

SAPHO症候群30例の臨床的特徴と血清サイトカイン値に基づくクラスター分析

田村誠朗<sup>\*1)</sup>, 吉川卓宏<sup>1)</sup>, 北島一宏<sup>2)</sup>, 古川哲也<sup>1)</sup>, 橋本哲平<sup>1)</sup>, 東直人<sup>1)</sup>, 山門亨一郎<sup>2)</sup>, 松井 聖<sup>1)</sup>

兵庫医科大学医学部 糖尿病内分泌・免疫内科学講座<sup>1)</sup>

兵庫医科大学医学部 放射線科<sup>2)</sup>

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1

Three Phenotypes of SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis) Syndrome: A Cluster Analysis Based on Clinical Features and Serum Cytokine Levels in 30 Patients

Masao TAMURA<sup>\*1)</sup>, Takahiro YOSHIKAWA<sup>1)</sup>, Kazuhiro KITAJIMA<sup>2)</sup>, Tetsuya FURUKAWA<sup>1)</sup>, Teppei HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Naoto AZUMA<sup>1)</sup>, Koichiro YAMAKADO<sup>2)</sup>, Kiyoshi MATSUI<sup>1)</sup>

School of Medicine, Department of Diabetes, Endocrinology and Clinical Immunology<sup>1)</sup>,

School of Medicine, Department of Radiology<sup>2)</sup>,

Hyogo Medical University, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, HYOGO 663-8501, JAPAN

Keywords:

Cluster Analysis, Cytokine, SAPHO Syndrome, Pustulotic Arthro-ostitis

## 要旨

### 目的

SAPHO症候群の病態は依然不明な点が多く、その病態とサイトカインの関連も統一した見解はない。しかし、IL-23/Th17軸のサイトカインがその病態に関わっていることが示唆されている。本研究では、SAPHO症候群患者30人の臨床的特徴と血清サイトカイン（インターロイキン（IL）-17、IL-22、IL-23、可溶性腫瘍壊死因子 $\alpha$ （sTNF $\alpha$ ）-I、sTNF $\alpha$ -II）濃度との関係をクラスター分析を用いて検討することを目的とした。

### 対象・方法

2014年から2018年にかけて、兵庫医科大学病院アレルギー・リウマチ内科で診察しているSAPHO症候群患者30名を対象に単施設でのレトロスペクティブな観察研究を行った。

### 結果

診断時の平均年齢は51.8歳であった。胸鎖関節炎は30例（100.0%）すべてに認められ、末梢性関節炎は11例（36.7%）に認められた。全例に非ステロイド性抗炎症薬が使用され、5例（16.7%）にメトトレキサート、4例（13.3%）にサラゾスルファピリジンが使用された。生物学的製剤は5例（16.7%）に使用された（アダリムマブ2例、セクキヌマブ1例、グセルクマブ2例）。IL-22値は体軸性関節炎と掌蹠膿疱症（PPP）の患者では上昇したが、末梢性関節炎や胸鎖骨過骨症の患者では上昇しなかった。PPP、関節炎の有無によるサイトカインの単変量解析を行った結果、PPPを有する症例はPPPを認めない症例と比較しIL-22値が高かった。

クラスター分析の結果、PPPを有する患者ではIL-22値とIL-23値が高く、関節炎を

有する患者ではsTNF  $\alpha$  R-I値とsTNF  $\alpha$  R-II値が高かった。

## 結論

SAPHO症候群は、IL-17と関連する前胸部病変を含めた骨病変、TNFと関連する関節炎、IL-23が関連するPPPとが不均一に存在する症候群と考えられる。

## Abstract

### Objectives

The pathogenesis of SAPHO syndrome remains unclear, and there is no unified view on the relationship between its pathogenesis and cytokines. However, it is suggested that cytokines of the IL-23/Th17 axis are involved in its pathogenesis. The purpose of this study was to investigate the relationship between clinical characteristics and serum cytokine (interleukin (IL)-17, IL-22, IL-23, soluble tumor necrosis factor alpha (sTNF $\alpha$ )-I and sTNF $\alpha$ -II) concentrations in 30 patients with SAPHO syndrome using cluster analysis.

### Methods

A single-center retrospective observational study was conducted on 30 patients with SAPHO syndrome seen at the Department of Allergology and Rheumatology, Hyogo Medical University Hospital between 2014 and 2018.

### Results

The mean age at diagnosis was 51.8 years. Sternoclavicular arthritis was present in all 30 patients (100.0%) and peripheral arthritis in 11 patients (36.7%). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs were used in all patients, methotrexate in 5 (16.7%) and salazosulfapyridine in 4 (13.3%). Biologics were used in 5 patients (16.7%) (2 adalimumab, 1 secukinumab, and 2 guselkumab); IL-22 levels were elevated in patients with somatic arthritis and palmoplantar pustulosis (PPP) but not in those with peripheral arthritis or sternoclavicular hyperostosis. Univariate analysis of cytokines by presence of PPP and

arthritis showed that IL-22 levels were higher in patients with PPP than in those without PPP. Cluster analysis revealed higher levels of IL-22 and IL-23 in patients with PPP and higher levels of sTNF $\alpha$ R-I and sTNF $\alpha$ R-II in patients with arthritis.

## Conclusions

The SAPHO syndrome is considered to be a heterogeneous complex of bone lesions, including prothoracic lesions associated with IL-17, arthritis associated with TNF, and PPP associated with IL-23.

## 緒言

滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨過形成、骨炎 (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis : SAPHO) 症候群は、皮膚症状と筋骨格系症状を特徴とするまれな疾患群である<sup>1)</sup>。SAPHO症候群の概念は、1987年にChamotらによって初めて報告され<sup>2)</sup>、その後1994年にKahnらによって診断基準が提唱された<sup>3)</sup>。最もよく罹患する骨格部位は、胸鎖関節を含む前胸壁 (anterior chest wall : ACW) であるが、脊椎や仙腸関節も罹患することがある<sup>4,5)</sup>。SAPHO症候群患者では脊椎関節症の症状が報告されているが、ヒト白血球抗原B27との明確な関連性がないため、この病態は脊椎関節症には分類されない<sup>6)</sup>。SAPHO症候群に関連する一般的な皮膚症状には、掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis : PPP) とざ瘡がある。PPPは、日本におけるSAPHO症候群の皮膚症状の大部分を占める<sup>7)</sup>。SAPHO症候群にはいくつかの治療法があるが、現在のところ、利用可能な治療アルゴリズムはない。さらに、SAPHO症候群の病因、発症機序は明らかにはなっていない。SAPHO症候群の予後は良好である

が、疾患の悪化に伴う身体的ストレスがQOLに及ぼす影響は、依然として大きな問題である<sup>8)</sup>。腫瘍壊死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、インターロイキン (IL) -17、IL-23阻害剤がSAPHO症候群に有効であることが報告されており<sup>9)</sup>、さらにこれらのサイトカインが病態に関連している可能性が示唆されている。そこで本研究では、可溶性TNF- $\alpha$  受容体 (sTNF $\alpha$ R) -I/II、IL-17、IL-22、IL-23のサイトカインと、SAPHO症候群の主症状である前胸部病変、PPP、関節炎との関連を明らかにすることを目的とした。

## 材料と方法

### 患者

本研究は、1964年のヘルシンキ宣言およびその後の改正の原則またはそれに準ずる倫理基準に従って実施し、兵庫医科大学倫理審査委員会の承認を得た（承認番号202401-056）。2014年から2018年にかけて、兵庫医科大学病院アレルギー・リウマチ内科において、SAPHO症候群患者30例を対象とした単施設後方視的観察研究を実施した。ホームページで公開し、異議申し立てのない患者を組み入れた。

### 診断基準

SAPHO症候群は、Benhamouらによって確立された基準に基づいて診断した<sup>10)</sup>。

皮疹は皮膚科専門医が診断した。

### 検体採取時期

全例治療前に検体を採取した。

## 疾患活動性の評価

視覚的アナログスケール（VAS）疼痛スコア（0～100mm）を用いてSAPHO症候群患者の疼痛を評価し、疾患活動性を評価した。全疾患活動性は、強直性脊椎炎疾患活動性スコア（ASDAS）を用いて評価し、以下の式で算出した：

$(0.121 \times \text{背部痛の重症度}) + (0.058 \times \text{朝のこわばりの持続時間}) + (0.110 \times \text{患者全般評価}) + (0.073) \times \text{末梢の関節痛/腫脹の程度} + (0.579 \times \ln(\text{C反応性蛋白[CRP]} + 1))^{11}$ 。

## 臨床的特徴と検査所見

SAPHO症候群患者の臨床的特徴は、診療録から入手し、年齢、性別、罹病期間、喫煙習慣、関節痛の部位、皮膚症状、抗核抗体（ANA）、関節リウマチ因子（RF）、抗シトルリン化ペプチド抗体、赤血球沈降速度（ESR）、CRP、治療法、VAS疼痛スコア、ASDASスコアを用いた。

## 骨シンチグラフィ検査

$^{99m}\text{Tc}$ -ヒドロキシメチレンジホスホネート（ $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP）の静脈内投与後、骨シンチグラフィを行った。

## 画像解析

$^{99m}\text{Tc}$ -HMDP骨シンチグラフィの結果は、2名の検査者（核医学専門医1名と医師1名）が臨床データと盲検化した状態で以下の解剖学的部位を検査した：顔面骨、肩甲骨、心膜骨（鎖骨、肋骨、胸骨）、脊椎、膝関節、肘関節、仙腸関節、足関節、骨盤、末梢関節。関節炎は、骨シンチグラフィ所見と身体診察の組み合わせに基

づいて診断された。

## サイトカインレベル

SAPHO 症候群患者の血清 IL-17、IL-22、IL-23、sTNF  $\alpha$  R-I、sTNF  $\alpha$  R-II レベルを、Human Quantikine Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit (R&D Systems) を用いて測定し、2つのサンプルを平均して分析した。各サイトカインの値は平均値  $\pm$  標準偏差 (pg/mL) で表され、TNF  $\alpha$  R-II/I比も算出された。本研究では、TNF  $\alpha$  値の代わりにsTNF  $\alpha$  R-IおよびII値を測定した。sTNF  $\alpha$  R-IおよびII値の測定には、TNF  $\alpha$  値の測定よりもいくつかの利点がある。TNF  $\alpha$  は血漿から速やかに排出され、しばしば検出されないが、sTNF  $\alpha$  R-IおよびIIは血清中で非常に安定である<sup>12)</sup>。さらに、血清中のsTNF  $\alpha$  R-IおよびII値は、TNF  $\alpha$  値とよく相関している<sup>13,14)</sup>。

## 統計分析

SAPHO症候群の血清サイトカイン(sTNF  $\alpha$  R-I/II、IL-17、IL-22、IL-23)と臨床症状である前胸部病変、PPP、関節炎との関連を評価するためにWardの手法による階層クラスタ分析を行った結果、本研究に登録されたSAPHO症候群患者は3群に分類された。3群間で、二項変数はFisher検定を用いて比較し、連続変数はKruskal-Wallis検定を用いて比較した。群間解析にはEZR 1.41統計解析ソフト<sup>15)</sup>を、階層クラスタ解析にはJMP®ソフトウェアバージョン14 (SAS Institute) を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

## 結果

### 臨床所見（表1）

SAPHO症候群患者の臨床的特徴を表1にまとめた。年齢中央値は発症時45.6歳、診断時51.8歳であった。発症から診断までの期間の中央値は6.2年であった。全調査対象者のうち、20人（66.7%）が女性で、24人（80.0%）が喫煙者であった。

### 痛みの部位（表1）

30例（100.0%）すべてで前胸部が、11例（36.7%）では末梢骨格が疼痛部位であった。頸部痛や腰仙部痛は観察されなかった。

### 皮膚症状（表1）

治療前の皮膚病変は23名（76.7%）に認められ、そのうち22例はPPP、1例は重症ざ瘡であった。

### 検査所見（表1）

1例（3.3%）がANA陽性、3例（10%）がRF陽性であった。全例で抗シトルリン化ペプチド抗体は陰性であった。

### 99mTc-HMDP骨シンチグラフィ（図1）

99mTc-HMDP骨シンチグラフィは29例（96.7%）に施行された。集積部位は、顔面骨9例（31.0%）、肩甲骨9例（31.0%）、前胸部（鎖骨、肋骨、胸骨）27例（93.1%）、脊椎9例（31.0%）、膝関節5例（17.2%）、肘関節2例（6.9%）、仙腸関節7例（24.1%）、足関節7例（24.1%）、骨盤2例（6.9%）、末梢関節2例

(6.9%)であった。

#### 治療（表1）

非ステロイド性抗炎症薬は全例（100%）に処方された。プレドニゾロン10例（33.3%）、メトトレキサート5例（16.7%）、サラゾスルファピリジン4例（13.3%）、ビタミンB7 5例（16.7%）、ビスホスホネート6例（20%）、生物学的製剤5例（16.7%；アダリムマブ2例、セクキヌマブ1例、グセルクマブ2例）。扁桃摘出術をした症例は4例であった。

#### 疾患活動性とサイトカイン（表2）

治療前のESR中央値は20.5mm/h、CRP中央値は0.3mg/dL、VAS疼痛スコア中央値は20mmであった。ASDASの中央値は1.75で、1.3未満が6人（20%）、1.3～2.1未満が12人（40%）、2.1～3.5未満が11人（36.7%）、3.5以上が1人（3.3%）であった。血清sTNF $\alpha$ R-I値（中央値）は1,142pg/mL、sTNF $\alpha$ R-II値は1,687pg/mL、IL-17値は8.48pg/mL、IL-23値は25.2pg/mL、IL-22値は9.8pg/mLであった。

#### PPP、関節炎の有無によるサイトカインの単変量解析（表3）

PPP、関節炎の有無によるサイトカインの単変量解析を行った結果、PPPを有する症例はPPPを認めない症例と比較しIL-22値が高かった。

#### 群間のクラスター解析（表4）

群間のクラスター解析を行った。クラスター分析データに基づいて導き出された3つの患者群のうち、グループ1は他のグループよりも前胸部病変の頻度が高く、グループ2とグループ3の患者はすべてPPPを有していた。第2群の患者の約50%は、前胸

部病変の症状があったが、関節炎はなかった。グループ3では、全例に関節炎とPPPがみられた。患者背景や治療内容にグループ間で有意差はなかった。グループ1を前胸部病変優位/PPP-、グループ2を関節炎-/PPP+、グループ3を関節炎+PPP+とした。

#### 各群間のサイトカインレベルの比較

TNF  $\alpha$  R-I、TNF  $\alpha$  R-II、IL-17、IL-23、TNF  $\alpha$  R-II/I比は3グループ間で有意差はなかったが、IL-22はグループ1(前胸部病変優位/PPP-)とグループ3(関節炎+PPP+)の間に有意差があった(表5)。

#### 考察

矢部らおよび奥野らによるSAPHO症候群の日本の報告<sup>16,17)</sup>では、中高年での発症が多かったのに対し、Hayemらによるヨーロッパの報告<sup>18)</sup>では、若年での発症が多かった。Hayemらの研究では、120人中101人(84.2%)に皮膚病変がみられ、66人(55.0%)にPPP、30人(25.0%)に重症ざ瘡がみられたと報告している<sup>18)</sup>。矢部らと奥野らの報告を合わせると、78例中57例(73.1%)に皮膚病変があった。このうち40人(70.1%)がPPPで、7人(12.2%)が重症ざ瘡であった。Caoら<sup>19)</sup>は、中国における研究集団の354人の患者のうち335人(94.6%)に皮膚病変があり、そのうち308人(91.9%)にPPP、48人(14.3%)に重症ざ瘡があったと報告している。したがって、PPPはアジア人のSAPHO症候群患者に最も多くみられる皮膚病変であると考えられる。

本研究では、23名(76.7%)に皮膚病変がみられ、そのうち22名にPPP、1名に重症ざ瘡がみられた。日本におけるSAPHO症候群の報告では、掌蹠囊胞症性関節骨炎(PAO)の報告が多い。ACWは本研究の患者で最も頻度の高い罹患部位であり、ACWの

病変は日本<sup>17)</sup>とヨーロッパ<sup>5)</sup>の報告で共通してみられた。本研究では、29例

(96.7%)が骨シンチグラフィを受けた。SAPHO症候群患者の骨シンチグラフィでは、ACWへの集積が最も高く、既存報告<sup>16)</sup>と一致した。脊椎、仙腸関節、末梢関節でも有意な集積が認められた。

骨シンチグラフィは、SAPHO症候群の骨病変の早期診断検査として高感度で正確であることが報告されている<sup>20,21)</sup>。また、骨病変と関節病変を同時に評価できるという利点があり、臨床的に潜在的に存在する病変の早期発見に役立つ<sup>22)</sup>。しかし、放射線被曝を伴う検査であること、生理学的変化と病理学的変化の鑑別が困難な場合があることに注意が必要である<sup>18)</sup>。

本研究では、クラスター解析により、関節炎、TNF、PPP、IL-22/IL-23、前胸部病変、IL-17がすべて関連していることが示唆された。SAPHO症候群の関節炎とPPPを有する群（3群）は、他の2群に比べて血清sTNF $\alpha$ R-I値が高い傾向を示し、関節炎の頻度が少ない群（1群、2群）は血清sTNF $\alpha$ R-I値が低いことがわかった。

SAPHO症候群におけるTNF阻害薬の治療効果をプラセボと比較した研究はまだないが、その有効性は報告されている<sup>23)</sup>。これらの報告では、SAPHO症候群の関節症状を有する45人の患者のうち、42人（93.3%）がTNF阻害薬に治療効果を示した。この研究で示唆されたように、SAPHO症候群の関節炎とTNF $\alpha$ には密接な関係があるようである。

PPP患者は健常人と比較しIL-22の血中濃度が増加していることは報告されているが<sup>24)</sup>、本研究においても、PPP、関節炎の有無によるサイトカインの単変量解析を行った結果、PPPを有する症例はPPPを認め症例と比較しIL-22値が高かった。

Daoussisらは以前、IL-17がSAPHO症候群の滑膜炎、骨炎、骨過形成の鍵となるサ

イトカインであることを提唱し<sup>9)</sup>、AssmannらはIL-17阻害薬であるsecukinumabが変形性関節症症状の治療に有効であることを報告している<sup>23)</sup>。これらの研究結果は、SAPHO症候群の前胸部病変とIL-17レベルとの間に強い関係があることを裏付けている。本研究でも有意差はみられなかったものの、前胸部病変を特徴とするグループ1(前胸部病変優位/PPP-)は他のグループに比べてIL-17値が高い傾向を示した。我々の研究でPPPを特徴とするグループ2(関節炎-/PPP+)とグループ3(関節炎+ PPP+)は、グループ1(前胸部病変優位, PPP-)に比べて血清IL-22, 23値が高い傾向を示して、IL-23がPPPの発症に関与しているという報告<sup>25)</sup>に支持的な結果であった。IL-23はTh17細胞を刺激してIL-22を産生させることがわかっており<sup>26)</sup>、IL-23が高値であるとIL-22が上昇する可能性が考えられた。

さらに、IL-23阻害剤グセルクマブがPPPに有効であることが報告されている<sup>27)</sup>。SAPHO症候群は、IL-17と骨病変、TNFと関節炎、IL-23とPPPが関連していると考えられる。以前に無作為化試験で評価された唯一の治療法は、PAO/PPPに対するグセルクマブであった。グセルクマブはPPPには有効であるが、関節症状の治療には十分ではない。さらなる研究が必要であるが、SAPHO症候群の個々の症状に合わせた抗サイトカイン療法の使用は、SAPHO症候群の疾患活動性を十分に改善する方法の可能性はある。

今回の研究は、疾患活動性とTNF、IL-17、IL-23らのサイトカインとの関連性について十分な報告がないSAPHO症候群について報告したものである。治療に伴うTNFの変化は依然として不明であるが、体軸性関節炎における治療反応後のIL-17の減少は報告されている<sup>28)</sup>。しかし、CRPは脊椎関節炎における活動性指標の1つであり、疾患活動性指標との正の相関、治療反応後のCRP値の低下、CRP値の高値はさらなる障

害を予測することが多くの研究で確認されている<sup>28)</sup>。

この研究の限界は、SAPHO症候群における関節炎とTNF、PPPとIL-22、IL-23、または前胸部病変とIL-17の関連性を明確にする結果は得られなかったことである。しかし、各サイトカインを抑制する治療は各病態に有効であり、クラスター解析はこれらの所見を支持した。

## 謝辞

実験助手の北野幸恵氏に深謝する。

## 利益相反の開示

松井聖は中外製薬株式会社および旭化成ファーマ株式会社から研究助成金を受領しているが、他のすべての著者は申告すべき利益相反はない。

## 文献

1. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:254–265.
2. Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, Beraneck L, Kaplan G, Prost A. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187–196. [In French.]
3. Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:333–362.
4. Toussirot E, Dupond JL, Wendling D. Spondylodiscitis in SAPHO syndrome. A series of eight cases. *Ann Rheum Dis* 1997;56:52–58.
5. Sallés M, Olivé A, Perez-Andres R, Holgado S, Mateo L, Riera E, et al. The SAPHO

- syndrome: a clinical and imaging study. *Clin Rheumatol* 2011;30:245–249.
6. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. *J Child Orthop* 2015;9:19–27.
  7. Furer V, Kishimoto M, Tsuji S, Taniguchi Y, Ishihara Y, Tomita T, et al. The diagnosis and treatment of adult patients with SAPHO syndrome: controversies revealed in a multidisciplinary international survey of physicians. *Rheumatol Ther* 2020;7:883–891.
  8. Witt M, Meier J, Hammitzsch A, Proft F, Schulze-Koops H, Grunke M. Disease burden, disease manifestations and current treatment regimen of the SAPHO syndrome in Germany: results from a nationwide patient survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:745–750.
  9. Daoussis D, Konstantopoulou G, Kraniotis P, Sakkas L, Liossis SN. Biologics in SAPHO syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:618–625.
  10. Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies? *Clin Exp Rheumatol* 1988;6:109–112.
  11. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18–24.
  12. Engelberts I, Möller A, Schoen GJ, van der Linden CJ, Burman WA. Evaluation of measurement of human TNF in plasma by ELISA. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10:69–76.
  13. Aukrust P, Liabakk NB, Müller F, Lien E, Espevik T, Frøland SS. Serum levels of tumour necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type I infection. Correlations to clinical immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis* 1994;169:420–424.
  14. Zangerle R, Gallati H, Sarcletti M, Wachter H, Fuchs D. Tumor necrosis factor  $\alpha$

- and soluble tumour necrosis factor receptors in individuals with human immunodeficiency virus infection. *Immunol Lett* 1994;41:229–234.
15. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ R' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452–458.
  16. Yabe H, Ohshima H, Takano Y, Koyanagi T, Usui H, Nojiri K, et al. Mucosal lesions may be a minor complication of SAPHO syndrome: a study of 11 Japanese patients with SAPHO syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:1277–1283.
  17. Okuno H, Watanuki M, Kuwahara Y, Sekiguchi A, Mori Y, Hitachi S, et al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 2018;28:703–708.
  18. Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:159–171.
  19. Cao Y, Li C, Xu W, Wu X, Sun X, Zhang W, et al. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: a single center study of a cohort of 354 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:990–996.
  20. Martínez Gimeno E, Yano Asso C, Bonilla Arjona A, González Díaz A, Gómez Rodríguez Bethencourt MA, Díaz Ramírez A, et al. SAPHO syndrome. Scintigraphic and radiologic findings. *Rev Esp Med Nucl* 2000;19:491–494.
  21. Quirico Rodríguez M, Casáns Tormo I, Redal Peña MC, López Castillo V. The importance of bone scintigraphy in the diagnosis of SAPHO syndrome. *Rev Esp Med Nucl* 2010;29:127–130. [In Spanish.]
  22. Carr F. The 'hidden' SAPHO syndrome. *BMJ Case Rep* 2014;2014:bcr2013201665.
  23. Assmann G, Tajali A, Bamberger S, Pfreundschuh M, Schormann C, Neumann F. AB0039 reduction of TH17+ lymphocytes in part of SAPHO patients on treatment

with secukinumab. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1060–1061.

24. Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol* 2011 Oct;20(10):845-7.
25. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2175–2183.
26. Fitch E, Harper E, Skorcheva I et al. *Curr Rheumatol Rep* 2007 : 9: 461-467.
27. Yamamoto T, Fukuda K, Morita A, Kimura T, Morishima H, Goto R, et al. Efficacy of guselkumab in a subpopulation with pustulotic arthro-osteitis through week 52: an exploratory analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34:2318–2329.
28. Lorenzin M, Ometto F, Ortolan A, Felicetti M, Favero M, Doria A, et al. An update on serum biomarkers to assess axial spondyloarthritis and to guide treatment decision. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720X20934277.

表1.SAPHO症候群患者30人の臨床的特徴

特徴	n=30
発症年齢の中央値（歳）	45.6
診断時の年齢中央値（歳）	51.8
女性(%)	20 (66.6)
喫煙者, n (%)	24 (80.0)
<b>臨床的特徴、患者数、n(%)。</b>	
前胸部痛	30 (100.0)
頸部痛	0 (0.0)
腰仙部痛	0 (0.0)
末梢関節痛	11 (36.7)
<b>皮膚症状、患者数、n (%)。</b>	
なし	7 (23.3)
掌蹠膿疱症	22 (73.3)
化膿性汗腺炎	0 (0.0)
重度のにきび	1 (3.3)
<b>臨床検査、n (%)。</b>	

ANA陽性	1 (3.3)
RF陽性	3 (10.0)
抗CCP抗体陽性	0 (0.0)
CRP、中央値	0.3
<b>治療</b>	
非ステロイド性抗炎症薬	30 (100.0)
プレドニゾロン	10 (33.3)
メトトレキサート	5 (16.7)
サラゾスルファピリジン	4 (13.3)
ビタミンB7	5 (16.7)
ビスホスホネート	6 (20.0)
生物学的製剤	5 (16.7)
扁桃摘出術	4 (13.3)

---

ANA、抗核抗体；RF、関節リウマチ因子；抗CCP抗体、抗シトルリン化ペプチド抗体；CRP、C反応性蛋白；NSAIDs、非ステロイド性抗炎症薬。

表2.治療前のベースライン活動および血清IL-17、IL-22、IL-23、TNF  $\alpha$  R- I、

TNF  $\alpha$  R- II レベル (ng/L、中央値 [IQR])

CRP、mg/dL	中央値[IQR]	0.30 [0.11-0.93]
ESR、mm/h	中央値[IQR]	20.5 [11.8-35.5]
疼痛VAS、mm	中央値[IQR]	20 [10-40]
ASDAS	中央値[IQR]	1.75 [1.33-2.60]
TNF $\alpha$ R-I、pg/mL	中央値[IQR]	1142.0 [829.5-1951.8]
TNF $\alpha$ R-II、pg/mL	中央値[IQR]	1687.0 [1273.0-2210.0]
TNF $\alpha$ R-II/I比	中央値[IQR]	1.51 [1.17-2.08]
IL-17、pg/mL	中央値[IQR]	8.48 [6.70-9.65]
IL-23、pg/mL	中央値[IQR]	25.2 [24.0-27.3]
IL-22、pg/mL	中央値[IQR]	9.8 [7.6-13.5]

IQR、四分位範囲；CRP、C反応性蛋白；ESR、赤血球沈降速度；VAS、視覚的アナログスケール；ASDAS、強直性脊椎炎疾患活動性スコア；TNF、腫瘍壊死因子；IL、インターロイキン。

表3. PPP、関節炎の有無によるサイトカインの単変量解析

		PPP +	PPP -	<i>p</i> Value
pre TNFR-I	median [IQR]	1208.5 [875.5- 1824.8]	1042.0 [873.8- 2159.8]	0.82
pre TNFR-II	median [IQR]	1813.0 [1425.5- 2326.5]	1476.5 [1169.8- 1813.3]	0.437
pre TNFR-II/I ratio	median [IQR]	1.48 [1.16-1.91]	1.90 [1.30-2.18]	0.537
IL-17	median [IQR]	8.13 [6.63-9.29]	9.14 [7.26-11.14]	0.386
IL-6	median [IQR]	1.18 [0.81-6.53]	4.55 [0.83-23.58]	0.548
IL-23	median [IQR]	25.60 [24.38- 27.05]	22.80 [22.25- 27.75]	0.344
IL-22	median [IQR]	11.60 [8.55-17.75]	7.50 [7.38-8.40]	0.009 2
		関節炎 +	関節炎 -	<i>p</i> Value
pre TNFR-I	median	1395.5 [816.8-	1086.5 [1011.3-	0.977

	[IQR]	1975.3]	1260.8]	
<b>pre TNFR-II</b>	median [IQR]	1973.0 [1550.5- 2384.8]	1658.0 [1270.5- 2042.0]	0.397
<b>pre TNFR-II/I ratio</b>	median [IQR]	1.51 [1.29-2.00]	1.45 [1.16-2.05]	0.841
<b>IL-17</b>	median [IQR]	7.09 [6.76-8.63]	9.18 [6.97-10.43]	0.292
<b>IL-6</b>	median [IQR]	3.74 [1.16-18.15]	0.90 [0.30-7.30]	0.234
<b>IL-23</b>	median [IQR]	26.20 [25.45- 27.35]	24.55 [23.75- 26.78]	0.204
<b>IL-22</b>	median [IQR]	8.70 [7.60-13.00]	10.20 [7.65-13.55]	1

表4.3群の患者の特徴

		グループ1	グループ2	グループ3	
	前胸部病変優位	関節炎-	関節炎+	関節炎+	p値
	PPP-	PPP+	PPP+		
		n=8	n=13	n=9	
胸鎖骨過骨症(%)		6 (75.0)	7 (53.8)	2 (22.2)	0.0869
PPP (%)		0 (0)	13 (100)	9 (100)	<0.0000002 <sup>ab</sup>
関節炎(%)		2 (25.0)	0 (0)	9 (100)	<0.0000006 <sup>bc</sup>
発症年齢 (年)	中央値 [IQR]	44.0 [38.8-51.3]	50.0 [45.0-55.0]	49.0 [30.0-52.0]	0.5618
診断時の年齢 (歳)	中央値 [IQR]	47.5 [45.0-60.8]	55.0 [46.0-62.0]	52.0 [49.0-58.0]	0.7599
女性(%)		4 (50.0)	8 (61.5)	7 (77.8)	0.5

喫煙歴(%)	5 (62.5)	11 (84.6)	8 (88.9)	0.433
非ステロイド性抗炎症薬使用(%)	4 (50.0)	7 (53.8)	5 (55.6)	1
サラゾスルファピリジンの使用(%)	1 (12.5)	1 (7.7)	2 (22.2)	0.795
メトトレキサート使用(%)	2 (25.0)	0	3 (33.3)	0.0703
プレドニゾン使用(%)	3 (37.5)	3 (23.1)	2 (22.2)	0.762
生物学的製剤の使用(%)	0	2 (15.4)	3 (33.3)	0.227

IQRは四分位範囲、PPPは掌蹠膿疱症、NSAIDは非ステロイド性抗炎症薬。\*、<sup>a</sup>、<sup>b</sup>、<sup>c</sup>は、以下のように群間に有意差があることを示す：aは第1群対第2群、bは第1群対第3群、cは第2群対第3群。

表5.3群の患者における治療前のサイトカイン値

		グループ1	グループ2	グループ3	
		前胸部病変優位	関節炎-	関節炎+	<i>p</i> 値
		PPP-	PPP+	PPP+	
		n=8	n=13	n=9	
TNF $\alpha$ R- I, pg/mL	中央値 [IQR	1042.0	1072.0	1709.5	0.495
	]	[873.8-2159.8]	[875.5-1220.8]	[1187.3-2039.5]	
TNF $\alpha$ R- II, pg/mL	中央値 [IQR	1476.5	1658.0	2150.0	0.3584
	]	[1169.8-1813.3]	[1330.5-2042.0]	[1725.5-2547.0]	
TNF $\alpha$ R-II/I 比	中央値 [IQR	1.90	1.45	1.48	0.727
	]	[1.30-2.18]	[1.16-2.05]	[1.15-1.54]	
IL-17、pg/mL	中央値 [IQR	9.14	8.95	7.09	0.5774
	]	[7.26-11.14]	[6.97-9.97]	[6.60-8.40]	
IL-23、pg/mL	中央値 [IQR	22.8	24.9	26.2	0.5
	]	[22.3-27.8]	[24.1-26.3]	[25.5-27.4]	

---

IL-22、 pg/mL	中央値 [IQR ]	7.50 [7.38-8.40]	11.8 [9.40-18.90]	11.4 [8.20-13.70]	0.0316 <sup>b</sup>
--------------	------------	------------------	-------------------	-------------------	---------------------

---

TNFは腫瘍壊死因子、ILはインターロイキン。<sup>\*b</sup> は第1群と第3群の間に有意差があることを示す。

---

図1. <sup>99m</sup>Tc-HMDP骨シンチグラフィ所見

