

化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・ アクネ症候群

Pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome

PSTPIP1(CD2BP1)の機能獲得型変異による常染色体優性遺伝を示す自己炎症性疾患。

主として3歳以下に化膿性無菌性関節炎として発症し、思春期以降に壊疽性膿皮症、囊腫性ざ瘡（膿疱が目立ちしこりを形成するざ瘡）を呈するが、周期性発熱を呈さない。

生命予後は比較的良好であるが、様々な合併症が報告されている。

血液・リンパ系：

脾腫、溶血性貧血、血小板減少、アレルギー

腎・内分泌系：

糸球体腎炎、糖尿病

その他：

非特異的肝炎、炎症性腸疾患、ブドウ膜炎、学習障害

PAPA症候群診断フローチャート

臨床的疑い例

1. 3歳以下から発症する反復性化膿性無菌性関節炎
(多or少関節、対称or非対称)*
 2. 思春期前後よりの壊疽性膿皮症、重症膿腫性ざ瘡**
 3. 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴(但し、孤発例も存在する)
- * 関節炎は外傷により惹起されることがある
** 初期にワクチン接種などの際に注射部位に膿疱ができる過敏反応(pathergy)も参考となる。

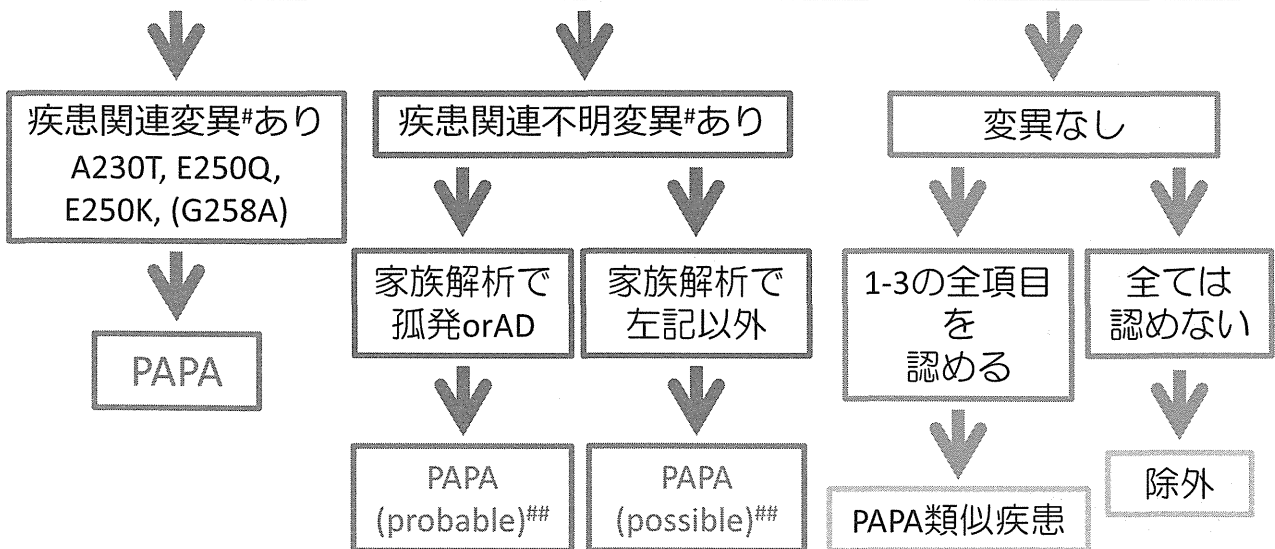
参考検査所見：

特徴的なものはないが、CRP高値、血中IL-1 β の軽度上昇、血中好中球酵素(エラスターゼ、MPOなど)の上昇を認める。TNF α は正常とされる。

鑑別診断：Behcet病、壊疽性膿皮症(IBC、SLE、Lymphomaなどを合併しpathergyを呈する)



PSTPIP1遺伝子解析



#疾患関連変異とは疾患関連性が確定された変異をさす。

#遺伝子変異の疾患関連性に関しては専門家に相談する。

##今後、PSTPIP1の機能異常を検証する検査の立ち上げが必要。

PAPA症候群の治療

全身的治療

1. 効果が報告されている

NSAID

ステロイド

Methotrexate

Calcineurin inhibitor (Tacrolimus, Cyclosporine)

TNF阻害薬 (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)

IL-1阻害薬 (Anakinra)

Isotretinoin (Accutane)

2. 効果（経験的：論文なし）

（1 無効例で試みる価値あり）

Dapsone (diamino-diphenyl sulfone)

Etretinate

Vitamin A

3. 試みられているが無効

Thalidomide

Colchicine

局所治療

難治性ざ瘡や壊疽性膿皮症に対する治療
（皮膚科紹介）

PFAPA症候群

(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; 周期性発熱, アフタ性口内炎, 咽頭炎, 頸部リンパ節炎症候群)

【概念】

- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎を主症状とする発熱発作を繰り返す。
- ・周期性発熱症候群のなかで最も頻度が高い。

【遺伝性】

- ・非遺伝性とされるが、家族歴の存在など遺伝性を示唆する報告もある。

【病態】

- ・明らかな病態は今のところ不明であるが、サイトカインの調節異常が示唆されている。

【症状】

- ・多くは5歳以前に発症する。
- ・3～6日程度の発熱発作を3～8週間ごとに規則的に繰り返す。
- ・アフタ性口内炎、咽頭炎、頸部リンパ節炎のうち少なくとも一つ以上の症状を伴う。
- ・発作間欠期は無症状である。

【検査】

- ・発熱時に炎症反応の上昇がみられ、発作間欠期には正常化する。
- ・発熱時に血清(血漿)プロカルシトニン値はほとんど上昇しない。

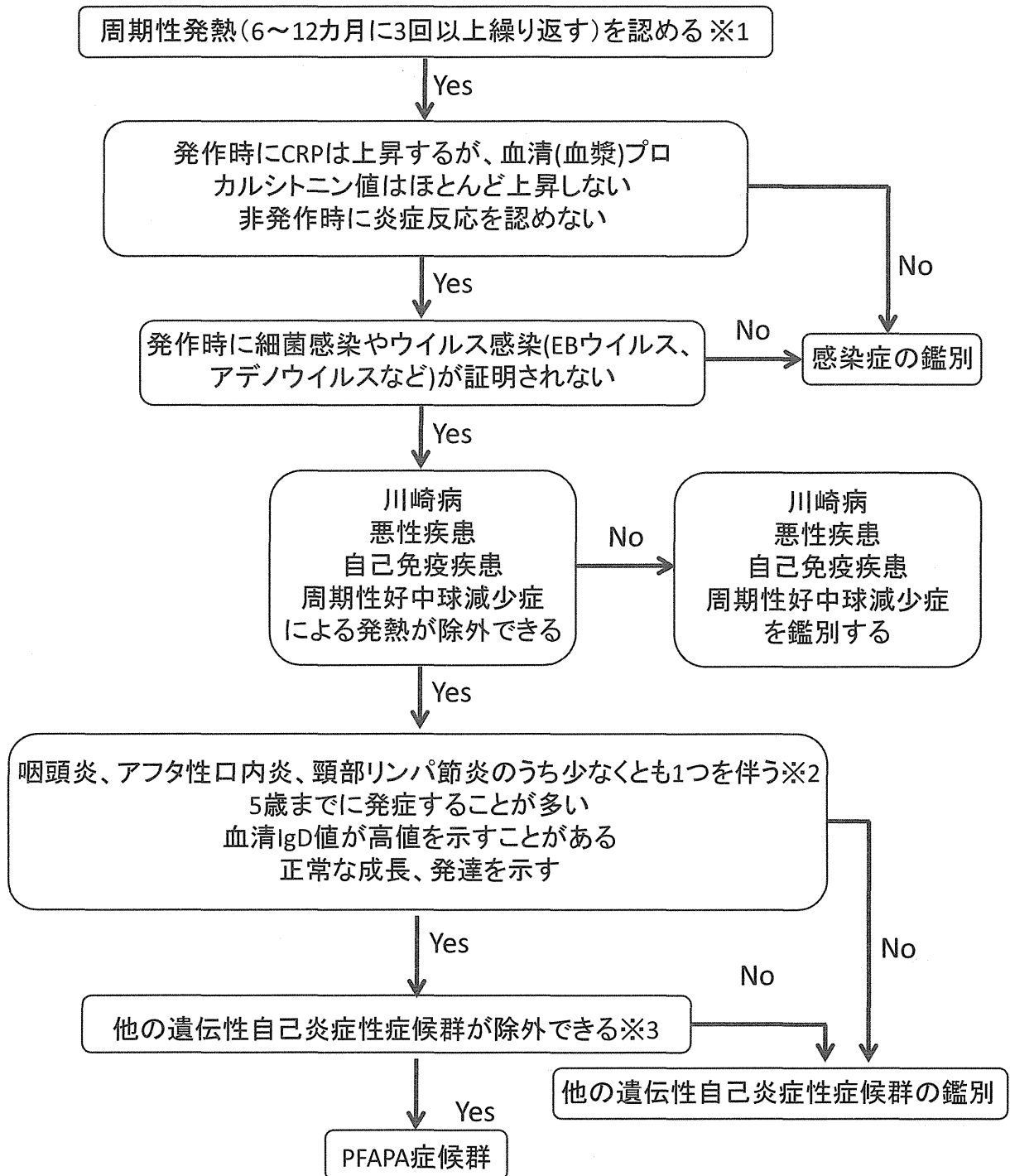
【治療】

- ・シメチジン、ステロイド、扁桃摘出などが有効である。

【予後】

- ・予後は良好で小児期以降に自然寛解することが多い。
- ・正常な発育および発達を示す。

PFAPA症候群の診断フローチャート



※1 典型的には3~8週間周期で規則的に繰り返す。

※2 発熱発作時にPSL 0.5~1mg/kg投与(1回または2回)で速やかに発作が抑制できるのは特徴のひとつである。また、扁桃摘出も有効で、発作の抑制が期待できる。

※3 遺伝子検査によりFMF、MKD、TRAPSを除外することが望ましい。

PFAPA症候群の治療

推奨	<p>シメチジン</p> <p>10～20 mg/kg/dayを発作予防として用いる。ステロイド内服が発作期間を短縮しうること、扁桃摘出が手術侵襲を伴うことなどのリスクを考慮すれば第一選択になると考えられる。</p>
	<p>ステロイド</p> <p>プレドニン: 0.5～1mg/kgを1～2回内服することで発作が抑制され、PFAPA症候群の特徴でもある。欠点として発作間隔が短縮しうる。</p>
	<p>扁桃摘出</p> <p>きわめて有効であるとされる。しかし、PFAPA症候群は自然治癒する疾患であることを考えれば、手術侵襲のリスクを十分考慮して選択する必要がある。</p>
オプション	<p>コルヒチン</p> <p>FMFに準じた投与方法により内服した9例中8例で発熱間隔の延長が見られたとの報告がある。</p>
	<p>アナキンラ</p> <p>発作の頓挫に有効であるとする報告はあるが、国内では未承認で一般的ではない。</p>
その他	<p>ロイコトリエン拮抗薬</p> <p>学会報告程度のエビデンスであるが発作予防に効果があるとされている。</p>

CNBO (Chronic Non-bacterial Osteomyelitis) CRMO (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis)

自己炎症的要因を背景として発症する、無菌性・非腫瘍性の骨・骨髄炎症性疾患である。

概要:

10歳前後をピークとして小児期に好発する骨・骨髄の無菌性炎症疾患である。病変は単発性或いは多発性に発症し、急性・慢性・再発性いずれの経過もとり得るが、この内、多発性に発症し慢性・再発性の経過をとる病態をCRMOと呼ぶ。

病変部位:

大腿骨・脛骨など長管骨の骨幹端をはじめ、下顎骨や鎖骨内側にも多く認められるが、脊椎や扁平骨等全ての骨格系に発症する可能性があり、左右対称性に病変を認めることがある。

臨床症状:

高熱を呈する事は稀であり、倦怠感や局所の疼痛・腫脹などで発症する事が多い。疼痛は夜間～早朝に強く、運動や寒冷暴露により悪化する傾向がある。

一般検査所見:

白血球数や炎症反応は軽度の上昇に留まる事が多いが、全く陰性である症例から高値を取る症例まで存在する。

画像検査所見:

長期骨髄炎を反復する症例では典型病変として単純X線検査で骨融解と骨硬化の混在像をする。MRI検査の異常は発症初期より認め、T1強調画像で低信号、T2強調及びSTIR画像で高信号を呈し、骨・骨髄浮腫の所見を認める。多発性病変の確認にはFDG-PET(もしくはNaF-PET)や骨シンチが有効であるが、一般に取り込みが弱く読影に注意を要する。

組織検査所見:

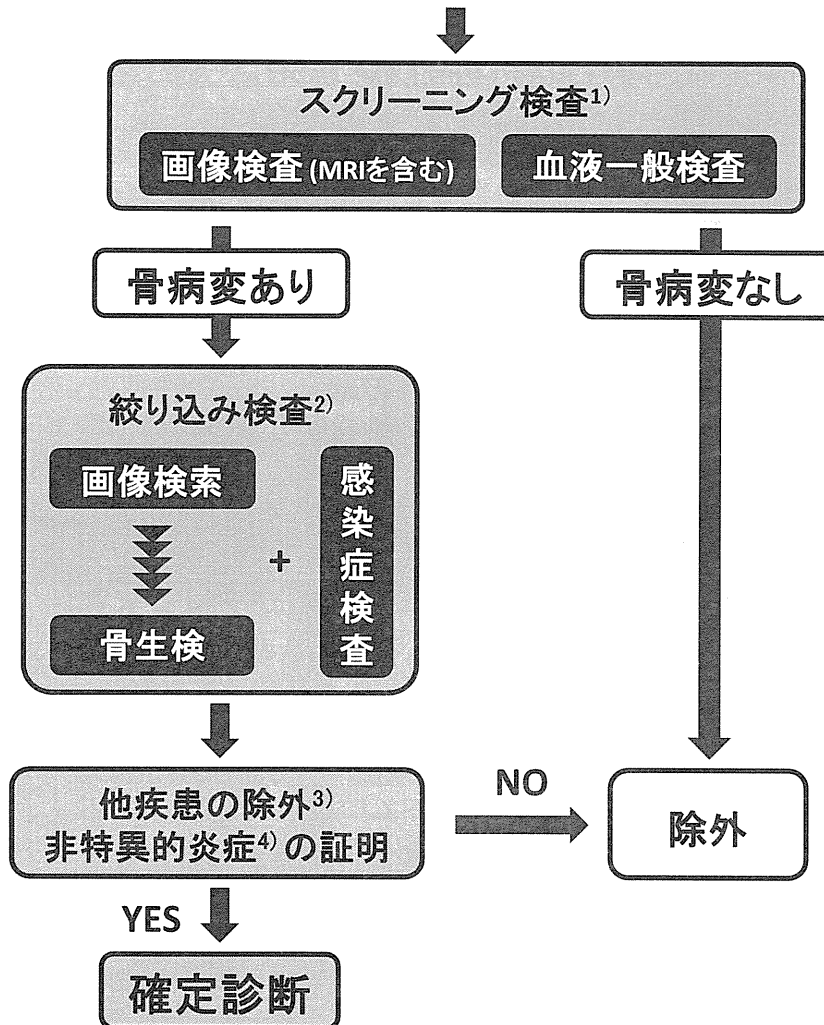
骨生検では骨融解を含む非特異的骨炎像が認められ、骨髄検査ではCD8陽性T細胞の他、形質細胞やマクロファージなど単核球の浸潤と線維化が認められる。活動性病変では多核球の浸潤も認められる。炎症細胞浸潤に乏しく脂肪髄を示す場合もあることに留意すべきである。生検組織の培養検査(細菌・真菌)もしくはPCR法による感染症の否定も診断に必要である。

合併症:

関節炎(多くの場合骨病変に連続する)、掌蹠膿疱症や尋常性乾癬、炎症性腸疾患等の合併が比較的多く報告されている。その他、Sweet症候群、壊死性膿皮症、仙腸関節炎、硬化性胆管炎などの合併も報告されている。成人での報告が多いSAPHO症候群はCRMOの類縁疾患と考えられている。

CNBO/CRMO 診断フローチャート

慢性・再発性の骨痛、骨炎症を示唆する皮膚病変・圧痛



1) スクリーニング検査について

基本的に単純X線検査で骨硬化像などを認めるが、早期にはMRIでのみ病変を認める場合がある。血液検査に於ける炎症反応の有無は診断上大きな意味を持たないが、重症度の判定に有用である。

2) 絞り込み検査について

画像検査: PETや骨シンチによる病変部位の確認とMRIによる骨髓炎所見の確認を行う。
 感染症検査: 非結核抗酸菌検査や multiplex PCR 法による網羅的検索も考慮する。
 その他: 将来的な生物学的製剤の使用に向けた炎症性サイトカインの測定も考慮する。

3) 重要な鑑別疾患

- ① 感染症
- ② 悪性疾患(白血病・骨腫瘍・Langerhans細胞組織球症など)
- ③ 代謝性疾患(Hypophosphatasiaなど)
- ④ 原発性骨疾患(Fibrodysplasia, Paget's disease など)

4) 炎症細胞浸潤に乏しく、脂肪髄を呈する場合もあることに留意すべきである。

CNBO/CRMOの治療

基本治療	非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs) ●イブプロフェン: 30~40mg/kg/日(成人最大量: 2400mg/日) ●ナプロキセン: 10~20mg/kg/日(成人最大量: 1000mg/日)
追加治療	Bisphosphonates: 有効性(約50%)が報告されているが、顎骨壊死や骨折、成長に与える影響を考慮する必要がある。文献的に使用報告が多いのはpamidronateである。 Biologic Agents: 抗TNF製剤、抗IL-1 β 製剤の有効例が報告されているが、最も報告例が多いのはInfliximabである。NSAIDsとbisphosphonate製剤による治療無効例への使用が考慮される。
参考治療	DMARDs: MTXやsulfasalazineの有効例が報告されている。 ステロイド: 維持治療としても急性増悪に対する短期投与としても有効である。 免疫抑制剤: CsA、MMFなどの使用報告がある。
留意事項	NSAIDsに対して50-80%の患者が反応すると報告されており、基本治療に対する反応が不十分である場合に追加治療の必要性を検討する。治療選択に当たっては、合併症に対する治療も考慮する必要がある。脊椎・骨盤病変に対しては、圧迫骨折による恒久的な変形を阻止する目的で早期からの積極的治療が考慮される。

NNS/ALDDの分類

<p>中條-西村症候群(自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群) 免疫プロテアソームの機能低下により発症する。 乳幼児期より反復性の皮疹・発熱がみられる。徐々に末梢から脂肪筋肉萎縮が進行し、関節拘縮をきたす。青壮年期での突然死もありうる。</p>	
軽症	<p>発達発育障害を認めず、萎縮・拘縮も軽度。 発作時も全身状態が良好で、発疹も非露出部のみ。</p>
中等症	<p>低身長などの成長障害を認め、萎縮・拘縮も高度。 発作時に倦怠感や筋炎、肝障害などを伴う。顔面など露出部の発疹がめだつ。</p>
重症	<p>若年より萎縮・拘縮が進行する。心肺機能が低下し酸素吸入を要する。突然死するリスクがある。</p>
<p>※) 重症度判定はプロテアソームの各酵素活性(PSMB8由来キモトリプシン様活性/トリプシン様活性/カズパーゼ様活性)の数値には依らず、臨床症状で判断する。</p>	