

化学療法後に生じた小児疲労骨折の2例

長野県立こども病院整形外科

松原光宏・藤岡文夫

要旨 小児悪性腫瘍患者の化学療法後に疼痛を訴え、単純X線で骨膜反応を認めた場合、骨転移を確認するために生検術が行われることが多い。今回、生検術は行わず単純X線で経過観察し、疲労骨折と診断した症例について検討したので報告する。症例1は6歳、女児。左大腿骨遠位疲労骨折例。原疾患は横紋筋肉腫であった。症例2は6歳、女児。右胫骨近位疲労骨折例。原疾患は神経芽細胞腫であった。症例1, 2ともに化学療法、放射線療法を行った。症例1は治療終了後1.5か月、症例2は治療終了後7か月に外傷歴なく疼痛が出現し同部位に一層の骨膜反応を認めた。治療は運動制限のみで数回の単純X線写真で経過観察した。疼痛は症状出現から約4週間で消失し、新たな骨膜反応や骨破壊像は認めなかったことから疲労骨折と診断した。化学療法後に疼痛を訴え、単純X線像で骨膜反応を認めた場合、疲労骨折も念頭におき対応すべきである。

はじめに

小児悪性腫瘍患者の化学療法後に疼痛を訴え、単純X線像で同部位に骨膜反応を認めた場合、骨転移を鑑別するために骨生検術が行われることが多い。今回、骨生検術は行わず単純X線像で経過観察し、疲労骨折と診断した症例について検討したので報告する。

症例

症例1 : 6歳, 女児

主訴 : 左大腿遠位内側部痛

原疾患 : 横紋筋肉腫(原発: 右腸腰筋, 右尿管)

現病歴 : 2005年3月30日横紋筋肉腫と診断され、化学療法、放射線療法を開始した。2006年3月18日治療は終了した。入院期間は206日、その間のベッド上安静期間(骨髄抑制によるアイソレーター内期間)は57日であった。2006年5月1日頃(治療終了後1か月半)から外傷歴なく左大腿

遠位内側部に疼痛が出現した。症状は次第に増悪し5月17日当科受診となった。

現症 : 左逃避性跛行を認めた。左大腿遠位内側部に軽度膨隆を認めたが、発赤、熱感、圧痛は認めなかった。

画像所見 : 初診時単純X線像で大腿骨遠位内側に一層の骨膜反応を認めた。MRIはT1, T2強調像ともに低信号、脂肪抑制像で高信号の病変を同部位に認めた(図1)。造影MRIでは腫瘍性病変は認めなかった。

経過 : 治療は飛んだり跳ねたりしないといった運動制限のみで経過観察した。初診時から12日後、疼痛は消失し、骨皮質の断裂とこれに一致して仮骨の膨隆を認めた。6週間後、仮骨の膨隆は減少した。骨皮質は1年後には正常の厚さに戻った。また新たな骨膜反応や骨梁の破壊像は認めなかった(図2)。

症例2 : 6歳, 女児

主訴 : 右下腿近位内側部痛

Key words : stress fracture(疲労骨折), chemotherapy(化学療法), children(小児)

連絡先 : 〒399-8288 長野県安曇野市豊科3100 長野県立こども病院整形外科 松原光宏 電話(0263)73-6700

受付日 : 平成21年2月23日

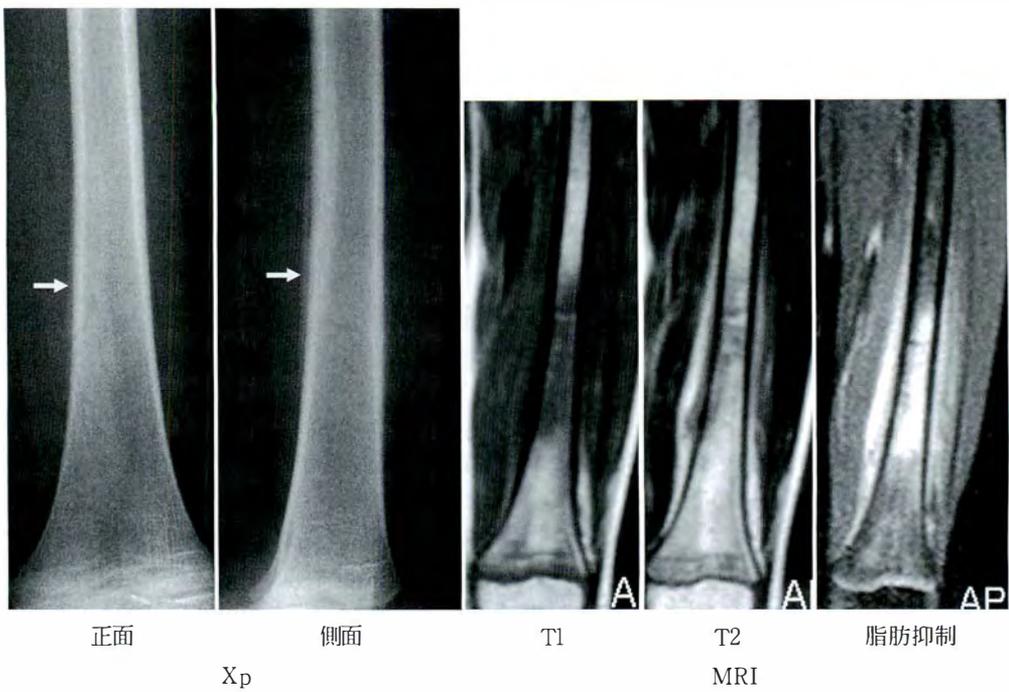


図 1. 症例 1：初診時単純 X 線，MRI 像

大腿骨遠位内側に一層の骨膜反応を認めた。MRI 像は T1，T2 強調像ともに低信号，脂肪抑制像で高信号の病変を同部位に認めた。

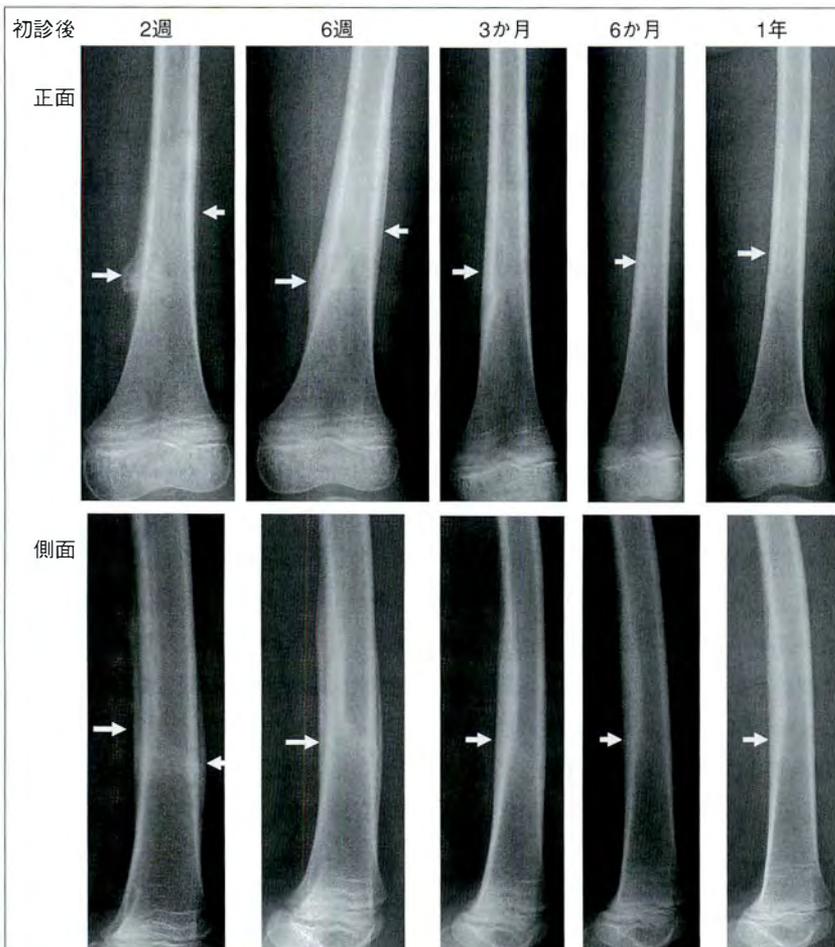


図 2.

症例 1

単純 X 線像の経時的変化

初診時から 2 週間後，骨皮質の断裂部に一致して仮骨の膨隆を認めた。

6 週間後，仮骨の膨隆は減少した。

1 年後，骨皮質は正常の厚さに戻った。

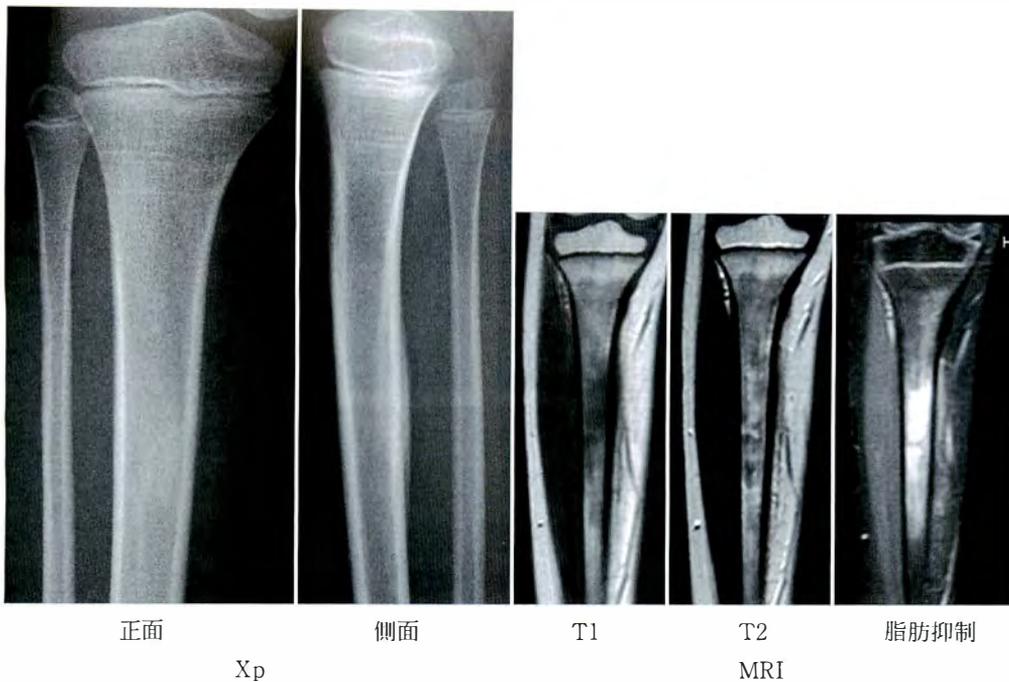


図 3. 症例 2: 初診時単純 X 線, MRI 像

右脛骨近位内側・後方に一層の骨膜反応を認めた。MRI 像は T1 強調像で低信号, T2 強調像で低～等信号, 脂肪抑制像で高信号の病変を同部位に認めた。

原疾患: 神経芽細胞腫(原発: 左副腎)

現病歴: 2006 年 9 月 4 日神経芽細胞腫と診断され, 化学療法, 放射線療法を開始した。2007 年 11 月 2 日治療は終了した。入院期間は 365 日, その間のベッド上安静期間(骨髄抑制によるアイソレーター内期間)は 106 日であった。2008 年 6 月 7 日(治療終了後 7 か月), オリエンテーリングで 3 Km を歩行後, 右下腿近位内側部に疼痛が出現した。症状が改善しないため 6 月 24 日当科受診となった。

現 症: 右逃避性跛行を認めた。右脛骨近位内側から後方に 5 cm 大の骨軸に沿った膨隆と圧痛を認めたが, 発赤, 熱感は認めなかった。

画像所見: 初診時単純 X 線像で右脛骨近位内側後方に一層の骨膜反応を認めた。MRI は T1 強調像で低信号, T2 強調像で低～等信号, 脂肪抑制像で高信号の病変を同部位に認めた(図 3)。MIBG シンチで異常集積は認めなかった。

経 過: 治療は登下校は送迎とし, 体育は休むといった運動制限のみで経過観察した。初診時から 15 日後, 右下腿近位内側部痛は消失し一層の均一な骨膜反応を認めた(図 4)。骨皮質の肥厚は

4 か月以降減少し, 新たな骨膜反応や骨梁の破壊像は認めなかった。

考 察

化学療法による骨の脆弱性が報告されており⁸⁾, Lowry たちは化学療法後の無症候性骨折は, 骨シンチグラフィーで約 25% 認めたと報告している⁵⁾。今回当院での化学療法後の小児疲労骨折の発生率は 0.9% (当院小児科で 15 年間に化学療法を受けた 228 例中 2 例)であった。

特に化学療法後に疼痛を訴え, 単純 X 線像で同部位に骨膜反応を認めた場合, 悪性腫瘍の骨転移との鑑別が必要で, 骨生検が行われることが多い。しかし症状が改善傾向にあり, 骨軸に沿った平行型の骨膜反応で不整に重ならない場合は疲労骨折の可能性⁴⁾がある。

疲労骨折は, 初診時単純 X 線像で陽性所見を呈する割合は 71% で, 29% は陰性であると報告されている⁶⁾。症状出現から 2 週間後, 単純 X 線像で骨膜反応と骨髄内の帯状硬化像が出現し, 骨皮質が肥厚する。また症状は経時的に改善する。悪性腫瘍の骨転移の場合, 初期の単純 X 線像は疲

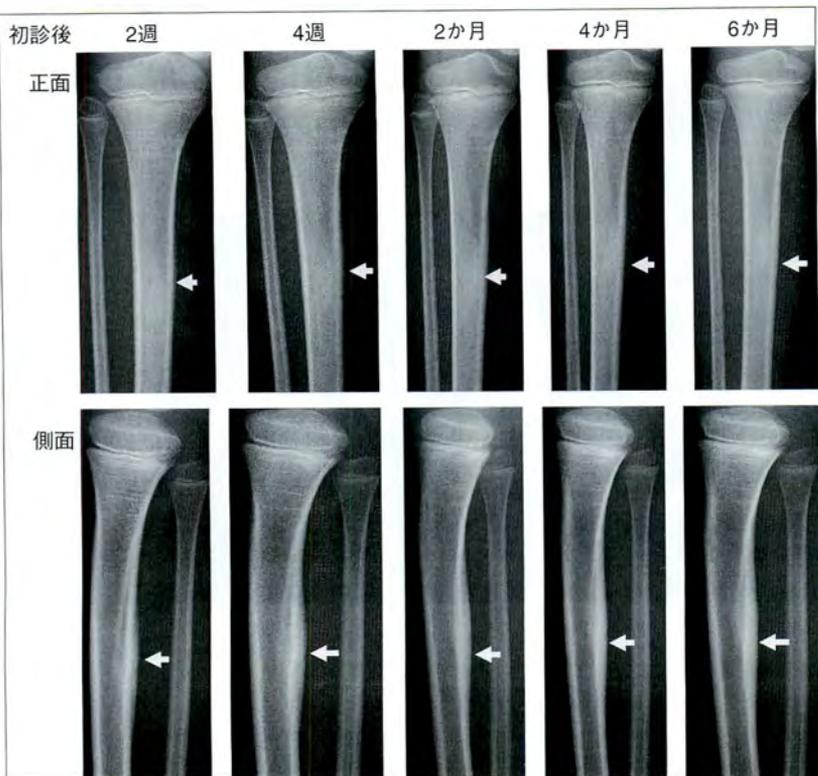


図 4.
症例 2：単純 X 線像の経時的変化
初診時から 2 週間後、一層の均一で
明瞭な骨膜反応を認めた。骨皮質の
肥厚は 4 か月までは均一であった
が、その後減少を認めた。

表 1. 症例 1, 2 の比較

	症例 1	症例 2
外傷歴	-	-
症状出現から初診までの期間(週)	2.3	2.4
初診時 Xp 骨膜反応	+	+
治療	運動 制限	運動 制限
症状出現から消失までの期間 (週)	4.0	4.6
a : 入院期間 (日)	206	365
b : ベッド上安静期間(アイソレー ター) (無菌状態) (日)	57	106
b/a × 100 (%)	30	29

表 3. 症例 1, 2 で使用した抗癌剤

		症例 1	症例 2
抗癌剤	Adriamycin	○ 200 mg/m ²	—
	Cyclophosphamide	○ 6000 mg/m ²	○ 8.8 mg/m ²
	Vincristine	○ 7.5 mg/m ²	○ 6.0 mg/m ²
	Actinomycin D	—	○ 0.225 mg/kg
	Cisplatin	○ 450 mg/m ²	—
	Etoposide	○ 800 mg/m ²	—
	Carboplatin	○ 1600 mg/m ²	—
	Melplalan	○ 180 mg/m ²	—

表 2. ベッド上安静期間の比較

	症例 1, 2	対象(226 例)
a : 入院期間 (日)	285 (206~365)	609 (228~866)
b : ベッド上安静期間 (日) (無菌状態 : アイソレー ター)	81 (57~106)	75 (24~150)
b/a × 100 (%)	29.5 (29.0~30.0)	12.6 (4.3~20.6)

疲労骨折と同様の骨膜反応を認めるが、経時的に骨破壊像が出現する。

今回の 2 症例はともに外傷歴はなく、症状出現から約 4 週間で疼痛が消失した。また症状出現から初診までに 2 週間以上経過しており、初診時単純 X 線像で薄い一層の均一な骨膜反応を認めた(表 1)。続いて、仮骨形成が進み骨皮質は経時的に肥厚したが、その後その肥厚は減少に転じ正常の厚さに戻った。さらに新たな骨膜反応像や骨梁の破壊像を認めなかったことから、悪性腫瘍の骨転移でなく疲労骨折と診断した。

疲労骨折を起こした症例 1, 2 は、骨折を起こさなかった対象群、226 例と比較し、入院期間は平

均 285 日間と短期であったが入院期間中のベッド上安静期間(アイソレーター内)の割合が、29.5%と高値であった(表 2)。また症例 1, 2 で原疾患の治療に使用した抗癌剤(表 3)、特に adriamycin と cyclophosphamid には骨形成抑制作用や osteopenia を引き起こすと報告されており³⁾、入院中のベッド上安静期間の割合と抗癌剤の使用が骨の脆弱性に関与していると思われる。

Holzer らは小児期に化学療法を受けた長期生存者の調査で骨粗鬆症を 20.8%、骨減少症を 43.8%に認めたと報告している²⁾。小児期に化学療法を受けた患者はその後、長期にわたり低骨密度が続くと考えられる。したがって症例 1, 2 の化学療法終了後から症状出現までの期間が 1 か月半、7 か月と数か月の差を認めたが、ともに低骨密度の状態であったと考えられる。

現在、疲労骨折の概念についてはいくつかの報告がある。Resnick は疲労骨折(stress fracture)を、正常な骨に生じた骨折 fatigue stress fracture と全身の骨がもろい状態で生じた骨折 insufficiency stress fracture に分類している¹⁾。Pentecost らは疲労骨折を、正常な強度を持つ骨に異常な外力が加わり起こった骨折 fatigue stress fracture と強度が減弱した骨に生理的外力が加わって起こった骨折 insufficiency stress fracture、腫瘍により弱くなった骨に起こった骨折 pathological fracture に分類している⁷⁾。今回の症例 1, 2 の疲労骨折はベッド上安静期間の割合が高いことと、抗癌剤の使用による骨の脆弱性が原因で起こった insufficiency stress fracture に相当すると考えられる。

まとめ

1) 小児悪性腫瘍患者の化学療法後に、疲労骨

折と診断した 2 症例について報告した。

2) 2 症例とも症状は短期間に改善し、骨膜反応は一層の均一なもので、骨破壊像を認めなかったことから疲労骨折と診断した。

3) 2 症例とも insufficiency stress fracture に分類される。Insufficiency stress fracture の脆弱性の原因はベッド上安静期間の割合が高いこと、抗癌剤による osteopenia 等が考えられる。

4) 化学療法後に疼痛を訴え、単純 X 線で同部位に骨膜反応を認めた場合、疲労骨折も念頭におき、骨生検術の適応を検討すべきである。

文献

- 1) Resnick D : Diagnosis of Bone and Joint Disorders. 3rd ed., : W. B. Saunders, 2580-2603, 1995.
- 2) Holzer G, Krepler P, Koschat MA et al : Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. J Bone Joint Surg Br 85 : 231-237, 2003.
- 3) Pfeilschifter J, Diel IJ : Osteoporosis Due to Cancer Treatment : Pathogenesis and Management. J Clin Oncol 18(7) : 1570-1593, 2000.
- 4) 小山内俊久, 石川 朗, 土屋登嗣ほか : 両上腕骨に脆弱性骨折を生じた小児大腿骨肉腫の 1 例. 臨整外 39(10) : 1355-1358, 2004.
- 5) lowry PA, Carstens MC : Occult trauma mimicking metastases on bone scans in pediatric oncology patients. Pediatr Radiol 27 : 114-118, 1997.
- 6) 守屋秀繁 : 整形外科診療実践ガイド. 文光堂, 1095-1100, 2006.
- 7) Pentecost RL, Murray RA, Brindley HH et al : Fatigue, insufficiency, and pathologic fractures. JAMA 187 : 1001-1004, 1964.
- 8) Pfeilschifter J, Diel IJ : Osteoporosis due to cancer treatment ; pathogenesis and management. J Clin Oncol 18 : 1570-1593, 2000.

Abstract

Stress Fracture after Chemotherapy in Children : Report of Two Cases

Mitsuhiro Matsubara, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Nagano Children's Hospital

Generally in cases presenting pain while being treated with chemotherapy for a malignant tumor, and where plain radiographs suggest a periosteal reaction, then bone biopsy is performed to determine any bone metastasis. Here we report two cases of a stress fracture in children undergoing chemotherapy without bone biopsy. Case 1 was of a 6-year-old girl with rhabdomyosarcoma that developed pain without trauma after 1.5 months of chemotherapy, and subsequent plain radiographs showed a stress fracture in the left distal femur. The other case was of a 6-year-old girl with neuroblastoma that developed pain without trauma at 7 months after starting chemotherapy when plain radiographs showed a stress fracture in the right proximal tibia. Both cases had received no bone biopsy. In each case, the plain radiographs showed thin single-layer periosteal reaction at the fracture site. Follow-up plain radiographs showed no other periosteal reaction and no destruction in bone, and the fracture healed spontaneously by 4 weeks later with relief from pain. When a patient presents pain without trauma during chemotherapy, and plain radiographs suggest a periosteal reaction, then stress fracture should be suspected.