

脊椎関節炎の発症機序

首藤 敏秀 千代田病院 リウマチ科・整形外科

(2016年 第17回博多リウマチセミナー)

脊椎関節炎(spondyloarthritis; SpA)は、下肢に優位な非対称性の関節炎、付着部炎、指趾炎、炎症性腰背部痛(inflammatory back pain; IBP)を特徴とし、関節・脊椎外症状(乾癬、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎、心臓弁膜症など)を伴うことが多い疾患群である^{1,2)}。その発症には細菌感染や HLA-B27 をはじめとした遺伝的素因、メカニカルストレスなどが関与している可能性が示唆されている³⁾。

主たる炎症部位は、関節リウマチ(RA)では関節滑膜炎であるのに対して、SpA では付着部炎であり SpA で見られる関節滑膜炎は付着部(enthesis)の炎症に伴う二次的変化と考えられている⁴⁾。従って SpA の発症機序や病態を考える上で、付着部炎に関する理解が必要である。SpA の発症機序はいまだ不明であるが、これを考える上で参考になる知見について述べてみたい。

付着部炎 "enthesitis" に関する概念の変遷⁵⁾

- 1966年、Niepel が付着部 entheses の障害を意味する "enthesopathy" (腱・靭帯付着部症) という用語を初めて用いた。
- 1970年、Ball が AS では付着部の炎症 "enthesitis" が病的変化の中心であることを、RA と対比して組織学的に示した。
- 1971年、定義付けできない血清反応陰性の enthesopathy や小児の関節症に見られる "enthesitis" の病理解剖学的概念が紹介された。
- 1991年、SpA の特徴の一つとして "enthesitis" が ESSG の分類基準に加えられた⁶⁾。
- HLA-B27 と SpA の関連が明らかになり、そのみで病態が解明されることが期待され "enthesitis" の概念はあまり注目されなくなっていた。

MRI 登場後の付着部炎 "enthesitis" に関する理解と新しい概念

- しかしその後、MRI の進歩により SpA の罹患関節では "enthesitis" が高頻度に認められ、付着部の骨髄浮腫の程度が最も強い⁷⁾。
- SpA における滑膜炎は、"enthesitis" の二次的な変化である可能性が示唆された⁷⁾ (ただし反論する報告もあり⁸⁾)。

- 1998年、関節滑膜炎を原発病変とするRAに対して、付着部炎を原発とするSpAという炎症性関節炎の分類が提唱された⁴⁾。
- しかし、MRIで見られる付着部近傍の骨炎“osteitis”を含むSpAの付着部病変の病態を十分に説明できなかった。
- 2001年、SpAの付着部炎の病態を説明する“Enthesis Organ Concept”という新しい概念をBenjaminとMcGonagleが提唱した⁹⁾。

“Enthesis Organ Concept”⁹⁻¹¹⁾

- 腱・靭帯付着部”enthesi”は、筋収縮および関節の運動に伴って発生する強い力学的エネルギーにさらされる。
- ”enthesi”の破綻を防ぐために、その周囲に存在する組織、すなわち滑液包、滑膜性脂肪組織、線維軟骨組織、骨組織などが複合的にひとつの器官”enthesi organ”として機能している。
- この広義の付着部の概念を“enthesi organ concept”といい、付着部に隣接する骨の炎症“osteitis”を含むSpAの付着部の炎症病態を説明するのに役立つ。
- 近年、付着部炎”enthesitis”という用語は、腱・靭帯、関節包と骨との接合部を指す従来の付着部(classic enthesi)のみならず、広義の付着部の炎症として用いられることが多い。

付着部炎と骨炎の関係⁵⁾

- 付着部において腱は線維組織の集合体が海面骨に挿入、連結されている(鎖帷子; くさりかたびら”chain mail”の様にと表現される)。
- SpAに伴う付着部炎にMRI上の骨炎あるいは骨髄浮腫所見が伴い、その重症度がHLA-B27と関連していると報告。
- 付着部において腱と海面骨は連結しており、アキレス腱付着部の踵骨皮質骨は海面骨の骨梁よりも薄く、部分的にこれを欠き、血管を伴い骨髄と連絡しているところもあるため、付着部炎と骨炎は関連して起こりうることが示された。
- 脊椎においても椎間板の線維輪は椎体辺縁に付着しており同部の付着部炎がMRI上の骨炎あるいは骨髄浮腫として観察される。

SpAにおける付着部炎の発症機序や病態生理に関連するMcGonagleの仮説(2011年のTextbook⁵⁾より)

- “enthesi organ”を構成する腱や線維軟骨には血流があまりなく、周辺の滑液包

や滑膜性脂肪組織は血流が豊富にあることを考えると、両者が隣接する付着部は血流速度が変化する場所と考えられるので、細菌や菌体成分などの小粒子が沈着しやすいのかも知れない¹²⁾。

- 付着部には、メカニカルストレスがかかるので微小外傷とその修復反応が、細菌菌体成分などの沈着と相俟って、生理的な治癒反応から炎症性の反応へと変わるのかも知れない^{13, 14)}。
- 細菌菌体成分であるリポ多糖(LPS)や細菌性熱ショックタンパク、CpGモチーフによる Toll-like 受容体の活性化→NF- κ B の活性化→樹状細胞やT細胞の共刺激→HLA-B27 を介した免疫応答へとつながる可能性。
- 生菌がなくても細菌菌体成分のタンパク質や DNA 単独でもパターン認識受容体 (Toll-like 受容体など) を介する自然免疫反応として付着部に炎症反応を惹起する可能性。
- SpA で罹患する他の場所 (大動脈、肺尖部、ぶどう膜など) にもメカニカルストレスがかかるので、同様なことが起こっている可能性もある。

細菌と SpA ～反応性関節炎 (ReA) に関して^{15,16)}～

- 生殖器や腸管の細菌感染後の無菌性関節炎である ReA は SpA のひとつ
- 最近でも末梢性脊椎関節炎患者の 37%には先行する感染があったとの報告。
- 以前から細菌、特にクラミジア・トラコマティスによる泌尿生殖器感染は AS の原因として注目されてきた。
- ReA 患者の関節内に細菌の抗原や核酸が同定される。
 - 例 ; Salmonella outer membrane protein (OMP)など
- 慢性の診断未確定の SpA の滑膜中に PCR で高頻度にクラミジア・トラコマティスを検出。
- クラミジアによる慢性の ReA に対して抗生剤の併用療法が有効

SpA の動物モデルにおいて腸内細菌や菌体成分が SpA 発症に関与する可能性

- HLA-B27 トランスジェニックラット¹⁷⁾
 - HLA B27 transgenic rats は SpA 様の特徴を発現する
 - 無菌状態では発症せず、腸内細菌の存在下で、はじめて関節炎・脊椎炎や腸炎、乾癬様皮疹を発症
 - ☆ HLA-B27 分子のみならず腸内細菌が SpA の発症に何らかの役割をしている可能性

- ◇ Wild type と比べ腸内細菌叢に変化
 - biome representational in situ karyotyping (BRISK) 法
 - 16S rRNA 遺伝子シーケンスなどの手法で検討

- SKG マウス¹⁸⁾

- 関節炎を自然発症するモデルマウスであるが無菌状態では発症せず
- β -glucan (細菌や真菌の細胞壁菌体成分) の注射後に関節炎、付着部炎、皮膚炎、腸炎を発症
 - ◇ 菌体成分が SpA 様症状の発症に何らかの役割をしている可能性

SpA と腸管の炎症について¹⁹⁻²¹⁾

- SpA 患者の約 60~70% に肉眼的あるいは組織学的に腸管の炎症性変化を認める
- SpA の 7% が炎症性腸疾患を発症
- 炎症性腸疾患患者の約 3 割以上に脊椎・関節症状を伴う
 - 腸管と関節の炎症には共通の病因が存在する可能性が示唆されてきた。
- 体軸性 SpA 患者 (n=68) における MRI 仙上の仙腸関節炎の程度 (SPARCC スコア) は腸管の慢性の組織学的炎症がある患者に強い (GIANT コホートより)。
 - 腸管の慢性炎症と仙腸関節炎との間に関連がある可能性が示唆された。

炎症性腸疾患や SpA における腸内細菌の関与²²⁻²⁵⁾

- 炎症性腸疾患において様々な腸内細菌叢のバランス異常の報告
 - 総菌数の減少、多様性の低下、細菌叢の経時的な変化が顕著
 - 健常人の糞便を投与し腸内細菌叢のバランスを改善する糞便微生物移植が潰瘍性大腸炎に有効との報告
- 炎症性腸疾患に関わる遺伝子の多くは腸上皮バリア、粘膜での自然免疫や細菌の認識・処理にかかわるもの
 - Nucleotide oligomerization protein (NOD)2 遺伝子はパターン認識受容体のひとつであるが、獲得免疫を介さずに自然免疫で細菌エピトープに反応する。NOD2 遺伝子多型においては殺菌機能に障害を生じる。→ 腸内細菌叢のバランス破綻につながる
 - Genome-wide association study (GWAS) では CARD9, REL, XBP 1, ORM DL3, UTS2, PEX13, CUL2 遺伝子などが同定
- AS 患者では自分の腸内細菌 *Bacteroides fragilis* に対する末梢血単球の抗炎症性

サイトカイン IL-10 産生が低下

- また炎症性腸疾患では IL23/Th17 系に関わる IL23R, JAK2, TYR2, ICOSLG 遺伝子も疾患遺伝子であり、腸管で生じた炎症が IL23/Th17 系の活性化につながる事が考えられる。
 - SpA では腸管粘膜の透過性が亢進し、腸管での防御能が低下し、腸内細菌との共存関係の破綻の結果、腸管免疫の活性化および腸内細菌の菌体成分やサイトカインが全身の血液循環に入り関節に到達して、局所での反応を引き起こしているのかも知れない。

乾癬性関節炎の発症に関わる因子²⁶⁾

- HLA-C06 は乾癬の疾患遺伝子として確立されているが、乾癬性関節炎においても関連している
- 乾癬性関節炎では HLA-B27 や B39 にも関連があるが、HLA-B27 との関連は AS ほど強くはない。
- そのほか皮膚バリア機能や、NF-kB と IFN α シグナル、T 細胞や Th17 応答に関わる遺伝子などが関連している。
- 乾癬性関節炎においても腸内細菌叢の多様性の減少など、炎症性腸疾患に類似した腸内細菌叢のバランスの破綻が報告もある
- また乾癬患者の皮膚では機械的刺激で悪化する Koebner 現象が知られているが、乾癬性関節炎においても機械的刺激による自然免疫の活性化が発症や病態に関連している可能性が指摘されている(deep Koebner effect)。
- 乾癬の皮膚病変と付着部炎の両方に関与する因子として IL-23/IL-17 を介するサイトカインのネットワークが注目されている。

AS と ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1)²⁷⁾

ERAP1 は HLA-B27 などのクラス I 分子に提示される抗原ペプチドを切断する酵素で、その活性により抗原の提示されやすさや HLA-B27 の安定性などに影響を及ぼすことが考えられる。

- 2007 年に AS における大規模な遺伝子多型 SNP の調査が行われ、ERAP1 と AS との関連が見出された。
- ERAP1 の遺伝子多型が HLA-B27 陽性者に限り AS 発症に関与
- また ERAP1 はサイトカインの細胞表面の受容体 (IL-1R2, TNFR1, IL-6R) を分解してその機能を低下させるとの報告もあり。

- いずれかの機序で AS の発症に関与している可能性が示唆。

SpA の病態に関わる代表的なサイトカイン²⁸⁾

- TNF- α
 - AS 患者血清中の TNF- α 濃度の上昇、仙腸関節における発現
 - AS や乾癬、乾癬性関節炎に対する臨床的有効性
 - AS における脊椎の構造的変化の進行抑制効果は明らかでない
- IL-17
 - AS 患者の血中で IL17 産生 CD4 陽性細胞が増殖
 - AS 患者の椎間関節の軟骨下骨髄で IL-17 産生細胞が検出
 - AS や乾癬、乾癬性関節炎に対する臨床的有効性
 - ◇ 活動性 AS に対する RCT において、6 週目の ASAS 20%達成率は、59% on secukinumab versus 24% on placebo
 - AS における脊椎の構造的変化の進行も抑制
- IL-23
 - AS 患者の血清中 IL-23 濃度の上昇や椎間関節における IL-23 陽性細胞の存在
 - 抗 IL-12/23 p40 抗体 (ustekinumab) の AS や乾癬、乾癬性関節炎に対する臨床的有効性
 - AS 患者の腸管、末梢血、関節液、骨髄における IL-23 受容体陽性のタイプ 3 自然リンパ球の存在
 - IL-23 過剰発現マウスは SpA 様の特徴を発現
 - マウスでは IL-23 の刺激で付着部の細胞が IL-17 と IL-22 を発現
 - ◇ IL-17 は炎症や骨減少を促進
 - ◇ IL-22 は骨増殖を促進

まとめ

以上より、SpA の発症機序は不明な点が多いが、敢えて簡単にまとめるとすると、何らかの原因で腸管粘膜の透過性が亢進したり腸管での生体防御能が低下するなどして腸内細菌との共存関係が破綻したり、あるいは乾癬患者においては皮膚のバリア機能が破綻した部位から細菌が侵入した結果、または生殖器の感染症の結果、菌体成分や産生されたサイトカインが全身の血液循環に入り付着部や滑膜に到達し、局所での炎症反応を引き起こしているのかも知れない。このいずれかの段階で HLA-B27 などを経た抗原

提示の異常やメカニカルストレスなどが発症や病態形成に関与している可能性は十分あると思われる。

文献

1. van Tubergen A. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:110-8.
2. 首藤敏秀, 足部・足関節病変に潜む脊椎関節炎について. *日足外会誌.*, 36: 14-16, 2015
3. McGonagle D, Emery P. Enthesitis, osteitis, microbes, biomechanics, and immune reactivity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.*2000;27 : 2302-4.
4. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998 Oct 3;352:1137-1140
5. McGonagle D, Benjamin M. Enthesopathies. *Rheumatology.* 5th Edition Vol.1, 1211-1219.Hochberg MC(ed), Mosby Elsevier,Philadelphia.2011
6. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991 Oct;34(10):1218-27.
7. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P et al. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1998 ;41(4):694-700.
8. Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I et al.. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73:735-40.
9. Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondylarthropathy at entheses and related sites. *J Anat.* 2001;199:503-26.
10. Benjamin M, McGonagle D. The enthesis organ concept and its relevance to the spondylarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649:57-70.
11. 篠原靖司、熊井司, 腱・靭帯付着部症の解剖学的要因と病理, *整形・災害外科*, 2013; 56, 1337-1344.

12. Schulz LC, Schaening U, Peña M, Hermanns W. Borderline-tissues as sites of antigen deposition and persistence--a unifying concept of rheumatoid inflammation? *Rheumatol Int.* 1985;5(5):221-7
13. McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, Emery P. An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol.* 2001 ;28:2155-9.
14. Thomas RC, Shuto T, Busquets-Peréz N, Marzo-Ortega H, McGonagle DG The role of biomechanical-related factors in ankylosing spondylitis as assessed by reported effects of exercise from physiotherapy and sporting participation: results from a national patient survey. *Rheumatology* 2013; 52 (suppl 1): i135-i172
15. van den Berg R et al. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1366–9.
16. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73(4):637-44.
17. Taurog JD et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994; 180: 2359–64.
18. Ruutu M, Thomas G, Steck R et al. β -glucan triggers spondylarthritis and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2211-22.
19. Van Praet L, Jans L, Carron P et al. Degree of bone marrow oedema in sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis is linked to gut inflammation and male sex: results from the GIANT cohort. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):1186-9.
20. Shuto T, Thomas RC, Bingham S, Coates LC, Emery P, Hamlin PJ, Marzo-Ortega H. Caseload and impact of the Leeds combined rheumatology and gastroenterology clinic. *Rheumatology.*, 52(Suppl 1): i135-i172. 2013.
21. Kamo K, Shuto T, Haraguchi A. Prevalence of spondyloarthritis symptom in inflammatory bowel disease patients: A questionnaire survey. *Mod Rheumatol* 2015; 25:435-7.
22. 松岡克善 金井隆典, Keynote RA Rheumatic & Autoimmune Diseases 2015 Vol.3

No.1, 4-8

23. Stoll LM. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clinical Immunology* 2015; 159: 134-142
24. Scher JU et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jan;67(1):128-39
25. Rosenbaum JT, Lin P, Asquith M et al. Does the microbiome play a causal role in spondyloarthritis? *Clin Rheumatol.* 2014;33(6):763-7.
26. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, et al. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015 ;11:731-40.
27. Keidel S, Chen L, Pointon J, Wordsworth P. ERAP1 and ankylosing spondylitis. *Curr Opin Immunol.* 2013 ;25:97-102
28. Rios Rodriguez V, Poddubnyy D. Old and new treatment targets in axial spondyloarthritis. *RMD Open.* 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000054.