

学 位 論 文

下顎骨のびまん性硬化性骨髓炎の病態に関する研究

学位申請者

末 井 良 和

広島大学歯学部歯科放射線学教室
(主任：谷本啓二教授)

1 9 9 6 年

謝 辞

本研究に際し、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました広島大学歯学部歯科放射線学講座谷本啓二教授に深甚なる謝意を表し、合わせて御礼を申し上げます。

さらに、御懇切なる御教示、御校閲を賜りました広島大学歯学部口腔病理学講座二階宏昌教授ならびに同歯学部口腔外科学第二講座石川武憲教授に衷心より謝意を表します。

また、本研究の遂行に際し、多大なる御助言を頂きました広島大学歯学部名誉教授和田卓郎先生に深謝いたします。

また、多大なる御支援、御協力を頂きました歯科放射線学講座藤田 實助教授、田口 明講師をはじめ歯科放射線学講座ならびに診療科の諸先生方に心から御礼申し上げます。

目 次

第1章 序論	
1. 1 はじめに	4
1. 2 本研究の目的	5
1. 3 本研究の概要	5
第2章 DSO の病態の解明と診断基準の確立（文献的考察）	
2. 1 対象および方法	6
2. 2 結果	7
2. 3 考察	12
第3章 DSO 以外の骨髄炎との比較検討	
3. 1 対象および方法	13
3. 2 結果	
3. 2. 1 DSO 症例	13
3. 2. 2 DSO 以外の骨髄炎症例	18
3. 3 考察	18
第4章 DSO の原因に関する検討	
4. 1 対象および方法	22
4. 2 結果	
4. 2. 1 下顎骨の部分切除例	23
4. 2. 2 X線像の検討	23
4. 3 考察	26
第5章 疾患分類における DSO の位置付けに関する検討	
5. 1 対象および方法	28
5. 2 結果	
5. 2. 1 SAPHO 症候群	28
5. 2. 2 DSO と多骨病変	30
5. 2. 3 DSO と関節病変	33
5. 2. 4 DSO と皮膚病変	33
5. 3 考察	34
第6章 結論	36
第7章 引用文献	37

第1章 序 論

1. 1 はじめに

下顎骨の慢性骨髄炎は、慢性化膿性骨髄炎と慢性硬化性骨髄炎に大別され、後者はさらにその病変の広がりによって慢性巣状硬化性骨髄炎とびまん性硬化性骨髄炎 (Diffuse sclerosing osteomyelitis, 以下 DSO と略す) に分類されている^{1, 2, 3)}。従来, これら骨髄炎は全て細菌感染が原因であると考えられてきたが, 近年, DSO と診断される症例の中に, 原因の明らかでない疾患の混在していることが指摘されるようになってきた。この疾患は, その特異な臨床像から, 乾性骨髄炎や原発性慢性骨髄炎などの名称でも報告されている^{4, 5, 6)}が, X線学的に広範な骨硬化像を呈することが多いことから DSO と診断されている⁷⁻¹⁸⁾。このように, DSO には, 局所の細菌感染巣に対する周囲の骨硬化反応が広範に生じた疾患である DSO と, 原因不明の骨髄炎である DSO の2種類の疾患が存在すると考えられるため, 本研究では, 前者を True-DSO, 後者を DSO として区別し検討した。

DSO は, 疼痛に種々の程度の腫脹や開口障害などを伴う炎症性疾患である^{14, 16)}。一般の骨髄炎と比較して非常に難治性であるが, X線学的, 病理組織学的には非特異的な慢性骨髄炎の像を呈するため^{14, 19)}, DSO 以外の慢性骨髄炎との鑑別は困難な場合が多く, しばしば混同されている。そのため, 原因も他の骨髄炎と同様に菌原性あるいは血行性の細菌感染であると考えられ, 治療には抗菌剤投与に抜歯, 切開, 皮質骨除去術などの外科療法が併用されてきた^{5, 8, 16)}。DSO が抗菌療法に抵抗性であるのは, 血行不良による病変部への薬剤の移行不良や免疫力の低下などによるものと推察されてきた^{11, 13, 16)}。

難治性疾患である DSO に対する効果的な治療法を確立するため, 幾つかの研究が試みられている。下顎骨への細菌感染を原因と考える研究者が多く, 抗菌療法が頻繁に行われているが, 抗菌剤の単独使用は効果がないため, 病的組織の除去と血行動態の改善を目的とした搔爬術や皮質骨除去術等の外科療法がしばしば併用されている^{8, 11, 12, 16, 18)}。しかし, 術後の再発率は高く症状もしばしば数年を越えるため, 一部の研究者により抗菌療法以外の治療法も試みられている。van Merkesteyn ら¹³⁾ は, 抗菌剤を使用しない筋の弛緩療法により13症例中11例(85%)で症状の消失や軽減を認め, DSO の原因は細菌感染ではなく筋の過使用による慢性腱骨膜炎であると推察している。また, ステロイド剤の単独使用が症状の緩和に有効であることも報告されており¹⁶⁾, 抗菌療法を主体とした治療法には再考の必要性も生じてきた。

1. 2 本研究の目的

前述したように、DSO は他の骨髄炎と比較して難治性であるというだけでなく、原因さえも異なる可能性が示唆されている。症状が長期にわたる DSO の治療を円滑に進めていくためには早期の診断と予後の予測が必要であり、より効果的な治療を行うためには原因の解明が不可欠であると考えられる。しかし、DSO は比較的まれな疾患であり、他の骨髄炎との鑑別も困難なことから、鑑別診断や原因に関する研究は本邦ではほとんど行われていない。

そこで、DSO の的確な診断と有効な治療法の開発の一助とするため、診断基準を確立し、病態、原因を含め DSO がいかなる特徴を有するかを明らかにすることを目的に研究を行った。

1. 3 本研究の概要

DSO に関する研究を行うためには、DSO の診断、特に他の慢性骨髄炎との正確な鑑別診断が必要である。第 2 章では過去の報告例を詳細に検討し、DSO の特徴、特に他の慢性骨髄炎との相異点を中心に検討を行い、診断基準の確立を試みた。

第 3 章では、提案した診断基準を基に下顎骨骨髄炎を DSO と DSO 以外の症例（慢性化膿性骨髄炎および True-DSO を含む）に分類し、臨床所見、X線像、治療経過等を比較し、両群の相異点について論じた。

第 4 章では、下顎骨部分切除術を施行された症例の治療経過および X線像の詳細な調査から、DSO の原因が下顎骨への細菌感染ではないことを検討した。

第 5 章では、リウマチ性疾患である Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome (SAPHO 症候群) との関連性について検討し、DSO は下顎骨に局限した感染症ではなく全身疾患の部分症である可能性を示唆した。

第2章 DSOの病態の解明と診断基準の確立（文献的考察）

下顎骨骨髓炎は腫脹や疼痛を種々の程度で示し、一部の特異性炎を除けば病理組織学的には非特異的な炎症像を呈するため、その診断と分類は臨床所見やX線像を基に行わざるを得ない。すなわち、急激に始まり症状が激しければ急性骨髓炎、症状が長期にわたれば慢性骨髓炎、排膿が認められれば化膿性骨髓炎、範囲が広ければびまん性骨髓炎、X線像で骨硬化像が優位であれば硬化性骨髓炎、骨膜反応像が顕著であればGarré 骨髓炎など、各々の病変の特徴的な臨床像をとらえて診断が下されている。このため、下顎骨骨髓炎の分類はいたずらに細分化され混乱している。加えて、DSO は比較的まれな疾患であり診断基準も示されていないため、慢性化膿性骨髓炎の難治症例²⁰⁾、Garré 骨髓炎²¹⁾、そしてFlorid cemento-osseous dysplasia に感染の伴ったもの²²⁾などと混同され、下顎骨骨髓炎の分類をさらに不明瞭なものにしてきた¹⁶⁾。

そこで本章では、DSO に対する正しい認識と的確な診断を可能とすることを目的として、文献にみられる過去の報告例を詳細に検討し、DSO の病態を明らかにし診断基準を確立することを試みた。

2.1 対象および方法

研究対象としたDSOに関する文献は全部で21であった^{4-19, 23-27)}。このうち、浅田の論文¹⁵⁾はDSOを1型と2型に分類しているが、1型は現在の考えではFlorid cemento-osseous dysplasia に相当する病変が含まれている可能性が高いため研究対象より除外し、2型のみを含めた。以上の資料を基にDSOの臨床像（年齢、性別、症状）、罹患部位および範囲、X線像、臨床検査所見、病理組織像、原因、治療法および治療効果、予後について調査検討を行った。

2. 2 結果

臨床像

年齢および性別：研究対象に含まれたDSOの症例数は199例（男性78名，女性110名，性別不明11名），男女比は1：1.4と女性に多く発症する傾向がみられた。199症例のうち年齢が明らかであった148症例（男性58名，女性90名）の平均年齢は37.7歳（男性43.2歳，女性34.2歳）であった。年齢別症例数を図1に示したが，男性例は50歳代にピークがみられたのに対して，女性例では男性と比較して低年齢者に発生する傾向がみられ，20歳代の発生が多かった。

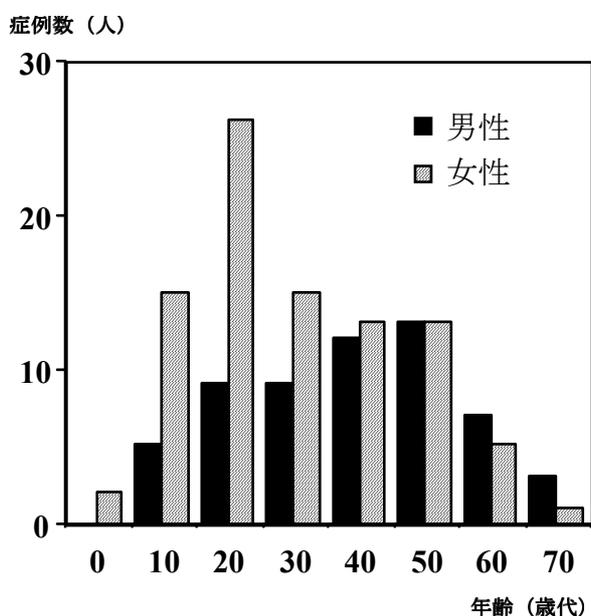


図1 DS0症例の年代別症例数

症状：急性化膿性骨髄炎の症状に比べやや軽度な場合が多いためか，病院の受診までに長期間を経ている例が多い¹⁵⁾。腫脹・疼痛の発作と緩解を繰り返し，緩解期には自覚症状のまったく認められない時期もある。発作の出現は規則的な場合と不規則な場合があるが，浅田¹⁵⁾によれば1～6カ月毎に発作と緩解が，Jacobsson¹⁶⁾の研究では1～数カ月毎に1～2週間にわたる発作期間が認められている。発作時には，開口障害や発熱がみられることもある。van Merkesteynら¹⁴⁾は，DSO 27症例を検討し，全例に疼痛，26例（96%）に腫脹，18例（67%）に開口障害，3例（11%）に発熱の生じたことを報告している。疼痛，腫脹がみられるにもかかわらず，瘻孔形成や排膿，骨内外の膿瘍形成が

確認されないことはDSOの特徴の一つであり、他の骨髄炎との重要な鑑別点とされている^{6, 14)}。また、急性症状は特別な治療を受けることなく消失することもあり、自然治癒の報告もある^{9, 11, 14, 16)}。

罹患部位および範囲

van Merkesteyn ら¹³⁾によると、27症例中25例(93%)は下顎骨体部から下顎角前方部にわたる部位、4例(15%)は両側の下顎角部が病変に含まれ、前方部のみに病変が限局していたのは2例(7%)のみであった。病変が下顎枝上方へ広がり関節突起を侵すことも稀ではなく、Jacobsson¹⁶⁾の報告では21症例中6例(29%)に認められた。

X線像

DSO(びまん性硬化性骨髄炎)の名の由来どおり、下顎骨にびまん性に広がる骨硬化像を示す症例が多い。歯槽部に限局して広範囲に広がる比較的境界明瞭なX線不透過性病変であるFlorid cemento-osseous dysplasiaに感染が伴った症例と混同される場合もある²³⁾が、DSOは歯槽部のみに限局した病変ではなく、下顎骨体部、下顎角部、下顎枝部など広範囲にわたり、辺縁もFlorid cemento-osseous dysplasiaに比較して不明瞭である。また、必ずしも硬化性の変化を示すとは限らず、骨硬化、融解および骨膜反応像が様々な割合でみられ、骨膜反応が顕著である症例はGarr骨髄炎との鑑別が困難な場合もある²¹⁾。Jacobsson¹⁶⁾は、DSOのX線像を次のように記述している。初期の病変や若年者の症例では、骨膜反応による骨形成が顕著で下顎骨の膨隆を示すが、顎骨自体では骨融解が優位である。しかし、慢性化あるいは高齢者に発生した病変では、骨膜反応による骨形成は少なくなり、下顎骨は(歯槽部以外の部位でも)骨の外部吸収による骨萎縮像を示すようになるが、顎骨自体では骨硬化性変化が顕著となる。その他のX線学的特徴として、歯根の短小化を指摘している。また、van Merkesteyn ら¹⁴⁾は、27症例中10例(37%)がびまん性骨硬化像、17例(63%)が骨硬化と融解の混在する像を呈し、双方の骨変化の分布は経時的に変化したことを報告している。

臨床検査所見

ほとんどの症例で報告されている異常値は赤血球沈降速度の亢進のみである^{25, 27)}。それ以外の測定項目についての詳しい検討はなされていないが、白血球数増加やC反応性蛋白の上昇を示した症例の報告はほとんどない¹¹⁾。

また、Malmström ら²⁵⁾は、12例中4例(33%)でHLA-B13、15例中4例(27%)で自己抗体の出現を報告している。

病理組織像

病変部の骨は添加・吸収を示し、骨髄相当部はリンパ球、形質細胞浸潤を伴う非特異的な

慢性炎症像を呈する。Jacobsson¹⁶⁾は、DSOにみられる組織像をType 1からType 4の4種類に分類している。Type 1は密な骨硬化像、Type 2は粗大な骨梁と少量の慢性炎症細胞浸潤を含む線維化した骨髓腔、Type 3は層板状あるいは幼若な細い骨梁と慢性炎症細胞浸潤、Type 4は肉芽組織と慢性炎症細胞浸潤からなり、これらの組織像は同一標本内に混在して認められる。病変部の組織像を調査した研究は他にもあるが¹⁴⁾、大きな違いはみられない。時に腐骨形成が観察されることもあるが膿瘍形成はほとんどなく、検索した限りでは1例のみであった¹⁵⁾。しかし、この症例でも臨床的には膿瘍形成や瘻孔形成は認められていない。

原因

現在、感染を原因とする考えと、筋の過使用による慢性腱骨膜炎を原因と考える報告とがある。

(1) 感染、特に弱毒菌の感染によると考える説

病変部の細菌培養に関するまとまった研究は少ないが、Jacobsson¹⁶⁾は、*Propionibacterium acnes*と*Peptostreptococcus intermedius*、Marxら⁷⁾は、*Actinomyces species*と*Eikenella corrodens*をDSOの原因菌と考えている。また、van Merkesteynら¹⁴⁾によると、11症例において病変部の細菌培養を行った結果は4例が陰性、4例が*Staphylococcus epidermidis*、3例が口腔および皮膚の常在菌の関与した例であった。他に、*Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Neisseria*、*Peptostreptococcus*、*Klebsiella*などが検出されたという報告もある^{9, 11, 15)}。しかし、抗菌剤の使用が有効でないことから、これらの細菌は二次的な感染（検体の汚染）によるものである可能性も考えられている。Jacobsson¹⁶⁾も、自らが検出した細菌はDSOの病因と深く関わっていると考えているが、これのみでは病変の遷延性を説明できないと述べている。

感染経路として、他の下顎骨骨髓炎と同様に歯原性感染を挙げるものもいる⁴⁾が、無歯顎に好発し、歯や歯肉に病変の認められない症例にも多く発症し、血行性感染の疑われる症例も多い⁵⁾。Montonenら⁸⁾は35症例中9例(26%)、Grootら⁹⁾は10症例中5例(50%)が無歯顎に発生したと報告しており、Jacobssonの研究¹⁶⁾では、ほとんどの症例で歯と歯肉に異常は認められなかった。

(2) 筋の過使用による慢性腱骨膜炎 (Chronic tendoperiostitis)を原因と考える説

DSOに罹患した患者の多くで、ブラキシズム、クレンチング等の異常習癖、咀嚼筋の圧痛、咬筋の緊張抑制反射の異常などが認められること、筋（咬筋、顎二腹筋）の付着部位に骨変化が大きいこと、咀嚼筋の弛緩療法で症状の緩和、消失が得られることなどを理由に、筋の過使用による慢性腱骨膜炎がDSOの原因であると考えられる研究者もいる^{10, 13)}。

(3) 他の原因を考える説

Jacobsson ら¹⁶⁾ は、DSO の再発、再燃性の性格より、単純ヘルペスウイルスの感染を原因として考えたが、ウイルスを検出することはできなかった。また、Malmström ら²⁵⁾ による DSO 15 例の検査においても、ウイルス抗体価に異常は認められなかった。

治療法および治療効果

原因が不明であるため、様々な治療法が試みられている。

(1) 保存的治療法

細菌感染が原因であると考えられる場合には、抗菌剤の投与（経口や静注）が試みられている。Jacobsson and Hollender¹⁸⁾ は、病変の初期には抗菌剤の長期投与（少なくとも3カ月以上）が有効であるが、慢性化した病変には抗菌剤の投与は効果がないことも指摘している。一般には、抗菌剤の長期投与または病変部より培養された細菌に感受性のある薬剤の使用が効果を示さないという報告が目立つ^{9, 11, 16)}。浅田¹⁵⁾ は、13 症例中12例（92%）に6カ月以上の、また Wannfors⁶⁾ は29 症例中18例（62%）に3カ月以上の抗菌治療を行っているが、良好な治療結果は示されていない。

Jacobsson¹⁶⁾ は、炎症症状を抑える目的でステロイド剤を使用し、抗菌剤を併用しなくても症状の緩和に非常に有効であったことを報告している。

高圧酸素療法が試みられた症例もあるが、その効果は定かではない^{9, 11, 24)}。

Groot ら⁹⁾ や van Merkesteyn ら¹³⁾ は、筋の過使用による慢性腱骨膜炎を DSO の原因と考え、異常習癖の防止、スプリント療法、筋弛緩剤の使用等を試みた結果、抗菌剤を使用しなくても13 症例中7例（54%）は症状の緩和、4例（31%）は完全な症状消失という良好な結果が得られたことを報告している。しかし、治療には平均10カ月以上を要していた。

(2) 外科的治療法

DSO に対する外科的治療法として、抜歯術、搔爬術、皮質骨除去術、下顎骨部分切除術等が行われている。

歯原性感染を疑い抜歯の行われることもあるが、症状の改善が期待できないだけでなく⁴⁾、病変の急速な進展が起こるため抜歯はできるだけ避けるべきであるとの意見もある¹⁸⁾。その一方で、失活歯の存在は病変遷延化の原因になるため、外科手術の際に抜歯を行うべきであるという意見もある⁸⁾。

病的組織の可及的な除去と病変部への血行の促進を目的に、搔爬術または皮質骨除去術が行われている。症状の激しい、あるいは繰り返す症例に対してよく用いられ、術後に症状は和らぎ急性発作の回数が減じている^{5, 8, 11, 12, 16)}。しかし、この治療法も効果的とは

言えず、一度の手術により病変が治癒することはほとんどない。

下顎骨部分切除術が試みられた症例も2例ある^{15, 26)}。1例では術後の経過は良好であるが1例では記載がない。他に2例、臨床所見よりDSOであると考えられる症例の報告があるが、術後の再発により下顎骨全摘出を行っている^{28, 29)}。

以上のごとく、保存的または外科的治療法が単独や併用で用いられているが、総じて言えることは、(1) 抗菌剤はほとんど効果がない、(2) 抜歯による症状の改善は期待できない、(3) ステロイド剤、筋の弛緩療法および外科療法（皮質骨除去術）が症状の緩和に効果があるが、症状はしばしば再発、再燃を繰り返すことである。

予後

治癒するまで経過観察された症例は少ないが、病悩期間は長く、Marxら⁷⁾の報告では平均6.3年、Wannfors⁶⁾の報告では29症例中10例(34%)が4年以上の経過であった。皮質骨除去術後6カ月以上の無症状期間を経て再発することもしばしばあり、時には1年以上の期間を経て再発することもある^{8, 11)}。また、X線像で骨構造が正常に回復した後に再発した例¹⁸⁾や自然治癒の報告もあり^{14, 16)}、病変の予後を推定することは困難であるが、Montonenら⁸⁾の研究によると、皮質骨除去術により症状の改善が得られたのは高齢者か無歯顎者であり、性別、部位、範囲、病悩期間は予後に関係なかった。

2. 3 考察

DSO 報告例約 200 例に関する調査から、以下の項目が DSO に特徴的であり鑑別診断に有用な所見であると考えた。

- (1) 下顎部の腫脹や疼痛を認めるが排膿や膿瘍形成が認められない。
- (2) 症状は発作と緩解を繰り返す。
- (3) 下顎骨内にびまん性に広がる骨髄炎の X 線像を示す。
- (4) 骨の外部吸収像と、それに伴う顎骨の萎縮や変形がみられる。
- (5) 病理組織像は非特異的な慢性骨髄炎の像を示す。
- (6) 6 カ月の治療（化学療法、外科療法等）で治癒しない。

ここで 6 カ月を DSO 診断の目安とした理由は、比較的予後の良い DSO 以外の慢性骨髄炎との鑑別に有用であると考えたからである。過去の報告を見ても、DSO 症例では 3 カ月以上の抗生物質投与が必要（Jacobsson^{1 8)}）、29 症例中 18 例で 3 カ月以上の抗菌療法（Wannfors⁶⁾）、13 症例中 12 例で 6 カ月以上の抗菌療法（浅田^{1 5)}）、と報告されているのに対して、他の慢性骨髄炎はほとんどの症例が 6 カ月以内の抗菌療法で完全に治癒している^{6, 30, 31)}。

以上から、項目(1)、(3)を必須条件とし、他の 4 項目のうち 2 項目以上の所見を有することを DSO の診断基準と決定した。

第3章 DS0 以外の骨髄炎との比較検討

本章では、提案した診断基準の有用性を確認すると同時に、DS0 が、他の骨髄炎と区別されるべき疾患であるか否かの評価を行うため、著者の決定した DS0 の診断基準を基に下顎骨骨髄炎の自験例を DS0 と DS0 以外の骨髄炎症例群に分類し、両群を比較した。

3. 1 対象および方法

対象は1985年から1994年までの9年間に広島大学歯学部附属病院歯科放射線科を受診した下顎骨骨髄炎例である。臨床的に下顎部の腫脹あるいは疼痛を認め、X線写真上で下顎管より下方に広がる、あるいは下顎角部や下顎枝部を含む骨融解像や骨硬化像を認める症例で、悪性腫瘍や骨系統疾患等の他疾患を除いた症例を下顎骨骨髄炎と診断した。ただし、放射線治療後に生じた骨髄炎と下顎周囲膿瘍から二次的に生じた骨髄炎は除外した。この結果、54症例が研究対象になり、このうち13例を第2章で提案した診断基準により DS0 と診断した。DS0 以外の骨髄炎（41症例）には、慢性化膿性骨髄炎（36症例）と True-DS0（5症例）が含まれるが、両疾患とも細菌感染が原因であることが明らかであるため、同一の疾患群に含めて考えた。そして、DS0 および DS0 以外の骨髄炎の両群に関して、臨床所見、罹患部位、X線像、血液検査値、細菌培養結果、治療結果、骨シンチグラム像を調査し、比較を行った。

3. 2 結果

3. 2. 1 DS0 症例

DS0 13症例の性別症例数は、男性6例、女性7例でほぼ同数、初診時年齢は 21～73歳（平均41歳）であった。年代別の症例数の分布をみると、比較的若い人にも多くみられ、20～40歳代が69%を占めていた(図2)。臨床像の一部と治療内容や経過は表1、2に示した。

臨床症状

初診時および経過観察中に、全例で罹患部の疼痛、12例（92%）で腫脹、8例（62%）で開口障害が認められた。初診時に発熱と倦怠感を訴えた症例が1例あった。

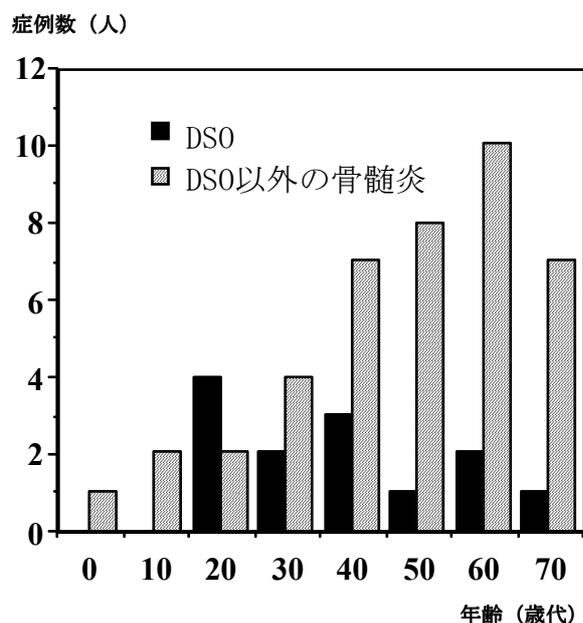


図2 DS0とDS0以外の症例の年代別症例数の比較

表1 DS0症例の臨床像

No.	年齢 (歳)	性	臨床所見			臨床検査値				最終経過観察時までに病変の及んだ範囲
			腫脹	疼痛	開口障害	CRP	WBC	ESR	Platelet	
1	21	♂	+	+	+	↑	-	↑	↑	M ~ 左関節突起
2	23	♀	+	+	+	-	-	ND	-	右下顎枝部 ~ C
3	23	♂	+	+	+	↑	-	↑	-	M ~ 左関節突起
4	27	♀	+	+	-	-	-	↑	↑	M ~ 左下顎角部
5	30	♀	+	+	+	↑	↑	↑	↑	右関節突起 ~ 左関節突起
6	38	♀	+	+	+	↑	-	-	-	右下顎角部 ~ C
7	40	♀	+	+	+	↑	-	↑	-	M ~ 左関節突起
8	44	♂	-	+	+	-	-	↑	-	P ~ 左下顎角部
9	47	♂	+	+	-	-	-	-	-	P ~ 左下顎枝部
10	50	♀	+	+	-	-	-	-	-	M ~ 左関節突起
11	60	♂	+	+	-	↑	-	↑	↑	I ~ 左下顎角部
12	66	♀	+	+	-	↑	-	↑	-	右関節突起 ~ C
13	73	♂	+	+	+	↑	↑	↑	-	右下顎角部 ~ 左関節突起

+ : 症状有り
 - : 症状無し、または正常値
 ↑ : 異常上昇
 ND : 検査がなされていない

CRP : C反応性蛋白
 WBC : 白血球数
 ESR : 赤血球沈降速度
 Platelet : 血小板数

罹患部位

X線写真で骨変化の認められた部位を罹患部位とした。全例ともに下顎骨臼歯部骨体部が病変に含まれており，7例（54%）は関節突起部にまで拡大していた。病変が正中を越えて反対側に波及した例は7例（54%）存在し，最も広範囲に広がった症例では下顎骨全体に及んでいた。

X線像

初診時には，ほとんど骨変化のないものから，すでに下顎骨1/2以上が病変に侵されていたものまで程度は種々であった。全例で骨融解および硬化性の変化が認められ，骨膜反応像も12例（92%）に確認された。X線所見は年齢や経過とともに変化する傾向があり，早期には骨融解像の優位な症例が多くみられたが，経過とともに骨硬化が進行していた。骨硬化および融解像は混在して存在し，硬化した部分の融解あるいはその逆の変化が同一部位あるいは異なった部位で経時的に観察された。骨膜反応は，若い症例の初期病変において顕著で，高齢者や慢性化した病変では程度の少なくなる傾向がみられた。

Jacobsson¹⁶⁾が指摘した下顎骨下縁や下顎枝後縁の皮質骨の外部吸収による下顎骨の変形（萎縮）は，パノラマX線写真上で9例（69%）に確認され，病変の経過とともに進行した（図3）。なお，経過観察中に5例で症状が消失したが，このうち4例では症状消失後も骨変形が継続していた。



図3 DS0 自験例（症例1）のパノラマX線写真。びまん性硬化像のなかに骨融解像が混在，左側下顎骨は外部吸収により萎縮，変形している。

血液検査値

ほとんどの検査は2回以上行われ、その場合は平均値を求めた。ただし、手術直後に一時的に異常値を示したデータは評価対象から除外した。13症例中12例(92%)で赤血球沈降速度の測定が行われ、9例(75%)で測定値は20(mm/時)以上と増加を示した。他の3例も、少なくとも一度は測定値が20(mm/時)を越えた。C反応性蛋白や血小板数の増加も数例で認められたが、白血球数は2例(15%)で軽度の増加を示したのみであった。また、アルカリホスファターゼの上昇は2例、A/G比の上昇とASLO価の上昇は各1例に認めた。これらの検査は、ほとんどが発作時に行われたものであるが、症状の激しい時に検査値の異常が大きく、症状が緩解すると検査値も正常値やそれに近似する傾向がみられた。他に持続的に異常を示した検査値はなかった。

病変部組織の細菌培養検査

細菌培養検査は8例に行い、このうち2例には細菌は検出されなかった。他の6例には、*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*などが検出された(表2)。

治療および経過

抗菌剤が継続して使用され、外科療法(12例)や高圧酸素療法(2例)が併用された(表2)。経口用の抗菌剤としては、ペニシリン系(ABPC, AMPC)、セフェム系(セファロsporin系:CCL, CFTM-PI, CXM-AX),テトラサイクリン系(MINO),ピリドンカルボン酸系(OFLX)等が使用され、症状の激しいときには、経静脈的にペニシリン系(ABPC, SBPC)、セフェム系(セファロsporin系:CEZ, CTM, CMX, セファマイシン系:CMZ, オキサセフェム系:FMOX)等が一日1~2g点滴された。これら抗菌剤の大量投与中に症状の緩和することもあったが悪化する場合もあり、その効果は明らかではなかった。

外科療法では、原因菌であると疑われた歯の抜歯(6例)を初めとして、切開(2例)、搔爬(6例)、皮質骨除去(8例)、下顎骨部分切除(3例)などが行われ、大多数の症例で2回以上または2種以上の外科処置が行われた。搔爬、皮質骨除去術では、病的状態にある部分が可及的に除去され、下顎骨部分切除術では単純X線写真で骨硬化や骨融解像の認められた部位は全て切除された。病変部の骨は固く硬化した部分と、シャーベット状の部分よりなっており、明瞭な腐骨形成や不良肉芽の形成は認められなかった。なお、本院受診前に他院で施行されていた処置は、搔爬1例、抜歯7例、下顎骨部分切除と高圧酸素療法が各1例であった(表2)。

表2 DSO症例の細菌培養検査結果および治療内容

No.	年齢 (歳)	性	細菌培養検査結果	治療	経過 (月)	発作回数
1	21	♂		A, E, C×2, H	62→	13
2	23	♀	<i>Streptococcus</i>	A, E, C, D	28	12
3	23	♂	<i>Streptococcus</i>	A, C×2	13	4
4	27	♀		A, E, D	15	4
5#	30	♀		A	9→	3
6	38	♀		A, E, C	12→	3
7	40	♀	<i>Bacillus</i>	A, E, D, P, C	41	8
8	44	♂	<i>Streptococcus</i>	A, I	6→	5
9	47	♂		A, D	5→	2
10	50	♀	<i>Staphylococcus</i>	A, C, D×2, H, P	24→	8
11	60	♂	<i>Corynebacterium</i>	A, E, D×2	11	6
12	66	♀	—	A, D, C×3, P	71→	4
13	73	♂	—	A, I, C, D	49→	12

- A : 抗菌療法
- H : 高圧酸素療法
- E : 抜歯
- I : 切開
- C : 搔爬
- D : 皮質骨除去
- P : 下顎骨部分切除
- # : 他院での下顎骨部分切除と高圧酸素療法
- : 最終経過観察時症状持続

抜歯と切開では症状の改善を認めた例はなかった。他の外科療法も根治的とは言えず、治療後も症状が持続あるいは再発した。発作回数は症例により異なり、2～13回であった。発作の間隔は1～2カ月毎に、規則的発症と不規則なものがあつたが、抗菌剤投与の有無には関係なく生じているようであつた。事実、症例8は本院受診前の数年間、月に一度の割合で疼痛と開口障害を、症例13は1年間に5～6回の発作（腫脹と疼痛）と緩解（症状の消失）を繰り返していたが、特に処置を受けていなかった。病悩期間は平均27カ月にも及び、最終経過観察時（初診後5～71カ月）に症状が消失

したものは13症例中5例のみであった(表2)。

骨シンチグラム

99mTc-MDP 骨シンチグラムの行われた5症例(症例1, 7, 10, 11, 13)のうち、症例10を除いた4症例で下顎骨以外に異常集積像が認められ、部位は、症例1では第2胸椎、症例7では前頭骨、胸骨、右第1, 第2肋骨、左第1肋骨、第5腰椎、症例11では胸骨、症例13では第5腰椎であった。このうち症状を有したのは症例7のみで、右側第1, 第2肋骨部の断続的な腫脹と疼痛が確認された。下顎骨以外の部位での組織学的検査は行われなかった。全症例で外傷等の既往や骨折はなかった。

3. 2. 2 DS0 以外の骨髄炎症例

症例数は41例(男性27例, 女性14例)で、年齢は9-77歳(平均52歳)であった。60歳代にピークがあり、加齢的に症例数は増加傾向がみられた(図2)。

臨床症状

腫脹は全例に認められ、膿瘍や瘻孔形成は32例(78%)、疼痛は25例(61%)、開口障害は12例(29%)に認められた。膿瘍や瘻孔形成のみられなかった9例のうち5例は、切開等によっても膿瘍形成は確認されなかった。他の4例は抗菌剤の投与処置のみで切開等の外科処置は行われず、膿瘍形成の有無は確認できなかった。

罹患部位

下顎の臼歯部を含む症例が最も多く、36例(88%)であった。半数の18例は下顎枝に波及していたが、関節突起部にまで病変の拡大したものは2例(5%)のみであった。また、下顎枝部のみに病変の限局した症例が1例あった。臼歯部より前方部のみに限局した病変が4例(10%)に認められたが、両側の臼歯部にまたがる病変はなかった。

X線像

骨融解と骨膜反応を主体とし、骨融解像の周囲には種々の程度の反応性の骨硬化像を認めたが、DS0 でみられたような骨硬化と骨融解像の混在や、下顎骨の外部吸収やそれに伴う骨の萎縮、変形像は認められなかった。

・血液検査値

赤血球沈降速度は6/10例(60%)、C反応性蛋白は11/34例(32%)、白血球数は8/35例(23%)に異常上昇がみられた。他の検査には、特別な異常値は確認されなかった。

病変部組織の細菌培養検査

細菌培養検査は10例に行い、全ての症例で *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Enterococcus*, *Actinobacter*, *Neisseria* などの何らかの細菌が検出された。また放線菌 (*Actinomyces* 属) も2例に検出された。

治療および経過

使用抗菌剤はDSOの場合と特に違ったものはなかったが、5例は抗菌剤投与のみで治癒した。外科療法が併用された症例では、抜歯(11例)、切開(13例)、搔爬(26例)、皮質骨除去(2例)等が行われ、8例(20%)は切開のみで治癒した。2度の外科治療を受けたのは8例(20%)で、搔爬や皮質骨除去などの根治的療法を2回以上施行された症例は2例(5%)のみであった。DSO症例と異なり、手術時にしばしば腐骨形成や大量の不良肉芽が観察された。

治療結果はDSOに比べて良好で、3例(7%)が1カ月以内、17例(41%)が2カ月以内、8例(20%)が3カ月以内、全例6カ月以内に症状は消失していた。症状の出現回数(発作回数)は、ほとんどの症例(85%)で1回、すなわち初回の治療で治癒した。症状の再発した例は6例(15%)のみで、すべて1回の追加治療により治癒した。

骨シンチグラム

5症例に行われたが、下顎骨以外に異常集積像は認められなかった。

3.3 考察

DSOとDSO以外の慢性骨髄炎との比較を行った結果、両群間で相違がみられ、鑑別に有用であると考えられた項目を表3にまとめた。

性別による症例数は、DSO以外の骨髄炎では男性が女性の約2倍であったが、DSO症例は男女ほぼ同数であり、過去の研究報告と同様の傾向を示した。

両群ともに腫脹や疼痛はほとんどの症例で認められたが、排膿や膿瘍形成が確認されたのはDSO以外の骨髄炎のみで、しかも大部分(78%)の症例に認められた。しかし、DSOでは、診断基準にも示したとおり、腫脹が顕著でも排膿がみられることはなく、この相異点は両群の原因の違いを示唆する1つの重要な所見ではないかと考えられた。

表3 DSOとDSO以外の骨髄炎の比較

	DSO	DSO 以外の骨髄炎
性別 (♂ : ♀)	6 : 7	27 : 14
平均年齢 (歳)	41	52
腫脹 (%)	92	100
疼痛 (%)	100	61
開口障害 (%)	62	29
膿瘍・瘻孔形成 (%)	0	78
部位 (範囲) (%)		
骨体部～下顎角部に限局	23	54
下顎枝部を含む	77	46
関節突起部を含む	54	2
X線学的骨萎縮と変形 (%)	69	0
病変部細菌培養検査 (陽性/陰性)	6/2	10/0
平均症状経過 (月)	2.7	3
平均発作回数 (回)	5.2	1.1
下顎骨以外への骨シンチの異常集積像 (異常集積 有/無)	4/1	0/5

罹患部位は DSO の方が明らかに広範囲に及び、半数以上で下顎骨関節突起部が病変に侵襲されていた。van Merkesteyn ら¹³⁾ の報告でも、病変が下顎骨骨体部に限局していたのは 27 症例中 2 例 (8%) であった。しかし、DSO 以外の骨髄炎では、半数以上が骨体部から下顎角部に限局し、関節突起部にまで病変が波及していた例は 41 例中わずかに 2 例 (5%) のみであった。

X線像のみから両群を区別することは困難な場合も多かったが、下顎骨の外部吸収とそれに伴う萎縮や変形像は DSO 以外の骨髄炎ではみられず、DSO に特異的な X線学的所見と考えた。

血液検査の結果より両群を鑑別することは困難であった。

病変部の細菌培養では、DSO 以外の骨髄炎で検査の行われた全ての症例に何らかの細菌が検出された。しかし、DSO 症例では細菌の検出されない症例があった。そして、検出された細菌もほとんどが化膿菌であり、DSO が非化膿性炎であることから二次感染の可能性が

高いと考えられた。*Propionibacterium acnes* や放線菌への感染が原因であるため非化膿性炎症像を呈するとの指摘もある^{7, 32)}が、*Propionibacterium acnes* が抗菌剤に高感受性であるにもかかわらず抗菌療法が奏功しないこと^{11, 13)}や、我々の経験したDSO以外の骨髄炎で放線菌の検出された2例は短期間で治癒していた点などを考えると、これら細菌がDSOの原因であるとは考えにくい。

各種治療に対する反応も両群で異なっていた。DSO以外の骨髄炎では、41症例全てが6カ月以内に治癒し、外科処置が2度以上行われたのは7例のみであった。しかし、DSO症例では、他院での処置も含めると13症例中8例で搔爬や皮質骨除去術が2回以上施行されていたにもかかわらず、症状は発作と緩解を繰り返しながら平均27カ月以上持続した。過去の報告でも、DSOは他の骨髄炎に比較して皮質骨除去術に抵抗性であり予後の悪いことが指摘されている^{8, 14, 24)}。

骨シンチグラムで下顎骨以外の部位に異常集積像が認められたのはDSO症例のみであった。症例数は少ないが、他にも下顎骨以外の骨に異常集積を認めたという報告があり^{9, 14, 27, 33)}、DSOの診断に重要な所見と考えられた。1例ではあるが、下顎骨以外の骨病変(胸骨・鎖骨部)に対する組織検査の行われた報告があり、病理組織像は下顎骨の病変と同様であった³³⁾。また、下顎骨以外の部位には症状が認められない場合が多く、これもDSOの特徴の一つと考えられる。過去の報告でも下顎骨以外の部位に症状は認められていない。口腔領域の細菌感染が他部位の骨へ血行性に転移した報告もまれにはある³⁴⁻³⁶⁾が、この場合は転移した部位にも症状(疼痛)が生じ、しかも抗菌療法により短期間で治癒している。なお、下顎骨以外の骨病変の存在意義については第5章でさらに詳しく論じる。

以上、第2章で提案された診断基準によりDSOと診断された症例は、通常の細菌感染を原因とする骨髄炎とは明らかに異なった病態を示した。そして、その相異点は、診断基準に示した項目のみならず、細菌培養結果、抗菌療法に対する反応や術後の再発回数、骨シンチグラムの結果等にも認められ、DSOは他の骨髄炎とは異なる疾患であることが強く示唆された。

第4章 DSOの原因に関する検討

DSOの研究において、常に議論の対象になり、未だに統一した見解が得られていない点は、下顎骨への細菌感染が原因であるか否かということである。さらに近年、DSOの原因が骨内ではなく骨膜にある可能性さえも示唆されている^{10, 13)}。そこで本章では、下顎骨部分切除を施行された症例の臨床経過およびX線像の詳細な調査から、次の2点に新たな検討を加えた。(1) DSOの原因が下顎骨への細菌感染であるか否か、(2) DSOの原因は骨内にあるのかそれとも骨外(骨膜)にあるのか。

4.1 対象および方法

下顎骨部分切除を施行された4症例の性別、手術時年齢等を表4に示した。各々の症例について、術前のX線所見(病変の範囲)と切除範囲、摘出下顎骨断端部の病理組織像、再発の有無について調査した。

X線像の検討では、第3章で研究対象としたDSO 13症例のX線写真(パノラマX線写真、口内法および口外法単純X線写真、コンピュータ断層X線写真)による経過観察を基に、DSOに生じる初期の骨変化が骨内(海綿骨側)から生じるのか、それとも骨外(皮質骨側)から生じるのかを検討した。

表4 下顎骨部分切除術を行った4症例

No.	性別	年齢(手術時)	切除範囲	再建	再発(症状)
1 (5)	F	20	右関節突起~P1	腸骨移植	術後 5カ月
2 (7)	F	40	C ~左関節突起	腸骨移植	術後 11カ月
3 (10)	F	50	I ~左下顎枝部	金属プレート	術後 3カ月
4 (12)	F	66	右関節突起~P1	—	術後 12カ月

()内は表1における症例 No.

4. 2 結果

4. 2. 1 下顎骨の部分切除例

全症例は、急速な病変の拡大や数度の外科手術においても治癒しなかったため、やむなく下顎骨部分切除に至ったものである。下顎骨の切除範囲は、病変の初発部位はもちろんのこと、3例はX線学的に異常を示した部位すべて、他の1例（症例3）も近心側でわずかに骨膜反応像を示す部位を残したのみで、異常な部位はすべて切除された（図4-A, 5-A）。4例のうち2例は部分切除と同時に腸骨移植、1例は金属プレートによる再建術がそれぞれ施行された（表4）。

切除断端部の組織像は3例（症例2, 3, 4）で確認され、このうち2例（症例2, 4）の断端部骨組織は慢性骨髓炎の像を示していた。症例3では、近心断端は炎症所見を示していたが、遠心断端部の骨髓腔内には炎症所見は認められなかった（図4-B）。そして、術後には抗菌剤の投与も行われたが、すべての症例で病変は再発した（図4-C, 5-B）。なお、下顎骨周囲の骨膜は摘出されなかったため、同部の病理組織学的な検索を行うことはできなかった。

再発後の症状は術前と特に変わりはなく、疼痛と腫脹が発作と緩解を繰り返した。X線写真上でも骨髓炎の再発が確認され、残存下顎骨には骨融解、硬化、骨膜反応といった病的な骨変化が認められた。2例（症例2, 3）では病理組織学的な検査も行われ、慢性骨髓炎の像が確認された。腸骨による再建術が施行された2例では、移植骨は病変の再発した下顎骨に癒合、生着していたが、再発病変に侵されることはなく、骨硬化、融解像等の異常像は確認されなかった（図5-B）。

4. 2. 2 X線像の検討

13症例のうち10例では初診時すでに広範な骨変化が生じており、皮質骨と海綿骨（骨梁）がともに病変に含まれていた。しかし、3例では、初診時に明らかな骨変化が認められず、経過観察中に生じた初期のX線学的異常所見は、骨梁や下顎管壁の消失ではなく皮質骨の吸収像であった（図6）。なお、DS0以外の骨髓炎41症例では、皮質骨のみに骨変化の限局した症例は存在しなかった。

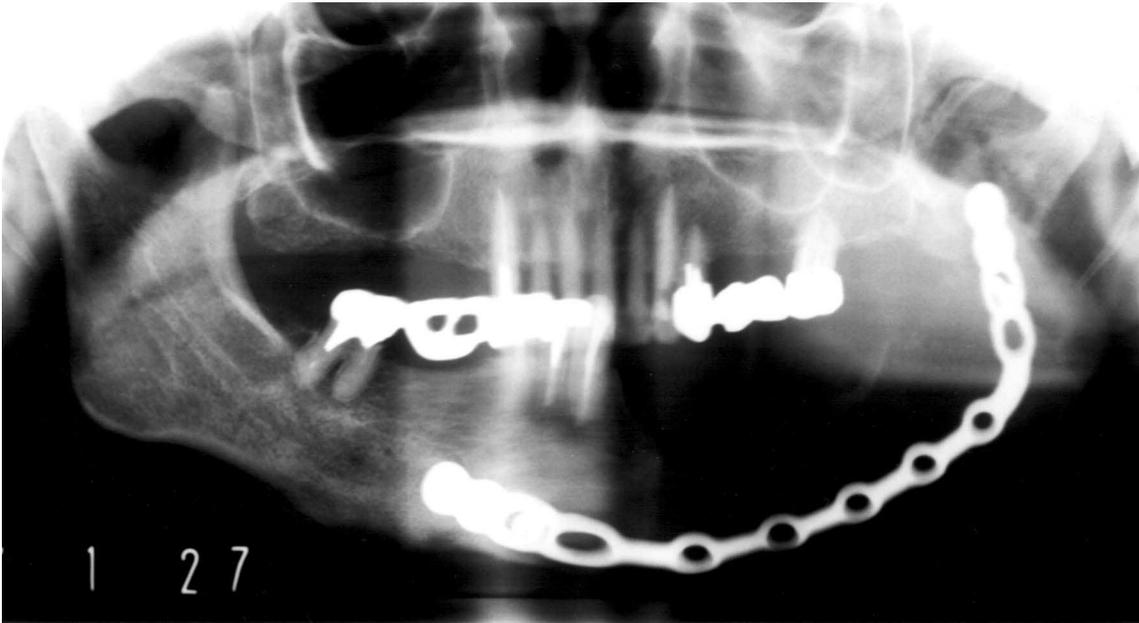


図4-A 症例3，左側下顎骨部分切除と金属プレート移植後。

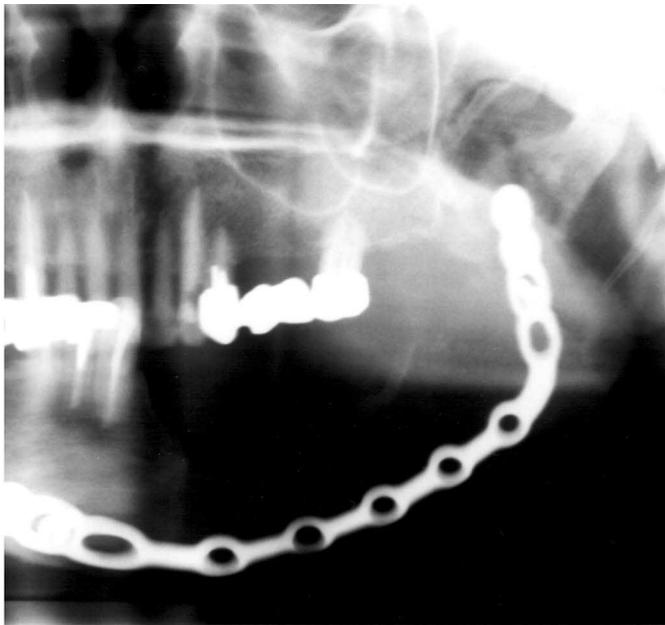


図4-B 下顎骨遠心切除断端の組織像。 図4-C 術後1年6カ月。左側残存下顎骨は病変の再発で異常吸収を示す。

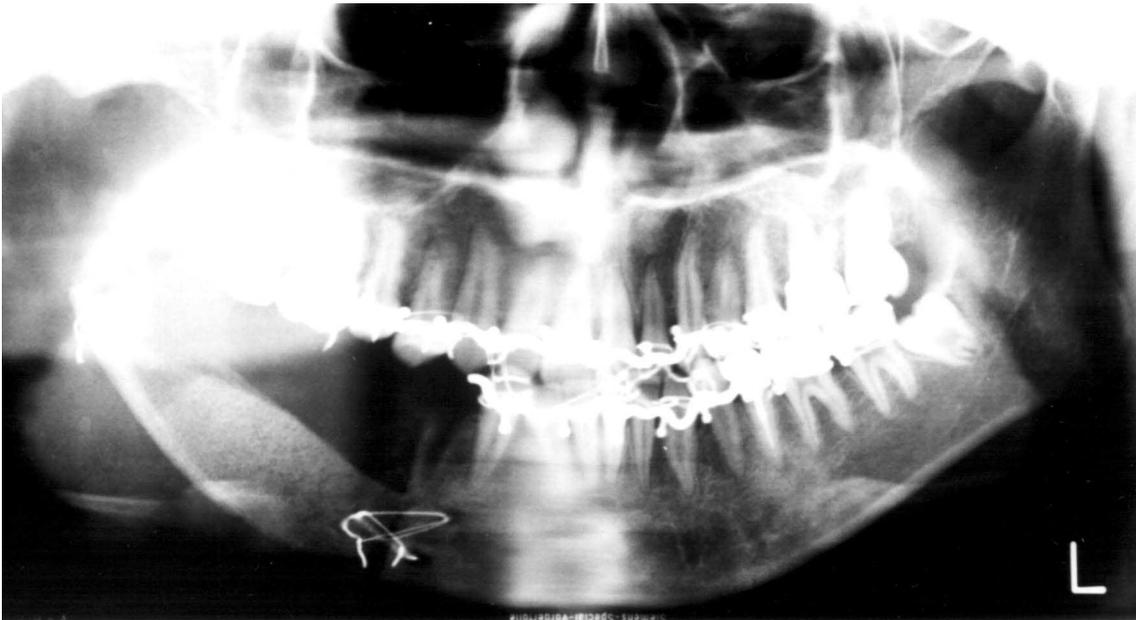


図5-A 症例1，右側下顎骨部分切除と腸骨移植術後。残存下顎骨は正常構造を示している。

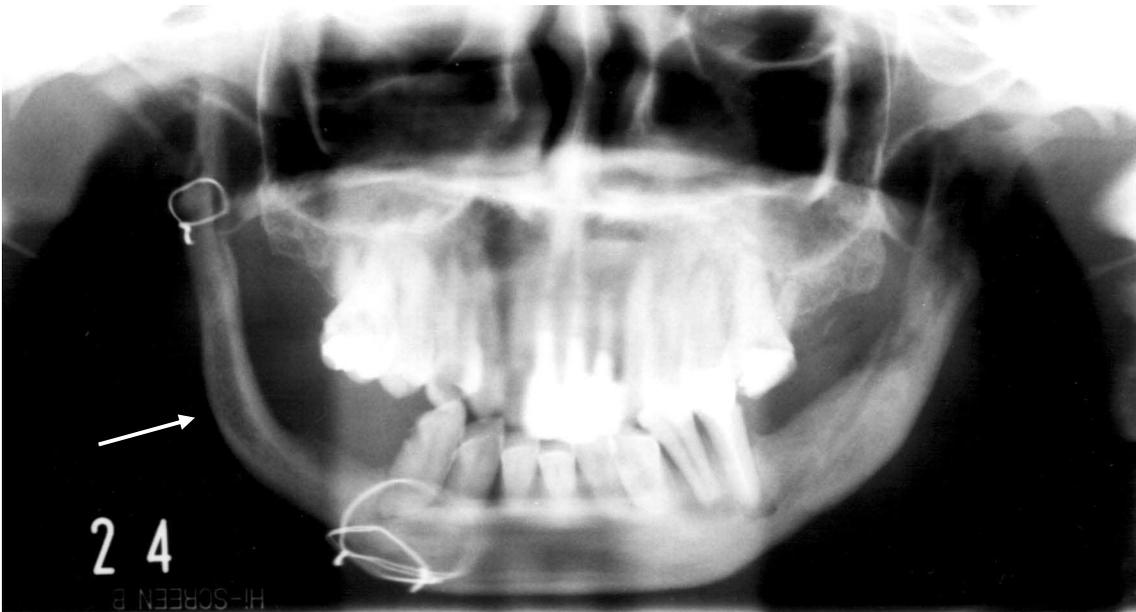


図5-B 術後約10年。残存下顎骨は病変の再発により，硬化，萎縮し正常構造を消失。移植骨片は正常構造を示し，明瞭な皮質骨が再生している（矢印）。

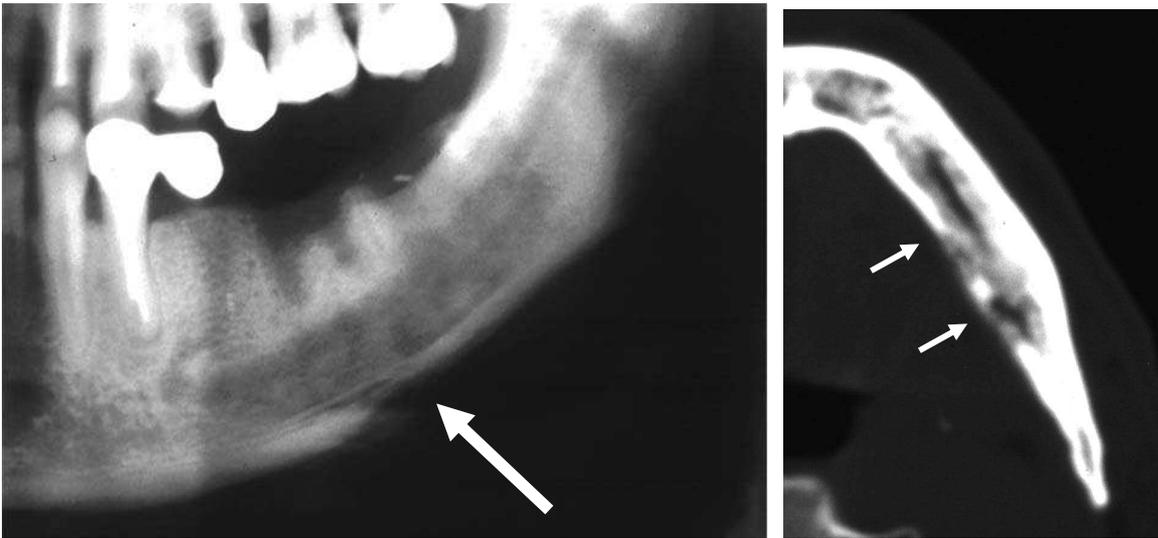


図 6-A DS0 症例のパノラマ X 線写真。初期の骨変化として皮質骨の外側の吸収像が明瞭 (矢印)。 図 6-B DS0 症例の C T 像。舌側皮質骨の異常吸収 (矢印)。

4. 3 考察

DS0 の治療法として下顎骨部分切除の施行された報告はほとんどなく、治療効果に対する検討もなされていないが、本研究では 4 例の術後長期の経過観察がなされた。病変の難治性が再認識されるとともに、原因に関する検討から次の 2 つの所見が注目された。1 つは、下顎骨切除断端部骨髓腔内に炎症所見が認められなかったにもかかわらず断端部より病変が再発したということ (図 4)、2 つ目は、症状の再発にもかかわらず移植骨と下顎骨が癒合し、しかも移植骨には下顎骨にみられたような病的な変化が観察されなかったということである (図 5)。仮に DS0 の原因が下顎骨内への細菌感染であると仮定すると、以上の結果には種々の矛盾点がある。第 1 に、Wannfors による基礎的研究⁶⁾ で明らかにされたように、骨髓炎で細菌が存在するのは壊死組織 (腐骨、残根等) の存在する部位のみであり、その部分を除去すれば骨髓炎は治癒する。すなわち、感染を原因とする骨髓炎では壊死組織の存在する部位の完全な除去により病変の再発は起こらないはずである。そして、これは第 2 章における DS0 以外の骨髓炎の良好な治療結果や過去の報告^{6, 37, 38)} からも明らかである。しかし、自験 4 例では、病変の初発部位を含めて X 線学的、肉眼的に病的であると考えられる部位はすべて切除され、術後に抗菌剤の投与も行われ、断端部骨髓腔内に炎症所見すら観察されなかった症例も 1 例存在したが、全症例で病変が再発した。第 2 に、感染が原因の骨髓炎で残存下顎骨に病変が再発するのは、断端部付近に残存した細菌また

は細菌毒素が再び骨内に広がるためと考えられる。よって、再発した病変は下顎骨および移植骨の双方に向かって広がるのが通常であると考えられるが、今回検討された症例では残存下顎骨が広範囲に病変に侵されているにもかかわらず、その下顎骨に癒合、生着している移植骨内に病変は広がっていない。これらを考慮すると、DSO の原因が下顎骨への細菌感染である可能性はきわめて低いと考えられる。そして、骨髓腔内に炎症所見がないにもかかわらず再発が生じたことや再発病変が移植骨には広がらなかったことから、原因は下顎骨内ではなく下顎骨周囲組織である骨膜に存在する可能性が疑われる。現在、下顎骨骨髓炎が慢性化し難治性である原因は、骨内の血行不良や腐骨等の存在によるものと考えられているため、外科手術の目的は病的骨組織の除去と骨内血行動態の改善である³⁹⁾。そのため、骨膜が外科的に除去されることはほとんどなく、本研究も含め、骨膜に対する検討は行われていない。DSO の特徴である骨の外部吸収像や骨萎縮像から、骨膜に対する循環障害が原因である可能性も考えられるが、下顎骨病変の病理組織学的な検討で腐骨や壊死組織あるいは虚血性の変化の確認されることはほとんどなく、活発な骨改造像が主体で、血流も豊富である^{11, 14, 16)}。

DSO の原因が骨膜にあるとすれば、病変部の骨変化は骨の内側（海綿骨側）ではなく骨の外側（皮質骨側）に先行して生じるはずである。下顎骨は扁平骨でもあり、骨変化（病変）の初発部位をX線学的に評価することは困難であったが、3例において、海綿骨よりも皮質骨の吸収像が早期の変化として捉えられた。過去の病理組織学的な研究でも、早期の骨変化は海綿骨よりも皮質骨側に認められ、骨の吸収添加も皮質骨側で盛んであること¹⁹⁾、あるいは炎症細胞浸潤が骨中心部より皮質骨に近い部分に顕著にみられること¹⁴⁾などが報告されている。また、腫脹や疼痛等の臨床症状があっても骨に組織学的な異常像が確認されなかった症例の報告^{6, 19)}もあり、DSO の原因は骨内ではなく骨外（骨膜）にある可能性が強く疑われた。

第5章 疾患分類におけるDSOの位置付けに関する検討

第4章までの検討により、DSOが感染症に起因する病変ではない可能性が極めて高くなったが、同時に、疾患分類におけるDSOの位置付けが問題となってきた。そこで、DSOに特徴的な臨床像すなわち非化膿性の炎症症状が発作と緩解を繰り返すことや、抗菌剤よりもステロイド剤に代表される抗炎症剤が症状の緩解に有効であることに注目し、同様の臨床像を呈する骨病変を有する疾患、Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome（以下、SAPHO症候群と略す）との関連について検討した。

5.1 対象および方法

1985年から1996年までの12年間に広島大学歯学部附属病院歯科放射線科で検査の行われたDSO自験例17症例と、DSOおよびSAPHO症候群に関する報告を研究対象に、両疾患を比較した。

検討項目は、骨病変の類似性およびDSO症例における多骨病変、関節病変、皮膚病変の有無である。

5.2 結果

5.2.1 SAPHO症候群(Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome)

Chamotら⁴⁰⁾により1987年に提唱された疾患であり、難治性の骨・関節病変(synovitis, hyperostosis, osteitis)と皮膚病変(acne, pustulosis)を併発する症候群で、原因は未だ不明であるが全身の骨関節に痛みや機能障害を生じることからリウマチ性疾患に分類されている^{41, 42, 43)}。数種の病変を一つの症候群としてまとめた理由は、骨・関節病変と皮膚病変がしばしば併発し、重篤な瘡と膿疱症が共に好中球の偽膿瘍(Pseudo-abscess)を生じること、および骨・関節病変はしばしば上胸部の骨に生じ、皮膚病変の種類にかかわらず、そのX線像や発症部位が一致していることなどによる。本症候群にみられる各病変の詳細は以下の通りである。

(1) 骨病変^{41, 42, 44-82)}

単発性のこともあるが、多くの例では多発性であり、症状(疼痛や腫脹)の生じる部位と生じない部位が存在する。一般に、骨シンチグラムにより異常集積像として確認されるが、

単純X線写真では異常の確認できないこともある。複数の症例について検討した報告⁶⁰⁾では、骨シンチグラムで異常像が確認された39部位のうち4部位(約1割)ではX線写真で異常像が確認されなかった。X線像は骨によって異なるが、基本的には骨硬化、融解、骨膜反応像を種々の程度で示す骨髄炎の像を呈する⁴¹⁾。Mansonら⁵²⁾は、径の小さな骨や扁平な骨では骨融解は少なく骨膜反応像や骨硬化像が顕著であり、径の大きな骨では骨融解像が主体で骨膜反応は軽度になる傾向があることを指摘している。下顎骨が病変に侵されることもあり、Solheimら⁷¹⁾は20症例の検索において2例で下顎骨病変を認めている。また、SAPHO症候群に生じた下顎骨病変についての検討^{41, 42)}では、DSOに特徴的な下顎骨の外部吸収像(骨萎縮像)と同様の所見が報告されている。

臨床検査所見では、赤血球沈降速度の上昇が大部分の症例で確認され、時にC反応性蛋白の上昇やHLA-B27の出現も報告されているが、SAPHO症候群に特異的な異常像は確認されていない⁴²⁾。細菌培養の結果も陰性の症例が多く、細菌感染が原因である可能性は低いが、*Propionibacterium acnes*を原因菌であると考えられる研究者もいる^{41, 42)}。

病変部の組織像は、初期には好中球の浸潤を主体とした急性炎症像が確認されることもあり、時に小膿瘍形成も報告されるが、大多数の症例はリンパ球や形質細胞浸潤を伴う骨の慢性炎症像を呈する^{44, 51, 70)}。

病状は長期に及び、根治療法は確立されていない。抗菌剤は効果がなく、外科手術後も再発する確率が高い。鎖骨に生じた病変の部分切除症例もあるが、後に再発している⁵⁶⁾。このため治療の主体は対症療法で、ステロイド剤や非ステロイド系の抗炎症剤と鎮痛剤が併用されている⁴¹⁾。

(2) 関節病変^{78, 83-88)}

胸肋鎖骨関節部、胸骨柄関節、椎間、仙腸関節で報告されており、疼痛、腫脹、運動障害などの症状を示す。X線検査では胸肋鎖骨関節部の硬化像、第1胸肋関節の関節軟骨部分の前方突出を伴った硬化像、胸骨柄関節部の硬化像と骨棘形成、そして椎間では強直性脊椎炎、強直性脊椎骨増殖症、乾癬性脊椎炎にみられるような靭帯の硬化像や骨棘形成などが報告されている。

(3) 皮膚病変⁴¹⁾

ざ瘡(にきび)および膿疱症が発症する。ざ瘡は、脂腺系に発症する炎症性の毛孔性、丘疹性や膿疱性の皮疹の総称であるが、この中で尋常性ざ瘡の重症型、集簇性ざ瘡、および激症型のざ瘡が本症候群に生じる。膿疱症とは、表皮内に生じる原因不明の無菌性膿瘍を指し、掌蹠膿疱症と膿疱性乾癬が含まれる。また、通常の乾癬の発症も報告されている。SAPHO症候群の診断で、これら皮膚病変の存在は必須条件ではないが、しばしば骨・関節

病変に併発するので一連の疾患として理解されるようになった。皮膚病変は骨・関節病変と同時に発症することもある。数年の間隔をおいて発症することもある。

5. 2. 2 DSO と多骨病変

DSO 自験例 17 例のうち 6 例（症例 2, 7, 9, 13, 15, 17）で、^{99m}Tc-MDP 骨シンチグラムによる全身骨精査が行われ、5 例で下顎骨以外の骨に異常集積像が認められた（表 5, 図 7）。部位は、前頭骨、頭蓋底部骨、上顎骨、鎖骨、胸骨、肋骨、椎骨（胸椎、腰椎、仙椎）、腓骨であった。前頭骨、上顎骨、頭蓋底部骨、胸椎、腓骨では単純 X 線写真で異常像は確認できなかったが、鎖骨では骨硬化像と骨吸収像、胸骨では骨肥厚像、肋骨では骨硬化、融解および骨膜反応像（図 8）、腰椎から仙骨では骨硬化および骨融解像など、骨髓炎の存在を示唆する X 線像が確認された。すべての症例で 1 年以上の経過観察が行われ、骨シンチグラムで確認された病変が骨折あるいは悪性腫瘍やその転移病巣による集積の可能性は否定的されている。また、13 例で下顎骨以外の骨に対して胸部 X 線撮影を含む何らかの検査がなされ、胸骨（症例 3）および左側大腿骨（症例 17）に骨髓炎様の X 線像が確認された。これら骨病変の中で症状が認められたのは、胸骨（症例 3）、鎖骨、左側腓骨、腰椎および仙骨部（症例 7）、右側第 1, 第 2 肋骨部（症例 9）、第 5 腰椎部（症例 17）であり、全例で疼痛、1 例（症例 9 の肋骨部）で腫脹が確認された。また、症例 6 では腰部、症例 9 では左右膝関節部に疼痛が認められ、骨病変の存在が疑われた。なお、多発性骨病変を有する DSO 症例と下顎骨のみに病変の限局した DSO 症例の間で、下顎骨病変の病態に違いは認められず、これは、関節病変や皮膚病変を伴う症例の場合も同様であった。

表5 DS0症例の臨床所見

NO	年齢(歳)	性別	下顎骨以外の骨病変	関節病変	皮膚病変
1	18	♀	ND	ND	—
2	21	♂	第2胸椎	—	ND
3	23	♂	胸骨	胸骨柄結合	掌蹠膿疱症
4	23	♀	ND	ND	(掌蹠膿疱症)
5	27	♀	—	—	ND
6	30	♀	(腰部)	—	掌蹠膿疱症
7	36	♀	左右鎖骨, 胸骨, 第3, 4, 腰椎 第1仙椎, 左腓骨, (左右膝部)	左右第1胸肋関節	掌蹠膿疱症
8	38	♀	—	—	(乾癬)
9	40	♀	前頭骨, 頭蓋底部, 右上顎骨 右鎖骨, 第1, 2肋骨, 左第1肋骨 第4, 5腰椎, 第1仙椎	第4腰椎～第1仙椎の椎間 第1胸肋関節	—
10	44	♂	ND	ND	ND
11	47	♂	—	—	—
12	49	♀	ND	ND	掌蹠膿疱症
13	50	♀	—	—	—
14	51	♂	—	—	(掌蹠膿疱症)
15	60	♂	—	胸骨柄結合 胸椎～腰椎の椎間	—
16	66	♀	—	—	—
17	73	♂	左大腿骨, 第5腰椎	腰椎椎間	—

ND：検査されていない

()：病変の存在を疑ったもの

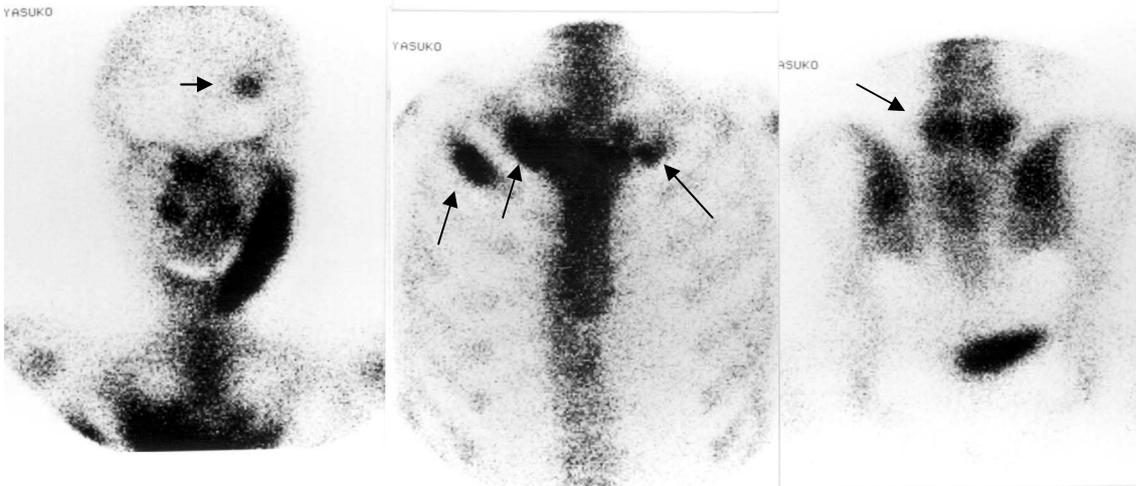


図7 症例9，骨シンチグラム像(1回目)。下顎骨以外にも前頭骨，右側第1・第2肋骨，左側第1肋骨，第5腰椎に認めた異常集積像(矢印)。

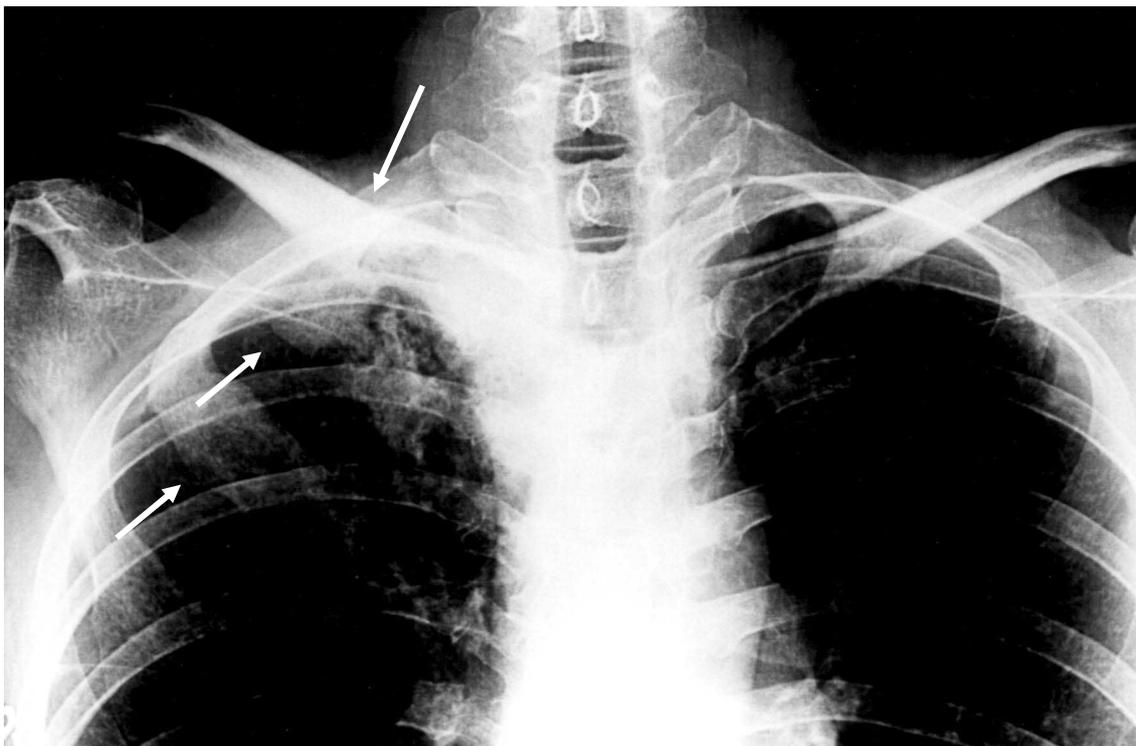


図8 右側鎖骨，第1・第2肋骨は，左側に比較して骨硬化している(矢印)。また，外部骨吸収により，辺縁が不規則である。

5. 2. 3 DSO と関節病変

関節部に対して骨シンチグラムや単純X線撮影等の検査が行われた13症例中5例で関節病変が確認された(表5)。病変部のX線像は、胸骨柄結合部では骨棘形成、第1胸肋関節では関節軟骨の前方突出を伴う硬化性変化(図9)、胸椎から仙椎にかけての椎間では強直性脊椎炎様の像や強直性脊椎骨増殖症様の像を呈した(図10)。

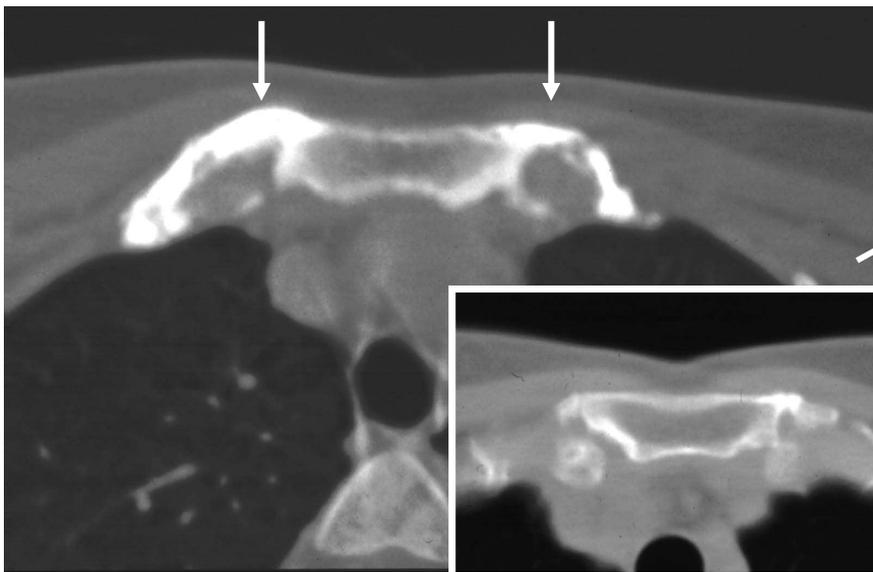


図9 症例7。第1胸肋関節は硬化し、硬化領域は前方へ突出(矢印)。右下は正常例。

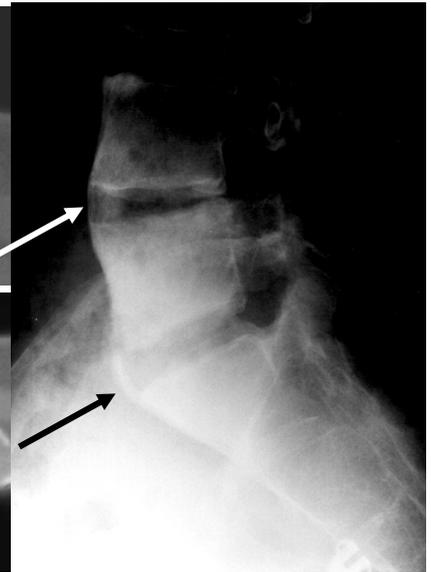


図10 第4腰椎から第1仙椎間の椎間軟組織は硬化し、強直性脊椎炎の様相を呈している(矢印)。

5. 2. 4 DSO と皮膚病変

14例で皮膚病変の有無について検索がなされ、4例(症例3, 6, 7, 12)で掌蹠膿疱症が確認され、3例(症例4, 8, 14)で掌蹠膿疱症または乾癬の発症が疑われた(表5)。受診時に病変の確認できなかった後者の3例では、患者に対する問診から皮膚病変の疑い有りとした。すなわち、症例4では右手掌と左足蹠に同時に生じた多発性小水疱、症例14では両足蹠に生じる再発性の丘疹がステロイド剤軟膏の塗布により緩解した病歴より、診断は掌蹠膿疱症の疑いであった。また、症例8では掻痒感を伴う紅斑が手指(右手

中指と薬指) および足指の背側に同時に生じ, 再発性で爪の変形(横走る溝)を伴っていることから乾癬を疑った。皮膚病変の発症時期は, 症例3, 4, 7ではDSO発症より前, 症例6, 8, 12, 14ではDSO発症後であった。

5.3 考察

DSOとSAPHO症候群の骨病変の病態を表6にまとめたが, ほとんどの項目において両疾患の骨病変の病態は一致していた。唯一の違いは病理組織像のみで, DSOでは膿瘍形成の報告は1例のみであったが, SAPHO症候群では初期病変において好中球の浸潤像および微小膿瘍形成を認める報告が散見された。この違いの生じる理由は, 医科で一般に扱われるSAPHO症候群では病変が多部位に生じることが多く, 白血病や転移性腫瘍などの悪性腫瘍との鑑別が必要なため, 早期に組織学的検査のなされる症例が多い^{56, 57, 74)}。一方, DSOの大多数は歯科で扱われ, 臨床所見とX線画像から骨髓炎という診断が比較的容易に行えるため, DSO症例においても抗菌剤等の投与を長期間行い, 病変が慢性化した後に外科手術などと平行して組織生検のなされる場合が多いためと考えられた。Jacobsson¹⁶⁾も, DSO症例の正確な診断や治療は, 病変が慢性化した後に行われることが多いことを指摘している。自験例でも組織学的検査が行われたのは, 最も早い例で初診から4カ月後であった。

表6 DSOとSAPHO症候群の骨病変の比較

	DSO	SAPHO 症候群
臨床症状	下顎の繰り返す腫脹と疼痛 膿瘍, 瘻孔形成を認めない	罹患骨部の繰り返す腫脹と疼痛 (無症状の部位もある) 膿瘍, 瘻孔形成を認めない
X線像	慢性骨髓炎の像 (骨硬化, 融解, 骨膜反応)	慢性骨髓炎の像 (骨硬化, 融解, 骨膜反応)
臨床検査	赤血球沈降速度の上昇 時にC反応性蛋白の上昇	赤血球沈降速度の上昇 時にC反応性蛋白の上昇
病理組織像	慢性骨髓炎の像	慢性骨髓炎の像 早期病変では小膿瘍形成
罹患骨	下顎骨のみ まれに他骨病変の併発も報告	多骨に病変の生じることが多い 単骨病変の報告もある

多骨病変や関節病変は DSO 症例の一部でも確認され、その臨床像や X 線像は SAPHO 症候群のそれと類似していた。過去の DSO 報告例でも骨シンチグラムにより下顎骨以外の骨（上顎骨、頬骨、側頭骨、胸骨、鎖骨）に病変が確認されたという報告もあり^{9, 11, 16, 18}、DSO も SAPHO 症候群同様に多骨病変、関節病変を有する疾患であることが推定された。皮膚病変に関する調査でも、17 症例中 4 例（23.5%）で掌蹠膿疱症の発症が確認された。過去の DSO に関する報告の中でも、Malmström ら²⁵ が 15 症例中 1 例（6.7%）で乾癬が、また Wannfors⁶ は 29 症例中 3 例（10.3%）で膿疱症が発症したことを報告している。今回の検討結果も含め、この結果は、掌蹠膿疱症や乾癬の一般の発生率（掌蹠膿疱症：スウェーデンの調査で 0.05%，乾癬：日本で 1%以下）^{25, 89-91} から考えても高率である。さらに、DSO と掌蹠膿疱症はともに女性に多く発症すること^{92, 93} や、DSO 症例では乾癬に罹患した患者と同様に HLA-B13 の発現頻度が高いこと²⁵ も指摘されており、DSO も SAPHO 症候群同様に皮膚病変と関連のある疾患である可能性は否定できない。掌蹠膿疱症が、菌原性感染病巣や慢性扁桃炎に対する病巣感染症である可能性も指摘されていることから、DSO あるいは SAPHO 症候群と病巣感染の関連も考えられるが、今後の検討課題であろう。

以上、DSO は多骨病変、関節病変および皮膚病変を高率に併発することが明らかとなり、リウマチ疾患である SAPHO 症候群の部分症である可能性が強く示唆された。

第6章 結 論

下顎骨のびまん性硬化性骨髄炎には、他の下顎骨骨髄炎とは明らかに病態の異なる疾患（DSO）が含まれており、DSO は下顎骨に限局した感染症ではなく、リウマチ性疾患 Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis syndrome（SAPHO 症候群）の部分症である可能性を論じた。検討結果および考察をまとめると、以下のようなになる。

1. 199 症例の研究報告を基に DSO の病態を詳細に検討し、特徴的所見として以下の 6 項目が注目された。

- (1) 臨床的に疼痛・腫脹などの炎症所見を示すが排膿や膿瘍形成を認めない。
- (2) 症状は発作と緩解を繰り返す。
- (3) 下顎骨内をびまん性に広がる骨髄炎の X 線像を示す。
- (4) 骨の外部性吸収像と、それに伴う顎骨の萎縮、変形がみられる。
- (5) 病理組織像は非特異的な慢性硬化性骨髄炎の像を示す。
- (6) 6 カ月の治療（化学療法、外科療法等）で治癒しない。

そして、項目(1)、(3)を含み他の4項目のうち2項目以上を満たすことが、DSO の診断基準として適当であると考えた。

2. 提案した診断基準の妥当性、および DSO が他の骨髄炎とは病態の異なる疾患であることを明らかにするため、下顎骨骨髄炎 54 症例を DSO と DSO 以外の骨髄炎に分類し比較を行った。その結果、両群はまったく異なった病態を有することが示され、提案された DSO の診断基準の妥当性も確認された。

3. DSO の原因に対する検討に新たな知見を加えるために、下顎骨部分切除を施行された症例の治療経過および X 線学的な経過観察を行った。その結果、骨内への細菌感染が原因であることが疑問視されると同時に、原因は下顎骨内ではなく骨膜に存在する可能性が示唆された。

4. DSO 症例の合併症について詳細に検討した結果、多骨病変、関節病変、および皮膚病変を併発する症例が多く認められ、DSO は下顎骨に限局した疾患ではなく、リウマチ性疾患 SAPHO 症候群の部分症である可能性が示唆された。

以上の結果より、DSO は下顎骨に生じる通常骨髄炎とは本態の異なった疾患であり、全身疾患の部分症であることが示唆された。今後、DSO の疑われる症例に関しては、全身の骨、関節、および皮膚病変に関する検索を行うとともに、細菌感染以外の原因も考慮し、診断および治療を進めていく必要があると考えられた。

第7章 引用文献

1. 橋本紀三：顎・顎関節の病変；歯学生のための病理学 口腔病理編（二階宏昌，岡邊治男編）. 医師薬出版，東京，183-190，1995.
2. 秋吉正豊：下顎骨骨髓炎；口腔病理学 II（石川梧朗編）. 改訂版，末永書店，京都，323-328，1982.
3. Shafer, W.G., Hine, M.K. and Levy, B.M.: Osteomyelitis; in A textbook of oral pathology. ed. 4, W.B. Saunders, Philadelphia, 498-505, 1983.
4. 手島貞一，長沢綱，越後成志，川村仁，佐藤義隆，藤秀敏，林進武，小松義明，河島正宜. 慢性下顎骨骨髓炎の臨床的観察 第3編 乾性骨髓炎 Osteomyelitis sicca 型の慢性下顎骨骨髓炎について. 日口外誌 24, 325-330, 1978.
5. Hjørtting-Hansen, E.: Decortication in treatment of osteomyelitis of the mandible. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 29, 641-655, 1970.
6. Wannfors, K.: Chronic osteomyelitis of the jaws (Thesis). Karolinska Institutet, Stockholm, 4-56, 1990.
7. Marx, R.E., Carlson, E.R., Smith, B.R. and Toraya, N.: Isolation of actinomyces species and eikenella corrodens from patients with chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. J. Oral Maxillofac. Surg. 52, 26-33, 1994.
8. Montonen, M., Iizuka, T., Hallikainen, D. and Lindqvist, C.: Decortication in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Retrospective analysis of 41 cases between 1969 and 1990. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 75, 5-11, 1993.
9. Groot, R.H., van Merkesteyn, J.P.R., van Soest, J.J. and Bras, J.: Diffuse sclerosing osteomyelitis (chronic tendoperiostitis) of the mandible. An 11-year follow-up report. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 74, 557-560, 1992.
10. Groot, R.H., Ongerboer de Visser, B.W., van Merkesteyn, J.P.R., Speelman, J.D. and Bras, J.: Changes in masseter inhibitory reflex responses in patients with diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 74, 727-732, 1992.
11. Tsuchimochi, M., Higashino, N., Okano, A. and Kato, J.: Study of combined technetium 99m methylene diphosphonate and gallium 67 citrate scintigraphy in diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Case reports. J. Oral Maxillofac. Surg.

49, 887-897, 1991.

12. 水城春美：顎骨における硬化性骨炎とその類似疾患の診断. 歯科ジャーナル 34, 365-372, 1991.

13. van Merkesteyn, J.P.R., Groot, R.H., Bras, J., McCarroll, R.S. and Bakker, D.J. : Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. A new concept of its etiology. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 70, 414-419, 1990.

14. van Merkesteyn, J.P.R., Groot, R.H., Bras, J. and Bakker, D.J. : Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Clinical radiographic and histologic findings in twenty-seven patients. J. Oral Maxillofac. Surg. 46, 825-829, 1988.

15. 浅田洗一：び慢性硬化性顎骨骨髓炎に関する臨床的・病理組織学的研究. 口病誌 45, 334-363, 1987.

16. Jacobsson, S. : Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Int. J. Oral Surg. 13, 363-385, 1984.

17. Jacobsson, S., Dahlén, G. and Möller, A.J.R. : Bacteriologic and serologic investigation in diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 54, 506-512, 1982.

18. Jacobsson, S. and Hollender, L. : Treatment and prognosis of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 49, 7-14, 1980.

19. Jacobsson, S. and Heyden, G. : Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible. Histologic and histochemical findings. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 43, 357-364, 1977.

20. Grime, P.D., Bowerman, J.E. and Weller, P.J. : Gentamicin impregnated polymethylmethacrylate (PMMA) beads in the treatment of primary chronic osteomyelitis of the mandible. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 28, 367-374, 1990.

21. Panders, A.K. and Hadders, H.N. : Chronic sclerosing inflammations of the jaw. Osteomyelitis sicca (Garré), chronic sclerosing osteomyelitis with fine-meshed trabecular structure, and very dense sclerosing osteomyelitis. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 30, 396-412, 1970.

22. Eversole, L.R. : Florid osseous dyspasia (Diffuse sclerosing osteomyelitis); in Clinical outline of oral pathology. Diagnosis and treatment. ed. 3, Lea & Febiger, Philadelphia, 311-312, 1992.

23. Schneider, L. C. and Mesa, M. L. : Differences between florid osseous dysplasia and chronic diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 70, 308-312, 1990.
24. van Merkesteyn, J. P. R., Bakker, D. J., van der Waal, I., Kusen, G. J., Egyedi, P., van den Akker, H. P., de Man, K., Pnaders, A. K. and Lekkas, K. E. : Hyperbaric oxygen treatment of chronic osteomyelitis of the jaws. *Int. J. Oral Surg.* 13, 386-395, 1984.
25. Malmström, M., Fyhrquist, F., Kosunen, T. U. and Tasanen, A. : Immunological features of patients with chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible. *Int. J. Oral Surg.* 12, 6-13, 1983.
26. 山本悦秀, 早津良和, 京極順二, 砂川元, 武田公将, 小浜源郁 : 顎骨半側切除により治癒した慢性びまん性硬化性下顎骨骨髓炎の1例 特にそのX線像の推移と組織像について. *日口外誌* 29, 138-147, 1983.
27. Jacobsson, S., Hollender, L., Lindberg, S. and Larsson, A. : Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible. Scintigraphic and radiographic findings. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 45, 167-174, 1978.
28. 正木光児, 黒岩勝, 野々村徹也, 依田雄弘, 伊藤孝, 中島耕三, 岡田光弘 : 原因不明の慢性下顎骨骨髓炎による下顎骨全摘の1例. *東女医誌* 33, 41-47, 1963.
29. 小野芳男, 高屋博子, 木村康一, 貝森光大 : 多発性骨髓炎の1例. *日口診誌* 7, 383-389, 1994.
30. 越後成志, 高橋俊治, 飯塚芳夫, 渡辺元裕, 手島貞一 : 慢性下顎骨骨髓炎の臨床的観察 第4編 慢性化膿性下顎骨骨髓炎について. *日口外誌* 25, 1039-1042, 1979.
31. Kinnman, J. E. G. and Lee, H. S. : Chronic osteomyelitis of the mandible. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 25, 6-11, 1968.
32. 五十嵐隆, 越後成志, 佐々木知一, 熊谷正浩, 斉藤哲夫, 松田耕策, 手島貞一 : *P. acnes* による硬化性骨髓炎に関する研究 化膿菌 *Staph. aureus* による骨髓炎との骨膜反応の相違について. *口科誌* 36, 1093-1094, 1987.
33. 水野和生 : 下顎骨骨髓炎 ; 骨関節感染症 (伊丹康人, 猪狩忠編). 金原出版, 東京, 228-233, 1990.
34. Hashimoto, Y. and Tanioka, H. : Vertebral osteomyelitis associated with disseminated candidiasis in an oral cancer patient. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49, 901-903, 1991.

35. Rubin, M.M., Sanfilippo, R.J. and Sadoff, R.S.: Vertebral osteomyelitis secondary to an oral infection. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49, 897-900, 1991.
36. Fein, S.J., Torg, J.S., Mobnac, A.M. and Magsamen, B.F.: Infection of the cervical spine associated with a fracture of the mandible. *J. Oral Surg.* 27, 145-149, 1969.
37. Obwegeser, H.L. and Sailer, H.F.: Experiences with intra-oral partial resection and simultaneous reconstruction in cases of mandibular osteomyelitis. *J. Maxillofac. Surg.* 6, 34-40, 1978.
38. 中尾薫：慢性下顎骨骨髓炎の基礎的臨床的研究。神戸大学医学部紀要 44, 335-360, 1983.
39. 水城春美：顎骨感染症における外科療法(2)。歯科ジャーナル 31, 175-182, 1990.
40. Chamot, A.M., Benhamou, C.L., Kahn, M.F., Kaplan, G. and Prost, A.: Le syndrome acné pustulose hyperostose ostéite (SAPHO). Résultats d'une enquête nationale: 85 observations. *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 54, 187-196, 1987.
41. Kahn, M.F. and Khan, M.S.: The SAPHO syndrome. *Baillière's Clinical Rheumatology* 8, 333-362, 1994.
42. Kahn, M.F., Hayem, F., Hayem, G. and Grossin, M.: Is diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible part of the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome? Analysis of seven cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 78, 594-598, 1994.
43. Cush, J.J. and Lipsky, P.E.: Reiter's syndrome and reactive arthritis; in *Arthritis and allied conditions* (McCarty, D.J. and Koopman, W.J., editor). ed. 12, Lea & Febiger, Philadelphia, 1073-1074, 1993.
44. Stanton, R.P., Lopez, S.F. and Doidge, R.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthop. Rev.* 22, 229-233, 1993.
45. Marino, C., McDonald, E., Megna, D., Brennessel, D., Reddy, K.S. and Jain, P.C.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in adult women. *N. Y. State J. Med.* 92, 360-362, 1992.
46. Godette, G.A., Murray, D.P., Gruel, C.R. and Leonard, J.C.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Orthopedics* 15, 520-521, 1992.
47. Machiels, F., Seynaeve, P., Lagey, C. and Mortelmans, L.L.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis with MR correlation. A case report. *Pediatr. Radiol.*

22, 535-536, 1992.

48. Reuland, P., Feine, U., Handgretinger, R., Kaiserling, E., Klingebiel, T. and Niethammer, D.: Case report 756. *Skeletal Radiol.* 21, 478-481, 1992.

49. Mortensson, W.: Physeal and epiphyseal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr. Radiol.* 20, 570, 1990.

50. Rydén, C., Yacoub, A., Hirsch, G., Wendel, M., Oldberg, A. and Ljungh, A.: Binding of bone sialoprotein to *Staphylococcus epidermidis* isolated from a patient with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J. Infect. Dis.* 161, 814-815, 1990.

51. Yu, L., Kasser, J.R., O'Rourke, E. and Kozakewich, H.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Association with vertebra plana. *J. Bone Joint Surg. (Am.)* 71, 105-112, 1989.

52. Manson, D., Wilmot, D.M., King, S. and Laxer, R.M.: Physeal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr. Radiol.* 20, 76-79, 1989.

53. Majeed, H.A., Kalaawi, M., Mohanty, D., Teebi, A.S., Tunjekar, M.F., Al-Gharbawy, F., Majeed, S.A. and Al-Gazzer, A.H.: Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J. Pediatr.* 115, 730-734, 1989.

54. van Howe, R.S., Starshak, R.J. and Chusid, M.J.: Chronic, recurrent multifocal osteomyelitis. Case report and review of the literature. *Clin. Pediatr.* 28, 54-59, 1989.

55. Mortensson, W., Edeburnm, G., Freism, M. and Nilsson, R.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation. *Acta. Radiol.* 29, 565-570, 1988.

56. Jurik, A.G., Helmig, O., Ternowitz, T. and Møller, B.N.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A follow-up study. *J. Pediatr. Orthop.* 8, 49-58, 1988.

57. Rosenberg, Z.S., Shankman, S., Klein, M. and Lehman, W.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *A. J. R.* 151, 142-144, 1988.

•58. Huaux, J.P., Esselinckx, W., Rombouts, J.J., Maldague, B., Malghem, J., Devogelaer, J.P. and Nagant de Deuxchaisnes, C.: Pustulotic arthroosteitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. Report of three cases. *J. Rheumatol.* 15, 95-100, 1988.

59. Brown, T. and Wilkinson, R.H.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis.

Radiology 166, 493-496, 1988.

60. Pelkonen, P., Ryöppy, S., Jääskeläinen, J., Rapola, J., Repo, H. and Kaitila, I.: Chronic osteomyelitislike disease with negative bacterial cultures. *A. J. D. C.* 142, 1167-1173, 1988.
61. Laxer, R. M., Shore, A. D., Manson, D., King, S., Silverman, E. D. and Wilmot, D. M.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and psoriasis. A report of a new association and review of related disorders. *Semin. Arthritis Rheum.* 17, 260-270, 1988.
62. King, S. M., Laxer, R. M., Manson, D. and Gold, R.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A noninfectious inflammatory process. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 6, 907-911, 1987.
63. Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 28, 1986). *N. Engl. J. Med.* 315, 178-185, 1986.
64. Gamble, J. G. and Rinsky, L. A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A distinct clinical entity. *J. Pediatr. Orthop.* 6, 579-584, 1986.
65. Wiener, M. D., Newbold, R. G. and Merten, D. F.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (Case report). *A. J. R.* 146, 87-88, 1986.
66. Cyrlak, D. and Paris, M. J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Skeletal Radiol.* 15, 32-39, 1986.
67. Paller, A. S., Pachman, L., Rich, K., Esterly, N. B. and Gonzalez-Crussi, F.: Pustulosis palmaris et plantaris. Its association with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 12, 927-930, 1985.
68. Murray, S. D. and Kehl, D. K.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A case report. *J. Bone Joint Surg. (Am.)* 66, 1110-1112, 1984.
69. Meller, Y., Yagupsky, P., Elitsur, Y., Inbar-Ianay, I. and Bar-Ziv, J.: Chronic multifocal symmetrical osteomyelitis. Report of two cases in Bedouin infants. *Am. J. Dis. Child.* 138, 349-351, 1984.
70. Björkstén, B. and Boquist, L.: Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J. Bone Joint Surg. (Br.)* 62, 376-380, 1980.
71. Solheim, L. F., Paus, B., Liverud, K. and Støen, E.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. A new clinical-radiological syndrome. *Acta. Orthop. Scand.* 51, 37-41, 1980.

72. Björkstén, B., Gustavson, K.H., Eriksson, B., Lindholm, A. and Nordström, S. : Chronic recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. *J. Pediatr.* 93, 227-231, 1978.
73. Probst, F.P., Björkstén, B. and Gustavson, K.H. : Radiological aspect of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Ann. Radiol.* 21, 116-125, 1978.
74. Vecchio, P.C., Marlton, P.V. and Webb, J. : Noninfectious osteitis. Part of SAPHO syndrome. *Clinical Rheumatol.* 11, 371-375, 1992.
75. Jurik, A.G., Møller, S.H. and Mosekilde, L. : Chronic sclerosing osteomyelitis of the iliac bone. Etiological possibilities. *Skeletal Radiol.* 17, 114-118, 1988.
76. Kahn, M.F. : Psoriatic arthritis and synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 5, 428-435, 1993.
77. Stewart, A., Carneiro, R., Pollock, L. and Shaw, D. : Case report 834. Chronic sclerosing osteomyelitis of the mandible with long bone periostitis. *Skeletal Radiol.* 23, 225-227, 1994.
78. Kawai, K., Doita, M., Tateishi, H. and Hirohata, K. : Bone and joint lesions associated with pustulosis palmaris et plantaris. *J. Bone Joint Surg. (Br.)* 70, 117-122, 1988.
79. Jurik, A.G. and Møller, B.N. : Chronic sclerosing osteomyelitis of the clavicle. A manifestation of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 106, 144-151, 1987;.
80. Jurik, A.G. and Møller, B.N. : Inflammatory hyperostosis and sclerosis of the clavicle. *Skeletal Radiol.* 15, 284-290, 1986.
81. Jurik, A.G., Møller, B.N., Jensen, M.K., Jensen, J.T. and Graudal, H. : Sclerosis and hyperostosis of the manubrium sterni. *Rheumatol. Int.* 6, 171-178, 1986.
82. Appell, R.G., Oppermann, H.C., Becker, W., Kratzat, R., Brandeis, W.E. and Willich, E. : Condensing osteitis of the clavicle in childhood. A rare sclerotic bone lesion. Review of literature and report of seven patients. *Pediatr. Radiol.* 13, 301-306, 1983.
83. Edlund, E., Johnsson, U., Lidgren, L., Pettersson, H., Sturfelt, G., Svensson, B., Theander, J. and Willén, H. : Palmoplantar pustulosis and sternocostoclavicular arthro- osteitis. *Ann. Rheum. Dis.* 47, 809-815, 1988.

84. van Holsbeeck, M., Martel, W., Dequeker, J., Favril, A., Gielen, J. and Verschakelen, J.: Soft tissue involvement, mediastinal pseudotumor, and venous thrombosis in pustulotic arthro-osteitis. A study of eight new cases. *Skeletal Radiol.* 18, 1-8, 1989.
85. Sonozaki, H., Mitsui, H., Miyanaga, Y., Okitsu, K., Igarashi, M., Hayashi, Y., Matsuura, M., Azuma, A., Okai, K. and Kawashima, M.: Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann. Rheum. Dis.* 40, 547-553, 1981.
86. Sonozaki, H., Kawashima, M., Hongo, O., Yaoita, H., Ikeno, M., Matsuura, M., Okai, K. and Azuma, A.: Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris. *Ann. Rheum. Dis.* 40, 554-557, 1981.
87. Sartoris, D.J., Schreiman, J.S., Kerr, R., Resnik, C.S. and Resnick, D.: Sternocostoclavicular hyperostosis. A review and report of 11 cases. *Radiology* 158, 125-128, 1986.
88. Ueno, K., Rikimaro, S., Kawashima, Y. and Sakai, H.: Bone imaging of sterno-costo-clavicular hyperostosis in palmo-plantar pustulosis. *Clin. Nucl. Med.* 11, 420-425, 1986.
89. 田上八朗：掌蹠膿疱症；現代皮膚科学大系（山上雄一，久木田淳，佐野栄春，清寺眞編）。中山書店，東京，274-288, 1980.
90. 紫芝敬子：乾癬の疫学；皮膚科MOOK No.2 乾癬とその周辺疾患（今村貞夫，小川秀興編）。金原出版，東京，1-8, 1985.
91. 三森経世：乾癬性関節炎；Medicina 慢性関節リウマチとリウマチ周辺疾患（井上哲文編）。医学書院，東京，32, 2492-2494, 1996.
92. 石橋明：掌蹠膿疱症の骨・関節症状；皮膚科MOOK No.3 水疱症と膿疱症（今村貞夫，小川秀興編）。金原出版，東京，210-216, 1985.
93. Christophers, E.: Pustular eruptions of palms and soles; in *Dermatology in general medicine* (Fitzpatrick, T.B., Eisen, A.Z., Wolff, K., Freedberg, I.M. and Austen, K.F., editor). ed. 3, McGraw-Hill INC., New York, 604-610, 1987.

本論文は、以下の論文の要旨をまとめたものである。

1. Suei, Y., Taguchi, A. and Tanimoto, K.: Diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible. Its characteristics and possible relationship to synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. J. Oral Maxillofac. Surg. (in Press).
2. 末井良和, 内藤久美子, 田口 明, 山田信一, 大谷敬子, 谷本啓二: 下顎骨び慢性硬化性骨髄炎に併発する骨病変のX線像. 歯科放射線 35, 215-221, 1995.
3. 末井良和, 谷本啓二, 田口明, 山田信一, 大谷敬子, 虎谷茂昭, 市川健司, 竹重美和, 石川武憲: 下顎骨び慢性硬化性骨髄炎に併発する皮膚病変. 広大歯誌 27, 434-438, 1995.
4. Suei, Y., Tanimoto, K., Taguchi, A., Yamada, T., Yoshiga, K., Ishikawa, T. and Wada, T.: Possible identity of diffuse sclerosing osteomyelitis and chronic recurrent multifocal osteomyelitis. One entity or two. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 80, 401-408, 1995.
5. 末井良和, 谷本啓二, 田口 明, 山田信一, 和田卓郎: び慢性硬化性骨髄炎の診断基準に対する最近の考え方. 広大歯誌 27, 1-6, 1995.
6. 末井良和, 谷本啓二, 田口明, 山田信一, 市川健司, 虎谷茂昭, 竹重美和, 石川武憲, 和田卓郎: び慢性硬化性骨髄炎の病態および他の慢性骨髄炎との鑑別. 広大歯誌 27, 426-433, 1995.
7. Suei, Y., Tanimoto, K., Taguchi, A., Wada, T. and Ishikawa, T.: Chronic recurrent multifocal osteomyelitis involving the mandible. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 78, 156-162, 1994.