantation genetic diagnosis, PGD)的技術，配合人工生殖科技，可以在胚胎時期就可先作篩選，以進一步降低下一代罹病之可能機會^{5,6}。

參考文獻

1. 維基百科中文官方網站：玻璃娃娃案 <https://zh.wikipedia.org/wiki/%E7%8E%BB%E7%92%83%E5%A8%83%E5%A8%83%E6%A1%88> (2015.6.20)
2. Van Dijk FS, Byers PH, Dalgleish R, et al: EMQN best practice guidelines for the laboratory diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 11-9.
3. Cheung MS, Glorieux FH: Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 153-60.
4. Van Dijk FS, Sillence DO: Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1470-81.
5. 社團法人先天性成骨不全症關懷協會(前中華玻璃娃娃社會關懷協會)官方網站：<http://www.oif.org.tw/index.htm> (2015.6.20)
6. 財團法人罕見疾病基金會官方網站：<http://www.tfrd.org.tw> (2015.6.20)
7. 林炫沛：認識小兒先天性疾病，初版。台北，華成圖書，2002。
8. Rauch F, Lalic L, Roughley P, et al: Relationship between genotype and skeletal phenotype in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1367-74.
9. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Clinical features of osteogenesis imperfecta in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 570-6.
10. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al: Intravenous pamidronate therapy in Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neonatol* 2008; 49: 161-5.
11. Lin CH, Chien YH, Peng SF, et al: Cyclic pamidronate infusion for neonatal-onset osteogenesis imperfecta. *Pediatr Neonatol* 2014; 55: 306-11.
12. Götherström C, Westgren M, Shaw SW, et al: Pre- and postnatal transplantation of fetal mesenchymal stem cells in osteogenesis imperfecta: a two-center experience. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3: 255-64.
13. Lin HY, Chuang CK, Su YN, et al: Genotype and Phenotype Analysis in Taiwanese Patients with Osteogenesis Imperfecta. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 152.

14. Lin HY, Lin SP: Novel human pathological mutations. Gene symbol: COL1A2. Disease: Osteogenesis imperfecta III. Hum Genet 2010; 127: 467.
15. Chen CP, Su YN, Lin SP, et al: Favourable outcome in a pregnancy with concomitant maternal and fetal osteogenesis imperfecta associated with a novel COL1A2 mutation. Prenat Diagn 2006; 26: 188-90.
16. Lin HY, Lin SP, Chuang CK: Novel human pathological mutations. Gene symbol: COL1A2. Disease: osteogenesis imperfecta IV. Hum Genet 2010; 127: 466.
17. Chen CP, Lin SP, Su YN, et al: Identification of a missense mutation of c.3064G>A, Gly1022Ser in exon 43 of *COL1A1* gene in a girl with osteogenesis imperfecta type III. Genet Couns 2012; 23: 359-65.
18. Lin HY, Lin SP, Chuang CK: Novel human pathological mutations. Gene symbol: COL1A2. Disease: osteogenesis imperfecta I. Hum Genet 2010; 127: 468.
19. Chen CP, Lin SP, Su YN, et al: Osteogenesis imperfecta type IV: prenatal molecular diagnosis and genetic counseling in a pregnancy carried to full term with favorable outcome. Taiwan J Obstet Gynecol 2012; 51: 271-5.
20. Chen CP, Lin SP, Su YN, et al: Prenatal

diagnosis of a missense mutation of c.2279G>A, Gly760Glu in exon 37 of COL1A2 in a fetus with familial osteogenesis imperfecta type IV and favorable outcome. Taiwan J Obstet Gynecol 2013; 52: 152-3. ㊦

