

原発性良悪性骨軟部腫瘍患者の ADL、QOL 向上に向けた取り組み WG  
問題点に対する適切な介入法について

日本整形外科学会では、原発性骨・軟部腫瘍の中でも特に難治性の良性-中間型腫瘍において適切な診療を受けずに ADL・QOL を低下させている患者が少なくないことに着目し、日本血管腫血管奇形学会、日本小児整形外科学会とともに、患者さんが適切な診療を適切な時期に受けられるように活動を進めております。まずは、単純性骨嚢腫、多発性外骨腫、腱滑膜巨細胞腫、神経線維腫症 1 型 (NF1) に伴う叢状神経線維腫、の 4 疾患に関して、診療における問題点とそれらに対する適切な介入法および説明文を作成いたしました。診療に携わる整形外科医、患者さん・ご家族に参照していただければ幸いです。

(1) 単純性骨嚢腫 : Solitary bone cyst (SBC)

問題点に対する適切な介入法

問題点

手術適応と時期、病的骨折のリスク、診療期間中の患者 ADL の低下

A: 手術適応と時期、方法

SBC について手術適応と実施時期、および手術方法に関するコンセンサスは得られていない。しかし、病的骨折のリスクや疼痛の有無を指標にして実施時期を決める。

B: 病的骨折のリスク評価

種々の評価法があり、それぞれを参考にして病的骨折発生の可能性を予測し、手術適応を考慮することが勧められる。

C: ADL を考慮した経過観察、治療介入法

小児に対する診療では、症例による判断が必要であるが長期間のスポーツ活動の禁止は避けることが望ましい。

(担当 : 城戸 颯、武内章彦、西田佳弘)

## (2) 多発性外骨腫

問題点に対する適切な介入法

問題点

上肢・下肢の変形、脊柱管内病変、可動域制限、疼痛、悪性化

A: 上肢の変形

尺骨骨延長、骨切り術、腫瘍切除で適時に対応する

B: 下肢の変形、脚長差

growth plate が残存している時期なら guided growth、閉鎖後なら骨切り術あるいは脚延長術で対応する

C: 脊柱管内病変

神経学的所見、MRI による精査

D: 可動域制限

関節近傍の腫瘍切除で対応する

E: 疼痛

腫瘍が原因である場合は切除で対応する

F: 悪性化

悪性化の徴候がある場合は専門医に紹介する

(担当：小林 大介、松本和、武内章彦、西田佳弘)

### (3) 腱滑膜巨細胞腫

問題点に対する適切な介入法

問題点

治療方針の決定、術式の選択、高い術後再発率・機能障害

手指に多く発生する限局型と大きな関節に好発するびまん型では診療方針が異なる。手術治療による高い術後再発率、機能障害など ADL/QOL を低下させることの多いびまん型では、治療方針の決定、手術治療時の術式の選択、高い再発率、機能障害が問題となる。

A: 治療方針の選択、機能障害

手術、wait and see、薬物治療を適宜選択する

B: 術式の選択（オープンと関節鏡視下切除、関節による違い）、機能障害

術式は関節鏡視下かオープンの選択となる。再発率と術後の機能障害を考慮して選択する。膝については腫瘍の浸潤度によって前方関節鏡、後方オープンや前後方オープンを症例によって選択する。関節鏡については、膝関節、股関節、足関節、いずれも手技に習熟していることが前提となるが、まだ股関節、足関節についてはオープン手術が標準的に行われている。

(担当：武内章彦、西田佳弘)

#### (4) 神経線維腫症 1 型 (NF1) に伴う叢状神経線維腫

問題点に対する適切な介入法

##### 問題点

発見・介入の遅れによる ADL/QOL 障害、治療法の選択、悪性転化に関する認識不足、側弯症との関連

##### A: 発見の遅れによる叢状神経線維腫による ADL/QOL 障害への介入遅延

叢状神経線維腫は NF1 患者の疼痛、運動・知覚麻痺、外見的問題などの原因となり、また悪性転化する可能性があり、早期発見と適切な経過観察、介入が必要である

##### B: 叢状神経線維腫に対する治療法とその効果が不明瞭

現在は手術治療が中心であるが、効果のエビデンスは不十分である。疼痛に対しては対症療法を行う。最近、3 歳から 18 歳までの症候性で手術困難な叢状神経線維腫に対して薬物治療（セルメチニブ）が承認された。

##### C: 叢状神経線維腫の中間型、悪性末梢神経鞘腫瘍への転化

叢状神経線維腫を診療する場合、常に悪性転化の可能性を考慮する必要がある。臨床症状の他に造影を含めた MRI、PET 検査が有用であるが、保険適応に注意する。

##### D: NF1 における側弯症と叢状神経線維腫との関連

NF1 患者では高率に側弯症を発症するが、叢状神経線維腫を合併することがあるため、経過観察・手術介入時には注意を要する。

(担当：渡辺航太、西田佳弘)

## 解説文

### (1) 単純性骨嚢腫 : Solitary bone cyst (SBC)

#### A: 手術適応と時期、方法

Farr<sup>1</sup> は北米 (POSNA) および欧州の小児整形外科学会会員 (EPOS) を対象に上腕骨発生 SBC について疼痛の有無、年齢層および骨折型について治療方針および経過観察方針に関するアンケートを行った。疼痛のない SBC では骨折リスクが低ければ、67%が治療は実施せず、疼痛のある SBC には 71%が外科治療を行うとの結果であった。転位がない、あるいは mild な転位の上腕骨近位骨折例、mild な転位の上腕骨骨幹部骨折には手術を選択しないとする回答がそれぞれ 94%, 91%, 83%であった。転位の大きい上腕骨近位骨折例に対して保存治療の選択は 36%、手術治療は 40%であった。また転位の大きい上腕骨骨幹部骨折例に対して手術治療の選択は 63%で、その中で髄内釘固定の選択は 60%であった。以上より有痛性であること、および骨折症例では近位部よりも骨幹部のほうがより手術適応と考えるものが多いことが示されている。Kadhem<sup>2</sup>らは、治療介入の適応は、骨折の予防と痛みを中心とした症状の改善であると報告している。(B)で示される病的骨折のリスクがある場合が治療介入の時期と考えられる。また、種々の介入治療法間で治療成績は異なるが、総じて保存治療よりは良好であると報告されている。

1. Farr S, Balacó IMS, Martínez-Alvarez S, Hahne J, Bae DS. Current Trends and Variations in the Treatment of Unicameral Bone Cysts of the Humerus: A Survey of EPOS and POSNA Members. *J Pediatr Orthop.* 2020 Jan;40(1):e68-e76. doi: 10.1097/BPO.0000000000001376.

PMID: 30925579

2. Kadhim M, Thacker M, Kadhim A, Holmes L Jr. Treatment of unicameral bone cyst: systematic review and meta analysis. *J Child Orthop.* 2014;8(2):171-191. doi:10.1007/s11832-014-0566-3

#### B: 病的骨折のリスク評価

SBC の病的骨折の評価方法についてコンセンサスは得られず多様な報告が見られる。Kaelin<sup>1</sup>は Bone Cyst Index (BCI) (大腿骨は 3.5 以上、上腕骨は 4 以上)

$$\left( \frac{1/2(L+l) \times H}{D^2} \right)$$



による予後予測の可能性を報告したが Vasconcellos<sup>2</sup>は検者間信頼性、検者内信頼性の低さから BCI は予後指標として適切ではない報告した(図は Tey<sup>3</sup>より引用)。

また、他の因子として、Bone Cyst Diameter (BCD)の85%以上(Ahn, 1994)<sup>4</sup>や Minimal Cortical Thickness (MCT)の1mm未満(Zamzam, 2009)<sup>5</sup>の報告や、さらにMRIにてBCI, BCD, MCTを測定することでより正確に骨折のリスクを評価できるとする報告もある

Pireau<sup>6</sup>らは、MRIでの評価:BCI,BCD,MCTが有意に骨折のリスクを予測できると報告している。Urakawa<sup>7</sup>は5cm以上,multilocular, Ballooning, Cortex (<2mm)がリスク因子と報告している。Hoshi<sup>8</sup>は踵骨発生SBCについてcyst ratio (CT矢状断での囊腫面積/踵骨面積)が0.2以上の症例は臨床症状および微小骨折を呈しうると報告している。

1. Kaelin AJ, MacEwen GD Unicameral bone cysts. Natural history and the risk of fracture *Int Orthop* 1989;13(4):275-82. doi: 10.1007/BF00268511.
2. Vasconcellos DA, Yandow SM, Grace AM, Moritz BM, Marley LD, Fillman RR. Cyst index: a nonpredictor of simple bone cyst fracture. *J Pediatr Orthop*. 2007 Apr-May;27(3):307-10. doi: 10.1097/BPO.0b013e31803409e2.
3. Tey IK, Mahadev A, Lim KB, Lee EH, Nathan SS. Active unicameral bone cysts in the upper limb are at greater risk of fracture. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2009 Aug;17(2):157-60. doi: 10.1177/230949900901700206. PMID: 19721142
4. Ahn JI, Park JS. Pathological fractures secondary to unicameral bone cysts. *Int Orthop*. 1994 Feb;18(1):20-2. doi: 10.1007/BF00180173. PMID: 8021063.
5. Zamzam MM, Abak AA, Bakarman KA, Al-Jassir FF, Khoshhal KI, Zamzami MM. Efficacy of aspiration and autogenous bone marrow injection in the treatment of simple bone cysts. *Int Orthop*. 2009 Oct;33(5):1353-8. doi: 10.1007/s00264-008-0619-7. Epub 2008 Jul 12. PMID: 18622614; PMCID: PMC2899137.
6. Pireau N, De Gheldere A, Mainard-Simard L, Lascombes P, Docquier PL. Fracture risk in unicameral bone cyst. Is magnetic resonance imaging a better predictor than plain radiography? *Acta Orthop Belg*. 2011 Apr;77(2):230-8. PMID: 21667736.
7. Urakawa H, Tsukushi S, Hosono K, Sugiura H, Yamada K, Yamada Y, Kozawa E, Arai E, Futamura N, Ishiguro N, Nishida Y. Clinical factors affecting pathological fracture and healing of unicameral bone cysts. *BMC*

Musculoskelet Disord. 2014 May 17;15:159. doi: 10.1186/1471-2474-15-159.  
PMID: 24884661; PMCID: PMC4032487.

8. Hoshi M, Iwai T, Oebisu N, Shimatani A, Takada N, Nakamura H. Pathological fracture of a solitary bone cyst in the calcaneus: a case series and literature review. Arch Orthop Trauma Surg. 2021 Oct 8. doi: 10.1007/s00402-021-04202-6. Online ahead of print.  
PMID: 34623493

C: ADL を考慮した経過観察、治療介入法

治療介入後の ADL をアウトカムとした研究は渉猟し得なかった。スポーツの禁止については、先述の Farr<sup>1</sup> の北米 (POSNA) および欧州小児整形外科学会会員 (EPOS) を対象としたアンケート調査では、無痛の SBC に対してスポーツ禁止のみを行うもの (POSNA 0.40%, EPOS 0%)、スポーツ禁止および経過観察を行うもの (POSNA 14.74%, EPOS 25.51%)、有痛性の SBC に対してスポーツ禁止を行うもの (POSNA 18.97%, EPOS 28.72%) と報告している。前述したように無痛症例には 67% が治療を行わない、有痛症例には 71% が手術を行う、とするアンケート結果がある一方、無痛の症例に対してスポーツ禁止および経過観察で対応するという回答が一定数みられることは、無痛の SBC 患者の ADL/QOL を低下させた状態で、経過観察だけで対応している可能性がある。

1. Farr S, Balacó IMS, Martínez-Alvarez S, Hahne J, Bae DS. Current Trends and Variations in the Treatment of Unicameral Bone Cysts of the Humerus: A Survey of EPOS and POSNA Members. J Pediatr Orthop. 2020 Jan;40(1):e68-e76. doi: 10.1097/BPO.0000000000001376.  
PMID: 30925579

## (2) 多発性外骨腫

### A: 上肢の変形

上肢（前腕）の変形に対する観血的治療の時期、適応に関しては **controversial** である。治療の目的は可動域の改善、整容面の改善である<sup>1</sup>。尺骨延長に関しては臨床的には効果が少ないとの報告もあり、適応には注意を要する<sup>1-4</sup>。

### 参考文献：

1. Akita S, Murase T, Yonenobu K, et al. Long-term results of surgery for forearm deformities in patients with multiple cartilaginous exostoses. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Sep;89(9):1993-9.
2. Shin EK, Jones NF, Lawrence JF. Treatment of multiple hereditary osteochondromas of the forearm in children: a study of surgical procedures *Bone Joint Surg Br.* 2006 Feb;88(2):255-60.
3. Litzelmann E, Mazda K, Jehanno P, et al. Forearm deformities in hereditary multiple exostosis: clinical and functional results at maturity. *J Pediatr Orthop.* 2012 Dec;32(8):835-41.
4. Matsubara H, Tsuchiya H, Sakurakichi K, et al. Correction and lengthening for deformities of the forearm in multiple cartilaginous exostoses. *J Orthop Sci.* 2006 Oct;11(5):459-66.

### B: 下肢の変形、脚長差

下肢外反変形に対する骨切り術は侵襲が大きい。可能なら **guided growth** ができる年齢での矯正を試みるのが望ましい<sup>1-2</sup>。

### 参考文献

1. van Oosterbos M, van der Zwan AL, van der Woude HJ, et al. Correction of ankle valgus by hemiepiphysiodesis using the tension band principle in patients with multiple hereditary exostosis. *J Child Orthop.* 2016 Jun;10(3):267-73
2. Driscoll M, Linton J, Sullivan E, et al. Correction and recurrence of ankle valgus in skeletally immature patients with multiple hereditary exostoses. *Foot Ankle Int.* 2013 Sep;34(9):1267-73

### C：脊柱管内病変

脊柱管内に発生する外骨腫は多発性外骨腫の 4 ～ 27% と報告され決して少な



くはない。成長期には MRI による脊柱管内病変のスクリーニングを行うことは有用である<sup>1,2</sup>。

#### 参考文献

1. Roach JW, Klatt JWB, Faulkner ND. Involvement of the spine in patients with multiple hereditary exostoses J Bone Joint Surg Am. 2009 Aug;91(8):1942-8.
2. Ashraf A, Larson AN, Ferski G, et al. Spinal stenosis frequent in children with multiple hereditary exostoses. J Child Orthop. 2013 Jun;7(3):183-94

#### D: 可動域制限

大腿骨頭周囲の腫瘍は可動域制限、痛みを引き起こし、大腿骨遠位の腫瘍は膝外反変形、屈曲変形、ROM 制限のリスクがある。腫瘍の切除はこれらを改善させる可能性がある<sup>1,2</sup>。

#### 参考文献

1. Sorel JC, Façee Schaeffer M, Homan AS, et al. Surgical hip dislocation according to Ganz for excision of osteochondromas in patients with multiple hereditary exostoses. Bone Joint J. 2016 Feb;98-B(2):260-5.
2. N D Clement , D E Porter. Can deformity of the knee and longitudinal growth of the leg be predicted in patients with hereditary multiple exostoses? A cross-sectional study. Knee. 2014 Jan;21(1):299-303.

#### E: 疼痛

多発性外骨腫患者の 84%は何らかの疼痛を訴え、学校や職場の問題と関連がある<sup>1</sup>。頻回の手術を受けた患者はより疼痛の訴えが多いとの報告もある<sup>2</sup>。

#### 参考文献

1. Goud AL, de Lange J, Scholtes VAB, et al. Pain, physical and social functioning, and quality of life in individuals with multiple hereditary exostoses in The Netherlands: a national cohort study. J Bone Joint Surg Am. 2012 Jun 6;94(11):1013-20
2. Darilek S , Wicklund C, Novy D, et al. Hereditary multiple exostosis and pain. J Pediatr Orthop. May-Jun 2005;25(3):369-76.

#### F: 悪性化

多発性外骨腫患者の 2-4%に軟骨肉腫が発生すると報告されている<sup>1</sup>。軟骨帽が 1.5-2cm 以上になる場合、成人における外骨腫の増大が認められる場合は注意を

要する<sup>2,3</sup>。

#### 参考文献

1. Porter DE, Lonie L, Fraser M, et al. Severity of disease and risk of malignant change in hereditary multiple exostoses. A genotype phenotype study. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86:1041e6
2. Zuntini M, Pedrini E, Parra A, et al. Genetic models of osteochondroma onset and neoplastic progression : evidence for mechanisms alternative to EXT genes inactivation. *Oncogene.* 2010;29(26):3827–3834.
3. . Rozeman LB, de Bruijn IH, Bacchini P, et al. Dedifferentiated peripheral chondrosarcomas: regulation of EXT-downstream molecules and differentiation related genes. *Mod Path.* 2009;22:1489–1498.

### (3) 腱滑膜巨細胞腫

#### A: 治療方針の選択、機能障害

腱滑膜巨細胞腫に対する治療方針は手術治療が中心であり、**Wait and see** の適応や治療成績は明らかとなっていない。しかし、腫瘍による機能障害の他に、手術による術後機能障害があるため、**Wait and see** の成績とその適応については今後の **future research question** である。一部海外では手術困難な症例に対する薬物使用（ペキシダルチニブ）が認められている。

#### 解説

Stephan らは、レビュー論文において、診療のアルゴリズムを提唱している<sup>1</sup>。びまん型では、症状がなくまた病勢が安定していれば経過観察（**wait & see**）または関節を温存するための予防的な手術（術式の詳細は記載なし）としている。痛みや運動時の症状、腫瘍の増大を認める場合は手術治療介入としている。薬物療法（抗 CSF-1 阻害剤、**Imatinib** など）は **adjuvant** と **neoadjuvant** の目的となるが、まだ探索的な段階とし、さらに **Imatinib** は、未承認のため 4600 ドル/月の経済的負担が大きいとしている。日本ではいずれも使用できない。これらをフローチャートで提唱している。

Bernthal らの前向き試験では、166 例中 81 例（48.8%）で **wait and see** にて経過をみている<sup>2</sup>。Verspoor らは、本疾患の治療に対する患者の満足度を SF-36 と WOMAC で評価しているが、**wait and see** の 32 例は除外されている<sup>3</sup>。Mastboom らの 966 例のびまん型の手術成績を解析でも **wait and see** の 76 例（7%）は除外されている<sup>4</sup>。Ota らは、膝以外は腫瘍による関節症性変化進行のリスクを述べており、膝は **wait and see** の方針を示唆している<sup>5</sup>。

1. Stephan SR, Shallop B, Lackman R, et al. Pigmented Villonodular Synovitis: A Comprehensive Review and Proposed Treatment Algorithm. *JBJS Rev.* 2016;4:679–84. doi:10.2106/JBJS.RVW.15.00086.
2. Bernthal NM, Spierenburg G, Healey JH, et al. The diffuse-type tenosynovial giant cell tumor (dt-TGCT) patient journey: a prospective multicenter study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:1–13.
3. Verspoor FGM, Mastboom MJL, Hannink G, et al. The effect of surgery in tenosynovial giant cell tumours as measured by patient-reported outcomes on quality of life and joint function. *Bone Joint J.* 2019;101-B:272–80.
4. Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort

study. *Lancet Oncol.* 2019;2045:1–10. doi:10.1016/S1470-2045(19)30100-7.

5. Ota T, Nishida Y, Ikuta K, et al. Tumor location and type affect local recurrence and joint damage in tenosynovial giant cell tumor: a multi-center study. *Sci Rep.* 2021;11:1–10. doi:10.1038/s41598-021-96795-6.

B: 術式の選択（オープンと関節鏡視下切除、関節による違い）、機能障害  
Stephan らは、手術としては、関節鏡視下切除（部分切除）、オープンでの部分切除、根治的な切除のうち、初回は侵襲の少ないものをすすめている。また、関節鏡のみでは再発率が高いため（90%）、関節鏡（前方）＋オープン（後方）が（9～25%）良好な成績が報告されており、好ましいとしている。関節毎の方針は提示していない<sup>1</sup>。

Noailles らは、systemic review において、股関節、膝関節、足関節の治療成績をレビューしている<sup>2</sup>。股関節は、7文献の114例、膝は、15文献の1245例、足関節は6文献の43例（限局型、びまん型含む）。股関節は、関節鏡は1文献で、びまん型は3例のみ。術後経過観察のMRIは13例中7例のみで21ヶ月まで、再発の有無は述べられていない<sup>3</sup>。それ以外の文献は、オープンについてだけ報告している。関節症性変化がなければオープンのみで、関節症性変化を伴っていれば、オープン＋THAが望ましいと述べている。また、診断の遅れが多く、早期の診断と関節症性変化が起こる前の治療介入が望ましいと述べている。膝関節は、関節鏡にて術後の合併症の低さを利点とする報告が多いが、再発率については、報告によって異なり、オープンと差がないという報告（16.1%）<sup>4</sup>から高い再発率（62%）[5]まで報告されている。Colman らは前方を関節鏡で、後方をオープンで切除した場合の再発率が9%と報告しているが、セレクションバイアスの影響を考慮する必要があると述べている<sup>5</sup>。

足関節は、少数の関節鏡の報告があるが、ほとんどの症例は関節外に伸展していることが多く、オープンでの切除が第1選択と述べている<sup>6</sup>。

しかし、Mastboom らの966例のびまん型の手術成績を解析。初発例512例の再発率は、5年無再発が、股関節65%、膝61%、足部・足関節が72%で関節ごとに有意差はなく、また、オープンによる5年無再発が66%で関節鏡が54%と、関節鏡は有意に再発率が高いと述べている。ランダム化による比較でなく、また関節鏡の根治性が述べられていないため、病変の進展度、術者の関節鏡手技の習熟度などが考慮されるべきと述べている<sup>7</sup>。

両手術による術後機能の違いについては、Heijden らは、膝関節では関節鏡視下は再発率が高くその後の追加の手術により、関節機能はオープンよりも劣ると述べているが<sup>8</sup>、まだ明らかとなっていない。

参考文献：

1. Stephan SR, Shallop B, Lackman R, et al. Pigmented Villonodular Synovitis: A Comprehensive Review and Proposed Treatment Algorithm. *JBJS Rev.* 2016;4:679–84. doi:10.2106/JBJS.RVW.15.00086.
2. Noailles T, Brulefert K, Briand S, et al. Giant cell tumor of tendon sheath: Open surgery or arthroscopic synovectomy? A systematic review of the literature. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103:809–14. doi:10.1016/j.otsr.2017.03.016.
3. Byrd JWT, Jones KS, Maiers GP. Two to 10 years' follow-up of arthroscopic management of pigmented villonodular synovitis in the hip: A case series. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2013;29:1783–7. doi:10.1016/j.arthro.2013.08.002.
4. Aurégan JC, Klouche S, Bohu Y, et al. Treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* 2014;30:1327–41. doi:10.1016/j.arthro.2014.04.101.
5. Colman MW, Ye J, Weiss KR, et al. Does combined open and arthroscopic synovectomy for diffuse PVNS of the knee improve recurrence rates? *Tumor. Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:883–90.
6. Sharma H, Jane MJ, Reid R. Pigmented Villonodular Synovitis of the Foot and Ankle: Forty Years of Experience from the Scottish Bone Tumor Registry. *J Foot Ankle Surg.* 2006;45:329–36.
7. Mastboom MJL, Palmerini E, Verspoor FGM, et al. Surgical outcomes of patients with diffuse-type tenosynovial giant-cell tumours: an international, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;2045:1–10.
8. Van Der Heijden L, Mastboom MJL, Dijkstra PDS, et al. Functional outcome and quality of life after the surgical treatment for diffuse-type giant-cell tumour around the knee. *Bone Jt J.* 2014;96 B:1111–8.

#### (4) 神経線維腫症 1 型 (NF1) に伴う叢状神経線維腫

##### A: 発見の遅れによる叢状神経線維腫による ADL/QOL 障害への介入遅延

叢状神経線維腫は NF1 患者の 60% に発症するとされ、疼痛、運動・知覚麻痺、外見的問題などの原因となる<sup>1</sup>。また、悪性末梢神経鞘腫瘍に転化する生涯リスクは 5.9-15.8% とされ、悪性腫瘍の前駆病変となる可能性がある<sup>2-4</sup>。したがって、スクリーニングには 16 歳を過ぎたら、Whole body MRI の撮像を勧める施設もある。早期発見は介入時期の適正化につながる。

##### 参考文献：

1. Ferner RE. The neurofibromatosis. Pract Neurol. 2010 Apr;10(2):82-93.
2. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002; 39: 311-4
3. McCaughan JA, Holloway SM, Davidson R, et al. Further evidence of the increased risk for malignant peripheral nerve sheath tumour from a Scottish cohort of patients with neurofibromatosis type 1. J Med Genet 2007;44(7):463-466
4. Spurlock G, Knight SJL, Thomas N, et al. Molecular evolution of a neurofibroma to malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) in an NF1 patient: correlation between histopathological, clinical and molecular findings. J Can Res Clin Oncol 2010;136(12):1869-1880.

##### B: 叢状神経線維腫に対する治療法とその効果が不明瞭

標準的治療は手術治療である。しかし、術中出血多量、腫瘍の再増大など有用性には限界がある<sup>1</sup>。疼痛の性状は多様であり、鎮痛薬を適宜処方する。腫瘍自体に対する薬物治療についてはセルメチニブが有効であるとの報告があり<sup>2,3</sup>、日本でも治験が行われ、最近、3 歳から 18 歳までの症候性で手術困難な叢状神経線維腫に対してセルメチニブが承認された。

##### 参考文献

1. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, et al. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. Adolesc Health Med Ther 2021;12:55-66.
2. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2020;382(15):1430-1442
3. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med. 2016;375(26):2550-2560

#### C：叢状神経線維腫の中間型、悪性末梢神経鞘腫瘍への転化

叢状神経線維腫は悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)へ悪性転化することがあり<sup>1</sup>、MPNSTへ悪性転化する前(中間型)に手術すると成績良好であることから<sup>2,3</sup>、MRIなどの画像評価により手術の適切な時期を決定することが重要である<sup>4,7</sup>。その評価は専門施設で行うことが勧められる。

#### 参考文献

1. Beert E, Brems H, Daniëls B, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1 are premalignant tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50(12):1021-32.
2. Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, et al. The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):813-6
3. Nelson CN, Dombi E, Rosenblum JS, et al. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2019;;1-11
4. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, et al. AJR MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *Am J Roentgenol.* 2010 Jun;194(6):1568-74.
5. Matsumine A, Kusuzaki K, Nakamura T, et al. Differentiation between neurofibromas and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1 evaluated by MRI. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Jul;135(7):891-900.
6. Azizi AA, Slavic I, Theisen BE, et al. Monitoring of plexiform neurofibroma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1 by [18 F]FDG-PET imaging. Is it of value in asymptomatic patients?. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Jan;65(1).
7. Nishida Y, Ikuta K, Ito S, et al. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/longitudinal study. *Cancer Sci.* 2021 Mar;112(3):1114-1122.

#### D: NF1における側弯症と叢状神経線維腫との関連

叢状神経線維腫は側弯症カーブの凹側に存在することが多く、**Dystrophic**型で傍脊椎腫瘍があると変形が急速に悪化するとの報告があり<sup>1</sup>、手術介入時期が遅れないように留意する。叢状神経線維腫は悪性化する可能性があることを踏まえ、傍脊椎腫瘍が存在する場合、特に16歳以上はMRIにて悪性化の有無を評価することが望ましい<sup>2,3</sup>。

#### 参考文献

1. Hu Z, Liu Z, Qiu Y, et al. Morphological Differences in the Vertebrae of Scoliosis Secondary to Neurofibromatosis Type 1 With and Without Paraspinal Neurofibromas. *Spine* 2016; 41: 598-602
2. Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39: 311-4
3. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e46-53