

硬膜・頭頂骨・側頭筋病変をきたし高度の頭痛で発症した SAPHO 症候群の 1 例

植松 未帆¹⁾²⁾ 飛澤 晋介¹⁾ 長尾 雅裕^{1)*}
松原 四郎¹⁾ 水谷 俊雄³⁾ 澁谷 誠⁴⁾

要旨：症例は 50 歳女性である。掌蹠膿疱症，右大腿骨骨髓炎，左胸肋鎖関節痛の既往があり，1 年間にわたる高度の左側頭部痛にて受診した。赤沈亢進と CRP 高値を呈し，頭部 MRI で左側頭筋の腫脹および同部位と左頭頂骨・硬膜の造影効果，骨シンチグラフィで左頭頂部，左胸肋鎖関節，右大腿骨などの異常集積を示した。左頭頂骨の生検では側頭頭頂筋の筋束周囲の膠原線維増生，骨髓への炎症細胞浸潤，骨の間質の線維化をともなう壊死，慢性炎症細胞浸潤をみとめ，培養陰性であり，SAPHO 症候群の頭部病変と診断した。無菌性の骨関節炎や過骨症・滑膜炎に掌蹠膿疱症や痤瘡などの皮膚症状をともなう SAPHO 症候群ではまれな頭部病変により重篤な頭痛を生じえる。

(臨床神経 2012;52:106-110)

Key words：SAPHO 症候群，頭蓋病変，側頭筋，後天性骨過形成症候群

1987 年 Chamot らは無菌性の骨関節症状に掌蹠膿疱症などの皮膚症状をともなう症例を Synovitis (滑膜炎)-Acne (痤瘡)-Pustulosis (膿疱症)-Hyperostosis (骨化症)-Osteitis (骨炎) の頭字語から SAPHO 症候群と提唱した¹⁾。

われわれは SAPHO 症候群のまれな頭部病変により局所の高度な頭痛を生じた 1 例を経験した。

症 例

50 歳，女性

主訴：左側頭部痛

家族歴：類症なし。

生活歴：喫煙 5 本/日 25 年間 (2008 年より禁煙)。

現病歴：2008 年 8 月から左側頭部に非拍動性疼痛が出現し近医で頭部 CT を施行したが異常は指摘されず，その後もジクロフェナクナトリウム坐剤を 3 時間毎使用するほどの左側頭部痛がおさまらず，2009 年 9 月某日当科外来を受診し，同日入院した。

既往歴：2000 年に掌蹠膿疱症を発症しビオチンを内服し再発と寛解をくりかえした。2003 年より右股関節痛が出現し 2005 年近医整形外科で右大腿骨生検にて骨髓炎を指摘され，ジクロフェナクナトリウム，ミノサイクリン塩酸塩 200mg/

日を内服し 2008 年頃軽快した。2008 年はじめに左胸肋鎖関節の疼痛と腫脹が出現し，約 1 年後疼痛は軽減し変形膨隆は残存した。

入院時現症：体温 37.0℃，脈拍 90/分，整。左側頭部は，無自覚であったが対側にくらべ 1cm 程腫張し (Fig. 1a)，側頭動脈の腫脹はなく血管性雑音を聴取しなかった。左側頭部から頸部に引っ張られるような疼痛スケール (最大 5) でレベル 5 の疼痛があり，左胸肋鎖関節部に疼痛と膨隆を呈し (Fig. 1b)，両手掌・足底に膿疱が散在した (Fig. 1c)。神経学的所見は，意識清明で項部硬直は無く，脳神経領域，筋トーン，筋力，協調運動，腱反射，歩行は正常で，感覚障害は無かった。

検査所見：来院時の血液生化学検査では，CRP 10.1mg/dl と高値であった。赤沈は 60 分値 66mm，120 分値 113mm と亢進し血清 IL-6 値は 12.0pg/ml (正常値：4.0pg/ml 以下) と高値で，血清高感度 TNF-α は 1.3pg/ml (正常値：0.6~2.8pg/ml) と正常であった。リウマチ反応や膠原病の各種自己抗体 (抗核抗体，抗 ds-DNA 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCA，抗カルジオリピン β2GPI 抗体) は陰性で，HLA-B27 はみとめなかった。脳脊髄液検査は初圧 12 cmH₂O，細胞数 3/μL，蛋白 28mg/dl，糖 57mg/dl で，細胞診は陰性であった。

画像検査では，頭蓋骨単純レントゲンで左頭頂骨に冠状縫

*Corresponding author: 東京都立神経病院脳神経内科 [〒183-0042 東京都府中市武蔵台 2-6-1]

¹⁾東京都立神経病院脳神経内科

²⁾現 京都市立病院神経内科

³⁾東京都立神経病院検査科病理診断部門

⁴⁾東京医科大学茨城医療センター病理診断部

(受付日：2011 年 5 月 12 日)

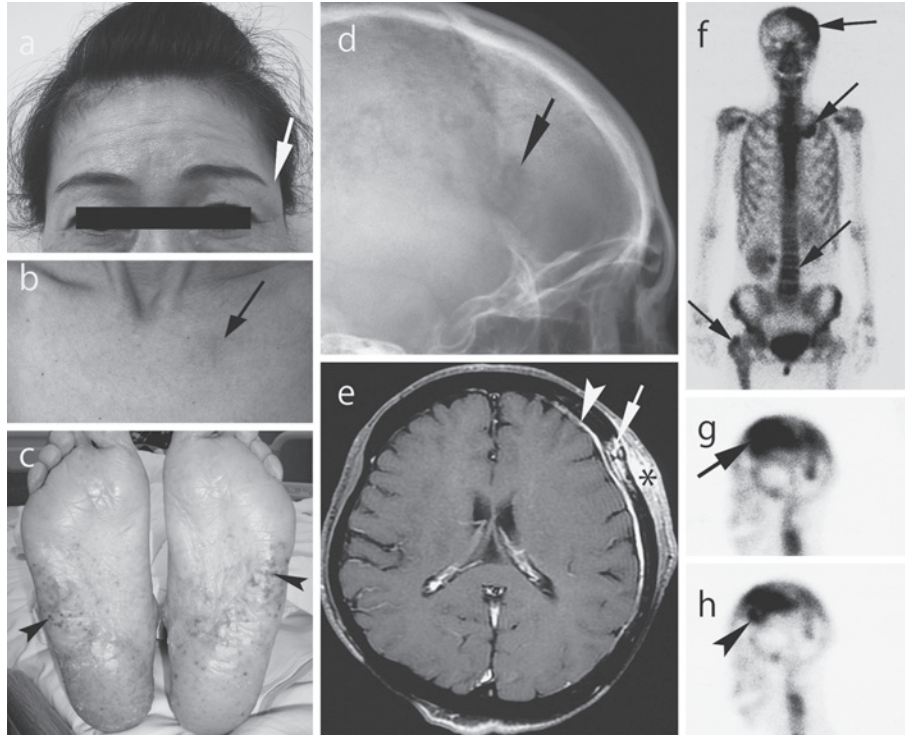


Fig. 1 Clinical features.

(a) A 1cm-thick swelling on the left temple (arrow), (b) deformed left sterno-costoclavicular joint (arrow) and (c) multiple pustules on the patient's soles (arrowheads) that are consistent with palmo-plantar pustulosis.

(d) Plain X-ray picture of the skull showed a low-density lesion (arrow) along the coronal suture.

(e) Gadolinium-enhanced T₁ weighted image (axial, TR 400 msec, TE 10.0 msec) showed enhancement of the left temporal muscle (asterisk), left parietal bone (arrow), and dura mater (arrowhead).

(f) Technetium-99m-hydroxymethylene diphosphonate (^{99m}Tc-HMDP) scintigram showed increased uptake in the left parietal bone, left sterno-costoclavicular joint, right femoral head and intervertebral joints (arrows). (g-h) ^{99m}Tc-HMDP scintigram pre-(g) and post-(h) treatment. There was approximately 40% reduction in the area of uptake on the left parietal bone on comparison of pre-treatment (g, arrow) and post-treatment findings (h, arrowhead).

合に面した斑状の低吸収域を呈していた (Fig. 1d). 頭部単純 CT で左頭頂骨の骨硬化と肥厚, 溶骨性変化が混在し, 頭部 MRI では左側頭筋は腫脹し同部位と左頭頂骨・左側硬膜の Gadolinium (Gd) 造影効果をもとめた (Fig. 1e). ^{99m}Tc-HMDP 骨シンチグラフィでは左頭頂部, 左胸肋鎖関節, 右大腿骨, 椎間関節に高い集積を示した (Fig. 1f~h).

左頭頂骨穿頭術にて病変部位の生検をおこなった. 病理所見では, 側頭頭頂筋の周鞘, 内鞘に膠原線維が著明に増生し, 線維組織に軽微な慢性炎症細胞浸潤をとめない, 血管周囲への集簇はみられず, 筋線維への炎症細胞浸潤や筋の貪食像はなく (Fig. 2a, b), CD8 陽性細胞の集積や筋線維の MHC class 1 の発現亢進はなかった. 骨髄に著明な顆粒球の浸潤を示し (Fig. 2c), 骨組織では骨梁は壊死し, 破骨細胞の出現はなく骨芽細胞の連なりはわずかで, 骨間質に強い線維化を呈し, 一部肉芽腫形成がみられた (Fig. 2d~e). 硬膜は著明な線維化と軽微な炎症細胞浸潤を呈した (Fig. 2f). 悪性所見はなく生検組織の培養は陰性であった.

以上より, 不動関節である冠状縫合をふくむ複数の関節において慢性骨関節炎をきたし掌蹠膿疱症を合併し, 生検で感染性骨関節炎などの鑑別疾患が除外され, Benhamou の診断基準を満たし, 本症例の頭部病変を SAPHO 症候群の 1 症状と診断した.

アレンドロン酸ナトリウム水和物の内服を開始し, ステロイドパルス療法 (ソル・メドロール 1g/日 3日間) を 2クール施行したところ, 左側頭痛は疼痛スケールのレベル 1 と一旦著減し, 掌蹠膿疱症も著明な改善がえられ, 採血上の炎症所見は陰性化した, 9日後に頭痛, 皮膚症状の再燃と CRP 上昇がみられたためステロイドパルス療法を 1クール追加し, メトトレキサート (MTX) 6mg/週の内服加療を開始した. 頭痛は再度消失し炎症反応は陰性化した, 数週間後に頭痛は中等度再燃し CRP は 2mg/dl 台に再上昇し, 以後同程度で安定した. ステロイドパルス療法後の頭部 MRI では, 左側頭筋の腫脹は軽度改善したが, 硬膜の Gd 造影効果は同程度残存し, ^{99m}Tc-HMDP 骨シンチグラフィでは左頭頂部の集積は

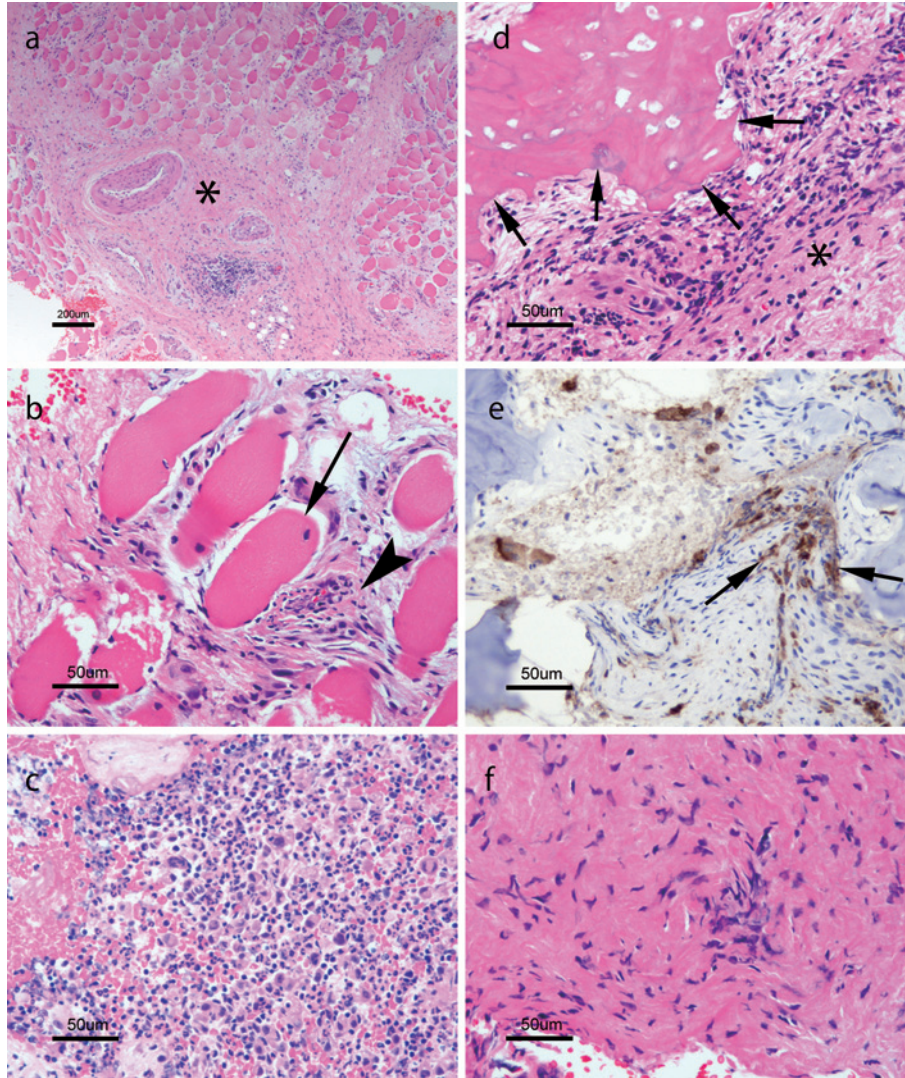


Fig. 2

a-b) Hematoxylin Eosin (HE) stain of the left temporoparietal muscle. a) Proliferation of connective tissue with numerous spindle-shaped fibroblasts was seen in the perimysium (asterisk) and endomysium. b) Mild chronic inflammatory cell infiltration was observed in the fibrous tissue (arrowhead). Muscle fibers were relatively spared (arrow). c) H&E stain of the bone marrow of the left parietal bone. Marked infiltration of granulocytes was seen. d) H&E stain of the left parietal bone. Necrotic bony trabeculae with empty bone lacunae and eroded surface (arrows) was demonstrated. Layers of osteoblasts were sparsely detected, and induction of osteoclasts was not evident. Moderate fibrosis and infiltration of inflammatory cells including macrophages, lymphocytes and neutrophils was seen in the interstitium (asterisk). e) Immunohistochemical staining of the left parietal bone with CD68-KP1 (a marker of macrophages). Moderate infiltration of CD-68 positive cells was demonstrated in the interstitium (arrows). f) H&E stain of the dura mater. Moderate fibrosis and slight infiltration of inflammatory cells were detected.

治療前より面積にして40%減少した。

考 察

SAPHO症候群は、Benhamouによる診断基準では主要項目4項目すなわち関節病変を伴う重症痤疮、関節病変を伴う

掌蹠膿疱症、過骨症、慢性反復性多発性骨関節炎のうちの1項目以上を満たし、感染性骨関節炎、感染性掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、びまん性特発性骨肥厚症が除外されるものとされ²⁾、病因は不明であるが、病変組織から *Propionibacterium acnes* が同定される例があり³⁾、慢性感染症の関与が考えられている。

SAPHO 症候群の骨関節症状は、胸肋鎖骨関節、仙腸関節炎、長骨で頻度が高く、頭頸部領域では顎関節病変が約 10% にみとめられるが¹⁾、頭蓋骨の病変をきたした例は、しらべたかぎりでは、頭蓋底の側頭骨病変の 2 報告⁴⁾⁵⁾および頭頂骨病変の 1 報告例⁶⁾のみであった。その他、神経領域では、脳神経麻痺と無菌性髄膜炎を呈した報告⁷⁾がある。

SAPHO 症候群の骨症状は主に関節に沿って進展するとされ、本例の頭蓋骨の病巣は不動関節である冠状縫合に沿って存在した。本例の頭痛は冠状縫合部の骨関節炎が主体であり、隣接する筋・硬膜病変も寄与していると考えた。頭蓋骨周辺軟部組織に、広範囲に間質を主座とした病巣が波及したことが特徴的であった。

SAPHO 症候群の治療では、NSAIDs、コルヒチン、副腎皮質ステロイド、MTX、スルファサラジン、抗生物質、インフリキシマブ、ビスホスホネートなどが試みられている^{8)~10)}。Hayem らの検討では、NSAIDs、副腎皮質ステロイド、MTX が比較的有効と示された⁸⁾。

本例では、NSAIDs、ミノサイクリンでは寛解がえられず、ステロイドで疼痛が著減し炎症反応が陰性化した効果が一過性で、MTX 導入後、炎症反応は低下したが疼痛コントロールは不十分であった。ビスホスホネートは SAPHO 症候群の寛解をうながすと報告されており¹⁰⁾、本例では内服薬で投与したが、明らかな短期的効果はえられなかった。

また本例では炎症性骨吸収に関与する IL-6 が高値を呈し、本例の病態への IL-6 の関与を示唆していると考えた。IL-6 阻害薬 tocilizumab は、本疾患では使用経験の報告例が無いため使用しなかったが、今後の臨床応用の検討を期待したい。

文 献

1) Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987;54:

187-196.

- 2) Benhamou C, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome. Ann Dermatol Venereol 1988;115:613-618.
- 3) Kirchoff T, Merkesdal S, Rosenthal H, et al. Diagnostic management of patients with SAPHO syndrome: use of MR imaging to guide bone biopsy at CT for microbiological and histological work-up. Eur Radiol 2003;13:2304-2308.
- 4) Marsot-Dupuch K, Doyen JE, Grauer WO, et al. SAPHO syndrome of the temporomandibular joint associated with sudden deafness. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20:902-905.
- 5) Seno A, Arata J, Matsuura Y, et al. Palmoplantar pustulosis with pustulotic arthroosteitis involving temporal osteomyelitis and meningitis. J Dermatol 2000;27:269-272.
- 6) DiMeco F, Clatterbuck RE, Li KW, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome presenting as a primary calvarial lesion. Case report and review of the literature. J Neurosurg 2000;93:693-697.
- 7) Hiwatani Y, Miwa H, Kondo T. Aseptic meningitis as a rare manifestation of SAPHO syndrome. Neurology 2008;71:1645-1647.
- 8) Hayem G, Bouchaud-Chabot A, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. Semin Arthritis Rheum 1999;29:159-171.
- 9) Olivieri I, Padula A, Ciancio G, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with infliximab: report of two cases. Ann Rheum Dis 2002;61:375-376.
- 10) Amital H, Applbaum YH, Aamar S, et al. SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients. Rheumatology (Oxford) 2004;43:658-661.

Abstract**Headache as a manifestation of SAPHO syndrome with a lesion extending to the dura mater, parietal bone, and temporal muscle**

Miho Uematsu, M.D.^{1,2)}, Shinsuke Tobisawa, M.D.¹⁾, Masahiro Nagao, M.D.¹⁾,
Shiro Matsubara, M.D.¹⁾, Toshio Mizutani, M.D.³⁾ and Makoto Shibuya, M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

²⁾Department of Neurology, Kyoto City Hospital

³⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

A 50-year-old woman with a history of palmoplantar pustulosis, femur osteomyelitis, and sterno-costoclavicular hyperostosis presented with a chronic severe left temporal headache that had progressed during the previous year. Her CRP level was elevated. Cranial images showed Gadolinium-enhancement of the left temporal muscle, left parietal bone and dura mater. ^{99m}Tc-HMDP scintigram showed increased uptake in the left parietal bone, left sterno-costoclavicular joint, right femoral head and intervertebral joints. Biopsy of the lesion demonstrated 1) proliferation of connective tissue in both perimysium and endomysium of the temporal muscle with mild inflammatory cell infiltration within the interstitium, 2) marked infiltration of granulocytes to the bone marrow of the parietal bone, 3) necrosis and moderate fibrosis in the interstitium with inflammatory cell infiltration in the parietal bone, and 4) moderate fibrosis and slight infiltration of inflammatory cells in the dura mater. The patient was diagnosed with a cranial lesion of synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis (SAPHO) syndrome. There was a moderate response to treatment with intravenous steroid pulse therapy and subsequent methotrexate.

In a case of headache accompanied by inflammatory response, palmoplantar pustulosis and joint lesions such as hyperostosis, the possibility of a rare cranial manifestation of SAPHO syndrome should be considered.

(Clin Neurol 2012;52:106-110)

Key words: SAPHO syndrome, cranial lesion, temporal muscle, acquired hyperostosis syndrome
