

脊椎関節炎の病態と診断（血清陰性 RA との鑑別を含めて）

医療法人徳洲会福岡徳洲会病院 人工関節・リウマチ外科センター

長嶺 隆二

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

はじめに

脊椎関節炎 (Spondylarthritis: SpA) 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である。多彩な臨床症状を呈し¹⁾、その診断が困難な場合や、血清陰性関節リウマチ(snRA)との鑑別に苦慮する事も多い。一方で SpA の病態に関しては、その発症に粘膜関連リンパ組織(Mucosa-Associated Lymphoid Tissue: MALT)を中心とした粘膜病変の関連が報告されるようになってきた²⁾。血清陽性関節リウマチ(spRA)においても、粘膜病変や特定の細菌の関与が報告されてきている³⁾⁴⁾。本項では、最近提唱されている spRA, snRA, SpA の病態をまとめ、その相違を明らかにすることを試みた。その上で診断の進め方をまとめてみた。

spRA, snRA, SpA の病態の相違

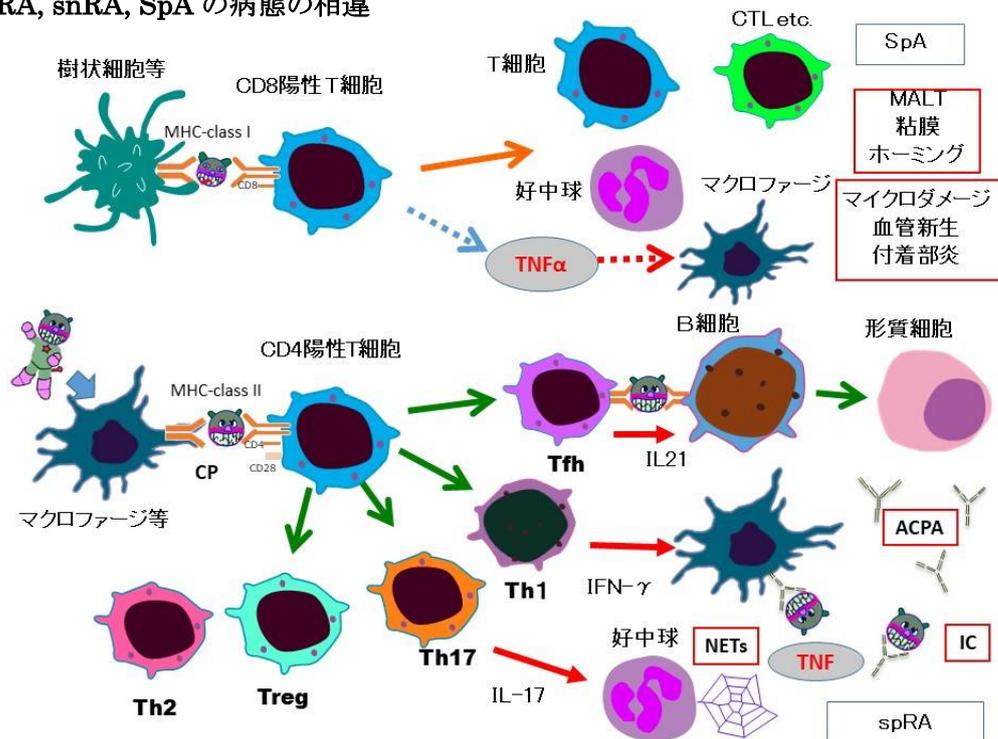


図1 生体防御と spRA および SpA

RA および SpA とともに遺伝的背景が存在する 경우가多い⁵⁾。特に HLA は、強直性脊椎炎の B27 や尋常性乾癬の Cw6, Cw7 のように MHC-class I にて、RA は DRB1, DQB1 などのように MHC-class II にて抗原を提示することにより、SpA および RA の発症に関与する。

したがって、SpA と RA の病態の違いは抗原の違いによる MHC-class I と MHC-class II の違いと、その結果としての B 細胞、および抗体・免疫複合体の有無となる (図 1)。SpA では MHC を介さない自然免疫の関与も重要となる。spRA では抗原であるシトルリン化タンパク (CP) と ACPA および両者の免疫複合体(IC)が病態の中心となり、また、形質細胞へ分化するために濾胞性ヘルパー T 細胞(Tfh)が重要となる (T 細胞依存性経路)。snRA は RA とした時点で B 細胞の関与が存在する事となる。ACPA が存在せず、その代わりに抗カルバミル化蛋白抗体 (anti-carbamylated protein antibody: 抗 CarP 抗体)などの新たな自己抗体も同定されている⁶⁾。図 2 に示す如く、抗原提示細胞内の endolysosome において、MHC-class II に認識される何らかの抗原が存在すれば CD4 陽性 T 細胞が活性化され、一方、SpA では MHC-class I に認識される何らかの抗原、もしくは MHC-class I そのものが抗原となり、CD8 陽性 T 細胞が活性化されていく。

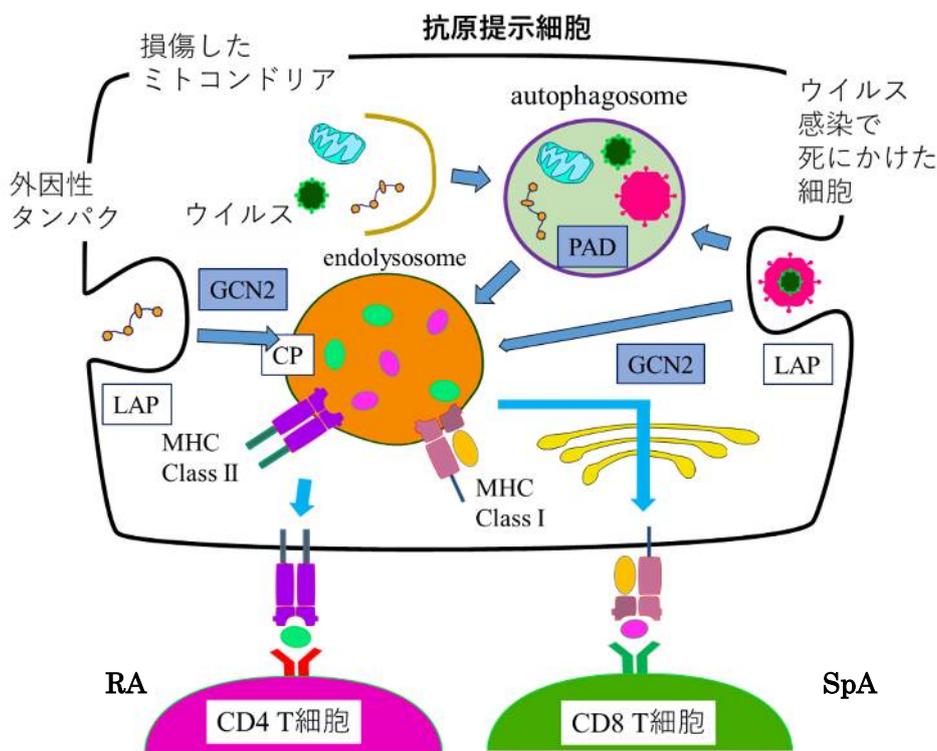


図 2, 抗原提示と MHC⁷⁾

一方で、B 細胞の生存・分化・抗体産生に重要な働きをする BAFF(BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family))は RA において大量に発現しており、逆に BAFF の過剰発現は snRA を引き起こす可能性がある⁸⁾ (T 細胞非依存性経路)。ある種の細菌の莢膜に存在する多糖は T 細胞の寄与がなくても B 細胞を活性化することができる事も報告されている。また、T 細胞においても、細胞老化による様々な異常発現が判明している⁹⁾。老化細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子や細胞外マトリックス分解酵素などの様々な分泌因子を高発現する細胞老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype: SASP) と呼ばれる現象を引き起こす⁹⁾¹⁰⁾。老化に伴う、

T細胞の老化, 老化 T 細胞の再利用, DNA 損傷による免疫老化といった現象は snRA を引き起こす可能性がある⁹⁾¹¹⁾。

spRA, snRA, SpA の病態をまとめると、基本的には B 細胞の関与の有無で RA と SpA が区別され、RA においてはシトルリン化タンパクの有無により区別される。snRA は他の抗原や免疫老化により関節炎が発病する可能性がある。発病後の症状として、snRA は spRA と比較してやや軽度から同等の関節炎を引き起こし¹²⁾¹³⁾、関節エコーは snRA の診断に有用である¹⁴⁾。レントゲン評価による関節破壊は定性的にも定量的にも両者では異なってくる¹⁵⁾。

粘膜病変の関与

前出してきた細胞レベルでの病態が実際に何処で起こってくるかに関して、近年、RA でも SpA でも粘膜が注目されてきている²⁾⁴⁾。粘膜は 2 つの働きを持つ。まず、ムチンを主とした粘液を産生する働きがあり、血管が豊富である。シトルリン化タンパクも粘膜に存在する。また、粘膜は多くのウイルスや細菌の侵入口であるため IgA 産生細胞や細胞障害性 T 細胞など免疫細胞が多く存在する。そして、粘膜は MALT と共に共通粘膜免疫機構としての働きを行う (粘膜免疫)。

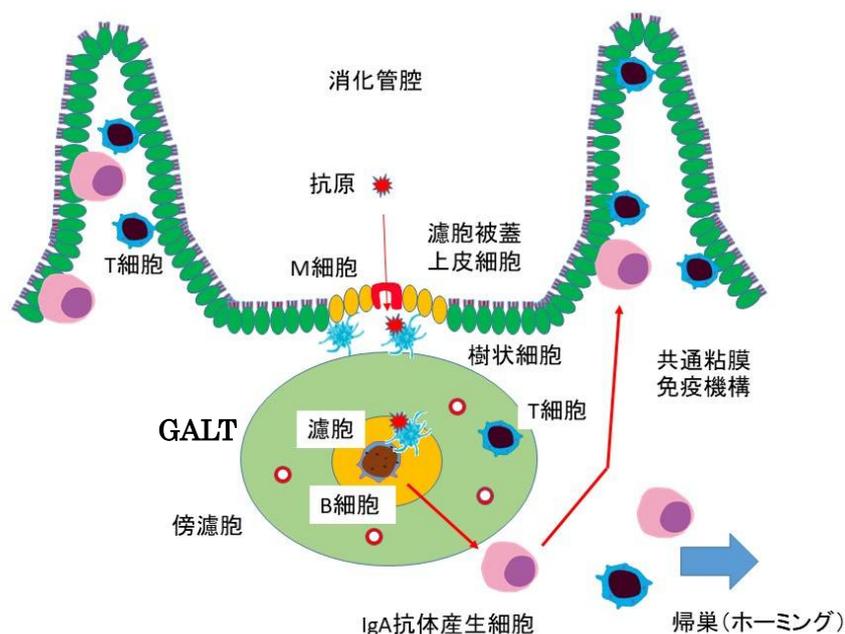


図 3, GALT の構造と共通粘膜免疫機構の働き

GALT(gut-associated lymphoid tissue)は腸における粘膜免疫の中心であり、MALT の一部である。濾胞被蓋上皮細胞は抗原を取り込むM細胞を有しパイエル板と称される。消化管腔に抗原が侵入するとM細胞を介して取り込まれ樹状細胞が抗原をT細胞, B細胞へ提示、B細胞から分化した IgA 抗体産生細胞および活性化したT細胞は粘膜へ移動し、IgA と共

に共通粘膜免疫機構を構成する。一部の T 細胞や形質細胞は、粘膜免疫循環帰巢経路と呼ばれる機序にて帰巢（ホーミング）を行い、他の MALT へと移動していく。肺の BALT、皮膚の SALT においても同様にして、T 細胞が帰巢して、他の器官への移動していく。リンパ球再循環の概念は以前から確立されており、T 細胞は血液系と二次リンパ組織の間を繰り返し循環する²⁾。これらの炎症性細胞が滑膜や付着部へ到達すると RA や SpA の発病に繋がると考えられる。重要な点は MALT では抗原によって、MHC class I と class II の両方の免疫経路が起こる事である（図 2）。IgA 産生細胞は MHC class II による産物であるため、仮に抗原がシトルリン化タンパクであれば RA の発病にも関与する可能性がある。例えば、リウマチ関連呼吸器病変は以前より知られており、RA 症例の 10%は関節症状が現れる前から肺病変が先行して現れるとされる。BALT(bronchus-associated lymphoid tissue)は健常人では存在しないと報告され、なんらかの感染状態などにより形成される。基本的な構造は GALT と同じであり、抗原特異的な IgA 抗体産生細胞を産生させる働きがあるが、異所性リンパ濾胞となるため、シトルリン化タンパクが存在すれば、RA 発病の全ての要素が BALT にも存在する事となる。一方で、ある種類の抗原によっては class I の免疫応答により SpA が発症すると考えられる。

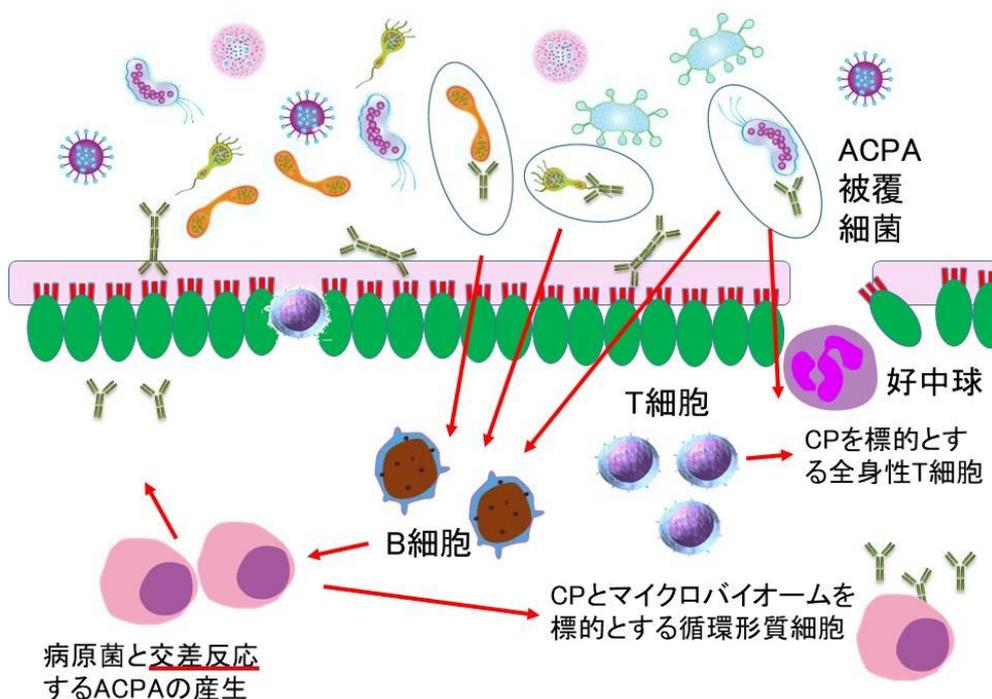


図 4, RA 病態としての、粘膜でのディスバイオシス(細菌生態の破綻)

Holers らが提唱する粘膜病変を図 4 に示す³⁾。通常は、細菌抗原はマクロファージなどによって取り込まれ、IgA 抗体産生細胞から ACPA も産生される。ACPA は粘膜にて病原菌除去に働く。一方、図 4 に示す如く、交差反応を示す病原菌が侵入してくると、自己の細菌叢（マイクロバイオーーム）等を間違えて抗原として認識する ACPA が産生される。腸内

細菌叢の全ゲノム解析により RA 症例において、健常者と比較しプレボレラ属の細菌が有意に増加していることが報告されたが⁴⁾、これらの細菌が交差反応を起こすとも考えられる。ここで重要な点が抗体のクラススイッチである¹⁶⁾。以前より RA 発症前から、IgG, IgA, IgM が揃って上昇する事は報告されていたが¹⁷⁾、粘膜に限定されている IgA から IgG へクラススイッチされることにより全身に移行する事が可能となる¹⁸⁾。また、ACPA 被覆細菌などによる炎症の結果、粘膜の一部が破綻し³⁾¹⁸⁾、好中球なども集簇、さらに T 細胞も全身へとホーミングしていく。以前から強直性脊椎炎において、HLA-B27 抗原の特異的なアミノ酸配列とクレブシエラ菌タンパクとの間に共通部分が存在する事は報告されてきたが、RA および SpA においても HLA などの遺伝子と特異的な細菌などによる粘膜病変は、各疾患の病態として重要な位置を占めると考えられる。

SpA における付着部炎の病態

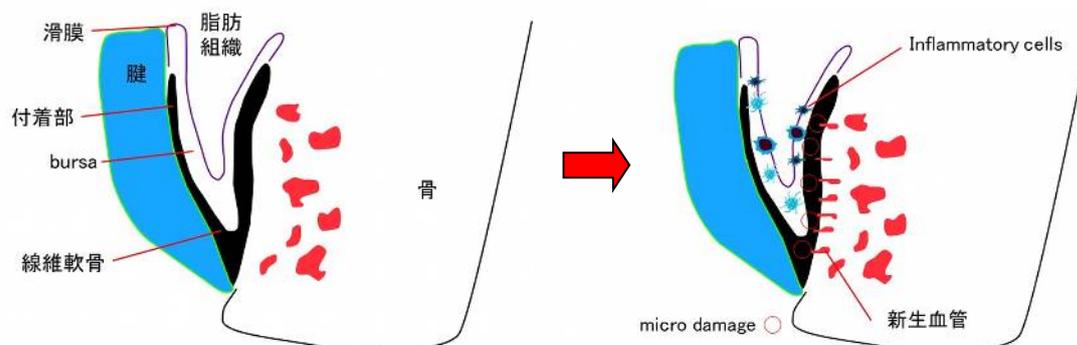


図 5、附着部の構造と、micro damage による血管新生と炎症細胞の浸潤

いわゆる附着部は、腱や靭帯がそのまま骨に附着しているのではなく、線維軟骨、滑液包・滑膜、脂肪組織から構成される、滑膜-腱附着部複合体 (synovio-entheseal complex : SEC) を形成している¹⁹⁾。附着部には日々多くの機械的ストレスがかかるため、SEC を形成することにより、その機械的ストレスに対応出来る構造となっている。元来、附着部の線維軟骨は血管に乏しいが、繰り返される機械的ストレスにより、micro damage が発生する。その修復過程は 3 段階に分かれ、炎症期には血管新生・透過性が上昇し炎症細胞が浸潤する。その後、増殖期・瘢痕期と進んでいくが、血管新生が附着部炎に関与しているのが判明している。micro damage にて骨から血管新生が起こり、前述したように全身にホーミングしていた炎症細胞が骨髄内から新生血管を通して浸潤してくる¹⁹⁾。附着部には皮質骨がなく血管新生が容易に起こる。血管新生は脂肪組織や腱周囲の結合組織からも起こってくる。機械的ストレスに関しては、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附着部炎が減少する事が報告されており²⁰⁾、SpA における関節炎の非対称性に関与すると考えられる。

PsA と RA では産生されるサイトカインが異なるため、その病態にも変化が生ずる。PsA では、IL-23, IL-22, TNF, IL-17 などが中心となり、TNF, IL-17 により破骨細胞が活性化さ

れ骨びらんが生じ、IL-23により骨芽細胞が活性化され骨新生が生ずる²¹⁾。したがって、レントゲンではびらんと骨新生、骨強直が共存する特徴的な画像を呈する²²⁾ (図6)。

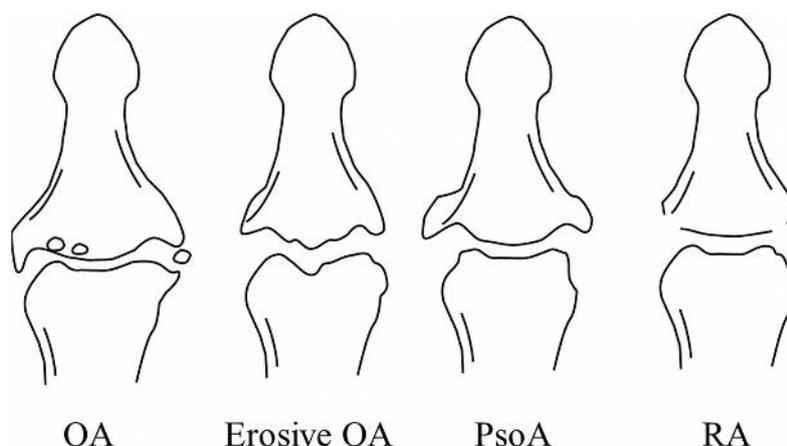


図6, 各疾患のレントゲン像の相違

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(PsoA)では周辺の増殖性変化 (enthesiophyte) とびらん (enthesal erosion) が特徴となり、DIP 関節では、pencil in cap と称される特徴な像が形成されてくる(図6)。RAでは非増殖性の周辺のびらんと骨萎縮を認める。同じPsAにおいても、強直性脊椎炎と乾癬性関節炎においては、骨新生に相違が認められ、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、乾癬性関節炎では骨棘形成を含む変形性脊椎症様の像を呈する²³⁾。

炎症性腰痛(inflammatory back pain: IBP)

炎症性腰痛はSpAの診断にはかかせない項目であり、2014年のBailly²⁴⁾らの報告では夜間痛, 60分以上の朝のこわばり, 朝に痛みが最も強い, という項目が提唱されている。この炎症性腰痛のはっきりとした病態は依然不明であるが、MRIにて認識できる脊椎の骨髄浮腫や脂肪髄が、炎症性腰痛と関連があると報告されている²⁴⁾²⁵⁾。

図7はキャンピロバクター感染後の反応性関節炎と診断した10代の症例の仙腸関節部のMRI像であるが、高信号域に一致して左仙腸関節の痛みを訴えていた。17ヶ月後には右仙腸関節の痛みを訴えたが、MRI像にて同部に新たな高信号域を認めた。夜間痛があり、朝起きて立つと痛みが緩和するという炎症性腰痛に典型的な痛みの部位と骨髄浮腫病変が一致する症例であった。図5に示した如く、付着部には骨髄からの炎症性細胞の浸潤が報告されており、SpAの病態形成の過程において、骨髄内圧の上昇などが炎症性腰痛の原因とも考えられる。

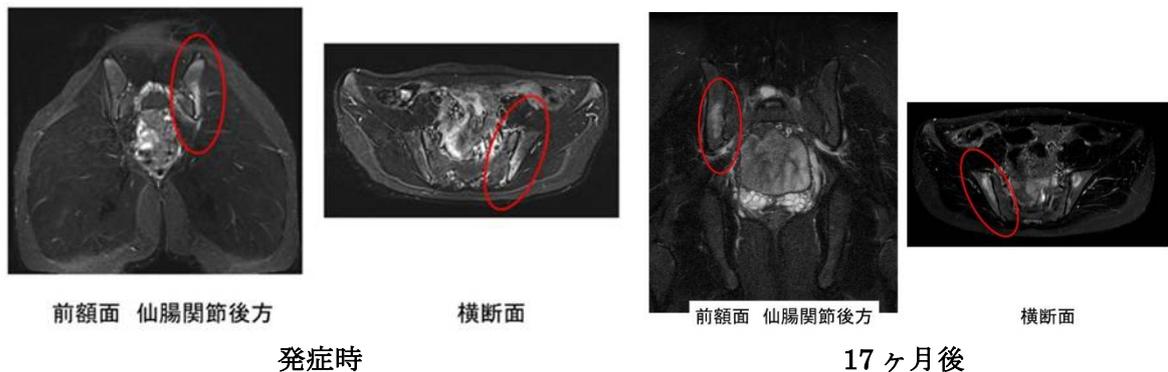


図7 反応性関節炎症例の仙腸関節部のMRI像

SpA の診断 (snRA との鑑別を含めて)

SpA および snRA の病態を考慮した上で、SpA の診断を以下に述べる。

項目	snRA	SpA
炎症の形態	滑膜炎	付着部炎
骨炎(骨髓浮腫)	二次的	最初より
罹患部位	PIP, MP, wrist DIP, 脊椎, 仙腸関節	
関節炎	対称性	非対称性
関節外症状	多臓器	皮膚,大腸,眼,陰部
炎症性腰痛	非典型的	典型的
レントゲン画像	びらん, 骨萎縮	びらん, 骨増殖

SpA を疑う症例に対する診断の進め方 (関節炎発症時期を想定)

1,臨床症状で診断

ASAS classification²⁶⁾, 画像診断の EURAL recommendation²⁷⁾, 乾癬性関節炎に対する CASPAR criteria²⁸⁾ 等を参考にした上で

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 他の疾患との鑑別に重要

CRP,ESR,ACPA,RF,MMP-3 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(椎体縁の方形化, 硬化像)

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) ²⁹⁾

5,鑑別診断

snRA, 変形性関節症, CPPD 結晶沈着性関節炎, 線維筋痛症, 硬化性腸骨骨炎

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、SpA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、罹患関節の部位と、付着部炎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。

RA, SpA における最近注目されている key words

粘膜免疫

腸内細菌叢,プレボレラ属,交差反応, ディスバイオシス(細菌生態の破綻)

T 細胞依存性経路, T 細胞非依存性経路

細菌莢膜の繰り返し配列をなす多糖

粘膜関連リンパ組織(Mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)

BALT (肺) , GALT (腸) , SALT(皮膚) etc.

クラススイッチ, 粘膜免疫循環帰巢経路, ホーミング(帰巢)

BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family) 抗カルバミル化蛋白抗体,

免疫老化

細胞老化関連分泌形質(senescence-associated secretory phenotype: SASP)

T 細胞の老化, 老化 T 細胞の再利用, DNA 損傷

滑膜-腱付着部複合体(synovio-entheseal complex: SEC)

機械的ストレス, Micro damage, 骨炎 (骨髄浮腫)

びらん(entheseal erosion), 骨増殖性変化(enthesiophyte)

炎症性腰痛(inflammatory back pain: IBP)

サイトカインの相違

IL-23, IL-22, IL-17, TNF

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) 長嶺隆二, 他. 脊椎関節炎への MALT(粘膜関連リンパ組織)の関与に関する文献的考察. *九州リウマチ.* 2019;39:83-89.
- 3) Holers VM, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):542-557.
- 4) Kishikawa T, et al. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):103-111.
- 5) <http://hla.or.jp/about/hla/>
- 6) Salman E, et al. Importance of 14-3-3eta, anti-CarP, and anti-Sa in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis. *Turk J Med Sci.* 2019;24;49(5):1498-1502.
- 7) Cadwell K, Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: balancing defence and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(11):661-675.
- 8) Shabgah AG, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17050-17063.
- 9) Weyand CM, et al. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(1):93-100.
- 10) <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2018/117>
- 11) Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(4):651-9.
- 12) Mouterde G, et al. Outcome of patients with early arthritis without rheumatoid factor and ACPA and predictors of rheumatoid arthritis in the ESPOIR cohort. *Arthritis Res Ther.* 2019;6;21(1):140.
- 13) Nordberg LB, et al. Comparing the disease course of patients with seronegative and seropositive rheumatoid arthritis fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria in a treat-to-target setting: 2-year data from the ARCTIC trial. *RMD Open.* 2018 Nov16;4(2):e000752.
- 14) Minowa K, et al. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):188-93. 15)
- 15) Gadeholt O, et al. Differing X-ray patterns in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(9):2403-2410.
- 16) <https://ruo.mbl.co.jp/bio/support/method/antibody-isotype.html>
- 17) Kokkonen H, et al. Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*

Ther. 2011;3;13(1):R13.

- 18) Derksen VFAM, et al. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(4):437-446.
- 19) De Cata A, et al. The synovio-entheseal complex in enthesoarthritis. *Clin Exp Med.* 2016;16(2):109-24.
- 20) 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.
- 21) Paine A, Ritchlin C. Bone remodeling in psoriasis and psoriatic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(1):66-75.
- 22) 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.
- 23) 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
- 24) Bailly F, et al. Inflammatory pain pattern and pain with lumbar extension associated with Modic 1 changes on MRI: a prospective case-control study of 120 patients. *Eur Spine J.* 2014;23(3):493-7.
- 25) Arnbak B, et al. Association Between Inflammatory Back Pain Characteristics and Magnetic Resonance Imaging Findings in the Spine and Sacroiliac Joints. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(2):244-251.
- 26) 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.
- 27) Mandl P 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.
- 28) 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.
- 29) 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.