

血清反応陰性関節炎の診断の進め方（脊椎関節炎を含めて）

福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター

長嶺 隆二

（2018 年 第 19 回博多リウマチセミナー）

はじめに

血清反応陰性関節炎（seronegative arthritis）は、非感染性に、緩徐に関節炎を発症し、リウマチ因子が陰性である疾患群を示す。多彩な臨床症状を呈し（図 1）、その診断に苦慮する事も多い。ASAS の分類基準なども発表されているが、日本において普及しているとは言い難い状況である。本項では、本疾患群に関して、主に乾癬性関節炎を主として病態の文献的考察を行い、病態から見えてくる本疾患群の症状のイメージを固めた。その上で、本疾患群の診断の進め方をまとめてみた。

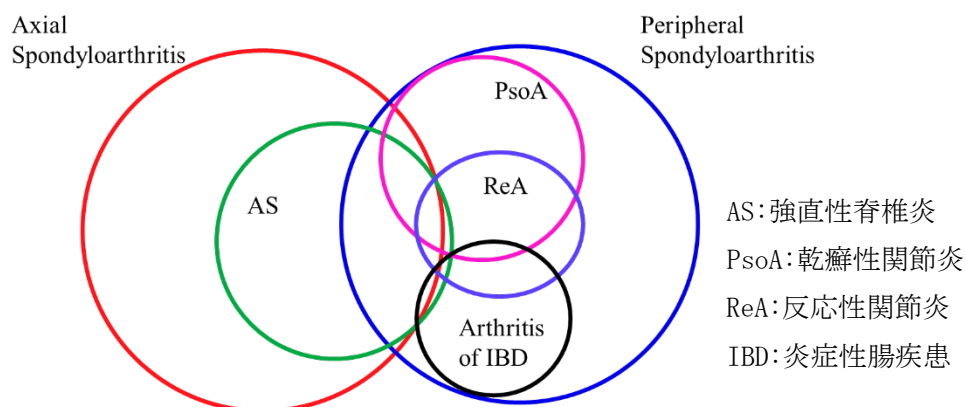


図 1，脊椎関節炎の分類¹⁾

血清反応陰性関節炎の病態について

関節リウマチを含む関節炎では以下に示すように遺伝的背景が存在する場合が多い²⁾。

病名	HLA	オッズ比
強直性脊椎炎	B27	>1,000
尋常性乾癬	Cw6, Cw7	1.7, 1.5
関節リウマチ	DRB1, DQB1	4.4, 4.4
クローン病	DRB1, DQB1	2.0, 2.0
潰瘍性大腸炎	B52, DR2, BPB1	4.1, 4.5, 4.8

MHC(HLA)以外の遺伝的要因としては、関節リウマチでは、シトルリン化蛋白産生に関与する PAD が³⁾、乾癬では cAMP 減少に関与する PDE4 が多く発現している⁴⁾。これらの MHC および non MHC の遺伝的背景に、後天的要素が絡まって関節リウマチや血清反応関節炎が発症してくると考えられている。両者の共通点としては、図 2 に示す如く、抗原提示細胞内で、抗原となるペプチドが産生される事⁵⁾、異なる点は、MHC が関節リウマチで

は主に class II、血清反応陰性関節炎では class I である点と、主病巣が滑膜と付着部である点である。

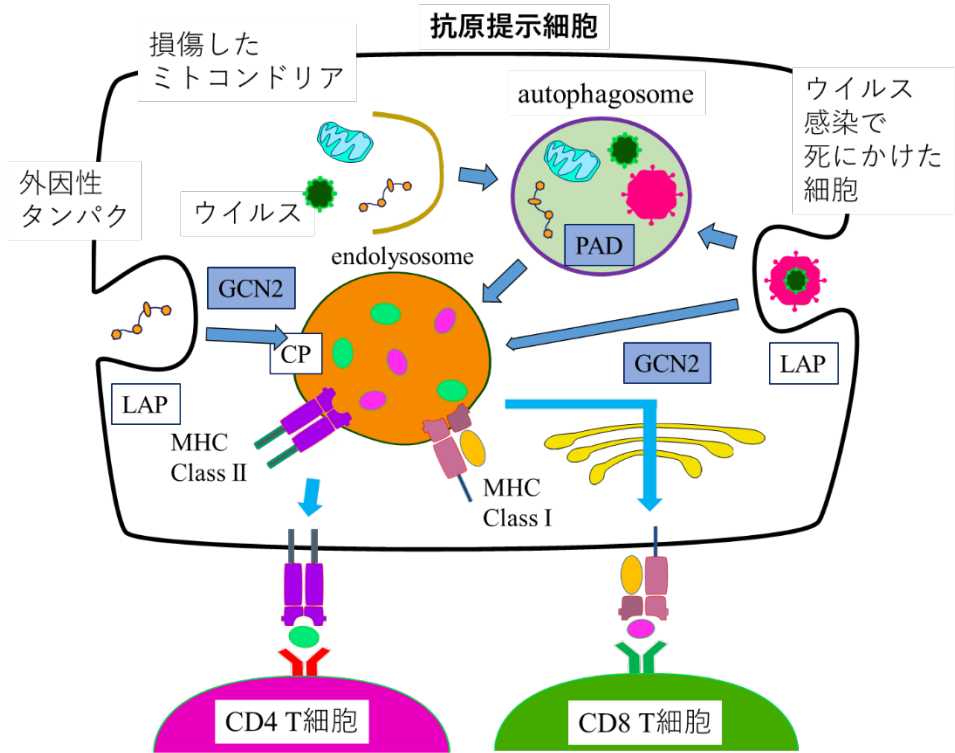
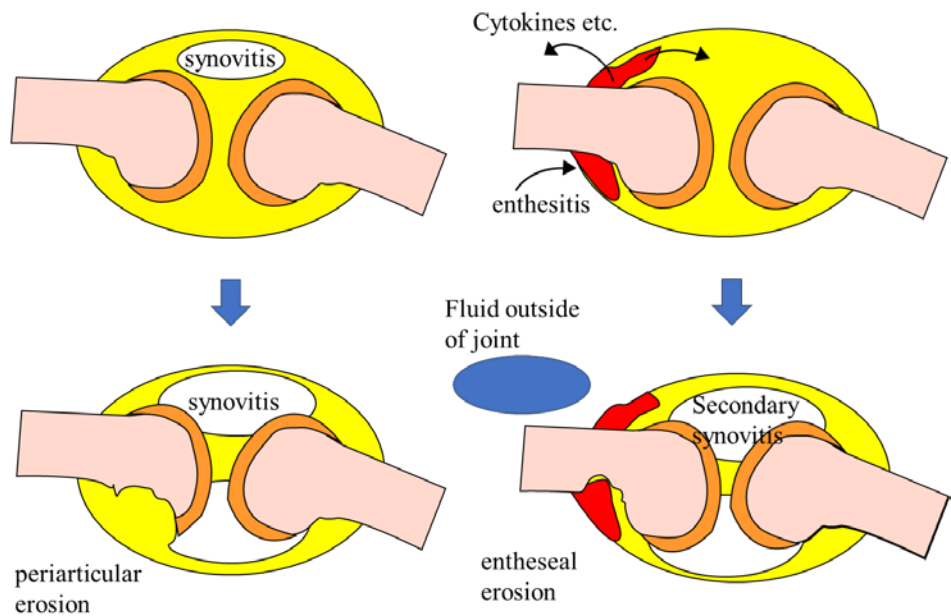


図 2，抗原提示とMHC⁵⁾



関節リウマチ 脊椎関節症
図 3，関節リウマチと脊椎関節症の関節病変の相違⁸⁾

関節リウマチでは、滑膜において、シトルリン化蛋白が多数沈着しており⁶⁾、シトルリン化蛋白は抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)存在下に、マクロファージから TNF を放出させることが証明されている⁷⁾。さらにリウマチ因子も含めて免疫複合体を形成し、好中球からも炎症性サイトカインを放出する。したがって、関節リウマチでは、シトルリン化蛋白、ACPA、リウマチ因子が存在して滑膜炎が主病巣となる(図3)。一方、血清反応陰性関節炎では、付着部炎が主病巣となる⁸⁾。MHC が関与する古典的な付着部炎以外にも、マクロファージ、好中球、自然免疫様リンパ球が付着部へ直接集積する、自然免疫の関与も考えられている⁹⁾。また、血清反応陰性関節炎では、図3に示す如く付着部炎が進行すると2次性の滑膜炎が起こり、関節破壊へと繋がって行く⁸⁾。従って、関節リウマチでは軟骨近傍から破壊が起こるに対して、血清反応陰性関節炎では、付着部から破壊が生じる。付着部炎(enthesisitis)は、各部位において、tendinitis, spondylitis, secondary synovitis, dactylitis, enthesal bone damage(erosion)として臨床症状を形成する。

重要な点として、付着部炎に影響を与える因子のひとつに、機械的ストレスが確認されている。Jacques らは、尾懸垂にて荷重や動きを減少させたマウス (TNFΔARE mouse) で、尾懸垂しない対照より有意に付着部炎が減少する事を報告している¹⁰⁾。

血清反応陰性関節炎の症状について

付着部における、加齢に伴うマイクロダメージや機械的ストレスは、本疾患群の臨床症状である付着部炎を引き起こすが、本疾患群の重要な特徴である関節炎の非対称性の原因のひとつとも考えられる。また、純粋に炎症細胞が浸潤して起こる付着部炎とは別に、変形性関節症に合併して起こる付着部炎の病態や¹¹⁾、変形性関節症と乾癬性関節炎との罹患関節の相違も報告されている(図4)¹¹⁾。図4を用いると本疾患群の臨床的特徴を理解しやすいと考える。

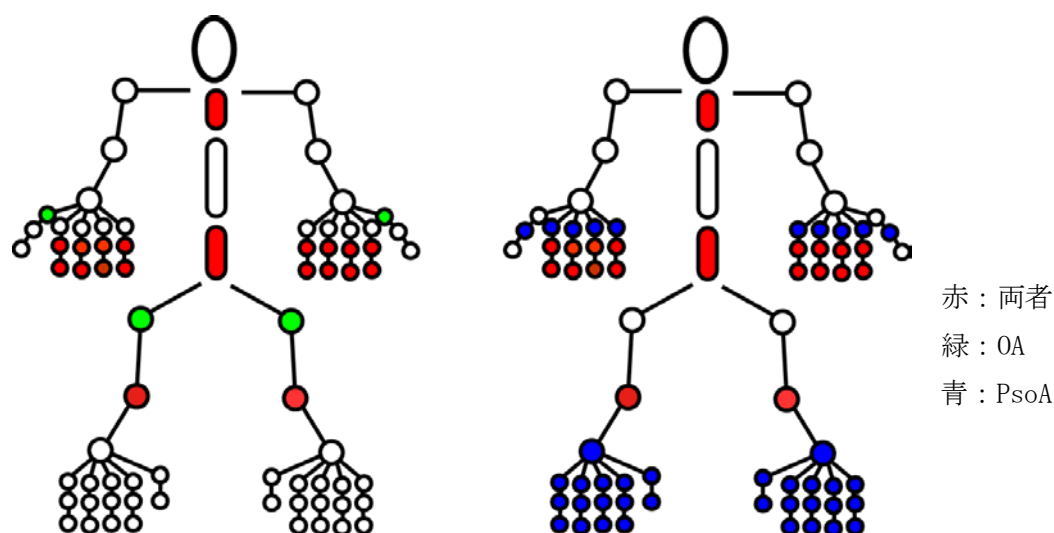


図4、変形性関節症(OA)と乾癬性関節炎(PsoA)での罹患関節の相違¹¹⁾

本疾患では付着部炎の症状を考慮すると、付着部周辺の解剖も理解する必要がある¹²⁾。

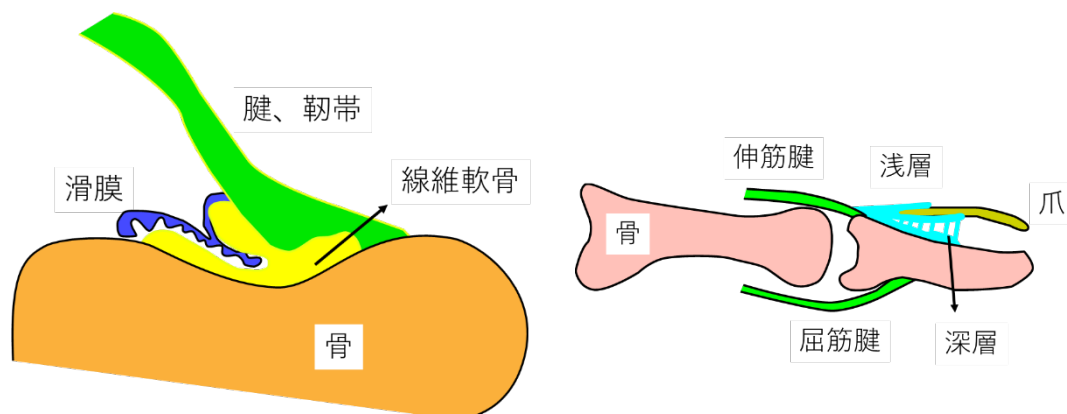


図5、骨への付着部と爪の構造¹²⁾

付着部は、synovio-entheseal complex を形成し、付着部炎から2次性に滑膜炎を引き起こして行く。これらの付着部での炎症は早期ではレントゲンでは確認出来ない。注意深い局所の診察が重要である。

また、DIP 関節では、腱付着部と繋がった骨膜が爪へと連続性を保っている¹²⁾。付着部炎は爪の病変を引き起こす。逆に爪病変がある場合、付着部炎も激しい事が確認されている。

付着部炎は、2次性に骨新生(entheseophyte)も引き起こす¹³⁾。強直性脊椎炎と乾癬性関節炎においては、この骨新生にも相違が認められ、結果的に腰椎のレントゲン変化も、強直性脊椎炎のような典型的な bamboo spine と比較し、乾癬性関節炎(PsoA)では、骨棘形成を含む変形性脊椎症様の像を呈する¹¹⁾。この enthesal erosion と enthesiophyte より DIP 関節では、pencil in cap と称される乾癬性関節炎の特徴な像が形成されてくる(図6)¹⁴⁾。

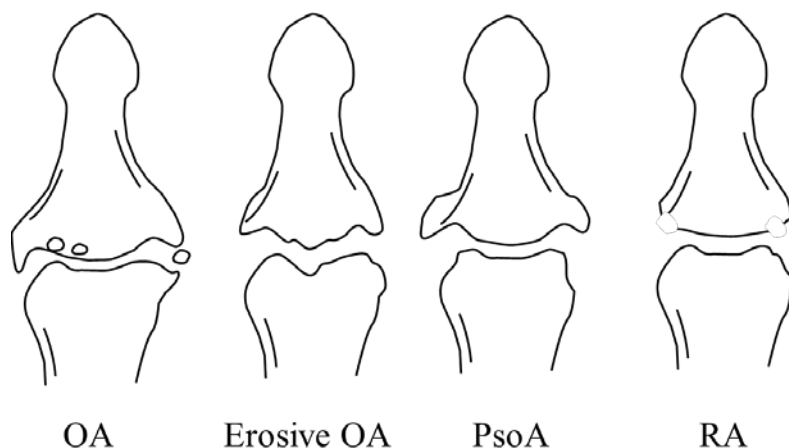


図6、各疾患のレントゲン像の相違¹⁴⁾

OA では骨棘、骨嚢腫、骨硬化、関節裂隙狭小化を示す。Erosive OA では、軟骨下骨のびらんが特徴である。乾癬性関節炎では周辺の増殖性変化 (entheseophyte) とびらん (entheseal erosion) が特徴となる。RA では非増殖性の周辺のびらんと骨萎縮を認める。

びらんと増殖性変化が混在する理由として、TNF α , RANKL, IL-17 が破骨細胞を刺激するのに対して、IL-22 が骨芽細胞を刺激する為との報告もある¹⁵⁾。

脊椎における付着部炎は、いわゆる炎症性腰背部痛を起こす場合がある¹⁾。本疼痛の特徴として、40才未満(オッズ比 9.9)で、潜在性に(緩徐に)(12.7)発症し、夜間に疼痛があり起床にて軽快(20.4)、運動により軽快(23.1)、安静により軽快しない(7.7)があり、本疾患群において重要な臨床症状である。

血清反応陰性関節炎の病態の特徴のまとめを以下に示す。

遺伝的要因: HLA, nonHLA

環境要因: 機械的ストレス, 感染, 他

非対称性: 機械的ストレスが関与すれば説明可能

サイトカイン: IL-23, IL-22, IL-17, TNF

付着部炎(enthesitis): 自然免疫も関与,

tendinitis, spondylitis, secondary synovitis, dactylitis, enthesal bone damage

滑膜炎: 付着部からの2次性に発生

骨びらん(enthesal erosion): 付着部から発生

骨新生(enthesiophyte): 骨棘様の増殖性変化

炎症性腰背部痛: 機械的腰痛と異なり、安静では軽快しない

爪病変: 付着部炎が波及

関節破壊: 周辺部のびらん(enthesal erosion)と骨増殖変化(enthesiophyte)が混在

関節外症状: 皮膚、腸、眼、他

血清反応陰性関節炎の診断の進め方

上述した特徴を参考にすると本疾患群のイメージがわきやすく、診断の進め方の参考になると考えている。注意すべき点として、乾癬性関節炎の発症が最も多いのは40才代であり¹⁶⁾、乾癬の皮膚病変の発症から関節炎発症までの期間も様々である点である¹⁶⁾。これらの疾患群の初期症状の認知度が低いこともあり、強直性脊椎炎で診断が遅れている事も報告されている¹⁷⁾。これまで、ASAS classification¹⁸⁾、画像診断の EURAL recommendation¹⁹⁾、乾癬性関節炎に対す CASPAR criteria²⁰⁾ 等、様々な報告がなされてきたが、これらの分類基準や、2017年本セミナーの首藤先生の抄録²⁰⁾を参考にして、シンプルに本疾患群の診断の進め方を以下にまとめてみた。重要な点は、本疾患群では様々な臨床症状を呈し、関節炎発症時、原疾患の症状がはっきりしない場合がある事を認識しておく事である。

関節の痛みを訴えてきた症例に対する診断の進め方 (関節炎発症時期を想定)

1, 臨床症状で、ほぼ診断

若者か(乾癬性関節炎の場合、乾癬の発症時期を目安とする)

左右非対称性の少数の関節炎

手関節が罹患されていれば、関節リウマチを疑う

炎症は付着部炎か否か（各関節の靭帯や腱の付着部の圧痛、腫脹を確認）

指や足趾の指趾炎

爪の炎症

炎症性腰背部痛

関節外症状（皮膚、眼、腸、等）

2,現病歴、既往歴、家族歴で、原疾患の探索

反応性関節炎疑いの場合は、問診が重要

3,血液検査で、関節リウマチ・変形性関節症との鑑別

CRP,ESR,ACPA,RF, HLA（理想的には）

4,画像で特徴的な付着部炎を診断

手・足・骨盤・腰椎のレントゲン

関節・付着部エコー（関節内の滑膜炎、関節外の fluid 探索）

関節 MRI（より早期に診断が可能。腱滑膜炎,滑液包炎,骨炎も確認する）¹¹⁾²²⁾²³⁾

一般臨床においては、臨床症状・血液検査・画像診断で、明確な情報がない場合、血清反応陰性関節炎の診断をつけるのは非常に困難である。重要な点は、経過を注意深く観察し、図4に示す罹患関節の部位と、付着部炎(synovio-entheseal complex の炎症)の有無で診断を進めて行く事、さらに、関節周辺のびらん像と骨増殖像の所見など、レントゲン画像での異常を確実に探知する事である。特に骨盤のレントゲンは重要である（図7）。

原疾患に関して、注意すべき点としては、皮膚に乾癬病巣を認めた場合、加齢とともに付着部に機械的ストレスが加わり、関節炎が発症していく事が明らかになっている。変形性関節症との合併、鑑別も重要となる。また、炎症性腸疾患は近年増加の一途をたどっている。皮膚科・消化器内科・眼科・泌尿器科・婦人科との連携も重要である。

乾癬性関節炎症例の骨盤のレントゲン像、もやもやとしたびらんと骨増殖像が特徴

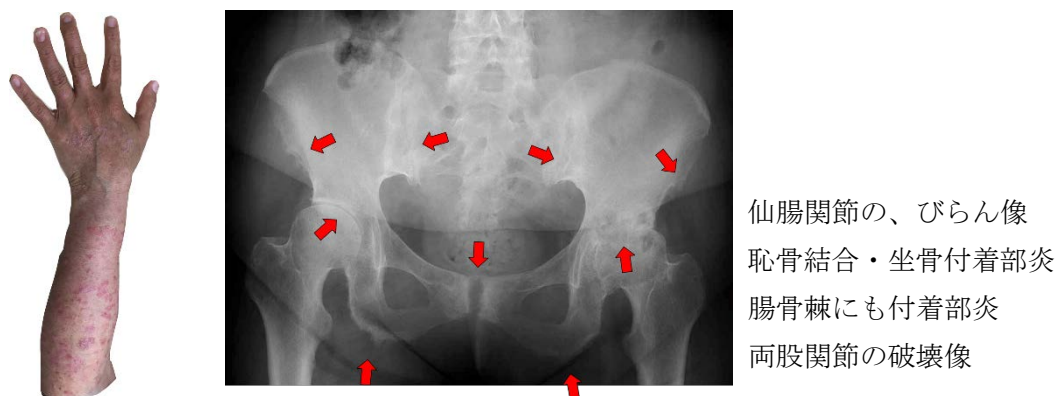


図7, 45才女性乾癬性関節炎症例

文献

- 1) Garg N. et al. The concept of spondyloarthritis: where are we now? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):663-72.
- 2) <http://hla.or.jp/about/hla/>
- 3) Suzuki A. et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2003;34:395-402.
- 4) <https://otezla-japan.jp/dr/product/moa.html>
- 5) Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(11):661-675.
- 6) Amara K. et al. Monoclonal IgG antibodies generated from joint-derived B cells of RA patients have a strong bias toward citrullinated autoantigen recognition. *J Exp Med.* 2013;210(3):445-55.
- 7) Clavel C. et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcgamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):678-88.
- 8) McGonagle D. et al. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* 1998;352(9134):1137-40.
- 9) McGonagle D. et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i71-6.
- 10) Jacques P. et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):437-45.
- 11) McGonagle D. et al. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(1):29-38.
- 12) McGonagle D. et al. Enthesitis in psoriatic disease. *Dermatology.* 2012;225(2):100-9.
- 13) Simon D. et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):660-6.
- 14) Zhang W. et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):8-17.
- 15) Paine A. Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):66-75.
- 16) Yamamoto T. et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol.* 2016;43(10):1193-1196.
- 17) Nakashima Y. et al. Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. *Mod Rheumatol.* 2016;26(3):421-5.

- 18) Rudwaleit M. 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.
- 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) Taylor W. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665-73.
- 21) 首藤敏秀 2017 年第 18 回博多リウマチセミナー抄録 末梢性脊椎関節炎の診断と治療
<http://www.hakatara.net/images/no18/18-2.pdf>
- 22) Tan AL. et al. High-resolution [18F]fluoride positron emission tomography of the distal interphalangeal joint in psoriatic arthritis--a bone-enthesis-nail complex
Rheumatology (Oxford). 2013;52(5):898-904.
- 23) Tan AL.et al. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. Ann Rheum Dis. 2015;74(1):185-9.