

神経線維腫症I型（NF1）に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性

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

神経線維腫症I型（NF1）に伴う下腿偽関節に外科的治療は有効か、のclinical question作成にあたり文献的考察を行った。現在、手術法は主に血管柄付骨移植術とイリザロフ法が用いられているが、全体的にみた骨癒合率は80%以上であった。しかし、その重症度が、骨癒合率のみならず、術後の再骨折率、下肢長差、足関節機能、疼痛の残存に大きく影響を及ぼしており、骨癒合が得られた後も日常生活動作に関する問題点は少なくない。また、近年では、骨形成タンパクや骨膜、骨髄移植なども試みられており、今後も骨癒合率の向上が予想される。

A. 研究目的

本研究の目的は、神経線維腫症I型（NF-1）に伴う下腿偽関節症（CPT）に対する外科的治療の有効性について文献的考察を行うことである。

B. 研究方法

文献検索はPubmed. を用い、key word「neurofibromatosis type1」and「Tibia」とした。

調査項目は、1. CPT中に占めるNF-1の割合とNF-1におけるCPTの発生率、2. 変形の特徴、3. 単純X線像による分類、4. 保存療法、予防手術の有効性、5. 手術の目的、術式、至適年齢6. 術式別にみた骨癒合率、7. 術後の合併症に伴う問題点、8. 近年、試みられている新しい治療法である。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. 研究結果

1. NF-1における先天性下腿偽関節（CPT）の発生率

CPT中、NF-1が占める割合については、対象が300例以上で、NF-1の診断をNIH criteriaを用いているHefti Fらによると55%であった¹⁾。一方、NF-1におけるCPTの発生率は4%以下であった¹⁻³⁾。

2. 変形の特徴

生下時は、脛骨は下方で前外側に彎曲している。同時に腓骨の変形も伴うことが多い。乳幼児期になり、荷重歩行の開始に伴い彎曲部に負荷がかかり骨折を生じ、偽関節となることが多い。彎曲は末梢1/3に多く、片側性であることが多い。50%以上に腓骨の変形も伴う^{1,3,4)}。

3. 単純X線像による分類

Apoil分類⁵⁾、Boyd分類⁶⁾、Crawford分類⁷⁾などがあるが、Apoil分類、Crawford分類が用いられることが多い。Apoil分類は偽関節部が先細りとなるatrophic typeと仮骨形成がみられるhyper-

trophic typeからなる。一方、Crawford分類は、type I: 骨皮質の骨硬化像、type II: 内腔狭小、type III: 嚢胞形成（骨折前段階）、type IV: 偽関節に分類される。ただし、経過中にtypeが移行することがあることに注意が必要である。

4. 保存療法、予防手術の有効性

装具による骨折の予防は無効である⁸⁾。予防手術として、Ofluogluらは、平均年齢3.6歳の本症10例に対して、彎曲凹側にbypass strut graftingを施行し、長期装具を行ったところ、全例で骨折の予防が可能であったが、変形矯正のために4例に二期的手術を要したと報告している⁹⁾。

5. 手術の目的、術式、

手術の目的は骨癒合の獲得と良好なアライメントの獲得である。後者は、再骨折の防止、脚長差の補正、足関節の機能保持にも寄与する。また、これらは骨成長終了後まで維持されることが重要である。手術術式の原則は偽関節部に介在する線維性組織（hamartomas）の搔爬、骨移植、固定で構成されるが、その中で、骨移植法として血管柄付骨移植術、また、固定法としてイリザロフ法（外固定）と髄内釘が代表的である。なお、本邦での多施設共同研究では半数以上に血管柄付骨移植術が行われていた¹⁰⁾。手術至適年齢は、髄内釘はないが、イリザロフ法は5歳以上、血管柄付骨移植術は3.5～7.5歳とされている。

6. 術式別にみた骨癒合率

2013年Khanらのreview⁹⁾によると、症例数、骨成熟時における骨癒合率、切断に至った割合は、髄内釘: 53例、81%、17%、イリザロフ法: 23例、96%、0%、血管柄付骨移植術: 52例、98%、0%であり、Ohnishiら¹¹⁾が指摘しているように、イリザロフ法と血管柄付骨移植術が髄内釘より優っている。

7. 術後の合併症に伴う問題点

術後の共通の問題点として、骨癒合不全、再骨折、脚長差、疼痛の残存、足関節の機能障害がある。骨癒合不全により複数回手術が必要になる。また、骨癒合が得られてもその後の力学的負荷によって再骨折を生じる可能性があり、Apoil 分類の atrophic type では再骨折率は 47%とされている¹²⁾。これらの予後に影響を与える因子として、年齢、偽関節の高位、重症度、彎曲度があげられる。

8. 新しい治療法

骨移植の癒合率を向上させるために、Bone morphogenetic proteins (BMPs)¹³⁾、Induced membrane and spongy autologous graft¹⁴⁾、Periosteal grafts¹⁵⁾、Autologous and bone marrow grafts¹⁶⁾が試みられ、良好な短期成績が得られている。

D. 考察

CPTは処女歩行開始後に顕著化し、下腿の支持性が失われるために成長期の日常生活動作 (ADL) に著しい影響を及ぼす。治療目的は骨癒合の獲得だけでなく、再骨折の予防、脚長差の補正、また、末梢に生じることが多いことから良好な足関節のアライメントの獲得が重要である。とくに、低年齢で、彎曲度が強く、骨欠損が大きい重篤なものでは、骨成長終了後まで一期的手術のみでこれらを保持することは困難である。しかし、今回の結果から、NF1に伴うCPTに対する外科的手術ではイリザロフ法と血管付骨移植術の骨癒合率は90%以上得られており、骨癒合の獲得によって支持性が得られることはADL改善に大きく寄与すると考えられる。今回のreviewでの論文はいずれもevidence levelはVであり、高いものではないが、NF-1に伴うCRTに対する外科的手術は有効であると考えられた。

E. 結論

先天性脛骨偽関節症に対する手術療法は、合併症、術後の問題点も多いが、骨癒合の獲得によってADLの向上が得られる。

F. 文献

- 1) Hefti F, et al. Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data. J Pediatr Orthop B 9:11-5,2000.
- 2) Kjell VR et al.: Prevalence of neurofibromatosis type 1 in congenital pseudarthrosis of the tibia. Eur J Pediatr 175:1193-8,2016.
- 3) Crawford AH, Schorry EK. Neurofibromatosis update. J Pediatr Orthop 26:413-23,2006.
- 4) Pannier S. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 97:750-61,2011.
- 5) Apoil A. Congenital pseudarthrosis of the leg. 13 cases. Rev Chir Orthop. 56:120-38,1970.

- 6) Boyd HB. Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia. Clin Orthop 166: 5-13,1982.
- 7) Crawford Jr AH, et al. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 72: 72-88, 1986.
- 8) Khan T et al. Controversies in the management of congenital pseudarthrosis of the tibia and fibula. J Bone Joint Surg.95-B:1027-34,2013.
- 9) Ofluoglu O, et al. Prophylactic bypass grafting and long-term bracing in the management of anterolateral bowing of the tibia and neurofibromatosis-1. J Bone Joint Surg (Am).90:2126-34,2008.
- 10) Toh S, et al. Combining free vascularized fibula graft and the Ilizarov external fixator: recent approaches to congenital pseudarthrosis of the tibia. J Reconstr Microsurg. 17: 497-508,2001.
- 11) Ohnishi I, et al. Treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a multicenter study in Japan. J Pediatr Orthop 25:219-24,2005.
- 12) Cho TJ, et al. Biologic characteristics of fibrous hamartoma from congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis type 1. J Bone Joint Surg Am 90: 2835-44,2008.
- 13) Richards BS, et al. The use of rhBMP-2 for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: a case series. J Bone Joint Surg Am 92:177-85,2010.
- 14) Pelissier P, et al. Induced membranes secrete growth factors including vas-cular and osteoinductive factors and could stimulate bone regeneration. J Orthop Res 22:73-9,2004.
- 15) Thabet AM, et al. Periosteal grafting for congenital pseudarthrosis of the tibia: a preliminary report. Clin Orthop 466:2981-94, 2008.
- 16) Granchi D, et al. Biological basis for the use of autologous bone marrow stromal cells in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. Bone 46: 780-8,2010.

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