

SAPHO 症候群

概要

1961年に米国の Windom らが「集簇性ざ瘡と関節炎」として報告し、次いで、日本からも1967年に本学整形外科の佐々木正が「掌蹠膿疱症を伴った両側鎖骨骨髄炎の症例」として報告した疾患で、その後、1987年に Chamot らによって仏国の全国調査で集められた85症例が検討された結果"SAPHO"という略称で提案された疾患概念です。"SAPHO"とは、その特徴である **Synovitis (滑膜炎)**、**Acne (ざ瘡)**、**Pustulosis (膿疱症)**、**Hyperostosis (骨化過剰症)**、**Osteitis (骨炎)** の頭文字を取り命名されました。末梢関節炎(膝・足関節で多い)の他に胸鎖関節の炎症および異常骨化が特徴的ですが、脊椎や仙腸関節などの軸性関節炎もみられ、HLA-B27 が13-30%程度陽性となり、炎症性腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎)とも関連する可能性が示唆されていることから、他の章で述べる脊椎関節炎(SpA)の亜型とも考えられています。皮膚症状は掌蹠膿疱症、ざ瘡、尋常性乾癬が多く、特に掌蹠膿疱症(palmoplantar pustulosis: PPP)によるものは掌蹠膿疱症性関節炎と称する場合があります。

日本での発症頻度の報告はありませんが、世界的には0.04%程度という報告もあり、稀な疾患です。やや女性に多いという報告もありますが、ほぼ性差はなく、30-50歳台が好発年齢とされます。それぞれの症状は消長を繰り返す上、関節炎と皮膚疾患の関連が強いとされているにもかかわらず、発症時に全ての症状がそろわない患者さんも多くみられます。原因は未だ不明で、確立された治療法はありませんが、長期的な予後(病気の見通し)は良好です。

症状

最も頻度が高い症状は、前胸壁(胸鎖関節・胸骨柄結合部)の痛みで、これについて脊椎、末梢関節、膝関節、仙腸関節の痛みが高頻度で、寛解(症状が落ち着いて安定した状態)と増悪(症状の悪化)を繰り返すのが特徴で、数日で軽快する場合から数年に及ぶこともあります。皮膚症状は80%程度にみられます。また発症様式によって3つの型に分けられ、関節炎先行型32%、皮膚症状先行型39%、同時発症型29%とほぼ同じくらいの頻度です。掌蹠膿疱症がみられる症例では、皮疹が比較的特徴的で、関節炎の合併を疑って診察することもあることから、比較的診断がつきやすいですが、その他の皮疹を伴う場合は、関連に気がつかれない症例も少なくありません。

骨関節病変

前胸部の病変は65-90%程度の患者さんにみられ、本疾患の特徴的所見とされます。一般的に骨炎・骨化過剰症を来とし、それぞれ、疼痛・腫脹および骨性膨隆がみられます。その他の関節では、一般的には膝、足、手指、足趾、仙腸関節、脊椎、大腿骨(遠位部)、脛骨(近

位部)、下顎骨などが障害されます。脊椎・仙腸関節の関節炎は 10-40%の患者さんにみられ、臨床所見、放射線検査による所見が同一で、SpA（脊椎炎）との鑑別が困難です。

皮膚病変

皮膚症状は 80%を超える症例で見られ、特徴的なものとして、掌蹠膿疱症、尋常性乾癬、ざ瘡が挙げられます。それぞれ、掌蹠膿疱症が 30%、尋常性乾癬 10%、重症ざ瘡 20%、掌蹠膿疱症と乾癬の合併が 20%程度とされ、3 者を合併する方も 10%弱存在することから、診断に苦慮する例も多くあります。一方で 15%前後の患者さんでは長年の経過でも皮膚病変がみられないこともあります。

診断

上記の臨床症状とレントゲン・CT・MRI・骨シンチグラフィーでの骨関節炎の証明、必要ならば骨病変の生検による他疾患の除外を行い総合的に判断して診断します。

X線、CT、MRI で骨硬化、骨皮質の肥厚像、関節裂隙の開大・癒合などがみられます。また、骨シンチグラフィーでは、胸鎖・胸肋関節の集積によって牛の頭のように見える"bull's head pattern"や、脊椎、仙腸関節などに集積があります。

世界的に診断に用いられることの多い基準を以下に示します（表 1、2）。基準によると、特徴的な骨病変が存在すると皮膚病変がなくとも SAPHO 症候群と診断できることとなります。先にも述べましたが皮膚病変が存在しない症例が 15%前後、骨病変先行型が 1/3 存在するのはこのためです。

表 1. Benhamou らによって提唱された SAPHO 診断基準
(Clin Exp Rheumatol.6(2):109-12,1988 から引用)

診断項目

- 1 重度のざ瘡を伴う関節病変
- 2 掌蹠膿疱症を伴う関節病変
- 3 四肢、脊椎、胸鎖・胸肋関節の骨肥厚症
- 4 体軸もしくは末梢の慢性再発性多発性骨髓炎

判定

上記 4 項目中 1 項目を満たし、下記除外項目がない場合に診断される

除外項目

化膿性骨髄炎、感染による胸壁の関節炎、感染性掌蹠膿疱症、手掌角化症、びまん性特発性骨増殖症（DISH）、レイチノイド療法に伴う骨関節病変

表2. Kahnらによって提唱された SAPHO 診断基準
(Oral Surg Oral Med Oral Pathol.78(5):594-8,1994 から引用)

診断項目

- 1 慢性再発性多発性骨髄炎
- 2 掌蹠膿疱症、膿疱性乾癬、重度のざ瘡のいずれかを伴う急性・亜急性・慢性の関節炎
- 3 掌蹠膿疱症、膿疱性乾癬、尋常性乾癬、重度のざ瘡のいずれかを伴う重度の骨髄炎

判定

上記3項目中1項目を満たした場合

治療

現在のところ本疾患に対する確立した治療法はありませんが、関連した病態を呈する SpA の治療に準じるとされ、対症療法が基本となります。

非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）

関節・骨・皮膚病変ともにある程度の症状緩和の効果を指摘した報告があります。

ステロイド、抗リウマチ薬(cDMARDs)

ステロイドの関節注射は一時的な関節炎の緩和に、メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、レフルノミド等の抗リウマチ薬は一部の患者さんに効果があったとの報告があります。抗リウマチ薬は関節リウマチの使用法に準じて用います。

ビスフォスフォネート製剤

骨吸収抑制と部分的な抗炎症効果があることから骨関節病変に対し除痛効果、一部では治療効果があるとの報告があります。点滴製剤と経口製剤があり、日本で SAPHO 症候群に

対し主に用いられるのは経口製剤です。

生物学的製剤

NSAIDs、ステロイド、抗リウマチ薬で治療効果の見られなかった患者さんに対し、生物学的製剤の中で TNF 阻害剤（イフリキシマブ（商品名：レミケード®）、エタネルセプト（商品名：エンブレル®）、アダリムマブ（商品名：ヒュミラ®）等）が用いられることがあります。生物学的製剤は関節リウマチの使用法に準じて用います。骨関節病変と皮膚病変双方に治療効果を示したとの報告がある一方で、再燃（再び病状が悪化すること）や重症例には無効との報告もあります。また、炎症性腸疾患で TNF 阻害剤使用中の患者さんで SAPHO 症候群と類似の症状を起こしたとの報告もあり治療効果の是非に関しては未だ議論のあるところ です。

抗菌薬

SAPHO 症候群を起こす機序の 1 つとして *Corynebacterium*, *P.acnes* の慢性感染に対する免疫反応の可能性が示唆されており、ドキシサイクリン、アジスロマイシン、クリンダマイシン等の抗菌薬が一部の患者さんに効果があったとの報告があります。

Abstract and Introduction

Abstract

Introduction The acronym SAPHO was introduced in 1987 to unify the various descriptions of a seronegative arthritis associated with skin manifestations and to show synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis with and without sterile multifocal osteomyelitis. The etiology of SAPHO syndrome is unknown, but an association with infection by semipathogenic bacteria like *Propionibacterium acnes* has been suggested. We conducted an interventional study of SAPHO patients receiving antibiotics.

Methods Thirty-seven patients met the clinical criteria of SAPHO syndrome, 21 of them underwent a needle biopsy of the osteitis lesion, and 14 of them showed positive bacteriological cultures for *P. acnes*. Thirty patients (14 bacteriological positive and 16 without biopsy) were treated with

antibiotics for 16 weeks. The activity of skin disease and osteitis were assessed by a physician using a scoring model (from 0 to 6). In addition, patients completed a Health Assessment Score (HAS, from 0 to 6). The erythrocyte sedimentation rate was determined and a MRI (of the osteitis lesion, radiologic activity score from 0 to 2) was performed in week 1 (W1), week 16 (W16), and week 28 (W28, 12 weeks after antibiotics).

Results Twenty-seven patients continued the medication (azithromycin, n = 25, 500 mg twice a week; clindamycin, n = 1, 300 mg daily; or doxycycline, n = 1, 100 mg daily) for 16 weeks. After W16 the scores for MRI (1.5 to 1.1, $P = 0.01$), skin activity (3.2 to 1.2, $P = 0.01$), osteitis activity (4.0 to 2.1, $P = 0.02$), and HAS (3.3 to 2.1, $P = 0.01$) decreased significantly. However, this was followed by increasing values for MRI scores (1.2 to 1.4, $P = 0.08$), skin activity (1.2 to 1.7, $P = 0.11$), osteitis activity (1.9 to 2.7, $P = 0.01$), and HAS (2.2 to 3.3, $P = 0.02$) from W16 to W28. The comparison of the scores in W1 and W28 in these 12 patients showed no significant differences.

Conclusions For the period of application, the antibiotic therapy seems to have controlled the disease. After antibiotic discontinuation, however, disease relapse was observed. SAPHO syndrome thus groups with other chronic inflammatory arthropathies with a need for permanent therapy.

Introduction

In 1987 Chamot and colleagues coined the acronym SAPHO for synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis, which replaced various previously suggested descriptions of osteoarticular disease associated with skin manifestations.^[1,2] The clinical feature of chronic recurrent multiple osteomyelitis (CRMO) with its typical presentation in the pediatric population justifies the inclusion of CRMO into the same nosologic group as the SAPHO syndrome according to several authors.^[3,4]

The etiology of these diseases is still unknown. An association with infection by semipathogenic bacteria such

as *Propionibacterium acnes* has been suggested, but the role of these bacteria is discussed controversially.^[5,6] Furthermore, a part of coagulase-negative *Staphylococcus aureus* as well as *Haemophilus parainfluenzae* and *Actinomyces* were reported to be associated with SAPHO syndrome.^[7,8] Family-based observations and investigations of genetic variations gave rise to the hypothesis that genetic factors contribute to the development and course of the disease.^[9,10] Moreover, SAPHO syndrome shows a clear overlap with several inflammatory rheumatic diseases such as ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, enteropathic arthritis, reactive arthritis, and undifferentiated spondyloarthritis. In 13 to 52% of SAPHO cases, radiologic findings show sacroiliitis - as in typical ankylosing spondylitis.^[11] The genetic marker HLA-B27, however, is not clearly associated with SAPHO syndrome.^[12,13] Clinical symptoms of psoriatic arthritis are comparable with the features of SAPHO syndrome. In some cases, psoriasis vulgaris has developed after initial typical skin changes in patients with SAPHO syndrome. The skin manifestation of acne vulgaris is not typical of psoriatic arthritis, however, and the psoriatic-typical nail dystrophy has not been reported in SAPHO patients.

Although the classification of SAPHO syndrome exists as a distinct disease entity, the overlap and similarities with other rheumatic diseases formed the basis for trials investigating antirheumatic drugs that are the accepted standard for the treatment of psoriatic arthritis and other spondyloarthritides. Studies have been published with small numbers of patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs,^[14] steroids^[15,16] and immunosuppressive agents that showed only partial efficacy. Investigations of methotrexate and azathioprine yielded no convincing results.^[17,18] Several reports presenting promising results obtained with bisphosphonates^[19–21] or biologicals like TNF α -blockers,^[22,23] however, have recently been published. With regard to the possible link to an infectious etiology of SAPHO syndrome, several studies with small

numbers of patients treated with antibiotics reported contradictory results.[\[24.25\]](#) According to these studies, the antibiotic agent of azithromycin was suggested as the most promising agent for treatment of patients with SAPHO syndrome. We have therefore conducted a prospective interventional study to evaluate the efficacy of antibiotics in patients with SAPHO syndrome.