

末梢性脊椎関節炎の診断と治療

首藤 敏秀 千代田病院 リウマチ科・整形外科
(2017年 第18回博多リウマチセミナー)

□ 脊椎関節炎 (SpA) とは

➤ 歴史的背景

SpA は関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎、乾癬、炎症性腸疾患、ぶどう膜炎などの臨床的特徴を共有する慢性炎症性の骨関節疾患の集合体の総称である。1970年代に Wright らが SpA の疾患概念を提唱したが、その後、HLA-B27 との強い関連が明らかになり、概念の妥当性が確認された^{1,2)}。

SpA の原型とも言われる AS の診断に必須の項目である X 線上の明らかな仙腸関節炎所見の出現までに平均約 7 年と時間を要するため、改訂 New York 基準も AS の早期診断には適さないという問題点があった³⁾。

一方、AS 以外の SpA も含む SpA 全体を拾い上げる基準として Amor 基準 (1990 年) (図 6) が作成された。また、診断未確定 (あるいは分類不能) SpA (uSpA) を含めた SpA 全体を広く拾い上げる基準を意図して ESSG 基準 (1991 年) (図 5) が作成された²⁾。

その後、MRI の進歩により X 線変化が出現する前に仙腸関節の炎症性変化をとらえることが可能になったことや、また治療に関して体軸と末梢の部位で有効な薬剤が異なるというエビデンスが出てきたため、体軸性と末梢性の SpA を区別して分類する意義が出てきた²⁾。

➤ 体軸性 SpA と末梢性 SpA

AS を早期に捉えるために、欧州を中心とした ASAS のグループにより体軸性 SpA という概念の提唱とその分類基準が作成された^{1,2)}。SpA を体軸が主な罹患部位である体軸性 SpA と、末梢が主な罹患部位である末梢性 SpA に分けて捉える考え方が提唱され、末梢性 SpA の分類基準も作成された⁴⁾。

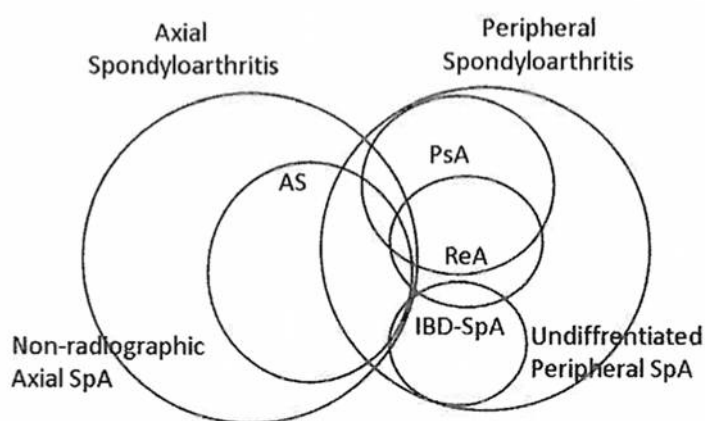


図 1. SpA の疾患スペクトラムの近年の捉え方 (文献⁵⁾ より引用) . 末梢性 SpA には乾癬性関

節炎 (PsA)、反応性関節炎 (ReA)、炎症性腸疾患関連関節炎 (IBD-SpA) のほか診断未確定 (分類不能) SpA (uSpA) が含まれる。

➤ 末梢性 SpA の分類基準の作成過程⁴⁾

ASAS は、末梢症状 (関節炎、付着部炎、指趾炎) を有し SpA 疑いで紹介受診した診断未確定の新患者 (通常 45 歳未満発症、現在の腰痛はない) を世界 15 カ国、24 施設の SpA のエキスパートのいる施設で連続する 266 例エントリーした。SpA のエキスパートによる SpA の診断を external (reference) standard (正当な診断) とし、これに基づいて SpA 群; 176 例と非 SpA 群; 90 例に分けて末梢性 SpA 症例の特徴が検討された。

□ 末梢性 SpA 症例の特徴

末梢性 SpA 症例の特徴的所見の出現頻度 (%は SpA ; 176 例中の割合) を、ASAS の報告⁴⁾ より以下に列記する。

➤ 下肢優位の非対称性関節炎、付着部炎、指趾炎に関して

◇ 末梢関節炎 ; 全体の 85.2%

- 少関節炎 (2~4 関節) ; 38.6% 〕 4 関節以下の罹患が全体の 65.3% !
- 単関節炎 ; 26.7%
- 多関節炎 (5 関節 ≦) ; 19.3% . . . 約 2 割以下と多くない !
- 下肢優位かつ非対称性関節炎 ; 50.0% . . . 半数 !
- 下肢優位または非対称性関節炎 ; 89.4% . . . 約 9 割 ! (図 2 を参照)

◇ 付着部炎 ; 56.8%

- 腫の付着部炎 ; 31.3%

◇ 指趾炎 ; 15.3%

※関節炎のない付着部炎/指趾炎 ; 14.8%

➤ その他の末梢性 SpA の特徴

- ◇ CRP 陽性例が 58.0% (平均値は 0.28mg/dl)
- ◇ 炎症性腰背部痛の既往が 14.2% にあり
- ◇ レントゲン上の仙腸関節炎所見が 19.5% にあり (全例が HLA-B27 陽性)
- ◇ MRI 上の仙腸関節炎所見が 44% にあり (そのうち 81.8% が HLA-B27 陽性、18% に IBP の既往)
- ◇ 男性が 63.1% . . . 約 3 分の 2 !
- ◇ HLA-B27 が 47.2% で陽性
- ◇ 年齢 (平均 ± SD) ; 32.2 ± 11.6 歳 . . . (45 歳超が 15% 含まれていた)
- ◇ 併存症・既往症

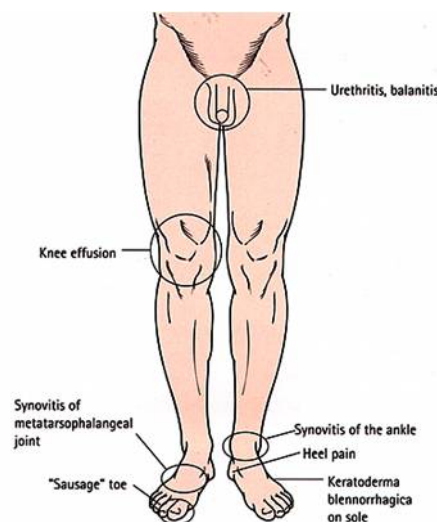


図 2. 典型的な末梢性 SpA 患者のイメージ (反応性関節炎の例)

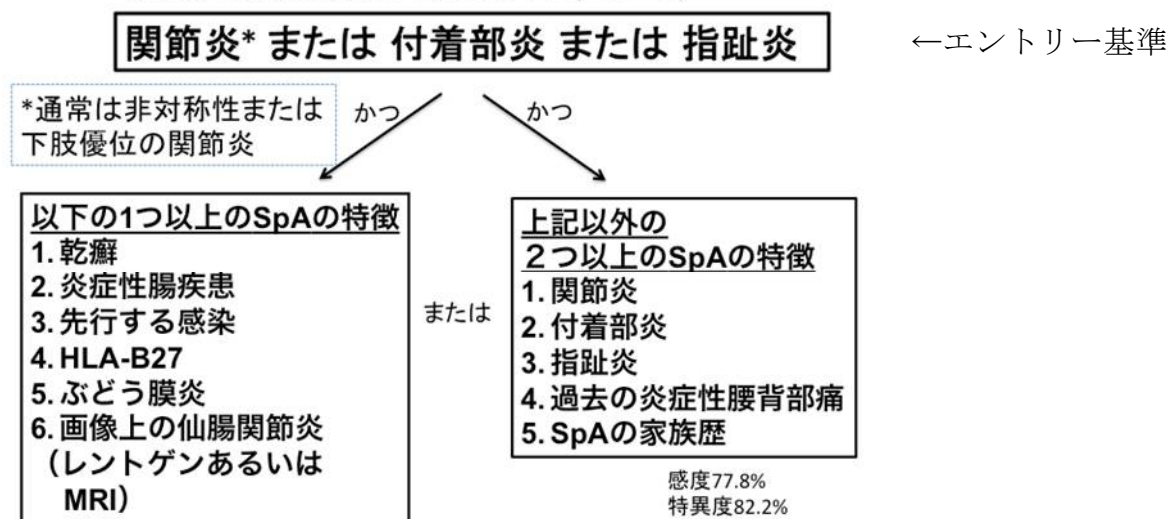
GG Hunder, Atlas of Rheumatology より引用

- ◆ 乾癬 ; 9.1%
- ◆ 炎症性腸疾患 (クローン・潰瘍性大腸炎) ; 3.4%
- ◆ 先行する感染症 (尿道炎・子宮頸管炎、感染性腸炎) ; 5.7%
- ◆ ぶどう膜炎 ; 4.0%

◇ SpA の家族歴 (AS, 乾癬, 急性ぶどう膜炎、炎症性腸疾患) が 20.5% にあり

ASAS のグループは以上のようなデータをもとに、多変量解析を行い末梢性 SpA の分類基準に入れるべき項目を選別し分類基準案を複数作成した。これらと過去の ESSG 基準や Amor 基準 (および X 線所見の代わりに MRI 上の仙腸関節炎所見を加えた改訂版) とを比較検証し、最終的に ASAS のメンバーによる投票を経て、末梢性 SpA の分類基準が策定された⁴⁾。

末梢性脊椎関節炎の分類基準(ASAS)



Rudwaleit et al, Ann Rheum Dis, 2011, 70: 25-31

図 3. 末梢性 SpA の分類基準 (ASAS, 2011)⁴⁾

SpA の特徴を示す各用語の定義⁴⁾

エントリー基準

特徴	定義
関節炎	現在の末梢関節炎。臨床的に医師に診断された SpA に合致する関節炎 (通常は非対称性かつ/または下肢優位)。
付着部炎	現在の付着部炎。臨床的に医師に診断されたもの。
指趾炎	現在の指趾炎。臨床的に医師に診断されたもの。

エントリー基準以外の SpA の特徴

特徴	定義

過去の炎症性腰背部痛	リウマチ医により判断された過去の炎症性腰背部痛
関節炎	過去または現在の末梢関節炎。臨床的に医師に診断された SpA に合致する関節炎（通常は非対称性、下肢優位）。
付着部炎	過去または現在の付着部の自発痛または圧痛
ぶどう膜炎	過去または現在の前部ぶどう膜炎。眼科医により確認。
指趾炎	過去または現在の指趾炎。医師に診断されたもの。
乾癬	過去または現在の乾癬。医師に診断されたもの。
炎症性腸疾患	過去または現在のクローン病または潰瘍性大腸炎。医師に診断されたもの。
先行する感染	関節炎、付着部炎あるいは指趾炎の発症前 1 ヶ月以内の尿道炎、子宮頸管炎または下痢。
SpA の家族歴	一親等または二親等の血縁者（父母、兄弟・姉妹、子供、祖父母、おじ・おば、甥・姪）に強直性脊椎炎、乾癬、急性ぶどう膜炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患の存在。
HLA-B27	標準的検査法で陽性
画像上の仙腸関節炎	単純 X 線上の両側 2 度以上か片側 3 度以上の仙腸関節炎所見（改訂 New York 基準）、あるいは MRI 上の活動性仙腸関節炎所見（ASAS の定義）。

□ 末梢性 SpA の分類基準の検証

オランダの Leiden 大学の早期関節炎クリニックの患者 (n=2011) のコホート研究で検証され、末梢性 SpA 分類基準 (ASAS) を用いた場合の SpA の診断の感度 ; 48.7%, 特異度 ; 89.8% と報告された⁶⁾。感度はオリジナルのコホート研究⁴⁾ に比べ低かったが、これは分類基準であり診断基準ではないため、発症後早期の SpA 患者すべての診断を既存の分類基準でカバーするのは限界があると考察されており、疑わしい症例に対する経過観察の重要性が示唆される。また PsA の診断に関しては末梢性 SpA 分類基準 (ASAS) を用いた場合の感度が 52.0% であるのに対して、CASPAR 分類基準を用いた場合の感度は 88.7% と高かったことから、早期の PsA の診断には、末梢性 SpA 分類基準 (ASAS) よりも CASPAR 分類基準が優れていることが示唆された。

また、ASAS のコホート研究では、分類基準作成時の患者を 4 年以上前向きに追跡調査した結果を報告している⁷⁾。(腰背部痛がなく) 末梢症状のみを有していた 251 例中 170 例 (67.7%) を平均 4.4 年追跡し、観察期間中に診断が変わったのは 19 例 (11.1%) のみであった。ベースラインで末梢性 SpA と分類された患者の PPV (positive predictive value) は 89.5% と良好であった。

□ 末梢性 SpA の鑑別診断

- 上記の ASAS の研究⁴⁾で SpA 疑いで紹介されたが非 SpA に分類された患者 (n=90) の診断の内訳 (とその割合 %) は以下のようになっている。約 3 分の 1 は診断未確定であるが、ほかは主たる鑑別すべき疾患といえるであろう。
 - ✓ 診断未確定の単関節炎/少関節炎 (31.5%)
 - ✓ RA (21%)
 - ✓ 痛風 (20%)
 - ✓ 変形性関節症 (10%)
 - ✓ その他 (サルコイドーシス、HIV 関連関節炎、SLE、足底腱膜炎、ライム病など)
- このほかに関節炎、付着部炎、指趾炎をきたすすべての疾患が鑑別に挙がる。関節炎をきたす疾患に関しては日本リウマチ学会が RA の 2010 ACR/EULAR 分類基準を用いる際に鑑別すべき疾患のリストをホームページに掲載しており参考になる^{8,9)}。付着部炎や付着部症に関しては上記の足底腱膜炎を含む機械的ストレスによる障害のほか、変性疾患、代謝性疾患など広く鑑別すべきである¹⁰⁾。また指趾炎については感染 (結核、梅毒、溶連菌) や RA、サルコイドーシス外傷などが鑑別に挙がる¹¹⁾。

□ どのような症例で末梢性 SpA を疑うか？

- ◇ 下肢の関節が主に罹患している (下肢優位の) 関節炎
- ◇ 左右非対称性の関節炎
- ◇ 単関節炎や少関節炎 (2~4 関節)
- ◇ 関節から少し離れた付着部に痛み、圧痛、腫れがある (付着部炎)
- ◇ 関節を跨いでびまん性に指や足趾が腫れている (指趾炎)
- ◇ RF 陰性、ACPA 陰性の関節炎 (但し SpA でも 10%程度に血清反応陽性例あり)
- ◇ 若年、青壮年期発症の関節炎 (特に男性?)
- ◇ 炎症性腰背部痛 (既往) を有する関節炎、付着部炎、指趾炎

□ 「下肢優位・非対称性の関節炎、付着部炎、指趾炎」のいずれかを診た時に確認すべきこと

- ◇ 乾癬 (皮膚・爪)・・・PsA では爪、殿裂、頭皮の罹患が多い。皮膚科医の診断。
- ◇ 炎症性腸疾患・・・下痢、粘血便、腹痛。消化器専門医の診断。
- ◇ 先行する感染 (泌尿生殖器)・・・尿道炎・子宮頸管炎 (ともに無症候性もあり)、疑われる細菌に対する抗体検査 (例えば、生殖器感染症後の ReA が疑われる際の抗クラミジア IgA 抗体、IgG 抗体など)、や尿、分泌物、関節液を検体とした疑われる細菌の PCR 検査など
- ◇ 先行する感染 (消化管)・・・腹痛、下痢、便培養
- ◇ ぶどう膜炎の有無・・・霧視、飛蚊症、羞明感、視力低下、眼痛、充血など。眼科医の診断。
- ◇ 仙腸関節炎の画像所見・・・Xp, MRI、CT (被曝を考慮した上で)

- ◇ 血液学的炎症反応・・・CRP、血沈
- ◇ 過去の炎症性腰背部痛の有無、既往や SpA の家族歴
- ◇ 可能であれば HLA 検査（保険未収載であるので HLA-B locus だけでも）を検討

*忙しい外来では問診票が有用な項目もある¹²⁾。しかし、皮疹や爪変化も患者自身は自覚していないことも少なくないので診察で直接確認し、必要に応じ各専門科と連携することが重要である。

□ 末梢性 SpA の分類基準を満たす症例で乾癬や炎症性腸疾患を認める例は PsA や炎症性腸疾患関連関節炎 (IBD-SpA) に分類され、残りは反応性関節炎 (ReA) あるいは uSpA に分類される。

□ 乾癬性関節炎 (PsA)

末梢性 SpA の中でも PsA が疑われる場合には、より感度の高い CASPAR 分類基準¹³⁾を満たす場合があるので適用してみる。

◇ PsA の 15%は関節炎が先行するが、現存する乾癬の皮疹や爪病変がなくても CASPAR 基準を用いれば PsA と分類できる場合がある (例えば関節炎に乾癬の家族歴、RF 陰性、指趾炎を認める場合など)。

◇ PsA では乾癬の病変は爪、殿部・肛門周囲、頭皮の罹患が多いとされている。

乾癬性関節炎のCASPAR 分類基準 (Classification criteria for Psoriatic Arthritis)

炎症性関節疾患(関節炎、脊椎炎、付着部炎)を有し以下の5項目で合計3以上に該当する場合、この基準を満たすものとする

1. 乾癬	
* 現存または既往	* 2点または1点
1~2親等内の家族歴	1点
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
2. 典型的な乾癬の爪病変	1点
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
3. リウマトイド反応陰性	1点
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
4. 現在あるいは過去の指趾炎	1点
<hr style="border-top: 1px dashed black;"/>	
5. 手または足の単純X線で 関節近傍の新生骨形成(骨棘は除外)	1点

感度91.4%, 特異度98.7%

Arthritis Rheum 2006, 54(8), 2665-2673より和訳

図 4. 乾癬性関節炎 (PsA) の CASPAR 分類基準¹³⁾

□ 炎症性腸疾患関連関節炎 (IBD-SpA)

- IBD-SpA の分類基準はない。通常 IBD に伴う炎症性関節炎や SpA が IBD-SpA と判断される。
- 関節炎や仙腸関節炎が消化器症状に先行することがあり、そのような例では大腸内視鏡や生検が IBD の診断に有用な場合がある。SpA (末梢性および体軸性を含む) の 46.2%に顕微鏡レベルの腸炎が同定されている¹⁵⁾。
- IBD-SpA に伴う末梢関節炎は以下のように2つのタイプに分けられる¹⁴⁾。

1. 少関節型 (≤4 関節) : Type I

- ✓ 膝、足関節に多い
- ✓ しばしば活動性の腸管病変と連動して急性に発症
- ✓ 非びらん性で、6週以内に軽快する。
- ✓ HLA-B44 と関連

2. 多関節炎型 (≥5 関節) :TypeII

- ✓ MCP 関節、PIP 関節、膝、足関節に多い
- ✓ IBD の活動性とはあまり関連せず、持続性
- ✓ HLA-B27, B35, DRB1*0103 と関連

□ 反応性関節炎 (ReA) ¹⁶⁾

- ReA は、関節以外の部位（主に泌尿生殖器あるいは腸管）の細菌感染後に起こる無菌性の関節炎。
- 前述した Leiden 大学の早期関節炎クリニックのコホート研究では、末梢性 SpA の 37%に、先行する感染（龟头炎、尿道炎、子宮頸管炎、急性腸炎）を認めた⁶⁾。
- 実臨床では、新規の関節腫脹、付着部炎、（または炎症性腰背部痛）の症例（図2）で、ReA のほとんどが末梢性 SpA の基準を満たす。
- ReA の分類基準はこれまでもいくつも提唱されてきたが未だ満足できるものがない。それはその診断が難しいためであると思われる。
- ReA の診断におけるゴールドスタンダードは先行感染を細菌培養や PCR で証明することであるが実際の臨床ではその証拠が得られる例は多くない。ただ先行感染を示唆する病歴があるか、あるいは病歴上ははっきりしないが血清学的に感染の証拠がある症例（細菌に対する IgA あるいは IgM, IgG 抗体陽性など）が多い。
- それゆえ、ReA と判断してよいのか uSpA と考えるべきか判然としない症例が多いのが実情であると思われる。

□ 診断未確定（分類不能）脊椎関節炎 (uSpA)¹⁷⁾

- ESSG 基準（図5）や Amor 基準（図6）²⁾を満たし SpA と判断されるが、AS や PsA、IBD-SpA、ReA のいずれにも分類されないものが uSpA に分類される。ESSG 基準や Amor 基準を満たすという意味で、いわゆる診断未確定（分類不能）関節炎 (UA) の一部の特定の集団といえるかもしれない。
- 現時点では体軸症状を有する例も uSpA に含めている論文が多い。しかし、近年は体軸症状を有する uSpA の大部分は X 線上明らかな仙腸関節炎所見を認めない体軸性 SpA（non-radiographic axial SpA）（図1）に分類されると考えられているため、今後は uSpA の多くが末梢性 SpA に含まれると考えられる。

ESSGのSpA分類基準
(The European Spondyloarthritis Study Group, 1991)

1. 炎症性腰背部痛(B) または 2. 関節炎(A):非対称または下肢優位

かつ

3. 以下の1項目以上
1. 家族歴 (F)
 2. 乾癬 (P)
 3. 炎症性腸疾患 (C)
 4. 尿道炎、子宮頸管炎または急性下痢(関節炎発症1ヶ月以内)(I)
 5. 左右交互の殿部痛
 6. 付着部炎 (E)
 7. 仙腸関節炎 (S)

上記1または2を満足し、かつ、3の1項目以上を満足する場合、SpAと分類する
Dougados M et al, The European Spondyloarthritis Study Group preliminary criteria for the classification spondyloarthritis. Arthritis Rheum. 1991; 34, 1218

図 5. ESSG の SpA 分類基準

AmorのSpA分類基準(1990)		点数
A 現症または既往歴	1. 腰背部の夜間痛または朝のこわばり 2. 非対称性の少数(2~4箇所の)関節炎 3. 臀部痛(片側 or 左右交互) 4. ソーセージ様指または趾 5. 踵部痛または他の付着部炎 6. 虹彩炎 7. 関節炎発症前1ヶ月以内の非淋菌性尿道炎または子宮頸管炎 8. 関節炎発症前1ヶ月以内の急性の下痢 9. 乾癬の現症・既往、亀頭炎、または炎症性腸疾患	1 2 1or2 2 2 2 1 1 2
B X線所見	10. 仙腸関節炎(X線で両側2度以上あるいは片側3度以上)	3
C 遺伝因子	11. HLA-B27陽性あるい強直性脊椎炎、ライター症候群、乾癬、ブドウ膜炎、炎症性腸疾患の家族歴	2
D 治療に対する反応	12. NSAIDs治療による48時間以内の鎮痛 またはNSAIDs中止後48時間以内の急速な増悪	2
点数の合計6点以上でSpAと診断 (5点以上でprobable SpA)		

Amor B et al, Rev Rhum Mal Osteoartic 1990;57:85-9

図 6. Amor の SpA 分類基準

□ 末梢性 SpA の画像所見

- 単純レントゲンにおける付着部の骨びらん、靭帯骨棘形成（通常の骨棘とは異なる）
 - ☆ これらは SpA の特徴的所見とされるが、踵骨の靭帯骨棘は機械的ストレスによっても形成され、健常者においても認めることがあるので、SpA との関連の解釈は慎重に行う必要がある。若年者に見られる大きな靭帯骨棘は SpA と関連があると判断できるかもしれない¹⁸⁾。
- EULAR recommendation 2015 より¹⁹⁾
 - ☆ 末梢性 SpA が疑われる際に US や MRI を用いた付着部炎の検出は SpA の診断をサポートするかもしれない。さらに US や MRI は末梢関節炎や腱鞘滑膜炎、滑液包炎の検出に使えるかもしれないとしている。
 - ☆ ただし画像所見による過剰診断に注意^{20, 21)}
 - 画像診断のみで”付着部炎”を判断しようとする、overuse、変性疾患、代謝性疾患などの非炎症性疾患が混入する可能性あり
 - US や MRI は機械的ストレスによる付着部の変化も描出するので、画像所見が本当に SpA による病変であるのか、その解釈には注意を要する。いずれが SpA に特異的な変化であるのか、今後のエビデンスの蓄積が必要。

□ 末梢性 SpA の診断のためのアルゴリズム（私案）（図 7）

まず関節周囲の炎症（末梢関節炎～通常は非対称性かつ/または下肢優位、付着部炎、指趾炎）がある症例（多くは 45 歳未満発症）では、SpA の特徴（ABCDEFGHI-PUS, 略号の意味は以下の図の説明を参照）の有無を評価し SpA が疑われる例に、各種画像所見などを参考にしながら、末梢性 SpA の分類基準（ASAS）⁴⁾を適用する。

末梢性 SpA の分類基準（ASAS）⁴⁾（図 3）を満たし、図 8 に示す鑑別すべき疾患を除外できれば末梢性 SpA と考え、さらにサブグループである PsA, ReA, IBD-SpA に分類を試みる。いずれにも分類

されなければ uSpA としておき、経過中にいずれかの SpA のサブグループの疾患やその他疾患の存在が明らかになっていかないか適宜再評価する。

過去には腰背部痛があったが現在はなく末梢の関節炎、付着部炎や指趾炎が優位な症状であれば末梢性 SpA の分類基準を適用する。しかし、現在腰背部痛 (≧3 ヶ月、頸部痛を含む) が優位であれば体軸性 SpA の分類基準を適用することになる^{1, 2, 22)}。腰背部痛があっても体軸性 SpA の基準を満たさなければ、末梢性 SpA の分類基準を適用する (ここでは紙面の都合上、体軸性 SpA に関する詳細は割愛する)。

冒頭でも述べたとおり、SpA は関節炎、付着部炎、仙腸関節炎、脊椎炎その他の臨床的特徴を共有する慢性炎症性の骨関節疾患の集合体である。初期に末梢性 SpA の所見を呈し、のちに体軸の症状を呈して初めて AS と診断される例はまれではない。特に小児期発症の例で知られている。末梢性 SpA の分類基準を適用する際、あるいは経過観察中にも常に体軸性 SpA への移行の可能性を意識して診ておくことは重要である。

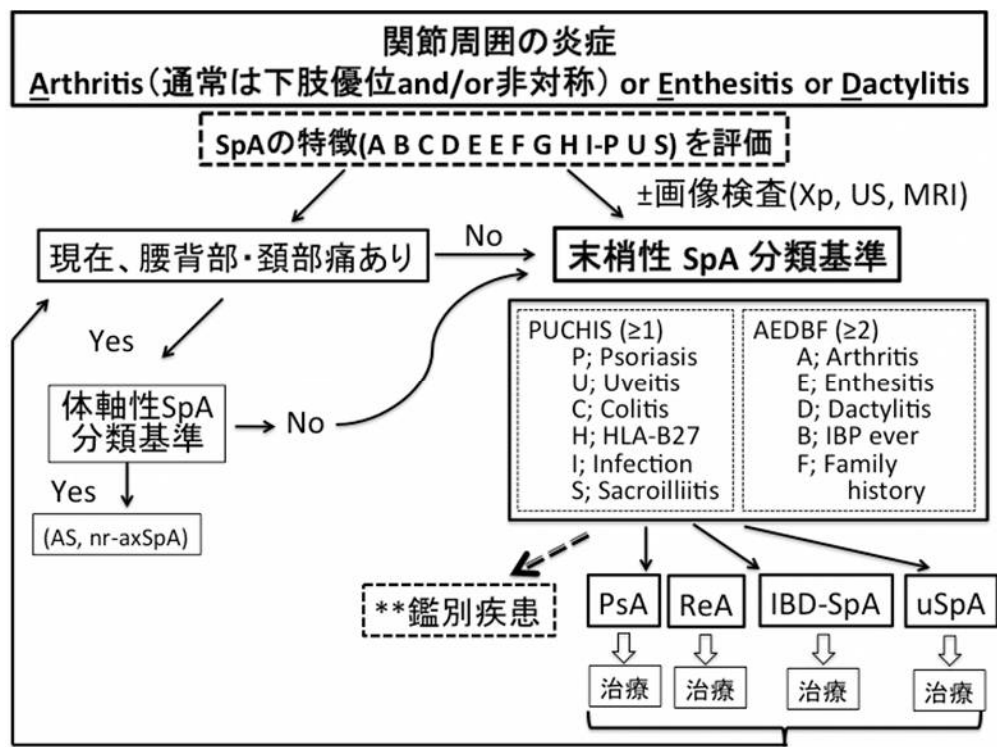


図 7. 末梢性 SpA の診断のためのアルゴリズム (私案)

SpA の特徴のアルファベットの略号 : A; Arthritis (関節炎), B; (inflammatory) Back pain (炎症性腰背部痛), C; Crohn's/Colitis (炎症性腸疾患), D; Dactylitis (指趾炎), E (x2); Enthesitis (付着部炎) / Elevated CRP (CRP 上昇), F; Family history (SpA の家族歴), G; Good response to NSAIDs (NSAIDs に対する良好な反応), H; HLA-B27, I; Infection (先行する感染), P; Psoriasis (乾癬), U; Uveitis (ぶどう膜炎), S; Sacroiliitis on imaging (画像上の仙腸関節炎所見) .

**鑑別疾患

RA, 痛風 OA, サルコイドーシス, SLE, 足底腱膜炎, 線維筋痛症, HIV関連関節炎, ライム病

1. 関節炎に関しては日本リウマチ学会がRAの2010 ACR/EULAR分類基準を用いる際に鑑別すべき疾患のリストを挙げているのでSpA以外の疾患を除外する
2. 付着部炎に関しては機械的ストレス、変性疾患、代謝性疾患などに伴う付着部炎や付着部症を除外する
3. 指趾炎に関しては感染(結核、梅毒、溶連菌等による腱鞘滑膜炎や蜂窩織炎)やRA, サルコイドーシスなどを除外する

図 8. 末梢性 SpA を診断する上で除外すべき鑑別疾患 (私案)

《末梢性 SpA の治療》

末梢性 SpA としての治療のエビデンスはあまり多くない。疾患によって治療が異なる面もあるため、サブグループの各疾患ごとに記載した。

□ 乾癬性関節炎 (PsA) の治療

☆ GRAPPA の 2015 リコメンデーションでは罹患部位ごとに推奨される治療アルゴリズムと選択肢が示されている (図 9)²³⁾。ここでは末梢部位の関連事項のみ抜粋して説明を加える。

➤ 末梢関節炎

DMARDs 未治療患者では、DMARDs (MTX、レフルノミドおよび SSZ) は強く推奨される。しかしシクロスポリンは有効性のエビデンスが乏しくまたその毒性のために推奨されない。TNF 阻害剤は強く推奨される。多くの場合、DMARD が最初に使用され得るが、特に予後不良因子 (例えば炎症マーカー高値、活動性の高い多関節罹患) を有する患者では、治療の早期強化を考慮すべきである。DMARDs は RCT によるエビデンスは欠くが、観察研究のデータ、低価格、入手の容易さ、より効果的治療を導入するまでの遅れが長期的に身体機能や QOL に与える悪影響などを考慮して推奨される。

➤ 付着部炎

NSAIDs は付着部炎治療のための第一選択薬とされた (専門家の意見に基づくもので、根拠となる RCT のデータはない)。理学療法もしばしば処方される (ただし公式な有効性の報告はない)。プラセボ対照を設定した 1 つの研究では SSZ は効果がなかった。TNF 阻害剤とウスチキヌマブが有効との質の高い報告がある。付着部炎に対する PDE-4 阻害剤およびセクキヌマブの有効性に関するデータは抄録レベルの報告がある。

➤ 指趾炎

DMARDsは指趾炎に対する第1選択薬として使用することが推奨された(付着部炎に対する非推奨とは対照的)。ステロイドの腱鞘内注射も考慮すべきである。生物学的製剤(TNF阻害剤またはウスチキマブ)の有効性の報告あり。抄録レベルでは指趾炎におけるPDE-4阻害剤およびセクキマブの有効性の報告あり。

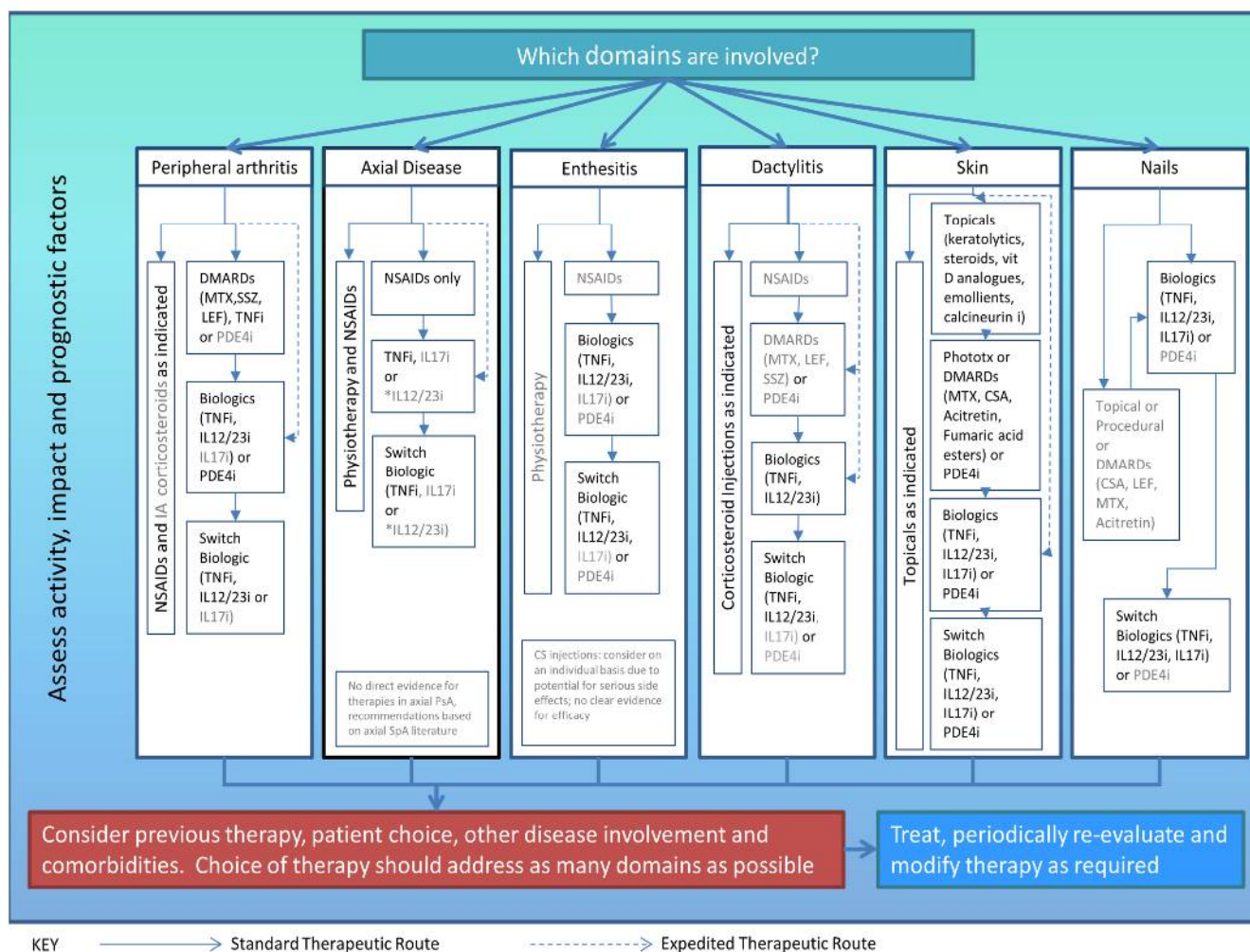


図9. 乾癬性関節炎 (PsA) の治療に関するGRAPPAの2015リコメンデーション

✧ また、欧州リウマチ学会(EULAR)からPsAの管理に関するリコメンデーションの2015年改訂版が発表されており参考になる²⁴⁾。

□ 炎症性腸疾患関連関節炎 (IBD-SpA) の治療¹⁴⁾

- NSAIDsは腸疾患の増悪のリスクを高めるので、使用を避けるべきである。
- Type I (少関節型)の末梢性関節炎は、通常自然軽快するので、主に関節内ステロイド注射などの対症療法を行う
- 指趾炎に対しては腱鞘内へのステロイド注射は考慮されてよい。
- ✧ 炎症性腰背部痛を認めた場合には仙腸関節のMRI検査を行い、活動性仙腸関節炎所見を認

めた場合には、生物学的製剤による治療を考慮する。

- インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブなどの TNF 抗体製剤は IBD と関節炎の両者に用いられる
- TNF 受容体製剤であるエタネルセプトは SpA の体軸症状に有効だが IBD には無効で、AS や PsA に腸炎を誘発したとの報告もある²⁵⁾。

□ 反応性関節炎 (ReA) の治療¹⁶⁾

ほとんどの (80~90%) の ReA は自然軽快するので DMARDs は不要で、対症療法が主体となる。

- 対症療法
 - ◇ NSAIDs
 - ◇ ステロイド関節注、付着部への局所注射 (ただしアキレス腱付着部は避ける)
 - ◇ 全身症状の強い例でステロイドの静注や短期間の経口投与
 - ◇ 理学療法
- DMARDs
 - ◇ 初発症状が強くても NSAIDs やステロイド関節注で速やかに消炎する例もあるので、改善が遅い例や初期に一旦反応したのち再燃する例などに DMARDs の導入を検討する
 - ◇ SSZ はリスク・ベネフィットを考慮しても望ましい薬剤であり、特に腸管感染後の反応性関節炎に対する使用は論理的にも良い選択肢であろう。
 - ◇ SSZ 不応例には MTX、レフルノミドあるいはそれらの併用療法 (ただし、いずれも RCT によるエビデンスはない)
- 生物学的製剤
 - ◇ ごく稀に TNF 阻害剤²⁶⁾ やトシリズマブ²⁷⁾ が使用されるが、有効との報告あり
 - ◇ ReA の病態を考えると感染の再燃が心配されるがその報告はない
 - ◇ ReA の関節内に Th17 細胞が増加している報告や SpA の病態に IL-17 経路が関与していることを考えると、将来的には IL-23 阻害剤 (例えば IL-12/23 p40 サブユニットを認識するウステキヌマブなど) や IL-17 阻害剤などが使用される可能性あり。
- 抗生剤
 - ◇ ReA に対する抗生剤の有効性はいまだ議論の余地が大きい
 - クラミジア関連の ReA に対するライムサイクリン (テトラサイクリン系) の 3 ヶ月投与は関節炎の有病期間を短縮するという有益な結果がフィンランドから報告された²⁸⁾。しかし、同グループは 23 例のうち 10 年後にフォローできた 17 例中 1 例が AS を発症し、他の 1 例が慢性の SpA を発症、3 例が X 線学的な仙腸関節炎を、3 例が末梢関節炎の X 線変化を示したことから、自然経過を変えなかったと考察している²⁹⁾。
 - 最近クラミジアによる慢性の ReA に対してリファンピシンとドキシサイクリンあるいはアジスロマイシン 6 ヶ月間の併用療法の有効性が報告されており³⁰⁾、今後の追試の結果が注視される。

□ 分類不能（診断未確定）脊椎関節炎（uSpA）の治療¹⁷⁾

uSpA の治療に関するデータは乏しいため、多くの治療は AS や PsA などの成績からその効果が類推されたものである。また uSpA に関する論文の多くは体軸性と末梢性を区別していない。

➤ NSAIDs

➤ DMARDs ; MTX や SSZ が最もよく使われる

◇ SSZ は炎症性腰背部痛を有する uSpA の RCT で背部痛と朝のこわばりに対する効果が示された。末梢関節炎を有しないサブグループでは BASDAI の有意な改善を認めたという³¹⁾

➤ ステロイドの局所注射は、単～少関節炎、付着部炎、滑液包炎、腱鞘滑膜炎に有効³²⁾

➤ TNF 阻害剤

◇ 従来の治療に抵抗する例で考慮される。

◇ 臨床症状や急性炎症反応、MRI 所見を改善する³³⁾

◇ NSAIDs に不応性の体軸症状に有効

□ 非乾癬性の末梢性 SpA に対する TNF 阻害剤の効果^{34, 35)}

Mease らは、バイオ未治療の（乾癬、乾癬性関節炎および AS を除外した）末梢性 SpA 患者を対象にアダリムマブの効果を RCT（12 週）で検証し有効性を報告した（ABILITY-2 試験）。圧痛関節、腫脹関節、付着部炎数、BASDAI、CRP 値などがアダリムマブ群で有意に改善した。また末梢性脊椎関節炎の複合的活動性指標として Peripheral SpA Response Criteria (PSpARC) を提唱し、20%改善を示す PSpARC20 のほか、PSpARC40、PSpARC50、PSpARC70 がいずれもアダリムマブ群で有意に改善した。

おわりに

SpA に含まれるどの疾患に関しても未だ診断基準はなく、これまで報告されているのはいずれも分類基準である。今回のテーマである末梢性 SpA に関しても ASAS から発表されたのは分類基準⁴⁾である。分類基準は、臨床研究や治験などにおいて典型的な対象集団を特定する目的で作成されているので、これをそのまま実臨床の診断に用いることはできない、診断は各医師の力量に依存するとされる³⁶⁾。今後 SpA に関しても何らかの特異的マーカーが同定されるなどして診断基準が作成されることを期待したい。欧州を中心とした ASAS のグループにより作成された末梢性 SpA の分類基準の本邦における有用性もまだ十分検証されていないので時期尚早かと思われるが、今回、宿題をいただき末梢性 SpA の診断のためのアルゴリズム（私案）の作成を試みた（図 7, 8）ので（分類基準に除外すべき鑑別疾患などの補足を加えただけであるが）、叩き台として批評していただければ幸いである。

参考文献

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009;68:777-

83.

2. 首藤敏秀、新しい概念としての脊椎関節炎(SpA)とは. 第15回博多リウマチセミナー抄録集 2014
<http://www.hakatara.net/index.html>
3. Nakashima Y, Ohishi M, Okazaki K et al, Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):421-5
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) Classification Criteria for peripheral Spondyloarthritis and for Spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:15–21.
5. Raychaudhuri SP, Deodhar A. The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:128-33.
6. van den Berg R, van Gaalen F, van der Helm-van Mil A et al. Performance of classification criteria for peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis in the Leiden Early Arthritis cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(8):1366-9.
7. Sepriano A, Landewé R, van der Heijde D et al. Predictive validity of the ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis after follow-up in the ASAS cohort: a final analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016 ;75(6):1034-42.
8. 日本リウマチ学会ホームページ. http://ryumachi-jp.com/info/120115_table1.pdf
9. 末松栄一、最新 RA 分類基準における鑑別診断の実際, 第14回博多リウマチセミナー抄録集 2013
<http://www.hakatara.net/index.html>
10. Mandl P, Niedermayer DS, Balint PV. Ultrasound for enthesitis: handle with care! *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(4):477-9.
11. Olivieri I, Scarano E, Padula A et al. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):333-40.
12. 首藤敏秀 小藺敬洋 鈴木周一ほか、体軸性脊椎関節炎の早期診断における問題点の検討. *整形外科と災害外科* 2016, 65(3), 595-598
13. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 ;54(8):2665-73.
14. Wolheim FA. Enteropathic Arthritis. Chapter 78.1309-1328. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 10th edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2016
15. Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P et al.. Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):414-7.
16. Gaston JSH. Reactive arthritis and undifferentiated spondylitis. Chapter 76.1221-1231,. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 9th edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2013
17. Carter JD, Hudson AP. Undifferentiated arthritis. Chapter 76.1280-1284. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology*. 10th edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2016
18. Kamo K, Yahiro K. Incidence and risk factors of calcaneal enthesophytes in spondyloarthritis and trauma patients. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):598-600.
19. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L et al, EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1327-39.
20. Mandl P, Niedermayer DS, Balint PV. Ultrasound for enthesitis: handle with care! *Ann Rheum Dis*. 2012 ;71(4):477-9.
21. de Miguel E, Cobo T, Muñoz-Fernández S et al, Validity of enthesitis ultrasound assessment in spondyloarthropathy. *Ann*

Rheum Dis. 2009 ;68(2):169-74.

22. 首藤敏秀、体軸性脊椎関節炎に関する最近の話題. 九州リウマチ、2016; 36(2); 69-73
23. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 ;68(5):1060-71.
24. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016 ;75(3):499-510.
25. Song IH, Appel H, Haibel H et al.. New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. *J Rheumatol.* 2008 ;35(3):532-6.
26. Wechalekar MD, Rischmueller M, Whittle S et al. Prolonged remission of chronic reactive arthritis treated with three infusions of infliximab. *J Clin Rheumatol.* 2010 ;16(2):79-80.
27. Tanaka T, Kuwahara Y, Shima Y. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab. *Arthritis Rheum.* 2009 ;61(12):1762-4.
28. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lähdevirta J et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991 Jan;34(1):6-14.
29. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(7):655-8.
30. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73(4):637-44.
31. Braun J, Zochling J, Baraliakos X et al, Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006 ;65(9):1147-53.
32. Braun J, Baraliakos X, Godolias G, et al. Therapy of ankylosing spondylitis--a review. Part I: Conventional medical treatment and surgical therapy. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34(2):97-108.
33. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep.* 2010 ;12(5):311-7.
34. Mease P, Sieper J, Van den Bosch F et al. Randomized controlled trial of adalimumab in patients with nonpsoriatic peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(4):914-23.
35. Gladman DD. Editorial: What is peripheral spondyloarthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(4):865-8.
36. 小林茂人, 木田 一成. Axial SpA の早期診断 non- radiographic axial SpA(nr-axSpA)と undifferentiated SpA(uSpA). *リウマチ科.* 2016, 56(4); 349-357.