臨床報告

抜歯後疼痛を機に判明した SAPHO 症候群の 1 例

藤 原 敬 子 森 一 将
南 弘 子* 嶋 田 淳

A Case of the SAPHO Syndrome Which Became Clear Taking Advantage of Pain after Tooth Extravtion

KEIKO FUJIWARA, KAZUMASA MORI,
HIROKO MINAMI* AND JUN SHIMADA

Abstract : SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome) syndrome is a systemic disease consisting of unexplained pustular skin lesions and osteoarthritic lesions, and was reported by Chamot et al. in 1987. The present study reports a rare case of SAPHO syndrome in an adult male. A 42-year-old male outpatient came to the Department of Oral and Maxillofacial Surgery for a consultation with the chief complaint of persistent pain following extraction of the first premolar on the right side of the lower jaw. Computed tomography (CT) showed diffuse osteosclerosis with indistinct boundaries in the premolar region on the right side of the lower jaw. According to the results of MRI, a low signal area in this region was observed on T1-weighted images, while a high signal area was observed on T2-weighted images. Tc⁹⁹ scintigraphy revealed an increased accumulation in the right lower jaw, bilateral sternoclavicular joints, and finger/toe joints. The patient had a history of palmoplantar pustulosis and chest/joint pain. Blood tests indicated normal values for rheumatoid factors, anti-CCP antibodies, and antinuclear antibodies, whereas an increasing tendency in leukocytes and CRP levels was detected. SAPHO syndrome was strongly suspected, hence macrolide antibiotics (Clarith[®]) and NSAIDs were prescribed, resulting in improvement of the patient.

Key words : SAPHO syndrome (SAPHO 症候群), mandibular osteomyelitis (下顎骨骨髓炎), palmoplantar pustulosis (掌蹠膿疱症), post-extraction pain (抜歯後疼痛)

[Received Dec. 22, 2017]

緒 言

SAPHO 症候群 (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis and Osteitis Syndrome : 滑膜炎, 痤瘡, 膿疱症, 過骨症, 骨炎症候群) は膿疱性皮膚病変と骨関節病変からなる疾患である。皮膚および前胸部痛症状を呈することが多く, 歯科外来初診時に遭遇する機会は少ない。今回著者らは, 抜歯後疼痛を機に判明した SAPHO 症候群の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 : 48 歳, 男性。
初診 : 20XX 年 6 月。
主訴 : 抜歯後疼痛。
既往歴 : 高血圧。掌蹠膿疱症。金属, 食物, その他アレルギー既往なし。
家族歴 : 特記事項なし。
喫煙歴 : 2 年前, 掌蹠膿疱症症状悪化時に皮膚科担当医より禁煙指導を受け, 禁煙。現在も禁煙継続中。

明海大学歯学部病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学分野 1 (主任 : 嶋田 淳教授)

* くすの木病院歯科口腔外科 (主任 : 南 弘子先生)

Division of First Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Diagnostic and Therapeutic Sciences, Meikai University School of Dentistry (Chief: Prof. JUN SHIMADA) 1-1 Keyakidai, Sakadoshi, Saitama 350-0283, Japan.

* *Kusunoki Hospital (Chief: Dr. HIROKO MINAMI)*

飲酒歴：特記事項なし。

現病歴：2 年前に近在歯科医院で、下顎右側第一小白歯根尖性周囲炎の診断のもと抜歯術を施行。その後創部閉鎖も抜歯部周囲の拍動性疼痛訴えがあり、下歯槽神経麻痺の診断のもと、メコバラミン（メチコパール®）を処方された。一時症状は軽減したが、2014 年 5 月頃より再度激しい疼痛を生じたため、当科紹介来院となった。

現症：

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。20 年程前より掌蹠膿疱症を認め、皮膚科にて加療していた。2 年前より症状悪化、両手・足掌に複数の水疱および出血斑が見られるようになった（写真 1）。皮膚症状は軽快と憎悪を繰

り返しており、初診来院時は水疱、出血斑および同部疼痛を認めた。また 1 か月前より原因不明の前胸部疼痛および関節部疼痛の自覚を認めた。

口腔外所見：右側頬部に腫脹は認められず、Vincent 症状は見られなかった。

口腔内所見：下顎右側小白歯部歯肉に発赤、腫脹、排膿等は認めなかったが、同部の疼痛症状は著しかった（写真 2）。弓倉症状は見られなかった。

画像所見：パノラマ X 線写真では右側下顎骨内部には骨硬化像を認め、下顎管の走行は不鮮明であった（写真 3）。CT は下顎右側小白歯部に境界不明瞭な骨硬化像を認めた（写真 4）。MRI では T1 強調像で下顎右側小白歯部～下顎

写真 1 初診時手足所見
初診時、水疱や痂皮症状は著しく、足裏では一部出血斑を認める。

写真 2 初診時口腔内所見
下顎右側小白歯部に、発赤・腫脹・疼痛・排膿等の症状は認められない。

写真 3 パノラマ X 線写真
右側下顎骨内部には骨硬化像を認め、下顎管の走行は不鮮明である。

枝部に低信号域を, T2 強調像は高信号域を認めた (写真 5)。下顎骨内の炎症範囲の精査, 前胸部および関節部疼痛精査のため近在総合病院へ依頼し, 99mTc-MDP を撮影した。99mTc-MDP では右側下顎部・両側胸鎖関節, 手指・足趾に 99mTc の集積増加を認めた (写真 6)。

臨床検査所見: 白血球 $12,800/\mu\text{l}$, 血小板 $42.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 3.82mg/dl , リウマトイド因子 40 倍未満, 抗核抗体 / FA 40 倍未満, 抗 CCP 抗体定量 0.8U/ml , HLA-B27(−)。

臨床診断: SAPHO 症候群。

処置および経過: 初診時下顎右側小白歯部の持続性疼痛は著しく, 1 日 4 時間置きに NSAIDs を服用していたが, 疼痛の軽減が得られず, 症状の憎悪がみられた。しかし, 口腔外および口腔内に炎症所見は認められず, 抜歯部の創部は閉鎖し, 歯肉は正常粘膜色を呈していた。画像所見では, 全身関節部炎症および右側下顎骨骨髓炎を認め, 臨床検査所見では白血球 $12,800/\mu\text{l}$, 血小板 $42.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, CRP 3.82mg/dl , リウマトイド因子 40 倍未満, 抗核抗体 / FA 40 倍未満, 抗 CCP 抗体定量 0.8U/ml であった。また, SAPHO 症候群と関係を示唆されている HLA-B27 は検出されなかった。以上の結果より, SAPHO 症候群と診

断し, 全身の治療を開始した。掌蹠膿疱症については皮膚科に対診し, オロパタジン塩酸塩 (アレロック®) およびクロバタゾールプロピオン酸エステル (デルモベート軟膏) による加療を開始し, 両手・足掌の水疱および出血斑は軽減傾向を示した。前胸部痛および多関節痛については, リウマチ膠原病科に対診し, 活動性の関節炎症状に乏しく, リウマチやその他の膠原病が否定的であったため, 口腔外科および皮膚科の治療を優先, 経過観察処置を行うこととなった。当科では NSAIDs およびマクロライド系抗菌剤 (クラリス®) 400mg を処方し経過観察を行った。マクロライド系抗菌剤処方後 5 日目に下顎骨疼痛症状の軽減が認められ, 掌蹠膿疱症症状および前胸部痛症状も同時に軽減がみられた。しかし経過観察中 (薬物療法後 23 日目より) 陰茎部膿瘍が発症し, 他院にて入院加療となり, その間ニューキノロン系抗菌剤 (クラビット®) が長期処方されていた。退院後ニューキノロン系抗菌剤 (クラビット®) 投与中に当科来院時, 顎骨症状のやや憎悪を認めたが, 内科的加療を優先し, そのまま経過観察を施行していた。しかし, 15 日間の抗菌薬未投与期間を経て当科来院時, 右側下顎骨部疼痛症状および掌蹠膿疱症症状は憎悪傾向を示したため,

写真 4 CT 所見 (a: 矢状断面像, b: 水平断面像)
下顎右側小白歯部に境界不明瞭な骨硬化像を認める。

写真 5 MRI 所見
a: T1 強調像にて下顎右側小白歯部～下顎枝部に低信号域を認める。
b: T2 強調像にて下顎右側小白歯部～下顎支部に高信号域を認める。

写真 6 99mTc-MDP 所見
右側下顎骨・両側胸鎖関節、手指・足趾に 99mTc の集積増加を認める。

写真 7 マクロライド系抗菌剤（クラリス®）処方後の手足写真
掌蹠膿疱症症状は軽減し、疼痛は認められなかった。

再度当科にてマクロライド系抗菌剤（クラリス®）処方後経過観察を施行したところ、処方後数日で症状の軽減が認められた。初診より 1 年経過も現在顎骨疼痛、胸部痛および掌蹠膿疱症症状は（写真 7）ほぼ無症状であり、下顎部分床義歯の装着もなされ経過良好である（表 1）。

考 察

SAPHO 症候群の定義として Kahn ら³⁾ は、①慢性反復性多発性骨髄炎、②関節炎に合併した掌蹠膿疱症・膿疱性乾癬・重度の痤瘡、③無菌性骨炎に合併した掌蹠膿疱症・

膿疱性乾癬・尋常性乾癬・重度痤瘡のうち 1 つを有するものとし、感染性骨関節炎・感染性掌蹠膿疱症・掌蹠角化症・瀰漫性突発性骨肥厚症は除外するとしている。各々の病変は単独あるいは併発、単発あるいは多発し、同時に発症することもあれば時期が異なる事もあると報告されている^{2,4)}。発症年齢については、各年齢層で発生が報告されている。一方受診科については、小児科・整形外科・皮膚科・内科、呼吸器内科など様々な科の受診報告がされており、下顎骨病変を主訴に歯科を受診する例も報告されている^{2,4-8)}。本症候群の原因については、① *Propionibacterium*

表 1 治療計画表

acnes (P. acnes) 等の弱毒感染症の病巣感染が直接または反応性に関節炎を引き起こす説, ②自己免疫説, ③ HLA-B27 陽性例が多いことから HLA-B27 抗原関与説が挙げられているが, 未だ詳細な病因は不明である⁹⁻¹²⁾。治療法に関しては, NSAIDs^{2, 10, 14, 15)}, コルヒチン¹³⁾, 副腎皮質ステロイド^{10, 12, 15)}, メトトレキサート (MTX)^{12, 14)}, サラゾルスルファピリジン (スルファサラジン®)¹²⁾, 抗生物質^{2, 4, 12)}, インフリキシマブ (レミケード®)^{12, 15)}, ビスホスホネート製剤^{12, 13)} 等様々な報告がなされているが, 確立した治療法はいまだ報告されていない。さらに近年, ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 (BRONJ) に対して有効な治療手段として注目されているヒト副甲状腺ホルモン製剤 (テリパラチド®) により SAPHO 症候群関連下顎骨骨髓炎の改善も報告されている¹⁶⁾。また, Hayem らの検討では NSAIDs・副腎皮質ステロイド・MTX が比較的有效であるとしている¹⁴⁾。しかし一方で, 副腎皮質ステロイド投与後症状軽減もステロイド減量後休薬困難な報告や, ステロイド製剤で一過性に疼痛が著減し炎症反応も消失したが再発した症例, MTX 導入により炎症反応は軽減も疼痛コントロールがなされなかった報告もされている^{9, 12)}。近年では MTX 長期投与による MTX 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD) も報告され, 本疾患の治療薬に関しては多くの症例検討が必要と考えられた¹⁷⁻²⁰⁾。

自験例は臨床症状として右側下顎骨疼痛, 前胸部および全身関節痛, 既往歴より掌蹠膿疱症, 臨床検査所見として 99mTc-MDP で疼痛が生じている右側下顎骨および両側胸鎖関節, 掌蹠膿疱症が見られる両側手指・足趾に 99mTc

の集積増加が見られた。全身的骨関節炎症を認めたため, 強く SAPHO 症候群が疑われた。そのため NSAIDs およびマクロライド系抗菌剤 (クラリス®) を処方し経過観察を施行したところ, 処方後数日にて右側下顎骨疼痛, 前胸部痛緩和が見られた。また既往歴の掌蹠膿疱症症状の軽減も認められた。マクロライド系抗菌剤に関しては, 医科の分野で, 慢性扁桃腺炎の扁桃摘出術等の感染病巣に対する治療により骨関節病変の軽快が認められたとの報告もされており²¹⁾, 慢性病巣感染由来の免疫異常が SAPHO 症候群と何らかの関係があり, 自験例でもマクロライド系抗菌剤 (クラリス®) が著効をしめたのではないかと考えている。自験例では, マクロライド系抗生剤投与後, 約 1 年経過も症状はほぼ無症状であり, 下顎部分床義歯の装着もなされ経過良好である。現在は皮膚科・膠原病科と連携し, 臨床症状・臨床検査所見および画像検査等を総合し, 休薬時期等を検討中である。またマクロライド系抗生剤は近年, 従来のタンパク合成阻害作用による抗細菌作用の他に, ①抗炎症作用, ②気道分泌抑制作用があると報告されており, 慢性炎症に有効な治療薬と考えられている。またマクロライド系抗菌剤の抗炎症効果は, 好中球の遊走能や活性酸素産生の抑制作用・リンパ球の増殖や活性化の抑制作用・単球やマクロファージの分化促進作用・サイトカイン産生の抑制作用が関与していると報告されており^{4, 22-24)}, 本抗菌剤は, 掌蹠膿疱症等の皮膚疾患にも有効と報告されている (表 2)。掌蹠膿疱症の皮疹部において有効とされる機序については, IL-8 を抑制することで好中球遊走や活性化を抑制し皮疹が改善されたとしている。また, マクロライド系抗生

表 2 マクロライド系抗菌剤 (クラリス®) の作用機序

マクロライド系抗菌薬の作用効果	
①細菌に対する効果	・エラスチン分解酵素であるエラスターゼ産生抑制 ・バイオフィルムの破壊・形成抑制
②抗炎症効果(慢性炎症に対して)	・好中球遊走能や活性酸素産生の抑制 ・単球, マクロファージの分化促進 ・種々サイトカイン産生抑制
③気道分泌の抑制効果
SAPHO 症候群症状の無菌的慢性炎症に作用し、 症状改善に関与していると考ええる。

剤はステロイドやビスホスホネート製剤等で懸念される副作用が少ないことから、長期投与も可能とされている²⁴⁾。これらの報告より自験例のような細菌検査にて細菌検出されない SAPHO 症候群に発生する骨髓炎や全身性慢性炎症性病変を特徴とする疾患に対し、マクロライド系抗生剤が有効性を示したのではないかと考えた。さらにマクロライド系抗生剤については、新しい分野応用として免疫異常による慢性炎症性腸疾患である大腸クローン病や尋常性乾癬、ニキビ等の治療にも有効性があるとされ、マクロライド系抗生剤が細胞内シグナル伝達系にどのように作用しているのか、また分子標的等の研究が進められている²⁴⁾。今後マクロライド系抗生剤の抗炎症効果は難治性炎症疾患への臨床応用が期待されることからさらに多角的観点からの症例報告が必要であると考えた。

結 語

今回著者らは抜歯後疼痛を機に判明した SAPHO 症候群の 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

謝辞ならびに利益相反 本論文について利益相反はありません。

本論文の要旨は、第 69 回日本口腔科学会学術集会 (2015 年 5 月 13 ~ 15 日: 大阪) において発表した。

引用文献

- 1) Chamot, A.M., Benhamou, C.L., Kahn, M.F., et al.: Lesyndrome acne pustulose hyperostosis osteite (SAPHO). Reulats d'une enquete nationale: 85 observations. Rev Rhum Mal Osteoartic, 54 : 187-196, 1987.
- 2) 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, 42 : 33-45, 2002.
- 3) Kahn, M.F. and Khan, M.S.: The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol, 8 : 333-362, 1994.
- 4) 山本哲嗣, 山本知由, 梅村昌宏, 他: 掌蹠膿疱症との関連が

疑われた慢性下顎骨骨髓炎の 1 例. 愛院大歯誌, 48 : 93-98, 2010.

- 5) 大平明範, 星 秀樹, 佐藤泰生, 他: 掌蹠膿疱症を併発した慢性びまん性硬化性下顎骨骨髓炎の 1 例. 日口診誌, 17 : 90-95, 2004.
- 6) Muller-Richter, U.D., Roldan, J.C., Mortl, M., et al.: SAPHO syndrome with ankyloses of the temporomandibular joint. Int J Oral Maxillofac surg, 38 : 1335-1341, 2009.
- 7) Zemmann, W., Pau, M., Feichtinger, M., et al.: SAPHO Syndrome with affection of the mandible: diagnosis, Treatment, and review of literature. Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod, 111 : 190-195, 2011.
- 8) Sato, T., Indo, H., Agarie, R., et al.: Scintigraphic evaluation of chronic osteomyelitis of the mandible in SAPHO syndrome. Dentomaxillofac Radiology, 30 : 293-295, 2001.
- 9) 難波史代, 林 敏清, 石賀充典, 他: 著名な胸肋鎖骨肥厚症を認めた SAPHO 症候群の 1 例. 日呼吸誌, 48 : 810-814, 2010.
- 10) Bjorksten, B., Gustavson, K.H., Eriksson, B., et al.: Chronic Recurrent multifocal osteomyelitis and pustulosis palmoplantaris. J Pediatr, 932 : 227-231, 1978.
- 11) 富和清訓, 仲川喜之, 横田英史, 他: 経口ステロイド製剤が著効した SAPHO 症候群の 1 例. 中部整災誌, 55 : 569-570, 2012.
- 12) 植松美帆, 飛澤晋介, 長尾雅裕, 他: 硬膜・頭頂骨・側頭筋病変をきたした高度頭痛で発症した SAPHO 症候群の 1 例. 臨床神経学, 52 : 106-110, 2012.
- 13) Amital, H., Applbaum, Y.H., Aamar, S., et al.: SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. Rheumatology (Oxford), 43 : 658-661, 2004.
- 14) Hayem, G., Bouchaud-Chabot, A., Benali, K., et al.: SAPHO syndrome a long-term follow-up study of 120 cases. Semin Arthritis Rheum, 29 : 159-171, 1999.
- 15) Olivieri, I., Padula, A., Ciancio, G., et al.: Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. Ann Rheum Dis, 61 : 375-376, 2002.
- 16) 大西みちよ, 宮崎晃亘, 小林淳一, 他: テリパラチド投与による SAPHO 症候群の慢性硬化性下顎骨骨髓炎の治療経験. 日口外誌, 62 : 244-249, 2016.
- 17) 森 一将, 藤原敬子, 嶋田 淳: Methotrexate に起因したと考えられた難治性舌潰瘍の 1 例. 明海誌, 46 : 86-90, 2017.
- 18) Ellman, M.H., Hurwitz, H., Thomas, C., et al.: Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. J Rheumatol, 18 : 1741-1743, 1991.
- 19) 清水 崇, 手塚貴文, 伊藤和彦, 他: メトトレキサート関連リンパ増殖性肺疾患が疑われた 2 例. 日呼吸器誌, 3 : 245-250, 2014.
- 20) 鈴木真実子, 熊澤文雄, 鈴木哲男, 他: メトトレキサートの長期投与で発症したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の 1 例. 日呼吸器誌, 4 : 158-161, 2015.
- 21) 諸岡 聡, 弦本敏行, 近藤裕幸: SAPHO 症候群の 2 例. 整災誌, 52 : 707-711, 2003.
- 22) 吉井 尚, 濱本嘉彦, 村岡重忠, 他: びまん性硬化性下顎骨骨髓炎に対するマクロライド長期治療に関する臨床的研究—Roxithromycin 投与での長期観察例について—. 口科誌, 48 : 479-488, 1999.
- 23) 松永義孝, Bae S., 片山一郎: 掌蹠膿疱症に対するマクロライド療法の臨床応用と表皮角化細胞のケモカイン産生に与えるロキシシロマイシンの影響についての検討. 皮膚の科学, 1 : 46-49, 2002.
- 24) 砂塚敏明: マクロライド系の新作用と創薬. 日化学誌, 52 : 367-370, 2004.