

小児の肝性骨異栄養症に伴う骨折

大 矢 昭 仁¹⁾・関 敦 仁²⁾・鳥 居 暁 子²⁾
畑 亮 輔²⁾・谷 村 絵 里²⁾・福 岡 昌 利²⁾
日下部 浩²⁾・高 山 真一郎²⁾・宮 寄 治³⁾

1) 独立行政法人国立病院機構村山医療センター 整形外科

2) 国立成育医療研究センター 整形外科

3) 国立成育医療研究センター 放射線科

要 旨 【目的】肝疾患に伴う骨病変である肝性骨異栄養症は、小児においてはまだ十分に認識されていない。そこで、小児肝疾患に伴う骨折の特徴を調査した。【対象と方法】肝臓手術を受け、四肢に骨折を認めた7例(男児2例, 女児5例)を対象に、患者背景、骨折の時期、部位、発見の契機、治療法、血液検査値を調査した。また、少なくとも両側下肢単純X線を撮影し得た男児2例, 女児4例で不顕性骨折の有無を調査した。【結果】患者背景は胆道閉鎖症に対する肝移植6例, 肝芽腫に対する肝腫瘍切除1例で、手術時年齢は5か月から1歳5か月(平均10.7か月)だった。全例で手術前後1か月間に、大腿骨遠位部の骨折を認め、不動、疼痛、腫脹のほか、発熱や炎症反応などから診断に至っていた。血液検査では、多発骨折を認めた群は、血小板が低かった。【考察】小児肝疾患においても、肝性骨異栄養症に留意し、骨折予防に努めることが重要である。

はじめに

1956年に Atkinson ら¹⁾が胆汁うっ滞症患者の骨病変について報告して以降、慢性肝疾患では高頻度に骨粗鬆症が合併し、肝性骨異栄養症(hepatic osteodystrophy)として知られるようになった。しかしながら、小児において肝疾患に伴う骨折は十分に認識されているとは言い難い。今回、おもに肝臓移植後に病的骨折を発症した乳幼児症例を経験したため、その特徴について検討し報告する。

対象と方法

肝移植や肝腫瘍切除の既往があり、四肢に病的骨折を認めた患者7例(男児2例, 女児5例)を対象とし、原疾患、手術内容、骨折発覚時の年齢、

骨折発覚の契機、骨折部位、骨折の治療法、手術前の血液検査値を調査した。このうち少なくとも両側下肢の単純X線を撮影し得た男児2例, 女児4例における他部位の骨折の有無についても調査した。

結 果

患者背景としては、胆道閉鎖症が6例, 肝芽腫が1例であった。胆道閉鎖症に対しては全例に生体肝移植が行われていたが、そのうち1例は脳死肝移植による再手術が行われていた。また、肝芽腫の1例に対しては肝腫瘍切除が行われていた。手術時年齢は5か月から1歳5か月(平均10.7か月)で、全例が手術前後1か月間の間に骨折が発覚しており、このときの年齢は6か月から1歳6か月(平均11.3か月)であった。骨折発見の契機

Key words : hepatic osteodystrophy(肝性骨異栄養症), children(小児), fracture(骨折)

連絡先 : 〒 208-0011 東京都武蔵村山市学園 2-37-1 村山医療センター 大矢昭仁 電話(042)561-1221

受付日 : 2014年5月21日

表 1. 患者背景および骨折発覚時の状況

症例	性別	原疾患	治療(年齢)	骨折時年齢	発見の契機
1	F	胆道閉鎖症	生体肝移植(5M)	6M	下肢が腫れている, 動かさない
2	F	胆道閉鎖症	生体肝移植(8M)	7M	おむつ交換で泣く, 下肢腫脹, 感染疑う
3	F	胆道閉鎖症	生体肝移植(8M)	9M	下肢を動かさない, 痛がる
4	F	胆道閉鎖症	生体肝移植(8M) 脳死肝移植(10M)	11M	ALP 上昇, 大腿腫脹, 痛がる
5	F	胆道閉鎖症	生体肝移植(11M)	1Y0M	下肢を動かさない, 痛がる
6	M	胆道閉鎖症	生体肝移植(1Y4M)	1Y4M	上肢を動かさない, 下肢のむくみ
7	M	肝芽腫	肝腫瘍切除(1Y5M)	1Y6M	発熱, 開排制限, 感染疑う

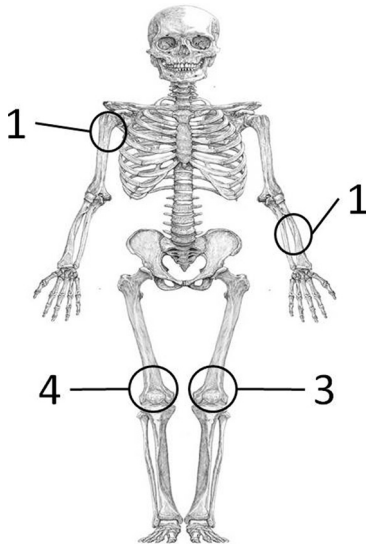


図 1. 骨折発覚時の受傷部位

全例において大腿骨遠位部の骨折を認めた。1例は同時に上腕および前腕にも骨折を認めた。

としては、動かさない、おむつ交換時に下肢を痛がる、四肢が腫れている等の異常に保護者や医療者が気づき診断に至るものが典型的であったが、発熱、開排制限、血液検査での炎症反応等から小児股関節疾患や感染を疑われ、最終的に骨折の診断に至る症例も存在した(表1)。全例において大腿骨遠位部の骨折を認め、うち1例は同時に上肢の骨折も認めた(図1)。スクリーニングとして四肢の単純X線を施行すると、四肢のさまざまな部位に骨折や骨折の痕跡を認めた(図2)。年齢が低く活動性の低いもの、受傷後ある程度期間が経過していると思われるものは、そのまま安静にて経過観察し、比較的新鮮と思われるものは、外国

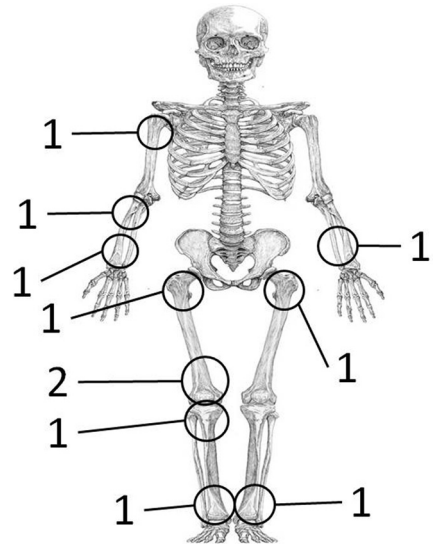


図 2. スクリーニングにより明らかになった陳旧性骨折の部位

四肢のさまざまな部位に陳旧性の骨折、骨折の痕跡を認めた。

定などの保存治療を行った。全症例で、確認されたすべての部位において、骨癒合が得られていた。肝臓手術前の血液検査では、原疾患の影響で総ビリルビン、AST、ALTの平均は正常上限を上回っており、コリンエステラーゼ、カルシウム、無機リンの平均は、正常下限を下回っていた。また、血小板が低値かつPT-INR、APTTは高値で凝固能は低下しており、肝予備能の低下が示唆された。多発骨折を認めた群と認めなかった群において各検査項目で比較すると、多発骨折を認めた群では、血小板が有意に低値であった(表2)。

表 2. 肝臓手術前の血液検査

症例		T-Bil (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP (U/l)	ChE (U/l)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	Mg (mg/dl)	血小板 (万/μl)	PT-INR	APTT (sec)
2	多発骨折 なし	10.84	231	144	1329	86	6.3	2.9	8.2	2.0	2.0	15.6	1.28	27.0
3		8.25	86	45	864	73	5.6	3.2	6.6	5.2	2.2	20.6	1.48	41.8
7		0.38	24	11	368	255	6.1	4.3	9.8	6.8	2.2	37.7	0.94	44.1
1	多発骨折 あり	10.65	148	41	2064	269	5.6	3.7	10.1	3.0	1.8	3.4	1.68	65.5
4		3.61	84	23	1114	150	4.8	3.2	9.1	3.4	2.0	3.3	1.20	36.6
6		13.49	260	118	1008	128	5.1	2.9	8.0	2.3	2.0	7.5	1.66	54.0
5	スクリーニ ングなし	5.17	95	51	1208	190	6.6	3.4	8.0	3.0	2.0	16.9	1.28	31.0
平均		7.50	133	62	1136	164	5.7	3.4	8.5	3.7	2.0	15.0	1.36	42.9

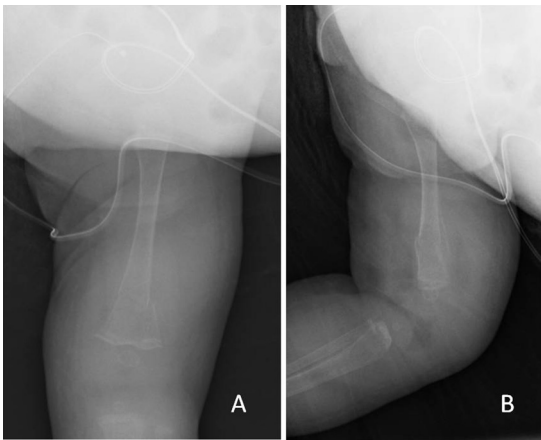


図 3. 症例 1 骨折発覚時の左大腿骨単純 X 線
A:正面像, B:側面像, 大腿骨遠位部に骨折を認めた。
すでに仮骨の形成があり, 受傷後ある程度の期間が
経過していると思われる。

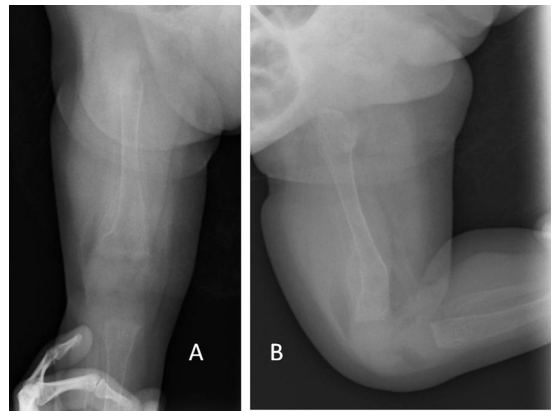


図 4. 症例 1 スクリーニングの右大腿骨単純 X 線
A:正面像, B:側面像, 大腿骨遠位部に骨折を認めた。
左と同様に仮骨の形成があり, 受傷後ある程度の期
間が経過していると思われる。

症例提示

症例 1: 手術時年齢 5 か月女児, 胆道閉鎖症に
対し生体肝移植を施行された。術後 1 か月で左下
肢が腫れていて動かさないことに気付かれた。単
純 X 線検査の結果, 大腿骨遠位部に骨折を認め
たため当科を受診した。スクリーニングとして四
肢単純 X 線を撮影すると, 両側の前腕骨, 大腿
骨, 脛骨に骨折を認めた(図 3-6)。

症例 7: 手術時年齢 1 歳 5 か月男児, 肝芽腫に
対し肝腫瘍切除術を施行された。術後 1 か月で発
熱, 炎症反応, 開排制限があり股関節あるいは大
腿部の感染が疑われた。精査の結果, 右大腿骨遠
位部の骨折と診断された。膝上までの外固定で保

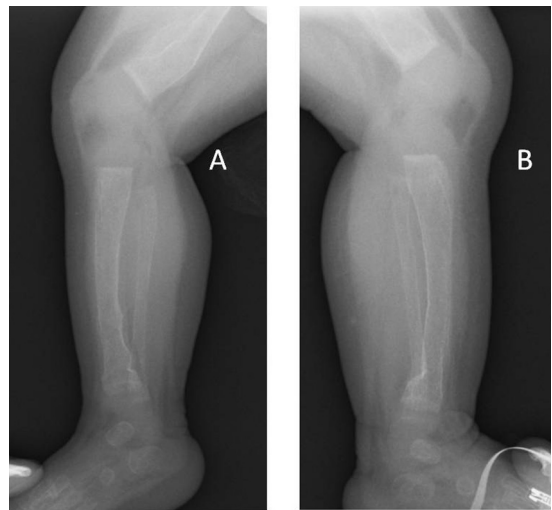


図 5. 症例 1 スクリーニングの両側下腿骨単純 X 線
側面像
A:右, B:左, 両側ともに脛骨遠位の皮質の不整を
認め, 骨折と診断した。

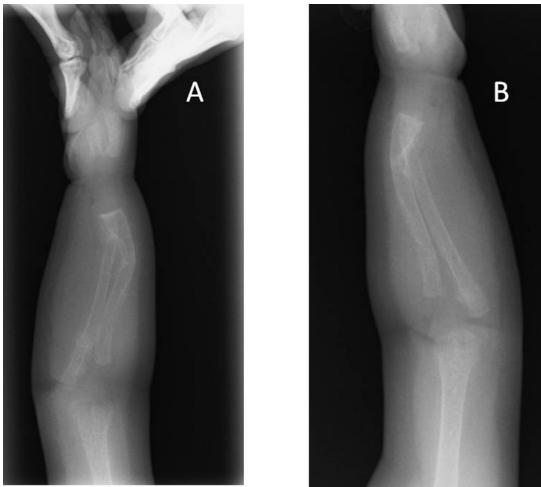


図6. 症例1 スクリーニングの両側前腕骨単純X線側面像

A: 右, B: 左, 両側ともに橈尺骨の骨折を認めた.

存在的に加療, 7か月後に骨癒合を認めた(図7).

考 察

肝性骨異栄養症の病態について, 鈴木ら⁴⁾⁵⁾はビタミンD代謝, カルシウム代謝および微量元素

素代謝の関与について述べている. 慢性肝疾患により胆汁うっ滞が起これば, 脂溶性ビタミンであるビタミンKとビタミンDの吸収が低下する. 肝機能障害による蛋白合成能低下はIGF(Insulin-like Growth Factor)-1やIGFBP(IGF Binding Protein)などの蛋白を低下させ, 低垂鉛血症と相まって骨形成が低下し, これも骨粗鬆症を招く. また, ラットの門脈体循環シャントモデルで骨塩量と骨密度の低下が証明されており, ビタミンDが肝臓での活性化を受けないことや, 炎症性サイトカインが肝初回代謝を受けないなどの機序が推測されている⁶⁾. 以上のように慢性肝疾患が骨粗鬆症を起こすメカニズムは, ささまざまな要因が複雑に絡みあっている(図8). 治療は, 成人の場合, ビタミンK製剤⁷⁾やビタミンD製剤, ビスホスホネート製剤³⁾が用いられているが, 小児では一定した見解が得られていない.

今回検討した症例は, すべて手術例であった. 骨折の特徴としては, 手術前後1か月の間に骨折を受傷していた. これは, 手術を要するほど全身

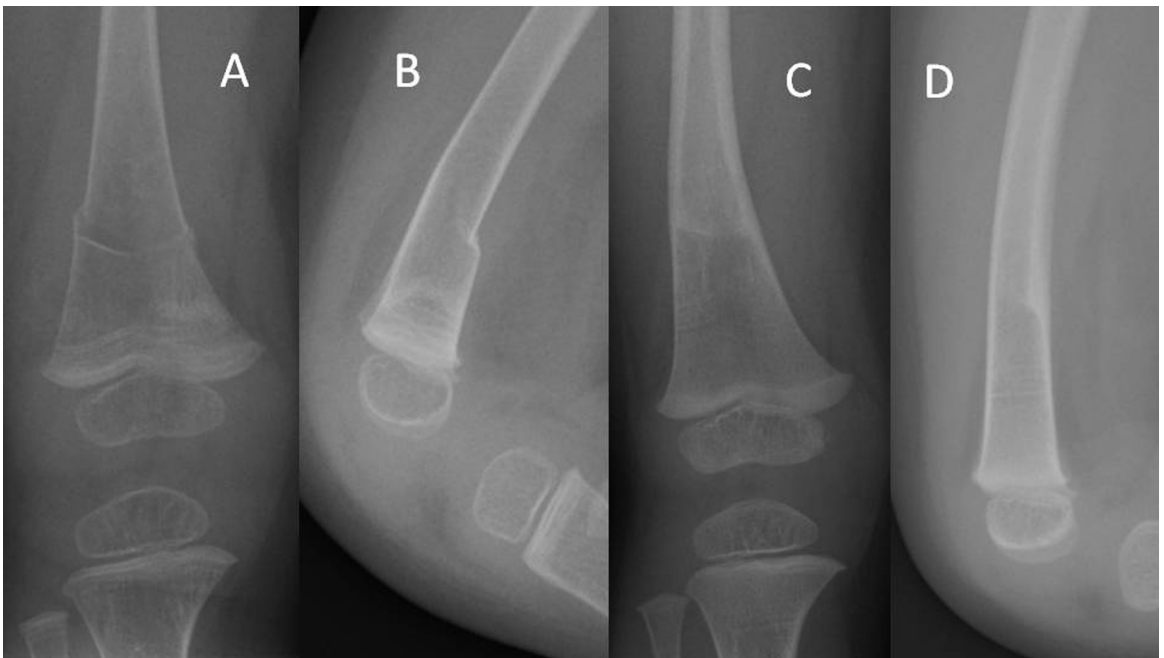


図7. 症例7 右大腿骨単純X線

A: 骨折発覚時正面像, B: 側面像, 大腿骨遠位に骨折を認めた. C: 7か月後正面像, D: 側面像, 骨癒合しリモデリングも認められた.

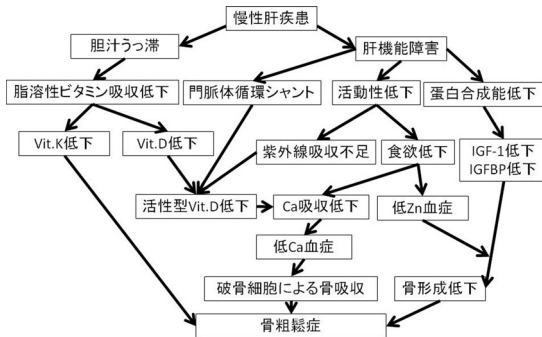


図 8. 肝性骨異栄養症の病態

状態が不良であること、手術侵襲の影響、肝移植においてはステロイドや免疫抑制剤の投与などが関与していると思われる。D'Antiga ら²⁾は肝移植を受けた小児は骨密度が低下するが、12 か月以上の経過で原疾患の改善に伴い骨密度も増加すると述べており、肝疾患の状態が悪い時期や周術期に骨折を起こさないよう配慮することが重要である。骨折の部位は大腿骨遠位部に多かったが、おむつ交換の際に他動的な開排動作が必要であり、下腿を把持して外力を加えることにより、大腿骨遠位部が骨折するものと推測された。発見のきっかけについて、多くは下肢を動かさないことや腫脹、おむつ交換時に泣くことなどで気付かれていたが、発熱、発赤、血液検査での異常など、非典型的なものもあり注意を要する。

患児の治癒能力は、比較的保たれており、全例で保存加療により骨癒合が得られていたが、入院加療中の患児の骨折は、保護者にとっても容易に受け入れられる合併症ではなく、発症や発見の遅れは、保護者の不信感やトラブルを招く可能性がある。医療従事者は、危険性を認識し、看護を検討する必要がある。また、十分な対策をとっていても、重度の骨粗鬆症患者では骨折が起こり得ることをあらかじめ家族に説明しておくことが望ましい。

今回の検討では、多発骨折を認めた群では、有意に血小板が低値であった。また、統計学的に有意差を認めないものの、傾向として総蛋白が低く、PT-INR や APTT が高値であった。低栄養状態や肝予備能の低下が危険因子となることが示唆され、本検討では血小板がこれを反映し有意差を認めたものと思われる。しかしながら、症例数が少ないため個々の検査項目が実際に骨折のリスクを表しているかは評価できていない。さらに症例が集積されれば、骨折のリスクを予期できる因子が見出せる可能性がある。

文献

- 1) Atkinson M, Nordin BEC, Sherlock S: Malabsorption and bone disease in prolonged obstructive jaundice. Q J Med 25 : 299-312, 1956.
- 2) D'Antiga L, Moniz C, Buxton-Thomas M et al: Bone mineral density and height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing transplantation. Transplantation 73 : 1788-1793, 2002.
- 3) Higashiyama S, Shiomi S, Kawamura E et al: Effect of alendronate on bone loss in patients with cirrhosis of the liver. Jpn Pharmacol ther 34 : 1209-1214, 2006.
- 4) 鈴木孝知, 大木智子, 大山理恵ほか: 肝臓病に伴う骨病変. 日本臨床 60 : 468-475, 2002.
- 5) 鈴木孝知, 桑山 肇: 〈続発性骨粗鬆症とその対策〉消化器疾患 胃切除, 炎症性疾患, 肝疾患など. 総合臨床 54 : 2897-2903, 2005.
- 6) Van der Merwe SW, van der Bogaerde JB, Goosen C et al: Hepatic osteodystrophy in rats results mainly from portasystemic shunting. Gut 52 : 580-585, 2003.
- 7) 横井正人, 釜本寛之, 小熊一豪ほか: 原発性胆汁性肝硬変に合併する骨密度低下およびメナテトレンオンによる治療効果の検討. 東医大誌 61 : 427-432, 2003.

Abstract

Fracture in Children with Hepatic Osteodystrophy

Akihito Oya, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Murayama Medical Center

Osteoporosis accompanying liver disease is termed as hepatic osteodystrophy. However it is not well recognized in children. Here we report the incidence of a fracture in 7 infants with liver disease who underwent liver surgery. We investigated the circumstances of the fracture involving the cause, time, location, sign or symptoms, together with blood tests. In six cases, we also performed radiographic examinations for any sub-clinical fractures. The liver disease was biliary atresia in 6 cases, and hepatoblastoma in the other 1 case. The fracture occurred in the distal femur in each case within one month after liver surgery. Many of the 7 cases were discovered due to immobility, pain, and/or swelling, and other cases due to high ALP, pyrexia, or suspected infection. There was a significant low platelet count in those cases with multiple fractures. These cases underscore the need to prevent fractures in children with hepatic osteodystrophy.