

— 症例報告 —

## 多発進行性の四肢痛より慢性再発性多発性骨髄炎と 診断し得た 1 例

高瀬 亮, 千葉 洋夫, 深野 賢太郎  
原 佑太朗, 宮 副 貴光, 岩瀬 愛 恵  
宮 林 拓 矢, 楠 本 耕 平, 鈴木 力 生  
新 田 恩, 北 村 太 郎, 西 尾 利 之  
高 柳 勝, 村 田 祐 二, 大 浦 敏 博  
入 江 太 一\*, 長 沼 廣\*\*, 梅 林 宏 明\*\*\*

### はじめに

慢性再発性多発性骨髄炎 (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis, 以下 CRMO と略す) は無菌性骨髄炎を主体とする疾患であり, 典型例では大腿骨などの長管骨に初発し, 発熱, 骨痛などの臨床症状を呈する。数年以上かけて寛解と増悪を反復する臨床経過を特徴とする。その臨床的特徴と画像検索より診断に至るが, 発症初期には非特異的な症状のみを呈し診断に苦慮する。

今回, 短期間に進行する多発性四肢痛と画像検索により診断に至った症例を経験したので, 画像所見を提示し, 考察を加えて報告する。

### 症 例

患児: 7 歳 5 か月 男児

主訴: 発熱, 腹痛, 嘔吐

既往歴: 肛門周囲膿瘍, 腸重積症, 反復性耳下腺炎

家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 入院 4 日前より発熱, 入院前日より腹痛, 嘔吐が出現し, 入院当日近医より当科紹介受診となった。当科外来受診時の精査では臍周囲の

圧痛, 炎症反応上昇以外に有意な所見はなく, 経口摂取低下していたため急性腸炎として入院経過観察とした。

初診時身体所見: 体重 22 kg, 体温 37.8°C, 脈拍数 115 回/分, 呼吸数 24 回/分, SpO<sub>2</sub> 99% (室内気), 活気ないが意識清明。臍周囲部圧痛, 腸蠕動音低下以外に明らかな所見なく, 軽度の嘔気, 腹痛症状のみであった。

入院時検査所見 (表 1): 血液検査上軽度貧血, 低アルブミン血症, 炎症反応上昇を認めた。入院時に提出した血液培養は陰性であった。腹部エコー上腹水貯留や虫垂腫大なく, 腹部単純 X 線画像では液面形成や遊離ガスを認めず, 腸管内便秘貯留を認めた。

入院後経過 (図 1): 細菌性腸炎, 敗血症を疑い,

表 1. 入院時検査所見

WBC	14,300 / $\mu$ l	TP	7.7 g/dl
Hb	11.6 g/dl	Alb	3 g/dl
Plt	33.3 万/ $\mu$ l	BUN	11 mg/dl
AST	18 IU/l	Cre	0.26 mg/dl
ALT	8 IU/l	UA	3.7 mg/dl
ALP	379 IU/l	Na	135 mEq/l
LDH	180 IU/l	K	4.4 mEq/l
$\gamma$ -GTP	14 IU/l	Cl	97 mEq/l
T-Bil	0.5 mg/dl	Ca	9.1 mg/dl
CK	21 IU/l	IP	4.8 mg/dl
		CRP	10.97 mg/dl

仙台市立病院小児科

\* 同 整形外科

\*\* 同 病理診断科

\*\*\* 宮城県立こども病院総合診療科

抗菌薬の経静脈的投与（セフトリアキソン 1g×2回/日）を開始した。入院2日目に腹部圧痛の増悪、反跳痛出現を認めた。腹部造影CT検査を施行したが、腸管浮腫、少量腹水を認めるのみであった。入院後徐々に腹部症状は改善したが、発熱、炎症反応上昇は持続した。入院6日目、明らかな誘因

なく、右下腿痛出現した。診察上疼痛部位の発赤、腫脹、熱感なく、圧痛のみを認めた。右下腿痛に対してアセトアミノフェン（200mg×3～4回/日）内服を開始した。入院7日目、発熱持続したため腹部造影CT検査を再検した。CT画像上腸管浮腫、腹水貯留は消失し、嘔気、腹痛症状の改善、

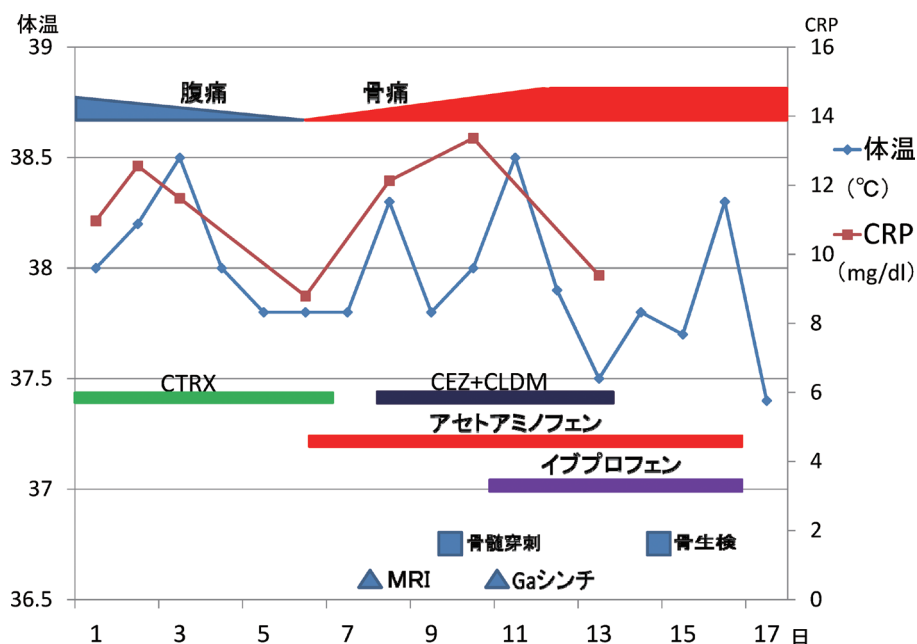


図1. 入院後経過  
CTR: セフトリアキソン, CEZ: セファゾリン, CLDM: クリンダマイシン

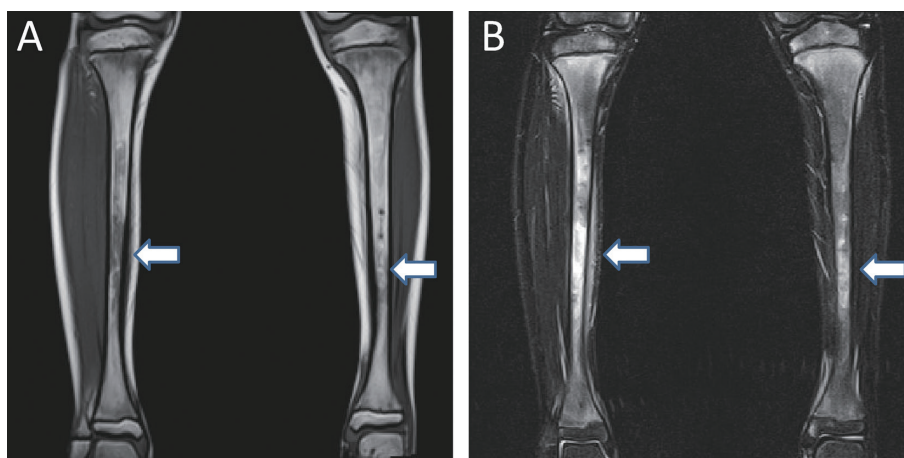


図2. 下肢MRI（入院8日目）  
A: T1強調画像 両側脛骨骨幹部～骨幹部にかけて低信号域を認める（矢印）  
B: STIR画像 両側脛骨骨幹部～骨幹部にかけて高信号域を認める（矢印）

血液培養陰性を認めたため、抗菌薬投与は中止とし、補液のみで経過観察とした。入院8日目には左脛骨にも疼痛を認め、下腿MRIを施行した(図2)。T1強調像では両側脛骨骨幹部から骨幹部端部にかけて低信号域を認め、STIR画像では同部位に高信号域を認めた。画像上炎症性病変が示唆されたため、化膿性骨髓炎を疑い、抗菌薬の経静脈的投与(セファゾリン1g×3回/日、クリンダマ

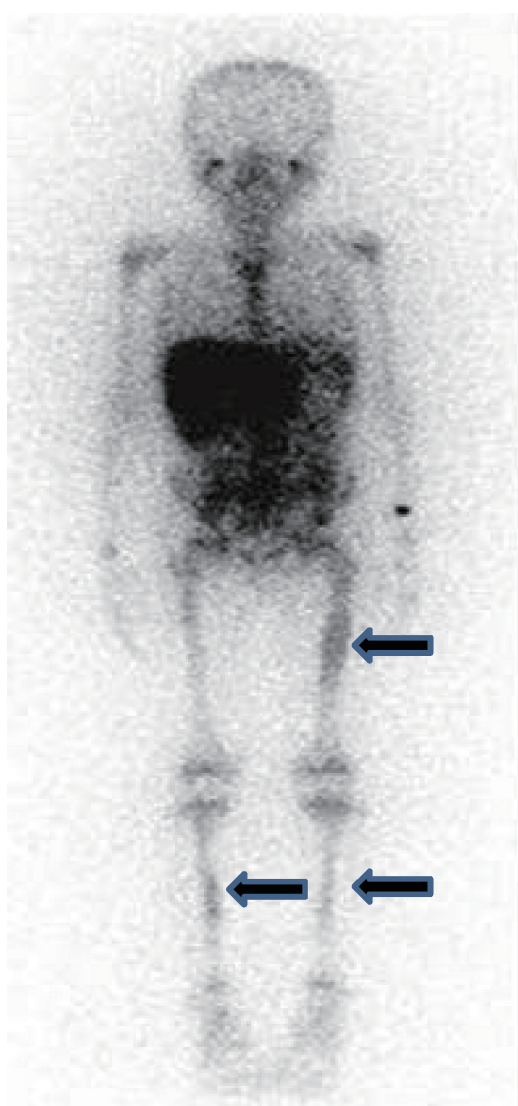


図3. ガリウムシンチグラフィ(入院11日目)左大腿骨骨幹部、両側脛骨骨幹部に異常集積を認める(矢印)

イシ 300 mg×3回/日)を開始した。入院10日目、右上肢痛出現し、多発進行する臨床経過よりCRMOを疑った。悪性疾患除外目的に行った骨髓穿刺では正常骨髓像であり、白血病などの悪性疾患は否定的と判断した。入院11日目に病変拡大範囲検索目的にガリウムシンチグラフィを施行した(図3)。左大腿骨骨幹部、両側脛骨骨幹部に異常集積を認めた。臨床的に認める右上肢痛に一致する有意な集積はなく、疼痛所見のない左大腿骨部に異常集積を認め、一部臨床症状と乖離する所見であった。同日四肢の骨痛症状改善ないため、イブプロフェン(100 mg×3回/日)内服を追加した。入院15日目に骨生検を施行した。骨生検培養は陰性であり、病理組織上慢性炎症性変化を認めたためCRMOの診断に至った。経過中、発熱、骨痛症状に対してアセトアミノフェン、イブプロフェン内服を行ったが無効であり、入院17日目に加療目的に宮城県立こども病院に転院となった。

## 考 察

CRMOは1972年Giedionらによって初めて報告された小児期に好発する多発無菌性骨髓炎である<sup>1)</sup>。これまでに世界中で200-300例の症例報告はあるが<sup>2)</sup>、本邦での正確な疾患頻度は不明であり、数例のみとの報告がある<sup>3)</sup>。男女比は1:2で女兒に多い傾向がある<sup>4)</sup>。原因として遺伝子異常などが考えられているが、正確な機序は不明であり、SAPHO(Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)症候群やMajeed症候群との関連が示唆されている<sup>5)</sup>。CRMOは自己炎症性疾患に分類されるとも考えられている<sup>6)</sup>。自己炎症性疾患は1999年にKastnerらによって提唱された疾患概念であり、自己免疫疾患とは異なり、自己応答性T細胞や自己抗体の上昇を介さずに引き起こされる炎症反応が特徴とされている<sup>7)</sup>。炎症性サイトカインの一つであるIL-1 $\beta$ は前駆型IL-1 $\beta$ からインフラマソームにより活性化型IL-1 $\beta$ となり炎症反応を引き起こすが、自己炎症性疾患ではこのインフラマソームとIL-1 $\beta$ のカスケードの遺伝的な異常により過剰な炎症反応が引き起こ

されるといわれている<sup>8)</sup>。CRMOを一部分症状として呈するMajeed症候群の責任遺伝子としてLPIN2が報告されており、インフラマソームの機能に関与する遺伝子とされている<sup>9)</sup>。

診断に関しては藤田らの報告では以下の特徴を有するとされている。① 2カ所以上の骨に対称性あるいは多発性に発生する、② 寛解と増悪を繰り返す臨床経過を呈する、③ 病理組織上慢性炎症所見を認める、④ 細菌培養は陰性で、抗菌薬の投与に反応しない、⑤ 単純X線画像上、骨幹部部に骨融解像、骨硬化像、骨膜反応などを認める、⑥ 予後は良好で、症状増悪時に消炎鎮痛薬が有効である<sup>10)</sup>。本症例においても四肢の多発進行性の病変を認め、骨髄培養などは陰性であり、骨髄病理組織上は悪性所見、化膿性所見なく慢性炎症性変化のみであったことよりCRMOと診断しているが、アセトアミノフェンやイブプロフェン内服は無効であり、必ずしも経過良好とは言えない。報告数が少なく長期予後に関しては不明な点も多いが、本症例のように骨痛症状のコントロールに難渋し、今後四肢の変形や、関節障害、成長障害などが出現する症例もCRMOには含まれている可能性もあり、注意深い経過観察が重要である。実際長管骨の変形など長期的な合併症も報告されており<sup>11)</sup>、今後予後不良因子なども含めた、長期予後の検討が必要である。

画像検査としてMRIや骨シンチグラフィーの有用性が報告されており、MRIではSTIR画像やT2強調画像において骨髄の浮腫性変化を反映した高信号域が認められる<sup>4)</sup>。また骨シンチグラフィーでは骨髓炎を反映する異常集積を認める。CRMOと鑑別を要する疾患に化膿性骨髓炎やランゲルハンス細胞組織球症、白血病などの腫瘍性疾患が挙げられるが、本症例も病初期の段階では化膿性骨髓炎や白血病も考慮し、治療、検査を進めている。他の多くの報告では骨シンチグラフィーが診断検査として施行されており、骨病変評価の有用性は認められているが、骨組織以外の評価には有用性がない。鑑別疾患が除外されていない病初期では骨以外の病変の評価が必要と考え、本症例ではガリウムシンチグラフィーを施行

した。その結果、骨以外に明らかな炎症がないことを確認し得た。ガリウムシンチグラフィーでは一部臨床症状と一致しない所見を認めた。右上肢の疼痛症状が出現して間もなく撮像しており、右上肢病変に関しては早期変化のみであり、集積を認めなかった可能性が考えられる。また左大腿骨では異常集積を認めるにも関わらず、臨床上的骨痛症状は認めず、CRMOの潜在的病変を見ている可能性がある。本症例のみでの検討は困難であり、非特異的な炎症性病変を描出してしまっている可能性も考えられる。今後CRMO症例における有用性を評価するために症例の蓄積が必要である。

本症例の経験や他の症例報告に見られるように<sup>3,12-14)</sup>、CRMOの病初期には発熱や骨痛など非特異的な症状や検査所見のみを示し、診断に苦慮すると考えられる。感染性疾患や悪性疾患では考えにくい進行性の骨痛を呈した場合には常にCRMOを鑑別に挙げるのが重要であると考えられる。

## 結 語

- 1) 多発進行する四肢の疼痛より診断に至ったCRMOの1症例を報告した。
- 2) 病初期に特異的な検査異常はなく、骨痛が多発、増悪する臨床経過を呈した。
- 3) 臨床経過、多発炎症所見を示す骨画像検査が診断に有用であった。

尚、本論文の要旨は第218回日本小児科学会宮城地方会(2014年11月9日、仙台市)において発表した。

## 文 献

- 1) Giedion A et al: Subacute and chronic symmetrical osteomyelitis. *Ann Radiol* **15**: 329-342, 1972
- 2) Iyer RS et al: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: overview. *Am J Radiol* **196**: S87-S91, 2011
- 3) 永嶋早織 他: 間質性筋炎を呈した慢性再発性多発性骨髓炎の1男児例. *日本臨床免疫学会誌* **36**: 52-57, 2013

- 4) Khanna G et al : Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* **29** : 1159-1177, 2009
- 5) Falip C et al : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) : a longitudinal case series review. *Pediatr Radiol* **43** : 355-375, 2013
- 6) 近藤直実 他 : 自己炎症性疾患・自己免疫不全症とその近縁疾患. 診断と治療社, pp 90-92, 2012
- 7) 西小森隆太 : 自己炎症性疾患の新しい知見. 日本臨床免疫学会会誌 **34** : 327-328, 2011
- 8) 斎藤 潤 : インフラマソームとその関連疾患の最近の知見. 日本臨床免疫学会会誌 **34** : 20-28, 2011
- 9) Ferguson PJ et al : Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome). *J Med Genet* **42** : 551-557, 2005
- 10) 藤田郁夫 他 : 再発性多発性慢性骨髓炎 (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis) の 1 例. 整形外科 **45** : 69-72, 1994
- 11) Duffy CM et al : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis : review of orthopaedic complications at maturity. *J pediatr orthop* **22** : 501-505, 2002
- 12) 中路康介 他 : 慢性再発性多発性慢性骨髓炎と考えられた 1 例. 松仁会医学誌 **52** : 27-32, 2013
- 13) 光武聖史 他 : 慢性再発性多発性慢性骨髓炎の 1 例. 整形外科と災害外科 **62** : 32-37, 2013
- 14) 奥間 稔 他 : 慢性再発性多発性慢性骨髓炎の 1 例. 小児科臨床 **47** : 1205-1209, 1994