

## 神経線維腫症I型(NF-1)に伴う骨、関節病変に関する研究

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

1. 神経線維腫症I型患者の骨密度、骨代謝、骨質マーカーを調査し、骨病変あり群となし群で比較した。その結果、骨密度と独立して骨質劣化例が存在することが判明したが、これらと骨病変との相関は観察されなかった。2. 本症に伴う特徴的な関節病変の病態、頻度、重症度に与える影響などについて検討した。本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、成人期になっても関節脱臼、変形などの関節機能の低下をきたすこともあり、重症度にも影響を与えていたが、重症度分類との整合性も得られていた。3. 本症に伴う下腿偽関節に対する外科的治療の有効性を検討した。手術による骨癒合率は80%以上であったが、重症度が、骨癒合率、再骨折、下肢長差、足関節機能に大きく影響しており、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かった。

### A. 研究目的

1. 神経線維腫症I型患者28例の骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、NF-1患者における骨粗鬆症と骨質劣化の頻度を調査し、これらと骨病変との関連を検討すること。
2. 関節病変の病態や発生頻度、日常生活動作に及ぼす影響や重症度分類との整合性などに関して文献報告例を含めて検討すること。
3. 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。

### B. 研究方法

1. 28例で、調査時年齢は、21～83歳、平均46歳であった。骨病変あり群は16例で、平均年齢40歳、なし群は12例で、平均年齢52歳であった(p=0.08)。調査項目：血液生化学、骨代謝マーカー(BAP, OC:骨形成マーカー、TRAP5b:骨吸収マーカー)、骨質マーカー(ペントシジン(Pent):骨質劣化マーカー、ホモシステイン(HC):酸化ストレスマーカー)、骨密度(BMD)(DEXA法)
  2. 過去15年間の本症に伴う関節病変の報告に自験例を加え、年齢、罹患関節、関節周囲の腫瘍の有無、関節機能、治療法、重症度について調査した。
  3. CPT中に占めるNF-1の割合とNF-1におけるCPTの発生率、保存療法の有効性、手術の目的、術式、至適年齢、術式別にみた骨癒合率、術後の合併症に伴う問題点、近年、試みられている新しい治療法について文献的考察を行った。
- なお、これらの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. 異常値を示したものは、TRAP5bの高値が2例、骨質マーカーのHC高値が2例、Pent高値が9例であった。また、BMDでは、T scoreが-2.5以下の骨粗鬆症は8例、1.0以下の骨減少症は6例であった。また、PentとBMDの相関は観察されなかった。骨病変あり群となし群で比較すると、年齢は骨病変あり群の方が若年であったが、その他、BMD, Pentは2群間で有意差はなかった。
2. 関節病変は股関節7例、膝関節2例、足関節8例、肩関節2例、肘関節1例であり、報告における合併頻度は低かった。股関節病変を伴ったものはいずれも成人で、4例が股関節脱臼、3例が変形性関節症であり、関節症性変化は、人工関節置換術が選択され、良好な機能予後が得られていた。膝、足関節病変は、全例が皮膚、あるいは軟部腫瘍と合併していた。足関節の著しい機能低下をきたしたものに対しては、膝上、あるいは膝下切断術が行われていた。
3. NF-1におけるCPTの発生率は4%以下であった。装具による骨折の予防は無効である。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、足関節の機能保持などの術後の機能に大きく影響する。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。手術法は、血管柄付骨移植術、イリザロフ法、髓内釘が代表的であり、手術至適年齢は、血管柄付骨移植術は3.5～7.5歳、イリザロフ法は5歳以上とされている。骨癒合率はイリザロフ法96%、血管柄付骨移植術:98%であった。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り、年齢、偽関節の高位、重症度、彎曲度がこれらの発生に大きく影響していた。

#### D. 考察

NF-1 の重症度に関与する整形外科的問題点は脊柱変形、先天性下腿偽関節が知られているが、近年では、本症に骨粗鬆症を伴うことが多いことが指摘されており、骨折リスクの増大が懸念されている。しかし、骨強度は、骨密度のみならず骨質がその 30%を占めることが近年、明らかとなっているため、本症の骨密度、骨質、さらに、これらと骨病変や骨折との関連性を調査することは重要である。また、骨病変は脊柱変形、下腿偽関節のみならず、ときに四肢の長管骨や関節にも発生することが散見される。とくに、関節は上肢では主に巧緻性、下肢では歩行支持性に大きく関与するため、日常生活動作に支障をきたし、重症度に大きく影響する。そこで、まず、NF-1 患者 28 例における骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーを調査し、骨病変との関連性について一次調査を行った。次年度では、関節病変について自験例を含めて文献調査し、発生頻度や治療法、重症度に与える影響、重症度分類との整合性を評価した。さらに、平成 28 年度では、クリニカルクエッション作成にあたり、先天性下腿偽関節に対する外科的手術の有効性について文献的考察を行った。

NF-1 患者における骨粗鬆症の合併率は今回、著者らが行った調査では、T score が-2.5 以下であったものが 8 例 (33%)、Z score が-1.0 以下であったものが 7 例 (29%) であり、骨粗鬆症の合併が 20~40%とする過去の報告とほぼ同様であった。一方、本症における骨質に関して言及した報告は皆無であるが、今回の調査では Pent が高値であったものを 9 例 (32%) に認めた。これは骨粗鬆症の頻度とほぼ一致したが、BMD と Pent との相関は観察されなかった。したがって、NF-1 においては骨密度の低下のみならず、これと独立して骨質低下例が少なからず存在することが明らかとなった。今回の調査では、骨病変あり群となし群における骨質と骨病変との関連は見出せなかったが、あり群となし群における年齢分布に差があり、今後も症例数を増やして検討していく必要がある。また、BMD、骨質と骨折リスクとの関連性についての前向き研究が必要である。

本症では、びまん性の神経線維腫や末梢神経の神経線維腫によって近傍の骨、関節に過成長、変形をきたすことも知られているが、関節病変に関して詳細に検討した報告はない。今回調査の結果、本症に特徴的な関節病変の合併率は明確ではないが、脊柱変形や下腿偽関節に比べてまれであった。しかし、その関節病変の近傍には腫瘍が存在

し、変形、不安定性による高度の機能障害を生じていた。一方、中、高年期になると、変形性関節症性的変化を生じているものも存在した。しかし、これらは周囲に腫瘍の存在はなく、骨の変形も軽度であり、人工関節置換術による良好な機能再建が得られており、本症との因果関係はほとんどないものと考えられた。本症に特徴的な関節病変は骨病変や神経線維腫も伴っていたことから、重症度分類では B2 に該当するため、その妥当性も示された。

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。しかし、骨癒合が得られても再骨折、脚長差、また、末梢に生じることが多いことから足関節のアライメント、疼痛などの問題点もあり、これらは年齢、彎曲度などが大きく影響を及ぼし、二次的、三期的手術が必要になることも多かった。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

- (1) NF-1 患者 28 例の BMD と骨質は、相関はなかったが、それぞれの低下例が約 30%に存在した。
- (2) これらの骨代謝異常と骨病変との関連性はなかった。
- (3) 骨折リスクの増大に関しては今後も骨質を含めた縦断的研究が必要であると考えた。
- (1) 本症に伴う特徴的な関節病変は皮膚腫瘍に隣接した骨、関節に発生し、その頻度は多くはないが、成人期になっても機能障害を生じることがある。
- (2) 関節病変は皮膚腫瘍や骨病変と合併することが多いため、現在の重症度分類との整合性も得られていた。
- 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. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし