

# 20年以上経過しSAPHO症候群と診断された 慢性下顎骨骨髓炎の1例

瀧田正亮<sup>1</sup> 高橋真也<sup>1</sup> 西川典良<sup>1</sup>  
京本博行<sup>1</sup> 今井智章<sup>2</sup>

大阪府済生会中津病院 歯科口腔外科<sup>1</sup> 大阪大学歯学部附属病院第2口腔外科<sup>2</sup>

## 抄録

初診時年齢3X歳女性患者で、右側下顎骨骨髓炎（7相当骨体部）の治療後3年を経過して同側下顎枝部に発生したび慢性下顎骨骨髓炎の1例を報告した。このび慢性下顎骨骨髓炎は20年を経過してのSAPHO（Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis）症候群の診断であった（診断項目：下顎骨骨髓炎と無菌性胸鎖関節炎）。SAPHOと診断された箇所は先行下顎骨骨髓炎に近接した部位であり、病理組織所見も異なっていた。本例の特徴は抗菌剤が有効な時期があり、ブラキシズムの関与も推測された点であった。

**Key words**：び慢性下顎骨骨髓炎，無菌性胸鎖関節炎，咀嚼筋障害

## 緒 言

SAPHO（Synovitis, acne, pusulosis, hyperostosis, and osteitis）症候群は関節炎、膿疱症等の皮膚病変と骨炎・骨髓炎の発症を特徴とし<sup>1</sup>、最近では免疫異常、感染、遺伝子的素因等に関係する自己免疫性疾患との見方が強い<sup>2</sup>。しかし、本症候群は自然軽快例も知られており<sup>11</sup>その病態は全く多様である。同症候群の一部分症として下顎骨骨髓炎が先行する報告例<sup>3,4,5,6,7,8,9,10</sup>があり、今回われわれも初診から20年を経てSAPHO症候群と診断された慢性下顎骨骨髓炎の1例を経験したので報告する。

## 症 例

初診：1997年6月，初診時年齢3X歳。

主訴：抜歯後疼痛（1ヶ月前に地域の歯科医院で右側下顎第2大臼歯の抜歯を受けていた）。

薬物アレルギー・食物アレルギー：特記事項なし。

家族歴・既往歴：家族歴には異常を認めないが、体重800gの未熟児として出産されており、幼少期にアトピー性皮膚炎の既往があった（初診時身長148cm/体重44kg）。また、数年前より慢性副鼻腔炎のため近医耳鼻咽喉科への受診歴と2年前に腔炎のため婦人科受診歴を有していた。（3X+4歳時に結婚，200Y年

に長男を出産，200Z年に長女を出産。いずれも健康児で成長発育における特記事項はなし。）

初診時職業：コンピュータプログラマー

経過：下顎骨骨髓炎の疼痛評価はNRS（Numerical Rating Scale）<sup>12</sup>用い，（1）初診年度，（2）下顎骨骨髓炎発症からSAHO症候群診断までの期間および（3）SAPHO症候群診断以後の3つの時期に分けて要点を以下に示した。

### （1）初診年度

1ヶ月前に地域歯科医院で右側下顎第2大臼歯（歯根膜炎と推定される）を抜歯され抜歯部位の疼痛を訴え来院されたが，明らかな異常所見を認めずセファクロールとロキソプロフェンナトリウムとを常用量3日分を投与し症状は消失した。その2週間後勤務中に上司と口論となり直後から右側顎関節痛を訴え来院された。右側顎関節症I型の診断下にエペリゾン塩酸塩錠とロキソプロフェンナトリウム錠常用量とを処方し3日間で症状は改善した。しかし週末になると両側の顎関節部と咬筋部に疼痛を訴えたため，適宜同剤（3日から7日分）を投薬しその都度症状は消失した。

（2）下顎骨骨髓炎発症からSAHO症候群診断までの期間

1) 他府県転居までの期間

初診 6 ヶ月後に右下顎臼歯部に開口障害を伴う顎骨痛と同側下口唇の知覚鈍麻が出現した（末梢血白血球数 $13.4 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , CRP 0.37mg/dL）。画像所見から第 2 大臼歯抜歯後の晩発性硬化性骨髄炎と診断し、同部骨体部の皮質骨除去術を行った（1998年 1月）。術後 2 ヶ月目には顎骨痛は徐々に軽減し下口唇の知覚鈍麻は消失した。しかし、その後 1～1.5 ヶ月の周期で同部の顎骨痛と開口障害が再燃したため、セファクロルカプセル、セフォチアム塩酸塩錠、セラペプターゼ錠を各々常用量の適宜投与（3日から7日分）により症状の消失を得た。なお、術後 1 年を経過した頃から習慣性に右側片側咀嚼が著明となり、同咬筋部の疼痛を訴えることが多くなり、エペリゾン塩酸塩錠とロキソプロフェンナトリウム錠とを常用量を適宜投与し、その都度症状は消失した。しかし、術後 3 年後の時期に下顎枝部外側が有痛性に腫脹し始め、パノラマ所見でも同部の骨稜が不明瞭になっていた（末梢血白血球数 $9.61 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , CRP 1.07mg/dL）。可及的に搔爬術を施行しクリンダマイシン塩酸塩600mgを点滴投与したところ症状は消失した。消炎手術の際に採取した浸出液からは*Streptococcus* sp, *Naiseria* spが検出された。

2) 他府県転居中の治療経過

2001年 6 月～2010年 2 月の期間は他府県への転居のため転居地域の総合病院口腔外科に観察と治療を依頼した。この間も同様の症状を繰り返し適宜抗菌剤と消炎鎮痛剤の投与を受け消炎されていた。2004年 8 月の帰省の際は消炎状態であったが、育児ストレスがあり顎筋の筋肉痛（++）のためエペリゾン塩酸塩錠を適宜投与し症状の改善が得られていた。

3) 帰阪後からSAPHO症候群診断までの経過

右側下顎枝部の骨髄炎症状を周期的に繰り返すためアジスロマイシン、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウム錠、半夏瀉心湯、アルジオキサ錠（佐薬として）等の適宜の投与を行い、症状はその都度消失した（NRS：0/10）<sup>12</sup>。しかし、症状の消退と再燃を繰り返すため2019年 9 月大学病院口腔外科への受診を勧め紹介した。テクネシウムシンチグラフィ検査で右側下顎枝部とともに右側胸鎖関節部にも集積が認められたため（図 1 -B）、当院整形外科に紹介したところSAPHOが疑われ、膠原病内科に紹介されてSAPHO症候群と診断<sup>13</sup>され治療が開始された。

(3) SAPHO症候群診断後の経過

2020.1.8から免疫療法（プレドニン 5 mg/日初回投与）が開始され順次増量・調整投与され下顎骨症状は周期性を帯びることなく消失したが、時に開口障害を訴えることがあり、従前の処方をも補完的に現在に至る。

画像所見：初診 6 ヶ月後のパノラマ所見では右側下顎骨第 2 大臼歯相当部から第 2 小臼歯部下顎骨がすりガラス状に不透過像が充進していたが、この時点では下顎枝部には異常を認めなかった。電子カルテに保存されている 8 年前からのパノラマ写真では骨髄炎の初発した第 2 大臼歯相当部は健常化していた。しかし、下顎枝部での不透過像の混在する骨硬化像が経年的に進行し、CT所見でも皮質骨の肥厚、骨吸収と骨硬化像が混在する像が描出されており、加えて咬筋の肥厚が観察された（図 1 A, B）。

病理組織所見：患側第 2 大臼歯部に発症した骨髄炎に対して患部の皮質骨除去を行った際の病理組織像では広範囲に腐骨化している所見が観察された。一方、その 4 年後の同側下顎枝部の有痛性腫脹を来し消炎手術を行った際の組織像は不規則な骨の形成像が観察され、皮質骨除去時の手術材料の所見とは様相を異にしていた（図 2）。

考 察

本例の特徴

び慢性硬化性下顎骨骨髄炎は細菌感染症と考えられていた<sup>14,15</sup>が、最近の10年間では非感染性骨髄炎としてSAPHO症候群に包含されつつある<sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>。本例で注目される点は、右側下顎第 2 大臼歯の抜歯に関連した下口唇知覚鈍麻を伴う骨髄炎が先行したが、その初発病巣が治癒した後（下口唇知覚鈍麻の消失）、3 年後に同側下顎枝部にび慢性硬化性下顎骨骨髄炎が発症しており、両者の病理組織像も異なっていた点である（図 2）。2 点目は精神的ストレスによる患側咀嚼筋障害（顎関節症 I 型）の関与が示唆されることである。咀嚼筋の過剰な負荷による慢性骨膜炎の発症例<sup>3</sup>を考慮すると、患側咬筋の過緊張が同筋の付着する下顎枝部のび慢性骨髄炎の発症要因になった可能性も考えられる。3 点目にはSAPHO症候群は非感染性疾患とされているが、本例では*Streptococcus* spや*Naiseria* spが病巣部から検出されており、抗菌剤の効果がある程度見られた点である。本例同様にSAPHO症候群診断とされた下顎骨骨髄炎には抗菌剤投与により一時期にせよ症状緩和が得られた例が見られる<sup>6,7,8</sup>。これ

ら点をふまえると、本症候群の一部分症としてのび慢性下顎骨骨髓炎の発症と経過には患者ごとに異なる経過と病態をもつ可能性が示唆される。

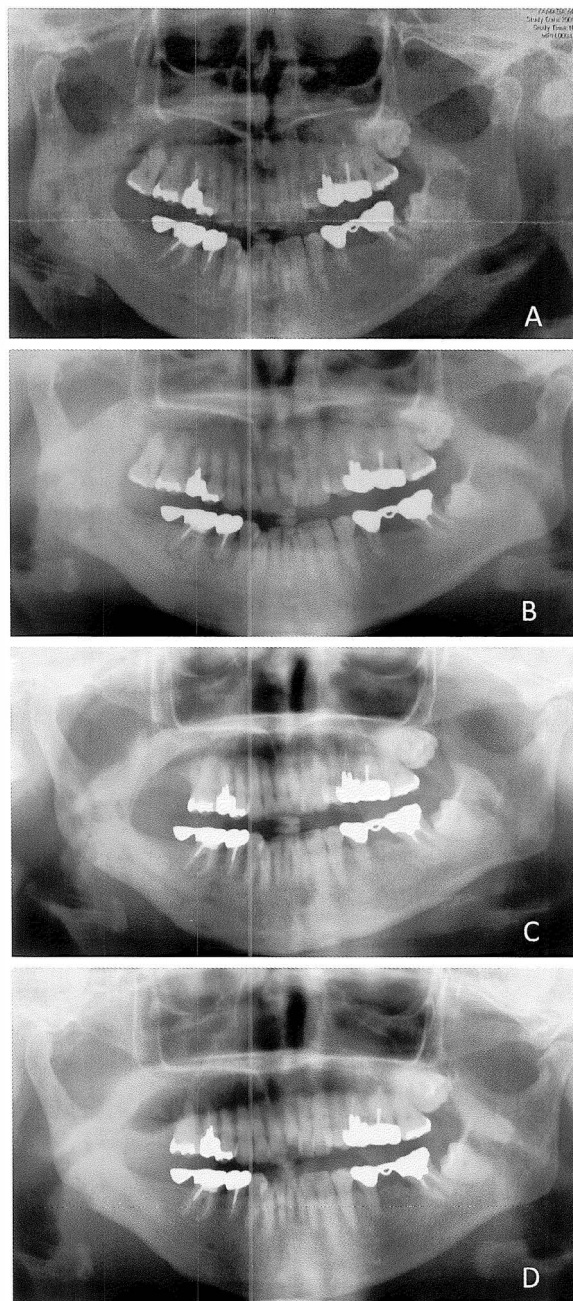


図1-A パノラマ画像所見

- A : 2010年 1月
- B : 2012年 5月
- C : 2017年 5月
- D : 2020年 4月

右側下顎枝部の経年的形体変化を示す。

右側下顎第2大臼歯部（抜歯後延長ブリッジが装着されている）は治癒しており、同側下顎枝部にび慢性硬化性骨髓炎の所見が見られるが、下顎切痕部の位置が下方に下がり関節突起が特異な形態に変化している。

#### 受診状況と経過（総覧：図3）

1998年は下顎骨骨髓炎に対して皮質骨除去術を施行した年で、2019年は治療についての糸口が見えないため大学病院に紹介した年であり、年間の受診回数とともに30回に達していた。一方、2015年は受診回数0であったが、この年は耳鼻咽喉科で上顎洞炎の手術を受けた年であった。2001年には下顎枝部外側が有痛性に腫脹したため消炎手術（2002年）を行った。以後も下顎枝部の症状は4～8週間単位で周期的に推移し精神的ストレス（育児ストレスや隣人からの苦情に対するストレス）の高まる時期にも出現する傾向があり、適宜内服により緩和していた。この周期性や一定期間ごとの急性症状の出現はSAPHOの報告例にもみられる<sup>4,8</sup>。なお、2001年6月～2010年2月までは他府県での居住期間であるが、この期間も紹介先の医療機関で細菌性慢性下顎骨骨髓炎として適宜投薬による消炎治療を受け消炎されていた。

#### 処方薬と効果について

本例でSAPHO症候群と診断されるまで有効（NRS：0～2）<sup>12</sup>と思われた薬剤は、セフェム系抗菌剤、クリンダマイシン、アジスロマイシン、エペリゾン塩酸塩、ロキソプロフェン、半夏瀉心湯（2012年以後処方）であり、半夏瀉心湯単剤でも有効な時期があった。同剤単剤では効果が乏しい時期はロキソプロフェン、エペリゾン塩酸塩を併用投与し、更に効果が乏しい時にはアジスロマイシンを投与したが、アジスロマイシンの追加で一時的にせよNRS：0<sup>12</sup>が得られていた。これはマクロライド系薬剤の抗炎症・免疫調整作用<sup>17</sup>による効果とも考えられた。長期間にわたりセフェム系抗菌剤が投与されていたが、確かに有効な時期もありSAPHO症候群の一部分症骨髄炎は非感染性とされながらも、症例ごとに病態が多様であることが窺われた。尚、半夏瀉心湯の適宜の内服効果を患者が強く自覚しており、これは患者が平熱35.5℃台の低体温であり、感染性、非感染性を問わず本剤特有の有する抗炎症作用、鎮痛作用、口腔粘膜上皮の抗菌ペプチド産生の亢進が有力な効果と考えられた<sup>18</sup>。

#### 病理組織所見と病態について

初回の手術材料と4年後に臼後部から下顎枝部にかけて採取した搔爬組織の病理組織像は異なっており（図2）、前者はKikuchiら<sup>5</sup>の報告に、後者は早川ら<sup>10</sup>の報告に類似していた。SAPHO症候群と診断された下顎骨骨髓炎の病理組織学的所見が報告者によって異

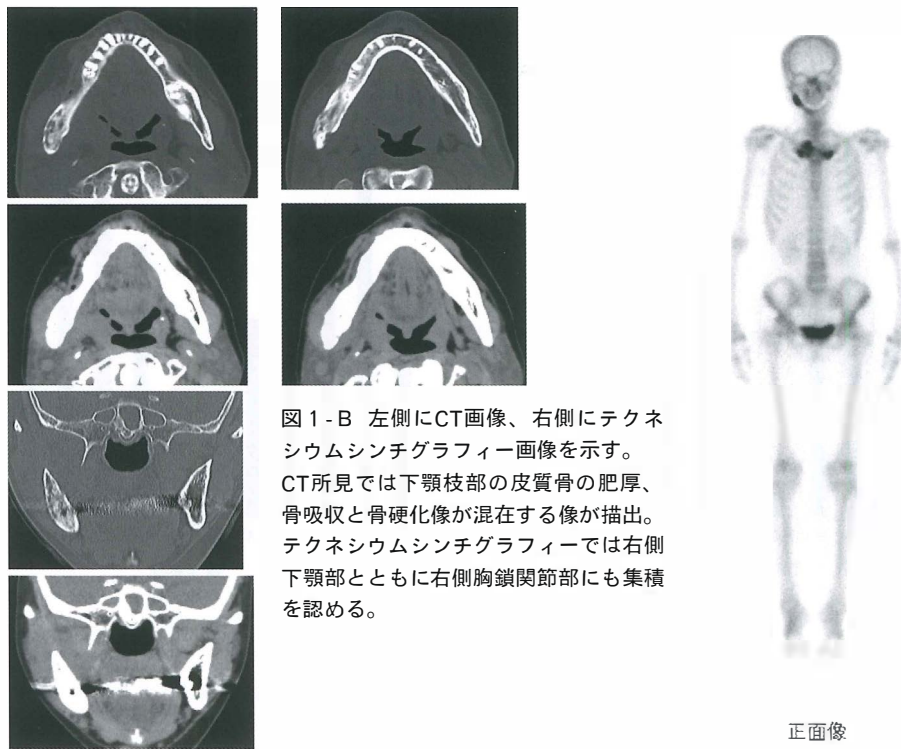


図1-B 左側にCT画像、右側にテクネシウムシンチグラフィ画像を示す。CT所見では下顎枝部の皮質骨の肥厚、骨吸収と骨硬化像が混在する像が描出。テクネシウムシンチグラフィでは右側下顎部とともに右側胸鎖関節部にも集積を認める。

正面像

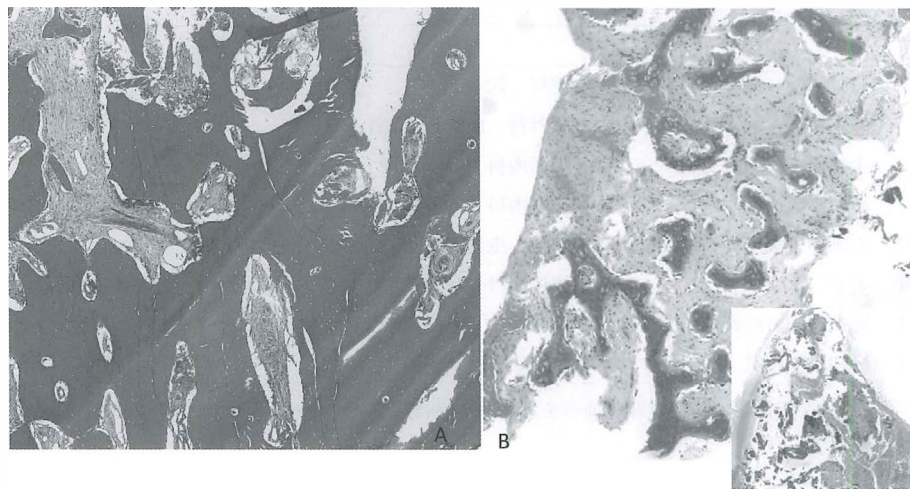


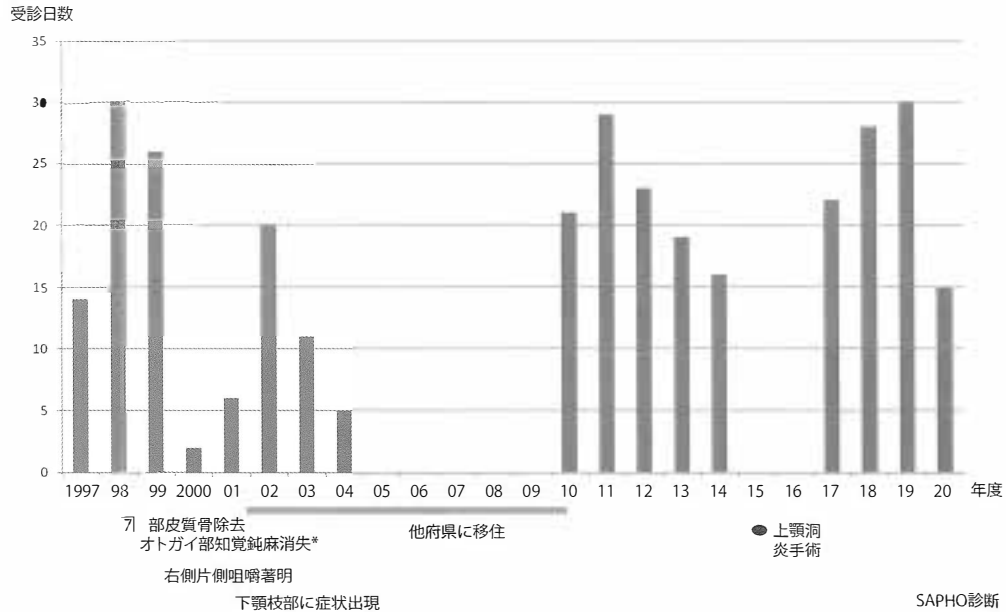
図2 病理組織像の比較 A：右側下顎第2大臼歯部皮質骨除去時の所見（腐骨），B：右側下顎枝部搔爬組織の所見。Bでは結合組織の中で骨の破壊と形成が見られる。

なることは、本症候群の病態を考える上で意味深い。SAPHOと診断された下顎骨骨髓炎の既報告のなかから治療についてみると、抗菌剤（症例限定）、消炎鎮痛剤、ステロイド剤、ビスフォスホネート（BP）剤、アダリムマブ等の生物学的製剤<sup>3-10</sup>等、様々な薬剤が使用されてきたが、その目的を集約すると炎症性サイトカインの抑制による疼痛抑制と開口障害の改善であった。しかし、疼痛が抑制されても画像上病巣が

拡大する例<sup>4</sup>もあり、症状が抑制されたからといって余談は許されない。なお、破骨細胞の活性を抑制するBP剤の疼痛抑制効果については本例の組織像から推察すると、異型骨の形成という歪んだ骨代謝を抑制するものと考えられるが、詳細は全く不明である。

最後に本例における既往疾患と併発疾患まとめてみた（表1）が、先行した下顎骨硬化性骨髓炎も含めてこれらがどのように複雑に織りなしてSAPHO症候群

図3 受診日数と経過



受診日には本文に示す投薬を行いその都度症状の改善を得ていた (NRS: 0~2)。<sup>12</sup>

\*オトガイ部知覚鈍麻は7) 一部皮質骨除去術後は消失し再発は見られない。

表1 SAPHOと診断されるまでの患者の主な病歴 (当科初診以後)

年度	症状	診療科と主な治療
1998年	胄老廃物・角化物の貯留 左乳房痛・乳腺腫瘍 上気道炎 気管支炎 薬物性腸炎	皮膚科 除去 乳腺外科 脂肪腫 摘出 呼吸器内科 投薬治療 消化器内科 内視鏡切除
2000年	右側両下肢皮膚結節性紅斑	皮膚科 生検 ミノサイクリン・ロキソプロフェンナトリウ投与
2003年	不安	精神神経科 身体表現性障害 バロキセチン塩酸塩錠投与
2010年	聴力障害 (感音難聴)	かかりつけ耳鼻咽喉科受診
2015年	慢性副鼻腔炎	耳鼻咽喉科 手術

備考: 当科初診2年後頃より鎖骨部の鈍痛を訴え随時接骨院でマッサージを受けその都度鈍痛は改善していた。

の発症と病態に影響していたかに疑問が持たれる。本例では抗菌剤の投与期間とその有効性から見ても細菌性下顎骨骨髓炎としての一面を有しつつ、種々の要因により自己免疫性疾患としての病態に移行したものと考えるのが妥当のように思える。以前にもわれわれは心身のストレスに関連した慢性硬化性骨髓炎の例を経験しており<sup>19</sup>、本例でも心身の状態の免疫系への影響<sup>20</sup>という面からも看過できないと思われる。このことは患側咬筋の心身のストレスによる咀嚼筋障害と下顎枝の変性・萎縮の進行により顎関節部への影響が危惧されるからであり、Kotakiらの報告<sup>9</sup>のように顎関節

部に発生した例では中蓋底にも病巣が拡大する恐れがあることも念頭におかなければならないことを示す。

### 結 語

20年以上の経過の後SAPHOと診断された下顎骨骨髓炎の1例を経験した。本例の治療経過、画像所見、病理組織学的所見を提示し、本例が細菌性骨髄炎としての病態をもちつつ自己免疫疾患へと移行した可能性について述べた。

### 謝 辞

稿を終えるに当たり、本例の診断の確定にご尽力いただきました本院膠原病内科応援医師神野定男先生、整

形外科南義人先生，放射線診断科阪井剛先生，そして病理組織標本の使用をご許可戴きました仙崎英人先生に深謝いたします。

本論文に関して，開示すべき利益相反状態はない。

### 参考文献

1. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn KF, et al: Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of national survey. 85 cases. Rev Rhum Mal Osteoartic, 1987. 54: 187-196
2. Liu S, Tang M, Cao Y, et al: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. Ther Adv Musculokeletal Dis, Published online 2020. May 12. doi: 10.1177/1759720X20912865
3. 末井良和, 山田信一, 田口 明, 他: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome (SAPHO症候群) と下顎骨骨髓炎. 歯科放射線, 2002. 42: 35-45
4. 鈴木健司, 小林 優, 小澤重幸, 他: びまん性硬化性下顎骨骨髓炎として初発しビスフォスフォネートが著効したSAPHO症候群の1例. 歯薬療法, 2015. 34: 16-22
5. Kikuchi T, Fuji H, Fujita A, et al: Mandibular osteitis leading to diagnosis of SAPHO syndrome. Case Rep Radiol, 2018. 2018: 9142362
6. Hatzboun I-M, Brito T-P, Silva V-G, et al: Mandibular involvement in recurrent multifocal osteomyelitis associated with SAPHO syndrome. Iran J Otorhinolaryngol, 2018. 30: 55-59
7. Mochizuki Y, Omura K, Hirai H. et al: Chronic mandibular osteomyelitis with suspected underlying synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome: a case report. J Inflamm Res, 2012. 5: 29-35
8. Hatano H, Shigeishi H, Higashikawa K, et al: A case of SAPHO syndrome with sclerosing osteomyelitis of the mandible treated successfully with prednisolone and bisphosphonate. J Oral Maxillofac Surg, 2012. 70: 626-631
9. Kotaki S, Gamoh S, Yoshida H. et al: SAPHO syndrome of the temporomandibular joint associated with trismus: a case report and review of the literature. Oral Radiol, 2020. 36: 197-202
10. 早川真奈, 篠栗正明, 土生 学, 他: アダリムマブが有効であったSAPHO症候群の1例. 日口外誌, 2020. 66: 28-32
11. 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学: SAPHO症候群 SAPHO syndrome <http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/disease/d-immu03-4.html>
12. 緩和医療学会ガイドライン作製委員会編集: 痛みの包括的評価;がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010年版. 金原出版, 東京, 2010, p24-29
13. Kahn MF: The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol, 1994. 8: 333-362
14. Topazian R and Goldberg M H: Osteomyelitis of the jaw; Oral and Maxillofacial Infections. 2nd Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1987, 204-237
15. Regezi JA and Sciubba J: Inflammatory jaw lesions; Oral Pathology Clinical-pathologic correlation. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, 421-435
16. Shafer WG, Hine MK, Levy BM, et al: Disease of the pulp and periapical tissues; A text book of oral pathology. 4th Edition. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983, 479-510
17. 明石 敏: 治療薬シリーズ (19) 抗細菌薬②マクロライド系抗細菌薬を中心に. 日薬理誌, 2007. 130: 294~298
18. 北村政樹 (総監修): 半夏瀉心湯の薬効/薬理;作用メカニズム; Kampo Science Visual Review 漢方の科学化. KKライフサイエンス, 東京, 2017, p80-81
19. 瀧田正亮, 西川典良, 京本博行, 他: 顎骨病変と心身のストレス・ブラキシズムー診断への配慮. 中津年報, 2016. 27: 229-232
20. 大村 裕, 堀 哲郎: 心身の状態と免疫機能; 脳と免疫ー脳と生体防衛系との関わりあい. 共立出版KK, 1996, 東京, p110-154

## A case of diffuse chronic osteomyelitis of mandible with subsequent diagnosis of SAPHO after 20 years

Masaaki Takita<sup>1</sup>, Shinya Takahashi<sup>1</sup>, Noriyoshi Nishikawa<sup>1</sup>,  
Hiroyuki Kyomoto<sup>1</sup> and Tomoaki Imai<sup>2</sup>

Department of Dentistry and Oral Surgery Saiseikai Nakatsu Hospital Osaka<sup>1</sup> and  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University, Faculty of Dentistry<sup>2</sup>

The patient was 3X years old at the time of the initial consultation. She underwent corticotomy for osteomyelitis of the right mandible (mandibular body), and she developed 3 years later for diffuse chronic osteomyelitis of the right mandibular ramus. Twenty years after the initial consultation, she was diagnosed with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) based on the presence of osteomyelitis of the mandible and aseptic osteoarthritis of the sternoclavicular joint. A SAPHO lesion was located proximal to the primary site of osteomyelitis and exhibited different pathological features. In addition, the administration of antibiotics was effective for a certain period of time, indicating that bruxism may have contributed to the clinical course of the disease.