

# マルホ皮膚科セミナー

2020年6月15日放送

「第34回日本乾癬学会 ④

シンポジウム3 SAPHO 症候群について」

福島県立医科大学 皮膚科  
教授 山本 俊幸

## はじめに

掌蹠膿疱症は、乾癬に類似するいくつかの側面があります。その一つに、どちらも関節炎を伴うという特徴があります。ただ、その好発部位は異なり、乾癬では末梢関節炎が多いのに対して、掌蹠膿疱症では前胸壁に多いといった違いがあります。本稿では、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)と SAPHO 症候群について、私見を交えてお話しさせていただきます。

## PAO の頻度

PAO の頻度は、掌蹠膿疱症患者の 10~30%という報告が多いです[1]。施設によってはより高頻度にみられるようですが、これらは紹介患者を受け入れる基幹病院での数値です。これに対してクリニックや診療所を含む、健康保険組合のレセプト情報を利用したデータだと 4.2%という数値が出ています[2]。

## PAO の臨床

関節痛が見られる部位は前胸壁が圧倒的に多く、他に脊椎や仙腸関節といった中枢の大きな関節以外に、末梢関節も侵されます。骨シンチグラフィーでは、炎症の部位に一致してテクネシウムの集積がみられます(図1)。当教室からのデータでは、82% (44 例中 36 例)が胸肋鎖関

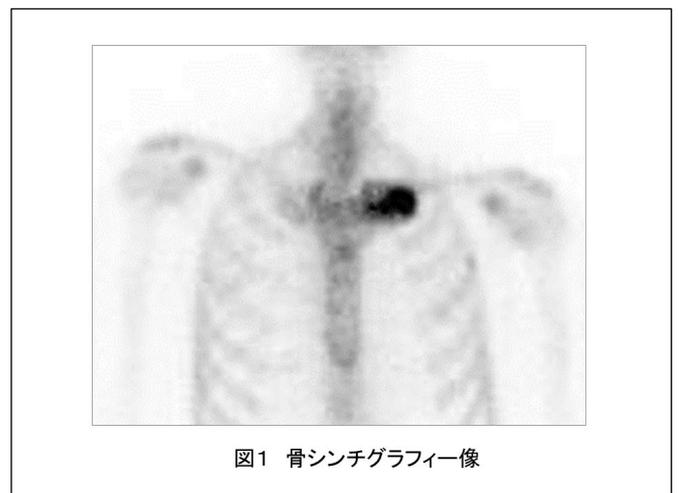


図1 骨シンチグラフィー像

節に集積を認め、他に胸椎、腰椎、仙腸関節、末梢関節にも集積がみられました[3]。末梢関節炎がみられ、爪の変化も伴うと、乾癬性関節炎によく似た臨床像になることもあります。

### PAOの病態

骨生検を施行する機会は多くはありません。後述する SAPHO 症候群での検討では、初期には多核白血球や形質細胞の浸潤と浮腫がみられ、晩期には炎症が目立たなくなり線維化の像へ移行すると報告されています。自験 PAO の症例では、骨生検組織 H-E 染色像で血管周囲性に CD4 優位の T リンパ球が浸潤していました。骨に接する付着部ではビメンチンの発現が強く見られ (図 2)、外力が加わる部位は強靭な細胞外基質蛋白により構成されていることがわかります。

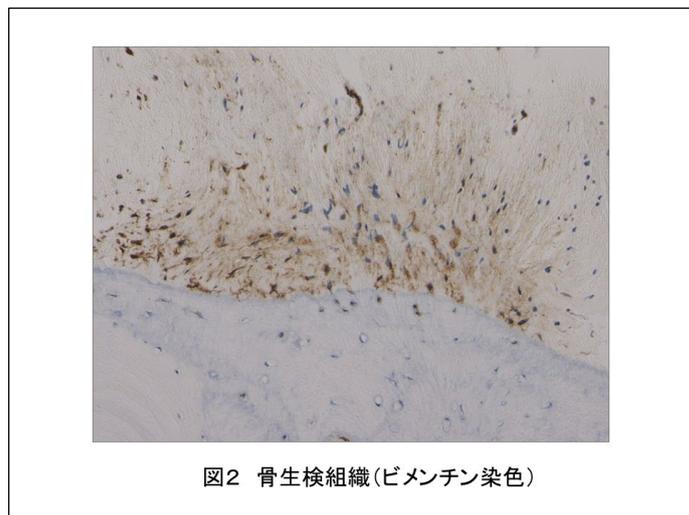


図2 骨生検組織(ビメンチン染色)

掌蹠膿疱症患者が扁桃炎を契機に関節炎が生じることがしばしばあります。α-溶連菌感染により toll-like receptor を介して自然免疫系が活性化され、扁桃組織の B リンパ球、T リンパ球が活性化されます。T リンパ球は CLA, CCR6, β1 インテグリンを発現し、末梢血を経て、CCL20 を発現する皮膚 (手足) へと遊走する機序が想定されており[4]、似た機序が関節組織でも考えられます。骨関節組織では、炎症と骨増殖とがおきていると考えられ、前者には IL-1, TNF, IFN-γ, IL-17, IL-23 などが、また後者には bone morphogenetic protein (BMP), Wnt, IL-22 などの関与が想定されています。また、SAPHO 症候群の骨組織からアクネ桿菌 (*P.acnes*) が検出されたとする報告が散見されます。アクネ桿菌は IL-1, IFN-γ, TNF-α や IL-17 の産生を促すことが報告されており、骨関節症状への関与も今後さらに検討されるべきと考えます。

### SAPHO 症候群

さて、乾癬に関節炎を伴ったら乾癬性関節炎と呼ばれます。同じように、掌蹠膿疱症に骨関節炎を伴ったら、掌蹠膿疱症性骨関節炎と呼ぶのが自然だと思うのですが、海外ではなぜか SAPHO 症候群という病名が付きます。本邦においても、皮膚科以外の科からは SAPHO 症候群としての報告が多いです。

SAPHO 症候群のオリジナルの論文はフランスの Benhamou 先生たちのグループからフランス語で発表されたので、私には読めませんが、元々は SAPHO の S は syndrome の略でした。翌年 Clinical Experimental Rheumatology に発表された英語論文では、この S が synovitis に変わり、Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis の頭文

字をとって SAPHO 症候群と呼ばれるようになりました[5]。論文タイトルには A new syndrome among the spondyloarthropathies? という副題がついていて、このような症候群があるのかと提唱されたものが、いつの間にか疑問符がとれたようです。このグループからはフランス語で書かれた論文がいくつも出ていますが、タイトルをみると Andrews という名前が入っているものが目につきます。Andrews 先生は、われわれが考える掌蹠膿疱症のプロトタイプの論文を発表したご高名な方で、当時から病巣感染との関連を指摘しています。そうすると、Benhamou 先生たちも彼らの提唱した SAPHO 症候群で病巣感染の関与を考えていたのかもしれない、という疑問が浮かびます。しかし SAPHO 症候群と病巣感染を扱った論文は英語では見つけることができませんでした。ある時、といってももうだいぶ前のことになりますが、その Benhamou 先生を検索してみたところ、すでに引退されていましたが、フランスのリウマチ学会か何かの HP に、メールアドレスが書いてあるのを見つけました。もしかしたらまだ通じるかもしれない、という思いでメールを出しました。しかし残念ながら返事は来ませんでした。もう少し早く気が付けば、と残念でなりません。

### PAO と SAPHO 症候群 ～どう考えるか～

さて掌蹠膿疱症は本邦人に多い疾患で、なおかつ関節症状の合併もまれではありません。日常診療でよくみる疾患であるため、ありふれていて学会報告にすらなりません。しかし、それを SAPHO 症候群という診断名にしてしまえば学会報告になるという不思議な現象をよく目にします。学会発表ならまだしも、典型的な PAO があっただけでは英文報告にはとてもできません。それが、PubMed で PAO を検索してもなかなか引っかかってこない一番の理由と考えます。

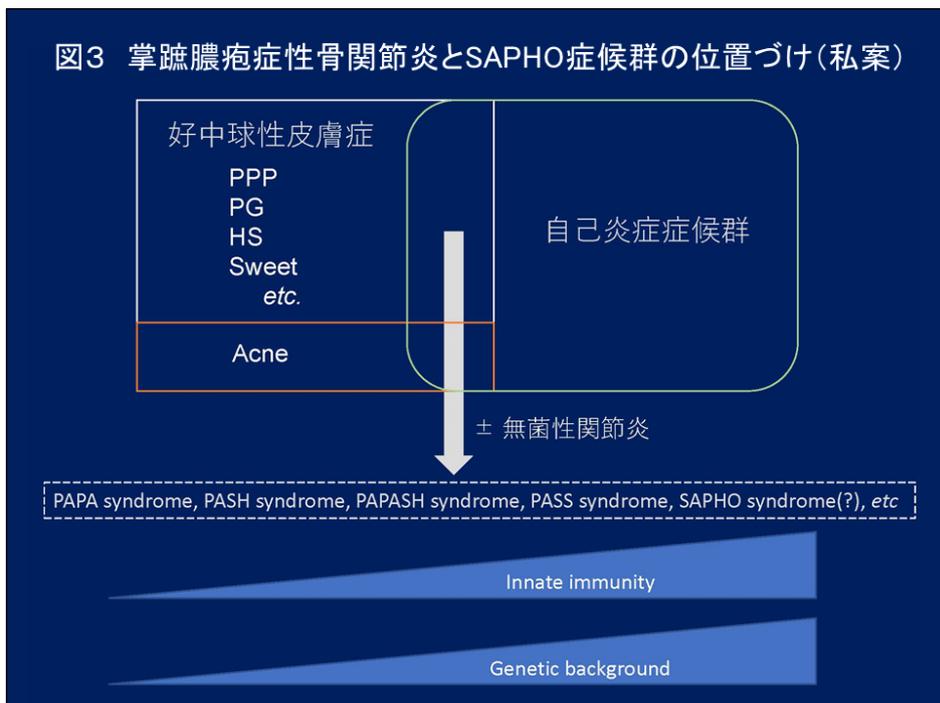
国内でもリウマチ科や整形外科からは SAPHO 症候群としての報告がありますが、みている症例はほとんどが PAO です。掌蹠膿疱症に関節炎が合併することはよくあり、関節炎を伴っただけでどうして病名がガラッと変わってしまうのだろうか？というのが私の素朴な疑問です。そして、「胸肋鎖関節炎イコール SAPHO 症候群」と考えられていることが多いと、しばしば感じますが、「胸肋鎖関節炎ノットイコール SAPHO 症候群」ということを強調したいと思います。

仮に、PAO を SAPHO 症候群と呼ぶことにした場合、本邦で SAPHO 症候群はいくらでもいることになります。SAPHO 症候群のオリジナルの論文が発表された当時は、まだ自己炎症症候群という概念もなかった時代です。当時の論文で提唱された inclusion criteria はかなり甘く、皮膚症状に乾癬も含まれています。そうすると、乾癬があり、胸肋鎖関節炎を伴う乾癬性関節炎を、他の科は SAPHO 症候群というのでしょうか。また、元々掌蹠膿疱症がある患者が、感染症を契機に、皮疹の悪化とともに、強い関節痛が腰背部や胸骨鎖骨部に出現することもしばしば経験されますが、そういう症例を、関節症状が出てきた途端に、掌蹠膿疱症から SAPHO 症候群へ病名が変わるというのもお

かしい気がします。皮疹がなく、胸肋鎖関節炎だけの患者を **SAPHO syndrome sine pustulosis** という人も出てくるかもしれません。Sine というのは、何々がない、という意味で、膿疱症が無い **SAPHO** 症候群というのは、要するに胸肋鎖関節炎を大げさに言っているだけのような気がします。

私自身は、**PAO** と **SAPHO** 症候群という病名を使い分けていて、本当の意味での **SAPHO** 症候群は自己炎症性疾患に近いと位置付けていますが、本邦人の場合、重症のざ瘡を伴うことは極端に少ないです。私が考える **SAPHO** 症候群は、掌蹠膿疱症に代表される好中球性皮膚症や重症のざ瘡といった皮膚症状に加え、無菌性関節炎があり、何かの遺伝子変異を有する群

で、**PAO** が **SAPHO** 症候群に含まれるわけではないと思っています (図3)。そういう群は、関節症状も通常みる **PAO** とは異なり、骨強直や骨硬化性病変があまりにも強いことが多いですが、問題はその線引きであり、どの程度骨増殖が強い症例を **SAPHO** 症候群と呼ぶか、など曖昧な点も多いです。骨関節症状が強くても **PAO** と呼ぶという考えもあります。



### おわりに

胸肋鎖関節炎は症候名で、掌蹠膿疱症だけでなく様々な疾患で前胸壁の関節痛はみられます。その原因が何か、ということが大事と考えますので、胸肋鎖関節炎を有する患者に **SAPHO** 症候群という診断名をつけて満足することのないようにしたいものです。

## 文献

1. Yamamoto T. Clinical characteristics of Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 241-252.
2. Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open* 2015; 5: e006450.
3. Hiraiwa T, Yamamoto T. Bone scintigraphy analysis of 44 cases of pustulotic arthro-osteitis associated with palmoplantar pustulosis. *J Dermatol* 2019; 58: e122-e123.
4. Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: a review. *J Dermatol* 2019; 46: 931-939.
5. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (Sapho): a new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 109-112.