



Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2009.12) 19巻2号:46～51.

synovitis,acne,pustulosis,hyperostosis,and osteitis(SAPHO)症候群の2例
サラゾスルファピリジン治療例とビスフォスフォネート治療例

中村哲史, 橋本喜夫, 三浦貴徳, 竹田恵子, 西薫, 水元俊
裕, 高橋英俊

synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) 症候群の 2 例 サラゾスルファピリジン治療例とビスフォスフォネート治療例

中 村 哲 史¹⁾ 橋 本 喜 夫¹⁾ 三 浦 貴 徳²⁾
竹 田 恵 子¹⁾ 西 薫¹⁾ 水 元 俊 裕¹⁾
高 橋 英 俊³⁾

要 旨

症例 1；35歳男性。初診2008年1月28日。同年1月中旬から顔面に多数の膿疱と38℃の発熱が出現。病理組織学的には表皮、真皮に好中球を主体とする細胞浸潤を認め、ガリウムシンチで胸鎖関節に取込みを認めた。SAPHO症候群と診断し、サラゾスルファピリジン内服にて改善した。

症例 2；78歳男性。初診2008年2月25日。約2ヶ月前からの掌蹠の紅斑と膿疱。骨シンチで左手関節、左肩関節、上位頸椎に取込みを認めた。SAPHO症候群と診断し、プレドニンとレチノイドの内服を開始するも改善傾向がみられず、アンドロゲン酸ナトリウムを併用したところステロイドを中止することができた。

1987年に提唱されたSAPHO症候群の概念をふまえ、効果的であった薬剤について考察した。また、病因についてTh1/Th17仮説について考察を加え報告する。

Key Words：SAPHO症候群、サラゾスルファピリジン、ビスフォスフォネート

は じ め に

synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) 症候群は、1987年にChamotらにより提唱された、種々の疾患を総括する概念であるが、未だ周知されておらず、また、原因についてはいまだ不明とされている¹⁻³⁾。遺伝素因や人種差を基盤に何らかの誘因、例えば、アクネ桿菌感染、細胞性免疫の異常などが原因として推測されている¹⁻³⁾。近年、慢性炎症の急性増悪時にTNF/inos生産樹状細胞 (TIP-DC) とTh17の関与、それにとまう炎症性サイトカインの異常増加⁴⁾が、尋常性乾癬^{5, 6)}、慢性関節リウマチ⁷⁾や潰瘍性大腸炎⁸⁾などで明らかにされた。今回我々は、稀な病態であるSAPHO症候群を経験したので、報告するとともに、治療効果から本疾患におけるTNF/inos生産樹状細胞 (TIP-DC) とTh17の関与につき文献的考

察を含め報告する。

症例 1, 35歳男

初 診, 2008年1月28日

主 訴, 顔面のざ瘡様発疹と38℃の発熱。

現病歴, 1月15日から発熱とともに顔面に発疹が出現。近医内科を受診し、アセトアミノフェン内服と酪酸ヒドロコルチゾン外用を行うも悪化してきたため当科を初診した。

既往歴, 特記すべき事なし。

家族歴, 特記すべき事なし。

現 症, 頬部, 鼻根部, 顎部に紅色から褐色の結節, 丘疹, 膿疱を認め、一部では局面を形成している (図1)。

病理組織学的所見

右頬部の紅斑性丘疹, 膿疱を生検した。真皮全層とくに、毛包周囲に好中球リンパ球の多数浸潤を認める。好酸球は多くは認めない。表皮内にも好中球の浸潤を認める (図2)。膿疱性ざ瘡, 好中球性皮膚症などに一致する所見であった。

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目
2) 旭川厚生病院 内科
3) 旭川医科大学 皮膚科学教室

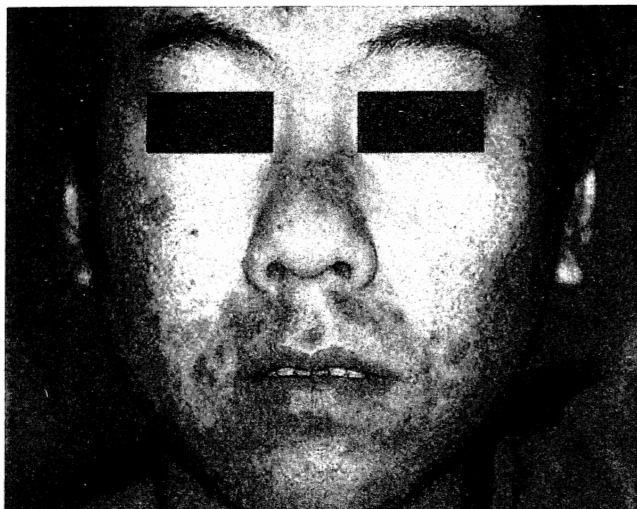


図1 臨床像 (症例1)

頬部、鼻根部、顎部に紅色から褐色の結節、丘疹、膿疱を認め、右頬部、鼻根部では局面を形成している。

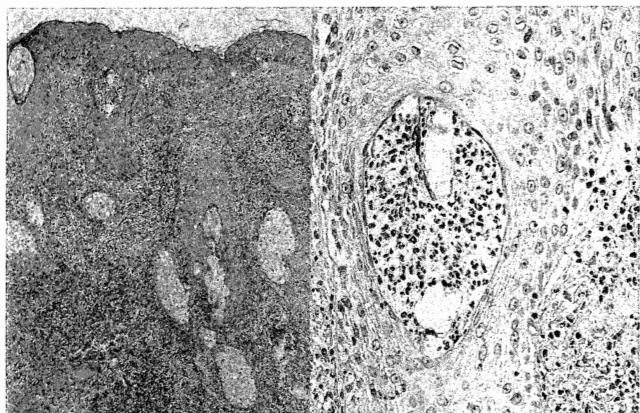


図2 病理組織像

左、弱拡大

真皮の上層から深層にかけて、好中球を主体とする細胞浸潤を認める。

右、強拡大

真皮上層、表皮内に好中球の浸潤を見る。

臨床検査成績

体温は38度、粘膜疹は認めない。体重60kg。白血球は13,600/mm³、CRPは2.30mg/dlと上昇。ほかに異常所見はない。HLAには疾患特異的異常はない。

全身検査所見

入院の上、全身検索を行った。肩関節痛と、頭部の右への回旋時の強い痛みを訴えたが、MRI、Gaシンチでは異常所見はない。手のX線で手関節炎を認めた。Gaシンチ像では右胸鎖関節への集積を認めた。

臨床所見、検査結果から、SAPHO症候群と診断した。

治療と経過 (図3)

ロキソプロフェン180mgとクラリスロマイシン400

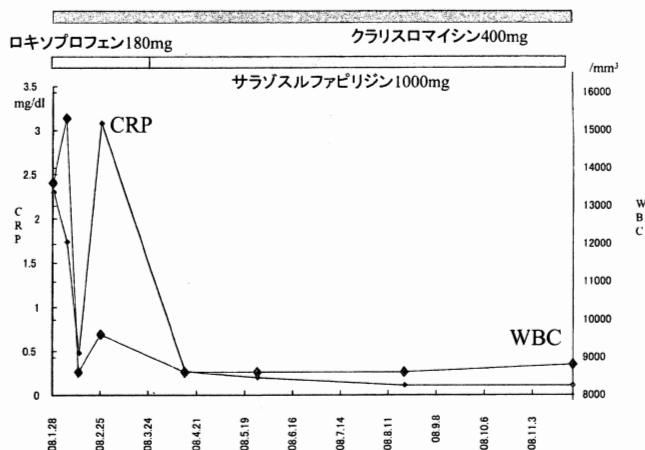


図3 治療と経過 (症例1)

サラゾスルファピリジン投与により白血球とCRPは減少した。

mgでは発疹、関節痛とCRPのコントロールが悪く、3月26日からアザルフィジン1000mg内服を開始した。皮疹は劇的に改善し、関節痛もすみやかに消滅した。内服を継続し、現在まで再燃はみられない。

症例2, 78歳男

初診、2008年2月25日

主訴、掌蹠の痛い皮疹と四肢の自覚症状を伴わない皮疹。

現病歴、2ヶ月前から出現し、近医皮膚科で外用内服の治療を受けるも改善せず、当科を初診した。

既往歴、脳梗塞、糖尿病、喘息。

家族歴、特記すべき事なし。

現症、手掌には、び慢性の紅斑、膿疱の集簇をみると、一部に皮膚委縮と、葉状鱗屑、落屑を見る。手指屈曲部一部に亀裂も認める (図4a)。足底でも同様の皮疹を認め、膿疱がさらに集簇 (図4b)。足指先では、びらん、委縮、鱗屑、亀裂も重なり、疼痛により歩行が困難な状態であった (図4c)。肘頭、膝蓋、下肢には、境界明瞭、厚い葉状鱗屑を伴った紅色局面を認めた。膿疱は認めない。局面型の乾癬と診断した (図4d)。

臨床検査成績

粘膜疹は認めない。体重70kg。白血球は10,800/mm³、CRP3.37mg/dl、血小板742万/mm³と上昇。血沈1時間値/2時間値は59/89と亢進。ほかに異常所見はない。HLAには疾患特異的異常はない。

全身検査所見

入院の上、全身検索を行った。骨シンチで左手関節、左肩関節に加え、頸椎に取込みを認め (図5)、

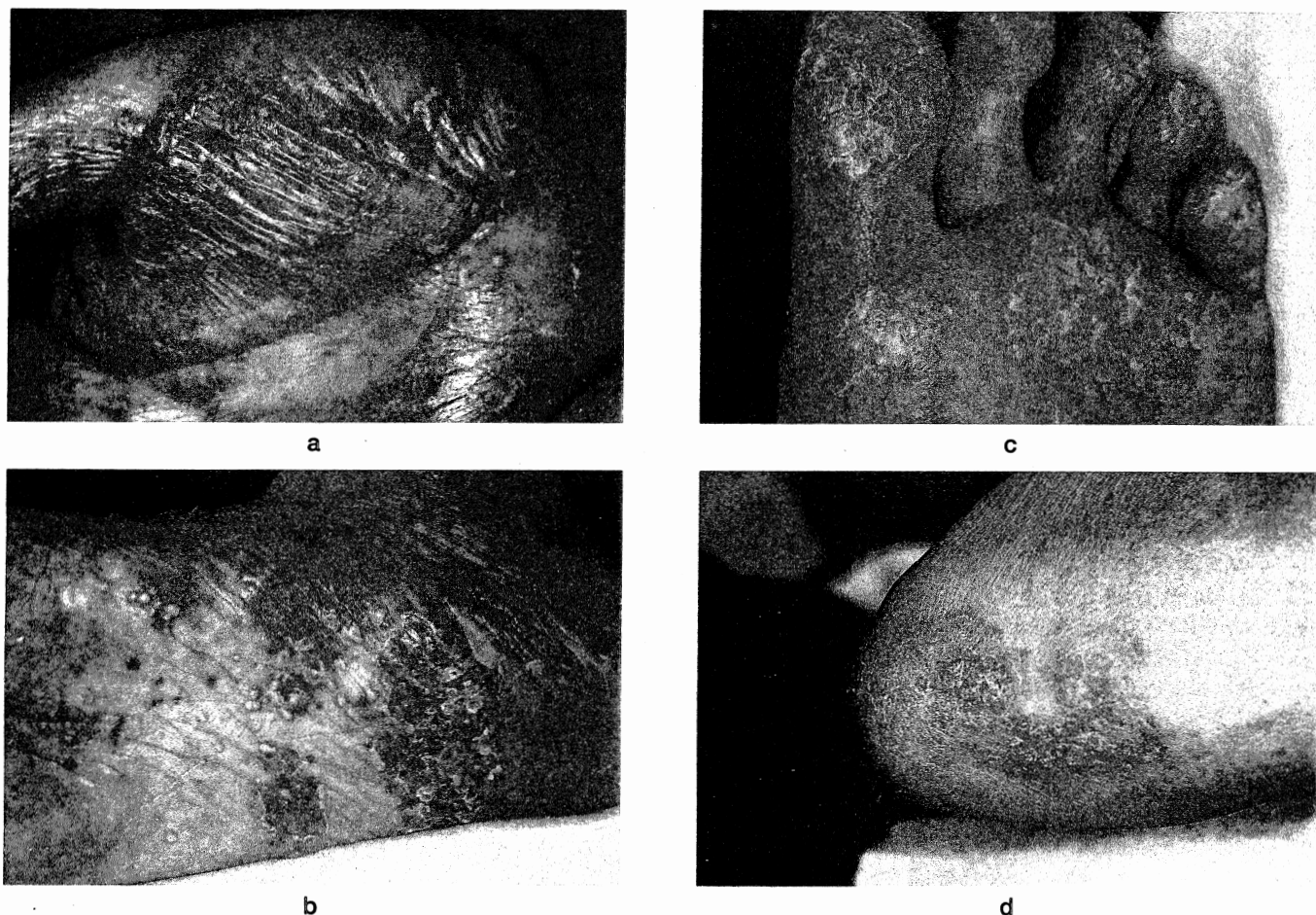


図4 臨床像(症例2)

a 手掌にび慢性の紅斑，膿疱，鱗屑・落屑，びらん，亀裂を認める。

b 足底にも膿疱の集簇，びらん，潰瘍を認める。

c 足指先端はびらんと潰瘍，亀裂を形成し歩行困難な状態であった。

d 両肘部，下肢には葉状鱗屑を伴った類円形からだ円形の紅色局面が存在しそれぞれが融合している。



図5 骨シンチ像

矢印の頸部，左肩，左手首部分に集積を認める。

臨床所見，検査結果から，SAPHO症候群と診断した。

治療と経過

初回入院時は局所PUVA療法とレチノイド20mg内服

で皮疹は改善し，関節痛にはステロイド局注を併用した。改善を認め一度退院したが，皮疹の再燃と関節痛の増悪があり5月2日に再入院した(図6)。再入院時に近医整形外科にてステロイド5mg内服を併用していたため継続し，5月20日からアンドロレン酸ナトリウム5mgを併用。プレドニゾロンは中止でき，皮疹も改善した(図7a-c)。関節痛のコントロールとともに，一過性の骨アルカリフォスファターゼの上昇とそれに引き続くオステオカルシンが上昇しており，関節炎に効果を認めた理由の一つと考えられた。

考 按

SAPHO症候群は1987年にChamotらにより提唱されたSynovitis(滑膜炎)，Acne(ざ瘡)，Pustulosis(膿疱症)，Hyperostosis(骨過増殖症)，Osteitis(骨炎)の頭文字をとった疾患概念である¹⁻⁵⁾。その多くは既に多

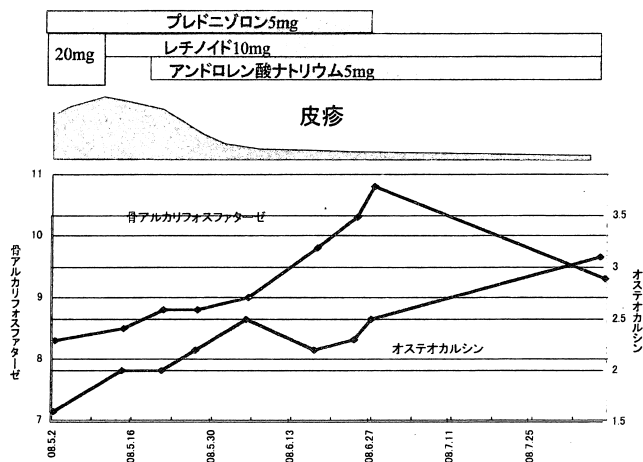


図6 治療と経過 (症例2)

2回目入院時臨床経過。当初はプレドニゾロン 5 mg, レチノイド 20mgにて治療を開始したが、ビスフォスフォネート製剤を投与開始後皮疹は改善傾向を示し、プレドニゾロンは中止した。ビスフォスフォネート製剤投与後、骨アルカリフォスファターゼは一過性に上昇し、その後オステオカルシンの増加を認めた。

くの科から多様にわたり報告された40以上の疾患群をまとめる有用な概念と考えられる。Chamotらの報告の後、Kahn⁹⁾らにより1994年に新たな診断基準も示されており、1) 慢性多巣性骨髄炎に皮膚病変を伴う、または伴わないもの、2) 掌蹠膿疱症、ざ瘡、汗腺炎、膿疱性乾癬にともなう無菌性関節炎、3) 無菌性骨炎でいずれかの皮膚病変を伴う、とする診断基準が現在用いられている。また、2006年にはSAPHO症候群の治療方針も提唱されている¹⁰⁾。

自検例の2例ともこの診断基準をみたし、SAPHO症候群と診断したが、症例1は基礎疾患がなくサラゾスルファピリジンを使用し、症例2は脳梗塞、糖尿病、喘息の既往があり、ビスフォスフォネート製剤を使用しいずれも良好な結果を得た。

サラゾスルファピリジンは、現在関節リウマチに多く使われているサルファ剤の一つで、抗リウマチ作用の他に免疫系に対する作用としてT細胞/マクロファージからのIL-1, IL-2, IL-6の産生を抑制することが知られており、サイトカイン産生抑制が関節症状だけでなく、発熱および皮疹に効果的であった可能性が考えられた。

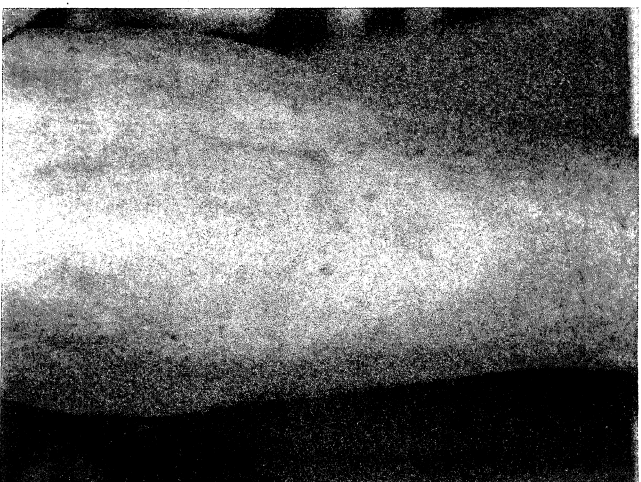
SAPHO症候群に対するビスフォスフォネート製剤であるパミドロネートやゾレドロン酸の点滴の有効性が近年報告されており¹¹⁻¹⁵⁾、症例2でみられたように破骨細胞の抑制により骨代謝マーカーを正常化すること以外に、マクロファージからのIL-1 β , IL-6,



a



b



c

図7

a手掌は紅斑が主体となり、亀裂、膿疱は減少した。
b足底の膿疱もほぼ消失し、鱗屑、紅斑を主体とする状態となり、歩行も可能となった。
c下肢の局面は平坦化し、鱗屑も減少した。

TNF- α の産生を濃度依存的に抑制することなどの報告¹⁴⁾もあり興味深い。また、内服のビスフォスフォネ

ートもSAPHO症候群に対し同様の効果をきたす報告も近年散見されるようになってきた^{15, 16)}。

掌蹠膿疱症や膿疱性乾癬の類縁疾患である局面型乾癬ではTh1/Th17仮説が現在主流となってきた^{5, 6)}。これは、慢性炎症の急性増悪期にマクロファージやTNF/ α 産生樹状細胞 (TIP-DC) からのIL-12/IL-23がTh1/Th17細胞を活性化し、産生されるIL-1, IL-6などが上皮細胞や線維芽細胞, 内皮細胞などに作用することにより, それぞれの細胞からのIL-1, IL-6, TNF- α などのオートクリン分泌を誘導し, 病態を形成するとした仮説で⁴⁾, 近年, 骨芽細胞も同様にIL-1のオートクリン存在下でより骨芽細胞を誘導する事が示されている¹⁷⁾。このシステムがSAPHO症候群における皮膚と骨病変形成の一部を担っていると考えると, 発現する病態のベクトルが異なるだけで, 局面状乾癬や慢性関節リウマチ, 潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患などのTh1サイトカインが関係する病態とSAPHO症候群は, ある面において共通のサイトカイン病として包括できる可能性がある。その視点からは, 慢性関節リウマチや潰瘍性大腸炎に使用されている生物学的製剤がSAPHO症候群に効果的である可能性は極めて高いと考えられた。今回われわれは, IL-1やIL-6, TNF- α 等の血中サイトカイン濃度は測定できなかったが, 今後SAPHO症候群でも血中サイトカイン測定や, 効果的な薬剤が明らかになるにつれ, その原因が解明されていく可能性が強く示唆された。

文 献

- 1) 浅野 健: SAPHO症候群. リウマチ科 37: 262-267, 2007
- 2) Magrey M, Khan MA: New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. Curr Rheumatol Rep 11: 329-333, 2009
- 3) 亜土佐土美, 津田玲子, 天崎吉晴ほか: Synovitis-Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteomyelitis症候群の1例. 皮膚臨床 51: 665-668, 2009
- 4) Iwakura Y, Ishigame H: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. J Clin Invest 116: 1218-1222, 2006
- 5) Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y et al: Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol, in press, 2010
- 6) Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J et al: Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J Invest Dermatol 128: 1207-1211, 2008
- 7) Murphy CA, Langrish CL, Chen Y et al: Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. J Exp Med 198: 1951-1957, 2003
- 8) Liu ZJ, Yadav PK, Su J et al: Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 15: 5784-5788, 2009
- 9) Kahn MF, Kahn MA: The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol 8: 333-362, 1994
- 10) Olivieri I, Padula A, Palazzi C: Pharmacological management of SAPHO syndrome. Expert Opin Investig Drugs 15: 1229-1233, 2006
- 11) Amital H, Applbaum YH, Aamar S et al: SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. Rheumatology 43: 658-661, 2004
- 12) Solau-Gervais E, Soubrier M, Gerot I et al: The usefulness of bone remodeling markers in predicting the efficacy of pamidronate treatment in SAPHO syndrome. Rheumatology 45: 339-342, 2006
- 13) Galadari H, Bishop AG, Venna SS et al: synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome treated with a combination of isotretinoin and pamidronate. J Am Acad Dermatol 61: 123-125, 2008
- 14) Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A et al: Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL-1 β , IL-6 and TNF α secretion from RAW 264 cells in vitro. Pharm Res 12: 916-922, 1995
- 15) 小山内俊久, 土屋登嗣, 菅原正登: ビスホスフォネート経口製剤が著効したSAPHO症候群の1例. 臨整外 42: 1147-1151, 2007
- 16) Ichikawa J, Sato E, Haro H et al: Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate. Rheumatol Int 29: 713-715, 2009
- 17) Yao Z, Xing L, Qin C et al: Osteoclast precursor interaction with bone matrix induces osteoclast formation directly by an interleukin-1-mediated autocrine mechanism. J Biol Chem 283: 9917-9924, 2008

Two Cases of SAPHO Syndrome : Effectiveness of Salazosulfapyridine and Bisphosphonate.

¹⁾Satoshi NAKAMURA, ¹⁾Yoshio HASHIMOTO, ²⁾Takafumi MIURA

¹⁾Keiko TAKEDA, ¹⁾Kaoru NISHI, ¹⁾Toshihiro MIZUMOTO

³⁾Hidetoshi TAKAHASHI

1) Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

2) Dept. of Internal medicine, Asahikawa Kosei Hospital

3) Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical College

We report the two cases of SAPHO syndromes. We got favorable results both by using salazosulfapyridine and bisphosphonate, respectively. Interestingly, both drugs suppress the cytokines from Th1 like as IFN- γ , TNF- α , or IL-6. Recent reports, as discussed for the plaque type psoriasis, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel dis-

ease, show that SAPHO syndrome may be related with Th1/Th17 cytokines. We discuss the relation between theory of Th1/Th17 helper T cell and SAPHO syndrome. In basis of the theory, the biological drugs may be useful for SAPHO syndrome.