EHDP 投与を行った Engelmann 病の 1 例

佐賀医科大学 整形外科

小 柳 いく子・渡 辺 英 夫

岡 元 勉

佐賀医科大学 内科（神経内科部門）

柴 崎 浩・黒 田 康 夫

佐賀医科大学 麻酔科

峯 田 洋 子

A Case Report of Camurati-Engelmann's Disease Treated with EHDP

by

Ikuko Koyanagi, Hideo Watanabe, Tsutomu Okamoto

Department of Orthopedic Surgery Saga Medical School.

Hiroshi Shibasaki, Yasuo Kuroda

Department of Internal Medicine (Division of Neurology),
Saga Medical School.

Yōko Mineta

Department of Anesthesiology, Saga Medical School.

A Sixty-year-old male patient suffered from Engelmann's disease had the symptoms of throbbing pain, tinnitus, hearing disturbance and dysphagia since several months ago. The symptoms progressed gradually in spite of adrenocorticosteroid hormone administration to the patient. Therefore, the patient was experimentally given EHDP (Disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate) for about three months. The symptoms decrease gradually and almost disappeared in two months. The patient showed no side effect during and after the EHDP administration.

1920 年 Cockayne は、特異な骨膜性増殖による両側対称性の骨肥厚性病変をきたした 1 例を報告し、さらに同様の症例に対しては、Camuri, Engelmann が詳細な臨症所見を追加報告した。以後このような症例は、Camurati-Engelmann's disease, Engelmann's disease, progressive-diaphyseal dysplasia などとよばれている。本症（以下エンゲルマン病と称す）は、常染色体優性遺伝とされ、病変は骨幹部に始まり幹幹端に達するが骨端まで及ぶことは少ないことが特徴とされている。一般に、これらの病変により、患肢に不定の疼痛、特に夜間痛を訴えるが、そのほかに原因不明の筋萎縮、筋力低下、歩行障害などの症状も報告されている。我々は、嚥下困難、開口障害、顔面神経麻痺、両前腕の回内制限と両股関節の可動域制限をきたし、

EHDP (Disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate) 投与と理学療法にて効果のみられた症例を経験したので報告する。

症 例

60 才 男性

主訴：嚥下困難、開口障害、両側口輪筋の筋力低下
現病歴：昭和 52 年頃より頭痛があったが、昭和 57 年 8 月初旬からは、左外眼角から側頭部にかけての疼痛、左耳の難聴をきたし、さらに開口障害、嚥下困難が徐々に出現した。嚥下困難は、副腎皮質ステロイド使用で一時軽快していたが、昭和 58 年 2 月頃より再び増悪し、右口輪筋の筋力低下も出現した。

家族歴：長男に前頭部痛、四肢の疼痛と脱力、妹と

図1 長男のX線像。父親に類似の骨硬化像がみられる。

姪に四肢の疼痛がみられ、このうち長男にはX線による本症に特徴的な骨異常所見が認められた(図1)。

現症：身長 165 cm，体重 51 kg，軽度の両側眼球突出，顔面左右非対称が認められた。神経学的には，意識清明，知能正常，脳神経系では左嗅覚鈍麻，左三叉神経第2・3枝の障害，開口障害，左眼輪筋と両側口輪筋の軽度筋力低下を認め，さらに，両側の難聴と嚥下困難，嘔声，舌の萎縮と線維束性攣縮を認めた。四肢や軀幹に骨の変形や圧痛，叩打痛はなかったが，筋力テストで四肢は4～5程度，さらに両前腕の回内制限，両股関節の可動域制限を認めた。四肢には，感覚異常はなく，下肢の深部腱反射は軽度亢進していた。

検査成績：末梢血，血沈，検尿には異常が認められなかった。血液化学検査では，Alkaline phosphatase は 118 I.U./l (正常値 86～218 I. U. /l)，Ca は 4.4 mEq/l (正常値 4.1～4.9 mEq/l)，無機磷は 3.3 mg/dl (正常値 2.5～4.4 mg/dl) と正常であった。また，副甲状腺ホルモンのC末端は 500 pg/ml (正常値 430～1,860 pg/ml) と正常であったが，H末端は 170 pg/ml (正常値 230～630 pg/ml) と低値を示した。なお，24時間尿中ヒドロキシプロソンは 4 mg/l (正常値 25～77 mg/l/24時間) と低値を示した。

線像所見：頭蓋底，下顎骨(図2)，両上腕骨，両前腕骨(図3右)，右中手骨，骨盤，両大腿骨(図4)，両脛骨・腓骨(図3左)，右趾骨にエンゲルマン病に特有な骨硬化像を認めた。

経過：入院時，プレドニン 10 mg/日投与中であったが，左三叉神経第1枝の障害が出現してきたためプレドニン 30 mg/日に増量した。入院 36 日目頃より右三

図2 頭蓋骨のX線像。

図3 下腿骨と前腕骨のX線像。

叉神経第2・3枝の障害と左外転神経麻痺が出現し，三叉神経第3枝の障害と考える開口度の低下(1.5 cm)がみられ，舌突出は 1 cm となった。65 日目より EHDP 1,000 mg/日を投与開始し，80 日目より 600 mg/日に減量し維持量とした。プレドニンは，30 mg，

図4 股関節と大腿骨のX線像.

20 mg, 10 mg, 5 mg, 5 mg 隔日と漸減し, 98 日目に中止した. EHDP 投与後 28 日目頃より左嗅覚鈍麻, 右三叉神経第 2・3 枝の障害, 左三叉神経第 1 枝の障害, 嚥下困難, 舌突出に改善が認められた.

なお, 57 日目より, 咽・喉頭筋へのアイスマッサージ, 両下肢筋力増強訓練の指導と左股関節の関節可動域改善訓練などの理学療法も行い, 2 カ月後には, 左股関節の関節可動域は軽度の改善はみられたが筋力には変化はなかった.

EHDP は, 投与開始後 94 日目に中止し経過観察していたが, 中止後 122 日目に左嗅覚鈍麻, 左視神経障害, 左三叉神経第 1 枝の障害が出現してきたので, EHDP 投与を 600 mg/日で再開したところ 29 日目に左嗅覚鈍麻と左三叉神経第 1 枝の障害の改善が認められた. その後も EHDP 投与は続けている.

考 察

EHDP は, Disodium etidronate とも言われ, Paget's disease⁶⁾, Neurogenic myositis ossification, 股関節全置換術後の異所性骨化²⁾, 高カルシウム血症, myositis ossificans progressiva⁵⁾, calcium nephrolithiasis, 脊髄損傷の患者における術後の異所性骨化³⁾, melorheostosis dystrophic cutaneous calcification¹⁾などに効果があるとの報告があるが, これらの疾患と類似して骨肥厚を病態にもつエンゲルマン病にも EHDP の効果があるのではないかと推測される. 本患者は, ステロイド治療中, 頭蓋底部の骨肥厚による骨孔の狭窄による脳神経圧迫も推測されるので, 骨肥厚の進行をいくらかでも押えられればと考え

て試験的に EHDP の投与を行ってみた. 投与量は Paget's disease に準じたが, 期待以上の症状の改善がみられた. 効果が認められはじめたのは, 投与開始後 28 日目頃からであり, 投与は 93 日目で中止した. 中止して, 4 カ月後に症状の再発を認めたため EHDP の再投与を行ったところ再び効果が認められた. EHDP 投与によると思われる副作用は特に認められなかった. また, EHDP 投与前後の X 線所見の変化は, はっきりしなかった. 今回, 1 例の経験では明確には言えないが, EHDP のエンゲルマン病に対する有効性が考えられる. 我々の渉猟した限りでは, 文献上, エンゲルマン病への EHDP の使用報告はなかった. 本症例については, 今後も詳細に観察を続けるつもりである.

ま と め

エンゲルマン病の 1 例について EHDP の投与を行い症状軽減などの効果がみられたので報告した.

文 献

- 1) Bied, J. C., Malsh, C. et al.: La mélorhéostose chez l'adulte. *Ravue du Rhumatisme.*, 43: 193-199, 1976.
- 2) Bijvoet, O. L. M., Nollen, A. J. G. et al. Effect of diphosphonate on para-articular ossification after total hip replacement. *Acta orthop. second.*, 45: 926-934, 1974.
- 3) Finerman, G. A. M., Stover, S. L.: Heterotopic ossification following hip replacement or spinal cord injury. Two clinical studies with EHDP. *Metab. Bone Dis. & Rel.*, 4 & 5: 337-342, 1981.

- 4) 橋口重明ほか: Engelmann 病 (Progressive diaphyseal dysplasia) の 1 例. 臨整外, 16: 302-306, 1981.
- 5) Hentzer, B. Jacobsen, H. H. et al.: Fibrodysplasia (Myositis) ossificans progressiva treated with disodium etidronate. Clin. Radiol., 29: 69-75, 1978.
- 6) Johnston, C. C., Khairi, M. R. A. et al, Use of etidronate (EHDP) in Paget's disease of bone. Arthritis and Rheumatism., 23: 1172-1176, 1980.
- 7) 峯田洋子ほか: 三叉神経障害, 難聴を呈した progressive diaphyseal dysplasia (Engelmann) の一例. 臨床神経学., 23: 700-705, 1983.
- 8) Rabens, S. F., Bethune, J. E.: Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. Arch. Dermatol., 111: 357-361, 1975.

質 問 久留米大学 井上 明生

EHDP の投与前後のレ線像の変化はどのようにして判定しておられますか。

解 答

佐賀医科大学 渡辺 英夫

本例の症状の問題点は頭蓋底の骨孔の狭少化によると思われますので, X線変化の経過判定は頭蓋底について主に行っております。それによると EHDP 投与前後ではX線の明瞭な変化はあまりありませんでした。アルミ製のスケールは用いておりません。

質 問

北九州市立小倉病院 橋口 重明

- 1) Engelmann 病の成因について, 何らかの考えがあればお聞かせ下さい。
- 2) 脳神経症状は脳圧亢進によるものとお考えですか?

解 答

佐賀医科大学 小柳いく子

- 1) エンゲルマン病の成因は不明。
- 2) 脳神経症状の成因は, 頭蓋底の骨孔の骨肥厚と考える。