

神経線維腫症1型に伴う骨病変とQOL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教授

研究要旨

著者らは、神経線維腫症1型患者の骨密度、骨質と骨折の関連性について報告し、骨粗鬆症治療薬の骨密度と骨質に対する効果について文献的考察を行った。今回、過去にビスフォスホネート（Bis）による治療歴のある3例の治療効果を検討したところ、T scoreが改善したものが2例、うち骨質改善はビタミンD3製剤(vitD)を併用した1例のみに観察され、Bis単独投与では骨質改善効果は得られにくいという過去の文献と一致していた。本症の骨病変は主に脊柱変形、下腿偽関節であるが、骨病変がQuality of life(QOL)に与える影響を表す統一された患者立脚型の評価法は存在しないため、今回、文献的に検討した結果、Short-Form 36-Item Health Survey (SF36)が最適と考えられた。

A. 研究目的

1. 骨粗鬆症に対して治療歴のある神経線維腫症1型(NF1)患者3例における骨密度、骨質の改善効果を調査した。
2. 骨病変がNF1患者のQOLに与える影響を評価するにあたり、最も適切な患者立脚型評価法を文献的に考察した。

B. 研究方法

1. 女性の3例で、年齢はそれぞれ60, 68, 70歳、平均66歳であった。骨病変を認めたものは2例で過去に脊柱変形に対する固定術の既往があった。内服治療開始後の経過観察期間は平均7年であった。治療薬はいずれの症例に対してBisが投与され、1例ではVitDを併用していた。これらの症例につき、投与開始前と後のT score、ならびに骨質劣化の指標であるペントシジン(pent)量を比較した。
2. Pub medを用い、key wordをneurofibromatosis type 1、QOL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. 研究結果

1. 3例における投与前、後におけるT scoreは、それぞれ(-2.1, -2.9)、(-2.6, -2.4)、(-4.1, -3.9)であり、改善は2例に認められた。一方、投与後のpentはそれぞれ0.0433、0.0407、0.0258であり、正常範囲であったものは1例のみであった。この1例はBisに加え、VitDを併用しており、投与前のpentは0.0806と高値を示していた。
2. 骨病変のNF患者のQOLへの影響について患

者数が50例以上の論文は2編^{1,2)}が抽出された。いずれの文献でも対象年齢は18歳以下に限局され、また、評価法はChildren's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)とPediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)が使用されていた。一方、NF1に伴う骨、関節病変の好発部位で、患者立脚型評価法として整形外科の各専門学会で推奨されている評価法は側彎症:SRS22、上肢:Quick DASH、肩:Shoulder 36、股関節:JHEQ、下腿:LEFS(英語版)、足:SAFE-Qであった。これらの評価法はShort-Form 36-Item Health Survey (SF36)と強い相関が認められていた³⁾。

D. 考察

著者らは、神経線維腫症1型(NF1)患者では骨質劣化と骨密度低下がそれぞれ独立して約30%に存在し、骨質劣化と病的骨折には強い関連性があることを報告した。さらに、各種の骨粗鬆症治療薬の骨密度と骨質に対する効果について文献的考察を行った。今回、過去にBisによる内服治療歴がある3例において、治療前、後の骨密度、骨質に対する治療効果を後ろ向きに調査した結果、骨密度の改善は2例、うちVitD併用の1例では骨質の改善が得られていた。骨粗鬆症薬の文献考察では、Bisは、骨密度改善効果は高いが、骨質改善効果はないとされ、本症においても同様の結果であったことから、各治療薬の骨密度、骨質に対する効果を考慮し、各々の患者に適応した治療薬を用いるテーラーメイド療法を行うことにより、本症患者の骨折リスクの軽減が得られると考えた。

本症に伴う骨病変は主に脊柱変形と下腿偽関節

であるが、著者らは関節病変に関しても患者の日常生活（ADL）に及ぼす影響が大きいことを報告した。患者のQOLは、これらの骨、関節病変の種類、部位、重症度、さらに手術前と手術後によっても大きく異なるが、患者立脚型の評価法は未だ統一されていないのが現状である。これは、異なる骨病変を有する患者間の比較や手術前、後の比較に極めて重要である。そこで、今回、文献的に本症に伴う骨病変が本症患者のQOLに及ぼす影響を及ぼしているか、文献的検索を行い、最適な評価法を検討した。その結果、近年、整形外科領域の各部位別の評価法には患者立脚型の評価法が用いられているものも多く、これらの検証ではSF36と強い相関が認められていた。SF36は、大きく身体的側面、精神的側面、社会的役割に分類され、患者に36個の質問形式から構成されている⁴⁾。現在まで、SF36を用いたNF1患者のQOL評価に関する文献はあるが⁵⁻⁷⁾、骨病変の関与に言及したものはない。骨病変に関してしてみると、脊柱変形の客観的評価項目として主にCobb角、冠状、矢状面バランス、肺活量などがあるが、一般的に側彎症では疼痛を伴うことが少ないため、その評価基準はない。しかし、NF1患者における脊柱変形では、手術によって変形の進行を抑制することが可能であってもdural ectasiaは進行し、成人になっても同部の疼痛を訴える患者をしばしば経験する。今後、骨病変を有する患者に対してSF36を用いたQOL評価を行い、それぞれの骨病変がQOLに及ぼす影響を及ぼすか、骨病変に対する手術前と後における患者のQOLの改善度などについて調査する必要がある。

E. 結論

本症に伴う骨粗鬆症に対しては、それぞれの患者の骨密度、骨質に応じたテーラーメイド療法が必要である。

本症に伴う骨病変を有する患者のQOL評価はSF36が最も適切と考えられ、今後、骨病変がQOLに与える影響を調査する必要がある。

F. 文献

- 1) Wolkenstein P, et al. Impact of neurofibromatosis 1 upon quality of life in childhood: a cross-sectional study of 79 cases. *Br. J Dermatol.* 160, 2008.
- 2) Saltik S, Basgl S. Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, Based on their mothers' reports. *Turkish J Psychiat.* 2013.
- 3) 中丸宏二ほか. 下肢疾患外来患者における日本語版Lower Extremity Functional Scaleの信頼性・妥当性・反応性の検討. *理学療法学* 41, 2014.
- 4) 福原俊一, ほか: SF-36 日本語版マニュアル (ver1.2) パブリックヘルスリサーチセンター, 東京, 2001.

5) Page PZ, et al. Impact of neurofibromatosis on quality of life: a cross-sectional study of 176 American cases. *Am J Med Genet A.* 140, 2006.

6) Kodra Y, et al. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1. *Dermatology.* 218, 2009.

7) Merker VL, et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with Neurofibromatosis. *Am J Med Genet Part A.* 164, 2014.

G. 研究発表

舟崎裕記. 神経線維腫症1型(NF-1)に伴う脊椎変形の病態と外科治療. *小児外科* 51:1202-1206, 2019.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし