

[臨床]

## クローン病患者に見られた顎関節滑膜炎の一例

金澤 香, 柴田 考典, 櫻井 博理\*, 吉澤 信夫\*

北海道医療大学歯学部口腔外科学第一講座  
\*山形大学医学部代謝再生統御学講座顎顔面口腔外科学分野

### Temporomandibular joint synovitis in patients with Crohn's disease : a case report

Kaoru KANAZAWA, Takanori SHIBATA, Hiromasa SAKURAI and  
Nobuo YOSHIZAWA

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery,  
School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

\*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Course of Metabolic and Regenerative Medicine,  
School of Medicine, Yamagata University

#### Abstract

We report a case of bilateral temporomandibular joint (TMJ) synovitis in a patient with Crohn's disease. The patient was an eighteen year old male, who had been diagnosed with Crohn's disease in February 1992 at Yamagata University Medical Hospital. The patient complained of jaw opening pain of the bilateral TMJ, and was referred to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Hospital. The magnetic resonance images demonstrated severe joint effusion in the upper and lower compartments of the bilateral TMJ. The synovial fluids, aspirated with the direct method from the upper and lower cavities of the right TMJ, were analyzed biochemically on glycosaminoglycans, cytokines, and oxidation products of nitric oxide.

These results showed a higher concentration of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the synovial fluid of the right TMJ in this patient. This report is the first to demonstrate a higher concentration of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in the synovial fluid of the TMJ in patients with Crohn's disease. This result suggests that an initial treatment method for TMJ synovitis with Crohn's disease is to irrigate by a large volume of saline, TMJ irrigation therapy.

**Key words :** TMJ Synovitis, Crohn's disease, Synovial Fluid Analysis, Cytokine

受付：平成16年4月1日

## 緒 言

クローン病は回腸末端と大腸に好発する肉芽腫性炎が主病変であり<sup>1)</sup>、長期経過中に肝胆道系、筋肉骨格系、皮膚、眼、泌尿器系、血管血液系、心臓系、呼吸器系、内分泌系などの腸管外の症状を合併すると報告されている<sup>2)</sup>。

このうち、筋肉骨格系合併症には末梢関節炎、強直性脊椎炎、仙腸関節炎などの関節症状が多く、その出現率は2.4～22.2%<sup>3)</sup>である。特に末梢関節炎は、大腸型クローン病に多く合併し<sup>4)</sup>、その好発部位は下肢関節、特に膝関節、足関節、中足趾節関節とされている<sup>3)</sup>。なお、顎関節炎については、われわれが渉猟した限りでは報告されていない。

今回、われわれは顎関節滑膜炎を伴ったクローン病患者に顎関節洗浄療法を行い、臨床症状の消退を経験するとともに、治療前に滑液の採取を行い生化学的分析を行った結果、興味ある知見を得たので、文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患者：18歳、男性

初診：1999年11月2日

主訴：右顎関節部の自発痛と開口障害

既往歴：生後3か月時からアトピー性皮膚炎

家族歴：母方の祖母は大腸癌にて死亡。父親は腸閉塞の既往がある。同胞は男子2名、症例は第3子、第2子は過敏性大腸炎の既往があったが、母親には特記すべき事項なし。

現病歴：1991年7月頃に腹痛、下痢および、血便が出現した。その後も持続したため、翌年2月21日に山形大学医学部附属病院小児科を初診し、第1回目の入院となった。慢性炎症と鉄欠乏性貧血と低タンパク血症、慢性下痢、炎症反応が続くという状態のため、腸管造影エックス線検査と内視鏡検査を実施した。その結果、上

行・下行結腸に縦走潰瘍、敷石状外観を認め、さらに生検により非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫が認められたため、クローン病と診断された。なお、抗アメーバ赤痢抗体、ツベルクリン反応、便培養、抗酸菌培養も行い、全て陰性であった。サラゾスルファピリンの内服と経腸栄養を開始し、退院後は経口摂取との併用となり、しばらく自覚症状の消退をみていた。

1998年1月頃より下痢が再発し、サラゾスルファピリンをメサラジンに変更するも、4月になり症状がさらに悪化し、炎症反応と血便が認められたため第2回目の入院となった。再度の腸管造影エックス線検査により、小腸にも敷石状外観が一部認められたため、小腸・大腸型のクローン病と診断された。副腎皮質ステロイド薬の内服を開始し、経腸栄養により症状が一時的に改善したが、その後症状の増悪、軽減を繰り返した。すなわち、同年12月に第3回目入院となり、絶食と点滴静注による栄養管理にて症状が一時的に改善し、徐々に経腸栄養に移行した。また、このころより肛門部より膿状浸出液を認め、1999年1月に発熱が続き第4回目入院となり、再び絶食と中心静脈栄養を開始した。症状が改善し、経腸栄養と中心静脈栄養に戻った。翌月の第5回目入院では再び、絶食と中心静脈栄養の併用から、症状の改善に伴い経腸栄養、食事療法を行った。

1999年9月頃には咬みしめ時に一過性の左顎関節痛が発現していたが、大腸症状の軽減に伴い自然緩解していた。翌月に下痢、下血、食欲不振が続いたため第6回目入院となり絶食となった。この第6回入院中に左顎関節の咬みしめ時痛が再発し、夜間の自発痛、発語痛、右顎関節痛、開口障害も発現した。さらに同年11月1日には左側大白歯部での咬交不能となったため、11月2日同院歯科口腔外科を紹介され受診した。なお、同科初診後11月4日頃から両側手関節痛も発現したが、腫脹は認められなかつ

た。

現 症：

全身所見；身長168cm，体重51.8kg，両側手関節痛に疼痛はあるが腫脹は認めず，強直性脊椎炎，仙腸関節炎など徴候は認めなかった。自力歩行は可能であった。口腔内アフタ性潰瘍，結節性紅斑，壊疽性膿皮症などの皮膚症状や，ブドウ膜炎，強膜炎などの眼症状もみられなかった。

顔貌所見；顔貌左右対称。両側顎関節部に腫脹はなく，左顎関節に自発痛，運動痛，嚥下時痛を，右顎関節に自発痛と圧痛を認めた。座位で

は下顎が前方位をとり切端咬合位，横臥位では咬頭嵌合位を呈した。最大開口時の上下顎切歯間距離は19mmであった。

画像所見：1999年11月2日に撮影したパノラマエックス線写真では，下顎頭に異常所見は認められなかった。同月11日の顎関節部MRI（写真1. -a.b.c.d）では，両側ともに関節円板前方転位や変形を認めなかったが，上下関節腔，特に下関節腔に多量の滑液貯留が認められたので，血液検査および右上下関節腔からの滑液採取を実施した。

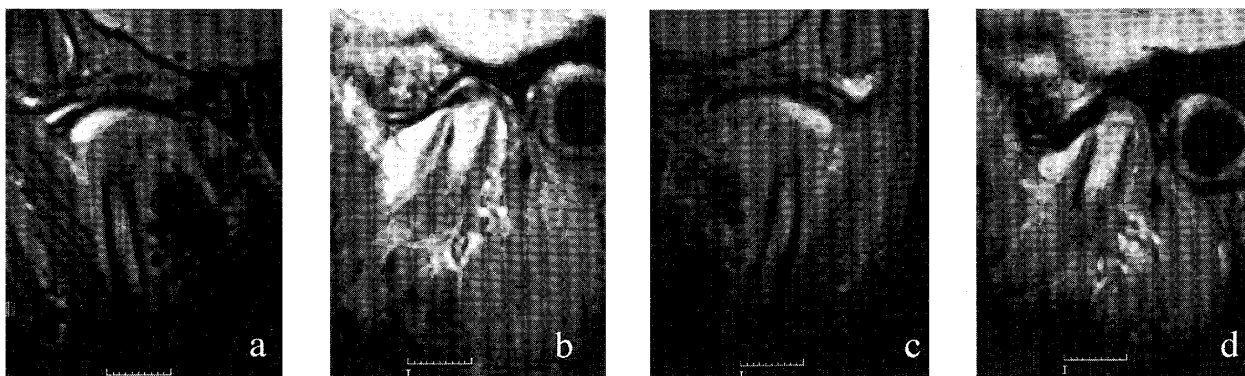


写真1 顎関節部MRI (1999.11.11)

a. 右前額断 b. 右矢状断 c. 左前額断 d. 左矢状断。両側上下関節腔内に多量の関節液貯留を認めた。

臨床診断：両側顎関節炎。関節水腫疑い

検査：血液検査（11月11日）では，末梢血検査および，血清CRP値，リウマトイド因子，血清サイトカイン（TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ）の測定を行った。またHLAのタイピングをDQ4，DR2，DR3，DR7，DR9，DRB3\*0301について行った。

滑液検査（11月11日）では，タンパク量，グリコサミノグリカンとしてコンドロイチン6硫酸（C6S）とコンドロイチン4硫酸（C4S），炎症性サイトカインとしてTNF- $\alpha$ とIL-1 $\beta$ ，一

酸化窒素（nitric oxide：NO）として亜硝酸ナトリウムと硝酸ナトリウムの測定を行った。なお，滑液採取には原液採取法を用い，ただちに遠心分離（3000回転，10分間）し，上清検体を計測まで-80℃のフリーザーにて保存した。タンパクはLowry法にて分析し，C6S，C4Sは，検体を生理食塩水で希釈後，試料中のグリコサミノグリカンを特異的分解酵素で消化し，得られた二糖をHPLC法（High-performance Liquid Chromatography）にて分析した。TNF- $\alpha$ ，IL-1 $\beta$ ，およびNO $_x$ 濃度の測定は，ELISA法に

表1 血液検査結果 (1999. 11. 11)

検査項目	結果
RBC	449×10 <sup>4</sup> /μℓ
HGB	11.1
HCT	35.0%
WBC	5820/μℓ
NEUT	65.8%
EOS	5.2%
BASO	0.5%
LYMP	19.8%
MONO	8.6%
CRP	4.9mg/dℓ
RF	<10IU/ml

表2 HLAタイピング結果 (1999. 11. 11)

検査項目	結果
DQ 4	—
DR 2	+
DR 3	—
DR 7	—
DR 9	+
DRB 3 *0301	—

表3 滑液分析結果 (1999. 11. 11)

項目	上関節腔	下関節腔
血液混入 液量g	有 0.03	無 0.14
ΔDi-6S μg/ml	14.21	13.24
ΔDi-4S μg/ml	14.68	10.63
ΔDi-6S/ΔDi-4S	0.97	1.25
タンパク mg/ml	82.72	74.97
IL-1β pg/ml	1772.57	183.60
TNF-α pg/ml	192.03	166.60
NaNO <sub>2</sub> μℓ/ml	29.05	26.74
NaNO <sub>3</sub> μℓ/ml	26.92	40.02

血清 IL-1β pg/ml 8.29  
TNF-α pg/ml 43.18

より各測定キット (TNF-α : BIOSOURCE EUROPE S.A., IL-1β : BIOSOURCE EUROPE S.A., NOx : BioDynamics Laboratory Inc.) を用い、通法に従って行った。

検査結果：血液検査では、CRPが4.9mg/dℓと高値を示すほかは異常値は認められなかった。リウマトイド因子は陰性であった (表1)。HLAタイピングは、DR 2, DR 9のみが認められた (表2)。C6SとC4Sの比は、上関節腔

0.97, 下関節腔1.25といずれも低かった。タンパク濃度は、上関節腔82.72mg/ml, 下関節腔74.97mg/ml, IL-1βは、上関節腔1772.57pg/ml, 下関節腔183.60pg/ml, TNF-αは上関節腔192.03pg/ml, 下関節腔166.60pg/mlであった。(表3)

処置および経過：開口距離は11月2日に19mmだったが、右関節液採取直後の14日目の25日には28mm, 12月13日には30mmと改善傾向を示したので、同日右顎関節部の関節腔内洗浄療法 (乳酸化リンゲル液1000ml) を施行した。関節洗浄後1週後の12月20日には38mmで右顎関節の疼痛は消失した。さらに2000年1月6日では開口距離は44mmとなり両側顎関節部の疼痛は消失していた。

## 考 察

クローン病は、原因不明で消化管の浮腫、線維 (筋) 症や潰瘍を伴う肉芽腫性炎症病変からなる。口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうるとされているが、好発部位は回腸末端と大腸右半である。四大症状は腹痛、下痢、体重減少、発熱であり、4~6割の症例に肛門部病変が見られる。本症の病変は非連続性でスキップして病変が見られることが多く、腸管に対して非対称性に起こることが多い。主要な病変は、縦走・縦列する不整形潰瘍またはアフタ様びらん、玉石敷石像および非乾酪性類上皮細胞肉芽腫である<sup>1)</sup>。

クローン病の有病率は、本邦では全体で人口10万あたり5.85, 男子7.94, 女子3.83, 男女比は男子が女子の2.22倍で、男子に高いのが特徴である。男子の初発年齢は20~24歳の層にピークがみられ、25~29歳に患者群のピークがみられる。また、家族内発症率は1.5%にみられた<sup>5)</sup>。

クローン病では主たる病変以外に、肝胆道

系, 筋肉骨格系, 皮膚, 眼, 泌尿器系, 血管血液系, 心臓系, 呼吸器系, 内分泌系などの腸管外合併症がある<sup>2)</sup>.

クローン病の皮膚症状で最も多くみられるのは結節性紅斑であり, その出現は腸管病変の病勢と比例するとされている. 一般に, 腸管病変が出現してから皮膚病変が末梢関節炎とともに生じることが多い<sup>2)</sup>. 本症例では, 病期の全期間を通じて結節性紅斑の発現はみられなかった.

眼病変の合併疾患として報告されている, 結膜炎, ブドウ膜炎, 虹彩毛様体炎<sup>2)</sup>は, 本症例ではみられなかった.

筋骨格系合併症には, 末梢関節炎, 強直性脊椎炎, 仙腸関節炎などの関節症状があり, それらの出現率は2.4~22.2%である. 末梢関節炎の症状は, 関節痛が一般的であり性差はない. その特徴は腸炎の活動性と関連し, 自己限定的, 少数関節罹患, 特に単関節罹患が多く, 非対称性, 移動性, 再発性で6週間以内に軽快する. また, 変形を残さず, 血液反応陰性の関節痛ないし関節炎である<sup>3)</sup>. なお, Farmerら<sup>4)</sup>はクローン病における末梢関節炎は, 大腸型が多く16%で, 小腸・大腸型が最も少なく3.6%と報告している. 好発部位は下肢関節, 特に膝関節, 足関節, 中足趾節関節である<sup>3)</sup>. 本症例では, パノラマエックス線写真やMRI画像において顎関節における骨の変形は見られず, 上下関節腔内, 特に下関節腔内に多量の滑液が認められた. 通常, 滑液は上関節腔に貯留することが多いことから, 本例の特記すべき所見といえる.

P. C. Stokkersら<sup>6)</sup>はクローン病とヒト白血球抗原タイピングとの関連性についてメタ・アナリシスを行い, DR7, DRB3\*0301, DQ4が正の相関, DR2, DR3が負の相関がみられたと報告している. しかし, HLAとクローン病との関連性には人種差があり, モンゴロイドにつ

いてK. Fujitaら<sup>7)</sup>は62名の日本人クローン病患者について同様の調査を行い, DR4とDR5に強い相関がみられたが, 強直性脊椎炎, 小児脂便症等に比べ関連性は低いと報告した. 本例ではDR2, DR9のみが陽性を示し, P. C. StokkersらおよびK. Fujitaらの示した傾向は認められなかった.

クローン病のように炎症が慢性に持続する場合, 貪食細胞からの活性酸素生成の亢進に基づく酸化ストレス過剰状態となり, 抗酸化防御機構の破綻を来し, 活性酸素による組織破壊が引き起こされる<sup>8)</sup>. また, 活性化された好中球やマクロファージから炎症性サイトカイン(特にIL-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ )により発現される誘導型nitric oxide synthaseにより産生されるNOxは, 活性酸素と結合することにより腸管の炎症を惹起し, 組織障害因子として作用する<sup>9)</sup>.

本症例では, 滑液分析より, 亜硝酸ナトリウム, 硝酸ナトリウムが検出され, 上腔より下腔で高い値を示しており, 下腔におけるラジカル活性の亢進が関与していることが示唆された.

活動期クローン病における病変部粘膜では, 有意に高いIL-1およびTNF- $\alpha$ の濃度が報告され, 末梢血液中でもIL-1およびTNF- $\alpha$ の濃度増加が確認されている<sup>10,11,12)</sup>. このようなサイトカイン・カスケードによって, IL-1の産生に引き続いてTNF- $\alpha$ などの産生が誘導され, また, 炎症の間ではIL-1による正のフィードバック機構が作動しうる<sup>13)</sup>. これらのことより, 腸管病変部で産生されたサイトカインはその血中濃度を高め, これらのサイトカインの働きにより末梢関節炎が惹起されると考えられる.

コンドロイチン硫酸異性体のうちのC6S濃度は, 外傷性関節炎で著しく高く, 軟骨の急激な破壊を反映しており, C4Sは関節リウマチ(RA)で変形性関節症(OA)に比べて高く, C6SとC4Sとの比はRAはOAや外傷性関節炎に

比べて低い<sup>14)</sup>。また、T. Shibataら<sup>15)</sup>は日本人女性28名の30顎関節 (OA 5 関節, 関節円板前方転位復位なし (WOR) 13関節, 関節円板前方転位復位あり (WR) 7 関節, RA 5 関節) の滑液分析の結果, OA, WOR, WRのC 6 SとC 4 Sの比は有意にRAより高かったと報告している。本例の滑液分析では, IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ は高値, C 6 SとC 4 Sとの比は低値を示し, これらは顎関節に滑膜炎が生じていることを示す所見といえる。よって, 経過中にみられた臼歯部咬交不能は滑膜炎による滑液産生能の亢進による滑液貯留により生じたものと推測される。

さらに, 一般に報告が少ない顎関節に症状が発症した理由として, 上記の条件下に, 従来からの睡眠中の歯ぎしりやかみしめ等による過剰負荷が顎関節に加わり, 滑膜炎のさらなる増悪を招いたものと推測された。

以上より本症例は, クローン病の活動期に, 末梢関節炎の一症状として両側顎関節の滑膜炎を発症した希有なる症例といえる。

## 結 語

今回, われわれは18歳男性クローン病患者に発症した顎関節滑膜炎の一例を報告した。本症例では, 治療前に採取した罹患顎関節滑液の生化学的分析で, IL-1 $\beta$ とTNF- $\alpha$ の高値, C 6 SとC 4 Sの比の低値を示した。このことから, クローン病患者における顎関節滑膜炎に対して, 消化管病変の管理とともに, 関節腔内洗浄療法が早期に顎関節の臨床症状の軽減をもたらす有効な方法であり, 一次選択療法として採用できると考える。

## 参 考 文 献

1. 朝倉均: 炎症性腸疾患の疾患概念. 診断から治療まで, 日本メディカルセンター: 13-17, 1998.
2. 高添正和: 炎症性腸疾患の腸管外合併症. 診断から治療まで, 日本メディカルセンター: 220-230, 1998.
3. 齋藤輝信: 腸疾患性関節炎. 最新内科学体系74 関節疾患, 中山書店: 138-143, 1995.
4. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* **68**: 627-635, 1975.
5. 守田則一, 守田佳子: 発病率, 有病率, 食習慣, 死亡率. 消化器病セミナー77, へるす出版: 1-23, 1999.
6. Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, van Deventer SJ: HLA-DR and-DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* **45**: 395-401, 1999.
7. Fujita K, Naito S, Okabe N, Yao T: Immunological studies in Crohn's disease. I. Association with HLA systems in the Japanese. *J Clin Lab Immunol* **14**: 99-102, 1984.
8. 安藤朗, 住吉健一: 炎症メディエーター. 消化器病セミナー77, へるす出版: 83-94, 1999.
9. Miller MJ, Sadowska-Krowicka H, Chotinaruemol S, Kakkis JL, Clark DA: Amelioration of chronic ileitis by nitric oxide synthase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* **264**: 11-16, 1993.
10. Nakamura M, Saito H, Kasanuki J, Tamura Y, Yoshida S: Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* **33**: 933-937, 1992.
11. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, MacDonald TT: Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* **34**: 1705-1709, 1993.
12. Reinisch W, Gasche C, Tillinger W, Wyatt J, Lichtenberger C, Willheim M, Dejaco C, Waldhor T, Bakos S, Vogelsang H, Gangl A, Lochs H: Clinical relevance of serum interleukin-6 in Crohn's disease: single point measurements, therapy monitoring, and prediction of clinical relapse. *Am J Gastroenterol* **94**: 2156-2156, 1999.
13. 宮坂信之: サイトカインとそのレセプター. サイトカイン研究の最前線, ライフ・サイエンス: 6-9, 1995.
14. 宮内聡: プロテオグリカン, GAGs, ヒアルロン酸. 炎症と免疫2: 186-193, 1994.
15. Shibata T, Murakami KI, Kubota E, Maeda H: Glycosaminoglycan components in temporomandibular joint synovial fluid as markers of joint pathology. *J Oral Maxillofac Surg* **56**: 209-213, 1998.