

NFの増大と nodular PNFの増加・増大、また色素斑の色調のより濃色調への移行 (diffuse pigmented neurofibroma 内の色素細胞の増加を反映する)は、特徴的な所見である (図7)。

diffuse NFの有する問題点は従って、ひとつは整容上 (社会的Q.O.L.の障害) および機能上の問題 (運動制限、視野の制限など) であるが、これに加えて、生命予後に関わる問題が、含まれることとなる。生命予後との関わりについて重要なものは、①MPNSTの発生 (-多くは diffuse NFの内部に存在する nodular PNFからの発生であるが、nodular PNF以外の、de novoな発生もある-) と (図9)、②ときに致命的ともなる、腫瘍内の出血 (図10) である。このうち MPNSTの発生については、本稿では扱わない。ただし diffuse NFの内部にある nodular PNF

が、diffuse NFに生じる MPNSTの多くの場合の発生部位であることから、diffuse NF内部に nodular PNFが存在しているか否かを、前もって知っておくことは大切で (-急激な増大や疼痛がその部位に生じた際には、malignant transformationを疑う)、そのために超音波診断 (カラードプラ法やエラストグラフィを含む) を、筆者はルーチンに行っている。触知しにくい小さな nodular PNFは elastographyで容易に描出できる (図8)。超音波診断により、内部の性状、血流の多寡 (超音波ドプラ法)、また zonal distinction (エラストグラフィ) も、容易に把握できる。diffuse NFと nodular PNFを一緒に描出する MRI診断も、極めて有用である。しかし nodular PNFから生じた early nodular MPNSTは、しばしば nodular PNFと画像上鑑別できないことは、大切な事実で、注意を要する。

本稿では diffuse NF内の、豊富な奇形血管に起因

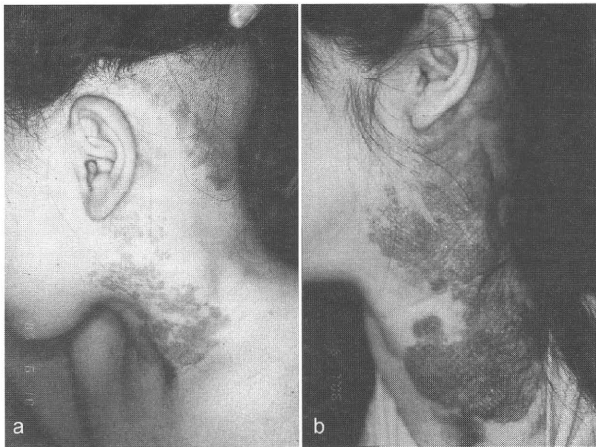


図7 瀰漫性神経線維腫とその内部に多発する結節状蔓状神経線維腫。aは6歳時、bは妊娠・出産後の所見で、瀰漫性神経線維腫の増大、結節状蔓状神経線維腫の増加、更に色素斑の色調の、より濃色調への変化が認められる。



図9 瀰漫性神経線維腫の生命予後に関わる重大な問題点のひとつは、悪性末梢神経鞘腫瘍の発生である。

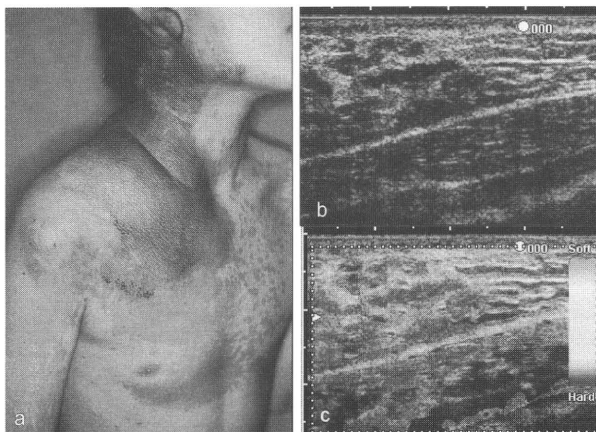


図8 瀰漫性神経線維腫の内部の触知しにくい小型の結節状蔓状神経線維腫は、エラストグラフィで容易に描出される。

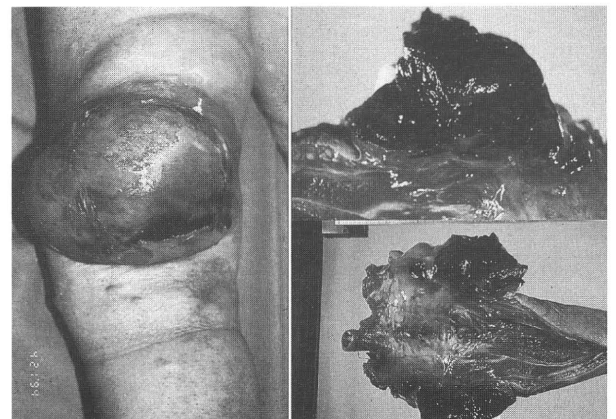


図10 瀰漫性神経線維腫の生命予後に関わる重大な問題点のもうひとつは、時に致命的ともなる、腫瘍内の脆弱な奇形血管の破綻に基づく大出血である。

する主題 - diffuse NF 内の異常血管への現実的な対応 - のみを取り扱う。以下、それら 4 つの主題につき、要点を記す。

【1】diffuse NF に対する治療の原則

小型の diffuse NF に対する治療については、多くの困難を伴うことは少ない。腫瘍辺縁の外側で切除、切除ののち単純縫縮、また症例に応じては、free skin graft、さまざまな local flap (Z-plasty, double pedicle flap など) を加え欠損部位の補填を行い、整容的な満足を得ることが、数々の症例で可能であった。

しかし、diffuse NF も、巨大な diffuse NF になるとその治療は難しくなり、出血対策を中心とし、対応には細心の注意を要する。大きな腫瘍を一括で取り去ることは不可能であり、現実的には、或る腫瘍のかたまり、或る区域を決めて切除、切除ごとに確実に止血・結紮をし、縫合する、という操作を、繰り返し行っていくことが、もっとも有効である。巨大なものでは、欠損部の補填に際し、単純縫縮が構造上最も強い。縫合も、健常組織をかけて、或いは切除範囲が神経線維腫内の部分切除であるなら残存腫瘍同士を、大づかみに縫合する。手術に際しての出血対策の原則をまとめる (図 11)。ただしそれでも、患者が手術を拒否したり、患者の持つ合併症のために、手術が不可能なことがある。症例により自己血を前もって準備しておくことや、メスを入れる前にキルティングスティッチをほどこしたり頭皮クリップなどを用いたりして出血量を減らす工夫をすること、創部の感染により生じた過剰浸出液の除去・細菌の吸引排除のため、また局所浮腫の軽減のために VAC system を併用し対処すること、 - などは、ここでもルーチンに行われる。また、術前に於

ける切除線のデザインは、できるだけシンプルなものとし、腰部・大腿などにあつて腫瘍が懸垂するものが対象の際には、必ず立位でもデザインすることが、大切である。①術前に、十分な画像診断による評価を行う - MRI や血管造影、また超音波ドプラ法、エラストグラフィなどを、症例に応じて選択し、行う。②CUSA、ハーモニックなども、有用性は限られるが、使用する。③切除後、出来るだけ早く pressure dressing を行う。④術後の圧迫固定の後は、包交を頻回にしない。1週間位は、そのままにするのがよい。⑤手術で neurofibroma を取り残すことは構わないし、むしろしばしば neurofibroma の内部で部分切除をし、他は残す、ということの認識が大切である。そのため、数回にわたる reduction surgery であることを覚悟する。特に、③、④、⑤は極めて大切である【文献 1】。このようにして行われた、実際の 4 症例の術前、術後の臨床を、図 12 に示す (図 12)。

なお最近のトピックスは、ここでは紹介するに留めるが、欧米の形成外科領域からの、顔面の巨大例・変形が高度の治療困難例に対する複合組織同種移植 (composite tissue alloplantation)、すなわち “face transplantation” の、diffuse NF への適用である【文献 9】。29 歳 NF1 男性の巨大な diffuse NF (ここでは massive plexiform neurofibroma と記載されている) に対し行われ (2007 年 1 月、フランス)、整容的・機能的、また心理的改善が得られた、という。また適用のある患者の選択のほか、donor/recipient matching、immunosuppressive protocol、functional

巨大な diffuse plexiform neurofibroma に対する手術

- 術前の十分な画像情報 (MRI、血管造影)
- 低血圧麻酔による出血のコントロール
- 術部挙上
- CUSA やレーザーメスによる出血対策
- 切除後の可及的早期 pressure dressing
- 包交を頻回にしない (1 週間はそのまま)
- neurofibroma を取り残すことは構わない
- 数回にわたる reduction surgery であるものと覚悟する

ただし患者が手術を拒否したり、手術が現実的に不可能な場合がある

図 11 巨大な瀰漫性神経線維腫に対する手術療法の基本原則

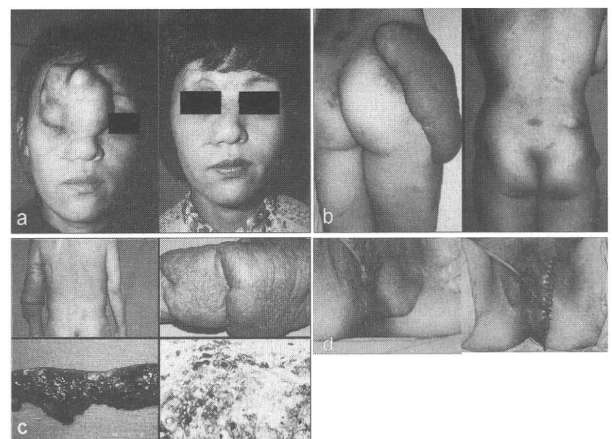


図 12 瀰漫性神経線維腫の手術の実際例 (それぞれ術前・後を示す)。c は腫瘍内に多数の melanocyte が存在する diffuse pigmented neurofibroma であり、術前の MRI で (あたかも melanoma のように) 腫瘍が T1 強調画像上、high intensity の mass lesion として描出された。

recovery、acute graft rejection の monitoring など、facial transplantation を巡る重要な要素の検討が、既治療例の見直しから、なされ始めている【文献10】。しかし免疫抑制剤を生涯継続する必要がある、などということのほか、このような治療法が真に妥当なのか、倫理的に許されるのか、といった、本当に必要な検討が充分とはまだ言い難い。

【2】術前の選択的動脈造影・塞栓術の施行

pachydermatocele に対してなされた以前の手術中の大出血のために、手術を躊躇していた症例があり(図13)、再び手術をする際に、術中の大出血を防ぐ方法として、新たに追加した方法である。(以前から断続的に、同様の手技を用いた症例の報告は、Littlewoodら【文献11】、太田ら【文献12】、安宅ら【文献13】をはじめ、国内外から数多く、みられる。)本法の併用により、術中の出血量が、筆者の経験した以前の手術症例と比べても、“激減”(1/10から1/100にまで減った-)した、とという結果が得られたため、(後に述べる、施行が望ましくないと考えられる症例は除くが、)現在、術中の出血を減らすため、または diffuse NF の内部で起きた出

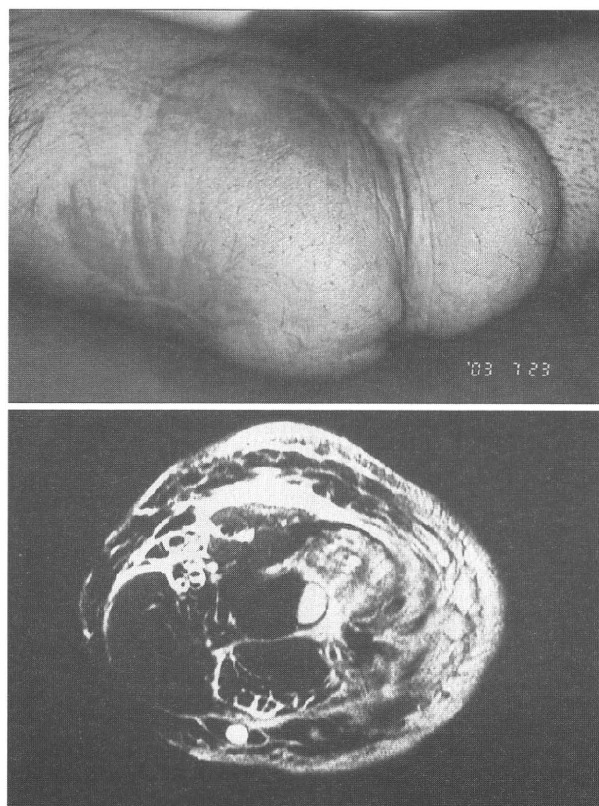


図13 15歳男性、sporadic case のNF1患者のdiffuse neurofibromaで、腫瘍は筋層内に及んでいる。(MRIはGd造影T1強調画像)。実際は硬毛で覆われており、剃毛してある。

血の止血と、巨大血腫形成の予防のために、ほぼ適応のある施行可能な全例に、当科でルーチンに、intervention radiology は放射線科に依頼しながら、行っている方法である。以下に、そのエッセンスをまとめる。

①この方法の考え方は、腫瘍内に供給される血流(動脈の血流、並びにvenous returnの血流)を減少させることで、血流の乏しくなった腫瘍内で切り込み、切除する、というものである(図14)。②術前に、MRIを施行する。MRIはdiffuse NFの存在様式、周囲の構築との関わりを認識・把握するために最も有用である(図13)。③術前に選択的動脈造影(セルジンガー法)を施行し、diffuse NFやpachydermatoceleの部位に一致する腫瘍濃染を確認する。ただし実際には、塞栓術を目的とする病変よりも広範に造影を行い、病変部に入る血管の分枝を、十分に観察・確認、のちにこれらを丹念に、1本、1本、塞栓していくのである。またAV-shunt

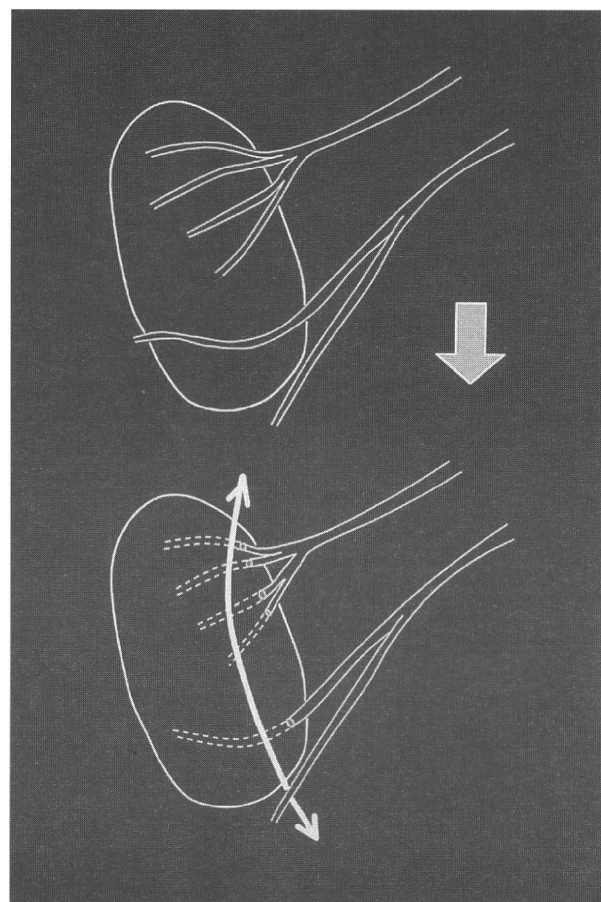


図14 選択的動脈造影・ゼラチンスポンジを用いた塞栓術；腫瘍(pachydermatocele)内の血管・供給される血流(動脈の血流およびvenous returnの血流)を減少させ、血流が乏しくなった腫瘍内で、切除をする方法である。瀰漫性神経線維腫の手術に、きわめて有効である。そのシェーマをしめす。

や動脈瘤、sinusoidal vasodilatationの有無も、よく観察する。④マイクロカテーテルを用い、ゼラチンスポンジの細片(1mm角大)を注入する。⑤塞栓の前後で、腫瘍部の濃染・hypervascularityが、明らかに減っていることを確認する(図15-a・b;図13の症例である)。またvenous returnも減ったことも確かめ(図15-c・d)、総合して、塞栓後に、腫瘍内の血管、および腫瘍に供給される血流が、確実に減ったことを確認する。このような操作は、朝に行うが、2-3時間後には、腫瘍の体積が急激に減じていることが、確認できる。⑥筆者は、塞栓術後、腫瘍全体のvolumeが最も小さくなると思われる3-5日後に、diffuse NF・pachydermatoceleの切除を行っている。⑦切除した標本は、全体をきちんと刺身切りにし、慎重な病理組織学的検討を、内部にしばしば存在するnodular PNFに悪性変化がみられないか、血管にスポンゼルの塞栓を生じているかどうかも含め、行う(図16)。⑧手術時に神経線維腫を残してもよい、という認識は大切で、もう一度、強調して

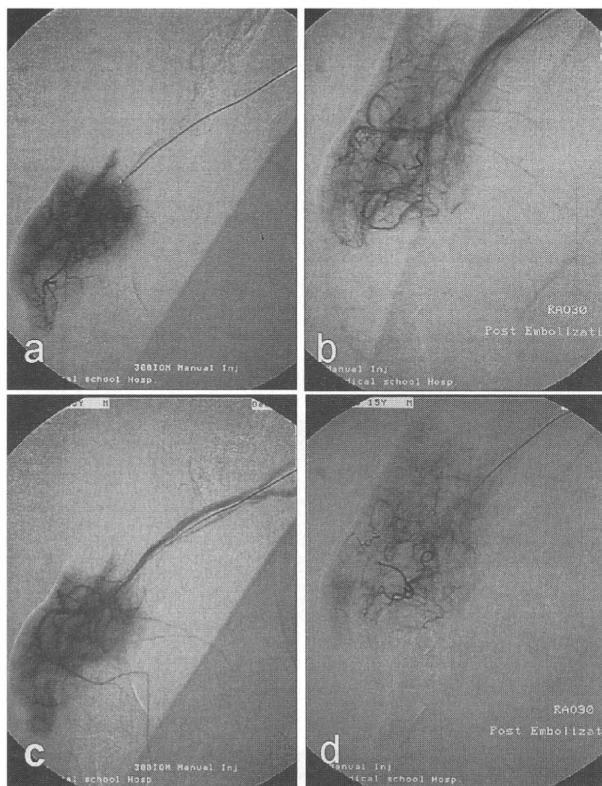


図15 塞栓術前後の実際例; 図13の症例である。上段のaは、上腕深動脈とその枝による腫瘍部の濃染・hypervascularityを示す。塞栓後bでは、明らかに血流が減少しているのが分る。下段はcが塞栓前の、dが塞栓後のvenous returnであるが、明らかに減少しているのが分る。(塞栓による腫瘍内部の血流減少は、下段のような、静脈還流の減少をみるほうが、より分かり易いことがある。)

おきたい。また前述の如く、術後、圧迫固定をしっかりと行い、安静を保って頂き、かつ包交を1週間程度行わないで過ごしてもらい、などの原則も、踏襲することが大切である。

全例で、出血量を大きく減ずることが可能であった。以前であれば、400-500mlから2500ml程度の出血を考慮しなければいけなかった上肢・下肢・殿部(図17)の症例に於いては、極めて少量に(1-2mlから20-30ml)、また顔面では100-200ml、深部にま

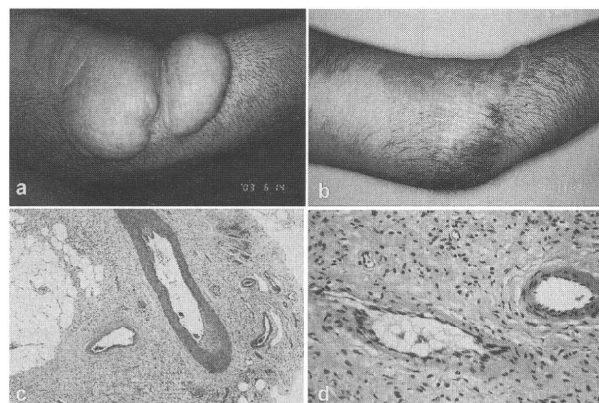


図16 図13、図15と同一症例。術前・術後の臨床像を示すが、術直前には塞栓術の効果で、腫瘍の体積は25%ほど減っていた。手術時、全出血量は10ml以下であった。以前であれば、このようなpachydermatoceleの手術では、およそ1000~2000ml程度の出血が予測された症例である。組織学的に、腫瘍内に多数の奇形血管が認められた。また血管内に泡沫状に、スポンゼルによる塞栓が生じているのが分る。(スポンゼルは生体内では2~3週間で吸収されてしまい、安全性は高い。)

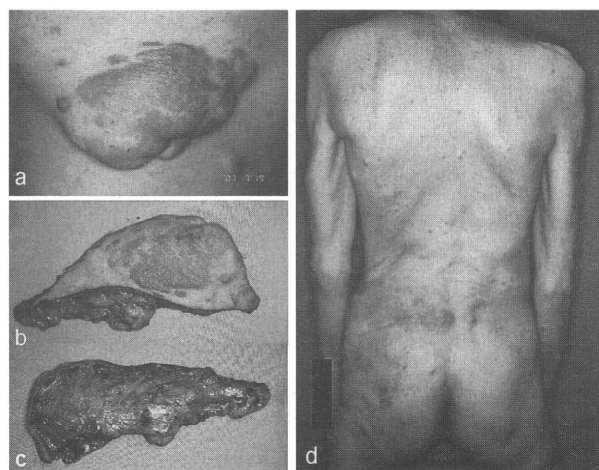


図17 殿部のpachydermatoceleの切除例(40歳男性NF1)。以前、腰部のpachydermatoceleの切除を受けておられ、そのときの出血量は1900~2000mlであったという。今回の切除に当たり、術前の塞栓術を同様に行った。術中の出血量は20mlであった。

で及ぶ胸壁の症例で 180-200ml 程度と、十分に抑えられた。最大の出血のみられた症例は、巨大な腰殿部の diffuse NF で、約 800ml の出血であったが、腫瘍を広範に深部まで (20cm の厚さをもって) 切除したものであり、出血量は、以前のものに比べると、これも遥かに少ない出血量といえた。また血管内の塞栓の所見も明らかであった (図 18、図 19)。しかし、顔面の症例では、眼動脈やその分枝への側副路の塞栓を起こしてしまうリスクが低いいため、これを術前に行うことは止めた。さらに症例を検討し、本法の適応には一応の原則を決めた。長期

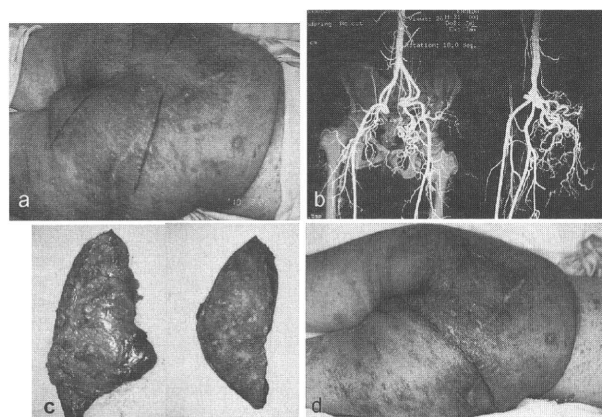


図 18 31 歳 NF1 男性、腰殿部、diffuse neurofibroma の超巨大例 a. 以前受けた手術では、術中の大出血のため、腫瘍の reduction には至らなかった、とのことであるが、わずかな腫瘍の切除にあたっては、1500ml 以上の出血があった、という。b に 3D-CT の所見を示す。極めて多数の奇形血管が認められる。術前の塞栓術 (左上殿動脈および右下殿動脈領域) を行い、約 20cm の厚さをもって、大きく腫瘍を切除した。c が切除標本 (マクロ)、d は術後の臨床像である。

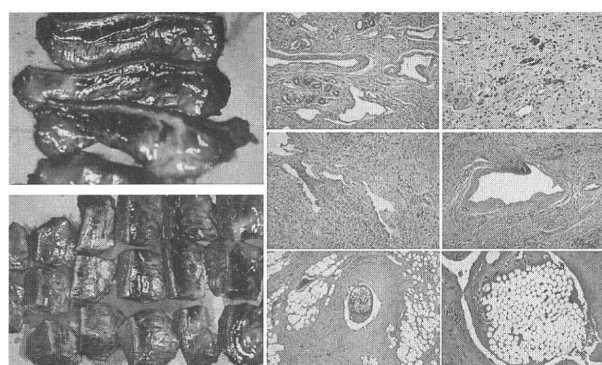


図 19 図 18 と同一の症例。腫瘍は全体を切り出し、内部にある結節状蔓状神経線維腫に悪性所見が無いのかも含め、組織学的に十分に検討することが大切である。組織学的に、腫瘍内には、多数の動脈、静脈、動・静脈いずれもいろいろ奇形血管が、きわめて多数認められた。血管内にゼラチンスポンジ細片による塞栓の所見が認められた。

間 follow しえた患者の臨床経過の観察と合わせ、導かれた事実は次の如くである。

①顔面の pachydermatocele には応用しづらい。眼動脈や脳血管の塞栓を生じるリスクのためである。②四肢や体幹の症例では、極めて有効である。③腫瘍内に存在する血管が、高度な奇形血管が主体であるような場合 (sinusoidal vasodilatation の高度な血管が殆どであるような症例)、また筋層が完全に、高度な anomalous vessel を有する diffuse NF により、置換・占拠されているような症例 (intramuscular diffuse NF) などでは、有効性は低い (無効) と考えられる。すなわち本法も症例を選び、有効性が充分得られることが期待できる症例に対し、行うべきなのであって、うまくいかない症例では、“別の方法とのコンビネーション”により、より良い結果を得られるよう、考えを進めていくことが必要である。

[3] 腫瘍内出血を反復する巨大症例・手術不能例への衝撃吸収剤による装具の作成

患者が、以前の手術時の大出血や、外傷・打撲による容易な大出血 (の反復) のエピソードのために強い恐怖感を持ち、手術を拒否することがある。大出血の多くは、脆弱でより静脈に近い sinusoidal vasodilatation の顕著な多くの奇形血管が、神経線維腫の深部にまで存在することに起因する。従ってこのような場合は、別の方法で、出血を未然に防ぐ工夫が要求されることになる。つぎの方法は新たに考案した工夫であるが、極めて有効であった (図 20、図 21)。その後、diffuse NF 内の大出血を、塞栓術

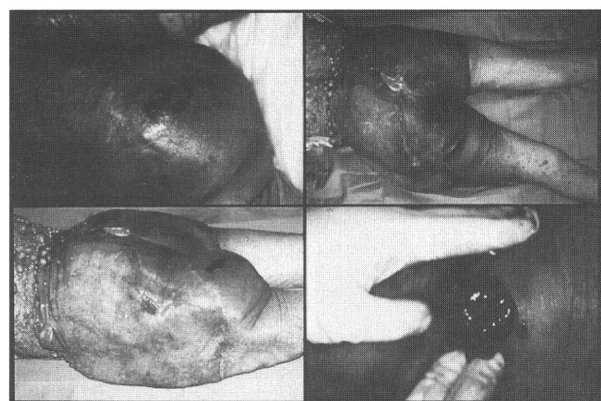


図 20 pachydermatocele 内の大出血をくり返すも、手術を拒否された巨大症例 (68 歳 NF1 女性) である。以前、reduction surgery をめざし手術を受けた際には、2500ml 以上の出血があった、という。pachydermatocele 内部の血腫を数回に分けて除去、圧迫療法を加え、安定した後に、SORBO FIBER とムートンによる、衝撃吸収材の服を作成した。

で止血したのち、外傷・打撲による再度の出血を未然に防ぐことが必要となった別の症例で、同様の素材を用いた“コルセット”を作成し、diffuse NFのある部位を覆う方法も試したが、これも極めて有効であった(図22)。

①腫瘍内に巨大血腫が明らかに残存しているような症例では、これを無理の無い小手術で除去。そのような血腫除去を、数回くり返す(図20)。②しばらく安静の時期をおき、出血が抑えられ、血腫がほぼ取り除かれ、創部が安定した時点で、型取りをし(-pachydermatoceleのある部位の主たる範囲を覆い、かつその外側の体幹に密着させるように、慎重に型をとる-)、ショック・アブソーバーを縫い付けた装具を、衣服のように作成する(図21)。③実際にショック・アブソーバーとして有効であった装具の素材は、SORBO FIBERというポリオール

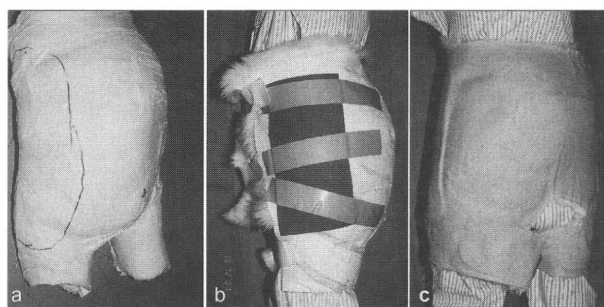


図21 図20の症例の“服”の作成の実際。a:型取り、b:ポリオールとMDIから成るSORBO FIBERの固定・装着、c:体に接する部分にはムートン素材を用いる。以後、腫瘍内の出血は大変少なくなった。

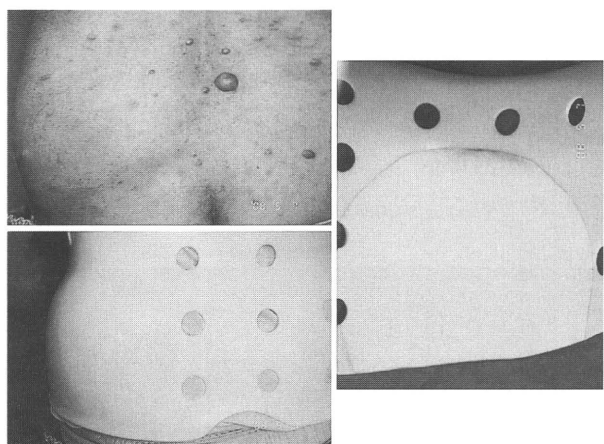


図22 腰部diffuse neurofibroma内の大出血を来した56歳NF1女性。-この患者の出血に対しては、“選択的動脈造影・塞栓術による止血”が、極めて有効であった。そののちに腫瘍内出血の阻止を目指して、SORBO FIBERを用いたコルセットを作成、腫瘍のある部分を覆うようにした。出血対策として有効であった。

とMDIから成る、エーテル系ポリウレタンである。④体に加わった外圧力を、熱変換により横方向に分散させる機能を持つ。衝撃エネルギー吸収率(%)は、吸収された衝撃エネルギー÷負荷された衝撃エネルギー×100=94.7%である。体に接する部分には、ムートン素材を用いる。⑤それでも椅子に座る際など、「勢いよく座る」、などの所作は避けてもらうようにする。

以後、外力(衝撃エネルギー)を分散するという目的は、比較的達成され、pachydermatoceleの中で、少なくとも大きな出血を来すことは無く、また動きを妨げることも無く、患者は快適に過ごしている。こうした装具の作成が可能な症例は限られようが、このように有効なことがある。

【4】これら【1】-【3】による対応を行っても大出血を免れ得ない症例について

このような症例の1例を、図23から図25に示す(図23、図24、図25)。特に四肢で、筋層内を、diffuse NFが脆弱な奇形血管と共に占拠している様な症例に、このような治療困難例が多く、奇形血管の破綻による大出血のために、切断術が、唯一の救命法となる。切断を余儀なくされるひとつの要因は、“NF1の特殊な血管”にある。この図で示した自験例についていうと、動脈様・静脈様、いずれの奇形血管に於いても神経線維腫が外膜・中膜にまで入り込んでいる所見が、まず認められた

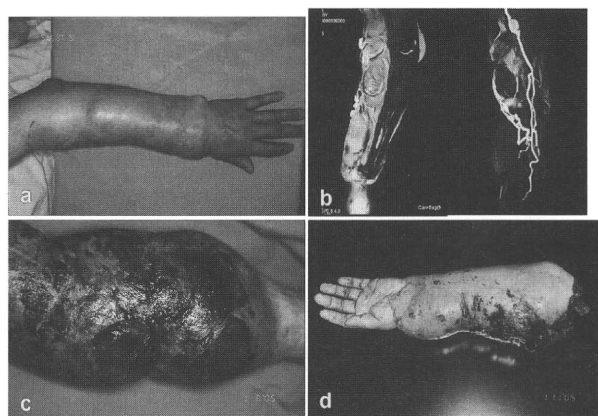


図23 45歳男性NF1患者(sporadic case)。左前腕部の急激な腫れが、特に自覚症状も無く現れ、冷感、痺れ、高度の疼痛を伴うようになった。画像上、神経線維腫は筋層内を充満、MR angiographyでは、瘤状の構造を有する多数の奇形血管と、多数の“仮性動脈瘤”が認められた。以後も、急激に増大し、整形外科受診中、筆者の目の前で、ホースでぶちまけるような大出血を来した。救命のため、上腕の安全域での切断術を行った。図24、図25にこの症例の、組織学的所見を示す。

(図24)。また大小の塊状の血腫が、広範に、多数観察されるように見えたが、組織学的に血腫とみえたものの周囲には、neurofibromaが(やはり外膜・中膜にまで)はいり込んだ所見と共に、多層化した血管壁様の構造が外側にみられ、ここに断裂して、周縁を取り巻く弾力線維・平滑筋が観察された(α -smooth muscle actin (α -SMA)染色、Elastica-van Gieson染色による)。極めて拡張した血腫様に見えた血管は、形態学的に弁を有し、より静脈に

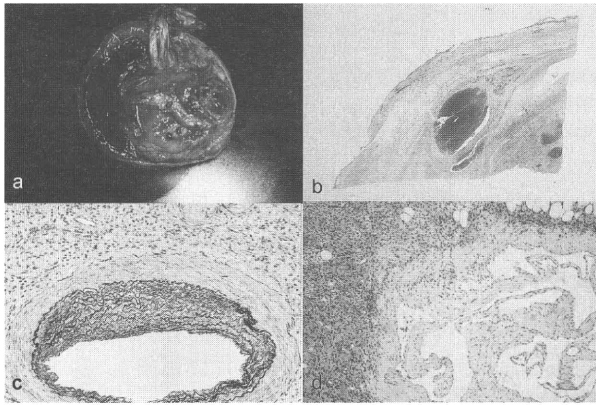


図24 筋組織まで殆どが神経線維腫で置換されており、その内部に、多数の奇形血管と、多くの大小さまざまな“血腫様の構造”が認められた。腫瘍細胞はS-100染色陽性で、angiocentricityが顕著であり、動脈でも(c)、静脈でも(d)、腫瘍細胞が外膜・中膜にまで進入・浸潤している所見が認められた。

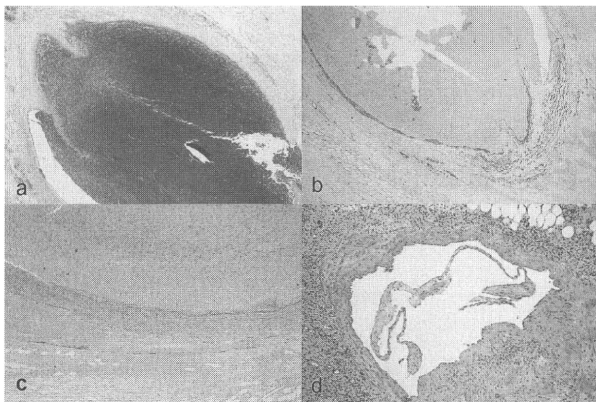


図25 図23、図24と同一症例。aで組織学的に血腫とみえたものの周囲には、neurofibromaがやはり外膜・中膜にまで入り込んだ所見と共に、多層化した血管壁様の構造が外側にみられ、ここに断裂して、周縁を取り巻く弾力線維・平滑筋が観察された。bが α -SMA染色、cがElastica-van Gieson染色である。極めて拡張した、血腫様に見えた血管は、組織学的に弁を有し、より静脈に近い血管で、neurofibromaの浸潤で、静脈瘤様になった血管が破綻し、出血をきたしたものと推察された。dにneurofibromaのはいりこんだ静脈(に近い血管)を示す。

近い血管で、neurofibromaの進入で静脈瘤のようになった血管が破綻し、大出血を来たしたものと考えられた(図25)。一般にこの様なタイプのdiffuse NFでは、奇形血管周囲の支持組織も脆弱なため、静脈瘤様になった血管が破綻し、高度な出血を来たしても、周りの支持組織から、止血のために作用する“圧”が得られず、巨大な血腫を形成したと考えられる。傍らに存在する動脈と考えられる血管は、neurofibromaの進入(浸潤)があっても、その厚い中膜の存在のために、破綻を免れたのである。NF1に関連する先天的な素因もあるであろうが、neurofibromaの進入(浸潤)による血管の脆弱性が、重大な要因である。

C. 結語

NF1に生じる神経原性腫瘍の各々のphenotypeは、それぞれ独自のbiological behaviorを有し、従ってその各々に対する治療法や対応には、それぞれ独自の工夫が要求される。本稿ではこのうちdiffuse NFに限り、筆者が実際に行ってきた対応を、短くまとめた。diffuse NFについての論文は多いが、具体的な治療・対応につき詳細に記載されたものは少なく、ここで述べた治療の方針や工夫は、いってみれば患者さんをみていく間に導かれたものである。巨大で、腫瘍内に多数の奇形血管を有する症例の中には、ここまで述べた幾つかの症例や、図26に示す症例のように、治療の困難例がある【文献1・14~18】。巨大色素斑や、うっすらと盛り上がった初期のdiffuse NFを、隆起する前に切除しておくという方法は、限られた患者にのみ、可能な方法であろう。治療が極めて困難であるような顔面の症例に関しては、欧米から“顔面移植”という具体的な方法が示されたが、それが科学的に、倫理的に、妥当であるのかどうか。また、欧米で数多くの臨床試験が行われている、signal伝達経路を構成する、数々の

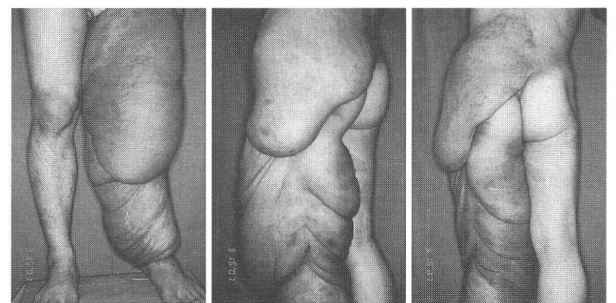


図26 24歳男性NF1患者のelephantiasis neuromatosa/pachydermatocoele。腫瘍内の脆弱な血管はきわめて豊富である。

介在分子に対する阻害剤を用いた分子標的治療は、このように症状が高度となった症例に対して、果たしてどれほどの効果を有するのか。—そしてもし有効ならば、その奏効期間は。それらが未知の間は、現実的な、さらに個々の症例に合わせた、対応と工夫が大切であろう。難治例に対しては、種々のコンビネーションによる治療、さらには、新たな創意工夫が求められているものと感じている。

本稿がNF1患者のQ.O.L.の改善に役立つことを願っている。

D. 研究発表

1) 論文発表

倉持 朗 神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応 日皮会誌、120；2741-2768、2010

2) 学会発表

倉持 朗 教育講演3 神経線維腫症1型の瀰漫性神経線維腫に対する対応

第2回 日本レックリングハウゼン病学会；2010年11月14日（佐谷秀行教授）東京

E. 知的所有権の出願・登録状況

特になし

文献

- 倉持 朗 神経線維腫症1型の神経原性腫瘍に対する対応 日皮会誌、120；2741-2768、2010
- 新村真人 神経線維腫症：玉置邦彦ほか編、最新皮膚科学大系、第11巻、中山書店、東京、2002、104-120
- Weiss SW, Goldblum JR; Benign Tumors of Peripheral Nerves (Chapter 30), Malignant Tumors of The Peripheral Nerves (Chapter31); Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (Fourth Edition), St. Louis, Mosby, 2001, 1111-1207 & 1209-1263
- Balasubramaniam A, Guha A ;Peripheral Nerve Tumors (Chapter38); Neuro-Oncology, The Essentials (Second Edition), New York, Thieme, 2008, 403-417
- Boyd KP, Korf BR, Theos A; Neurofibromatosis type 1, J Am Acad Dermatol, 61; 1-14, 2009
- McClatchey AI; Neurofibromatosis, Annu Rev Pathol, 2; 191-216, 2007
- Staser K, Yang FC, Clapp DW, Mast cells and the neurofibroma micro-environment, Blood, 116; 157-164, 2010
- Tucker T, Wolkenstein P, Revus J, et al, Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1, Neurology, 65; 205-211, 2005
- Lantieri L, Meningaud JP, Grimbert P, et al, Repair of the lower and middle parts of the face by composite tissue allotransplantation in a patient with massive plexiform neurofibroma; a 1-year follow-up study, Lancet, 372; 639-645, 2008
- Hui-Chou HG, Nam AJ, Rodriguez ED, Clinical facial composite tissue allotransplantation; a review of the first four global experiences and future implications, Plast Reconstr Surg, 125; 538-546, 2010
- Littlewood AHM, Stilwell JH, The vascular features of plexiform neurofibroma with some observation on the importance of pre-operative angiography and the value of pre-operative intra-arterial embolisation, Br J Plast Surg, 36; 501-506, 1983
- 太田浩史、谷川浩隆、清水富永ほか、神経線維腫症に合併した giant pachydermatocele の1例、臨整外、32；1455-1458、1997
- 安宅啓二、林 太郎、北野育郎ほか、腫瘍内出血に対して術前動脈塞栓術が有効であった von Recklinghausen 病の2例、日臨外会誌、59；570-574、1998
- 皆川知弘、山本有平、皆川英彦ほか、当科における von Recklinghausen 病に対する治療経験、形成外科、48；787-793、2005
- Mukherji MM, Giant neurofibroma of the head and neck, Plast Reconstr Surg, 53; 184-189, 1974
- Tung TC, Chen YR, Chen KT, et al, Massive intra-tumor hemorrhage in facial plexiform neurofibroma, Head Neck, 19; 158-162, 1997
- Power KT, Giannas J, Babar Z, et al, Management of massive lower limb plexiform neurofibromatosis—when to intervene? Ann R Coll Surg Engl, 89; W3-W5, 2007
- Serletis D, Parkin P, Bouffet E, et al, Massive plexiform neurofibromas in childhood; natural history and management issues, J Neurosurg 106 (5 Suppl); 363-367, 2007

悪性末梢神経鞘腫瘍の適切な治療方針 および治療法の開発、改良に関する研究

主任研究者 大塚藤男 筑波大学大学院人間総合科学研究科
(皮膚病態医学分野) 教授

研究要旨

悪性末梢神経鞘腫瘍（malignant peripheral nerve sheath tumor：以下 MPNST）は神経線維腫症 1 型患者に合併することがあり、発生した場合その予後は不良であり、その 5 年生存率は 16%と報告されている。その発生部位は体表のみならず深部神経領域にも発生することから発見が遅れることもある。そこで今回、当院で経験した MPNST を集積、検討した。MPNST の発生数は 16 例で男性 5 例、女性 11 例であった。年齢は 22 歳～73 歳で平均年齢 49 歳であった。神経線維腫症 1 型合併例は 10 例で、非合併例は 6 例であった。発生部位は体表 7 例、後腹膜 4 例、縦隔 2 例、胸腔内 1 例、腹腔内 1 例、顎骨 1 例であった。MPNST 発生時の主たる診療科は皮膚科 3 例、形成外科 3 例、整形外科 3 例、呼吸器外科 3 例、歯科口腔外科 2 例、消化器外科 2 例で、単科での診療例が多かった。死亡例は 4 例で全例神経線維腫症 1 型合併例であった。特に体表以外の発生例で発見時に既に巨大化している例が多かった。MPNST は神経線維腫症 1 型の 1～13%に発生するとされており、その合併は決してまれではない。そのため、特に神経線維腫症 1 型患者においては深部神経領域の定期的な画像検査や複数の診療科による嚴重な follow up が望ましいと考えられる。

中村泰大、川内康弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻
皮膚病態医学分野

A. 研究目的

悪性末梢神経鞘腫瘍（malignant peripheral nerve sheath tumor：以下 MPNST）は神経線維腫症 1 型患者に合併することがあり、発生した場合その予後は不良であり、その 5 年生存率は 16%と報告されている。その発生部位は体表のみならず深部神経領域にも発生することから発見が遅れることもある。そこで今回、当院で経験した MPNST を集積、検討した。

B. 研究方法

当院病理科が所有する組織診断検索システムを用い 1981 年から 2010 年までに当院で診断された

MPNST 症例を検索した。

おのおのの症例で過去の診療録より主たる診療科、原発部位、受診時の腫瘍径、神経線維腫症 1 型（以下 NF-1）合併の有無、治療歴、生存期間などについて集積し統計学的解析を加えた。

C. 研究結果

- ①症例：症例は全 16 例で男性 5 例、女性 11 例、年齢は 24 歳から 73 歳で平均年齢は 49 歳であった（表 1）。
- ②NF-1 合併の有無：10 例に合併あり、6 例に合併はなかった（表 1）。
- ③主たる受診診療科：皮膚科 3 例、形成外科 3 例、整形外科 3 例、呼吸器外科 3 例、歯科口腔外科 2 例、消化器外科 2 例であった（表 1）。
- ④発症部位：体表が 8 例、体表以外が 8 例（後腹膜 4 例、縦隔 2 例、胸膜 1 例、腹腔 1 例）であった

(表1、図1,2)。

- ⑤腫瘍径：28mm から 420mm であった。体表症例の平均腫瘍径は 69.5mm、体表以外の平均腫瘍径は 165.2mm と体表以外が大きい傾向にあった(表1、図1,2)。
- ⑥NF-1 合併 10 例における定期診察の有無：定期診

表1 症例一覧

症例No	年齢	性	受診科	NF-1合併	原発	大きさ	外科治療	後療法	観察期間(月)	生死
1	27	M	整形外科	あり	右後腹膜	87*64*78	腫瘍切除	なし	23	生存
2	24	F	形成外科	あり	後頭部	61*51*80	腫瘍切除	放射線	12	生存
3	56	M	形成外科	あり	左胸壁	41*28	広範囲切除	なし	83	生存
4	63	M	形成外科	あり	右胸壁	70*50	広範囲切除	なし	131	生存
5	31	F	整形外科	あり	右後腹膜	60	腫瘍切除	なし	11	死亡
6	66	M	歯科口腔外科	なし	右下顎骨	28*24	腫瘍切除	化学療法	156	生存
7	64	F	皮膚科	あり	左肩甲部	60*80*60	広範囲切除	なし	4	生存
8	62	F	皮膚科	なし	左背部	35*30	広範囲切除	なし	36	生存
9	62	F	皮膚科	あり	左背部	160*110*80	腫瘍切除	なし	19	生存
10	22	F	消化器外科	あり	後腹膜	200	腫瘍切除	なし	5	死亡
11	46	M	消化器外科	あり	腹腔内	100	腫瘍切除	化学療法	18	死亡
12	73	F	歯科口腔外科	なし	右顎下	35*45	腫瘍切除	なし	1	生存
13	58	F	呼吸器外科	なし	縦隔	40	腫瘍切除	なし	156	生存
14	41	F	呼吸器外科	あり	胸腔	420	腫瘍切除	なし	3	生存
15	58	F	呼吸器外科	なし	縦隔	280*180	腫瘍切除	なし	156	生存
16	35	F	整形外科	なし	左後腹膜	57*37	腫瘍切除	化学療法	24	死亡

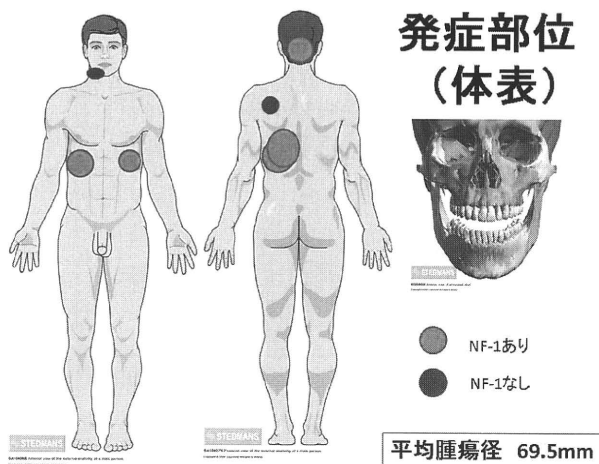


図1 体表における MPNST の発症部位

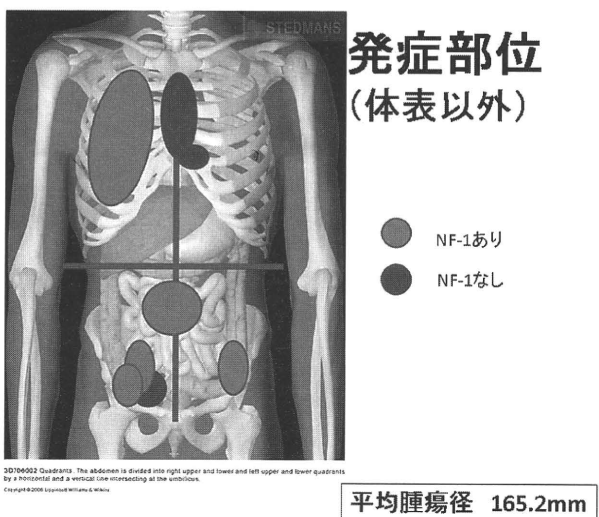


図2 体表以外における MPNST の発症部位

察あり 3 例、定期診察なし 7 例であった。定期診察群の平均腫瘍径は 79mm、定期診察なし群の平均腫瘍径は 151mm と定期診察群の方が、早期発見できる傾向にあった。

- ⑦体表以外発生例の発見契機：後腹膜 4 例ではそれぞれ血尿、尿閉、腰痛、CT による発見例であった。なお、CT 発見例は定期観察例であった。腹腔 1 例は腹痛であった。縦隔 2 例、縦隔 1 例は定期健診による胸部X 線であった。
- ⑧生存率：NF-1 非合併例、体表発生例、定期診察ありの群に生存率が高い傾向にあった。

D. 考察

MPNST の発生頻度は NF-1 患者で有意に高いとされ、その頻度は 1~13% とされ、非合併例の 0.001~0.034% に比較して極めて高い。これは神経

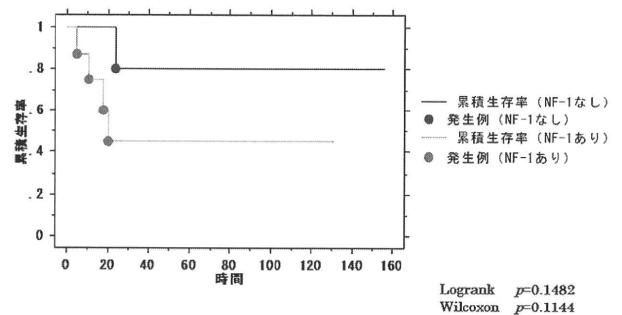


図3 生存曲線 (NF-1 合併の有無)

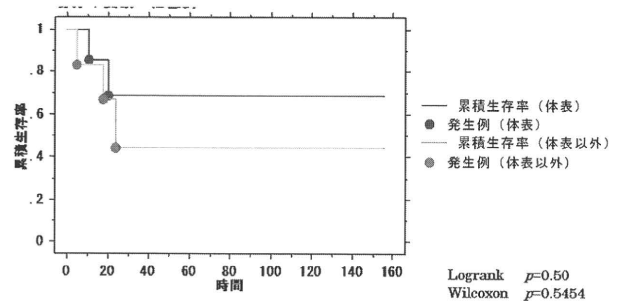


図4 生存曲線 (発生部位)

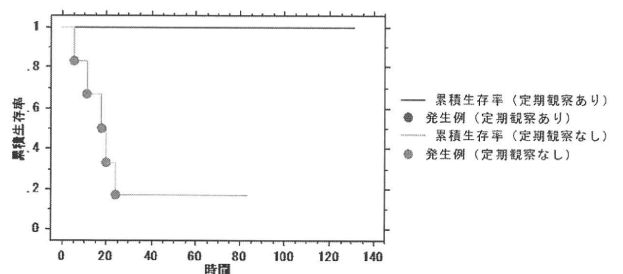


図5 生存曲線 (定期診察の有無)

線維腫からの発生が主であり、NF-1 患者での神経線維腫からの発生は 65% に及ぶ。また、予後に関しても NF-1 合併例の方が予後が悪いとされており、我々の解析でも結果⑧が示すとおり同様の傾向であった。このことから、NF-1 患者の MPNST 発生の有無を定期診察でフォローアップすることは重要である。しかし体表以外の深部から発生する MPNST に関しては症状が発現するまで気づかれないことが多く、定期診察でも検出しにくいと思われる。そのため、現行のガイドラインでは、小児期には 6 ヶ月～1 年に 1 回程度、成人では 1～数年に 1 回程度の診察が望ましいとされ、画像検査においても、症状が全くないにもかかわらず闇雲にスクリーニングのために検査を行うべきではないとの見解である。症候が出現した後とスクリーニングで異常を発見した後に治療を行った場合では治療成績に差はないことに起因している。しかしこれらは MPNST のみならず、神経系の異常、腎静脈狭窄や褐色細胞腫の合併も勘案しての見解であるため、今回 MPNST のみに関して解析を試みた。

結果⑥が示すとおり、定期診察群の方が腫瘍径の小さな段階で発見できるため、少なくとも体表の MPNST は、定期診察によって早期発見に寄与する可能性が高いと思われる。深部発生例においても胸部においては検診で発見されており、結果⑦の後腹膜発生 1 例は定期診察中に CT で発見されていることから、深部発生例においても定期画像検査は有

用かもしれない。MPNST は頻度の低い疾患であるため、単一施設での集計では症例の集積が困難であり、今後他施設、複数科共同による集積が望まれる。

E. 結論

MPNST は神経線維腫症 1 型の 1～13% に発生するとされており、その合併は決してまれではない。本研究の結果、NF-1 型患者においては深部神経領域の定期的な画像検査や複数の診療科による厳重な follow up が望ましいと考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

頭部びまん性神経線維腫切除時の止血の工夫：中村泰大、石塚洋典、里見久恵、石井良征、川内康弘、大塚藤男（日レ病会誌、1；68-70、2009）

2. 学会発表

MPNST の 3 例：丸山 浩、中村泰大、石塚洋典、里見久恵、石井良征、川内康弘、大塚藤男
第 2 回日本 Recklinghausen 病学会（2010）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

レックリングハウゼン病患者皮膚病変に対する ナローバンド UVB 照射の有用性に関する研究

研究分担者 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科教授
森 竜樹 今福信一 福岡大学医学部皮膚科

研究要旨

レックリングハウゼン病患者皮膚病変にナローバンド照射を行い、臨床効果と副作用について検討した。R 病患者特有の灰褐色調の肌質の改善が肉眼的に観察された。カフェ・オ・レ斑あるいは小 R 斑も色調がうすくなることが観察された。皮膚神経線維腫の縮小は認めなかった。紫外線照射による色素沈着などはみられなかった。10 名の患者にアンケートを行い、ナローバンド UVB 照射は色素病変に良い効果があると思うと 7 名が答えた。

A. 研究目的

R 病皮膚病変の治療法の開発を目的としてナローバンド（以下 NB-）UVB 照射の臨床的有用性を検討した。R 病患者皮膚病変の神経線維腫あるいはカフェ・オ・レ斑などの色素斑には肥満細胞が多数浸潤しており、活性化した肥満細胞が皮膚病変形成に何らかの役割をしていることが推察されている。NB-UVB は透析患者皮膚の肥満細胞のアポトーシスを引き起こすことが報告されており、R 病患者の皮膚病変にたいしてナローバンド UVB 照射が有効ではないかと考え、本研究を行った。

B. 研究方法

R 患者本人あるいは小児の場合は両親のいずれかに文書で同意を得て、計 11 名の患者に 1 回 0.2～0.5J/cm² の NB-UVB を 1～2 週に 1 回全身に照射した。眼にはゴーグルなどの紫外線防御を行った。外来受診時毎に皮膚病変、とくに観察部位のカフェ・オ・レ斑あるいは小 R 斑、さらには全身の肌質の色調変化を観察した。また R 病患者あるいはその親に本照射の効果等に関するアンケート調査を行った。

（倫理面での配慮）

本研究施行に関しては福岡大学病院倫理審査委員

会に申請し許可を得た。

また患者本人あるいは患児の親に紫外線照射に関する副作用を説明し、文書で自由意志での参加の同意を得た。

C. 研究結果

表 1 に今回研究に同意して NB-UVB を照射した R 病患者の一覧を示す。いずれもカフェ・オ・レ斑などの色素斑が主体で神経線維腫は少数であった。1 回 0.2～0.3J/cm² を 1～2 週に 1 回外来で照射した。観察期間は 0.7～23 ヶ月で、総照射量は 2.1～8.7 J/cm² であった。本照射により灰褐色調の肌質の改

表 1 ナローバンド UVB 照射を行っている NF1 患者一覧

症例	年齢	性別	1回照射	回数	総照射量
1	38	F	0.3J/cm ²	1-2回/1週	5.1J/cm ²
2	37	F	0.3	1回/1-2週	8.4
3	42	F	0.25-0.3	1回/2-3週	3.8
4	8	F	0.25-0.3	1回/1-2週	6.7
5	32	F	0.3	1回/1-2週	3.6
6	36	F	0.3	1回/2-3週	8.7
7	17	F	0.2	1-2回/2週	4.6
8	40	M	0.3	1回/2-3週	7.2
9	12	F	0.2-0.3	1回/2週	2.7
10	29	F	0.3	1回/2-3週	2.7
11	14	M	0.3	1回/2-3週	2.1

表2 ナローバンド中波長紫外線 (NB-UVB) 照射についてアンケート結果

1) 痒みや痛み(末梢神経刺激症状)は軽くなりましたか？

1	軽くなった	0
2	やや軽くなった	2
3	変わらない	2
4	元々痒み・痛みなし	6

2) 身体全体の黒～灰褐色調はよくなりましたか？

1	良くなった	2
2	やや良くなった	6
3	変わらない	2
4	濃くなった	0

3) 薄い褐色のカフェオレ斑はうすくなりましたか？

1	うすくなった	2
2	ややうすくなった	6
3	変わらない	2
4	濃くなった	0

4) 濃い褐色のカフェオレ斑はうすくなりましたか？

1	うすくなった	3
2	ややうすくなった	4
3	変わらない	3
4	濃くなった	0

善とカフェ・オ・レ斑などの色素斑の軽度色調の改善が観察された。神経線維腫の縮小効果は認めなかった。患者アンケート調査で表2に示すごとくほとんどの患者で色素に関する効果が自覚され、全員が照射を継続したいという答えであった。

D. 考察

NB-UVB 照射が R 病患者皮膚病変に浸潤している肥満細胞のアポトーシスを引き起こし、皮膚病変に対して何らかの改善効果をもたらすのではないかと考え、当病院倫理審査委員会の許可を得て臨床研究を行った。その結果、皮膚科医と患者自身による観察により肌質の改善、色素斑の色調の改善が70～80%の患者にみられた。神経線維腫には退縮効果は認めなかった。その理由の一つとして中波長紫外線が皮膚に深く透過しない点が考えられ、今後の検討課題と考えられた。また *in vitro*、*in vivo* での基礎的研究の必要性があると思われた。

E. 結論

R 病皮膚病変に NB-UVB を照射し、色素病変を改善できるのではないかと、という結論を得た。紫外線照射による色素沈着などの副作用は認めなかった。神経線維腫の退縮効果は認めなかった。今後の本療法のさらなる研究により R 病患者皮膚病変に対する治療のアプローチが可能になるのではないかと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一. 神経線維腫症 I 型の病態と治療 (I) - 神経線維腫の発症病理 -. 西日皮膚 72 (4) : 378-384、2010.
- 2) 古村南夫、中山樹一郎. 神経線維腫症 1 型の病態と治療 (II) - カフェ・オ・レ斑の発症病理 -. 西日皮膚 72 (5) : 500-506、2010.
- 3) 吉田雄一、中山樹一郎. 神経線維腫症 1 型の病態と治療 (III) - 治療ガイドラインと重症度認定基準 -. 西日皮膚 72 (6) : 617-622、2010.

2. 学会発表

- 1) 森 竜樹、今福信一、中山樹一郎. レックリングハウゼン病のカフェオレ斑の NB-UVB 照射による色調の変化について. 日本レックリングハウゼン病学会第 2 回学術大会 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

顔面および眼窩びまん性神経線維腫に対して 摘出と広背筋皮弁による再建を行った1例

研究分担者 齋藤 清 福島県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨

神経線維腫症1型の頭蓋顔面病変については、これまで拍動性眼球突出に対する眼窩形成術や皮下神経線維腫の摘出術などを行ってきた。今回は顔面眼窩びまん性神経線維腫に対して摘出再建を行ったので報告する。症例は14歳男児。度重なる手術にもかかわらず右顔面の変形が増悪し紹介された。皮膚・皮下および眼窩内腫瘍の広範摘出と遊離皮弁による再建が必要と考え、自己血貯血の後に手術を行った。手術では、眼瞼周囲組織と結膜は温存し、頭皮、眉間部、鼻背部、右頬部まで約15cm×35cm大の皮膚皮下組織を摘出、眼窩内容も全摘出した後に、欠損部は右広背筋皮弁で再建した。術後経過は順調で、今後眼位および植皮部の形成手術を計画している。眼窩内や顔面に神経線維腫を伴う場合には摘出も顔面変形の修復も容易でない。今後は、顔面形成について長期的成績の確認と、この様な広範囲摘出遊離皮弁再建術の適応について検討が必要である。

大河内真之 福島県立医科大学形成外科助教
上田和毅 福島県立医科大学形成外科教授

A. 研究目的

神経線維腫症1型でみられる脳神経外科疾患として、脳腫瘍に加えて拍動性眼球突出（平成7年度）や脊椎髄膜瘤（平成18年度）などの骨形成異常、椎骨動静脈瘻などの血管異常（平成13年度）についてこれまでに報告した。その他に、脳神経および末梢神経神経線維腫と頭部顔面皮下のびまん性神経線維腫を経験するが、びまん性神経線維腫の治療は容易ではない。今回は顔面および眼窩びまん性神経線維腫に対して摘出と広背筋皮弁による再建を行った1例を経験したので報告する。

B. 研究方法及び結果

症例は14歳男児。10歳時から他院で5回の顔面腫瘍部分摘出術を受け、すでに右眼球は摘出されている。度重なる手術にもかかわらず右顔面の変形が増悪し、手術希望で当院に紹介された。びまん性神経線維腫は右眼窩を充満し、前頭側頭部から顔面ま

で広範囲におよんでいた（図1）。

皮膚・皮下腫瘍および眼窩内腫瘍の摘出と遊離皮弁による再建が必要と考え、形成外科の協力のもとに手術を計画し、本人及び家族のインフォームド・コンセントを得た上で、自己血貯血の後に手術を行った。

手術では、眼瞼周囲組織と結膜は温存し、頭皮、眉間部、鼻背部、右頬部まで約15cm×35cm大の皮膚皮下組織を摘出、眼窩内容も全摘出した後に、欠損部は右広背筋皮弁で再建した（図2）。手術時間は12時間46分、出血量は2480mlであった。術

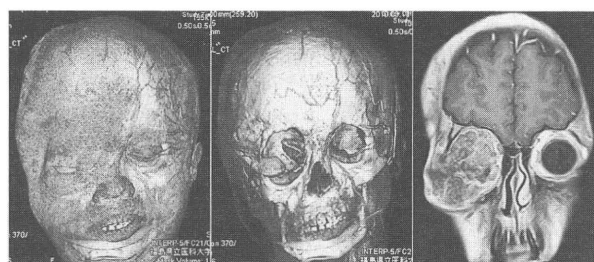


図1 術前画像。造影3D-CT、皮膚（左）および骨（中）と造影MRI（右）。

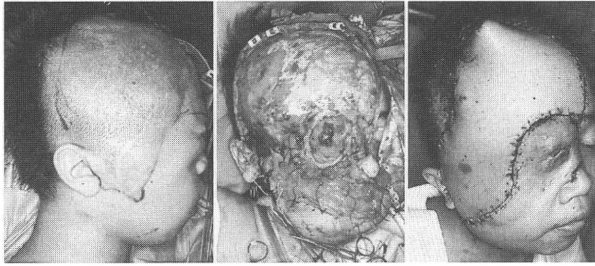


図2 術前(左)、術中腫瘍摘出後(中)、術後退院前(右)。皮膚と皮下および眼窩内腫瘍が摘出され、広背筋皮弁で再建されている。

後経過は順調で、今後眼位および植皮部の形成手術を計画している。

C. 考察

顔面びまん性神経線維腫の摘出は容易でない。皮膚の合併切除が必要か、顔面神経の温存が可能か、頬骨側頭骨変形を伴うことが多く術後に整容面で改善が得られるかなどを検討しなければならない。また、摘出時の出血対策も必要である。

神経線維腫が眼窩内に及ぶ場合にはさらに摘出が困難となる。眼窩内の神経線維腫を摘出すると、眼球運動、眼瞼機能、視機能などの機能温存は難しくなる。また蝶形骨形成異常による拍動性眼球突出を伴っていることが多く、骨再建も必要になる。拍動性眼球突出については人工骨を用いた眼窩壁形成が長期的に優れていることを報告してきたが、眼窩内に神経線維腫を伴う場合には顔面変形の修復は難し

い。

本例では既に眼球が摘出されており皮膚を含めた広範囲の変形が進行していたために、眼窩内腫瘍を含めた広範囲の摘出と遊離皮弁による再建を行った。顔面の整容面を改善するためには、引き続き複数回の形成手術が必要と考えている。

今後は、顔面形成について長期的成績の確認と、このような広範囲摘出遊離皮弁再建術の適応についての検討が必要である。

D. 結論

顔面および眼窩内の神経線維腫には顔面骨変形や眼窩壁欠損を伴うことが多く、機能面および整容面で満足できる手術を行うことは難しい。手術適応および手術時期を含めて、個々の症例での十分な検討と、長期的成績からみた多数例での検討が必要である。

E. 研究発表

1. 論文発表

伊藤英治、安藤 等、松本由香、粕谷泰道、佐藤拓、市川優寛、渡邊 督、佐久間潤、齋藤 清：NF1に伴う pulsating exophthalmos の治療. 日レ病会誌 1：62-66、2010

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

神経皮膚症候群に関する調査研究

研究協力者 坂根正孝 次世代医療研究開発・教育統合センター

研究要旨

神経皮膚症候群に頸椎側方不安定性を合併し、不全四肢麻痺のため、上位頸椎椎弓切除と頭蓋—胸椎固定術を要した一例を報告した。レントゲン上明らかな不安定性を示していなくても軟部組織脆弱性による動的不安定性に留意する必要がある。

坂根正孝 筑波大学次世代医療研究・教育統合センター、准教授

A. 研究目的

神経皮膚症候群に伴う神経腫瘍によって、脊髄・末梢神経が障害される。

手術を要した症例検討を通じ、症状の特徴や手術法の選択につき、検討すること。

B. 研究方法

筑波大学整形外科で脊椎、脊髄手術を行った神経皮膚症候群の患者を後ろ向き調査した。

C. 研究結果

症例は、25歳女性、先天性脛骨偽関節を伴う神経皮膚症候群I型

主訴：四肢筋力低下、歩行困難、BBD

現病歴：装具装着で自力歩行が可能

四肢のしびれ脱力が、特に誘因なく進行し、入院してステロイドパルス、リハビリ行って、いったん退院となったが、その後症状が再悪化し、手術目的で入院。

現症：歩行はピックアップウォーカー上肢、下肢ともMMT3レベルの筋力、上肢巧緻性の低下、下肢振動覚低下

画像評価：C2/3椎癒合、上位頸椎不安定性はあきらかではなかったが、MRIにてC3/4で脊髄内T2高信号が見られた。頭蓋胸椎固定術、椎弓切除術、骨移

植施行。

術中所見では、頸椎の側方不安定性による動的脊髄圧迫が原因と考えられた。術後約2カ月で歩行可となり、食事、排泄の自立を回復した。

D. 考察

神経皮膚症候群に上位頸椎不安定性が多いという報告は無いが、上位頸椎の癒合と関節周囲軟部組織の脆弱性により、C3/4の側方不安定をきたしたと考えられる。

E. 結論

神経皮膚症候群に頸椎奇形が加わると、アライメント異常が進行し、動的脊柱管狭窄による脊髄症をきたすことがあり、注意を要する。

G. 研究発表

1. 学会発表

坂根正孝、落合直之：頸椎硬膜内腫瘍を合併し頸椎不安定症により四肢不全麻痺をきたした神経皮膚症候群I型の一例 茨城脊髄・脊椎研究会 2010年11月26日、つくば市

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

神経皮膚症候群に関する研究

研究分担者 大西五三男 東京大学整形外科脊椎外科専任講師

研究要旨

先天性脛骨偽関節症の偽関節部分の骨癒合・骨癒合強度評価が可能な装置の開発

A. 研究目的

神経線維腫症に合併する先天性脛骨偽関節症は、骨癒合が得にくい極めて難治性の疾患である。近年、手術法の進歩により骨癒合率は上昇しているが、偽関節部の骨幅の狭小や変形は残存する場合が多い。その結果、長期の創外固定器・ギプス・装具の装着が新たな課題となっている。我々は、偽関節部の骨癒合程度を非侵襲に定量評価し、手術・後療法時期の適切な判断を可能とする判定装置の開発に取り組み Echo tracking 法（ET 法）を開発した。これにより、微小荷重に対する変形を定量的に検出し、骨癒合を評価可能である。この手法を用いて先天性脛骨偽関節症の患者に対し骨癒合強度測定を行うことを目的とした。

本年度は、ET 法の曲げ剛性測定の正確性評価を検証した。

B. 研究方法

マトリックスプローブを用いた曲げ剛性測定精度評価

21-23 週齢、体重約 4kg で雄の日本白色家兔 56 羽を用いた。右脛骨に骨切りを行い、2mm の Gap を作製し両側式の創外固定を行った。観察期間を 4,6,8 及び 12 週とした。術後、と殺し 4 点曲げ試験を行い ET 法の曲げ剛性測定の正確性評価を行った。力学試験（4 点曲げ試験）

試験機

Servopulser（Simadzu Co. Ltd., Tokyo, Japan）

荷重条件

- ・荷重制御
- ・Preload: 5N
- ・圧縮速度：0.01mm/sec

変位計測（bending Angle）

1) ET 計測用プローブ
・マトリックスプローブ
（Aloka Co. Ltd., Tokyo, Japan）

変位測定精度：2.6 μ m

2) 高精度レーザー変位計

LJ-G 080

（KEYENCE Co. Ltd., Osaka, Japan）

変位測定精度：1 μ m

これらの変位計測機を用いて、ウサギ脛骨の 4 点曲げ試験における曲げ角度（ θ ）を計測した。

曲げ剛性計測

4 点曲げ試験における曲げモーメント（M） $M = FL/6$ （Nm）

F：荷重（N）

L：両支点間距離（m）

曲げ剛性（S）計測

$S = M/\theta$ （Nm/degree）

評価

マトリックスプローブとレーザー変位計を用いて算出した Bending stiffness を比較した。

結果

各々より算出した曲げ剛性の相関関係は、 $R^2 = 0.8955$, $p < 0.001$ で ET 法は曲げ剛性を正確に評価することが可能であった。

（倫理面への配慮）

本年度は動物実験を行った。動物福祉および苦痛に対する対応は、「動物実験倫理委員会規定」に基づき「動物実験承認規定」に従って行った。

C. 研究結果

右健側：0.046 ± 0.002 度

左患側：0.045 ± 0.003 度

であった。

以上の結果より、高精度に ET 法を用いて曲げ剛性の計測が可能である。

D. 健康危険情報

(分担研究報告にて記入せず)

E. 研究発表

1. 論文発表

大西五三男. 骨粗鬆症診断・治療の新展開 定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度評価. 臨床整形外科 (0557-0433) 45 巻 10 号 Page887-892 (2010.10)

○大西五三男. 脊椎・脊髄のバイオメカニクス 椎骨 (椎体) の力学的特性 骨密度と椎体骨折の力学解析. 脊椎脊髄ジャーナル (0914-4412) 23 巻 8 号 Page785-789 (2010.08)

○大西五三男. 【ロコモティブシンドローム 高齢社会における運動器障害の予防】運動器医療の応用研究 有限要素法による骨粗鬆症 (骨強度) 評価. 治療学 (0386-8109) 44 巻 7 号 Page778-781 (201007)

○大西五三男. 最新用語解説 臨床 (第 3 回) 三次元有限要素法 骨粗鬆症治療 (1347-572X) 9 巻 2 号 Page181-184 (2010.04)

○大西五三男、別所雅彦、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、今井一博、中村耕三. 骨粗鬆症における画像診断 有限要素法による骨強度評価の臨床応用 Osteoporosis Japan (0919-6307) 18 巻 2 号 Page192-196 (2010.04)

○大西五三男. 【運動と骨II】基礎 骨のバイオメカニクス (有限要素法も含めて) THE BONE (0914-7047) 24 巻 2 号 Page143-150 (2010.04)
超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合評価 松山順太郎、大西五三男超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合評価. 整形外科 (0030-5901) 61 巻 2 号 Page138 (2010.02)

Ohnishi I, Sato W, Matsuyama J: Treatment of Congenital Pseudoarthrosis of the Tibia-A Multi-Center Study in Japan- Journal of Pediatric Orthopaedics. 25 (2): 219-24, 2005 Mar-Apr.

Ohnishi I, Kurokawa T: Measurement of the tensile forces during bone lengthening. Clinical Biomechanics,

20 (4), 421-427, 2005

S. Ohashi, I. Ohnishi, T. Kageyama: The Effect of Vascularity on the Canine Distracted Tibial Callus Consolidation. Clinical Orthopaedics and Related Research. 438, 253-259, 2005

Matsuyama J, Ohnishi I, Kageyama T, Oshida H, Suwabe T, Nakamura K: Osteogenesis and Angiogenesis in the Regenerating Bone during Transverse Distraction-Quantitative Evaluation Using a Canine Model. Clinical Orthopaedics and Related Research, 433, 243-50, 2005

Matsuyama J, Ohnishi I, Nakamura K: Osteogenesis and Angiogenesis in the Regenerating Bone during Transverse Distraction-Quantitative Evaluation Using a Canine Model. Clinical Orthopaedics and Related Research, 433, 243-50, 2005

Akimitsu Harada, Ryoichi Sakai, Koichi Miyasaka, Toshiki Ohtsuka, Yoshihiro Yoshikawa, Juntaro Matsuyama, Isao Ohnishi, Kozo Nakamura: A New Method for Measuring Bone Strength using Echo-Tracking, Proceedings of the IEEE, Vancouver, Canada, October, 2006, 13-16.

Matsuyama J, Ohnishi I, Sakai R, Suzuki H, Harada A, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K. A new method for measurement of bone deformation by echo tracking. Med Eng Phys 2006; 28(6): 588-95.

Ohashi, S., Ohnishi, I., Kageyama, T., Imai, K. and Nakamura, K., 2007. Distraction osteogenesis promotes angiogenesis in the surrounding muscles. Clin Orthop Relat Res 454, 223-229.

Juntaro Matsuyama, Isao Ohnishi, Ryoichi Sakai, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Koichi Miyasaka, Akimitsu Harada, Satoru Ohashi, Kozo Nakamura. A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking. Ultrasound in Medicine and Biology 34(5), 775-783, 2008

CT・CAD/有限要素法解析を用いた創外固定ピン応力の検討 - 非対称ピンプロファイルはピンと骨の界面における応力集中を軽減する 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、松山順太郎、中村耕三 日本創外固定・骨延長学会雑誌 19 : 175 (2008)

CT/有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 - 検者内・検者間解析信頼性、解析再現性について 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 Os-

- teoporosis Japan 17 卷 増刊 1 号 Page200
- CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価－年齢別骨強度値の作成と骨強度に影響する因子の解析 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三、林 直人、Osteoporosis Japan 17 卷 増刊 1 号 Page200
- CT/有限要素法を用いた脊椎椎体の日常生活における骨強度評価－骨粗鬆症治療効果判定への応用 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 Osteoporosis Japan17 卷 増刊 1 号 Page202
- CT/有限要素法による椎体骨折リスクおよびアレンドロネート効果の評価 今井一博（東芝病院 スポーツ整形外科）、大西五三男、山本精三、中村耕三 Osteoporosis Japan17 卷 2 号 Page226-229
- 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、金子雅子、大橋暁、飛田健治、中村耕三、CT/有限要素法を用いた脊椎椎体の日常生活における骨強度評価－骨粗鬆症治療効果判定への応用 SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator7 号 Page88-89
- 別所雅彦、大西五三男、金子雅子、松本卓也、大橋暁、飛田健治、中村耕三、塩酸ラロキシフェン 2 年内服患者における大腿骨近位部の骨強度変化-CT/有限要素法による薬剤効果判定への応用－、SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator7 号 Page90-91
- 金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋暁、飛田健治、中村耕三、林 直人、CT 有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 骨強度基準値作成に関する予備的研究、日本整形外科学会雑誌 83 卷 2 号 PageS182
- 今井一博、大西五三男、山本精三、中村耕三、骨強度評価法を用いた閉経後女性における椎体骨折リスクおよびアレンドロネート効果の評価、日本整形外科学会雑誌 83 卷 2 号 PageS181
- 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、中村耕三、CT 非線形有限要素法を用いた大腿骨近位部と腰椎の骨強度評価について、日本整形外科学会雑誌 83 卷 2 号 PageS181
- 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、飛田健治、別所雅彦、松山順太郎、金子雅子、中村耕三、Universal-Bar-Link 創外固定器を用いた変形矯正における固定器設置位置・角度の誤差許容範囲の検討、日本整形外科学会雑誌 83 卷 3 号 PageS574
- 大西五三男、別所雅彦、松本卓也、金子雅子、中村耕三、高齢者の骨脆弱性骨折の予防 定量的CTを用いた有限要素法による大腿骨近位部の力学特性・強度の評価、日本整形外科学会雑誌 83 卷 3 号 PageS672
- 石橋英明、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、中村耕三、CT/有限要素法解析による腰椎椎体骨強度に対するラロキシフェンの効果 日本整形外科学会雑誌 83 卷 2 号 PageS180
- 飛田健治、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、松山順太郎、金子雅子、中村耕三、低出力超音波パルス治療の骨癒合リモデリング期に対する効果 マイクロ CT を用いた仮骨の髓腔化・皮質骨化の定量評価、日本整形外科学会雑誌 83 卷 8 号 PageS1239
- 中村耕三、低侵襲・高精度骨折整復・治療支援システムの開発、新しい医療機器研究 14 卷 Page50-52
- 宮坂好一、廣田浩二、酒井亮一、皆川栄一、村下賢、大橋 暁、大西五三男、中村耕三、超音波による関節軟骨音速の高精度計測法、超音波医学 36 卷Suppl. PageS455 (2009.04)
- 大西五三男、松山順太郎、【骨折とその治癒機転】超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合判定法 Clinical Calcium19 卷 5 号 Page682-690 (2009.04)
- 大西五三男、骨粗鬆症の薬物療法 薬効評価と臨床研究の進歩】薬物療法総論 薬物治療の薬効評価と意義 定量的CTを用いた有限要素法による骨強度評価と薬剤効果判定日本臨床 (0047-1852) 67 卷 5 号 Page932-937
- 大西五三男、創外固定の原理と応用 基礎から新しい臨床展開まで】創外固定の原理（基礎）創外固定法の基礎、別冊整形外科 55 号 Page13-18
- Matsumoto T, Ohnishi I, Bessho M, Imai K, Ohashi S, Nakamura K, Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method. Spine. 2009 15; 34(14): 1464-9.
- Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Predic-

tion of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. *Bone*. (2): 226-31.

2. 学会発表

○大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、金子雅子、飛田健治、松山順太郎、岡崎裕司、佐藤和強、中村耕三、CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測、日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS539, 2010

○金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 CT有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析：日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 84 巻 4 号 PageS711, 2010

○金子雅子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 CT有限要素法による大腿骨近位部の骨強度評価 年齢別骨強度値の作成と大腿骨近位部骨強度値に影響する因子の解析：Osteoporosis Japan (0919-6307) 2010

Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Navigated unilateral external fixation system for deformity correction incorporating preoperative surgical simulation and intraoperative laser guidance. *J Biomech* vol. 43, supplement 1, S71-S72, 2010.

Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, and K Nakamura. Computer assisted bone fracture reduction and bone deformity correction under external fixation. *Proceedings of the 4th International Symposium and Workshop on Virtual Interactive Musculoskeletal System*. P41-44, 2010.

Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia. *Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*, p 700, 2010

○ Masahiko Bessho; Isao Ohnishi; Takuya Matsumoto; Masako Kaneko; Satoru Ohashi; Kenji Tobita; Kozo Nakamura; Strength index by quantitative computed tomographybased finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck. *Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*, p604, 2010

Ohashi, S; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Matsuyama, J; Bessho, M; Tobita, K; Kaneko M; Nakamura, K. Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography. *Transactions of the 56th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society*, p.1364, 2010

Tobita, K; Ohnishi, I; Matsumoto, T; Ohashi, S; Bessho, M; Kaneko M; Matsuyama, J; Nakamura, K. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on callus remodeling in a gap healing model- Evaluation by bone morphometry using 3-dimensional quantitative micro computed tomography - *Transactions of the 11th Congress of European Federation of National Associations of Orthopaedic and Traumatology*. F90, 2010

Kaneko M.,Ohnishi, I., Bessho, M., Matsumoto, T., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K. Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method. -Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population and analysis of risk factors for hip fracture- *Transactions of the 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*, p 596, 2010.

CT・CAD/有限要素法解析を用いたLag screw 刺入高位による大腿骨頸部の応力・ひずみの検討 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、金子雅子、飛田健治、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会、2009

CT/有限要素法による非線形解析を用いた大腿骨近位部の強度評価－荷重・拘束条件の相違による予測骨強度・部位の相違について－ 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、金子雅子、大橋 暁、飛田健治、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会、2009

CT/有限要素法解析を用いた創外固定抜去後骨欠損例の経時的骨強度予測 大橋 暁、大西五三