

掌蹠膿疱症性骨関節炎

森ノ宮医療大学・大学院 保健医療学

富田 哲也

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulotic arthro-osteitis; PAO) は日本人に多い疾患で、掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis; PPP) に伴う骨関節疾患として、東京大学整形外科の園寄秀吉先生により 1979 年に世界に先駆け報告された¹⁾。その後海外からざそう-膿疱症-骨過形成-骨炎症候群 (Syndrome Acne-Pustulosis-Hyperostosis-osteitis; SAPHO) が報告され、PAO は SAPHO 症候群の一疾患として認識されている。したがって PAO より SAPHO 症候群として本疾患を認識されている先生方も少なからずおられるのが現状である。最近行われた Grappa Survey²⁾ でも本邦での SAPHO 症候群のほとんどは PAO であることが示されている。また一般的には前胸壁の骨関節炎がよく知られているが、症例によっては強直性脊椎炎様の体軸関節病変を来すこともあり、骨関節炎の臨床症状は非常に多彩である。現時点では PAO の骨関節病変病態が完全に解明されているわけではなく、その診断や治療指針も明確に示されているわけではない。しかし一方で PPP の発症に遠隔臓器での病巣感染の関与が示され、そのほとんどが無症状であること、また病巣感染巣に対する治療が重要であることが示されている。本疾患の診断・治療には整形外科・リウマチ科や皮膚科のみならず耳鼻咽喉科や歯科との横断的診療連携が必須である。

2. 疫学

2023 年に厚生労働省難病政策事業研究班 (富田班) により初めての全国疫学調査が実施された³⁾。全国の整形外科・リウマチ科・小児科・皮膚科の病院を対象に全国疫学調査マニュアルに従い調査した。一次調査の回収率は 54.0% (1,632 施設/3,024 施設) で、報告患者数は 2,386 人で、患者数は 5,100 人 (95% 信頼区間: 4,400-5,800) と推計された。男性 16%、女性 84% で、女性の割合が高値であった。1981 年の旧基準を満たす症例は 85% にみられたが、15% は旧基準を満たさない症例であった。PPP の診断は 95% が皮膚科専門医により行われていた。調査時年齢は中央値で男性 57.8 歳 vs 女性 57.2 歳、PAO 確定診断時年齢は男性 55.1 歳 vs 女性 54.5 歳と男女で大きな違いは見られなかった。推定 PAO の発症から確定診断までの期間は男性 0.7 年 vs 女性 1.0 年で 1 年未満に診断される症例が多くを占めるものの、10 年以上を要する症例もみられた。臨床症状では前胸部の腫脹や圧痛は男性 73.6% 女性 82.5% と最も高く、ついで脊椎の痛みが男性 41.3%、女性 40.8% にみられた。扁桃炎や歯周炎・副鼻腔炎などの関節外症状は男性 61.7%、女性 68.2% にみられた。前胸部に圧痛や腫脹を有

する症例のうち、単純X線で異常を生じた症例は男性 36.4% 女性 54.7%であったが、MRI では男性 100% 女性 89.0%と MRIの方が異常を認める割合が高値であった。また、単純X線で異常を有していない症例でも 88.6%に MRI で異常を認めていた。

3. PAO の診断

Sonozaki らが PAO と診断した基準 (図 1) 4) は 1. PPP と診断されている、2. 前胸壁に骨関節炎を示す所見として、左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛を伴う明らかな腫脹あるいは、左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛と同部位の X 線画像異常を満たす患者であった。本診断基準はある程度進行した症例を想定しており、より早期の症例を見出すためには十分でなかった。2022 年に厚生労働省難病政策事業研究班 (富田班) により改訂 PAO 診断ガイドランス (図 2) が提唱された 5, 6)。1. PPP の診断は、皮膚科専門医の診断が必須であること、2. 前胸壁 (胸骨・鎖骨・第 1-7 肋軟骨・剣状突起) の解剖学的部位を明確にしたこと、3. 前胸壁以外の病変を診断基準に組み入れたこと、4. 早期診断のため単純 X 線画像に加えて核磁気共鳴画像法 magnetic resonance imaging (MRI) を診断基準に組み入れたこと、5. 画像における異常所見を明確化したこと、6. 診断時に鑑別を十分に考慮すべき疾患を示したことである。

図1 旧診断基準 (1981年)

Sonozaki らが用いた PAO の診断基準

1. 掌蹠膿疱症と診断されている
2. 前胸壁に骨関節炎を示す所見として 1) または 2) のいずれかがある
 - 1) 左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛を伴う明らかな腫脹
 - 2) 左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛と同部位の X 線異常

上記の 1 および 2 を満たす患者を PAO とする

➡ 旧基準では前胸壁以外の病変を有する人には適応にならない
X 線異常をきたすよりも前の早期診断を行うためには改訂が必要

図2 改訂PAO診断ガイドンス2022

項目1を必須として、項目2または項目3を満たす場合

項目1 現在または過去に皮膚科専門医により掌蹠膿疱症と診断されている

項目2 前胸壁部（胸骨・鎖骨・第1～7肋軟骨・剣状突起）に非化膿性骨関節炎*¹を示す以下の所見を認める
前胸壁部に

①圧痛もしくは腫脹を認める
かつ

②画像異常所見（単純X線もしくはMRI）を認める

単純X線：骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯棘、強直

MRI*²：骨髓浮腫・骨炎、骨構造変化*³

項目3 前胸壁部以外*⁴の骨・関節・脊椎・仙腸関節に非化膿性骨関節炎を示す以下の所見を認める

圧痛・疼痛部位の画像異常所見（単純X線もしくはMRI）を認める

画像異常所見 単純X線：椎体終板変化、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、靭帯棘、強直

MRI*²：骨髓浮腫・骨炎、骨構造変化*³

*鑑別を十分考慮すべき疾患：

骨折（脆弱性骨折を含む）、変形性関節症、化膿性関節炎・骨髄炎、骨腫瘍・転移性骨腫瘍、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎、重症びらん・化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎、反応性関節炎、びまん性特発性骨増殖症、関節リウマチなど

皮膚科専門医が必須・前胸壁以外の病変を追加・画像にMRIを追加

4. PAOの病因

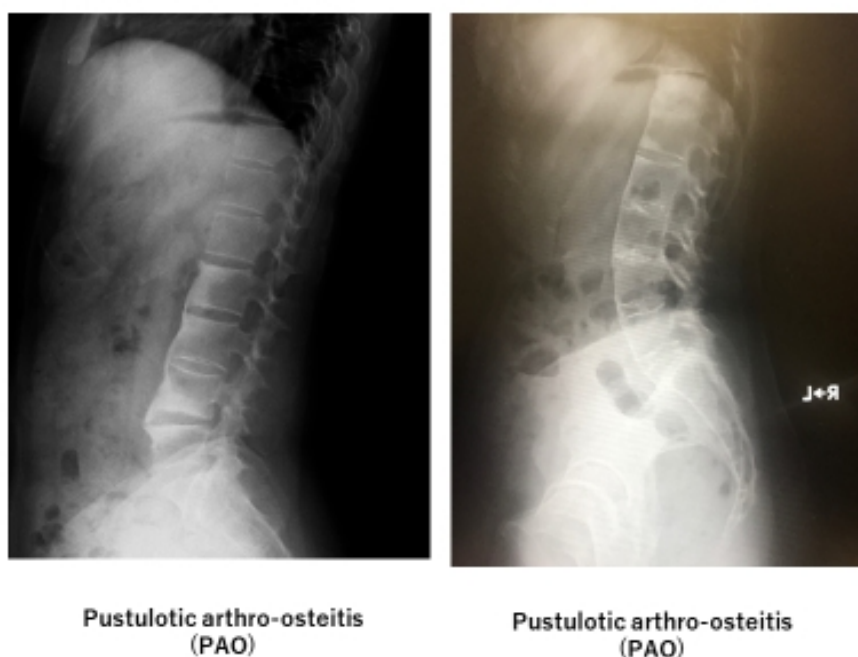
本邦においてPPPの有病率は0.1-0.2%と報告⁷⁾されており、その10-30%にPAOを伴う³⁾。PPPの病因や悪化因子として、喫煙・病巣扁桃、歯周炎などの病巣感染・便秘や下痢などの腸症状・金属アレルギー・糖尿病、自己免疫性甲状腺炎など多様性がある。PPPに伴うPAOにおいても同様に、病巣感染や腸症状など単独または複数の病因が関与していると考えられている。ただし金属アレルギーについてはPAOへの関与は明らかな科学的エビデンスはされていない。PPPのおよそ3/4の症例で病巣扁桃、歯性病巣感染、副鼻腔炎、上咽頭炎などの病巣感染が発症に関与しており⁷⁾、それを除去することにより治癒または略治することから⁸⁾、喫煙ならび病因として最も重要と考えられる。病巣感染はPAOの病因も関与していることも示されている。PPPにおける喫煙率は人種を問わず高く、本邦でも60-80%を占めている⁹⁾。禁煙のみで治癒する例は稀であるが、喫煙量の増加でしばしば皮膚や骨関節症状が増悪することは知られており、重要な増悪因子と考えられる。

5. PAOの骨関節症状

PAOの代表的骨関節症状に前胸壁症状があり、約80%に前胸壁病変を伴う。前胸壁病変には鎖骨炎、胸骨炎、胸鎖関節炎、胸肋関節炎、肋骨炎、肋軟骨炎またそれに伴う骨肥厚を認める。炎症部位に一致して疼痛があり、発赤、腫脹、圧痛を認めるものの、炎症初期には腫脹や発赤が明確ではないこともある。疼痛や画像所見による炎症所見にくらべ視診や血液検査

よる異常所見は乏しいこともあり注意が必要である。PAOの脊椎・骨盤症状は約30%に認められ10), 病変は頸椎から仙椎まで全脊椎に生じうる。脊椎・骨盤症状は、椎体や骨盤の靭帯付着部炎、椎体炎、腸骨炎、座骨炎、恥骨炎、仙腸関節炎、またそれに伴う脊椎強直がある。脊椎強直を来した症例では画像上、強直性脊椎炎と鑑別が非常に困難な症例もあり(図3)、注意を要する。PAOの関節・関節周囲症状は20-40%に認められる。全身の関節・関節周囲に発症する可能性はあるが、肩関節、膝関節、足関節、手関節、顎関節が多い。稀ではあるが頭蓋骨や長管骨にも発症する。

図3 PAO体軸型の画像



画像所見だけでは強直性脊椎炎との鑑別は難しい症例もある

6. PAOの治療

PAOにおいては、骨・関節および皮膚症状の改善、不可逆的な構造的変化の予防、QOL最大化のため早期診断、早期治療介入が重要である。ただし疼痛は自然寛解することもあるため、特に治療を要さない例もあることには留意する必要がある。治療として未だエビデンスの確立したものはなく、治療ガイドラインも存在しない状況である。主には保険適応外の薬剤を使用した薬物療法が行われているのが現状であり、その使用には十分な注意を要する。IL-23 阻害薬は PPP に保険適応があり、PAOの骨関節症状にも有効性が示されている。禁煙指導、病巣感染の検索およびその除去なども重要である。

7. おわりに

これまで SAPHO 症候群は脊椎関節炎には含まれない類縁疾患として捉えられてきた。しかし GRAPPA (survey2) においても 49%が脊椎関節炎の subtype であると回答しており、世界的にもその疾患概念はいまだ定まっていない。さらに PAO を含めた成人慢性非細菌性骨炎は体軸性脊椎関節炎や乾癬性関節炎と臨床的には重複する疾患群である可能性が示唆されており 11)、今後の PAO の詳細な病態解明、治療法の確立が期待される。

文献

1. Sonozaki H, et al. Clinical features of 22 cases with "inter-sterno-costo-clavicular ossification" A new rheumatic syndrome. Arch Orthop Trauma Surg. 1979
2. Furer V, et al. The diagnosis and treatment of adult patients with SAPHO syndrome: Controversies revealed in a multidisciplinary international survey of physicians. Rheumatol Ther. 2020.
3. 松原優里、中村好一、富田哲也. R6 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）総括研究報告書 直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎および類縁疾患の医療水準ならびに QOL 向上に資する大規模多施設研究
4. Sonozaki H, et al. Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris. Ann Rheum Dis. 1981
5. 掌蹠膿疱症性骨関節炎診療の手引き 2022, 文光堂、東京
6. Tsuji S, et al. Modified Pustulotic Arthro-Osteitis diagnostic guidance 2022 -Modified Sonozaki criteria- Mod Rheumatol, 2024
7. Kubota K, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a national wide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015.
8. 小林里実. 掌蹠膿疱症性の診断と治療. 皮膚臨床、2018
9. Akiyama T, et al. The relationship of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. J Dermatol. 1995
10. Kawai K, et al. Bone and joint lesions associated pustulosis palmaris et plantaris. A clinical and histological study. J Bone Joint Surg Br. 1998
11. Winter EM, et al. Expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of chronic non-bacterial osteitis (CNO) in adults. Ann Rheum Dis, 2024