

両側人工股関節置換術に至った 急性リンパ性白血病に合併した多発骨壊死の1例

有山 ゆり²⁾・滝川 一 晴¹⁾・松岡 夏子¹⁾
藤本 陽¹⁾・橘 亮太¹⁾

1)静岡県立こども病院

2)東京都立多摩総合医療センター

要 旨 小児の急性リンパ性白血病治療の進歩により、長期生存例が増加している。一方、遅発性合併症である骨壊死、大腿骨頭壊死の発生が散見されるが、大腿骨頭壊死に対する治療体系には一定の見解はない。今回、両側人工股関節置換術に至った急性リンパ性白血病に合併した多発骨壊死の1例を経験した。症例は14歳・女性、急性リンパ性白血病に対するステロイドを含む化学療法により両膝・肩骨壊死に至り、その後左股関節痛のため両大腿骨頭壊死が判明し、19歳までに両側人工股関節置換術を行った。急性リンパ性白血病は予後因子によって治療強度が決定され、治療関連毒性を容認し治療を遂行する。10歳以上、女性、大量ステロイド投与、デキサメサゾン投与、より強力な化学療法、他部位骨壊死は大腿骨頭壊死のリスク因子であり、これらを有する症例では6か月ごとのX線、治療開始1年時MRIなどでのスクリーニングが望ましいと考える。

はじめに

小児の急性リンパ性白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia: 以下, ALL)の治療の進歩に伴い生存率は80%へと改善し、長期生存例は増加している。一方で、ALL治療で一般的なステロイド剤を含む化学療法の遅発性合併症である骨壊死(Osteonecrosis: 以下, ON)、特に大腿骨頭壊死(Osteonecrosis of the Femoral Head: 以下, ONFH)の発生が散見される。しかしながら、ONFHの発生機序や病態はいまだ不明であり、その治療体系には一定の見解はない。今回、両側人工股関節置換術(Total Hip Arthroplasty: 以下, THA)に至ったALLに合併した多発ONの1例を踏まえて、ALLにおけるONFHについて今日

の知見を検討した。

症 例

症例: 14歳8か月, 女性

主訴: 両膝関節痛

既往歴, 家族歴: 特記事項なし

現病歴: 14歳4か月時に、B前駆細胞型リンパ性白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia of the B-Cell Precursor Phenotype: 以下, BCP-ALL)の診断で、ステロイド(プレドニン®: プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, デカロン®: デキサメタゾン, ハイドロコルトン®: ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム)を含む化学療法(Childhood Cancer and Leukemia Group in Japan ALL2004 High Risk(CNS1))ブ

Key words: osteonecrosis(骨壊死), osteonecrosis of the femoral head(大腿骨頭壊死), total hip arthroplasty(人工股関節置換術), acute lymphoblastic leukemia(急性リンパ性白血病)

連絡先: 〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29 東京都立多摩総合医療センター 整形外科 有山ゆり 電話(042)323-5111
受付日: 2020年1月4日

ロトコールを開始し、14歳5か月で初回寛解に至った。14歳8か月時に、再寛解導入療法後、両膝関節痛のために当科を初診し、骨梗塞と診断した。経過観察のみで自然軽快した。

15歳2か月時に、両膝関節痛が再燃し、両膝ONの診断で安静を指示した。この時股関節の愁

訴はなかったが、単純X線・MRIで精査を行い、有意な所見がないことを確認した(図1, 2)。

16歳1か月ごろより、左肩関節痛が出現し、両上腕骨頭から骨幹部にかけての広範なONと診断し、可及的安静を指示した。16歳4か月時に、多発ON(両膝・両肩)のためステロイドを回避したレジメンへ変更し、化学療法を遂行した。17歳5か月時に、化学療法を完遂し寛解維持を確認した。

しかし、17歳7か月時に左股関節痛が出現した。股関節単純X線では、両大腿骨頭に骨透亮像と骨硬化像があり、MRIでは両大腿骨頭と左大腿骨頸部・転子部近位にかけてT1強調像低信号、T2強調像高信号を認め(図3)、右はタイプC1 ステージ2、左はタイプC2 ステージ3AのONFHと診断した。その後、骨頭変形・圧潰が



図1. 15歳2か月(両膝関節痛再燃時) 単純X線

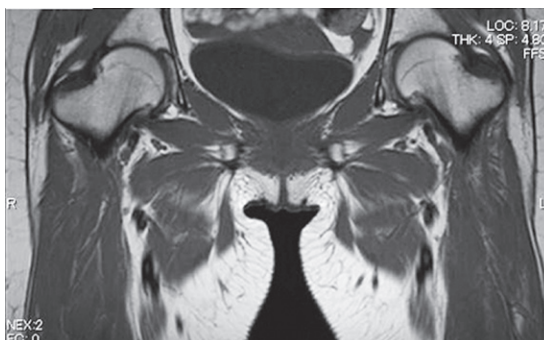
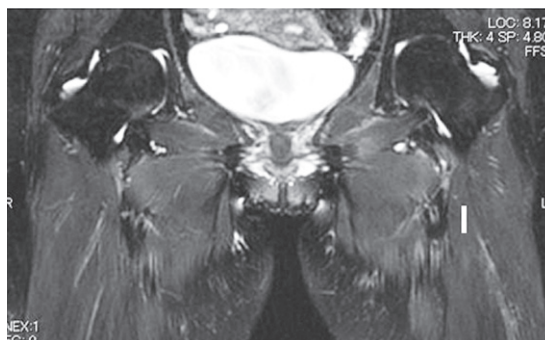


図2. 15歳2か月(両膝関節痛再燃時)

a: T1強調像

b: T2強調像(脂肪抑制)



a|b

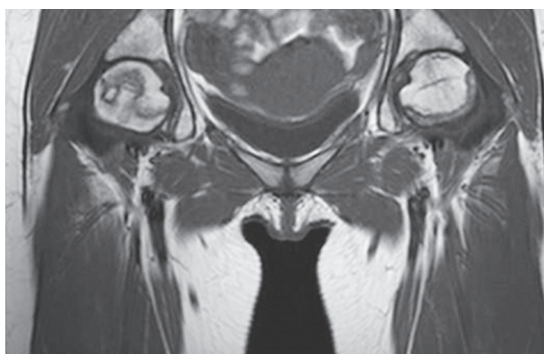
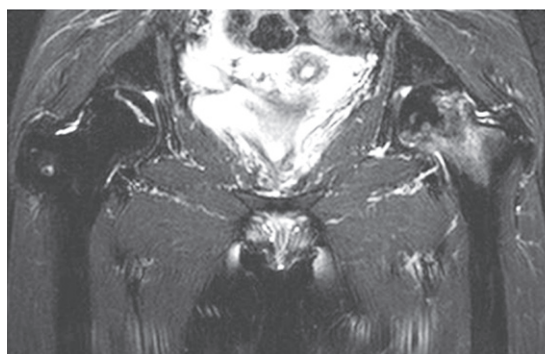


図3. 17歳7か月(左股関節痛出現時)

a. T1強調像

b: T2強調像(脂肪抑制)



a|b



図4. 18歳8か月(THA術前) 単純X線



図5. 19歳4か月(両THA後) 単純X線

進行したため(図4), 免疫系の改善を待って18歳8か月時に左THA, 19歳4か月時に右THAを行った(図5).

THA術前現症:身長 161.7 cm, 体重 52.1 kg.

肩関節可動域(右/左). 屈曲: 45°/45°, 外転: 45°/30°, 外旋: -5°/5°, 内旋: 80°/80°.

股関節可動域(右/左). 屈曲: 95°/110°, 外転: 30°/30°, 外旋 45°/40°, 内旋: 35°/15°.

移動は車椅子(自走).

両THA術後1年時(20歳4か月)現症: 股関節可動域(右/左). 屈曲 110°/110°, 外転 30°/30°.

移動は屋内独歩, 屋外T字杖歩行.

股関節JOAスコアは21/21から97/97(100点満点)に改善した.

考 察

ALLは, 骨髓においてリンパ芽球の異常増殖

を来す造血器の悪性腫瘍性疾患である. ALLは小児期に発症する悪性腫瘍の中で最も頻度が高く, 本邦での年間の新規発症数は約500人と推定され, そのうちBCP-ALLが約80~85%である. ALL治療では, 複数の予後因子を組み合わせて再発リスクを予測し, 層別化して治療強度を決定する. BCP-ALLにおいて初診時年齢と白血球数の予測因子から, 本症例はハイ・リスク群に分類された. 一般にハイ・リスク群では再発を防ぐための治療強化が優先され, それに伴う治療関連毒性は容認し治療を遂行する. 小児ALLは一般に生存率80~90%程度とされるが, 本症例のようなBCP-ALLハイ・リスク群の5年生存率は, 約70%にとどまる.

ALL治療で一般的なステロイド剤を含む化学療法の遅発性合併症の一つであるONFHの病態は, 酸化ストレス, 血管内皮障害, 血液凝固異常, 脂質代謝異常などを背景とした血流障害であるとされるが, いまだ不明である. 造血器腫瘍や固形腫瘍に対する治療におけるONFHの発生頻度は, 近年の報告では1~9%程度とするもの⁵⁾や, 15~20歳患者の29%にいずれかの部位でONを来とし, ONを来した患者の半数はONFHを含んでいた(両側例は74%)とするものがある⁸⁾.

血液腫瘍患者におけるONFHリスクとしては, 10歳以上, 女性, 大量ステロイド投与(プレドニゾロン換算: 総投与量10g以上), デキサメサゾン投与, より強力な化学療法などが挙げられている¹⁾⁴⁾⁶⁾. 本症例では, 14歳5か月, 女性, 大量ステロイド投与(プレドニゾロン換算: 総投与量20.5g), デキサメサゾン投与, ALLハイ・リスク群に対する強力な化学療法と, 複数のONFHリスクを有していた.

ステロイドに伴うONFHは一般に, T1強調像低信号, T2強調像高信号といったMRI所見は治療開始6~8か月後の股・膝関節で, 症状問わず画像所見を有するもの71.8%, 症状・画像所見共に有するもの(the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0: grade 2(moderate)~

grade 4(disabling))が17.6%になり⁴⁾、骨透亮像・骨硬化像といったX線所見が出現する。続いて18.8か月(8.0~49.1か月)で疼痛や可動域制限などが顕著となり、1.7年(0.1~17.5年)でONFHの診断に至る⁵⁾。本症例は、治療開始後4か月時にX線・MRIで有意な所見がないことを確認していたが、その後は他部位ONに対する画像検索のみの経過観察をしていた。化学療法終了後(治療開始後3年3か月時)に左股関節痛を呈してX線・MRIでの精査を行ったが、すでに右はタイプC1 ステージ2、左はタイプC2 ステージ3Aと進行したONFHに至っていた。近年、6~12か月ごとのX線スクリーニングを推奨する報告⁵⁾や、最終的にONFHとなった約80%が治療開始後1年以内にMRI所見を呈したとの報告³⁾から、ONFHリスクを有する症例では6か月ごとのX線評価と治療開始後1年時でのMRI撮像が有用と考えられた。

ONFHの治療には、保存療法(理学療法:免荷, 薬物療法:スタチン, ビスホスホネート, ビタミンD), 手術療法(骨頭穿孔術, 骨移植, 大腿骨頭回転骨切り術, THA)などがあるが、その適応・効果は限定的であり、治療法が確立しているとは言い難い⁹⁾。そのため、ONFHの早期発見に努め、近年の研究で提唱されている保存療法を積極的に行い、手術適応症例では時期を逃さず手術療法を行うのが妥当と考えられる。本症例では、ONFH判明時既に進行したONFHに至っており、可及的に車椅子安静として手術療法を検討した。画像所見と年齢から杉岡式回転骨切り術も検討したが、両肩ONに伴う強い肩関節痛のために上肢支持性が著しく低下しており術後の患肢免荷が困難であると考え、進学も控えていた時期であり早期社会復帰を優先するため両側THAを行った。ONFHに対するTHAの症状・機能改善のエビデンスは複数報告されている⁷⁾。若年者ONFHに対するTHAの中期成績も良好とされており²⁾、ALLハイ・リスク群で長期生存が必ずしも見込まれない症例では、ADL, QOLの改善が期待できる選択肢であると考えられる。

まとめ

- 1) 両側THAに至ったALLに合併した多発ONの1例を経験した。
- 2) ONFHリスクを有する症例では、6か月ごとのX線評価と治療開始後1年時のMRI撮像が望ましい。

謝 辞

本症例をまとめるにあたりご指導いただきました多摩総合医療センター 整形外科 菊田達郎先生に深く御礼申し上げます。

文献

- 1) Hyakuna N, Shimomura Y, Watanabe A et al : Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia : a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* **36** : 22-29, 2014.
- 2) Kamath AF, Sheth NP, Hosalkar HH et al : Modern total hip arthroplasty in patients younger than 21 years. *J Arthroplasty* **27** : 402-408, 2012.
- 3) Kaste SC, Pei D, Cheng C et al : Utility of early screening magnetic resonance imaging for extensive hip osteonecrosis in pediatric patients treated with glucocorticoids. *J Clin Oncol* **33** : 610-615, 2015.
- 4) Kawedia JD, Kaste SC, Pei D et al : Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* **117** : 2340-2347, 2011.
- 5) Mayer SW, Mayer BK, Mack Aldridge J et al : Osteonecrosis of the femoral head in childhood malignancy. *J Child Orthop* **7** : 111-116, 2013.
- 6) Mont MA, Pivec R, Banerjee S et al : High-Dose Corticosteroid Use and Risk of Hip Osteonecrosis : Meta-Analysis and Systematic Literature Review. *J Arthroplasty* **30** : 1506-1512, 2015.
- 7) Myers TG, Mihalko WM, Brown TE et al : Outcomes of total hip arthroplasty for osteonecrosis of the hip : Systematic review

- and meta-analysis. *Current Orthopaedic Practice* **21** : 81-88, 2010.
- 8) Patel B, Richards SM, Rowe JM et al : High incidence of avascular necrosis in adolescents with acute lymphoblastic leukaemia : a UKALL XII analysis. *Leukemia* **22** : 308-312, 2008.
- 9) Te Winkel ML, Pieters R, Wind EJ et al : Management and treatment of osteonecrosis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* **99** : 430-436, 2014.