

Chronic non-bacterial osteomyelitis 16 例の特徴と治療効果

阿多由梨加¹⁾・稲葉 裕¹⁾・横田俊平²⁾
齋藤知行¹⁾・町田治郎³⁾・中村直行³⁾

1)横浜市立大学 整形外科

2)横浜市立大学小児科

3)神奈川県立こども医療センター

要旨 Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis(以下, CNBO)は, 疾病パターンが多様な骨の無菌性, 非特異的慢性炎症疾患である. CNBO16 例に対する臨床学的特徴と治療効果に関して調査した. 対象は 1995~2013 年に CNBO と診断された 16 例(男児 10 例, 女児 6 例)で, 発症時年齢は平均 11 歳であった. PET で集積を認めた部位は 1 例あたり平均 4.7 箇所, MRI で異常所見を認めた部位は平均 11.7 箇所であり, 罹患部位は足根骨が最も多かった. 生検を施行し, 病理所見ではリンパ球および組織球の浸潤を認め, 細菌培養および PCR 検査は陰性であった. 治療には消炎鎮痛剤, ビスホスホネート製剤を使用し, 11 例で症状は軽快したが 4 例では増悪し, 増悪例には抗 TNF- α 抗体もしくはヒト化抗 IL-6 レセプター・モノクローナル抗体を使用した. 生物学的製剤の使用により症状, 画像所見ともに改善を認めた.

はじめに

Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis(以下, CNBO)とは, 骨の無菌性, 非特異的慢性炎症疾患である. 本疾患の病像は, 局所の疼痛と腫脹を主症状とし, 単巣性もしくは多巣性, 一過性もしくは再発性と非常に多様である³⁾. 今まで Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis(CRMO)や SAPHO 症候群と呼ばれていたものも, CNBO の一種ではないかと考えられている.

今回我々は, CNBO と診断された 16 例を対象に, 臨床像, 画像所見, 病理所見を調査した.

対象と方法

1995 年から 2013 年の間に当院で CNBO と診断された 16 例を対象とした. 診療録から症状と

身体所見, 血液生化学検査所見, Magnetic Resonance Imaging (MRI), FDG-Positron Emission Tomography (PET) もしくは骨シンチグラフィの画像所見, 骨塩定量検査所見 (DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry), 病理組織検査所見, 細菌培養検査結果を後方視的に調査した. 我々の CNBO の診断基準は 2 か月以上軽快と増悪を繰り返す疼痛や腫脹があり, 画像所見では FDG-PET もしくは骨シンチグラフィで骨や軟部組織への集積を認め, 同部位の MRI では骨髄炎の所見を認めることである. また, 組織生検をした際には慢性炎症細胞の浸潤が認められ, 細菌培養検査および Polymerase Chain Reaction (PCR) 検査にて陰性所見を示すことである. 治療には消炎鎮痛剤, ビスホスホネート製剤を使用した. 治療後も増悪した例には, 生物学的製剤の適応とした.

Key words : chronic non-bacterial osteomyelitis(無菌性骨髄炎), child(小児), chronic recurrent multifocal osteomyelitis(慢性再発性多発性骨髄炎)

連絡先 : 〒 236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学整形外科 阿多由梨加 電話 (045)787-2655

受付日 : 2014 年 5 月 21 日

増悪の判断として、消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製剤を3か月使用した後、疼痛が持続していること、MRIのT2強調脂肪抑制像における骨髓炎の増悪所見を認めることを基準とした。

結 果

症例は男児10例、女児6例、発症時年齢は平均11歳(7か月~14歳7か月)、発症から診断までの期間は平均1年(3か月~2年8か月)、観察期間は平均1年2か月(5か月~3年2か月)であった。血液生化学検査では4例でCRPの上昇、5例で赤血球沈降速度の亢進を示したが、全例で炎症所見を認めるわけではなかった。FDG-PETもしくは骨シンチグラフィで集積を認めた部位は1例あたり平均4.7か所で、足趾への集積が最も多く、次いで踵骨、手指の順であった。MRIのT2強調脂肪抑制像で高信号を認めた部位は平均11.7か所で、PET所見と同様に足趾骨が最も多く、次いで手指骨、脛骨の順であった。また、8例でFDG-PET、MRIにおいて骨だけでなく軟部組織の炎症所見も認めた。10例に対してはDEXAを施行しBMD(Bone Mineral Density)の平均値は 0.674g/cm^3 ($0.505\text{g/cm}^3\sim 0.999\text{g/cm}^3$)でZスコアの平均値は -1.9 ($-0.3\sim -2.9$)であった。12例に対して、MRIのT2強調脂肪抑制像で高信号を示した部位より生検を行った。病理組織所見では10例でリンパ球および組織球の浸潤を認め、2例で正常骨組織像は認めず、脂肪髄への変性を認めた。骨髓液の細菌培養検査およびPCR検査は、全例陰性であり、無菌性であることが示された。治療には、消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製剤を使用し、12例で症状は軽快したが4例では増悪した。増悪した3例には抗TNF- α モノクローナル抗体(インフリキシマブ: infliximab)を、1例にはヒト化抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体(トシリズマブ: tocilizumab)を使用し、症状および画像所見共に改善を認めた。

症例提示

症例1. 14歳、女児

主訴: 不明熱、右手指痛、左踵部痛

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 13歳3か月~右手指疼痛、夜間の発熱が出現し、近医小児科で精査したが特に異常は指摘されなかった。14歳2か月で当院小児科を紹介されて受診。FDG-PETにて異常集積を認めたため、精査目的に当科を紹介され受診した。

現症: 歩行可能だが、歩行時に両踵部に軽度の違和感を認めた。左膝関節は熱感、腫脹を認めたが圧痛はなく、可動域制限も認めなかった。

血液生化学所見では、赤沈の亢進を認めた。FDG-PETでは左膝、両足踵骨、左手指骨に集積を認めた(図1-a)。MRIのT2強調脂肪抑制像では左膝関節横断像で膝蓋骨に、左手冠状断像では左第1~5中手骨、基節骨、末節骨に、両下肢冠状断像では両踵骨に高信号域を認めた(図2)。

左膝蓋骨より生検を施行した。生検では、東北大式生検針を用いて採骨した。病理組織像では、骨髓にて通常認められない形質細胞やリンパ球など慢性炎症細胞の浸潤が認められた(図3)。細菌培養およびPCR検査の結果は陰性であり無菌性であることが示された。生検後より消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製剤による治療を開始した。治療開始4か月後に施行したFDG-PETでは以前に集積があった部位は消失しており、右踵骨部にわずかな集積を認めるのみであった(図1-b)。症状も改善を認めており、消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製による治療を継続した。7か月後に右足関節内果に疼痛が出現し、右肘部の疼痛も新たに出現した。FDG-PETでは右踵部、右手部に集積を認め(図1-c)、MRIでは疼痛部位に一致して高信号域を認めた(図4)。症状および画像上増悪傾向認めたため、インフリキシマブの導入とした。インフリキシマブ導入後は症状、画像所見共に改善を認めている。

考 察

CNBOは、いまだ明確な診断基準は確立されていない疾患である。骨組織で炎症を繰り返すものの、病原体、自己抗体は認めないことから、自



図 1. 初診時, 初期治療開始後および治療開始 7 か月後の FDG-PET

左手, 左膝, 両踵部, 右脛骨遠位部, 両足部に集積を認める (a). 症状は消炎鎮痛剤とビスホスホネートで改善を認めたが (b), 7 か月後に右足関節内果の疼痛が出現し, 画像上も集積が増加している (c).

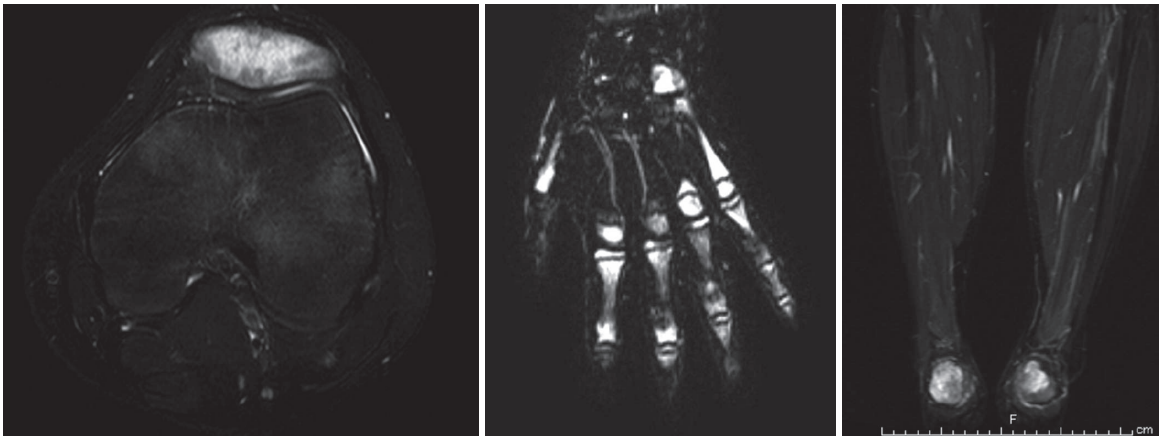


図 2. MRI

左膝関節横断像 (a) では膝蓋骨に, 左手冠状断像 (b) では左第 1~5 中手骨・基節骨・末節骨に, 両下肢冠状断像 (c) では両踵骨に高信号域を認める.

己炎症性疾患と考えられている。自己炎症性疾患は、サイトカインなどの炎症蛋白の遺伝子異常により発症する。CNBO の原因遺伝子として、TNF- α や IL-1RA の遺伝子異常が報告されてお

り²⁾、それゆえ、治療法に抗 TNF- α モノクローナル抗体が使用される。また、IL-1, TNF- α 等の炎症性サイトカインは RANKL の発現を誘導し、破骨細胞を活性化することから骨吸収活性を

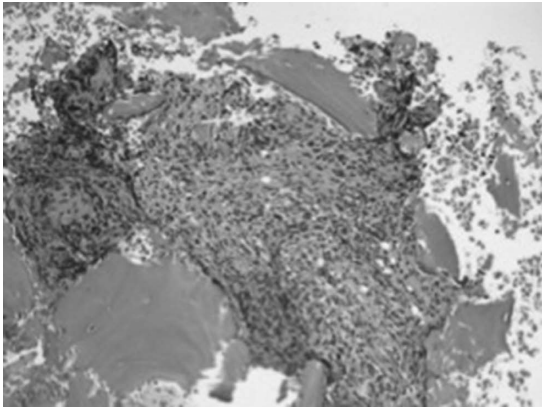


図3. 病理組織像(HE染色×100)
骨髄では通常認められない形質細胞やリンパ球など慢性炎症細胞の浸潤を認める。

上昇させると言われている⁶⁾。今回、DEXAを施行したCNBO患児のBMD値は、各年齢における日本人小児の腰椎BMD平均値と比較し⁴⁾、全例で低下を認めた。CNBOの初期治療は消炎鎮痛剤、ビスホスホネート製剤、コルチコステロイドが使用される¹⁾。コントロール不良例に対しては抗TNF- α モノクローナル抗体が使用される⁵⁾。消炎鎮痛剤のみでなく、ビスホスネート製剤の併用により除痛効果も期待できると考えられ、自験例においても16例中12例は両者の併用

により軽快した。初期治療不応例の4例に対しては、生物学的製剤を使用し、症状の改善、画像上炎症所見の消失もしくは改善を認めた。CNBOは単巣性もしくは多巣性、一過性もしくは再発をたどる疾病でパターンが多様であるため、CNBOの中でも慢性で再発性であるものがCRMOと診断できる。SAPHO症候群は滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化過剰症、骨炎を呈する症候群で、診断基準の1つに皮膚症状は問わない無菌性の慢性再発性多発性骨炎があり、今までSAPHO症候群と診断されていたものの中にはCNBOも含まれていると考える。今回の調査では、16例中15例は病変部位が多巣性であり、4例は症状の増悪および画像上の増悪を認めたが、病態の把握にはまず全身の評価として、FDG-PETもしくは骨シンチグラフィで集積の有無を評価し、集積部位におけるMRIでの詳細な評価が有用であった。

結 語

小児16例におけるCNBOの特徴と臨床成績を報告した。罹患部位は、足趾骨に多く認めた。消炎鎮痛剤とビスホスホネート製剤の使用により12例は症状が軽快したが、4例は増悪した。増悪した4例には、生物学的製剤が有用であった。



図4. 右下腿および右肘MRI
右下腿(a)と右肘(b)のMRIでは疼痛部位に一致して高信号域を認める。

文献

- 1) Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J et al: Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology* **47** : 1397-1399, 2008.
- 2) Compeyrot-Lacassagne S, Rosenberg A, Babyn P et al: Pamidronate in the treatment of chronic non infectious inflammatory lesions of the mandible in children. *J Rheumatol* **34** : 1585-1589, 2007.
- 3) Girschick H, Raab P, Surbaum S et al: Chronic non-bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* **64** : 279-285, 2005.
- 4) 西山 宗, 木脇弘二, 井本岳秋ほか: 日本人骨密度と体組成の年齢別推移. *日小誌* **103** : 1131-1138, 1999.
- 5) Sigrun H, Angela R, Gabriel H et al: Cytokine Dysregulation in Chronic Nonbacterial Osteomyelitis(CNO). *International Journal of Rheumatology* **1155** : 7-10, 2012.
- 6) Wei S, Kitaura H, Zhou P et al: IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *J Clin Invest* **115** : 282-290, 2005.

Abstract

Chronic Non-Bacterial Osteomyelitis : Report of 16 Cases

Yurika Ata, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Yokohama City University

We report the clinical features presented by chronic non-bacterial osteomyelitis (CNBO) in 16 cases, and the outcomes from treatment. CNBO is an autoinflammatory disorder of unknown etiology, with disease pattern either acute or chronic, uni-focal or multi-focal, and of single episode or recurrent. The 16 cases diagnosed between 1995 and 2013 involved 10 boys and 6 girls, with a mean age at diagnosis of 11 years. Diagnosis was determined using clinical signs of osteomyelitis, laboratory data, MRI and PET findings, histopathology and microbial findings. MRI showed high signal intensity on T2-STIR in an average of 11.7 bone lesions per case, with phalanges on the foot being the most frequent site. The FDG-PET findings showed multifocal uptake involving an average of 4.7 bones per case. In 12 cases, bone biopsies were performed, showing increased lymphocytes and histiocytes infiltration. The outcomes from treatment using NSAIDs and bisphosphonate showed improvement in 12 cases (75%), and deterioration in the other 4 cases. Treatment using TNF- α or anti-IL-6 receptor antibody was started for these 4 cases. These findings suggest that biological treatment was useful in these chronic cases of non-bacterial osteomyelitis.