

Gorham 病による大腿骨病的骨折の 1 例

松村 宣政¹⁾・大野 一幸²⁾・吉川 秀樹³⁾

1) 八尾市立病院

2) 大阪みなと中央病院

3) 大阪大学医学系研究科器官制御外科学

要旨 Gorham 病は、血管腫やリンパ管腫による骨組織の進行性溶解を特徴とする、きわめてまれで治療方法が確立されていない難治性の疾患である。我々は Gorham 病による大腿骨病的骨折の 1 例に対して手術を行ったが、骨癒合が得られなかった症例を経験したので報告する。12 歳男児、5 歳時に跛行を主訴に近医を受診し、右踵骨の骨溶解像を指摘された。右踵骨部の生検でリンパ管腫を認めたため、Gorham 病の確定診断を受け、以降は経口ステロイド製剤と経口ビスホスホネート製剤で保存加療されており、日常生活動作の制限はなかった。今回、階段昇降時に明らかな誘因なく疼痛が出現し、右大腿骨病的骨折と診断された。Ilizarov 創外固定器による固定に加えて、pamidronate の投与を併用した治療を行った。術後 11 か月で仮骨形成を確認し、抜釘術を施行したが同部位で骨折が生じた。

はじめに

Gorham 病とは、血管腫やリンパ管腫による局所的な骨組織の進行性溶解を特徴とする、きわめてまれで、治療方法が確立されていない難治性の疾患である。Gorham 病は Gorham-Stout syndrome, Massive osteolysis, Vanishing bone disease などの名で呼ばれることもある。病理組織では、洞様毛細状や海綿状に発達した壁の薄い血管やリンパ管が骨内に浸潤し、骨組織は血流の豊富な線維性組織で置換されていると報告されている⁸⁾。Heffez²⁾の診断基準では、①生検で血管腫やリンパ管腫が証明され、②悪性所見は認めず、③骨芽細胞の反応がほとんどなく、④変性壊死した石灰化を認めず、⑤進行性の骨吸収があり、⑥内臓に浸潤傾向を認めず、⑦遺伝素因、代謝性疾患、腫瘍、免疫疾患や感染がないことが挙げられている。疾患の病態は、近年の研究で Gorham 病の

患者では血中の Interleukin-6 (IL-6) 値が上昇しており、IL-6 が破骨細胞の活動を活性化するばかりか、さらに破骨細胞前駆細胞の Interleukin-1, Tumor necrosis factor に対する感受性を高めるために局所での骨溶解が亢進していると報告されているが⁴⁾、組織学的に破骨細胞が確認できない場合もあり、まだ統一した見解がない。病的骨折した際の治療は手術に加えて、放射線治療、ビスホスホネート製剤やインターフェロンの投与などの併用治療が行われることが多いが、骨癒合が得られず、治療に難渋する場合もある。今回、Gorham 病による大腿骨病的骨折の 1 例に対して Ilizarov 創外固定器による固定とビスホスホネート製剤の経静脈投与による加療を行ったが、骨癒合が得られなかった症例を経験したので報告する。

Key words : Gorham disease (Gorham 病), femur (大腿骨), pathological fracture (病的骨折)

連絡先 : 〒 581-0069 大阪府八尾市龍華町 1-3-1 八尾市立病院 松村宣政 電話 (072) 922-0881

受付日 : 2014 年 4 月 13 日

症 例

12歳，男児．5歳時に跛行を主訴に近医を受診し，単純レントゲン画像で右踵骨の骨溶解像を指摘された．踵骨の病理組織学的検査でリンパ管腫が証明され，Gorham 病と確定診断された．それ以降，経口ステロイド製剤と経口ビスホスホネート製剤投与による保存加療を継続されていた．特に症状もなく，スポーツ活動も可能であった．今回，階段を昇る際に誘因なく右大腿部に疼痛が出現し，単純レントゲン画像で右大腿骨病的骨折と診断され当院に紹介となった．単純レントゲン画像で右大腿骨骨幹部に AO 分類 32-A1 の螺旋骨折を認めた．大腿骨骨幹部から遠位骨端部まで虫食い状の骨萎縮像を認めた(図1)．リンパ管腫による骨溶解像は，大腿骨だけではなく，中足骨，足根骨，腓骨，脛骨，骨盤まで右下肢全体に広がっていた(図2-a~c)．骨折受傷前の MRI 画像にても大腿内側から骨内の広範囲にリンパ管腫を認めた(図3)．右下肢全体がリンパ浮腫の状態であり，内固定を行うと皮膚切開部からリンパ液の漏出が危惧されることや骨質が不良で固定性に不安があったため，侵襲の少ない Ilizarov 創外固定器による固定を選択した．手術後に大腿内側のリンパ管腫を貫いているワイヤーからのリンパ液流出が止まらずに，総蛋白値が術前の 8.2 g/dL から 4.1 g/dL まで低下して低蛋白血症となったため，ワイヤーを抜去して血管腫のない外側からのハーフピンに入れ替えた(図4)．その後は速やかな総蛋白値の回復を認めた．初診時血液生化学検査において尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) が 1924 nmol BCE/mmol Cr (成人男性の正常値：13.0~66.2 nmol BCE/mmol Cr) と高値であり，小児の正常値は不明であるが，骨折の影響や小児であることも考慮しても骨吸収が亢進した状態であると考えられたことと，これまでの症例報告では Gorham 病による大腿骨の病的骨折の症例で，手術だけで骨癒合が得られた例が少ないため，骨吸収を抑制する目的で，ビタミン D とカルシウムを補充の上で，pamidronate 30 mg，



図1. 初診時単純レントゲン画像
右大腿骨骨幹部骨折 AO 分類 32-A1 大腿骨骨幹部から遠位骨幹端部まで虫食い状の骨萎縮像を認める．

3日間の点滴を手術後25日目から4か月に1度，計3回施行した．Gorham 病に対する pamidronate の投与量のガイドラインがないため，骨形成不全症の3歳以上の症例に対するガイドラインのプロトコルを参考にして投与した．Gorham 病は本剤の適応疾患ではないので保護者から同意を得て，病院の倫理委員会の承認を受けた．Pamidronate の投与による発熱，けいれん，低カルシウム血症の出現はなかった．NTx 値はその後順調に低下し，投与後8か月で 291 nmol BCE/mmol Cr になった(図5)．単純レントゲン画像で骨折部に仮骨形成があり，創外固定器のロッドを除去しても疼痛や骨折部の変形が生じないことを確認して，術後11か月で抜釘を行い(図6)，体幹から足部までの装具を着用してリハビリテーションを行った．しかし，骨癒合が得られておらず，抜釘後3か月で骨折が生じた．再骨折部に対して逆行性髓内釘固定と骨移植を行い，現在経過観察中である．

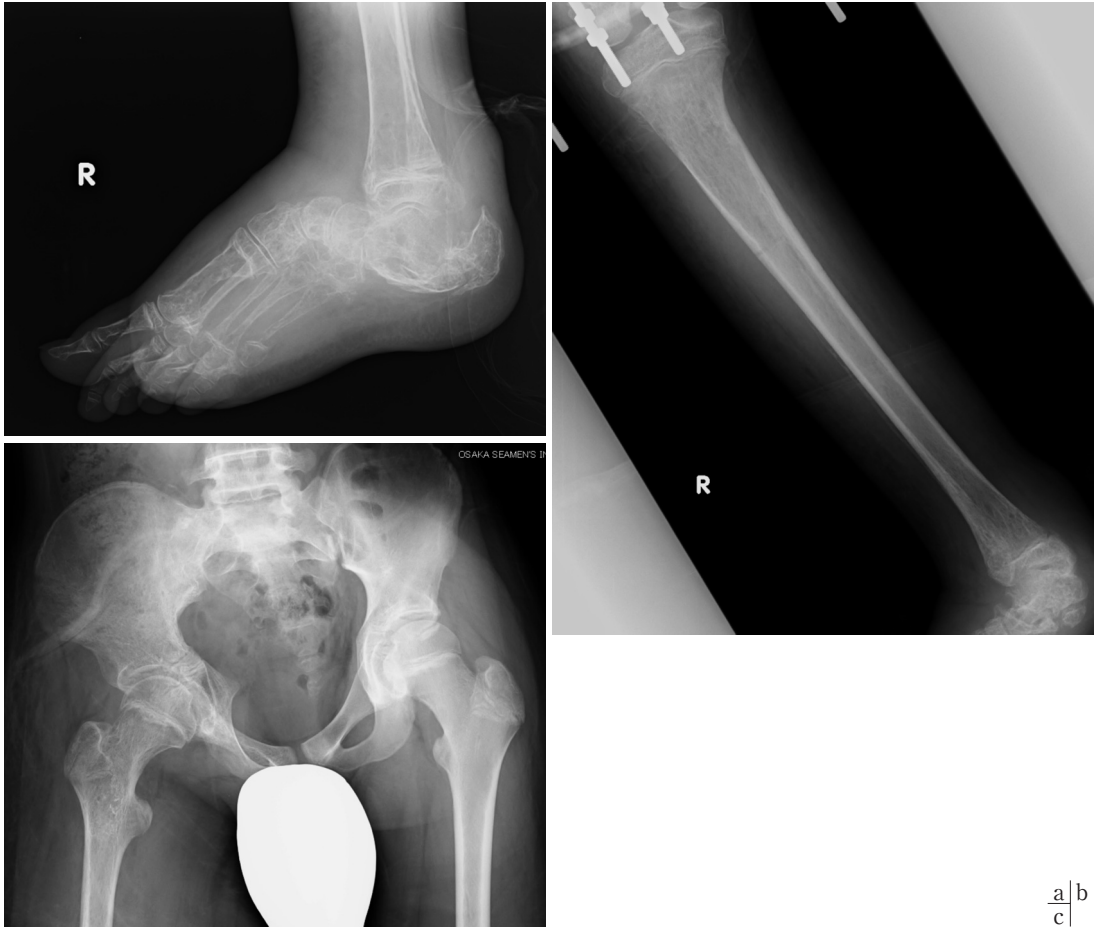


図 2. 初診時単純レントゲン画像
 a: 右中足骨や足根骨に骨溶解を認める. b: 右腓骨は近位と遠位の一部分を残してほぼ全長消失している. c: 右骨盤にも骨溶解が及んでいる.

考 察

Gorham 病は、全身のいずれの骨にも発生すると報告されているが、本例のように大腿骨に罹患した報告は比較的少ない。Henrica^ら³⁾は、大腿骨に罹患した Gorham 病 22 症例についてまとめて報告している。男性 10 例、女性 12 例、年齢は 5 歳から 77 歳で平均年齢 24.2 歳。罹患部位は大腿骨近位が 14 例、骨幹部が 6 例、遠位が 2 例であった。初診時に骨折を認めたものが 19 例、なかったものが 2 例、不明が 1 例であった。Angle plate を用いた内固定に加えて自家脛骨と自家腸骨骨移植を行い、放射線治療を併用した 1 例での

み骨癒合が得られた。それ以外の 21 例においては、最終的には 6 例で大腿離断か股関節離断を、7 例で人工関節置換術を、8 例は装具治療や無治療で経過観察をしたと記載されており、治療には難渋する場合が多い。一方 Ruggieri^ら⁹⁾は、1968 年から 2008 年までの 13 例の Gorham 病の報告の中で、大腿骨 Gorham 病の 8 例に対して手術、放射線治療、ビスホスホネート製剤、インターフェロン、カルシトニン、TAE で治療を行い、経過観察可能であった 5 例中 4 例で平均観察期間 18.5 年において病変部は安定して進行せず、残りの 1 例では治癒したと報告している。この報告でも 2 例では関節を越えて隣接する脛骨や坐骨に病

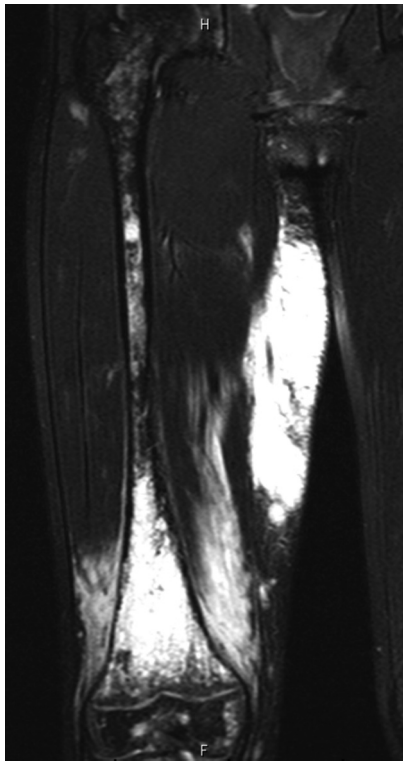


図 3. 骨折受傷前右大腿 MRI 画像
大腿内側から骨内にかけて広範囲にリンパ管腫を認める。

変が生じており、Gorham 病は単骨性或多骨性の例があり、発生部位や範囲によって単骨性ではその部分を人工関節に置換することで対応可能であるが、本例のような広範囲で多骨性の場合には、人工関節置換術は適応とならず、治療は困難となることが多い。

Gorham 病の大腿骨病的骨折の手術固定方法は、髓内釘やプレートであり、創外固定器の使用報告はないが、リンパ管腫に浸潤され脆弱化している骨に手術侵襲を加えることは骨癒合を遷延させると本例では考え、Ilizarov 創外固定器による経皮的な固定を選択した。脆弱化した骨でも、多方向からワイヤーで固定することで、十分な固定性は得られた。ただ、大腿内側にリンパ管腫があり、そこを貫く Ilizarov ワイヤーからのリンパ漏が生じ、低蛋白血症が生じたために、外側からのハーフピンに変更した。変更後はリンパ漏が止まり、感染も生じなかった。Henrica ら³⁾は、大腿骨

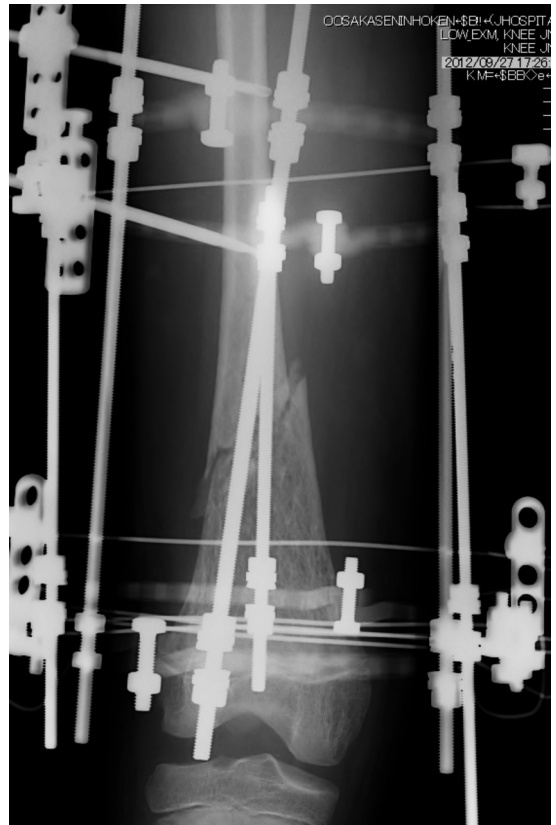


図 4. 手術後単純レントゲン画像
ハーフピンとワイヤーにより良好な固定性をえた。

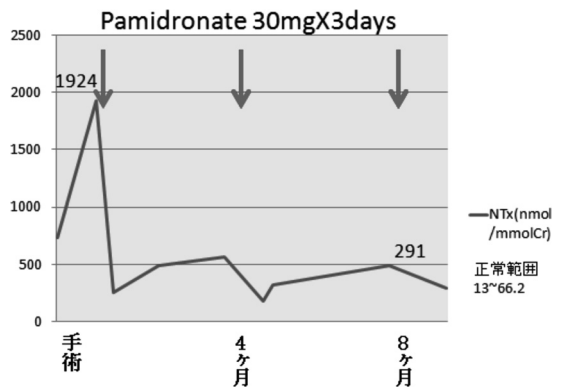


図 5. NTx の推移
pamidronate の経静脈投与後は順調に低下した

Gorham 病 19 症例中 3 症例で仮骨の形成が確認されたが、その後に仮骨が吸収されたと述べており、本例でも通常の小児大腿骨骨折後に観察されるような旺盛な仮骨形成がなく、骨膜性の仮骨が認められるのみであった。Gorham 病では、正常



図6. a, b: 抜釘時単純レントゲン画像 骨膜性の仮骨形成が確認できた。大腿骨遠位、脛骨近位の成長軟骨帯に pamidronate 投与による石灰化像を認める。

な骨癒合過程が障害されていることが示唆される。

Gorham 病による病的骨折の報告で、内固定を行っても病勢のコントロールができないと骨溶解が進行し、固定力が低下し内固定が破綻することから手術後の補助療法として放射線治療、ビスホスホネート製剤やインターフェロンの投与が単独であるいは組み合わせて施行されている。放射線治療に関して Kai ら⁵⁾は、計 40~45 Gy の照射が適切で、骨溶解の進行が止まっただけでなく、吸収された骨の骨化が観察されたと述べている。ビスホスホネート製剤に関して Hammer ら¹⁾は 45 歳女性の左 9~11 肋骨に発生した Gorham 病に対して pamidronate 30 mg を 3 か月ごとに経静脈投与して疼痛は消失し、骨溶解の進行も停止し、2 年経過しても骨溶解の進行は認めないため、ビスホスホネート製剤単独での治療でも骨溶解の進行を抑制できると報告している。インターフェロンの有効性については Shimizu ら⁸⁾が、中手骨に発生した Gorham 病に対して interferon- α を毎日 1,500,000 units/1 vial を 2 週間筋肉内注射し、単純レントゲン画像で溶解して消失した中手骨が再度骨化して出現し、病理組織でも骨芽細胞

に囲まれた骨の再形成が確認できたと報告している。Kuriyama ら⁷⁾は、16 歳女性の胸郭に罹患した Gorham 病で乳び胸を呈した症例に対して、zoledronate の経静脈投与と peg-interferon-2b の皮下投与を行い、投与後 7 か月で胸水が消失し、2 年経過しても骨溶解の進行や胸水の再発を認めなかった自験例と、その報告以外にこれまでの 43 症例をまとめており、放射線治療、手術、ビスホスホネート製剤、インターフェロン、ステロイド、カルシトニンなどをさまざまに組み合わせて加療した報告があるが、骨溶解が進行した例も寛解した例もあり、罹患部位も異なるためどの治療法が最善であるかは決定できないと述べている。一方で、無治療で経過観察したところ骨溶解が停止した症例も 43 例中 5 例報告されており⁹⁾、骨溶解が自然寛解することもある。本症例では保護者が若年であることから、二次性の悪性腫瘍の出現を危惧して放射線治療を希望されず、ビスホスホネート製剤の経静脈投与を選択した。Gorham 病に対する投与量についての報告やガイドラインがないため、用法用量はガイドラインがある骨形成不全症のものを参考にし、1.0 mg/kg を

3日間で、4か月ごとに投与した。骨吸収マーカーは投与後速やかに減少して骨吸収に関しては投与効果があったと考えたが、リンパ管腫の抑制効果はなく骨癒合は得られなかった。

大腿骨骨幹部骨折に対して受傷後短期間におけるビスホスホネート製剤投与例の報告はなく、骨折治癒過程における薬剤の影響が危惧されたが、Kiely ら⁶⁾は仮骨延長後に仮骨形成が不良であった7例のうち3例に対して pamidronate を、4例に対して zoledronate を投与し、6例で骨形成が促進したと報告していることから、ビスホスホネート製剤は骨吸収が亢進した特殊な状況下では骨形成を阻害しないと考えられる。

まとめ

Gorham 病による大腿骨病的骨折に対して、創外固定器による固定とビスホスホネート製剤の経静脈投与で加療を行ったが、骨癒合が得られなかった。

文献

- 1) Hammer F, Kenn W, Wesselmann U et al: Gorham-Stout disease-Stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* **20** : 350-353, 2005.
- 2) Hefez L, Doku HC, Carter BL et al: Perspectives on massive osteolysis : report of a

- case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* **55** : 331-343, 1983.
- 3) Henrica MJ, Linden Z, Gerard JO et al: Massive osteolysis (Gorham's disease) affecting the femur. *Acta Orthop Belg* **72** : 261-268, 2007.
- 4) Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I et al: Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* **195** : 624-630, 2001.
- 5) Kai B, Ryan A, Munk PL et al: Gorham disease of bone: three cases and review of radiological features. *Clin Radiol* **61** : 1058-1064, 2006.
- 6) Kiely P, Ward K, Bellemore MC et al: Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis. *J Pediatr Orthop* **27** : 467-471, 2007.
- 7) Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW et al: Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon- α : A case report and literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* **32** : 579-584, 2010.
- 8) Patel DV: Gorham's disease or massive osteolysis. *Clin Med Res* **3** : 65-74, 2005.
- 9) Ruggieri P, Montalti M, Angelini A et al: Gorham-Stout disease: the experience of the Rizzoli institute and review of the literature. *Skeletal Radiol* **40** : 1391-1397, 2011.
- 10) Shimizu T, Sato K, Yoshida T et al: A case report of Gorham-Stout syndrome remission. *J Orthop Sci* **17** : 199-204, 2012.

Abstract

Pathological Fracture in the Femur caused by Gorham Disease

Nobumasa Matsumura, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Yao Municipal Hospital

We report the incidence of a difficult case of a pathological fracture in the femur in a 12-year-old boy with Gorham disease that had been diagnosed at 5 years old. Gorham disease is extremely rare and is characterised by progressive osteolysis due to angioma and/or lymphangioma invasion. In our case diagnosis was confirmed histologically from biopsy specimens from the right calcaneus absorbed due to lymphangioma. There is no recognised treatment. At 12 years old, the patient suffered a femoral fracture. This was treated using Ilizarov external fixation together with intravenous pamidronate. After 11 months, the external fixation was removed but bony union was not achieved.