

Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis の 4 例

神奈川県立こども医療センター整形外科

青木千恵・奥住成晴・町田治郎
上杉昌章・古谷一水・井出野太一

要旨 【目的】本邦では稀な疾患である, Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis の 4 例を経験したため, その経過を述べ, この疾患の特徴について報告する. 【方法】当院で Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis と診断された 4 例の診療録・画像を調査した. 症例は男子 3 例, 女子 1 例, 平均年齢は 10.6 歳, 平均観察期間は 2.4 年であった. 【結果】罹患部位は平均 5.5, 膝周囲の長管骨に多かった. 単純 X 線像, MRI, 骨シンチグラフィーで慢性骨髓炎類似の病変を認めた. 疼痛は軽快・増悪を繰り返し, 平均 2.8 年継続した. 最終観察時 4 例中 2 例で病変が消失, 2 例で軽快した. 【結論】10 歳前後, 多発性に軽快・増悪を繰り返す疼痛では, 本疾患を鑑別疾患に挙げるべきである.

はじめに

Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (以下, CRMO) は, 疼痛と腫脹を主症状とし, 多巣性に反復する無菌性の骨髓炎である. 1972 年 Giedion³⁾ が初めて報告し, 渉猟しえた範囲の本邦での報告は 6 例²⁾³⁾ と稀な疾患である. 今回, CRMO の 4 例を経験したため, その臨床的特徴について述べる.

方 法

1995 年から 2010 年の間に当院で CRMO と診断された 4 例を対象とした. 男子 3 例, 女子 1 例, 発症時平均年齢 10.6 歳 (8.5~13.5 歳), 診断時平均年齢 11.7 歳 (10.2~14.6 歳), 平均観察期間 2.4 年 (1.5~3.5 年) であった. 診療録より症状・身体所見, 血液・生化学検査, 生検と病理所見, 培養検査, および単純 X 線像・MRI・骨シンチグ

ラフィーなどの画像所見を後方視的に調査した. CRMO の診断基準は, Schultz¹⁾・Huber⁶⁾ らの診断基準に準じ, 当院では, 3 か月以上継続し, 軽快・増悪を繰り返す疼痛や腫脹があり, 画像所見や臨床所見で骨髓炎の所見を認め, 生検で他の疾患が否定され, 生検検体の培養検査陰性など, 無菌性であることとした.

結 果

罹患部位数は平均 5.5 (4~8) であり, 罹患部位は胫骨 8 (4 例中 3 例), 大腿骨 7 (3 例), 腓骨 3 (2 例), 足部 3 (2 例), 椎体 1 (1 例) であり, とくに膝周囲の長管骨に多くみられた (表 1).

症状は, 罹患部位の 22 か所中, 22 か所に疼痛を認め, 2 か所で腫脹を認めた. 発熱は 1 例で 37.5° 前後の微熱がみられた. 手足の紅斑を認める例はなかった.

症状出現から症状軽快までの期間, または症状

Key words : chronic recurrent multifocal osteomyelitis (慢性多発性反復性骨髓炎), osteomyelitis (骨髓炎), aseptic (無菌性), children (小児)

連絡先 : 〒 232-8555 神奈川県横浜市区六ツ川 2-138-4 神奈川県立こども医療センター整形外科 青木千恵
電話 (045) 711-2351

受付日 : 平成 23 年 3 月 28 日

表 1. Schultz らの 190 例と自験例 4 例の比較

	Schultz 190 例	自験例 4 例
発症年齢(歳)	10(0.75-19)	10.6(8.5-13.5)
平均罹患部位数	3(1-18)	5.5(4-8)
胫骨	203(26%)	8(36%)
大腿骨	93(12%)	7(32%)
鎖骨	74(9%)	0(0%)
足	69(9%)	3(14%)
椎体	61(8%)	1(5%)
腓骨	42(5%)	3(14%)
合計罹患部位数	797	22
有症状期間(年)	2(0.5-20)	2.8(1.6-3.5)
ESR(mm/h)	45(4-130)	13(2.5-28)
発熱(≥37.5 度)	33%	25%(1 例)
手足の紅斑	20%	0%

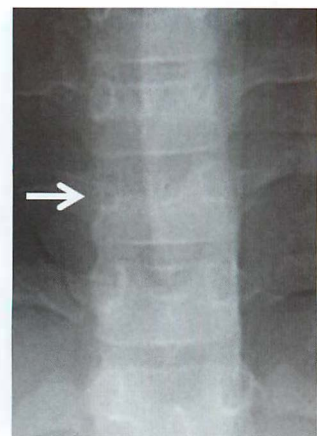


図 1.
症例 1：単純 X 線像
第 10 胸椎椎体
第 10 胸椎椎体上縁に破壊像を認めた(矢印).

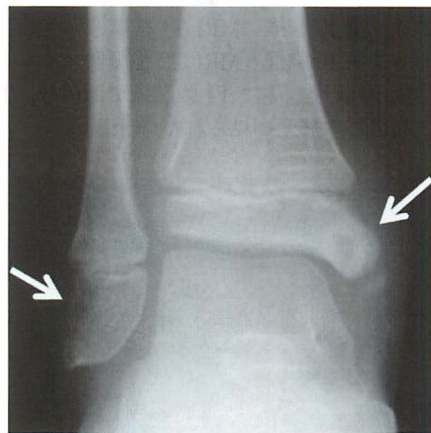


図 2. 症例 1
単純 X 線像 右足関節内外果
右足関節内果周囲の硬化を伴う骨透亮像, 外果の軽度肥大が見られた(矢印).

持続例では調査時までの期間は、平均 2.8 年(1.6~3.5 年)であった。治療は疼痛時に消炎鎮痛剤が使用され、最終調査時の症状は、消失が 2 例、初診時よりも軽減が 2 例であった。

血液・生化学検査では 1 例で赤沈が 33 mm/h と軽度上昇を認めた以外は、異常を認めなかった。

4 例中 3 例で生検を行い、検体の細菌培養は 3 例ともに陰性であった。病理検査では非特異的慢性炎症の像であった。

画像所見では、単純 X 線像で罹患部位の全 22 か所中 11 か所で骨肥厚または破壊像の異常所見を認め、MRI では罹患部位に一致して、T1 強調像低信号、T2 強調像高信号を示した。骨シンチグラフィ検査は、4 例中 2 例に施行され、1 例では多発する罹患部に一致して異常集積が認められたが、1 例では異常集積は明らかでなかった。

症例供覧

症例 1：10 歳 2 か月，男児

主 訴：背部痛，右足痛

8 歳 6 か月より左股関節痛・両足痛が出現し、右足痛が継続した。10 歳 2 か月時、突然背部痛が出現し、体動困難となり当院に受診した。右足関節内外果に腫脹・圧痛を認めた。単純 X 線像で、第 10 胸椎椎体上縁の破壊像(図 1)、右足関節内果に周囲の硬化を伴う骨透亮像(図 2)を認めた。MRI では、第 10 胸椎椎体・右足関節内外果に T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号の病変を認

めた(図 3-a, b, 図 4)。

血液検査で、WBC 7400/ μ l, CRP 0.22 mg/dl, 赤沈 39 mm/h と炎症反応の軽度上昇を認めた。骨シンチグラフィで、第 10 胸椎・足関節内外果・右足部・左股関節に異常集積を認めた(図 5)。骨髓検査を行い、腫瘍細胞を認めず、右足関節内果より生検し、病理検査では、肉芽腫を伴う好中球・リンパ球・単球などの炎症性細胞の集簇を認めた。検体の細菌培養検査とツベルクリン検査は陰性であった。症状は安静で軽快し、硬性コルセットを 3 か月装着し、背部痛は軽快した。退院後 3 年 6 か月現在、右足関節内果に月 1 回程度、軽度痛みを認めるが、消炎鎮痛剤の使用なく、日常生活に制限はない。単純 X 線像では、椎体の変形に進行なく、右足関節内外果には軽度肥大を認める。

症例 2：10 歳 6 か月，女児

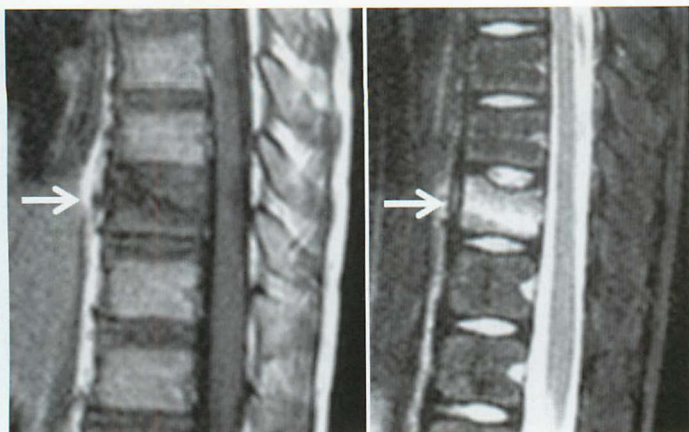


図 3. 症例 1

a : 第 10 胸椎 MRI T1 強調像

b : 第 10 胸椎 MRI T2 強調像

第 10 胸椎椎体に T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号の病変が見られた(矢印).

a|b



図 4. 症例 1

右足 MRI T2 強調像

T2 強調像で右足関節内外果の高信号を認めた.

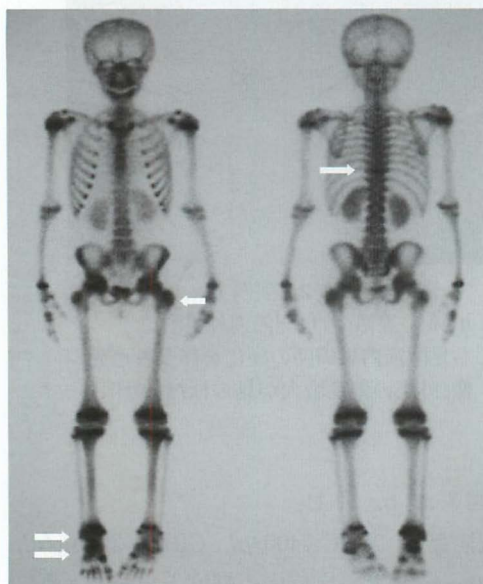


図 5. 症例 1 : 骨シンチグラフィ

第 10 胸椎椎体, 右足関節内外果, 足部, 左股関節に異常集積を認めた.

主 訴 : 両膝痛

剣道の試合後に両膝痛が出現, 症状出現後 1 か月に当院初診. 初診時単純 X 線像で大腿骨遠位と脛骨近位骨幹端に骨硬化像(図 6), MRI にて同部に T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号のびまん性病変を認め(図 7-a, b), CRMO が疑われた. 発症 2 か月であり, 血液腫瘍疾患否定のために大腿骨遠位より生検を行い, リンパ球・好中球などの炎症性細胞が集簇する, 非特異的慢性炎

症の像を得た. 検体の細菌培養は陰性であった. 発症後 3 年で症状消失した.

● 症例 3 : 11 歳 7 か月, 男児

主 訴 : 両膝痛

10 歳より両膝痛が出現し, 11 歳 7 か月当院初診. 初診時単純 X 線像で異常所見を指摘されず, 症状は自然軽快. 13 歳 6 か月, 両膝痛が週に 2~3 回と頻回となり, 長時間の立位や夜間に症状出現した. 単純 X 線像で大腿骨遠位・脛骨近位骨幹端に硬化像を認めた. MRI で同部位の骨幹端に T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号の病変を認めた. 血液検査で炎症反応の上昇を認めず, 3 年半の経過と画像所見などから, CRMO と診断. 診断後に症状は消失した.

● 症例 4 : 13 歳 6 か月, 男子

主 訴 : 両膝痛

13 歳 4 か月, 微熱・頭痛・咽頭痛・両膝痛が出現. 両肘・足痛も出現し, 当院受診. 単純 X 線像・血液検査で異常所見なし. 14 歳 3 か月, 両足痛が増悪し, MRI で両膝・足に多発する T2 強調像で高信号を認めた. 大腿骨遠位より生検を行い, CRMO と診断. 両膝痛は 1 年半継続している.

考 察

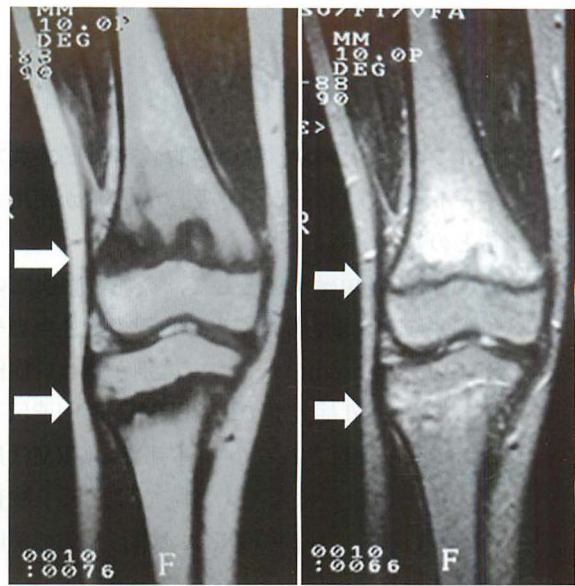
CRMO は, 多巣性に反復する無菌性の骨髄炎である. 現在, 明確な診断基準は決められていな

図 6.

症例 2

右膝 単純 X 線像

大腿骨遠位，脛骨近位の骨幹端
に骨硬化像を認めた。



a|b

図 7. 症例 2

a : 右膝 MRI T1 強調像

b : 右膝 MRI T2 強調像

大腿骨遠位，脛骨近位の骨幹端を中心としたびまん性の T1 強調像で低信号，T2 強調像で高信号の病変を認めた。

いが，Huber によると CRMO の特徴として，

① 診断時 18 歳以下，特に 10 歳前後の女兒に多い，

② 多発性にかつ 6 か月以上にわたり症状の寛解と悪化を繰り返す骨髄炎，

③ 全身症状は軽微，

④ 細菌培養陰性，

⑤ 典型的組織所見(急性/慢性炎症，生検は必ずしも必要としない)，

といった特徴が挙げられている⁶⁾。単純 X 線像で骨融解像や硬化像を示す。MRI では骨髓内の T1 強調像で低信号，T2 強調像で高信号，特に長管骨では骨幹端にびまん性の病変がしばしば対称性に見られる。骨シンチグラフィでは罹患部位に一致して異常集積を認めるとされる⁴⁾。

鑑別疾患には，化膿性骨髄炎，腫瘍性疾患(急性白血病，Histiocytosis X，Ewing 肉腫)があげられる^{1)~3)}。これらは類似の骨破壊像を呈するため，画像所見のみでは鑑別できない例が多い。生検は必ずしも必要でないという意見もあるが⁶⁾，自験例では他の疾患を否定するため，4 例中 3 例で生検を行った。また 3 例目は 3 年半と経過が長く，内科的にも血液腫瘍性疾患は疑われず，経過観察にて症状消失したため，生検を行っていない。経過が短い場合には，悪性疾患との鑑別が困難であり，生検を行うべきと考える。

自験例を Schultz¹⁾らの 190 例と比較し，発症年

齢は平均 10.6 歳とほぼ一致した。男女比では 1 : 1.7 と女子に多いとされるが，自験例では男子が多かった。罹患部位は報告例，自験例ともに膝周囲の長管骨に多いが，報告例に多いとされる鎖骨は自験例ではなかった。本邦での CRMO の報告例は少ないが，比較的特徴的な所見に乏しいため，見逃されている場合も多いのではないかと考えられる。全身症状として，報告例では発熱が 3 から 5 割にあるとされるが，当院では 1 例 (25%) であった。報告例同様，血液検査を含め，全身的な炎症所見は軽微であった。しかし，自験例では局所の骨痛の症状は時に激しく，歩行困難や体動困難となる症例もみられた。手足の紅斑を示す症例はなかった。

自験例で，症状出現から症状消失まで，または症状継続例では最終調査時までの期間は平均 2.8 年であったが，症状は発症時に強く，軽快・増悪を繰り返しながら，自然に消失または軽快した。このため，治療は安静と疼痛時の消炎鎮痛剤の使用のみで対応可能であった。1 例では骨肥厚が残存したが，骨破壊が進行する例はなかった。重症例では，ステロイド，インターフェロン，サラゾ

スルファピリジン、生物学的製剤やビスホスホネート(骨代謝マーカー骨吸収亢進例)が使用されるとの報告がある¹⁾。

CRMO の類縁疾患として、炎症性腸疾患の合併例や Majeed 症候群などの自己炎症性疾患や、SAPHO syndrome⁷⁾があり、鑑別が難しい症例がある。Majeed 症候群では LPIN2 が原因遺伝子とされており注目されるが⁸⁾、本邦での CRMO 患者での検出の報告はなく、当院では遺伝子検査は行っていない。症例の蓄積により、病態の解明が期待される。

結 語

CRMO の小児 4 例を報告した。10 歳前後に発症し、症状は多発性に軽快・増悪を繰り返したが、症状は消失または軽快した。このような病態を念頭に置き、早期に診断されることが望ましい。

文 献

- 1) Schultz C, Holterhum PM, Seidel A et al : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 18 : 1008-1013. 1999.
- 2) 藤野寿典, 清水滋太, 田村宏美ほか : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis の 1 例. *日*

小児会誌 113(3) : 544-548, 2009.

- 3) 藤田郁夫, 山口高史, 渡辺康司ほか : 再発性多発性慢性骨髄炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis) の 1 例. *整形外科* 45 : 69-72, 1994.
- 4) Khanna G, Sato TS, Ferguson P : Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Radiographics* 4 : 1159-1177, 2009.
- 5) Giedion A, Holthusen W, Mosel LF et al : Subacute and Chronic "symmetrical" osteomyelitis in children. *Ann Radiol* 15(3) : 329-342, 1972.
- 6) Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis : clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* 141 : 198-203, 2002.
- 7) 狩野博嗣 : 自己炎症性疾患. *小児内科* 5 : 803-812, 2007.
- 8) Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al : Homozygous mutations in LPIN2 are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome). *J Med Gent* 42 : 551-557, 2005.
- 9) Von Howe RS, Starshak RJ, Chusid MJ : Chronic, recurrent multifocal osteomyelitis : case report and review of the literature. *Clin Pediatr* 28 : 54-59, 1989.

Abstract

Chronic Recurrence in Multifocal Osteomyelitis : Report of Four Cases

Chie Aoki, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Kanagawa Children's Medical Center

We report 4 cases of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). The patients included 3 boys and 1 girl, with a mean age of 10.6 years. They were followed for a mean duration of 2.4 years. The average number of lesions was 5.5 per patient, and the site of most frequent incidence was the epiphysis of the long bones close to the knee. 'CRMO was suspected by plain radiographs, MRI, and bone scintigraphy.' After treatment, the level of bone pain decreased but remained intermittent for a mean duration of 2.8 years. All 4 patients showed decrease in CRMO, and 2 of them were cured. These cases serve to remind us that bone pain in a child at around 10 years old may be relieved spontaneously but turn out to be chronic recurrent multifocal osteomyelitis.