

神経線維腫症I型（NF1）患者の骨代謝に関する研究-骨折リスクとの関連性-

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）患者35例を対象に骨密度、骨代謝マーカー、骨質マーカーと骨折既往との関連性について調査した。その結果、四肢長管骨の骨折の既往は、外傷性1例、病的4例の計5例に認められた。この5例の骨密度は、骨粗鬆症であったものは1例、骨減少症が3例であった。一方、骨質劣化マーカーであるペントシジンの異常高値を示したものが5例中4例あった。本疾患における骨質劣化は骨密度低下と独立して存在し、骨折、とくに病的骨折に大きく影響を与える可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、NF1患者では骨密度（BMD）の低下例が多く^{1,3)}、骨折リスクが増大するといった報告が散見される^{3,6)}。しかし、これらの報告ではBMDと骨折リスクとの明らかな相関は見いだせていない。骨質は骨強度の約30%を占める重要な因子となっており、骨密度低下と骨質劣化の組み合わせにより、骨折リスクも大きく異なることが明らかとなっている^{7,8)}。そこで、本症患者における骨折要因には骨密度（BMD）低下のみならず骨質劣化も関与するという仮説を立て、NF1患者に対して四肢長管骨の骨折既往を調査し、BMD、骨代謝マーカー、骨質マーカーとの関連性について検討した。

B. 研究方法

対象は男性14例、女性21例の計35例であった。調査時年齢は21～83歳、平均47歳であった。骨に関する既往歴は21例にあったが、脊柱変形が19例、下腿偽関節が2例であった。また、5例に対しては調査時に骨粗鬆症に対する治療（投薬）が行われていた。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, Hb, WBC, 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（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）4. 骨密度（BMD）:DEXA法により腰椎（L2-4）を対象とした。5. 骨折の既往を診療録をもとに調査した。明らかな外傷によるものを外傷性、ないものを病的骨折とした。骨折の既往群とない群でBMD、各マーカーとの相関を検討した。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. 研究結果

全症例では、血液生化学的所見で異常はなかった。骨代謝マーカーは、BAPの異常高値、低値をそれぞれ1例、TRAP5bの異常高値を4例に認めた。BMDは0.492～1.223、平均0.997であった。また、Pentの異常高値を示したものは13例あった。

骨折の既往歴があるものは5例であった。このうち、外傷性の肩関節脱臼骨折が1例、その他の4例はいずれも神経線維腫による骨の脆弱部位に発生した病的骨折であり、部位は肋骨、肩甲骨、下腿骨、大腿骨であった。この5例のBMDは0.844～1.027であり、T scoreは-2.5以下の骨粗鬆症であったものが1例、-2.5～-1.0の骨減少症が3例であった。一方、5例中4例では骨質劣化マーカーであるPentが異常高値を示していた。骨折群5例と他の非骨折群30例との比較では、平均年齢は骨折群56歳、非骨折群45歳、BMDはそれぞれ0.933、1.025、Pentはそれぞれ0.0567、0.0430であり、骨折群の方が非骨折群に比べて年齢は高く、BMDは低値で、Pentが高値であったが、統計学的有意差はなかった。

D. 考察

Tuckerらは、72例（平均年齢42歳）を対象としてBMDや各骨代謝マーカーについて調査したところ、骨粗鬆症は19%、骨減少症も含めると50%に存在し、また、24例、41例の骨折の既往があったと報告した。さらに骨代謝マーカーの異常も観察されるものが多かったが、骨折とBMD、骨代謝マーカーとの相関はなかったとした⁹⁾。また、Heervaらは、フィンランドにおける460例のNF1患者を対象として骨折の既往を年代別に調査したところ、40歳までは有意差はなかったが、それ以後の年齢ではNF1患者の方がコントロール群に比べて骨折の既往は5.2倍であったと報告した

5). このように NF1 では BMD 低下例、骨折既往例が多いが、骨折と BMD との相関はなかったとされている。これを説明する要因として骨質の関与が考えられる。すなわち、骨脆弱化には、骨密度のみならず、骨質が重要な因子となっており、骨密度が正常であっても骨質の劣化があれば、骨折リスクは 1.5 倍となり、骨密度が低いものでは、骨質劣化がない場合のそれは 3.6 倍に対し、骨質劣化があれば 7.2 倍まで増大することが明らかとなっている^{7,8)}。そこで、今回は、骨折に関連する因子として BMD、骨代謝マーカーのみならず骨質マーカーも加えて研究を行った。その結果、骨折既往は 5 例に認め、そのうち病的骨折が 4 例であった。5 例のうち、骨粗鬆症であったものは 1 例であったが、骨質低下は 4 例に認めた。この 5 例は他の 30 例に比べて高年齢、低 BMD、高 Pent 値であったが、有意差は認めなかった。以上の結果から、本症に伴う病的骨折には骨質劣化が大きく関与している可能性が示唆された。

今回の研究の限界として、骨折の既往を診療録から検索しているため、非外傷性の椎体の圧迫骨折が含まれていないことが挙げられる。椎体の圧迫骨折は骨粗鬆症に多く合併する骨折であるが、非外傷性の場合には経時的な単純 X 線像による評価が必要である。今後も本症における骨密度、骨質低下の頻度、さらに外傷性と非外傷性それぞれの骨折とこれらの相関について前向き研究が必要である。

E. 結論

本症患者の四肢の骨折既往の頻度は多くはなかったが、神経線維腫近傍の病的骨折の発症には骨質劣化の関与が強く示唆された。

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) Poyrazoglu HG et al.: Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 30: 175-180.
- 4) Pierri NB, et al.: Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008; 94:105-111.
- 5) 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.
- 6) Tucker T et al.: Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2009, 46:259-265.

7) 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.

8) Shiraki M, et al.: The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26:595- 602.

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