典型的な Paget 骨病の 1 症例

吉田 秀夫・梁川 哲雄・由良 義明・浦田 満
小林 章祐・佐藤 光信・東 富雄*・小守 昭*
上村修三郎**

A typical Paget's disease of bone -a case report-

Hideo YOSHIDA・Tetsuo YANAGAWA・Yoshiaki YURA
Mitsuru URATA・Shosuke KOBAYASHI・Mitsunobu SATO
Tomio AZUMA*・Akira KOMORI*・Shuzaburo UEMURA**

Abstract: Paget's bone disease (osteitis deformans) is characterised by abnormal resorption and apposition of osseous tissue in one or more bones. This disease is very rarely seen in Japan. We experienced a patient with Paget's bone disease, the outline of which we report here.

A 70-year-old Japanese female visited our clinic with the chief complaint of expansion of maxilla. The upper alveolus showed bony outgrowth in both sides. Although radiographic features of skull and facial bones revealed typical mottled pattern or cotton wool appearance, the mandible was not affected. Histologic findings showed characteristic mosaic architecture of Paget's disease of bone. The patient was affected by low grade malignant lymphoma 8 months after visiting our clinic. The relationship between Paget's bone disease and malignant lymphoma in this patient remains to be proven

Key words: Paget's bone disease, malignant lymphoma

緒 言

Paget 骨病は、最初 Czerny が 1873 年に変形性骨炎 (osteitis deformans) と名付けた疾患で¹⁾、その後 1877 年

に Paget が変形性骨炎の病態について詳細な検討を行って以来、この疾患に対して Paget 骨病 (Paget's of bone disease) なる名称がつけられたものである^{2,3)}。本疾患は、骨の吸収と添加が同一部位に起こり、その結果として骨の変形をきたすもので、わが国においてはきわめてまれな疾患であり、典型的な症例はさらに少ない。われわれは、上顎・顔面骨ならびに頭蓋骨に典型的な症状を呈した Paget 骨病を経験したので報告する。

症 例

患 者： 70 歳 女性。

初 診：昭和 57 年 9 月 日。

主 訴：左側上顎歯槽堤部の膨隆。

家族歴：両親・同胞ならびに子供のいずれも特記事項はない。

既往歴：約 10 年前より、リウマチ性関節炎ならびに右側難聴のため、近医に通院する。4 年前より、時々頭痛を覚え同医にて動脈硬化症、高血圧症の診断のもとに降圧剤の投与を受けていた。

徳島大学歯学部口腔外科学第 2 講座

(主任：佐藤光信教授)

* 徳島大学歯学部口腔病理学講座

(主任：小守 昭教授)

** 徳島大学歯学部歯科放射線学講座

(主任：上村修三郎教授)

The second department of Oral and Maxillo-facial Surgery Tokushima University School of Dentistry (Chief: Prof. Mitsunobu Sato)

* Department of Oral Pathology Tokushima University School of Dentistry (Chief: Prof. Akira Komori)

** Department of Oral Radiology Tokushima University School of Dentistry (Chief: Prof. Shuzaburo Uemura)

受付日：昭和 61 年 8 月 21 日

写真 1 初診時の顔貌

写真 3 初診時パノラマX線写真

写真 2 初診時の口腔内所見

写真 4 初診時正面像X線写真

現病歴：3年前より左上顎歯槽堤部の膨隆に気付くも疼痛がないために放置する。以後同部の膨隆は次第に増大したため、近在の歯科医を受診し、紹介により来科する。

現 症：体格は中等度、栄養状態は普通で、発熱、歩行困難などはない。顔貌は特に異常感を認めない（写真1）。開口障害はなく、また両側の顎下リンパ節の腫脹、圧痛等も認めない。口腔内では654|456の歯牙の残存を認め、左側上顎犬歯部から後臼歯部にかけて歯槽堤の著明な膨隆を認める他、右側上顎臼歯部にも同様の歯槽堤の膨隆を認める。膨隆部の表面粘膜は歯槽頂部ではほぼ正常であるが、齦頬移行部では毛細血管の拡張を認める（写真2）。膨隆部の硬度は骨様硬を呈し、圧痛は認めない。上顎歯列弓は幅径が大きく、左側では最大幅径26mm、右側においても23mmであった。一方下顎では

写真 5 初診時側方像X線写真

写真 6 初診時手指・骨X線写真

表 1 一般血液検査値および免疫グロブリン値：
(正常域)

白血球数	8,000/mm ³
赤血球数	403×10 ⁴ /mm ³
ヘモグロビン値	12.2 g/dl
ヘマトクリット値	35.8%
血小板数	39.9×10 ⁴ /mm ³
白血球百分率	
Staf.	1%
Seg.	62%
Eos.	1%
Bas.	3%
Mono.	1%
Lymph.	30%
At. Lymph.	2%
IgG	1,267 mg/dl (1470±311)
IgA	402 mg/dl (264±84)
IgM	80 mg/dl (189±63)

特に異常を認めなかった。

X線写真所見：パノラマX線写真では、上顎が歯槽頂方向および後方に著しく膨大し、上顎洞、眼窩、鼻腔等の解剖学的指標は不鮮明となり、透過像と不透過像とが混在しており、典型的な mottled pattern ないしは cotton wool appearance を呈している (写真3)。正面像および側面像では、頭蓋骨の外板と内板の輪郭は不明瞭となり、肥厚が著明である。側面像においては、後頭部および頭蓋底部は特に硬化像が著しく、またトルコ鞍の形態異常を認めると共に蝶形骨洞、前頭洞はほとんど判別不能となっている (写真4, 5)。一方下顎骨は、いずれの撮影法でも異常所見を認めず、また手指骨、長管骨等他の体幹骨にも異常は認めなかった (写真6)。

表 2 血清化学的検査値：(正常値)

GOT	17 (0~25) IU/l
GPT	3 (0~20) IU/l
LDH	522 (200~450) IU/l
Al-Pho.	3,186 (50~200) IU/l
γ-GTP	78 (0~20) IU/l
CPK	127 (0~120) IU/l
Ch-Est.	6,010 (3,500~8,000) IU/l
Bil.	0.2 (0.2~1.1) mg/dl
Chol.	165 (110~230) mg/dl
Protein	6.6 (6.5~8.1) g/dl
Albumin	3.4 (3.4~4.5) g/dl
Urea N	12.8 (9.5~22.0) mg/dl
creat.	0.7 (0.5~1.3) mg/dl
Ca	8.0 (8.1~9.8) mg/dl
P	3.6 (2.5~4.8) mg/dl
Glucose	90 (60~100) mg/dl
Na	144 (135~145) mEq/l
K	4.3 (3.4~4.7) mEq/l
Cl	112 (99~110) mEq/l

表 3 血清アイソザイムおよびホルモン値：(正常域)

LDH	224 IU/l (150~480) IU/l
LDH ₁	15.2% (22.8~33.1) %
LDH ₂	36.1% (29.3~34.3) %
LDH ₃	29.8% (20.9~29.7) %
LDH ₄	10.8% (6.0~12.2) %
LDH ₅	8.1% (2.9~ 9.2) %
Al-Pho	166.4 KAU (2.7~11.0) KAU
骨性 Al-Pho 比	1.33 (1.07~1.23)
PTH	0.7 ng/ml (>1.3) ng/ml
カルシトニン	86 pg/ml (<300) pg/ml
T ₃	115 ng/ml (81~175) ng/ml
T ₄	8.9 μg/ml (5.5~12.1) μg/ml
GH	<1 ng/ml (<5) ng/ml

骨シンチグラフィ所見：⁹⁹テクネシウムによる骨シンチグラフィでは、下顎骨を除く顔面骨、頭蓋骨に著明な集積像を認めたが、下顎骨、椎骨、鎖骨等にはほとんど取込みは認められない (写真7)。

臨床検査所見：初診時の血液検査では白血球数8,000/mm³、赤血球数 403×10⁴/mm³、ヘマトクリット 35.8%、ヘモグロビン 12.2 g/dl と白血球数の軽度増加を認めた他は、白血球百分率にも特に異常は認めなかった。また免疫グロブリンの定量において、IgA の軽度増加、IgM の減少が認められた (表1)。血液化学検査では、

写真7 ^{99}Tc テクネシウム骨シンチグラフィ

LDH 522 国際単位/l, アルカリフォスファターゼ (Al-pho) 3186 国際単位/l と高値を示す一方, Ca は 8.2 mg/dl と低値を示した (表2). このうち LDH のアイソザイムでは, LDH₁ 15.2%, LDH₂ 36.1%, LDH₃ 29.8%, LDH₄ 10.8%, LDH₅ 8.1% と LDH₂, LDH₃ の上昇が認められた. Al-pho のアイソザイムでは, 骨性 Al-pho の泳動比が 1.33 と増加していた. 血清中ホルモンでは, PTH が 0.7 ng/ml と低値を示したが, カルシトニン, サイロキシン (T₄), トリヨードサイロニン (T₃), 成長ホルモン (GH) 等は, 正常域であった (表3).

病理組織所見: 以上の所見より, Paget 骨病の臨床診

断の基, 入院下で左上顎歯槽部より試験切除を行い, 病理組織学的に検索した. 病理組織所見では, 骨組織には著しい吸収, 添加の骨改造機転が随所にみられ, 特に活動性を示す部分では多数の破骨細胞による不規則な骨吸収像が著明であった. 骨梁間は線維性組織より成っており, 線維成分に富む部分では, 細い梁状ないし塊状の線維骨の新生がみられ, 化骨性線維腫に類似した像を呈する所も認められた. 非活動性の部位では, 複雑な吸収, 添加の跡がみられる骨梁から成り, 典型的な Paget 骨病の組織像を呈していた (写真8, 9).

経過: 試験切除部の創の治療状態には特に異常は認

写真 8 生検による病理組織所見 (H-E 染色, 原倍率20倍)

写真 9 生検による病理組織所見 (H-E 染色, 原倍率50倍)

めなかった。以後外来にて経過観察を行うも、昭和58年4月頃より右鼠径部リンパ節の腫脹を認め、同年5月に近在の外科病院にて同部の試験切除を受けた結果、low grade の悪性リンパ腫、stage Ia の診断を得、徳島大学医学部第3内科に紹介転科した。以後内科にて加療ならびに経過観察を行うも、昭和60年末現在、Paget 骨病および悪性リンパ腫の増悪はみえていない。

考 察

Paget 骨病は、変形性骨炎 osteitis deformans ともいわれる慢性的骨疾患であり、当初はまれな疾患とみなされていたが、欧米では少なくなく、特にイギリスでは40歳以上の剖検例中に3.7%の頻度で Paget 骨病を認め⁴⁾、また Barker らはランカシア地区の住民の X 線診査により8%の高率で Paget 骨病を見出している⁵⁾。ドイツにおいても比較的高く Schmorl は40歳以上の剖検例で3%の発生率を報告している⁶⁾。一方、アメリカでは比較的少なく0.006%から0.13%と報告者により異なり⁷⁾、発症に地域的な要因が疑われる。わが国ではきわめてま

れな疾患であり、虫本らによれば1921年から1976年までの間に92例の報告がみられるにすぎず⁸⁾、その後口腔外科領域では現在までに4例の報告がされており^{9~11)}、Schmorl および Collins による頭蓋骨、顔面骨での発生頻度28~65%^{4,6)}を考慮すると他領域での報告を含めても、そんなに多いものではないと考えられる。

Paget は顎骨が含まれることは少ないと報告しているが^{2,3)}、Smith らの文献的考察によれば157例の顎骨の Paget 骨病を確認しており、上顎骨のみ98例、下顎骨のみ28例、上下顎を含むもの26例で、上顎と下顎との比率は2.3:1と報告している⁷⁾。

本症例においては、上顎骨を含む顔面骨および頭蓋骨には X 線像にて典型的な Paget 骨病の所見を認めたが、下顎骨には何らの変化も認めず、また⁹⁹テクネシウムシンチグラフィにおいても下顎骨にはテクネシウムの取込みを認めていない。下顎骨での発症がより少ない理由として、下顎骨が遊離骨であることが考えられるが、本症の原因が確定していない現在では不明である。Paget 骨病の X 線所見、病理組織学的所見ならびに血清酵素の変動については、すでに詳細に述べられている^{1~11)}。すなわち X 線所見としては、初期には吸収像が強く現れてスリガラス様と骨多孔症の像を呈し、後期では X 線透過像と不透過像が混在した cotton wool appearance を呈す。

病理組織学的には骨吸収と骨新生が同時に、または時期を異にして起こり、疎性線維性結合組織や脂肪組織中にモザイク様を呈する骨組織が混在している。本疾患の原因は不明であり、古くより細菌感染、自己免疫疾患、内分泌疾患、腫瘍性疾患などが考えられていたが、近年、電子顕微鏡による病変部の観察で破骨細胞に核内封入体が認められることからウイルスの関与が強く示唆されている^{12,13)}。すなわち、この封入体は主として巨大破骨細胞にみられ、骨芽細胞にはみられず、形態はパラミクソウイルスのヌクレオカプシドに近似している^{14,15)}。Basle らはパラミクソウイルスに属する麻疹ウイルス、シミアンウイルス5型 (SV 5)、ヒトのパラインフルエンザウイルス3型 (Para 3) およびレスピラトリシンシチアルウイルス (RSV) に対する単クローン抗体を用いて、Paget 骨病の組織に対する反応性を蛍光抗体法にて検索した結果、麻疹ウイルス、SV 5、および Para 3 に対する抗体は、Paget 骨病の破骨細胞に特異抗原の蛍光を認めたが、RSV では反応を認めず、また正常骨組織中の破骨細胞は、いずれの抗体とも反応しなかったと報告している¹⁶⁾。

Goswami らは、多発性硬化症の患者の骨組織中でのパラミクソウイルスの持続感染を報告しており¹⁷⁾、また O'Driscoll らはイギリス北西地区を対象に Paget 骨病の患者と正常対象との間で犬の飼育歴に有意の差があることを示し、ある種のパラミクソウイルスが犬を媒介としてヒトに感染し、Paget 骨病の発症に関与した可能性を

述べている¹⁸⁾。Paget 骨病の続発症としては骨肉腫、線維肉腫、軟骨肉腫、巨細胞腫が良く知られており、特に骨肉腫は Paget 骨病に続発する悪性腫瘍の70%を占めている¹⁹⁾。

本症例においては Paget 骨病の診断を得た8か月後に low grade の悪性リンパ腫を発症している。Paget 骨病に悪性リンパ腫を併発した報告は、われわれの渉猟した限りではなく、本例においても因果関係は不明である。Paget 骨病の治療法は、原因が明らかにされていないため確立されたものはなく、主として骨の改造機転を抑制する、etidronate disodium²⁰⁾、bisphosphonate APD²¹⁾、および calcitonin²²⁾の投与が行われている。しかし長期投与による副作用の問題があり、またすべての症例に有効ではない。

本疾患は肉腫発生などを伴わなければ生命予後は比較的良好だが、ウイルスの持続感染の可能性、骨の改造機転の亢進に伴う悪性腫瘍化など、興味ある問題を有しており、治療法の確立と共に今後の研究課題とされている。

結 語

1) 70歳女性の上顎骨を含む顔面骨・頭蓋骨に発症した典型的な Paget 骨病の1症例を経験した。下顎骨および他の骨には異常を認めなかった。

2) 病変部のX線像、病理組織像において、きわめて特徴的な Paget 骨病の所見を有しており、血清 Al-pho 値も著明に上昇していた。

3) 本症例は経過観察中に悪性リンパ腫を併発したが、Paget 骨病との因果関係は不明であった。

引 用 文 献

- 1) Czerny, V.: Eine lokale Malacie des Unterschenkels. Wien Med Wochenshr 23: 895-900 1873.
- 2) Paget, T.: On a form of chronic inflammation of bones. Trans Royal Med Chir Soc 60: 37-63 1877.
- 3) Paget, T.: Remarks on osteitis deformans. Illust Med News 2: 181-182 1889.
- 4) Collins, D.H.: Paget's disease of bone: incidence and subclinical forms. Lancet 2: 51-57 1956.
- 5) Barker, D.J.P., Chamberlain, A.T., et al.: Paget's disease of bone. Br Med J 280: 1105-1107 1980.
- 6) Schmorl, g.: Uber osteitis deformans Paget. Virchows Arch [A] 283: 694-715 1932.
- 7) Smith, B.J. and Eveson, J.W.: Paget's disease

of bone with particular reference to dentistry —review article—. J Oral Pathol 10: 233-247 1981.

- 8) 虫本浩三, 武田元一, 他: 家族的に現われた Paget 骨病について. 日口外誌 23: 273-280 1976.
- 9) 松本正明, 中島信雄, 他: Paget 骨病の1例. 日口外誌 24: 623-628 1978.
- 10) 山城正宏, 安里幸子, 他: 骨性獅面症を呈した Paget 骨病の1例. 日口外誌 27: 79-85 1981.
- 11) 福谷拓也, 谷本啓三, 他: Paget 骨病の2症例. 日口外誌 30: 640-648 1984.
- 12) Rebel, A., Malkani, D., et al.: Anomalies nucleaires des osteoclastes de la maladie osseuse de Paget. Nouv Presse Med 3: 1229-1301 1974.
- 13) Mills, B.G. and Singer, F.R.: Nuclear inclusions in Paget's disease of bone. Science 194: 201-202 1976.
- 14) Gherardi, G., Caschio, V., et al.: Fine structure of nuclei and cytoplasm of osteoclasts in Paget's disease of bone. Histopathology 4: 63-74 1980.
- 15) Harvey, L., Gray, T., et al.: Ultrastructural features of the osteoclasts from Paget's disease of bone in relation to a viral aetiology. J Clin Pathol 35: 771-779 1982.
- 16) Basle, M.F., Russell, W.C., et al.: Paramyxovirus antigens in osteoclasts from Paget's bone tissue detected by monoclonal antibodies. J Gen Virol 66: 2103-2110 1985.
- 17) Goswami, K.K.A., Cameron, K.R., et al.: Evidence for the persistence of paramyxoviruses in human bone marrows. J Gen Virol 65: 1881-1888 1984.
- 18) O'Driscoll, J.B. and Anderson D.C.: Past pets and Paget's disease. Lancet 8461: 919-921 1985.
- 19) Haibach, H., Farrell, C., et al.: Neoplasms arising in Paget's disease of bone —A study of 82 cases—. Am J Clin Pathol 83: 594-600 1985.
- 20) Altman, r.d.: Long term follow up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone. Am J Med 79: 583-590 1985.
- 21) Vellenga, C.J.L.R., Pauwels, E.K.J., et al.: Quantitative bone scintigraphy in Paget's disease treated with APD. Br J Radiol 58: 1165-1172 1985.
- 22) Whyte, M.P., Daniels, E.H., et al.: Osteolytic paget's bone disease in a young man —rapid healing with human calcitonin therapy. Am J Med 78: 328-332 1985.