

症例報告

全身照射に起因すると考えられた多発骨異形成の1例

岡本礼子, 宮崎 治, 西村 玄¹⁾, 北村正幸, 正木英一, 塩田曜子²⁾, 熊谷昌明²⁾

国立成育医療センター 放射線診療部, 東京都立清瀬小児病院 診療放射線科¹⁾

国立成育医療センター 第1専門診療部 血液科²⁾

Total body irradiation induced multiple bone dysplasia : A case report

Reiko Okamoto, Osamu Miyazaki, Gen Nishimura¹⁾, Masayuki Kitamura
Hidekazu Masaki, Yoko Shioda²⁾, Masa-aki Kumagai²⁾

Department of Radiology, National Center for Child Health and Development

Department of Radiology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital¹⁾

Department of Hematology, National Center for Child Health and Development²⁾

Abstract We report a case of a 7-year-old boy who was a long-term survivor of stage IV neuroblastoma with a history of total body irradiation (TBI) and autologous bone marrow transplantation (ABMT) during the previous 3 years. He underwent a skeletal survey for evaluation of knee pain. A variety of bony abnormalities were demonstrated such as osteochondroma, epiphyseal and metaphyseal dysplasia, and numerous vertical metaphyseal striations. This constellation of unusual bony changes reminded us of skeletal dysplasia. After some diagnostic confusion, we finally diagnosed TBI-induced systemic bone changes. Awareness of these systemic bone changes helped to preclude diagnostic confusion and unnecessary workups.

Keywords Total body irradiation, Bone dysplasia, Plain radiographs, Osteochondroma, Neuroblastoma

はじめに

神経芽腫の治療のため、全身照射 (total body irradiation, 以下TBI) および自家骨髄移植を行い、その3年後に多発性の骨異形成を認めた症例を経験したので報告する。

症例

症例：7歳、男児

主訴：膝関節痛

既往歴：3歳時に左副腎原発の神経芽細胞腫 stage IV Bと診断され、化学療法 (cisplatin, cyclophosphamide, pirarubicin, vincristine), 原発巣の摘出術, 局所照射〔術中照射 10Gy + 外照射 (術

原稿受付日：2008年8月27日, 最終受付日：2008年10月15日

別刷請求先：〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター 放射線診療部 岡本礼子

中照射野外に対して) 20Gy) を行った。4歳時に、前処置〔大量化学療法 (high MEC ; carboplatin, etoposide, melphalan), TBI (12Gy/6回/3日)〕後に自家骨髄移植を行った。その後は、完全寛解状態で外来にて経過観察中であった。

現病歴：数ヵ月前から続く両側膝関節痛を認めるため、精査目的に膝関節の単純X線撮影を行った。

膝関節単純X線撮影 (Fig.1)：左大腿骨の遠位骨幹に外骨腫を認めた (矢印)。また両側の大腿骨遠位の骨端核と両側脛骨近位の骨端核は辺縁が不整で、内部には不規則な骨吸収像を認めた。さらに両側の大腿骨・脛骨ともに骨幹端に垂直な高吸収

の線条影を認めた。以上より、原疾患の骨転移や未知の骨系統疾患などを疑い、その後全身骨のX線撮影を行った。

骨盤部単純X線撮影にて、両側大腿骨頭の扁平化および骨硬化像を認めた (Fig.2)。手関節単純X線撮影では、両側橈骨遠位の骨端核は辺縁不整で、骨端核の異形成が疑われた (Fig.3)。足関節単純X線撮影では、脛骨の遠位骨端核に、同様の異形成を認めた (Fig.4)。以上の全身骨サーベイより、外骨腫および全身に多発する骨端・骨幹端の異形成を認めることが判明した。

これらの多発する骨の異常所見の成因とし、原疾患 (神経芽腫) の多発骨転移、染色体異常などの



Fig.1

Frontal radiographs of both knee joints

Radiographs of the knee show osteochondroma in the distal third of the femur (arrow), epimetaphyseal deformity, epiphyseal irregularity, and minimal opaque vertical metaphyseal striations in the juxtaepiphyseal portions of the distal femur and proximal tibia.



Fig.2

Frontal radiograph of pelvis

Radiograph of pelvis shows deformities of the heads of the femur and osteochondroma at the left proximal metaphysis (arrow). Note small sclerotic and partially fragmented femoral heads.



Fig.3 Frontal radiographs of both wrist joints
Radiographs of the wrist showed epiphyseal deformities at the distal end of the radius. The epiphyses are irregular and sclerotic.



Fig.4 Frontal radiograph of right ankle joint
Radiograph of the right ankle joint shows epiphyseal deformities of the distal tibia and fibula.

遺伝疾患や骨系統疾患の合併、化学療法の副作用、放射線治療（局所照射やTBI）の副作用などが鑑別診断として考えられた。

まず原疾患の多発骨転移に関してはその後の症状やレントゲン所見に悪化がないことや、VMA・HVA・NSEなどの腫瘍マーカーの上昇がないことから否定的と思われた。次に遺伝疾患や骨系統疾患に関しては、神経芽腫治療開始時期（3歳）の骨転移検索目的で行われた過去の全身骨撮影と今回

の撮影を比較した。治療開始時に撮影された両側膝関節正面撮影では、今回認めた外骨腫や骨端核の変形は認めなかった（Fig.5a）。同様に骨盤部や足関節撮影も治療開始時には骨の変形を認めなかった（Fig.5b, c）。このことから、神経芽腫の治療前の骨は正常であり、遺伝疾患や骨系統疾患がもともと存在していた可能性は低いと考えた。化学療法の副作用に関しては、患児の神経芽腫に使用した化学療法と骨異形成の関係を示唆する過去の知見や報告を見つけることができなかった。局所照射の副作用については、左副腎周囲の外照射が行われており、照射部位に骨の異形成が生じる可能性はあると思われたが、全身に多発する骨異形成の説明はできないと考えた。以上より、TBIによる副作用として全身の骨異形成が出現したのではないかと最終的に診断した。

その後、X脚の進行および外骨腫による圧痛のため、10歳時に両側大腿骨遠位の骨端線閉鎖術および左大腿骨遠位の外骨腫摘出術が施行された。

考 察

放射線被ばくによる骨成長への影響については、成長軟骨板にある細胞分裂中の軟骨芽細胞が最も感受性が高いといわれている¹⁾。照射線量が、教科書の記載では20Gy以上なら軟骨成長板に何らかの影響が出るといわれ、骨幹端のflaringなどが生じるとされているが、10Gy以下なら骨には影響



Fig.5
Radiographs of the patient at 3 years when he was diagnosed with neuroblastoma. Before the treatment, he underwent skeletal survey for evaluation of bone metastasis. There was no deformity or specific abnormality on frontal radiographs of knee joint (a), pelvis (b), and ankle joint (c).

が認めないと認識されている¹⁾。TBIの多くは12Gyで行われているが、一般的に低線量率（体幹部中央にて5～15cGy/分）にて、2Gy/回で、1日2回法にて施行されている。照射線量は晩期合併症の観点からみると通常分割照射法にての12Gy相当以下と考えられている²⁾。そのため、現在までTBIによる骨の影響はほとんどないと考えられてきた。しかし、TBIと骨異形成の関連を報告した論文が過去に散見される^{3～5)}。Fletcherらは、白血病の治療のためTBI施行後、長期生存している10例のうち9例に骨異形成を認めたと報告している³⁾。これらの症例では外骨腫、骨端・骨幹端の異形成、大腿骨頭すべり症が認められたと記載されているが、当院で経験した症例の単純写真ときわめて類似している。また照射時期が低年齢ほど骨異形成の頻度が高いとも報告している。さらにTBIと外骨腫に関する報告は最近多く、Taitzらは、5歳未満で治療を受けた患児の24%に外骨腫が出現すると報告している⁴⁾。また外骨腫は多発することもあるが、悪性ではなくすべて良性であったと述べている⁴⁾。これらのTBIによる骨異形成は、悪性腫瘍の治療が進歩し、長期生存例の増加に伴い分かってきたことと思われる。今回検討したことから、局所照射に比べ低い線量であるTBIであっても、長期的には全身骨への影響が起こりうること、そのX線の所見としては外骨腫、骨端・骨幹端の異形成が起こりうることを示唆された。悪性腫瘍のフォロー中の患者に新たな骨変化が生じると骨転移を鑑別診断に挙げるが、TBIによる骨の良性の変化も起こりうることを念頭に置き、安易に侵襲的な検査を行うべきではない。

今回の症例では進行性のX脚に対し骨端線閉鎖術が施行されたが、その他文献的には大腿骨頭すべり症の合併も報告されている³⁾。TBIによる骨の良性の変化であっても、整形外科的に早期発見・治療が必要な病態も起こりうると思われた。

まとめ

TBIに起因する多発骨異形成が疑われた1例を報告した。過去にTBIの治療を受けた患児には、全身の骨端・骨幹端に骨系統疾患様の骨異形成や外骨腫が起こりうる可能性がある。

本論文の要旨は第42回日本小児放射線学会(2006年、東京)で発表した。

●文献

- 1) Donaldson SS : Effects of irradiation on skeletal growth and development. Late effects of treatment for childhood cancer. Wiley-Liss Inc, 1992, p63-70.
- 2) 茂松直之, 伊藤久夫, 久保敦司, 他 : 多分割照射法の落とし穴 - 回復時間の影響に関する理論的考察 -. 日本医学放射線学会雑誌 1996 ; 56 : 599-604.
- 3) Fletcher BD, Corm DB, Krance RA, et al : Radiation-induced bone abnormalities after bone marrow transplantation for childhood leukemia. Radiology 1994 ; 191 : 231-235.
- 4) Taitz J, Cohn RJ, White L, et al : Osteochondroma after total body irradiation : an age-related complication. Pediatr Blood Cancer 2004 ; 42 : 225-229.
- 5) Harper GD, Dicks-Mireaux C, Leiper AD : Total body irradiation-induced osteochondromata. J Pediatr Orthop 1998 ; 18 : 356-358.