

## 複数の内分泌腺腫症を合併した神経線維腫症 1 型の一例

研究分担者 倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科教授

### 研究要旨

症例は 70 歳女性、主訴は前頸部腫瘍。28 歳時に当院皮膚科にて神経線維腫症 1 型と診断されている。また、48 歳時に褐色細胞腫と診断され、左副腎腫瘍摘出術が施行された。2010 年 11 月に前頸部腫瘍にて当院内分泌・糖尿病内科を受診。受診時の診察所見として、甲状腺右葉に弾性軟な結節を触知し、鼻・口唇の腫大、眉弓部の突出を認めた。また、全身に圧痛を伴う径 1 cm 大の皮膚腫瘍が多発しており、上腕・大腿・腹部にカフェ・オ・レ斑を認めた。頸部超音波で甲状腺両葉に腫瘍を認め、穿刺吸引細胞診の結果から腺腫様甲状腺腫と診断した。血液検査では先端巨大症と原発性副甲状腺機能亢進症に合致する所見を認めた。頭部 MRI では下垂体前葉に腫瘍を認め、頸部 CT では甲状腺左葉下極の背側、上縦隔左側、さらに大動脈弓部上縁に腫瘍を認めた。

神経線維腫症 1 型は褐色細胞腫、先端巨大症、原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺髓様癌などの内分泌腺腫症を併発することが知られている。褐色細胞腫は 0.1 から 5.7% に合併するとされているが、高血圧を合併している神経線維腫症 1 型患者においてはその合併頻度は増加すると考えられており、悪性例の報告もある。

その他の内分泌腫瘍の合併はまれであるものの、それらの病態から引き起こされる種々の問題点を考えれば、見逃すことはできない。

今回我々は神経線維腫症 1 型に複数の内分泌腺腫症を併発した症例を経験したため、文献的考察を加え報告した。

どのような機序で神経線維腫症 1 型に内分泌腺腫症を合併するかについては明らかではないが、神経線維腫症 1 型患者の診療においては常に内分泌疾患合併の可能性を念頭に置くべきであると考えられた。

安田重光 同内分泌・糖尿病内科助教  
井上郁夫 同内分泌・糖尿病内科准教授  
栗田卓也 同内分泌・糖尿病内科教授  
片山茂裕 同内分泌・糖尿病内科教授

疾患を合併した 1 例を経験した。

同様の合併を認める報告は、これまでみあたらず、稀少な症例と考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

### A. 研究目的

神経線維腫症 1 型（以下、NF1 と略す）は常染色体優性遺伝性疾患であり、その本態である神経線維腫症に随伴して様々な臨床症状を呈し、さらに内分泌腫瘍を合併することが知られている。

今回我々は、NF1 の診断後に褐色細胞腫、先端巨大症、原発性副甲状腺機能亢進症の 3 つの内分泌

### B. 結果

患者：70 歳、女性

主訴：前頸部腫瘍

既往歴：1991 年に褐色細胞腫にて左副腎腫瘍摘出術が施行されており、2006 年に右尿管結石と診断されている。

家族歴：長男が NF1、褐色細胞腫、次男が IgA 腎

症と診断されている。

現病歴：1971年（28歳時）に埼玉医科大学皮膚科にて神経線維腫症1型と診断された。2010年11月頃より前頸部の腫脹を認め、同院内分泌・糖尿病内科を紹介され受診した。

現症：身長158cm、体重50kg、BMI 20kg/m<sup>2</sup>。意識清明、体温36.6℃、血圧128/70mmHg、脈拍60/min・整。下顎・眉弓部の突出、鼻・口唇に腫脹あり、頸部リンパ節は触知せず。甲状腺は右葉に結節を触知、同結節は弾性軟で圧痛はなかった。

四肢に浮腫はなく、手足の容積増大を認めた。神経学的所見には異常を認めなかった。

皮膚の所見としては、全身に圧痛を伴う径1cm大の皮膚腫瘤が多発しており、上腕・大腿・腹部にカフェ・オ・レ斑を認めた（図1）。その他、腋窩に小型の褐色斑、眼瞼や口唇周囲の雀卵斑様色素

斑、体幹には小レックリングハウゼン斑を認めた。初診時検査成績：血液検査においては、血算に異常なく、生化学においても肝機能・腎機能・脂質・糖代謝に異常を認めなかった。

血清カルシウム（以下Caと略す）値は補正值で10.5mg/dl（正常値：8.5～10.5）と正常上限であり、リン値は3.6mg/dl（正常値：2.4～4.4）と正常範囲内であった。

尿検査では蛋白尿や尿糖は認めなかったが、尿Ca排泄率は2.3%であり、その数値が1%を超えていることから尿中へのCa排泄は増加傾向にあると考えられた。

内分泌学的検査では、血液検査において成長ホルモン（以下GHと略す）、インスリン様成長因子-1（以下、IGF-1と略す）の高値を認めた。GH以外の下垂体前葉ホルモンの値には異常を認めなかった。

本症例は甲状腺腫瘍を認めていたが、甲状腺ホルモンや甲状腺腫瘍のマーカであるサイログロブリン（以下Tgと略す）、甲状腺髄様癌の腫瘍マーカーであるカルシトニン、CEAは正常値であった（表1a）。

また、本症例は褐色細胞腫に対して左副腎腫瘍摘出術が施行されていたが、褐色細胞腫で上昇するとされている尿中メタネフリン値や尿中ノルメタネフリン値は、基準値範囲内であった。

本症例は血清Ca値が正常上限であり、血清リン



図1 現症

a: 腹部には褐色細胞腫に対して施行された手術痕を認める。また、直径1cm大の圧痛を伴う皮膚腫瘤、神経線維腫が多発している。

b: 右前腕にはカフェ・オ・レ斑を認める。

表1a 内分泌学的検査および腫瘍マーカーの所見（基準値をカッコ内に示す）

GH	21.6 ng/mL	(0.28 ~ 1.64)
IGF-1	362.0 ng/mL	(38.0 ~ 207.0)
ACTH	42.1 pg/mL	(7.2 ~ 63.3)
cortisol	6.2 μg/dL	(2.3 ~ 19.4)
PRL	7.6 ng/mL	(4.0 ~ 30.0)
TSH	0.65 μIU/mL	(0.39 ~ 3.98)
FT3	3.26 pg/mL	(2.15 ~ 4.24)
FT4	1.26 ng/mL	(1.00 ~ 1.70)
Tg	5.7 ng/ml	(32.7以下)
Calcitonin	17.0 pg/ml	(15.0 ~ 86.0)
CEA	1.7ng/ml	(5.0以下)
Intact PTH	82.8 pg/mL	(10.3 ~ 65.9)

表1b 75g 経口血糖負荷試験の所見

	前値	30分	60分	120分
GH	13.9	21.0	41.6	30.3
(ng/ml)				
血糖	91	179	200	141
(mg/dl)				

値は基準値範囲内であった。尿中Ca排泄は増加しており、尿管結石の既往があった。原発性副甲状腺機能亢進症の可能性を考え intact PTH を調べたところ、異常高値であった。

また、現症にて下顎・眉弓部の突出、鼻や口唇の腫脹、手足の容積増大を認めており、さらに GH と IGF-1 の異常高値を認めたことから、先端巨大症を疑い 75g 経口ブドウ糖負荷試験を施行した（表 1b）。

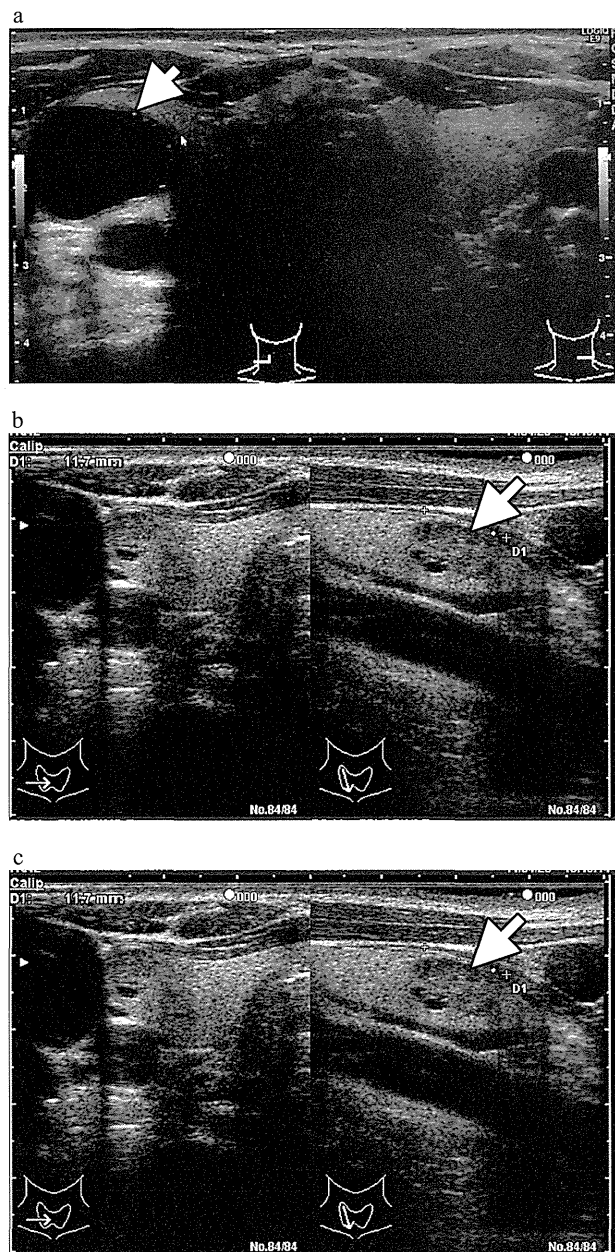


図2 頸部超音波検査所見

- a 甲状腺右葉に直径 2 cm 大の嚢胞を認める（矢印）。
- b 甲状腺右葉に直径 9 mm 大の充実性結節を認める（矢印）。
- c 甲状腺左葉に直径 7 mm 大の充実性結節を認める（矢印）。

その結果、血糖の上昇に伴った GH 値の抑制がみられず、先端巨大症に合致する所見であった。

画像検査については、まずは甲状腺を調べるために頸部超音波検査を施行した。



図3 頸部 CT 検査所見

- a 甲状腺左葉下極の背側に直径 15mm 大の腫瘤を認める（矢印）。
- b 上縦隔左側に直径 10mm 大の腫瘤を認める（矢印）。
- c 大動脈弓部上縁に直径 12mm 大の腫瘤を認める（矢印）。

同検査では、甲状腺右葉に嚢胞と充実性結節、左葉に充実性結節を認めた（図2）。すべての甲状腺結節に対して穿刺吸引細胞診が施行された。その結果は良性であり、腺腫様甲状腺腫と診断された。

本症例は褐色細胞腫の既往があったが、初診時において高血圧などの所見はなく、尿メタネフリン・ノルメタネフリン値の上昇も認めなかった。念のために施行した腹部MRI検査では、副腎腫瘍を含め腹腔内腫瘍を認めなかった。

次に、血液・尿検査にて原発性副甲状腺機能亢進症に合致する所見を認めたことから、副甲状腺腫瘍の部位を調べるために頸部CTを施行した。その結果、甲状腺左葉下極の背側、上縦隔左側及び大動脈弓部上縁に腫瘤を認めた（図3）。これらの腫瘤が副甲状腺腫瘍である可能性が考えられ、99mテクネシウム MIBI シンチグラフィーを施行した。

しかし、同検査では副甲状腺腫瘍と考えられる部位に異常集積は認めなかった。

骨塩定量を調べると、腰椎骨密度はL2-4において $0.860\text{g}/\text{cm}^2$ であり、若年成人女性の平均値の85%に相当していた。大腿骨も同様な結果であり、骨密度の低下は認めなかった。

最後に現症と血液検査の結果から先端巨大症を考え、脳下垂体のMRI検査を施行した（図4）。その結果、下垂体前葉に腫瘍を認め、同腫瘍がGH産生腫瘍と考えられた。

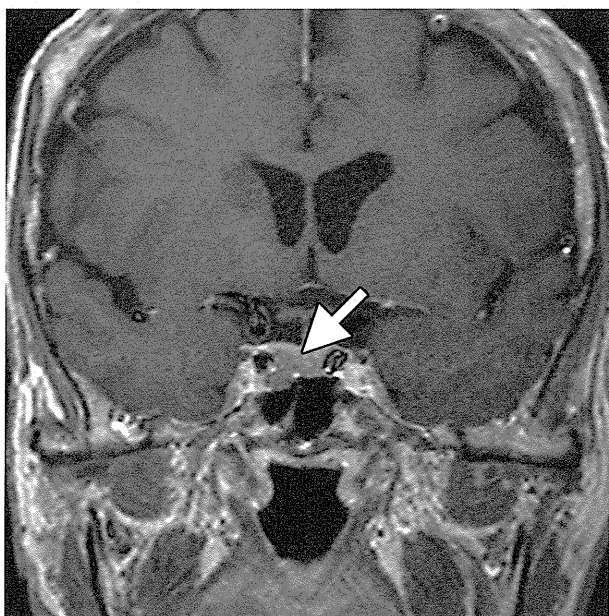


図4 下垂体MRI検査所見  
T1強調画像、ガドリニウム造影の中間相の所見を示す。  
下垂体前葉内、右内頸動脈隣接部位に $10.9\times 6.7\text{mm}$ 大の腫瘤を認める（矢印）。

## 臨床経過

上述の結果から、本症例は褐色細胞腫の治療歴のあるNF1患者に、腺腫性甲状腺腫、原発性副甲状腺機能亢進症、先端巨大症がさらに合併したものと診断した。

尿中メタネフリン・ノルメタネフリン値が基準値範囲内であり、高血圧を認めず、腹腔内に腫瘍を認めなかったことから褐色細胞腫の再発は無いと判断した。

原発性副甲状腺機能亢進症については血液・尿検査の結果から診断することができ、頸部CTの結果から副甲状腺過形成によって同病態が惹起されたものと考えられた。しかし、上述のシンチグラフィーでは異常集積を認めず、副甲状腺腫瘍の部位同定には至らなかった。また骨密度の低下を認めないこと、血清Ca値が基準値範囲内であることから、経過観察となった。

先端巨大症については、現症・血液検査の所見および下垂体腫瘍の存在から診断された。発見された下垂体腫瘍に対し、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術が施行された。術後速やかにGH値、IGF-1値は基準値範囲内へと低下し、術後1年目においても同様な結果であった。また、術後に再検査された75g経口血糖負荷試験においてもGHは正常に抑制された。これらの結果を踏まえて、GH産生腫瘍は完全に摘出され、先端巨大症の根治術は成功したと判断された。

## C. 考察

本症例では甲状腺腫瘍として腺腫様甲状腺腫を認めた。

腺腫様甲状腺腫は先端巨大症に合併することが知られており、本症例の甲状腺腫瘍も同疾患に併発したものと考えられた。

その他に、原発性副甲状腺機能亢進症、先端巨大症と診断され、また既往に褐色細胞腫の治療歴があった。

NF1患者における褐色細胞腫の発生率は、他の内分泌腫瘍の発生率に比して高いとされている。NF1患者においては、健常人に比して約10倍の頻度で褐色細胞腫を合併すると考えられている。Waltherらによれば、NF1患者における褐色細胞腫の発生頻度は0.1～5.7%であったとのことである<sup>1)</sup>。

NF1患者の剖検例ではさらに褐色細胞腫の頻度が多いと考えられており、3.3～13%に合併がみられている<sup>2)</sup>。そのうち8.6%は無症候性の褐色細胞

腫であるため剖検例においてやや合併例が増えているようである。また、高血圧を呈している NF1 患者についての調査によると、56%が褐色細胞腫合併によって高血圧が惹起されていたとのことである<sup>3)</sup>。また悪性の褐色細胞腫は 16.7~26.9%とする報告があり<sup>4)</sup>、高山らは NF1 患者に合併した悪性褐色細胞腫の 60%は診断時に遠隔転移を認めており、予後不良としている<sup>5)</sup>。

これらの報告を踏まえると、NF1 における褐色細胞腫の合併は決して頻度が少ないわけではないと考えられる。高血圧を引き起こす原因となりうること、さらには悪性であり予後不良である可能性も考えれば、褐色細胞腫の合併を見逃すことが無いようにしなければならない。

褐色細胞腫以外の内分泌疾患については、以前より症例報告が散見されるが、その頻度は極めて少ない。これまでの報告を調べると、原発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺髄様癌、先端巨大症及び小児の巨人症、ソマトスタチン産生カルチノイド腫瘍の報告があった。いずれも数例の症例報告に留まっており、NF1 患者にそのような内分泌疾患が合併する機序については不明である。

原発性副甲状腺機能亢進症は、その発症によって骨量の減少、易骨折性の惹起や尿管結石の発症を引き起こすことが問題となる。また、先端巨大症は、心血管系の異常を引き起こし、大腸癌の発症に関与するとされている。甲状腺髄様癌の合併は、生命予後を大きく左右させることとなる。ソマトスタチン産生カルチノイド腫瘍の合併もまた、患者の QOL を損なわせることになる。

これらの内分泌疾患の合併は頻度が少ないが、どのような NF1 患者に合併しやすいかについても明確ではなく、NF1 患者を診察した場合には、常にその合併の可能性を、念頭に置くべきであろう。

複数の内分泌疾患合併についての報告は、さらに少ない。NF1 患者に多発性内分泌腺腫症 2A 型を合併し、甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症を合併した 1 例報告では、NF1 遺伝子異常とともに VHL 遺伝子の変異を認めたという<sup>6)</sup>。本症例も何らかの遺伝子異常がみられることが推察され、今後調査したいと考えている。

## D. 結語

我々は NF1 に、複数の内分泌腺腫症を併発した稀な症例を経験したため、文献的考察を加え、報告した。NF1 に褐色細胞腫を合併した症例などがこれまでも散見されており、同疾患に内分泌疾患を併発する可能性は、常に念頭に置くべきであると考えられた。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## (参考文献)

- 1) Walther, M.M., Herring J, Enquist E, et al.: von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* 162: 1582-1586, 1999
- 2) Okada E, Shozawa T.: Von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis) associated with malignant pheochromocytoma. *Acta Pathol Jpn* 34: 425-434, 1984
- 3) Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, et al.: The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 142: 2092-2098, 1982
- 4) 内田健三、松本真一、石田俊光、ほか：レックリングハウゼン病を合併した無症候性褐色細胞腫. *臨泌* 55: 1209-1211, 2001
- 5) 高山達也、加藤裕二、鶴 信雄、ほか：VonRecklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の 1 例の報告と本邦 67 例の分析. *日泌会誌* 92: 479-483, 2001
- 6) Gkaliagkousi E, Erlic Z, Petidis K, Semertzidis P, et al.: Neurofibromatosis type 1: should we screen for other genetic syndromes? A case report of co-existence with multiple endocrine neoplasia 2A. *Eur J Clin Invest* 39: 828-832, 2009

# 神経線維腫症 1 型の色素病変に対するレーザートーンニング照射と Q スイッチルビーレーザー照射の併用効果に関する研究

研究分担者 中山樹一郎 福岡大学医学部皮膚科教授

## 研究要旨

神経線維腫症 1 型にみられる色素性病変に対して、ダウンタイムの少ない Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーンニングを行い有効性について検討を行った。その効果は体幹に比べると顔面に顕著であった。さらに、カフェオレ斑に対して、Q-Switched Ruby Laser を追加照射し、その有効性を検討した。一定の結論は出なかったが、著効例もあり、色素斑の性状・部位等における効果の差について詳細な検討が必要である。

今福信一、徳永哲夫 福岡大学医学部皮膚科

## A. 研究目的

神経線維腫症 1 型にみられる皮膚病変のうちカフェオレ斑や小レックリングハウゼン斑は患者の QOL 低下に大きなインパクトがある。これまで本色素斑には各種レーザー治療の効果が検討されてきたが、現在まで有効性のある確立された治療指針はない。今回肝斑に有効といわれている Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーンニングをおこない、色素斑の改善効果を検討した。また、カフェオレ斑に対して Q-switched ruby laser を追加照射し、その有効性についても検討した。

## B. 研究方法

対象は同意を得た顔面・頸部・体幹にカフェオレ斑や小レックリングハウゼン斑を有する神経線維腫症 1 型（以下 NF1）の若年～中年の女性患者で、使用機器は Q-Switched Nd:YAG Laser MedLiteTMC6 (HoyaConBio Inc., USA) で、1～2 週に 1 回 2.5J/cm<sup>2</sup> 5Hz 6mm スポットで照射した。試験方法は同一患者によるハーフサイド比較試験で、半側を laser 照射のみ、対側を laser 照射+タカルシトール軟膏（活性型ビタミン D3、1 日 1～2 回塗布）とした。臨床評価は医師の主観的評価、臨床写真による評価、Crystaleye (OLYMPUS) による評価を総合して、有

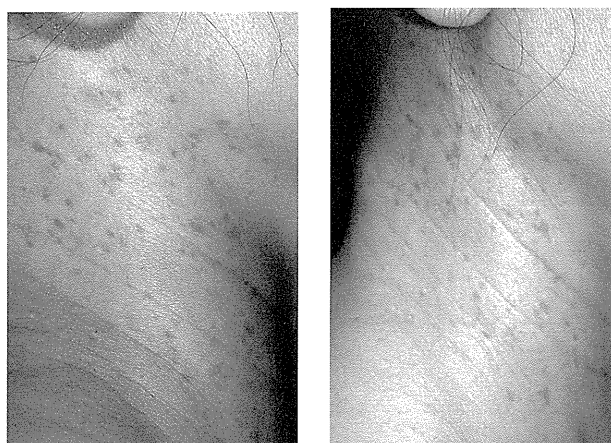
効、やや有効、無効で評価した。

（倫理面への配慮）

本研究については福岡大学病院倫理審査委員会の承認を得た。本照射の予測される効果と副作用を詳細に患者または 20 歳以下の場合には家族（親）に説明し、研究参加を本人または両親から文書で同意を得た。

## C. 研究結果

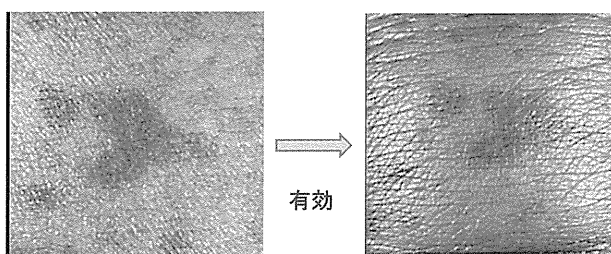
本研究に参加した患者は 10 名であった。本人の希望もきいて、照射部位を決めた。結果は照射 7～10 回後に医師 3 名で判定した。図 1a, b に 10 回照射により軽度改善した小レックリングハウゼン斑の臨床写真と crystaleye の典型的所見を示す。また図 2、3 に口囲の色素斑（色素沈着）の 10 回照射後の経過を示す。図 2 は口囲の右側に、図 3 は左側にタカルシトール軟膏を併用した。いずれも外用している側の方が良かった。体幹の色素斑より顔面の方が、またカフェオレ斑より小レックリングハウゼン斑の方が効果良であった。表 1 に結果を示す。10 例照射し、有効 3 例、やや有効は 4 例であった。全体的には本治療はダウンタイムがなく、安全性の高いものであったが、小レックリングハウゼン斑の効果の方がよく、カフェオレ斑の黒色調の濃いものにはあまり効果がなかった。カフェオレ斑に対する Q-switched ruby laser 追加照射は、2 名（前額部、腹



照射前 照射後

評価：有効

図 1a Case 1 10 回照射



照射前 8回照射

図 1b Case 1 頸部：crystaleye



照射前 10回照射後

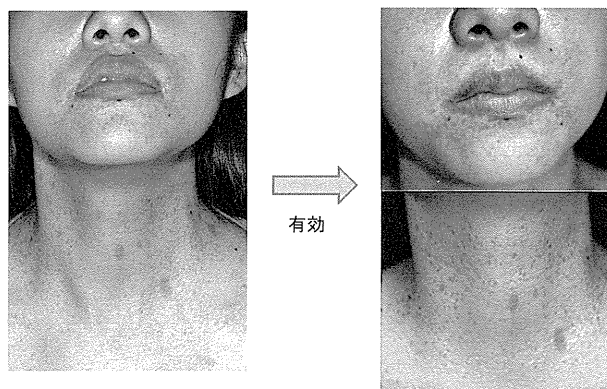
評価：やや有効

図 2 Case 2 10 回照射  
左側：タカルシトール軟膏併用

部) 計 3 か所に行った。図 4 は前額部に 1 回、図 5 は下腹部の左右のカフェオレ斑に 3 回照射後の経過を示す。前額部は著効したが、下腹部は右側有効、左側は有効であったが脱色素斑を形成した。

#### D. 考察

NF1 患者の色素性病変、とくに顔面～頸部の色素斑が整容的に大きな悩みとなっている女性にとってはそれが直接 QOL の大きな低下につながっており、

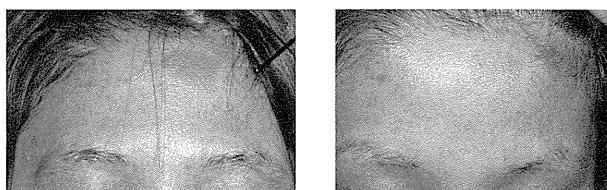


照射前 7回照射

図 3 Case 6 7 回照射  
左側：タカルシトール軟膏併用

表 1 NF1 色素性病変に対するレーザー トーニングの効果

	年齢	性別	照射部位/ Vit D3外用部位	照射回数	判定
1	50	F	頸部・背部/背部	10	有効
2	32	F	下顎・頸部/下顎左側	10	やや有効
3	52	F	下腹部/左側	10	やや有効
4	34	F	下顎・頸部/右側	10	不変
5	39	F	左肩部/下側	10	不変
6	20	F	下顎・頸部/左側	10	有効
7	26	F	顔/右側	10	やや有効
8	30	F	顔/右側	10	有効
9	11	F	下顎・頸部/なし	10	やや有効
10	22	M	下顎部/右側	7	不変



照射前 QSRL 1 times

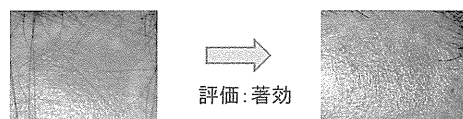


図 4 Case 7 QSRL 1 回照射

有効な治療法の開発が必要である。今回肝斑に有効とされる Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザー トーニングを本色素性病変の治療に応用できないか検討した。結果は医師による肉眼的評価、写真による評価、crystaleye 撮影による評価のいずれも 10 例中 7 名でやや有効～有効と判断された。また、以前より報告している活性型ビタミン D3 外用の併

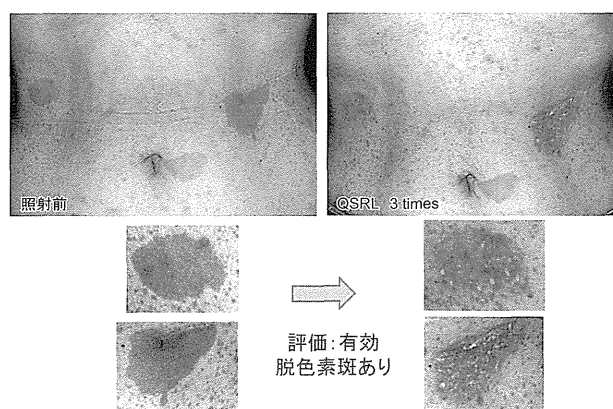


図5 Case3 QSRL 3回照射

用療法も今回統計学的なデータは得られていないが、レーザートーニング単独療法より有効ではないかと評価された。カフェオレ斑に対する Q-switched ruby laser 照射では、著効例が1例あったもののその他の2例では同様の効果は得られず一部に脱色素斑を形成した。今までの報告同様にその効果は一様ではなく、今後の研究課題として色素斑が存在する部位や照射機器の設定による、色素斑改善効果および有害事象を細かく検討する必要がある。

## E. 結論

今回検討した Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングは小レックリングハウゼン斑やカフェオレ斑にダウンタイムがなく、照射後より治療効果が実感できるすぐれた方法であることが結論された。また、活性型ビタミン D3 外用療法との併用でさらに効果の期待ができることも判明した。カフェオレ斑に対する Q-switched ruby laser による治療については、今後も症例数を増やして検討していく必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 中山樹一郎、今福信一、佐藤典子、徳永哲夫：神経線維腫症1型患者の色素性病変に対する

Q-Switched Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングの有効性に関する研究. 神経皮膚症候群に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書：47-50,2013

- 2) Nakayama J, Sato C, Imafuku S.: In vitro responses of neurofibroma fibroblasts, mast cells, and Schwann cells obtained from patients with neurofibromatosis 1 to 308-nm excimer light and/or vitamin D3. J Dermatol. 40(9):743-745,2013
- 3) Nakayama J, Imafuku S, Mori T, Sato C.: Narrowband ultraviolet B irradiation increases the serum level of vitamin D<sub>3</sub> in patients with neurofibromatosis 1. J Dermatol. 40(10): 829-831, 2013
- 4) 佐藤千江美、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫より採取したシュワン細胞に対するナローバンドUVBと活性型ビタミンD3、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1の効果について. 日レ病会誌 4(1):54-56,2013

### 2. 学会発表

- 1) 古賀文二、今福信一、中山樹一郎：当科における神経線維腫症1型の体重(BMI)、合併症に関する疫学的検討. 第5回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(10月20日)
- 2) 佐藤千江美、古賀文二、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫より採取した線維芽細胞およびシュワン細胞に対する rapamycin および lovastatin の効果について. 第5回日本レックリングハウゼン病学会学術大会(10月20日)
- 3) 徳永哲夫、佐藤典子、今福信一、中山樹一郎：神経線維腫症1型患者の小レックリングハウゼン斑に対する Q-Switch Nd:YAG Laser を用いたレーザートーニングの有効性とカフェ・オ・レ・斑に対する Q-Switch Nd:YAG Laser の有効性について. 神経皮膚症候群に関する調査研究班平成25年度総会(12月6日)



## 神経皮膚症候群に関する研究

研究分担者 大西五三男 国際医療福祉大学臨床センター主任教授

### 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。

### B. 研究方法

1) 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 で雄の日本白色家兎 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  $\mu\text{m}$

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  $\mu\text{m}$

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 ( $\theta$ ) 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。

2) 曲げ剛性と骨破断強度との相関関係の評価

(対象) 前実験で用いた日本白色家兎を対象とした。

(方法)

力学試験の方法は前実験と同様の手法を用いた。

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)

曲げ強度

骨折荷重である最大荷重量から曲げモーメントを算出し曲げ強度とした

評価

曲げ剛性と強度の相関関係をピアソンの相関係数を算出して評価した。

結果

$r=0.862, P<0.05$  で曲げ剛性と強度は少なくとも骨癒合過程のリモデリング期まで相関関係を認めた。

### 3) 東京大学医学部附属病院における先天性脛骨偽関節患者の治療成績

2011年から本年度までは、東京大学医学部附属病院における治療方法およびその成績の現状を明らかにするため、本症の治療に関する長期治療成績の調査を行った。

対象

1999年以降当院を受診した先天性脛骨偽関節症患者でイリザロフ創外固定器を用いて脚延長及び変形矯正を行った10例10肢を対象とした。

方法

骨癒合率、治療後の再骨折の有無、成長に伴う偽関節癒合部の変形増悪の有無及び脚長不等の増悪の有無を評価した。

結果

骨癒合率は90%だった。9例9肢に対して矯正術後の経年的に脛骨・大腿骨そして下肢全長の健患比を評価した結果、9歳以上では明らかな脚長不等の増加は認められなかった。しかし、8歳までに1症例において脛骨の脚長不等が生じた。同様に脛骨の変形矯正後の残余変形量を経年的に評価した結果、全ての患者において足関節の外反変形及び脛骨の外反の増加を認めた。

考察

先天性脛骨偽関節症患者の術後長期経過を評価した報告はないが、今回の我々の評価結果は、手術を行う最適な年齢の指標になり得ると考える。早期に手術を試行した場合、その後の成長を考慮した脚長調整が必要となる。当施設において8歳で延長を終了した1症例はその後脚長不当が生じた。健側に対し患側の過延長必要であったと考えるが、その正確

な必要延長量は過去の報告では不明である。本調査でも明らかにすることはできなかった。一方10歳前後で創外固定を抜去した8症例はその後脚長不当が生じることは無かった。そのため、当施設において本疾患の治療は8歳以降が最適であると考えている。

また手術で骨癒合が得られ変形矯正を行っても、その後経年的に脛骨や足関節の変形が進行することが分かった。本症例は術後の偽関節部の再骨折が多く報告されている。変形の進行は再骨折の原因の1つと考えられ、先天性脛骨偽関節症患者は術後長期的な経過観察が必要である。

本疾患は治療に難渋し、そのため統一した治療方法が存在しないが、当施設におけるイリザロフ法を用いた仮骨延長法は90%の骨癒合率が得られ、本治療法は有用な方法の1つであると考ええる。

(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」に従って行った。

## D. 健康危険情報

なし

## 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 (2010.07)

○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, Toshiaki 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 Osteoporosis Japan 17 巻 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 巻 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 巻 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ト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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻 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 巻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 巻 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 巻 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. Prediction 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

- Tobita K, Okazaki H, Sato W, Matsumoto T, Bessho M, Ohnishi I. Measurement of Mechanical Properties with Respect to Gap Healing in a Rabbit Osteotomy Model Using Echo-Tracking. The International Society For Fracture Repair, January 2013
- Kenji Tobita, Hiroshi Okazaki, Wakyo Sato, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Satoru Ohashi, Isao Ohnishi. Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage. The International Society For Fracture Repair, January 2013
- KENJI TOBITA. Availability of 3-Dimensional Preoperative Planning on Deformity of the Distal Femur after Epiphyseal injury. ASAMI Malaysia congress, 2013.
- Kenji Tobita, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Takuya Matsumoto, Satoru Ohashi, Masahiko Bessho, Masako Kaneko, Kozo Nakamura. A new method for measurement of bone bending stiffness non-invasively by echo tracking. Transactions Vol. 37, p074, ORS 2011 Annual Meeting, San Francisco, CA, 2012
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Kenji Tobita, Masako Kaneko, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Kozo Nakamura. Repeatability and Correlation with Clinical Measures of Articular Cartilage Thickness Measurement by B-mode Ultrasonography with 3D

- Scanning. Transactions Vol. 37, p142, ORS 2011 Annual Meeting, San Francisco, CA, 2012
- Kenji Tobita, Hiroshi Okazaki, Wakyo Sato, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Isao Ohnishi. Measurement of mechanical properties with respect to gap healing in a rabbit osteotomy model using echo tracking. The 13th Biennial Conference International Society For Fracture Repair ISFR 2012
- Kenji Tobita, Hiroshi Okazaki, Wakyo Sato, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Isao Ohnishi. Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage. The 13th Biennial Conference International Society For Fracture Repair ISFR 2012
- Ohashi, Satoru; Ohnishi, Isao; Bessho, Masahiko; Tobita, Kenji; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Matsuyama, Juntaro; Nakamura, Kozo. Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Image Reconstructed from B-mode Ultrasonography Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived Data-, Transactions Vol. 36, p0473, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Tobita, Kenji; Ohnishi, Isao; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Bessho, Masahiko; Kaneko, Masako; Nakamura, Kozo. 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 Vol. 36, p1503, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Bessho, Masahiko; Ohnishi, Isao; Kaneko, Masako; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo. CT-based finite element method for predicting the strength of the proximal femur in patients with postmenopausal osteoporosis - Evaluation of inter- and intra-observer reliabilities and reproducibility -, Transactions Vol. 36, p2275, ORS 2011 Annual Meeting, Long Beach, CA, 2011
- Kaneko, Masako; Ohnishi, Isao; Bessho, Masahiko; Matsumoto, Takuya; Ohashi, Satoru; Tobita, Kenji; Nakamura, Kozo. Predicting vertebral bone strength with a quantitative computed tomography-based finite-element method - Creation of strength data according to age range in a normal population and analysis of factors affecting strength-, 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Ohashi, Satoru; Ohnishi, Isao; Matsumoto, Takuya; Bessho, Masahiko; Matsuyama, Juntaro; Tobita, Kenji; Kaneko, Masako; Nakamura, Kozo. Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a 3D Image Reconstructed from B-mode Ultrasonography Mechanical Scans -Comparison with MRI-derived Data-. 12th EFORT Congress, Copenhagen, Denmark. 6/1-4, 2011
- Bessho, M., Ohnishi, I., Matsumoto, T., Kaneko, M., Ohashi, S., Tobita, K., Nakamura, K. Strength index by quantitative computed tomography-based finite element method offers higher discriminatory power for hip fracture than areal bone mineral density of the femoral neck, Transactions P285, 11th EFORT Congress, 2-5 June 2010 in Madrid, Spain.
- 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 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- 11th EFFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010
- Matsumoto T., Ohnishi I., Bessho M., Kaneko, M., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K. Analysis of lag screw bone interface mechanics using a patient-specific finite element method 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 2010
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Takuya Matsumoto, Masahiko Bessho, Kenji Tobita, Masako Kaneko, Juntaro Matsuyama, Kozo Nakamura. Evaluation of the Accuracy of Articular Cartilage Thickness Measurement by Conventional and Real-time Spatial Compound Ultrasonography, 11th EFORT Congress, 2-5 June 2010 in Madrid, Spain.

- 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 quantitative micro computed tomography-based 3-dimensional cross-sectional moment and cross-sectional moment of inertia, 11th EFORT Congress, Madrid, Spain. 6/2-5, 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 -
- 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, Orthopaedic Research Society, New Orleans, USA. 3/6-9, 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 p604, 56th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (2010) New Orleans, USA. 3/6-9, 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, 56th Annual Meeting of Orthopaedic Research Society, Transactions, p.1364, 2010
- Matsumoto T., Ohnishi I., Bessho M., Kaneko M., Ohashi, S., Tobita K., Nakamura K. Prediction of Vertebral Strength Under Loading Conditions of Daily Life Using a CT-Based Finite Element Method Orthopaedic Research Society, New Orleans, USA. 3/6-9, 2010
- 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）巻 号 Page 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 11<sup>th</sup> 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 56<sup>th</sup> 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 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- $\mu$ CT解析ソフトを用いた3次元慣性モーメントによる仮骨強度評価 飛田健治、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、別所雅彦、金子雅子、松山順太郎、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- レーザを用いた創外固定器の設置支援に関する検討 林 成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、光石 衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- 皮的穿刺のためのレーザによる位置・姿勢呈示 林成煥、道家健仁、小野木真哉、中島義和、光石衛、佐久間一郎、別所雅彦、大西五三男、中村耕三 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- Universal-Bar-Link 創外固定器の位置姿勢誘導システムの開発 石原良太、鄭 常賢、小林英津子、大西五三男、伊藤悠平、清徳省雄、清徳則、落合正志、伊藤孝則、長谷川孝則、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、大橋 暁、中村耕三、金子雅子、佐久間一郎 第18回日本コンピュータ外科学会、2009
- A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking. Matsuyama, J; Ohnishi, I; Sakai, R; Miyasaka, K; Harada, A; Bessho, M; Ohashi, S; Matsumoto, T; Nakamura, K. The 53rd Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, Poster session 2007. San Diego
- 超音波エコートラッキングを用いた骨癒合判定法 松山順太郎、大西五三男、大橋 暁、別所雅彦、松本卓也、中村耕三 第79回日本整形外科学会学術集会 シンポジウム 2006 横浜
- A new method for evaluation of fracture healing by echo tracking. Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K 第32回日本骨折治療学会 シンポジウム 2006 仙台
- A New Method for Evaluation of Fracture Healing by Echo Tracking Matsuyama J, Ohnishi I, Ohashi S, Bessho M, Matsumoto T, Nakamura K 8th EFFORT CONGRESS, FLORENCE, ITALY 2007
- R. Sakai, K. Miyasaka, H. Suzuki, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, I. Ohnishi, K. Nakamura, A Minute Bone Bending Angle Measuring Method using Echo-Tracking for Assessment Bone Strength, Transactions of the IEEE International Ultrasonics Symposium, New York, 2007
- 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 金子雅

- 子、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、中村耕三 第10回 日本骨粗鬆症学会 2008 大阪
- 3次元CT画像を基にした管骨変形評価法 飛田健治、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋暁・中村耕三 第21回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- Echo tracking法を用いた骨強度判定の改良 飛田健治、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、大橋暁、中村耕三 第21回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- 超音波エコートラッキング法を用いた骨癒合判定 松山順太郎、大西五三男、大橋 暁、別所雅彦、松本卓也、中村耕三 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 京都
- Bessho, M.; Ohnishi, I.; Matsumoto, T.; Ohashi, S.; Tobita, K.; Matsuyama, J.; Nakamura, K.; Prediction of strength and fracture location of the proximal femur by a CT-based nonlinear finite element method - Effect of load direction on hip fracture load and fracture site-. 9th EFORT congress, Transactions P91, Nice, France (29 May - 1 June, 2008)
- CT画像を用いた有限要素法非線形解析による大腿骨近位部の骨強度評価 荷重・拘束条件の相違による予測骨強度の相違について 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、松山順太郎、中村耕三 日本整形外科学会雑誌 (0021-5325) 82巻3号 Page S518 (2008.03) 第81回日本整形外科学会学術総会 札幌
- CT/有限要素法による骨強度評価について - 大腿骨近位部の薬剤効果判定への応用に関する予備的研究 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10回骨粗鬆症学会 2008 大阪
- CT/有限要素法による脊椎椎体の強度解析 - 日常生活における骨強度評価への応用 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第10回骨粗鬆症学会 2008 大阪
- CT/有限要素法を用いた新鮮死体大腿骨標本の予測骨折部位の検証 別所雅彦、大西五三男、松本卓也、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第17回コンピュータ外科学会 2008 東京
- 大腿骨変形に対する変形矯正コンピュータシミュレーション 松本卓也、大西五三男、別所雅彦、大橋 暁、飛田健治、金子雅子、中村耕三 第17回コンピュータ外科学会 2008 東京
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: An asymmetrical thread profile external fixation pin has higher pullout strength than a symmetrical thread pin, 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, California, 2008.3.2-5
- Satoru Ohashi, Isao Ohnishi, Juntaro Matsuyama, Masahiko Bessho, Takuya Matsumoto, Kozo Nakamura: Stress analysis of the external fixator pin clusters with different pin thread profiles using a patient specific CT-CAD/FEM, 9th EFORT Congress, Nice, France, 2008.5.29-6.1
- 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 大橋 暁、大西五三男、別所雅彦、松本卓也、飛田健治、池邊賢治、佐久間一郎、中村耕三 第21回日本創外固定・骨延長学会 2008 横浜
- 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、飛田健治、松山順太郎、中村耕三 第81回日本整形外科学会学術総会 2008 札幌
- 超音波を用いたヒト関節軟骨音速測定値に軟骨変性度が与える影響についての検討 大橋 暁、大西五三男、松本卓也、別所雅彦、飛田健治、中村耕三 第23回日本整形外科学会基礎学術集会 2008 京都
- 超音波による骨癒合強度定量評価の新しい計測システムの開発 宮坂好一、酒井亮一、鈴木浩之、大塚利樹、原田烈光、吉川義博、松山順太郎、大西五三男、中村耕三 第81回日本超音波医学会 2008 神戸
- R. Sakai, K. Miyasaka, E. Minagawa, T. Ohtsuka, A. Harada, Y. Yoshikawa, J. Matsuyama, K. Tobita, K. Nakamura, I. Ohnishi A Minute Bone Bending Angle Measurement Method using Echo-Tracking for Assessment of Bone Strength in Vivo, Transactions of the IEEE International Ultrasonics Symposium, Beijing, 2008

PUBLICATIONS:

1. Tobita K, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M,



- Kaneko M, Ohnishi I. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on gap healing in a rabbit osteotomy model evaluated by quantitative micro-computed tomography-based cross-sectional moment of inertia. *J Orthop Sci*. 2012 Jul;17(4):470-6.
2. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Measurement of Articular Cartilage Thickness Using a Three-Dimensional Image Reconstructed from B-Mode Ultrasonography Mechanical Scans Feasibility Study by Comparison with MRI-Derived Data. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Mar;38(3):402-11. Epub 2012 Jan 20.
  3. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Evaluation of the accuracy of articular cartilage thickness measurement by B-mode ultrasonography with conventional imaging and real-time spatial compound ultrasonography imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Feb;38(2):324-34.
  4. Tobita K, Ohnishi I, Matsuyama J, Sakai R, Ohashi S, Ogawa K, Minagawa E, Miyasaka K, Nakamura K. Measurement of mechanical properties with respect to gap healing in a rabbit osteotomy model using echo tracking. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Feb;38(2):287-95. Epub 2011 Dec 16.
  5. Ohashi S, Ohnishi I, Matsumoto T, Bessho M, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K. Comparison of ultrasound speed in articular cartilage measured by different time-of-flight methods. *Journal of Medical Ultrasonics*.2011;38(4):225-34
  6. Tobita K, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Kaneko M, Nakamura K. Measurement of mechanical properties on gap healing in a rabbit osteotomy model until the remodeling stage. *Clinical biomechanics* 2011, 29: [Epub ahead of print]
  7. 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 remodelling in a gap-healing model: EVALUATION BY BONE MORPHOMETRY USING THREE-DIMENSIONAL QUANTITATIVE MICRO-CT. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2011;93-4:525-30.
  8. 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 suppl*. 2010
- F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**
1. 特許取得  
「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」  
出願国：米国  
発明者：原田烈光：酒井亮一：中村耕三：大西五三男  
出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学  
出願番号：11/390,788  
出願日：2006年3月28日
  - 「ULTRASONIC DIAGNOSTIC APPARATUS」  
出願国：EP（英、仏、独、伊、スイス）  
発明者：原田烈光：酒井亮一：中村耕三：大西五三男  
出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学  
出願番号：'06006394.8  
出願日：2006年3月28日
  - 「超音波骨癒合診断装置」  
発明者：酒井亮一、岡田 孝  
出願人：アロカ（株）  
出願番号：特願 2008-185468 号  
出願日：2008年7月17日
  - 「骨検査システムおよび下腿支持装置」  
発明者：中村耕三、大西五三男、松山順太郎、飛田健治、酒井亮一、小川宏治、宮坂好一、皆川栄一  
出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学  
出願番号：特願 2008-188639 号  
出願日：2008年7月22日
  - 「超音波診断装置」  
発明者：大西五三男、中村耕三、松山順太郎、飛田健治、酒井亮一  
出願人：アロカ（株）：国立大学法人東京大学  
出願番号：特願 2008-294434 号  
出願日：2008年11月18日

## 神経線維腫症 I 型（NF-1）症例の骨質調査

研究分担者 舟崎裕記 東京慈恵会医科大学整形外科准教授

### 研究要旨

著者らは、昨年度、骨病変を伴う NF-1 患者 9 例の骨密度、骨質を調査した結果、骨病変を伴う NF-1 患者の明らかな骨代謝異常は観察されなかったことを報告した。今回は、症例数を増やして検討するとともに、骨病変のあり群となし群で比較した。その結果、骨粗鬆症は 3/13 例に認め、また、骨質劣化マーカーの指標である血中ペントシジンは、4/17 例が正常値を越えていた。しかし、骨病変と骨密度、骨質との相関は見いだせなかったことから、脊柱変形を主とする骨病変は全身性の骨代謝が関与している可能性は低いものと考えた。また、骨密度と相関なく骨質異常を認めた症例が存在したことから、NF-1 が骨質に影響を与えるか、さらに、NF-1 における骨折リスクに関する骨質を含めた縦断的な研究が今後も必要であると考えた。

斎藤 充 東京慈恵会医科大学整形外科准教授  
曾雌 茂 東京慈恵会医科大学整形外科准教授  
太田有史 東京慈恵会医科大学皮膚科准教授

は、昨年度、骨病変を伴う NF-1 患者 9 例の骨密度、骨質を調査した結果、骨病変を伴う NF-1 患者の明らかな骨代謝異常は観察されなかったことを報告した。今回は、症例数を増やして検討するとともに、骨病変のあり群となし群で比較することを目的とした。

### A. 研究目的

2000 年以降、NF-1 患者における骨密度低下などの骨代謝異常が報告され、これによって骨の脆弱性が生じ、変形を惹起する要因となっている可能性も推測されている<sup>1,2)</sup>。さらに、近年では、骨密度の低下により、本症患者の骨折リスクが増大するといった報告が散見される<sup>3,4)</sup>。骨の強度には骨密度のみが関与するといわれてきたが、近年では、骨質がその 30% を担うことが明らかとなっている<sup>5,6)</sup>。著者らは、骨コラーゲンの架橋形成が骨質を規定する最も重要な因子となっており、骨強度を上昇させる未熟、成熟架橋とそれを低下させる老化架橋が存在することを明らかにし、老化架橋の代謝産物である血中ペントシジン量が骨質劣化の指標となることを見いだしている<sup>5,6)</sup>。しかし、NF-1 患者における骨質を検討した報告は皆無である。そこで、著者ら

### B. 研究対象、方法

対象は、NF-1 患者の男 6 例、女 11 例の計 17 例で、調査時年齢は、23～80 歳、平均 41 歳であった。骨病変は dystrophic type の脊柱変形、あるいは四肢長管骨の変形としたが、あり群は 10 例で、平均年齢 33 歳、なし群は 7 例で、平均年齢 53 歳であった。なお、骨病変は dystrophic type の脊柱変形が 8 例、下腿骨変形が 1 例、肩関節変形が 1 例であった。脊柱変形 8 例のうち 6 例が脊椎固定術、1 例の肩関節変形は人工肩関節置換術を受けていた。患者の同意を得て、採血を行い、次の各項目を測定した。1. 血液生化学（RBC, RBC, WBC, Hb, Ht, PLT, ALT, AST, ALP, TP, Alb, Cr, Ca, IP）2. 骨代謝マーカー（BAP, OC: 骨形成マーカー、TRAP5b: 骨吸収マーカー）3. 骨質マーカー（ペントシジン：骨質劣化マーカー、ホモシステイン：酸化ストレスマ

カー) 4. 骨密度 (BMD) BMD の測定は 13 例に対して DEXA 法により腰椎 (L2-4) を対象とした。

なお、本研究はヘルシンキ宣言に則り、十分な倫理的配慮のもと施行した。

### C. 結果

1. 血液生化学的所見：異常が観察されたものはなかった。2. 骨代謝マーカー：骨形成、吸収マーカーともに正常であった。3. 骨質マーカー：ホモシステイン；正常、ペントシジン；0.0230~0.0637、平均 0.0361 ( $\mu\text{g/ml}$ ) であり、正常範囲 (0.0092~0.0431) の上限を越えていたものは 4 例であった。4. BMD: 全体の BMD は 0.798~1.223、平均 1.055 ( $\text{g/cm}^2$ )、T スコアは、-3.0~0.6、平均-0.9、Z score は -2.0~0.8、平均-0.4 であった。このうち、T score が -2.5 以下の骨粗鬆症は 3 例、1.0 以下の骨減少症は 2 例であった。また、ペントシジンと BMD の相関は観察されなかった (相関係数：-0.09)。

骨病変あり群となし群で比較すると、年齢は有意にあり群の方が若年であった ( $p<0.05$ )。BMD, T score ともになし群の方が有意に低値であった ( $p<0.05$ ) が、Z score に有意差は認めなかった。一方、ペントシジンは、なし群の方が有意に高くなっており、高値であった 4 例中、3 例がなし群であった。

### D. 考察

NF-1 症例における BMD の低下に関しては、2001 年 Ille's が、脊柱変形を伴った 12 例において 8 例に骨粗鬆症がみられたが、Cobb 角との相関はなかったと報告した。その後、本症における BMD の低下を述べた報告では、骨粗鬆症は 20~40% に合併するとしている。また、骨病変との相関に関しては、骨病変有り群の方が BMD は低いとするもの、あるいは相関がないものと分かれている。本研究では、23~80 歳、平均 41 歳を対象に行ったが、BMD に関しては、T score  $\leq$  -2.5, Z score  $\leq$  -1.0 であったものは 3/13 例、23% であり、海外の文献とほぼ同様の結果であった。骨病変の有無と骨密度に関しては、今回の検討では、骨病変なし群の方が高齢であったが、BMD, T score は低く、また、Z score においても有意差はなかったことから、骨病変と骨密度の相関は認めなかった。

一方、NF-1 患者における骨質を調査した報告は皆無である。骨質劣化を示す血中ペントシジンは加齢と共に上昇することが判明している<sup>5)</sup>。今回の検

討では、骨病変あり群の方がなし群に比べて有意に若年であったが、4 例にペントシジンの高値を認め、このうち、骨病変あり群は 1 例で、他の 3 例はなし群であった。また、骨病変あり群ではなし群に比べて有意にペントシジンは低かったことから、本研究においても骨病変と骨質との相関は見いだせなかった。著者らは、脊柱変形高位の周囲軟部組織の病理組織学的検討を行った結果、神経線維腫のび慢性浸潤を高率に認めたことを報告しているが、このような骨病変は全身性の骨代謝異常に起因する可能性は低いと考えた。今回の症例では、酸化ストレスマーカーであるホモシステインの異常はなかったことから、骨質劣化を示したものが加齢だけによるものなのか、あるいは、NF による影響があるのについても今後、症例数を増やして検討していく必要がある。また、近年、NF1 症例では、骨粗鬆症に伴い、骨折リスクが増大するという報告が散見されるが<sup>3,4)</sup>、骨折の既往と BMD は相関がなかったとしている。骨の脆弱性を規定する因子として、骨密度のみならず、骨質が大きな独立因子となっていることが近年になり明らかにされていることから<sup>5)</sup>、今後は NF-1 の骨折リスクに関して、骨質も含めた縦断的研究が必要であると考ええる。

### E. 結語

NF-1 症例 17 例の骨代謝マーカー、骨質マーカー、このうち 13 例の骨密度を調査し、骨病変のある群とない群で比較した。骨粗鬆症を示したのは 3/13 例、骨質劣化を認めたのは 4/17 例であったが、BMD とペントシジンの相関は認めなかった。また、骨病変と骨密度ならびに骨質との相関は認めなかった。

### F. 文献

- 1) Lammert M, et al.: Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. *Osteoporos Int.*2005;16:1161-1166.
- 2) Stevenson DA, et al.: Bone Mineral Density in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1. *J.Pediatr.* 2007, 150: 83-88.
- 3) Pierri NB, et al.: Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008, 94: 105-111.
- 4) Heervä E, et al.: A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of

- age. J Bone Miner Res. 2012, 27: 2333-2337.
- 5) Saito M, et al.: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. Osteoporosis Int. 2010, 21: 195-214.
- 6) Saito M, et al.: Collagen maturity, glycation induced-pentosidine, and mineralization are increased following 3-year treatment with incadronate in dogs. Osteoporosis Int. 2008, 19: 1343-1354.
- 7) Ille's T, et al.: Decreased Bone Mineral Density

in Neurofibromatosis-1 Patients with Spinal Deformities. Osteoporosis Int. 2001, 12: 823-827.

#### **G. 研究発表**

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし