症例報告

慢性再発性多発骨髄炎との鑑別が困難であった小児急性リンパ性白血病の1例

木澤 敏 毅^{*1}, 加藤 辰 輔^{*2}, 重富 浩 子^{*2}, 田中 藤 樹^{*2}
飯田 一 樹^{*2}, 永井 和 重^{*3}, 五十嵐 敬 太^{*1}, 山本 雅 樹^{*1}
畠山 直 樹^{*1}, 鈴木 信 寛^{*1}, 堤 裕 幸^{*1}

**A cases of acute lymphotic leukemia which was difficult to make a diagnosis of CRMO
for moving arthralgia and periarticular swelling**

Toshitaka KIZAWA^{*1}, Shinnsuke KATOU^{*2}, Hiroko SHIGETOMI^{*2}, Tohyju TANAKA^{*2},
Kazuki IIDA^{*2}, Kazushige NAGAI^{*3}, Keita IGARASHI^{*1}, Masaki YAMAMOTO^{*1},
Naoki HATAKEYAMA^{*1}, Nobuhiro SUZUKI^{*1} and Hiroyuki TSUTSUMI^{*1}

^{*1}*Department of Pediatrics, Sapporo Medical University School of Medicine*

^{*2}*Department of Pediatrics, Otaru Kyokai Hospital*

^{*3}*Department of Pediatrics, Takikawa City Hospital*

(Received November 8, 2011)

summary

A girl, 7 years of age, was reported who had been suffered from migratory arthralgia, bone pain and erythematous rash. She had increased inflammatory markers such as C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and mild anemia for more than 6 months. In the beginning, she was suspected of having either juvenile idiopathic arthritis or chronic recurrent multifocal osteomyelitis. However, after about 6 months, there were abrupt increases of LDH in serum titers and blast cells were also revealed by bone marrow examination.

Upon these findings, she was diagnosed with acute lymphocytic leukemia. Since bone pain and arthralgia bone pain and arthralgia are both indicative of numerous inflammatory disorders such as infectious myelitis, juvenile chronic arthritis, childhood leukemia and malignancies, and auto-inflammatory bone diseases, especially chronic recurrent multifocal osteomyelitis, it is difficult to accurately diagnose right away. For now, these aforementioned inflammatory responses are the sole key findings for clinical investigations. Other than that, there are not enough reports yet to help diagnose incases similar to this. Therefore, it is difficult to differentiate between the disorders above even after blood tests, Ga-scintigraphy, and imaging examinations.

Moreover, in the case of childhood leukemia, it was difficult to differentiate these diseases by routine X-ray surveys in the general pediatric fields. The reasons are because there are only a few descriptions on X-ray bone examinations on findings of X-ray bone investigations, and both are usually non-specific.

However, according to the pediatric radiology specialists, of which there are only a few in Japan, the imaging results show somewhat abnormal findings could be spotted from the early stage. Through this present case, it is suggested to us that it is important to consult the pediatric radiology specialists in order to speed up the diagnostic process. Furthermore, the accumulation of radiological findings of leukemia in children with bone pain and arthralgia will attribute to an early diagnosis and lead to the resolution of pathogenesis of leukemia.

Key words—acute lymphocytic leukemia; chronic recurrent multifocal osteomyelitis; arthralgia; bone pain; auto-inflammatory diseases

抄 録

約6カ月間にわたり移動性関節痛・骨痛、皮膚紅斑を呈し、血液検査ではCRP、赤沈値の持続的な上昇、軽度の貧血を認めた1女児例を経験した。当初は若年性特発性関節炎、慢性再発性多発骨髄炎を疑ったが、約6カ月後にLDH 573 U/mLと上昇し、また末梢血中に芽球が出現したため骨髄穿刺を行い急性リンパ性白血病と診断した。骨痛、関節痛を主訴とする慢性炎症性疾患には感染性骨髄炎、リウマチ性疾患、血液・悪性腫瘍、骨の自己炎症症候群（とくに慢性再発性多発骨髄炎）などが鑑別に挙げられるが、炎症所見の他には血液検査上の異常所見に

^{*1}札幌医科大学医学部小児科

^{*2}小樽協会病院小児科

^{*3}滝川市立病院小児科

乏しく、画像検査によっても一般小児科医にとって、診断の確定が困難な例が存在する。とくに小児白血病においては、画像検査を行い、特異な所見の検討を行った報告は少なく、また非特異的な画像所見を呈することも多く、鑑別に苦慮した。しかし今回の症例を通じて、小児放射線専門医によれば、早期の画像から白血病特有の所見が読み取れるとされ、画像を専門的に読影することが重要と思われた。また、小児の画像検査の蓄積により骨痛、関節痛を伴う急性リンパ性白血病の病態解明や早期診断につながることを期待された。

症 例：7歳、女児。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母の従姉妹がシェーグレン症候群。

第1回入院

現病歴：2009年10月頃より週1回程度両膝関節の屈側部に疼痛が出現した。2010年1月頃、疼痛は増強し歩行が困難になった。両側前腕にも疼痛が出現したため、2月5日前医を受診した。この間発熱はなかった。初診時に左前腕屈側部に自発痛と圧痛を認めたが発赤・腫脹は認めなかった。その後左手関節が腫脹し、左第3指近位指節間関節部伸側部に紅斑が出現したため入院となった。

入院時現症：体温 36.8℃、呼吸数、脈拍、血圧などバイタルサインに異常は認めなかった。理学的診察ではリンパ節腫大はなく、頭頸部、口腔に異常所見はなく、心・肺所見は正常で、腹部に圧痛、肝脾腫、腫瘍は触知しなかった。左手関節に腫脹と可動域制限を、左第3指中手指節関節に発赤と疼痛を、また両側膝関節屈側にも発赤と疼痛を認めた。

血液検査：白血球数の増加や分画の異常はなく、芽球や血小板数低下も認めなかった。軽度の貧血(Hb 9.7 g/dl)とCRP (5.74 mg/dl)、赤沈値 (102 mm/h) など炎症マーカーの上昇を認めた。凝固線溶系に異常はなく、肝機能障害、電解質異常、腎機能障害も認めなかった。免疫グロブリン値の異常、血清補体価の異常もなかった(表1)。血液培養は陰性で、クオンティフェロン検査も陰性であった。リウマトイド因子、抗核抗体など自己抗体は陰性で、MMP-3 35.7 ng/ml と関節軟骨の破壊性疾患を疑わせる所見も欠いていた。

画像検査・その他：複数の小児科医の読影で胸部および手関節の単純X線検査には異常なく、手関節の造影MRIではT1強調像で骨髓部位の低信号、T2強調像にて滑膜部位の炎症所見を認めた。全身CTスキャン、Gaシンチ、骨シンチ、ツベルクリン反応などに明らかな異常はなかった。

以上より結核、化膿性骨髓炎などは否定的であった。そこで、リウマチ因子陰性の若年性特発性関節炎を疑い、イブプロフェン治療を開始した。

経 過：2月22日から3月17日まで24日間にわたる入院中、臨床的には左手関節、右膝関節、左第3指近位指節間関節、左膝関節に移動性の関節痛と関節周囲の骨痛を呈したが、イブプロフェン開始後は一定程度の疼痛の軽減をみた。血液検査所見はHb 8.7~9.7 g/dlと軽度の貧血が持続し、白血球数と分画には変化なく、血小板数は54.3万~73.5万/ulと軽度増加が続き、CRPと赤沈値の上昇も持続した。AST、ALT、LDHなど肝機能検査に異常なく、腎機能も正常のまま推移した(図1)。

第2回入院

退院後、症状は軽快していたが、3月27日頃から右肘関節と両側足底弓に再び疼痛が出現した。疼痛は1週間ほど持続した後に消失したが、左足背と左手背に浮腫状の紅斑が出現し、疼痛のため立位がとれなくなった。4月8日からナプロキセンに変更し紅斑は消失したが、右足関節に腫脹、発赤を認め、再入院となった。この間、発熱はなかった。

現 症：体温 36.7℃、呼吸数、血圧などバイタルサインは正常範囲にあった。理学的診察ではリンパ節腫大はなく、頭頸部・口腔に異常所見はなく、心・肺所見は正常で、腹部に圧痛、肝脾腫、腫瘍は触知しなかった。両側の膝関節、肘関節、手関節に熱感を認め、右足関節には発赤、腫脹、圧痛を認めた(図2)。

血液検査：白血球数の増加、分画の異常はなく、芽球、血小板数低下もなかったが、軽度の貧血(Hb 9.1 g/dl)、CRP (10.29 mg/dl)、赤沈値 (116 mm/h)、血清アミロイドA (1489.2 ug/ml) など依然として炎症マーカーの高値を認めた。凝固線溶系に異常はなく、電解質や腎機能障害も認めなかった。しかし、AST 31 IU/lとわずかに上昇し、LDHの上昇(526 U/l)を認めた。MMP-3は53.2 ng/mlにとどまった。血清補体価は高値であった(表2)。

画像検査：第1回入院からの画像を複数の小児科医が読影したが、全身骨、関節の単純X線検査は変化に乏しい所見であった。しかし、脛骨下部骨端部のMRIにて骨髓がT1強調像で低信号に、T2強

表 1 検査結果 (1回目入院時)

WBC	5,265/ μ l	TP	7.0 g/dl	IgG	1,249 mg/dl
(Neu 44%, Lym 52%, Mo 1%, Eo 1%, Ba 2%)		Alb	3.5 g/dl	IgA	107 mg/dl
Hb	9.7 g/dl	AST	18 IU/l	IgM	46 mg/dl
Hct	31.1%	ALT	8 IU/l	C3	206 mg/dl
Plt	$73.5 \times 10^4/\mu$ l	LDH	195 IU/l	C4	46.7 mg/dl
		ALP	469 IU/l	CH50	36 U/ml
		CK	25 IU/l		
PT	12.3 sec	Amy	36 IU/l	抗核抗体	<40
APTT	31.4 sec	BUN	10.8 mg/dl	RF	1.0 IU/ml
Fib	365 mg/dl	Cr	0.31 mg/dl	フェリチン	208.9 ng/ml
FDP	2 μ g/ml	Na	138 mEq/l	MMP-3	35.7 ng/ml
D-Dimer	0.6 ng/ml	K	4.5 mEq/l		
		Cl	103 mEq/l	ツベルクリン反応	陰性
		Ca	8.6 mg/dl	QFT	陰性
		CRP	5.74 mg/dl	血液培養	陰性
		ESR	102 mm/1 hr		

表 2 検査結果 (2回目入院時)

WBC	4,123 / μ l	TP	7.1 g/dl	CRP	10.29 mg/dl
(Neu 32.5%, Lym 57%, Mo 5.9%, Eo 2.9%, Ba 1.6%)		Alb	3.7 g/dl	ESR	116 mm/1 h
Hb	9.1 g/dl	AST	31 IU/l	SAA	1489.2 μ g/ml
Hct	28.4 %	ALT	13 IU/l		
Plt	$38.1 \times 10^4/\mu$ l	LDH	526 IU/l	C3	228 mg/dl
		ALP	372 IU/l	C4	51.5 mg/dl
		CK	27 IU/l	CH50	84 U/ml
PT	12.1 sec	Amy	35 IU/l		
APTT	32.8 sec	BUN	12.7 mg/dl	抗核抗体	<40
Fib	363 mg/dl	Cr	0.27 mg/dl	RF	1.0 IU/ml
FDP	2 μ g/ml	Na	140 mEq/l	MMP-3	53.2 ng/ml
D-Dimer	0.2 ng/ml	K	4.3 mEq/l		
		Cl	100 mEq/l		
		Ca	9.6 mg/dl		

1回目入院後経過

図 1 第 1 回入院後経過

調像でびまん性高信号に変化を認めた (図3)。

入院経過：4月15日より5月13日までの約4週間の入院中、臨床症状は右肘関節痛、両側足底部痛、左手背・足背部痛、右足関節痛、右第4指近位指節間関節痛、左第1指近位指節間関節痛および関節周囲の骨痛と、第1回入院時と同様の移動性関節痛、骨痛に終始した。この間、発熱はなく、リンパ節腫大や肝脾腫も認めなかった。

これまで画像検査はX線検査、MRIのいずれも一般小児科医による読影であり、臨床的に理学的には関節炎所見、検査所見も強い炎症のみで、Gaシンチも異常なく、また当初はイブプロフェンが一定の効果を認めたこともあり、積極的に白血病を疑い骨髄穿刺を行う状況にはなかった。

図2 左足関節周囲の腫脹・発赤を認める

第2回入院時には、第1回入院経過と同様に強い炎症所見を認めるだけであったが、5月6日に至り白血球数が3,981/ulとはじめて4,000/ul以下となり、血小板数は26.1万/ul、Hbは7.1g/dlとさらに低下した。一方、CRP 7.56g/dl、赤沈値>140mm/hと炎症マーカーはさらに高値となった (図4)。

これまでの経過や検査所見から慢性骨髓炎 (慢性再発性多発骨髓炎) が疑われ、骨生検を予定した。ところが、1週間後の13日の血液検査では白血球数3,755/ul、Hb 7.1g/dl、血小板数20.4万/ulといずれも低下し、この時点で初めて末梢血に芽球が出現した。札幌医科大学小児科へ転院となり、骨髄穿刺から急性リンパ性白血病 (B precursor ALL, standard risk) の診断が確定し、JACLS ALL SR02 protocol に基づいた治療を開始した。

考 案

この症例の特徴として、約6カ月間にわたり臨床的にはさまざまな部位に移動する関節痛、骨痛、皮疹が出現し、発熱、リンパ節腫大、肝脾腫を認めなかった。血液検査では約6カ月間にわたり強い炎症所見が持続し、骨髓抑制は認めず、Hbがわずかに減少し、血小板数はむしろ炎症性と思われる増加を示した。白血球分画や芽球の出現はこの6カ月間に全く認められなかった。画像所見では、長幹骨の単純写真は所見に乏しく、MRIは第2回入院時にはT1強調像で長幹骨の骨髓全般性に低信号域、T2強調像で骨髓全般に不規則な高信号域、滑膜部位に高信号域を認めたが、骨シンチ・Gaシンチでは骨端

図3 (左)第1回入院時に左手根骨の滑膜にT2強調像で認めた high density area, (右)第2回入院時に両側脛骨の滑膜及び骨端にT2強調像でびまん性に認めた high density area

2回目入院後経過

図4 第2回入院後経過

部にわずかな集積が認められたにすぎなかった。また関節症状に対して MMP-3 の上昇は乏しかったが、イブプロフェンは一定程度の効果を認めた。約6カ月間、血液検査では強い炎症所見が持続するのみであったため、骨髄から骨端部にかけて慢性的な炎症の存在を考え、当初慢性骨髄炎と考えた。

一般に関節痛、骨痛を伴う慢性疾患として、感染性骨髄炎、血液・悪性腫瘍、慢性再発性多発骨髄炎等の骨由来の自己炎症疾患が鑑別疾患に挙げられるが^{1,2)}、今回の症例では画像検査の結果から慢性再発性多発骨髄炎の鑑別が問題となった。

慢性再発性多発骨髄炎 (chronic recurrent multifocal osteomyelitis : CRMO) は自己炎症症候群のひとつで原因不明の骨・骨髄の炎症性疾患である^{3~5)}。骨・関節周囲の疼痛、圧痛、腫脹、可動域制限を慢性的に生じる。マウスに同様の疾患があり (Majeed 症候群)、*pstpip2* 遺伝子の異常が発見されていることから⁶⁾、CRMO も同じ遺伝子異常による疾患であると考えられている。細菌感染による感染性骨髄炎と臨床所見は類似するものの、骨髄血培養は陰性、寛解と増悪を繰り返すなどの特徴がある。画像診断には MRI が有用で、長幹骨の骨幹端や鎖骨における骨破壊像と硬化像が混在し、病変は両側性、多発性に認めるとされる。^{99m}Tc 骨シンチでも長幹骨末端部の取り込みが左右対称性に認められる^{7~9)}。

一方、骨痛、関節痛を呈する急性リンパ球性白血病 (acute lymphocytic leukemia : ALL) における画

像検査についての報告は少ないが、単純 X 線検査では骨幹部にびまん性に出現するが¹⁰⁾、CRMO では長幹骨の骨幹端部に対称性、多発性に出現する、などとされている。

今回の症例では長幹骨の炎症所見の T1 強調像、T2 強調像における画像上の信号変化は ALL、CRMO どちらにも当てはまるものであったが、病変の分布はびまん性であり、炎症性変化とともに骨髄増殖性疾患を疑うべきものであった。今回のような画像変化を示す症例においては、これら2疾患の鑑別は一般小児科医にとって必ずしも容易ではなく、後日小児放射線科専門医に読影を依頼し指摘されるまでは、悪性疾患を積極的に疑い骨髄生検等の侵襲的検査を実施することが出来なかった。

また、T2 強調画像における上記特徴は脂肪抑制像にてより顕著となるが、今回の症例では実施できておらず、今後骨髄病変を疑い、画像評価する際はこのことにも留意する必要がある¹⁰⁾。

加えて、骨痛、関節痛を主訴に発症する ALL においては血液の検査により末梢血への芽球の出現率が低いとの報告もあり、発症初期での鑑別をより困難なものにしている¹¹⁾。

ところで、本症例は約6カ月間にわたり CRP、血清アミロイド A、赤沈値などの炎症マーカーが持続的に高値であった。CRP は肝細胞に対して interleukin (IL)-6 と IL-1 β の両者の効果として上昇する急性相反応蛋白であり¹²⁾、血清アミロイド A も生成の分子機構はすでに明らかにされ、IL-6 と IL-

図5 経過中の血清サイトカインプロファイル

1β あるいはIL-6とTNF α の両者の効果により生成される¹³⁾。

本症例では上記考察を念頭に骨髓において白血病細胞が増殖する際の血清中サイトカインを後日測定したところ、IL-6生成が亢進していることが判明した(図5)。今後、炎症性サイトカインとALLの病態形成との関連についての検討が必要と思われる。

謝 辞：今回の症例の検討において、両疾患の画像上の特徴につき、貴重な御助言を下された神奈川県立こども医療センター放射線科の相田典子先生、診断の経緯につき御助言を戴いた後藤裕明先生、横田俊平先生(横浜市立大学医学部小児科学)に深謝致します。

文 献

- 1) 武井修治：四肢・関節痛の鑑別診断のポイント．臨床と研究．**86**：457-462, 2009.
- 2) 横田俊平，ほか：どのような症状をみたら自己炎症症候群を疑うか？ 小児科臨床．**61**：1103-1111, 2008.
- 3) Giedion A. et al. : Subacute and Chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann. Radiol.* **15** : 329-342, 1972.
- 4) Van Howe RS. et al. : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Clin. Pediatr.* **28** : 54-59, 1989.
- 5) Huber AM, et al. : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis : clinical outcomes after more than five years of follow-up. *J Pediatr* : **141** : 198-203, 2002.
- 6) Ferguson PJ, et al. : A missense mutation in *pstip2* is associated with the murine autoimmune inflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone*. **38** : 41-47, 2006.
- 7) Girschick HJ, et al. : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis : what is it and how should it be treated? *Nature*. **12** : 737-738, 2007.
- 8) Khanna G, et al. : Imaging of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *RadioGraphics*. **29** : 1159-1177, 2009.
- 9) Jansson A, et al. : Classification of non-bacterial osteitis : retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* **46** : 154-160, 2007.
- 10) 田中 修．血液疾患のMRI．臨床MRI．**19** : 1-6, 2008.
- 11) Jossion OG, et al. : Bone pain as an initial symptom of childhood acute lymphoblastic leukemia : Association with nearly normal hematologic indexes. *J Pediatr* **117** : 233-237, 1990.
- 12) Harden LM, et al. : Differences in the relative involvement of peripherally released interleukin (IL)-6, brain IL- 1β and prostanoids in mediating lipopolysaccharide-induced fever and sickness behavior. *Psyneuen* **36** : 608-622, 2011.
- 13) Hagihara K, et al. : Essential role of STAT3 in cytokine-driven NF-kappaB-mediated serum amyloid A gene expression. *Genes to Cells*. **10** : 1051-1063, 2005.