

掌蹠膿疱症性骨関節炎に関する研究

- 研究分担者：辻 成佳(独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部)
 大久保 ゆかり(東京医科大学学部膠原病内科学講座)
 岸本 暢将(杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科)
 田村 直人(順天堂大学医学部 膠原病内科学)
- 研究協力者：石原 陽子(霞が関アーバンクリニック)
 小林 里実(聖母病院皮膚科)
 谷口 義典(高知大学医学部)

研究要旨：掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulotic arthro-osteitis: PAO) はSAPHO症候群の構成疾患の一つであり、本邦から疾患概念が発表された経緯がある。掌蹠膿疱症は本邦において約0.13%と報告があるが、掌蹠膿疱症性骨関節炎の割合は10~40%と報告によりさまざまである。

また掌蹠膿疱症の病態は一部解明されつつあるが、掌蹠膿疱症性骨関節炎に関しての病態解明は道半ばである。

本研究班では、掌蹠膿疱症性骨関節炎に関して以下の5つについて研究を行いPAOの診療体系の構築を目指す。

1. 病態の解明
2. 全国疫学調査および国際間疫学調査
3. 新しい診断基準あるいは分類基準の策定
4. 重症度判断基準の策定
5. 治療のガイドラインもしくは診療の手引き作成

A. 研究目的

掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO) は、SAPHO症候群を構成する代表的な疾患である。1981年園寄らによって掌蹠膿疱症性骨関節炎の診断基準が示されたが、海外では掌蹠膿疱症という疾患概念は乾癬の一亜型であると考えられていたため十分なエビデンスの構築がなされていない。当研究班においては、PAOの本邦における病態解明・疫学調査・新たな診断基準あるいは分類基準の作成・疾患の重症度基準を策定・治療のガイドラインを作成することでPAOの診療体系構築に寄与する事である。

B. 研究方法

上記研究目的を達成するために、

1. 病態の解明について現在の本邦でのエビデンスのレビューを行う
2. 全国疫学調査に向けての難病プラットフォーム作成およびPAOのゲノムおよびバイオマーカー解析研究を立ち上げる
3. SAPHOレジストリを利用してPAOの新しい診断基準(分類基準)を作成する
4. 重症度判定基準の策定を通じてPAO治療方針の決定に利用する

5. PAOの診療体系の構築のために、治療のガイドラインもしくは診療の手引きを作成する
- 以上を研究班で1~5について検討を行った。

C. 研究結果

1. 病態の解明

1. はじめに

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis: PPP) は、手掌や足底に紅斑・小水疱・無菌性膿疱・鱗屑を生じる、軽快と増悪を繰り返す慢性皮膚疾患である。胸鎖関節炎などの掌蹠膿疱症性関節炎 (pustulotic arthro-osteitis: PAO) や爪病変、掌蹠外皮疹として肘頭や膝蓋、下腿などに乾癬様の紅斑を伴うことがある 1)。

その患者数はレセプト情報による調査では推定約13万人、有病率は0.12%と報告されている 2)。平均発症年齢は55.5歳、男女比は1:1.9と中年女性に多い 2)。

その病因は未だ明確ではないが、病巣感染(扁桃炎 3)や菌性病巣 4)、喫煙などが誘因となり発症していることが多い 5)。人目につきやすい手掌にあることや足底の

別添 4

肥厚した皮膚に亀裂が生じ疼痛を伴うなど、患者 QOL が損なわれている疾患である 6)。

2. PPP と PAO の臨床症状と病態

PPP の皮膚症状は、手掌足蹠の無菌性膿疱であるが、水疱から水疱の中央に魚の眼のように点状の膿疱、即ち水疱内小膿疱 (pustulo-vesicle)、膿疱形成、痂皮という経過をたどる。その病態については不明な点が多いが、膿疱形成機序について明らかになってきている。PPP の重要な合併症として、骨関節症状が約 10% 7) ~30% 8) 9) の患者に見られる。本邦では、1981 年に園崎らにより”掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO: Pustulotic Artho0steitis)”として提唱された 7)。

前胸部の胸鎖関節炎が最も多く、仙腸関節、脊椎、四肢関節と続く 9) 10)。前胸部では疼痛や時に発赤を伴う骨膨隆として見られる。欧米では、1981 年に Chamot らにより、骨炎に共通する疾患概念として、骨関節の炎症と無菌性の皮膚炎症性疾患を合併した“SAPHO 症候群 (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)”として提唱されており 11)、PAO もこの一つに含まれる 12) という考えられる。

PAO は、骨硬化・骨増殖と付着部炎が特徴であり、脊椎関節炎の一つの病型と考えられる 13)。しかし PAO における HLA-B27 の陽性率は低く、今後の症例の集積と解析が待たれる。現時点では PAO に限った病態の調査・研究はほとんどなく、SAPHO 症候群として総称の報告となっており、PAO の実態はつかめない。今後は SAPHO 症候群の中で、本邦では大多数を占める PAO に焦点を絞った調査や研究結果が必要である。

また病因の一つとして、SAPHO 症候群並びに類縁疾患における骨病変部位でアクネ桿菌の検出の有無についてレビューした報告では、平均 35% に検出されていた 14)。

また SAPHO 症候群の患者では健常人並びに PsA 患者と比べ、末梢血中の Th17 細胞が有意に増加していた 15)。血清サイトカインを測定したところ、疾患活動性のある患者群では IL-17、IL-6、IL-8、RANKL の増加、TGF- β 1 の減少がみられた 16)。PPP における結果と類似する点は、Th17 細胞や IL-17 の増加であり、共通して病態に関与している可能性が示唆された。その他の併存症としては、病巣感染と関連して、Ig A 血管炎 (アナフィラクトイド紫斑) や Ig A 腎症と

の合併に注意する 17)。レセプトデータからの調査では PPP/PAO 患者は、高脂血症、高血圧、糖尿病、甲状腺障害などが日本人一般母集団より多い 18)。

3. PPP/PAO の病態に関与する因子

1) 喫煙

PPP 患者の喫煙率は高く (49~94% 19) 5) 20)、喫煙は PPP の発症のリスク因子ないし増悪因子の 1 つである。PPP 患者の皮膚の汗管や表皮ではニコチン性アセチルコリン受容体の発現が健常人より強く 21)、ニコチンの影響を受けやすい可能性が示唆されている。最近タバコの煙に含まれる Benzo(a)pyrene (BaP) が表皮細胞のダイオキシンの受容体である芳香族炭化水素受容体 (arylhydrocarbon receptor; AhR) を刺激することが明らかになった 22)。さらに BaP は AhR 依存性に活性酸素を産生し、特異的に IL-8 を産生することが明らかとなり 22)、PPP において表皮細胞の IL-8 産生は PPP の膿疱形成に関連していることが示唆された。また喫煙により末梢血中の Th17 細胞が増加することや、PPP 患者血清中の IL-17 値が上昇していることも 23)、PPP と喫煙の関連が示唆される報告である。喫煙継続の群は治療効果が低いことも示されおり 5)、禁煙指導は必須である。

2) 病巣感染と口腔マイクロバイオーーム

扁桃炎、歯性病巣感染 (根尖病巣や歯周囲炎)、副鼻腔炎などを治療することにより、PPP/PAO の症状が改善あるいは治癒することから、病巣感染の病態への関与が明らかとなっている 24)。その機序の詳細は不明であるが、扁桃や口腔内における細菌に対する免疫寛容の破綻が発症に関与していると考えられている。またそれと関連して口腔マイクロバイオーームの破綻 (ディスバイオーシス) が病態に関与している可能性がある 25)。

3) 表皮内汗管の炎症と皮膚のマイクロバイオーーム

PPP の皮膚病変部では健常者と比較すると、エックリン汗管・汗腺の局在に異常がみられる 26)。その水疱内壁は、免疫組織化学染色にてエックリン汗腺由来抗原が発現していることが示されている 27)。これらを踏まえて PPP の水疱・膿疱形成機序は、次のように推測されている。紅斑部

別添 4

分のエックリン汗腺の表皮内汗管付近に水疱が形成される。水疱内ではエックリン汗由来の抗菌ペプチドである hCAP-18 の濃度が上昇しており、CD68 陽性細胞由来の proteinase 3 と elastase 2 (ELA-2) が hCAP-18 を切断することにより LL-37 と TLN-58 を産生する。次第に汗管構造が破綻されることで皮膚の表皮細胞から IL-8 や IL-17C、IL-23A などのサイトカインの発現を誘導する (28) (29)。次に水疱内容の頂点が角層に達すると角層内補体が活性化され (30)、その部位を中心に好中球が集積するようになり、水疱内小膿疱を形成する。更に周囲に炎症細胞浸潤が認められるようになる (31)。表皮細胞からの IL-8 が好中球の遊走を促進すると共に、真皮活性化樹状細胞から IL-23A が産生、さらに Th17 細胞から IL-17A/F が産生され、膿疱を形成し炎症が増強すると考えられる。また PPP 患者の末梢血では Th17 が増加し、Treg が減少しているという報告もあり (32)、IL-23/Th17 軸が炎症の中心になっていると考えられる。2018 年 11 月に PPP に対して保険適用となった IL-23p19 阻害薬であるグセルクマブは、IL-23 の p19 サブユニットに選択的に結合することにより、IL-23-IL-23 受容体 (IL-23R) 複合体の形成を阻害し、受容体鎖による細胞内シグナル伝達を抑制し (33)、さらに Th17 細胞の増殖・維持を阻害し、PPP の皮膚や関節において抗炎症性作用を発揮すると考えられる (34) (35)。

また、PPP の膿疱は無菌性膿疱といわれており、培養検査では微生物は検出されない。しかし本当に無菌であるかどうか確認するため、16S rRNA sequencing により PPP の膿疱のマイクロバイオームを網羅的に解析した。その結果、水疱内膿疱中に細菌の 16S rRNA 遺伝子が検出され、中でも *Staphylococcus* 属の割合が高く、特に喫煙患者で増加していた (36)。一方、同様に 26S rRNA sequencing により膿疱中に真菌の DNA 断片が存在することが明らかとなり、そのうち 41.3% は *Malassezia* 属であった (37)。

以上の結果より、膿疱形成に先んじて表皮内汗管で水疱形成が生じる直接的な原因として、皮膚マイクロバイオームが関与している可能性が示唆された。

4) 自己炎症性疾患

PPP/PAO の一部では IL-36RN や CARD14 遺伝子変異を伴うことが報告されている (38) (39) (40)。

また、膿疱性・好中球性皮膚疾患、関節炎、無菌性骨炎などを共通の症状とした疾患群の総称として、自己炎症性膿疱性好中球性疾患 (Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases) という概念が提唱され (41)、汎発性膿疱性乾癬 (GPP) や IL-36RN 遺伝子変異を伴う deficiency of IL-36 receptor antagonist (DITRA)、PPP/PAO も含まれると考えられている。一方、表皮内の IL-36 や CARD14 シグナルは nuclear factor- κ B を亢進させて真皮の好中球や樹状細胞を活性化し、乾癬様皮疹を惹起すると考えられる。そこでこれらの遺伝子変異による炎症性疾患を総称して自己炎症性角化症 (Autoinflammatory keratinization disease; AIKD) という概念が提唱された (42)。

いずれにしても PPP/PAO は自己炎症性疾患としての側面をもち、今後の遺伝子解析データの蓄積が病態解明に寄与すると考えられる。

5) 金属アレルギー

PPP/PAO と金属アレルギーの関連が示唆される症例はあるが、金属アレルギー症状のある割合は 15~50% (5) (4) と報告されている。確かに歯科金属除去により改善する症例は存在するが、PPP において歯科金属を除去した患者としなかった患者で歯性病巣治療後の治療効果を比較したところ、皮疹の改善に有意差はなかった (43)。従って、歯科金属を除去することよりも歯性病巣感染の治療を優先するべきであると考えられる。

以上、PPP/PAO の病態に関連した因子の概略を述べたが、詳細は各論に譲る。

このように、PAO に限定した調査や研究はほとんどなく、その病態解明には本邦における症例の集積とデータ解析が必要である。

文献

- 1) Yamamoto T: Clin Drug Invest 39: 241, 2019
- 2) Kubota K, et al: BMJ Open 5: e006450, 2015
- 3) Takahara M, et al: J Dermatol 45: 812, 2018
- 4) Kouno M, et al: J Dermatol 44: 695, 2017
- 5) 藤城幹山, 他: 日皮会誌 125: 1775, 2015

別添 4

- 6) 大久保ゆかり: J Visual Dermatol 11: 1032, 2012
- 7) Sonozaki H, et al: Ann Rheum Dis 40: 547 1981
- 8) Jurik AG, Ternowitz T: J Am Acad Dermatol 18: 666, 1988
- 9) Yamamoto T, et al: Int J Dermatol 2020 (in press)
- 10) Okuno H, et al: Modern Rheumatol 28: 703, 2018
- 11) Chamot AM, et al: Rev Rhum 54: 187, 1987
- 12) Depasquale R, et al: Clin Radiol 67:195, 2012
- 13) Curr Opin Rheumatol. 29: 317, 2017
- 14) Govoni M, et al: Autoimmunity Reviews 8: 256, 2009
- 15) Firinu D, et al: Autoimmunity 47: 389, 2014
- 16) Zhang S, et al: Modern Rheumatology 29: 523, 2019
- 17) 室 繭子: J Visual Dermatol 11: 1024, 2012
- 18) 平野宏文, 大久保ゆかり: PPP フロンティア 3: 6, 2018
- 19) 橋本喜夫, 他: 臨皮 60: 633, 2006
- 20) Hiraiwa T et al: J Dermatol 2018; doi: 10.1111/1346-8138.14655
- 21) Hagforsen E, et al: Br J Dermatol 146: 383, 2002
- 22) Tsuji G, et al: J Dermatol Sci 62: 42, 2011
- 23) Murakami M, et al: Exp Dermatol 20: 845, 2011.
- 24) Andrews GC, et al: Arch Derm Syphilol 29: 548, 1934
- 25) Kouno M, et al: J Dermatol Sci 93: 67, 2019
- 26) Eriksson M-O. et al: Br J Dermatol 138: 390, 1998
- 27) Murakami M, et al: J Invest Dermatol 130: 2010, 2010
- 28) Murakami M, et al: PLoS One 9: e110677, 2014
- 29) Murakami M et al: J Invest Dermatol 137: 322, 2017
- 30) Ozawa M, et al: Dermatology 211: 249, 2005
- 31) Hagforsen E et al: Br J Dermatol 163: 572, 2010
- 32) Torii K, et al: Arch Dermatol Res 303:441, 2011
- 33) トレムフィア ④医薬品インタビューフォーム (2018年11月第3版)
- 34) Terui T, et al: JAMA Dermatol 154: 309, 2018
- 35) Terui T, et al: JAMA Dermatol 2019 Jul 3. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1394.
- 36) Masuda-Kuroki K, et al: Exp Dermatol 27: 1372, 2018
- 37) Matsumoto Y, et al: Clin Exp Dermatol 45: 36, 2020
- 38) Takahashi T et al: J Dermatol 44: 80, 2017
- 39) Mössner R et al: J Invest Dermatol 135: 2538, 2015
- 40) Tobita R, et al: Clin Exp Dermatol 44: 694, 2019
- 41) Naik HB, Cowen EW: Dermatol Clin 31: 405, 2013
- 42) Akiyama M, et al: J Dermatol Sci 90: 105, 2018
- 43) Masui Y, et al: J Eur Acad Dermatol Venereol 33: e144, 2019

2. 全国疫学調査および国際間疫学調査

全国疫学調査

難病プラットフォーム事業 脊椎関節炎、SAPHO 症候群を標的疾患としたゲノムおよびバイオマーカー解析研究責任者 富田哲也の申請により受理された上記研究課題に内包される SAPHO レジストリを用いて掌蹠膿疱症性骨関節炎患者のレジストリを行い、本邦での掌蹠膿疱症性骨関節炎の疫学およびその臨床上的特徴を解析する。

現在 SAPHO レジストリ登録プラットフォームは完成しており、2021年度には登録を開始する。掌蹠膿疱症性骨関節炎の登録目標症例数は200例とする。

国際間疫学調査

Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (GRAPPA) メンバーである Victoria Furer 医師を中心にイスラエルの SAPHO 症候群のデータを収集するとともに、本邦においても2017年 SAPHO 症候群のオンライン調査を行った。全体で GRAPPA メンバー613名、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策

定を目指した「大規模多施設研究」(研究代表者 富田哲也先生)の分担医師 26 名、イスラエルリウマチ学会の 70 名の合計 703 名の専門家に SAPHO 症候群の調査の依頼をオンラインで行ない、78 名(11.1%)からご回答をいただきその内容を Rheumatol Ther 誌(1)に掲載したのでここに報告する。78 名の回答者の内訳は、リウマチ科医(83%, n = 65)、皮膚科医(11.5%, n = 9)、整形外科医(3.8%, n = 3)であった。SAPHO 症候群が“どのような疾患群 subtype に属するか”という質問に対しての答えは、脊椎関節炎(SpA)の subtype であるという回答が 48.7% (n = 38)、乾癬性関節炎(PsA)の subtype であるという回答が 19.2% (n = 15)、まったく独立した疾患であるという回答が 25.6% (n = 20)、反応性関節炎(ReA)の subtype であるという回答が 6.4% (n = 5)であり、世界でもその疾患概念が定まっていないことが明らかとなった。皮膚の病変としては、掌蹠膿疱症 Palmoplantar pustulosis(PPP)がもっとも有病率が高く(n = 44, 56.4%)、次いでぎ瘡(n = 20, 25.6%)、膿疱性乾癬(n = 7, 9%)、化膿性汗腺炎(n = 5, 5.1%)と続く。この頻度は極東地域の医師(日本 26 名、韓国、シンガポール 1 名)の回答では、皮膚病変として PPP が 82.1% (その他 17.9%がぎ瘡)とほとんどで、膿疱性乾癬、化膿性汗腺炎は回答者がなく、本邦では SAPHO 症候群のほとんどが掌蹠膿疱症性骨関節炎(Pustulotic Arthro-Osteitis: PAO)であることが明らかとなった。骨関節症状で最も多い症候は前胸部痛(n = 66, 84.6%)で末梢関節炎が(n = 5, 6.4%)、仙腸関節炎が(n = 2, 2.6%)、付着部炎が(n = 2, 2.6%)、Chronic recurrent multifocal osteomyelitis(CRMO)が(n=3, 3.8%)と少数であった。診断基準において、ほとんどの医師(84.6%, n = 66)が Khan らが 1994 に提唱した診断基準(2)の改訂が必要であると回答している。診断に有用な画像診断として Magnetic resonance imaging (MRI)が 41% (n = 32)と高値であり、骨シンチが 26.9% (n = 21)、CT スキャンが 19.2% (n = 15)で、放射線暴露のない方法での画像診断が好まれ使用されている。また、4 人の医師(5.1%)が関節超音波検査を胸骨周囲の関節に使用すると回答している。また診断時に骨生検による無菌性骨炎の証明が必要であると回答した割合は低く 10.3% (n = 8)であった。疾患活動性の指標としては、患者の主観的評価(Patient-

Reported-Outcome)の VAS、という回答が 47.4% (n = 37)と最も高く、医師の疾患活動性評価が 16.7% (n = 13)、Ankylosing Spondylitis Disease ActivityScore (ASDAS)が 10.3% (n = 8)、血液検査による炎症反応評価が 9% (n = 7)と続いていた。治療方法(本邦未承認薬含む)については専門医間の違いはほとんどなく、Non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)が 76.6%で最も高く、TNF 阻害薬が 75.3%、古典的経口DMARDs が 57.1%、ビスフォスファネート製剤が 48.1%、副腎皮質ステロイドが 32.5%、その他の生物学的製剤が 20.8%、抗菌薬 14.3%、局所治療(軟膏等) 10.4%、関節内ステロイド注射が 7.8%、扁桃摘出が 5.1%、イソトレチノインが 5.2%であった。

参考文献

- 1) Furer V, Kishimoto M, Tsuji S, Taniguchi Y, Ishihara Y, Tomita T, Helliwell PS, Elkayam O. The Diagnosis and Treatment of Adult Patients with SAPHO Syndrome: Controversies Revealed in a Multidisciplinary International Survey of Physicians. Rheumatol Ther. 2020 Sep 24. doi: 10.1007/s40744-020-00235-2.
- 2) Kahn MF, Khan MA. The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol. 1994;8(2):333-62.

3. 新しい診断基準あるいは分類基準の策定

2021 年度開始予定の SAPHO レジストリ研究の一つとして新しい診断基準あるいは分類基準の策定を検討する。

4. 掌蹠膿疱症性骨関節炎の重症度判断基準の策定

掌蹠膿疱症性骨関節炎担当メンバーにて、重症度判断基準を 2020 年 9 月から断続的に検討を行った結果、以下の 2 つを案として 2020 年 12 月班会議に提出予定である。

<重症度基準 案 1>

下記のいずれかを満たす場合を重症例として対象とする。

1. CRP 陽性 かつ 単純レントゲンも

別添 4

しくは MRI 上の異常所見の存在

2. ASDAS ≥ 2.1 もしくは BASDAI ≥ 4

(ASDAS 質問 1 BASDAI 質問 2 には前胸壁部・股関節 (front axial) の症状を含む)

※重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. CRP 陽性とは、施設基準による陽性基準に従う

4. 単純レントゲンもしくは MRI 上の異常所見とは

単純レントゲン異常所見とは

①骨びらん②骨硬化③骨肥厚④骨新生⑤靭帯棘⑥肋軟骨骨化⑦椎体終板変化

MRI 異常所見とは

②”骨炎”

STIR 像もしくは T2WI 像にて高輝度領域の存在 (連続するスライスに存在)

<重症度基準 案 2 >

下記のすべてを満たす場合を重症例として対象とする。

1. CRP 陽性

2. 単純レントゲンもしくは MRI 上の変化の存在

3. ASDAS ≥ 2.1 もしくは

BASDAI ≥ 4

(ASDAS 質問 1 BASDAI 質問 2 には前胸壁部・股関節 (front axial) の症状を含む)

4. リウマチ専門医の肯定的な意見

※重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない (ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 ヶ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

とする。
3. 陽性とは、施設基準による陽性基準に従う

4. 単純レントゲンもしくは MRI 上の異常所見とは

単純レントゲン異常所見とは

①骨びらん②骨硬化③骨肥厚

④骨新生⑤靭帯棘⑥肋軟骨骨化

⑦椎体終板変化

MRI 異常所見とは

①”骨炎”

STIR 像もしくは T2WI 像にて高輝度領域の存在 (連続するスライスに存在)

5. 治療のガイドラインもしくは診療の手引き

治療のガイドライン作成には十分なエビデンスが存在しないため MINDS 準拠でのガイドラインは作成が困難であるため、2020 年 6 月 掌蹠膿疱症性骨関節炎 診療の手引き編集委員会を立ち上げ、2021 年 6 月発刊に向けて現在編集が進行中である。

予定

2020 年 6 月 診療の手引き編集委員会立ち上げ (完了)

2021 年 1 月 パブリックコメント提出 (予定学会)

① 日本リウマチ学会

② 日本脊椎関節炎学会

③ 日本皮膚科学会

④ 日本歯科医学会

⑤ 日本口腔外科学会

⑥ 日本耳鼻咽喉科学会

2021 年 3 月 発刊

D. 考察

掌蹠膿疱症に関する病態解明は、村上らの研究により大きく進歩しているが、掌蹠膿疱症性骨関節炎の発生機序やその関連するバイオマーカーなどの研究は十分でない。今後研究班から様々な研究を進める予定である。

PAO に関しての疫学調査は国際的にも報告がなく、2021 年に本研究班が行う疫学調査によって本邦の PAO の臨床症状や様々な特徴が明らかになると考える。2020 年本邦とイスラエルでの SAPHO 症候群のサーベイランスによって本邦では SAPHO 症候群の併存皮膚疾患がすべて掌蹠膿疱症であったが、

別添 4

イスラエルでは尋常性ざ瘡が大半を占めていた。このように SAPHO 症候群における皮膚併存症の人種差・地域差が明らかになった。2021 年度は国際的サーベイランスが予定されている。

1981 年の PAO 診断基準は、掌蹠膿疱症が診断されていることに加えて、胸骨角に臨床上的腫脹・疼痛もしくはレントゲン上の変化が生じた場合を適応としている。早期診断・早期治療介入を行うためには、より精度が高く、早期に診断できる基準の作成が必須であると考えられるとともに、重症度判定基準を設定することで、生物学的製剤の使用基準などに用いることが可能と考える。現在の PAO 治療に関して国際的なガイドラインはなく各医療者の経験に基づいて治療介入されている。このため当研究班では、治療ガイドラインの作成もしくは診療の手引きを策定することが急務であると考ええる。

E. 結論

掌蹠膿疱症性骨関節炎は、現在発生機序の解明は十分でない。また国際的な治療ガイドラインは存在しないため本邦からエビデンスを発信するとともに、本疾患の診療体系の構築を目指す必要がある。

F. 論文発表

1. 論文発表

- 1) Furer V, Kishimoto M, Tsuji S, Taniguchi Y, Ishihara Y, Tomita T, Helliwell PS, Elkayam O. The Diagnosis and Treatment of Adult Patients with SAPHO Syndrome: Controversies Revealed in a Multidisciplinary International Survey of Physicians. *Rheumatol Ther.* 7(4):883-891. 2020 Sep 24.

2. 学会発表

- 1) 辻成佳、前田悠一、小黒英里、新居卓朗、山田龍男、富田哲也、大島至郎、橋本淳 歯根嚢胞部の 16SrRNA 解析を行った掌蹠膿疱症性骨関節炎の一例 第 30 回日本脊椎関節炎学会 2020.9
- 2) 岸本暢将、石原陽子、谷口義典、富田哲也、辻成佳 SAPHO 症候群の骨関節症状. 第 35 回日本乾癬学会 2020.9
- 3) S. Tsuji, T Tomita, M Higashiyama, N, Noguchi, T Mouri, J Hashimoto INFLUENCE OF PSORIATIC

ARTHRITIS (PsA) ON BONE LOSS AND ANALYSIS BETWEEN AXIAL AND PERIPHERAL PsA IN JAPANESE PATIENTS EULAR2020 Paris 2020.6

- 4) V Furer, M Kishimoto, S Tsuji, Y Taniguchi, Y Ishihara CONTROVERSY ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH SAPHO SYNDROME: MULTI-DISCIPLINARY INTERNATIONAL SURVEY EULAR2020 Paris 2020.6

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし