□ 症 例 報 告

ステロイドが奏功した踵部潰瘍を伴った無菌性骨髓炎の一例

井戸川 雅 史・高 橋 裕 樹・相 馬 智 彦
三 原 真 美・水 越 常 徳・村 上 理 絵 子
菅 谷 寿 晃・牧 口 祐 介・今 井 浩 三

Jpn. J. Clin. Immun., 23 (3) : 200~208, 2000.

A Case of aseptic osteomyelitis with heel ulcer improved by steroid application

Masashi Idogawa, Hiroki Takahashi, Tomohiko Soma,
Mami Mihara, Tsunenori Mizukoshi, Rieko Murakami,
Toshiaki Sugaya, Yusuke Makiguchi and Kohzoh Imai

The first department of internal medicine, Sapporo Medical University

【Summary】

A 43-year-old male patient was admitted to our hospital because of left heel pain and fever. He had had swelling of the left ankle joint and pain 4 years prior to this, and 4 years later, he was admitted to another hospital when left heel ulcer and fever developed. The ulcer was diagnosed and treated as a diabetic ulcer because of hyperglycemia. In spite of good control of blood sugar, the ulcer became enlarged and the pain deteriorated, so he was transferred to orthopedics. Antibiotics produced no response, and culture from a specimen of the ulcer was negative. However, severe inflammatory response was seen in blood examination. MRI and scintigram of his left foot showed disseminated low intensity areas and accumulation in the tarsal bone area, so osteomyelitis was suspected. A biopsy of the ulcer showed infiltration of inflammatory cells into the dermis. We considered amputation of the left lower leg at first. However the biopsy result suggested an autoimmune mechanism, so prednisolone was administered. As a result, the ulcer and pain both diminished. This case was similar to pyoderma gangrenosum, however this diagnosis cannot explain osteomyelitis or all its symptoms. We expect that there must be other case report with the same symptoms.

Key words : skin ulcer,
steroid,
aseptic osteomyelitis,
pyoderma gangrenosum,
vasculitis

【概 要】

症例は43歳男性、主訴は左踵部痛、発熱。平成5年より左足関節腫脹、自発痛出現。平成9年1月発熱と左踵部潰瘍が出現したため某内科に入院。高血糖を認め糖尿病性潰瘍として治療を受けた。血糖の改善後も皮膚潰瘍の拡大と疼痛増強を認め同年3月某整形外科に入院。抗生剤投与も効果なく、各種細菌培養も陰性であり、精査加療のため当院整形外科に転院。著しい炎症反応を認めたが、潰瘍部の細菌培養は陰性であった。MRIでは足根骨にT1強調で散在するlow intensity area、骨シンチグラムでも足根骨に集積亢進を認め骨髓炎が疑われた。皮膚潰瘍部の生検では、真皮に炎症細胞浸潤を強く認めた。炎症反応と疼痛の持続から下腿切断が考えられていたが、非感染性であり生検所見からも自己免疫機序の関与を疑いプレドニゾロンを投与したところ、潰瘍縮小消失を認めた。本症例は壊疽性膿皮症に近いと考えられたが骨髓炎の説明は難しく、今後同様の症例蓄積が待たれる。

I. はじめに

膠原病および膠原病類縁疾患において、結合組織や各種臓器に原因不明の慢性炎症が観察される。その炎症像の多くは非特異的であり、病理組織学的に診断を決定するのは困難であるが、免疫担当細胞であるリンパ球・形質細胞主体の細胞浸潤がみられることや、副腎皮質ステロイド剤が奏功することから、原因として自己免疫機序が想定される。また特徴的な罹患臓器のパターンや臨床症状・血清学的所見から診断は一般にはさほど困難ではない。しかしながら、非典型的な経過を呈する症例や、通常障害されない臓器に原因不明の炎症が見られた場合、確定診断はしばしば困難であり、感染症との鑑別に苦慮することもある。

今回我々は下肢の皮膚潰瘍と慢性の無菌性骨髓炎により下腿の切断術が考慮されたが、ステロイドが奏功し切断を免れた一例を経験した。診断は確定し得なかったが、皮膚と骨髄に病変を有する稀な症例であり、基盤に自己免疫機序の存在が考えられる各種疾患との鑑別診断を含めて報告する。

II. 症 例

症 例：43歳、男性。事務職。

主 訴：左踵部痛、発熱。

既往歴・家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：平成5年より左足関節腫脹、自発痛、足背から踵部にかけての皮膚変色を認めたが、近医にて対症療法で経過観察されていた。平成9年1月、発熱、左足の疼痛増悪、左踵部に潰瘍形成を認め某内科に入院。高血糖を初めて指摘され、糖尿病性皮膚潰瘍との診断にて経口糖尿病治療薬の投与、および創消毒、

抗生剤投与を受けた。また、疼痛に対してはモルヒネを使用されていた。皮膚病変の改善傾向と血糖値の安定化を認め同年2月退院となったが、直後より潰瘍拡大、自発痛の増強を認め、同年3月某整形外科に入院した。リポ化プロスタグランジン製剤、抗生剤を投与されたが改善がなく、頻回の細菌培養検査も陰性であった。発熱も持続するため精査加療の目的で、同年6月当院整形外科に入院となった。

入院時現症：身長172cm、体重42kg。体温36.0℃。脈拍68/分、整。血圧126/90mmHg。眼瞼結膜に貧血を認めず、眼球結膜に黄疸を認めない。胸腹部に異常所見を認めず。両側下腿、足背に暗赤色の色素沈着を、また左踵部に踵骨の露出を伴う辺縁明瞭、径3cmの潰瘍を認めた(図1)。左膝関節・足関節に強い拘縮を認めた。両足背動脈の拍動は良好に触知された。神経学的には、両側足底に軽度の痛覚低下を認めたのみであった。

入院時検査所見(表1)：末梢血では、軽度の貧血を認めた。また、CRP 8.11mg/dl、ESR 132mmと著しい炎症反応の上昇を認めた。HbA1cは正常域であった。尿糖・尿蛋白も認めなかった。RFは陰性、血清補体価の低下はなく、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、各種自己抗体も陰性であった。潰瘍部の細菌、真菌培養は陰性であった。

入院後検査：足部X線写真(図2)では、左の足根骨、腓骨・脛骨遠位端にびまん性骨透亮像を認めた。同部のMRI(図3a)ではT1強調で同様に散在するlow intensity areaを、特に踵骨に強く認めた。Gdによる造影効果は認めなかった。皮膚潰瘍を伴わない右足にも、左足よりは軽度ではあるが同様の所見を認め、骨髓炎もしくは骨髓腫が考えられた。また、潰瘍

図 1 左踵部皮膚潰瘍

表 1 入院時検査所見

<Peripheral blood>		<Chemistry>		<Serology>	
WBC	6800/ μ l	TP	7.8 g/dl	IgG	<u>2810 mg/dl</u>
neutro	64.0%	Alb	3.4 g/dl	IgA	500 mg/dl
lymph	31.0%	α 1-glob	6%	IgM	123 mg/dl
mono	3.0%	α 2-glob	10.8%		
eosino	2.0%	β -glob	8.8%		
RBC	<u>343$\times$10⁴/μl</u>	γ -glob	<u>31.3%</u>		
Hb	<u>8.1 g/dl</u>	T-Bil	0.2 mg/dl	C 3	124 mg/dl
Ht	<u>26.7%</u>	D-Bil	0.0 mg/dl	C 4	27 mg/dl
MCV	77.8	AST	13 IU/l	CH 50	49.2 U/ml
MCH	23.6	ALT	21 IU/l	RF	(-)
MCHC	30.3	LDH	167 IU/l	ANA	(-)
Plt	55.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALP	371 IU/l	P-ANCA	(-)
Reticul	8%	ChE	203 IU/l	β 2-GPI Ab	(-)
		γ -GTP	66 IU/l		
<Coagulation>		BUN	9 mg/dl	FBS	91 mg/dl
PT	58.7%	UA	5.7 mg/dl	CRP	<u>8.11 mg/dl</u>
APTT	48.1 sec	Cr	0.5 mg/dl	anti-HTLV Ab	(-)
		Na	135 mEq/l	anti-HIV Ab	(-)
ESR	<u>132 mm/hr</u>	K	4.5 mEq/l		
		Cl	99 mEq/l	PPD	(-)
		Ca	8.7 mg/dl		
		P	3.9 mg/dl	<Urinalysis>	
		T-Chol	73 mg/dl	protein	(-)
		TG	41 mg/dl	sugar	(-)

図 2 左足部X線写真

部を含めた皮膚軟部組織と踵骨内の low intensity area には連続性を認めなかった。骨シンチグラム (図 4) では、血流相では、左足の血流増加によるイメージ増加を、血液プール相で左踵骨を中心に脛骨遠位端、距骨、足根骨に集積亢進を認めた。骨相でも同様に集積を認め、MRI 所見とあわせて骨髓炎が最も疑われた。右足には異常集積を認めなかった。皮膚潰瘍部の生検 (図 5 a, 潰瘍形成 4 カ月後) では、真皮主体に形質細胞・リンパ球を主体とする細胞浸潤を認めたが、好中球浸潤は軽度であった。また、ヘモジデリンを貪食したマクロファージが多数認められることから、経過中の何らかの血管侵襲が考えられた。血管や付属器周囲にも細胞浸潤を認めたが、明らかな壊死性血管炎の像は認められなかった。皮下脂肪組織への炎症細胞浸潤は軽度であった。また、左脛骨遠位端の生検 (図 5 b) では骨髓は細胞成分に乏しくびまん性の線維化を認め、陳旧化した骨髓炎の所見であった。胸腹部 CT では異常を認めなかった。

入院後経過 (図 6): 難治性の皮膚潰瘍と原因不明の両下肢骨髓炎の遷延がみられたが、血糖コントロールは良好で糖尿病性壊疽は否定的であった。また抗生剤の投与は効果なく、各種細菌培養も陰性で感染性の皮膚、骨髓病変も考えにくいと思われた。経過中、関節痛、筋痛は認められなかった。CRP 7 mg/dl 以上と炎症反応高値が持続し、また疼痛のため一月以上の

モルヒネ継続服用 (硫酸モルヒネ徐放剤内服 30 mg/day) を要する状態であることから、外科的な治療方針として、左下腿の切断が考えられていた。一方、皮膚生検組織像では確定診断は得られなかったが、強い炎症細胞浸潤と血管侵襲の存在が示唆されたこと、および原因不明の慢性炎症が持続している臨床経過と併せて、血管炎症候群あるいは Weber-Christian 病などの自己免疫疾患の関与が疑われたため、平成 9 年 7 月に当科に転科となり、患者本人の了承を得てプレドニゾロン (以下 PSL) 40 mg の投与を開始した。PSL 内服開始直後より、CRP の著しい減少、発熱・疼痛の消失をみとめ、潰瘍の縮小、肉芽の形成がみられた。モルヒネも漸減され、9 月に中止された。体重は 9 月より増加し 12 月には 49 kg となった。同年 12 月、PSL 15 mg/day まで減量したところで退院となった。PSL 内服開始 3 カ月後に撮影された、左足 T1 強調 MRI 像 (図 3 b) を示す。足根骨に散在した low intensity area の縮小、消失を認めた。その後、平成 11 年 8 月時点で PSL 15 mg を服用中であるが炎症反応は認められず、潰瘍は治癒し歩行可能な状態である。

III. 考 察

本症例は皮膚潰瘍に骨髓炎を伴っており、いずれの病変に対してもステロイド剤が有効であったと考えら

a) 入院時

b) PSL 内服後3カ月

図3 左足部MRI (T₁強調)

れた。血糖コントロールは良好で糖尿病性壊疽は考えにくく、また抗生剤の投与は効果なく各種細菌培養も陰性であったことから感染症も否定的であった。画像的に皮膚潰瘍と骨髓病変の間に連続性がなく、また右足部骨髓にも病変が認められることから、皮膚潰瘍は単なる骨髓炎の直接進展による病変ではなく、共通の

病因により皮膚と骨髓に炎症が出現したものと考えられた。皮膚と骨髓病変を呈し、ステロイドが有効である疾患としてはWeber-Christian病, Sweet病, SAPHO症候群, 血管炎症候群, 壊疽性膿皮症が挙げられる。Weber-Christian病では、数mmから20cm大の比較的境界明瞭な皮下結節を生じ、時に潰瘍

図 4 足部骨シンチグラム

を形成するが、本疾患に特徴的とされる脂肪織炎が本例では皮膚・骨髓ともに認められず否定的であった。Sweet 病では、典型疹と呼ばれる有痛性隆起性紅斑が認められる。浮腫性で、病理学的には真皮への好中球を主体とする細胞浸潤が特徴的であり、多数の好中球浸潤による膿疱形成から潰瘍となることもある。しかし本症例では好中球浸潤は殆どないため典型疹による潰瘍とは考えられず、また Sweet 病に骨髓炎を通

常合併しない事から Sweet 病は否定的であった。掌蹠膿疱症や痤瘡に骨増殖、骨髓炎、滑膜炎を伴う疾患として SAPHO 症候群がある。本症例では皮膚所見は踵部潰瘍のみであり、骨増殖や滑膜炎は認めなかった。また骨病変として、骨生検で Paget 病様の骨過形成、炎症細胞浸潤を認め、しばしば化骨細胞と破骨細胞を多数伴うが、本症例の骨生検ではこれらの所見も認められず SAPHO 症候群も否定的であった。発

a) 潰瘍周辺部皮膚

b) 左脛骨遠位端

図 5 生検組織像

熱や体重減少、皮膚潰瘍の存在は結節性多発性動脈炎を強く疑うが、皮膚組織像からは血管炎の確定診断には至らず、また多彩な病変を示す血管炎の中でも骨髓病変は報告がなく、本例の皮膚・骨髓病変を血管炎により一元的に説明するのは困難であると考えられた。

壊疽性膿皮症は、明瞭で紫紅色の境界を持つ潰瘍を形成し、上皮の壊死に伴う炎症の真皮への波及から縁下穿掘性を示す。病変は、単発または多発性で周囲に炎症性紅斑を伴う境界明瞭な膿疱から生じ、融合することにより潰瘍を形成する。症状として発熱、全身倦怠

図 6 Clinical Course

感，筋痛，関節痛を伴うことがあり，特に下腿に好発するとされる。病理学的特徴としては特異的なものは少なく，多数の好中球浸潤と出血，上皮壊死を認める。また，まれに骨融解・骨髓炎の合併が報告されている^{5,6,8-10)}。本症例では，発熱，全身倦怠感を認め，潰瘍の肉眼所見もこれに類似していた。組織の好中球浸潤は軽度であったが，病期によりリンパ球浸潤を認めるという報告もあり⁷⁾，必ずしも矛盾しないと思われる。

本症例は，上記の鑑別診断に照らし合わせた場合，壊疽性膿皮症に最も近いと考えられたが，無菌性骨髓

炎について十分に説明することは難しく，ステロイドが著効したことから，何らかの自己免疫機序の関与した病態が示唆された。また，末梢循環障害が病像を修飾している可能性も考えられた。今後同様の病像を呈する症例の蓄積により，病態が解明されること，および適切な治療法が確立されることが待たれるところである。

謝辞：貴重な資料・情報を提供していただいた国立療養所札幌南病院の山崎修司先生，藤田正樹先生にこの場を借りて深謝申し上げます。

文 献

- 1) 溝口昌子：Sweet 病. 日本臨床免疫学会会誌, 19(3) : 169~178, 1996.
- 2) Boutin, R.D., et al. : The SAPHO Syndrome. American Journal of Rheumatology, 170(3) : 585~591, 1998.
- 3) Callen, J.P. : Pyoderma gangrenosum. Lancet, 351 : 581~585, 1998.
- 4) Prystowsky, J.H. et al. : Present Status of Pyoderma Gangrenosum. Arch Dermatol, 125(1) : 57~64, 1989.
- 5) Samlaska, C.P. et al. : Pyoderma gangrenosum and cranial osteolysis. British Journal of Dermatology, 133 : 972~977, 1995.
- 6) Signs, D.J. et al. : Pyoderma Gangrenosum Complicated by Underlying Osteomyelitis. Clinical Infectious Disease, 21 : 1523~1524,

- 1995.
- 7) Su, W.P.D. et al. : Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. J. Cutan Pathol, 13 : 323~330, 1986.
- 8) Schaen, L., et al. : Pyoderma gangrenosum in association with CRMO. Archives of Dermatology, 134(9) : 1149~1150, 1998.
- 9) Omid, C.J., et al. : CRMO preceding PG and occult UC in a pediatric patient. Pediatric Dermatology, 15(6) : 435~438, 1998.
- 10) Dagan, O. et al. : PG and sterile multifocal osteomyelitis preceding the appearance of Takayasu arteritis. Pediatric Dermatology, 12(1) : 29~42, 1995.
-