

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、血管腫・血管奇形の 5 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 顕、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、治療法を選択、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)

(5) 血管腫・血管奇形

問題点に対する適切な介入法

問題点

整容的問題、疼痛、神経障害、関節拘縮、脚長差、骨折、関節血腫に伴う変形性関節症、出血など

ここで取り上げる血管腫・血管奇形は、四肢（一部の体幹）に分布する静脈奇形（いわゆる海綿状血管腫、筋肉内血管腫、滑膜性血管腫）、リンパ管奇形（リンパ管腫）、動静脈奇形、およびこれらを含む症候群（クリッペルトレノネー症候群、ゴーハム病、パークスウェーバー症候群）を指す。

介入の前に ISSVA（The International Society for the Study of Vascular Anomalies）分類に沿って、正しく診断することが重要である。ADL/QOL を低下させる問題点は、疾患毎にその病態や治療法が異なるため、説明文では「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022」を参考に、疾患毎の問題点に対する介入方法とそのエビデンスについて、記載する。

（担当：小関道夫、古川洋志、生越 章）

解説文

(1) 単純性骨嚢腫 : Solitary bone cyst (SBC)

A: 手術適応と時期、方法

Farr¹ 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。Kadhem²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。Kaelin¹は Bone Cyst Index (BCI) (大腿骨は 3.5 以上、上腕骨は 4 以上)

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



による予後予測の可能性を報告したが Vasconcellos²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 Tey³より引用)。

また、他の因子として、Bone Cyst Diameter (BCD)の 85%以上 (Ahn, 1994)⁴や Minimal Cortical Thickness (MCT)の 1mm 未満 (Zamzam, 2009)⁵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。

Pireau⁶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。Urakawa⁷は 5cm 以上、multilocular, Ballooning, Cortex (< 2mm) がリスク因子と報告している。Hoshi⁸は踵骨発生 SBC について cyst ratio (CT 矢状断での嚢腫面積/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 Farr¹ 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¹。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¹⁻⁴。

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¹⁻²。

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^{1,2}。

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^{1,2}。

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¹。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²。

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¹。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^{2,3}。

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（ペキンダルチニブ）が認められている。

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¹。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²。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³。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⁴。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⁵。

参考文献

1. Stephan SR, Shalloo 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¹。

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²。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³。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%）⁴ 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、セレクト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⁵。

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⁶。

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⁷。

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⁸、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¹。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²⁻⁴。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. McCaughran 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¹。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^{2,3}、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¹、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^{2,3}、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⁴⁻⁷。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, Slavc 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¹、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^{2,3}。

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, McGaughan 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

(5) 血管腫・血管奇形

「血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン2022」¹を参考に、疾患毎の問題点に対する介入方法とそのエビデンスについて、解説する。

A: 静脈奇形（海綿状血管腫）

静脈奇形は、一般的に「血管腫」と呼称されることが最も多く、従来の「海綿状血管腫」、「筋肉内血管腫」、「滑膜血管腫」と言われていた病変も含む。病変部位の疼痛や腫脹、色調変化や醜状変形といった症状の他、凝固障害（局所性血管内凝固症、Localized intravascular coagulopathy (LIC) と呼ばれる）、血栓・静脈石形成、骨軟部組織の肥大・過剰発育などが問題となる。一般的に経年的に症状が進行し、思春期や外傷などの刺激により増悪傾向が強くなることがある。

ガイドラインによると、四肢病変では多くの症例で疼痛が問題となり、起床時や患部の下垂時などの血液貯留増加時に生じることが多いが、病変内の静脈石や血栓性静脈炎によるものもあるとされている²。四肢の関節内病変には滑膜血管腫が挙げられ、主に膝に生じるが、関節の腫脹や疼痛から可動域制限を生じ関節症へと発展するものもある。またクリッペルトレノネー症候群には、深部静脈の低形成や、遺残静脈が見られる場合があるため、術前に確認すべきである。

また巨大病変や多発病変も少なからず認められ、患肢の肥大や変形、萎縮、骨溶解などによる運動機能障害も稀ではない。四肢筋肉内の静脈奇形を中心とした異常血管病変で、強い疼痛と拘縮症状を生じ、病理組織学的に腫瘤が線維脂肪組織で多く占められているものを、その病態と病理組織の特殊性から線維脂肪性脈管異常 (fibro adipose vascular anomaly, FAVA) として通常の静脈奇形とは区別されるようになった³。

治療は症例の症状に応じて、圧迫療法、薬物療法、硬化療法、摘出術などの治療を選択するが、治療適応や時期に関するエビデンスは存在していない⁴。ガイドラインによると、治療の適応や時期については、定まった規定は存在せず、疼痛や腫脹、色調変化や醜状変形といった主症状が日常生活に明らかな影響を及ぼす場合に、保存的療法と侵襲的治療の各選択肢を組み合わせた複合療法を実施していくが、各々の治療手段についての長所と短所、さらに治療のゴールを十分に理解しておくことが、治療を進めていくことで重要になるとされている。

保存療法である弾性ストッキングを用いた圧迫療法は、疼痛緩和だけでなく、血栓・静脈石形成の予防、凝固障害の減弱にも効果的である⁵。また骨軟部組織の肥大・過剰発育に対し、補高装具や矯正治療などによる管理も、しばしば行う。分子標的療法として mTOR 阻害剤であるシロリムスなどの効果も報告されている⁶。

侵襲的治療の中でも硬化療法は海外では第一選択と考えられているが、病変部を完全消失させることは難しく、複数回の治療を要することや症状の緩和を主体とした療法に留まることも多い⁷。また原則として現在本邦では保険適応になる薬剤がない。

限局性病変で術後瘢痕が目立たない部位や、疼痛などの症状が強く病変の完全除去が望ましい場合には、切除術が良い適応である⁸。関節内の静脈奇形である滑膜血管腫については、周囲の健常組織も含めて完全に切除をめざすことが一般的だが、病変の部位や広がりによっては関節鏡視下での施行も検討されている⁹。

また手指病変のように硬化療法の合併症リスクの高い部位においても切除が有用であるが、安易な部分切除や凝固障害を伴う病変では大量出血につながるため注意が必要である。びまん性病変の部分切除においては切除辺縁の全周性結紮により出血量を減少しうるが、残存病変の再増大をきたすこともあるため、硬化療法との併用など複合的な治療を検討することも必要である⁷。

特に巨大病変の場合は、LIC を伴うことが多いため、侵襲的治療の前に血液凝固検査（血小板数、フィブリノーゲン、D-dimer）をチェックする。また過去に、静脈奇形に伴った LIC がカサバハ・メリット現象（症候群）と診断され、放射線照射されていたケースもあったが、合併症が多いばかりか血管奇形には有効ではないため、絶対に避けるべきである。

B: 動静脈奇形

本疾患は初期には症状が軽くても、経年的に症状が進行することが多く、思春期や妊娠などによるホルモン変化、外傷などの物理的要因が増悪因子とされており、長期的なフォローが重要である¹。進行に伴い、持続性疼痛、皮膚潰瘍、出血、感染、壊死などの他、手指・足趾の虚血障害や、難治性潰瘍、骨関節の変形・萎縮による運動機能障害などを来す。保存療法その他、血管内治療、外科的治療などがあり、部位や症状に応じて選択する。侵襲的治療の適応や時期には一定の見解がないが、進行例では根治が困難となり再発しやすい¹⁰。

保存療法である弾性ストッキングを用いた圧迫療法は、シャント量増加や病変進行を抑制する可能性がある¹。また疼痛に対し非ステロイド性抗炎症薬が使用されるが、高度の疼痛の場合はオピオイド系鎮痛薬も考慮される。

血管内治療(血管塞栓術や硬化療法)は血行動態や血管構築に応じて、様々な塞栓物質や硬化剤を用いて行われる¹⁾。限局性病変に対する外科的切除術は根治性が高いが、広範囲に浸潤する巨大なびまん性病変では、多量の筋肉組織の切除や神経損傷による合併症や、植皮や皮弁による再建が必要となるため、慎重に適応を検討する。部分切除の場合は、かえって病変を増大させることもある。また病変より近位での栄養血管の結紮や永久塞栓は、再発時のIVR治療を困難にしてしまうのですべきでない。

C: リンパ管奇形（リンパ管腫）

リンパ管奇形は病変部位により、様々な症状、機能障害を生じ、主に腫瘍形成による醜形、変形その他、内部の出血、感染や皮膚病変からのリンパ漏などがある。主な治療は外科的切除、硬化療法、薬物療法であるが、ガイドラインでは、治療の選択は一律には決められず、病変の部位やサイズ、機能障害の程度、外観、疼痛などの症状、その緊急性等に応じて症例毎に検討することが必要であるとされている¹⁾。

硬化療法は第一に選択される治療法であり、国内ではOK432（商品名：ピシバニール）が保険適応となっているが、嚢胞径の小さい海綿状（ミクロシスティック）リンパ管奇形に対しては効果が得られにくいとされている¹²⁾。また外科的切除もよく行われ、体幹や四肢の体表にある限局したリンパ管奇形に対しては、外科的切除が良い適応である。周辺の正常組織を巻き込むような病変は術後に機能的、整容的問題を残すことがあり、部分摘出とならざるを得ない症例も存在する。また切除断端からのリンパ漏が持続する場合もあり、注意が必要である¹⁾。

薬物療法はこれまで摘出困難例などに対し、様々な治療が試みられており、漢方薬(越婢加朮湯、黄耆建中湯)による治療報告などがある¹³⁾。また近年、mTOR阻害剤であるシロリムスが病変縮小や症状の改善などに高い有効性があるという報告が多数あり、注目されている¹⁴⁾。本邦では2021年9月に難治性リンパ管疾患に対するシロリムス（商品名：ラパリムス）の保険適応が認められた¹⁵⁾。新たな治療選択肢として今後徐々に一般化すると考えられるが、特有の副作用を認めることと、従来行われている手術・硬化療法との効果比較や併用療法の検討は皆無の状態であり、今後適応を慎重に検討しながら臨床研究を進めていく必要があることは注意を要する¹⁾。

参考文献

1. 血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管奇形・リンパ管腫症診療ガイドライン 2022
2. Rikihisa N, Akita S, Osuga K, Mimura H, Yuzuriha S, Sasaki S. Evaluation of pain

- incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2020;8(2):244-250.
3. Alomari AI, Spencer SA, Arnold RW, et al. Fibro-adipose vascular anomaly: clinical-radiologic-pathologic features of a newly delineated disorder of the extremity. *J Pediatr Orthop*. 2014;34(1):109-117.
 4. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, Delgado-Almandoz JA, English J, Gandhi CD, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jun;9(6):611-617.
 5. Domp Martin A, Vikkula M, Boon LM. Venous malformation: update on aetiopathogenesis, diagnosis and management. *Phlebology*. 2010;25(5):224-35.
 6. Budge EJ, Khalil Allam MA, Mechie I, Scully M, Agu O, Lim CS. Venous malformations: Coagulopathy control and treatment methods. *Phlebology*. 2021;36(5):361-374.
 7. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg*. 2005;32(1):99-116, ix.
 8. Steiner F, FitzJohn T, Tan ST. Surgical treatment for venous malformation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013;66(12):1741-9.
 9. Johnson JN, Shaughnessy WJ, Stans AA, et al. Management of knee arthropathy in patients with vascular malformations. *J Pediatr Orthop*. 2009;29(4):380-384.
 10. Liu AS, Mulliken JB, Zurakowski D, et al. Extracranial arteriovenous malformations: natural progression and recurrence after treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1185-94.
 11. Lee BB, et al. Consensus Document of the International Union of Angiology (IUA)-2013. Current concept on the management of arterio-venous malformations. *Int Angiol*. 2013;32:9-36.
 12. Ogita S, et al. OK-432 therapy in 64 patients with lymphangioma. *J Pediatr Surg*. 1994;29(6):784-5.
 13. Hashizume N, et al. Clinical Efficacy of Herbal Medicine for Pediatric Lymphatic Malformations: A Pilot Study. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(2):191-5.
 14. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol*. 2018 Aug;16(4):330-339.
 15. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):141.