

脊椎関節炎の診断のポイントと最新の治療

千代田病院 リウマチ科・整形外科

首藤 敏秀

(2023 年 第 22 回博多リウマチセミナー)

□ 脊椎関節炎 (SpA: Spondyloarthritis)

脊椎関節炎 (SpA) は、強直性脊椎炎 (AS), X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (nr-axSpA), 乾癬性関節炎 (PsA), 反応性関節炎 (ReA), 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 (IBD-SpA), 分類不能脊椎関節炎 (uSpA) などの疾患から構成される。SpA は疾患名でなく上記疾患を含むグループ名である¹⁾。図 1 の下部に示す “SpA に共通の特徴” を複数有することが多い。近年は、体軸が優位な罹患部位である体軸性 SpA (axSpA) と、末梢が優位な罹患部位である末梢性 SpA (pSpA) に大きく分類される。あくまで主体となる罹患部位に基づいた分類であり、患者はしばしば体軸と末梢症状を重複して有する。例えば PsA 患者は末梢優位の罹患例が多く末梢性 SpA に分類されているが、体軸罹患も合併していることが少なくない。体軸が主体となる例も存在する^{2, 3)}。

病態に強く関与する HLA-B27 遺伝子の一般住民における保有率が、諸外国 (例えば米国で 6.1%, 中国で 1.8% など) と比べて著しく低い我が国 (0.3%) では、SpA はまれな疾患とされており、豊富な診療経験を有する医師は本邦では多くないと推測されている。そのような状況で SpA 患者を特定するためには、まず “SpA に共通の特徴” (図 1) を見た際に SpA を構成する上記疾患を想起することが診断のきっかけとなる重要なポイントである。

ここでは AS, nr-axSpA, PsA, ReA, IBD-SpA, uSpA について、それぞれの診断のポイントと治療に関し、最近 update された情報を含め概説したい。

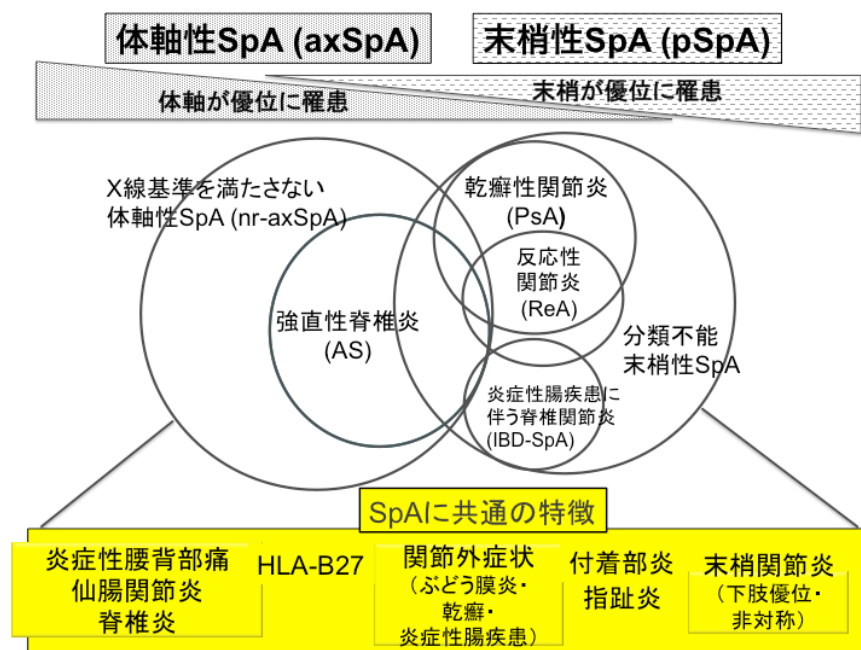


図 1. 主体となる罹患部位の違いに基づいた脊椎関節炎 (SpA) の分類 (文献 3, 4) を改変)

□ 体軸性脊椎関節炎 (axSpA; axial Spondyloarthritis)

体軸性脊椎関節炎には、X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎 (radiographic axSpA ; r-axSpA ≡ AS) と、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial spondyloarthritis ; nr-axSpA) が含まれる。(r-axSpA は、改訂 New York 分類基準で規定される AS と 90%以上の相同性が示され、同一疾患として認識可能とされている⁵⁾。)

□ 強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis; AS ≡ r-axSpA)

通常 10 歳代から 30 歳代の若年発症で、特に成人例では慢性あるいは繰り返す腰背部痛や殿部痛を生じることが多い。痛みが安静で改善しない、夜間や早朝に悪化して覚醒するなどの性質を有するいわゆる炎症性腰背部痛が特徴であり、仙腸関節炎 (および椎間関節炎、椎体辺縁の付着部炎) を反映した症状と考えられている。仙腸関節炎は X 線で明らかな異常所見が捉えられるまでは発症から平均 7 年ほど要するとされており、X 線での早期診断は困難である。診断の参考にてできる基準として、前出の AS の改定 New York 分類基準や体軸性脊椎関節炎の分類基準 (ASAS) があるが、いずれも診断基準ではないので所見を当てはめるだけで診断してはいけない^{1, 6)}。

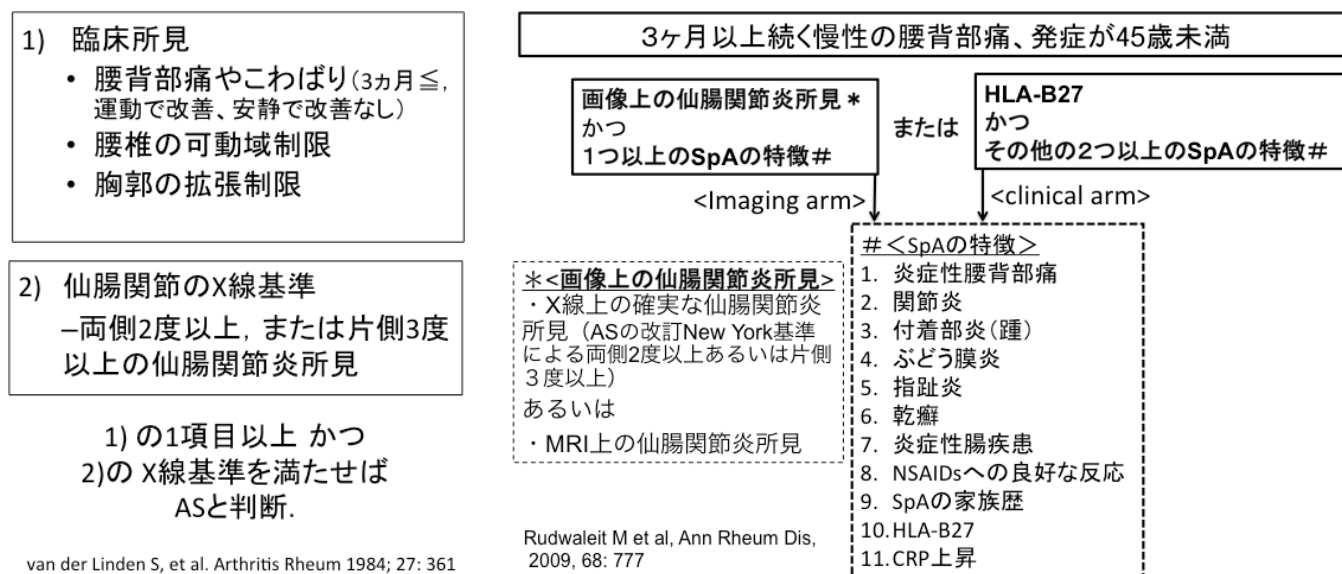


図 2. AS の改訂 New York 分類基準 (1984)

図 3. 体軸性 SpA (r-axSpA & nr-axSpA) の分類基準 (2009)

十分な鑑別・除外診断をせずに分類基準をそのまま診断に用いると過剰診断、過剰治療を招いてしまう危険性がある。びまん性特発性骨増殖症 (DISH) や硬化性腸骨骨炎、線維筋痛症などは代表的な鑑別すべき疾患である (詳細は脊椎関節炎診療の手引き 2020 の鑑別疾患の項目を参照)。

また、10 歳代など小児期発症例では末梢症状 (関節炎、付着部炎など) で発症し初期には炎症性腰背部痛が顕著でないこともあるので知っておくが必要である¹⁾。

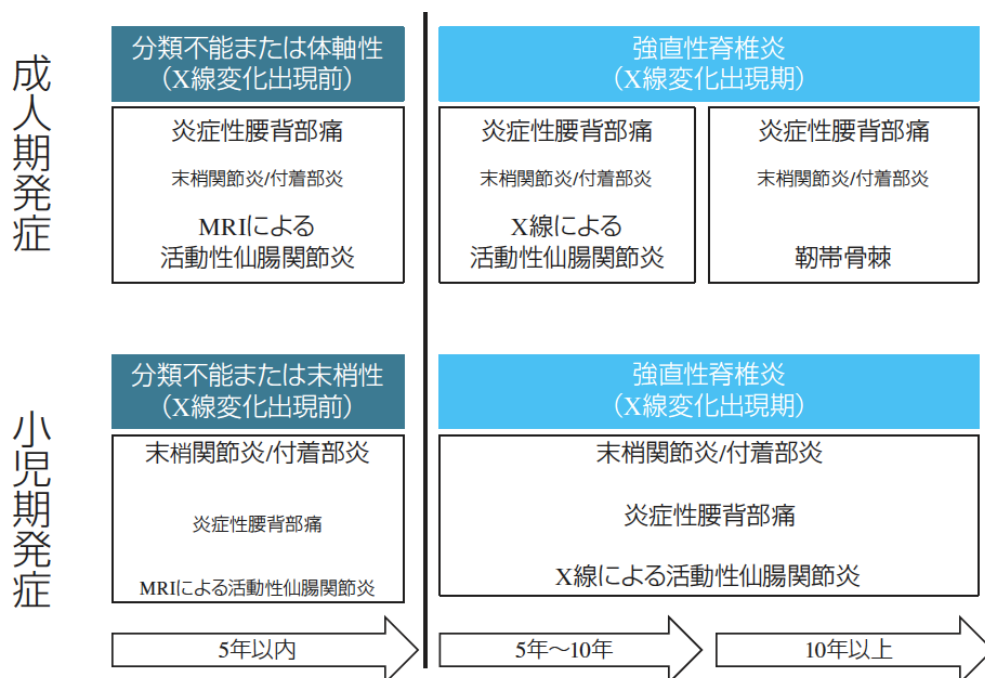


図4. 成人発症と小児期発症のASの経過の違い。（文献1より引用）。小児期発症例では末梢症状（関節炎、付着部炎など）で発症し初期には炎症性腰背部痛が顕著でないこともある。

HLA-B27 遺伝子の保有に関しては、欧米ではAS患者の約80～95%に認めるとされている。本邦のAS患者においても約75～80%以上の患者で認めることが報告されている^{7,8)}。HLA-B27が陰性でもASを必ずしも否定できないが、臨床および画像所見が合致し、HLA-B27が陽性であれば、診断の補助検査として有用である。しかし諸外国の疫学調査からHLA-B27の保有者のうちASを発症するのはわずか10%未満と報告されており、HLA-B27の保有イコールASではないことにも注意が必要である¹⁾。またHLA-B27の検査は未だ本邦で保険収載されておらず今後の課題である。

□ X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）

2000年代初頭からASに対するTNF阻害剤の有効性が報告され、なかでも発症後早期例に特に効果が高いことから、早期治療介入することによる高い有効性と強直防止が期待された⁹⁾。そこで2009年、ASの前段階の状態を特定する目的で新しくnr-axSpAという疾患概念が提唱され、ASの改訂New York分類基準におけるX線基準（両側2度以上、あるいは片側3度以上）を満たす明らかな仙腸関節炎を有するradiographic axSpA（r-axSpA≡AS）と、X線基準を満たさないnon-radiographic axial spondyloarthritis（nr-axSpA）からなる体軸性SpA（axSpA）の概念が示され、上記ASASの体軸性SpAの分類基準（ASAS, 2009）が発表された¹⁰⁾。

ASASの分類基準はnr-axSpAの診断の参考にできるが注意すべき点が多々ある。炎症性の性状を有する腰背部痛を訴える患者であっても、仙腸関節のX線所見に明らかな異常を認めない（X線基準を満たさない）場合、これを即、nr-axSpAと判断するのはもちろん誤りである。axSpAを示唆する典型的な仙腸関節のMRI所見を認めたり、あるいはHLA-B27陽性でCRPも上昇し加えて例えば末梢関節炎や付着部炎などその他のSpAの特徴を有する場合にはnr-axSpAの可能性が高まる。しかし、それだけでもまだnr-axSpAと診断するには不十分である。類似の症状を来す種々の疾患の鑑別・除外が必須である（脊椎関節炎診療の手引き2020の鑑別疾患の項

目¹⁾を参照)。わが国の厚労省研究班(富田班)から“nr-axSpAの診断ガイドンス”が発表されているので以下に示す¹⁾。これはnr-axSpA患者を正しく診断し、なかでも積極的な治療、特に生物学的製剤を受けることが望ましいような患者を特定することを目的に作成された⁴⁾。

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の腰背部痛があり、炎症性腰背部痛の3つの基準#のうちいずれかに合致する。
 - 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌跖膿疱症性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など(鑑別診断の項目を参照のこと)
 - 3) 改定New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは片側の3度以上」の基準を満たさない。
 - 4) a)仙腸関節のMRI所見陽性
または
b)HLA-B27保有かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎、踵の付着部炎、ぶどう膜炎、指趾炎、NSAIDs反応性良好、SpAの家族歴のうち、1つ以上の所見を認める。
- 上記1)~4)のすべてを満たす場合に、nr-axSpAと診断してよい

図 5. わが国における nr-axSpA の 診断ガイドンス (厚労省研究班による)

炎症性腰背部痛の3つの基準(Calin, Berlin, ASAS基準)のうち、いずれかに合致することが必要(詳細は文献1)を参照)。

<axSpAを示唆する仙腸関節のMRI陽性所見について>

体軸性SpA、特にnr-axSpAの診断において仙腸関節MRI所見の読影はきわめて重要で、脊椎関節炎診療の手引き2020で詳しく解説されている。翌年の2021年にASAS working groupから体軸性SpA特異性が高い所見が報告された¹⁹⁾。これによると左右の仙腸関節をそれぞれ4区画ずつ合計8区画に分けそのうちの4区画以上あるいは連続する3スライス以上に認められる骨髄浮腫像は体軸性SpAに特異的な活動性病変とされた。これに加えて3区画以上の骨びらんあるいは3区画以上の脂肪沈着像は、特異的な構造的病変とし、これらの活動性及び構造的病変は体軸性SpAの臨床診断において95%以上の高い陽性的中率を示したと報告されており参考にできる^{2,4)}。

<体軸性SpA(AS及びnr-axSpA)の診断のポイント>

- 若年者(10~30歳台)に慢性の腰背部・殿部の炎症性疼痛で発症
 - ✧ 10歳代では末梢症状(関節炎・付着部炎など)で発症例する例もある
- 仙腸関節炎がほぼ必発
 - ASではX線で改訂New York分類基準のX線基準を満たす明らかな異常所見があるか
 - nr-axSpAでは、axSpAを示唆する仙腸関節のMRI陽性所見があるか
- HLA-B27遺伝子保有は補助検査として有用
- CRP上昇・血沈亢進(ただし約30~50%は基準値内)

- ・ 末梢症状や皮膚・眼・腸（乾癬・ぶどう膜炎・炎症性腸疾患）の関節外症状の合併があるか
- ・ 家族歴
- ・ 改訂 New York 分類基準や体軸性脊椎関節炎の分類基準（ASAS）は診断の参考にできるが鑑別・除外診断が必須
 - ✧ 主な鑑別疾患；DISH，硬化性腸骨骨炎，体軸病変を有し明らかな皮疹のない SAPHO 症候群，線維筋痛症 etc
- ・ nr-axSpA は厚生労働省研究班による診断ガイダンスが発表されており活用できる

＜体軸性脊椎関節炎の治療＞

治療に関しては、AS に対しては 2022 年 11 月現在、TNF 阻害薬 2 剤、IL-17 阻害薬 3 剤、そして JAK 阻害薬 1 剤が、また nr-axSpA に対しては IL-17 阻害薬 3 剤が、本邦で保険収載されている。また、AS は 2015 年から厚生労働省の指定難病に認定されている。

薬剤名	種類	用法・用量	投与経路	＜承認取得年＞	
				AS	nr-axSpA
インフリキシマブ	TNF 阻害薬	1回5mg/kgを点滴静注 初回、2週、6週目に投与し以降、6～8週間隔で投与	点滴静注	2010	X
アダリムマブ		40mgを2週に1回皮下注射 効果不十分時は1回80mgまで増量可	皮下注 (自己注射可)	2010	X
セクキヌマブ	IL-17A 阻害薬	1回150mgを初回、 1、2、3、4週目に皮下投与、 以降4週間隔で皮下投与	皮下注 (自己注射可)	2018	2020
イキセキズマブ		1回80mgを4週間隔で 皮下投与	皮下注 (自己注射可)	2019	2020
プロダリマブ	IL-17 受容体A 阻害薬	1回120mgを初回、 1週、2週後に皮下投与、 以降2週間隔で皮下投与	皮下注 (自己注射可)	2020	2020
ウバダシチニブ	JAK 阻害剤	1日1回15mg内服	経口	2022	X

表 1. axSpA（AS および nr-axSpA）に適応を有する b/tsDMARDs（本邦）（添付文書より作成，2022 年末時点）

EULAR/ASAS による体軸性脊椎関節炎のマネジメントに関するレコメンデーション 2022 update のアルゴリズム¹¹⁾では、Phase 1における薬物療法の第一選択は NSAIDs であるが、これで改善が不十分(な場合に)、Phase 2として b/tsDMARDs が選択肢となりうる。TNF 阻害剤や IL-17 阻害剤そして JAK 阻害剤が選択肢となる。しかし、それでも改善が不十分な場合は、次の Phase 3に進む前に、体軸性 SpA の診断が本当に正しいか、また治療対象としている炎症病変以外に症状や所見をきたしうる原因が他にないか併存症の有無(例えば脊椎の脆弱性骨折などが潜在していないかなど)を再評価して、活動性炎症の存在を確認して次の Phase 3 に進むことが明記された。AS と nr-axSpA で基本的に治療方針に大きな違いはないが、nr-axSpA の全例が AS に進展するわけではないことにも配慮が必要である。体軸性 SpA のマネジメントに関する ASAS-EULAR 推奨（2022update）のアルゴリズム¹¹⁾を以下に示す。

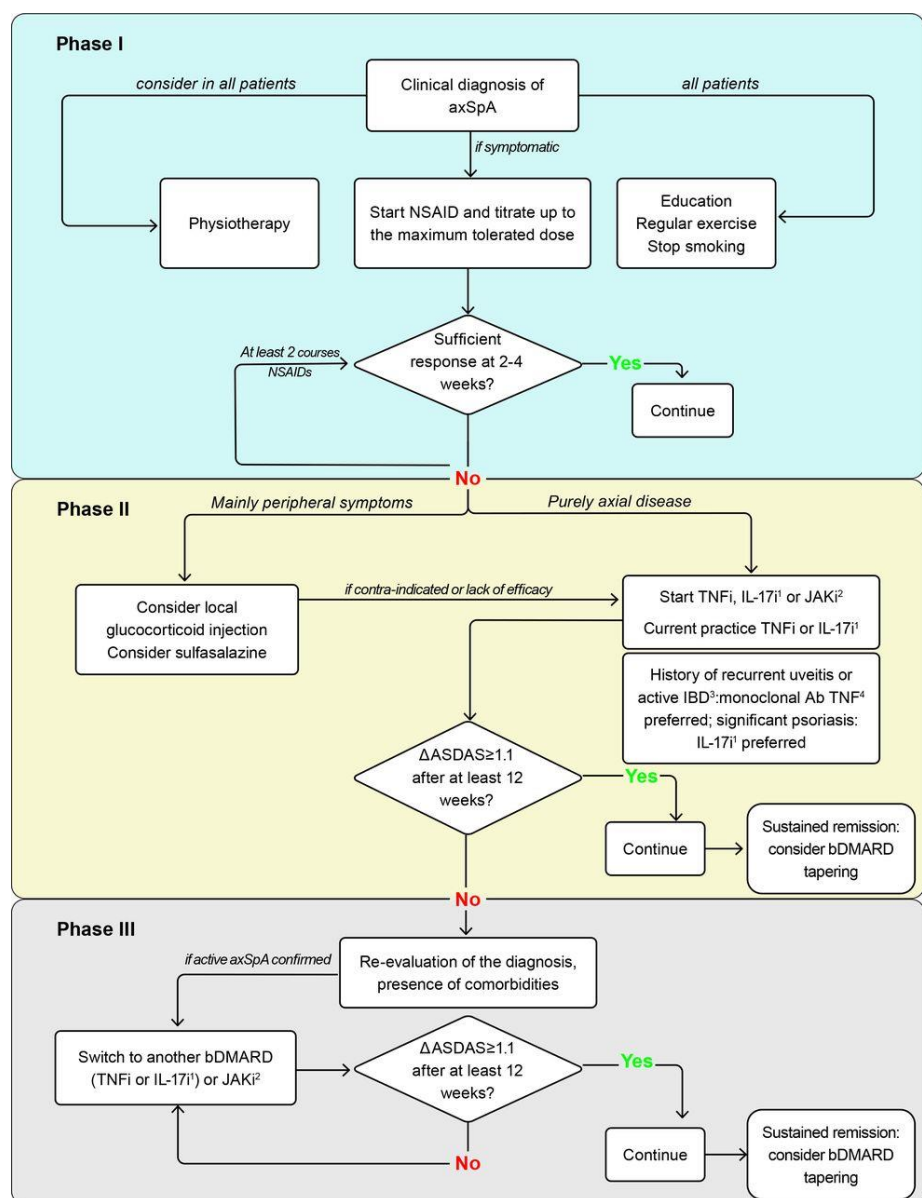


図 6. 体軸性 SpA のマネジメントに関する ASAS-EULAR の推奨 (2022update) (文献 11 より引用)

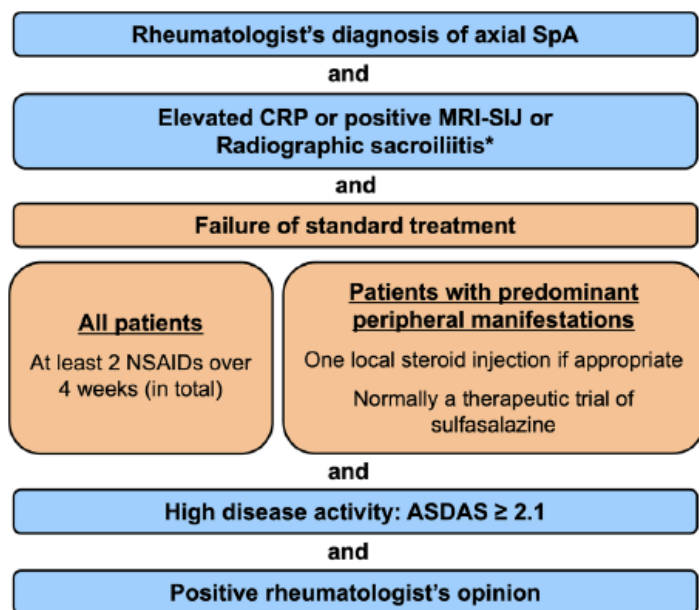


図 7. 体軸性 SpA 患者への b/tsDMARDs 使用に関する ASAS-EULAR の推奨 (2022 update) (文献 11 より引用)

現時点でインフリキシマブと JAKi については X 線上の仙腸関節炎所見 (r-axSpA) が必須。

□ 乾癬性関節炎 (PsA)

乾癬性関節炎 (PsA) は、皮膚の炎症性角化症である乾癬に関節症状を合併した慢性炎症性疾患である。病態の主体は付着部炎であるが、そのほか末梢関節炎、指趾炎、体軸関節炎、爪病変など多彩な症状を呈する。末梢や体軸に不可逆的な関節破壊と機能障害を来し予後不良になりうる疾患であり、早期診断、早期治療が重要である^{1, 12)}。

【PsA の関節病変】

- 末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎がある。
- 末梢関節炎は、非対称性の少関節炎型や対称性多関節炎型 (r/o; RA)、DIP 関節炎型 (単独で認められることは少なく PsA の他の関節炎型に合併することが多い。r/o; Heberden, PsA+OA) がある。
- 付着部炎や指趾炎は PsA の約半数に見られる。
- PsA の体軸病変はその定義が世界的に定まっていないために、過去の報告における頻度も様々で 25～70% と幅が大きい、少なくはない。

【どのような関節病変で PsA を疑うか？】

- 現在あるいは過去の乾癬 (皮膚・爪)
- 乾癬や SpA の家族歴
- 下肢の関節が主に罹患している (下肢優位の) 左右非対称性の関節炎
- 単関節炎や少関節炎 (2～4 関節)
- 付着部炎 (持続性、再発性、多発性)
- 指や足趾が 1 本 (あるいは複数) 全体的に腫れている (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 (本邦の PsA は男性が 3 分の 2 を占める)
- 炎症性腰背部痛の現存あるいは既往

<PsA (を疑う例) における診療の流れ>

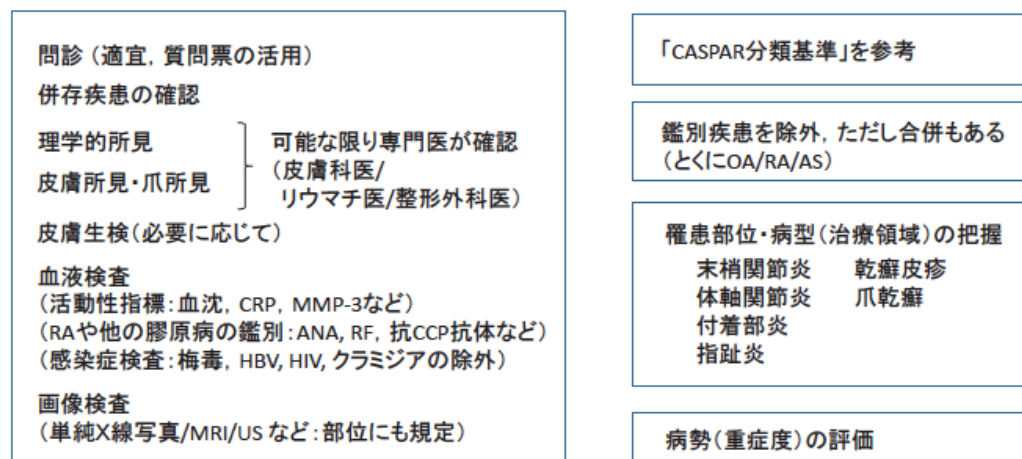


図 8. PsA における診療の流れ¹³⁾ (日皮会誌：129 (13), 2675-2733, 2019 より引用)

【皮膚・爪症状】

PsA を疑う場合、爪、被髪部、臀裂部、臍周囲などの見逃されやすい部位を含め皮膚病変を確認すべきである。爪の所見のなかでも、点状陥凹(pitting)・爪甲剥離(onycholysis)・爪甲下角質増殖(hyperkeratosis)は PsA との相関が強いとされる。ただし、関節症状が先行する場合があります、乾癬皮疹がなくても PsA は否定できない。

【検査】リウマトイド因子や ACPA は通常は陰性（ただし 5-10%は陽性）。活動性ある場合、CRP や血沈は増加する例もあるが、正常範囲も少なくない。

【画像】

付着部炎は PsA に特徴的であり、関節滑膜炎や腱鞘滑膜炎などとあわせ超音波で観察可能である。関節滑膜より腱や関節包などの付着部の信号が優位な例がある。OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) のエコーグループの提唱によると、エコー上の付着部炎の定義について、骨皮質から 2mm 以内の骨への挿入部に腱の低エコーあるいは肥厚があり、パワードップラーシグナルがあれば活動性の付着部炎であると定義された。また、付着部骨棘と石灰化は構造的損傷とされる^{1,14)}。

また腱の骨挿入部などの狭義の付着部以外に機能的付着部(Functional Enthesis)と言われる関節包と接する伸筋腱周囲にパワードップラー信号を認めることがある（PTI パターン）。

体軸病変は X 線のほか、早期例では MRI が有用である（表 3、図 12 参照）。

【診断】

PsA の診断基準はないが、CASPAR(classification of psoriatic arthritis)分類基準は、診断の参考にできる¹⁵⁾。関節・脊椎・付着部に炎症性の関節病変（関節炎・脊椎炎/仙腸関節炎・付着部炎のいずれか）があることが前提となる。感度（91.4%）、特異度（98.7%）ともに良好な基準であるが、分類基準であるので鑑別・除外診断は必須である。乾癬に関節痛や腰背部痛を伴っても必ずしも PsA とは限らないことに注意する。

現存する指趾炎あるいはその既往がある場合も配点されるが、他の原因の指趾炎は鑑別される必要がある（図 10、11 参照）。

CASPAR 基準では、乾癬の皮疹が必ずしも無くても基準を満たすことがあるのが特徴のひとつである。また手足の X 線検査で骨棘とは違う関節近傍の付着部の骨増殖性変化が認められる場合も配点される。

家族歴・既往歴も重要な所見である。

＜PsA の CASPAR 分類基準＞

関節、脊椎または付着部に炎症性病変があり、
下記 5 項目で合計 3 点以上であれば、乾癬性関節炎とする。

1. 乾癬の証拠 (a, b, cのうちの 一つ)	a.現存する乾癬	(2点)	皮膚科医あるいはリウマチ医によって診断された乾癬性の 皮疹や頭皮症状が認められる
	b.乾癬の既往歴	(1点)	患者の申告, かかりつけ医, 皮膚科医, リウマチ医あるいは 他の医療従事者により乾癬の既往が確認されている
	c.乾癬の家族歴	(1点)	第一親等, 第二親等の家族に乾癬の既往歴がある
2. 爪病変		(1点)	爪甲剥離, 点状陥凹, 爪甲下角質増殖などの典型的な乾癬 性爪病変が認められる
3. リウマチ因子陰性		(1点)	リウマチ因子陰性(基準値以下) 測定はラテックス法以外のELISA法または比濁法が好ましい。
4. 指炎 (aかbのどちらか)	a.現存する指炎	(1点)	指全体の腫脹が認められる
	b.指炎の既往歴	(1点)	リウマチ医によって診断・記録された既往歴がある
5. 関節近傍部の骨 新生の画像所見		(1点)	手足の単純X線画像所見で関節辺縁近くに境界不明瞭な骨 形成(骨棘形成は除く)が認められる

表 2. 乾癬性関節炎 (PsA) の CASPAR 分類基準(文献 15) より引用改変)

【鑑別診断】

RA, AS、手指などの変形性関節症のほか、痛風、偽痛風、SLE、皮膚筋炎などの膠原病や、その他の脊椎関節炎などの鑑別が必要である。乾癬患者の関節痛や関節炎でも PsA 以外の関節疾患が併存することもある（図 9 参照）。また乾癬は痛風性関節炎を合併しやすい。また一般に付着部炎は使い過ぎ (overuse) によるものも多いので鑑別を要する。PsA (SpA) の付着部炎は持続性、再発性、多発性なことが多い。付着部炎や指趾炎の原因疾患の鑑別には図 10. 11 も参照されたい。

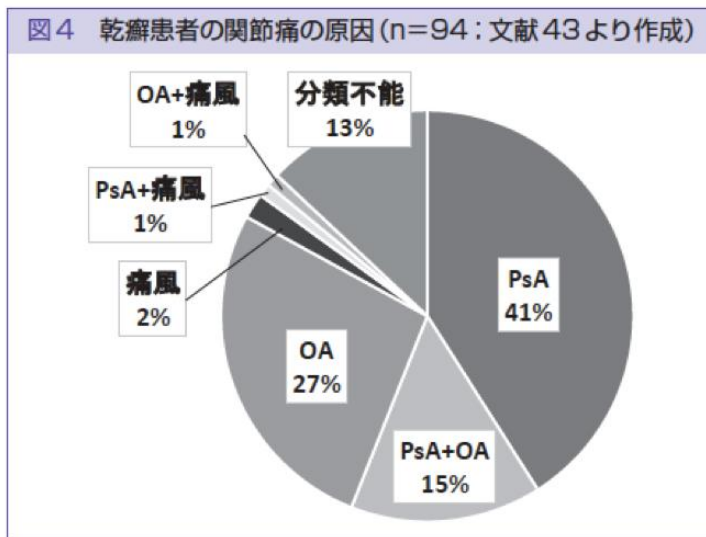


図 9. 乾癬患者に生じた関節痛の原因を調べた報告。 関節痛の全てが PsA によるものとは限らない。
(文献 13) より引用)

列1		乾癬性関節炎	関節リウマチ	強直性脊椎炎	変形性関節症	
性差（女:男）		1:2	3:1	2〜3:1	手指は女性に多い	
末梢の左右対称性		非対称	対称	非対称	多様	
罹患関節数		少（2〜4）〜多関節	多関節	単〜少関節	単〜少関節	
分布		同一指趾の DIP, PIP, MP関節 （ray分布）	PIP, MP/MTPに対称 性（DIPはまれ） 他の指趾の同じ関節も 罹患（row分布）	大関節 （股、膝、肩）	全ての指趾 （DIP, PIP, 1stCM）	
付着部炎		+	−	+	−	
仙腸関節炎		時に	ごくまれ	全例	まれ	
リウマトイド因子		約10%に+	約70〜80%に+	−	−	
HLAタイプ		B27, Cw6	DR4	B27	−	
X線 変化	末梢関節		骨びらん 付着部の増殖性変化 骨萎縮は少ない 進行例はPencil in cap	辺縁骨びらん 骨萎縮	大関節に圧潰 裂隙狭小化	辺縁骨棘 非対称性裂隙狭小化 erosive OAでは 中心性骨びらん
	体 軸	脊椎	非辺縁性・非対称性靱帯骨棘 高頻度の頸椎椎間関節罹患	環軸椎・軸椎下亜脱臼	辺縁性・対称性靱帯骨棘 椎体縁の骨びらん。 腰椎から上行性に強直。	椎間板変性に伴う横に伸 びる骨棘、終板硬化像
		仙腸関節	両側罹患の非対称性や片側罹 患で軽いグレードが多い。 ただし両側対称性もある	罹患はごく稀	両側罹患の対称性 （グレードは両側が2度以上 か片側が3度以上）	両側の非対称性や片側、 対称性罹患いずれもある

表 3. 主たる鑑別疾患のポイント（文献 1, 12）を参考に演者作成）

リウマチ性疾患	代謝性・内分泌疾患等
- 炎症性 - SpA - RA - SAPHO症候群 - Behcet病 - 結晶性関節炎（痛風など） - 家族性地中海熱 - 結核 - 非炎症性 - OA - DISH	- DM - 家族性高コレステロール血症 - 慢性腎不全・透析 - Celiac病 - 副甲状腺機能亢進症・低下症 - 低リン血症 - 甲状腺機能低下症 - 末端肥大症 - アルカプトン尿症

図 10. 付着部炎・付着部症をきたす主な疾患（文献 16）より引用）

- SpA - RA - 痛風 - 感染性屈筋腱腱鞘滑膜炎 - 非結核性抗酸菌症, 溶連菌, 梅毒, 結核など - 鎌状赤血球症 - サルコイドーシス - 外傷後（手指関節捻挫・側副靱帯損傷） - その他
--

図 11. 指趾炎を呈する主な疾患（文献 16）より引用）

1. 仙腸関節炎

- ・ 左右非対称性、軽いグレードが多い
- ・ 両側罹患の非対称性や片側罹患
- ・ 対称性罹患もある

2. 非対称性、非辺縁性の椎体靱帯骨棘

3. 脊椎周囲の骨化

4. 高頻度の頸椎罹患(28~70%)

- ・ 椎間関節罹患・強直が多い
- ・ ただし、仙腸関節炎がなく頸椎・腰椎罹患があるものは4~9%

図 12. PsA における体軸病変の X 線学的特徴. 脊椎の靱帯骨棘は非辺縁性・非対称性のことが多いが、AS 様の辺縁性・対称性靱帯骨棘の場合もある。(J Rheumatol 2009;36;1006-1011 より引用)

疾患	両側、対称性	両側、非対称性	片側性
AS	+	—	—
PsA	+	+	+
ReA	+	+	+
IBD-SpA	+	—	—
RA	—	+	+
硬化性腸骨骨炎	+	—	—
副甲状腺機能亢進症	+	—	—
痛風	+	+	+
OA	+	+	+
感染	—	—	+

表 4. 種々の疾患に伴う仙腸関節病変の罹患パターンの特徴. PsA の仙腸関節病変は両側罹患の非対称性や片側罹患でグレードが軽いことが多いが、両側対称性罹患のこともある。(Resnick, Diagnosis of Bone and Joint Disorder, Vol.2 Articular disease. 2002 より引用)

<PsA の診断のポイント>

- ・ 現在あるいは過去の乾癬（皮膚・爪）や家族歴がある患者の関節症状。
- ・ 主として下肢優位の非対称性の関節炎や単関節炎や少関節炎（2~4 関節）、付着部炎や指趾炎。
- ・ RA 様の対称性多関節炎もある
- ・ DIP 関節炎（同部の付着部炎）を伴っていないか。
- ・ 腰背部痛や頸部痛を伴うことあり。
- ・ 上記の様な例で、特に血清反応陰性の関節炎では、皮疹・爪病変を探す（特に被髪部、臀裂部、臍周囲、爪）→皮疹・爪病変の確定診断は皮膚科との連携が必要。
- ・ 種々の関節画像所見が PsA の特徴に合致するか。
- ・ CASPAR 分類基準も参考に、丁寧な鑑別疾患を除外する。

<治療方針>

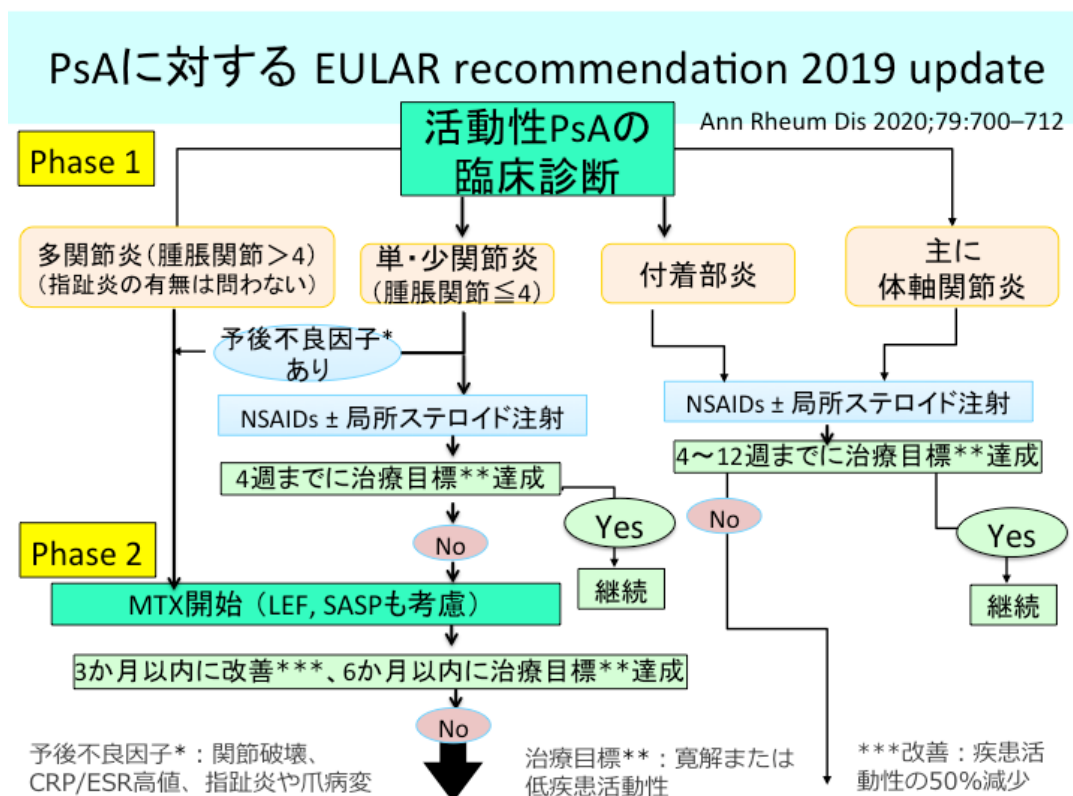
PsA の治療方針の参考となる最新のガイドラインや手引きとしては、乾癬性関節炎診療ガイドライン¹³⁾や脊椎関節炎診療の手引き 2020¹⁾のほか、海外の EULAR2019 recommendation¹⁷⁾や GRAPPA 2021 recommendation¹⁸⁾

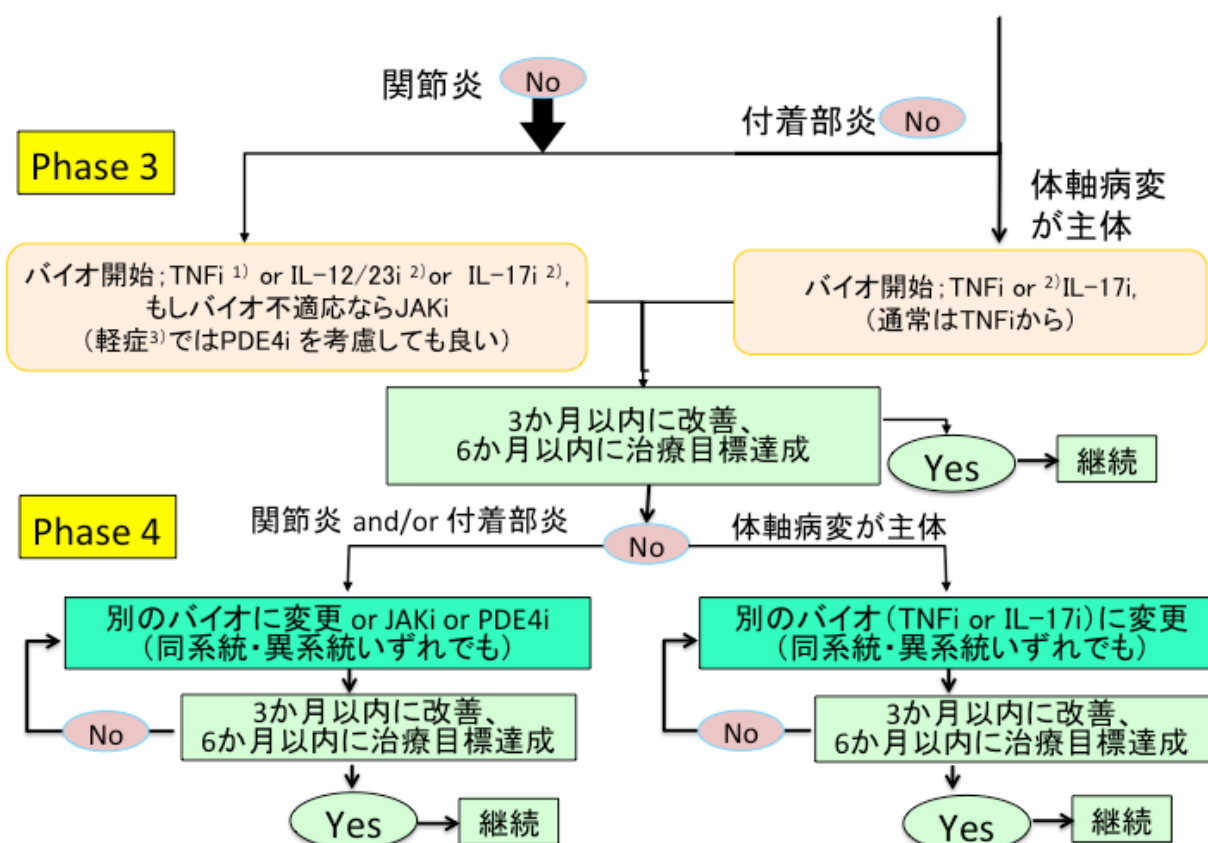
などがある。それらの一部を以下に引用する。

PsAに対する薬物治療の選択肢（本邦で主に使用）

csDMARDsなど		メトトレキサート (MTX)	2018年承認、～16mg/w
		サラゾスルファピリジン (SASP)	本邦未承認
		レフルノミド (LEF)	本邦未承認
		アプレミラスト (PDE4阻害薬)	関節破壊抑制は不明
		シクロスポリン (CyA)	用量依存性副作用
生物学的製剤	TNF阻害剤	インフリキシマブ (IFX)	
		アダリムマブ (ADA)	
		セルトリズマブペゴル (CZP)	
	IL-17阻害薬	セクキヌマブ (IL-17Ai)	IBD合併例には勧められない
		イクセキズマブ (IL-17Ai)	
		ブロダルマブ (IL-17Ri)	
		ビメキズマブ (IL-17A/Fi)	
	IL-23阻害薬	ウスチヌマブ (IL-12/23p40i)	体軸病変への有効性のエビデンスはないか不十分
		グゼルクマブ (IL-23p19i)	
		リサンキズマブ (IL-23p19i)	
JAK阻害剤		ウパダシチニブ	
その他	顆粒球吸着療法		

図 14. PsA に対する薬物治療の選択肢（NSAIDs やステロイド剤以外）（文献 1）より引用改変）





- 1) MTXに追加、2) 重度皮膚病変例では優先だが、IBDやぶどう膜炎ではTNF抗体製剤が優先、
3) 腫脹関節 ≤ 4

図 15. PsA に対する EULAR recommendation 2019 update. (文献 17) より引用作成)

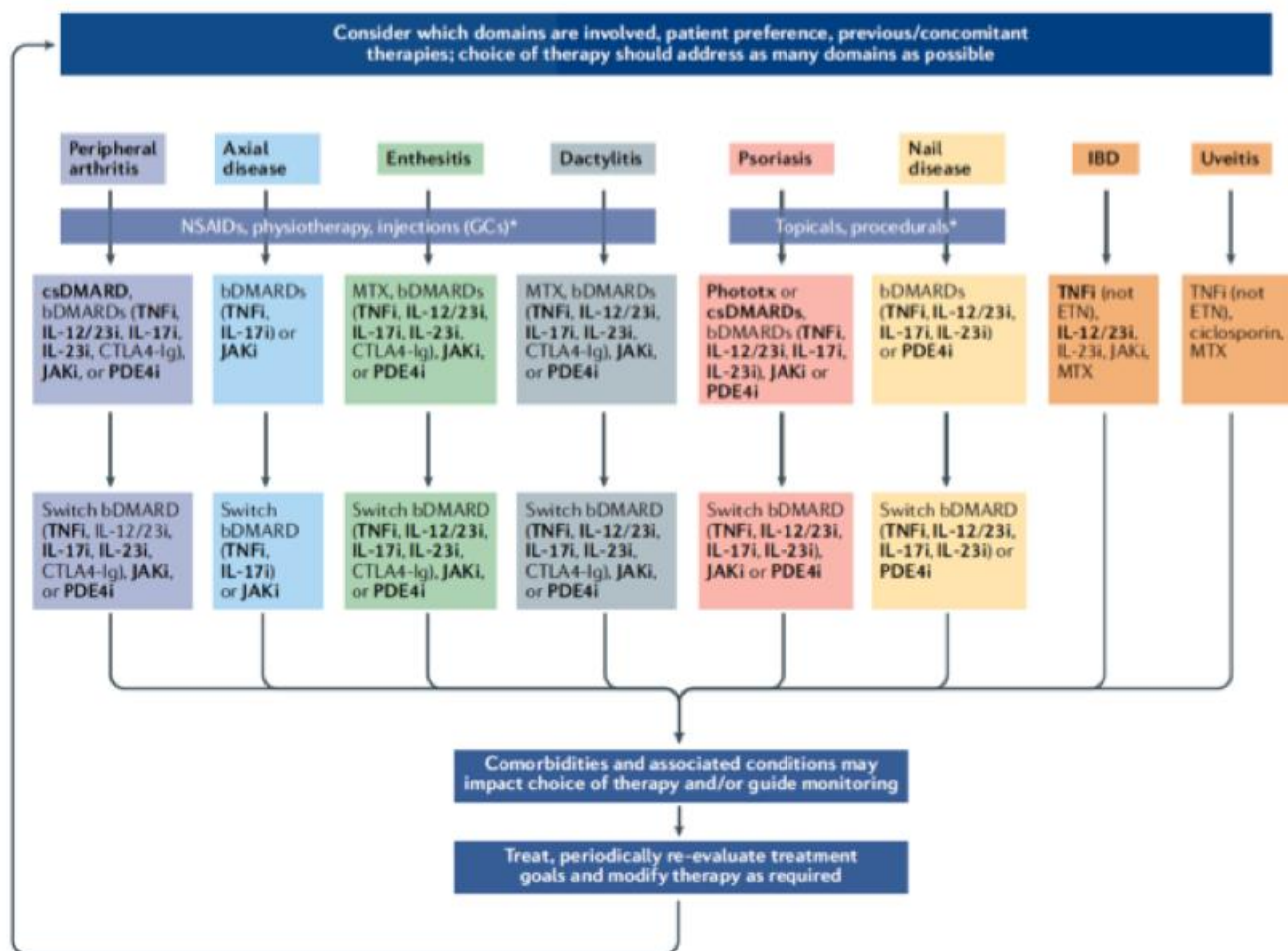


図 16. GRAPPA2021 の各ドメイン（病変;領域）に基づいた治療の流れ. いずれの病変が関与しているか、患者の好み、以前の治療や併用療法も考慮し、できるだけ多くの病変に対処するように治療法の選択をする。（文献 18）より引用）

エビデンス一覧 (GRAPPA 2021)

罹患部位		強く推奨	条件付き推奨	不使用を条件付きで推奨	不使用を強く推奨	エビデンス不足のため推奨できない
末梢関節炎	DMARDs ナイーブ	csDMARDs (CyA以外), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NSAIDs, oral GC, IA GC			
	DMARDs-IR	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	csDMARDs, NSAIDs, oral GC, IA GC, CTLA4-Ig			
	バイオ-IR	TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKi	NSAIDs, oral GC, IA GC, IL-12/23i, PDE4i, CTLA4-Ig			

体軸病変	バイオ ナイーブ	NSAIDs, Physiotherapy, simple analgesia, TNFi, IL-17i, JAKi	CS SIJ injection, bisphosphonates	PDE4i,	csDMARDs	IL-12/23i, IL-23i
------	----------	---	-----------------------------------	--------	----------	-------------------

罹患部位	強く推奨	条件付き推奨	条件付きで不使用を推奨	不使用を強く推奨	エビデンス不足のため推奨できない
付着部炎	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NSAIDs, Physiotherapy, MTX, CTLA4-Ig, GC injection (with extreme caution)			other csDMARDs
指趾炎	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4i	NSAIDs, CS injection, MTX, CTLA4-Ig,	other csDMARDs		

皮膚病変	Topical therapies, Phototherapy, conventional systemics (MTX, fumarates, fumaric acid ester, CyA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i, JAKi	Acitretin			
爪病変	TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, PDE4i	Topical CS, tacrolimus and calcipotriol combination or individual therapies, pulsed dye laser, csDMARDs (MTX, LEF, CyA), actretin, JAKi			Topical CyA/ Tazarotene, Fumarate, Fumaric Acid, Ester, UVA and UVB Phototherapy, Acitretin

表 5. PsA の治療薬のエビデンス一覧 (GRAPPA 2021). (文献 18) より引用作成.)

<GRAPPA 2021 recommendationにおける各ドメイン（領域）ごとの補足説明¹⁸⁾>

◆ 末梢関節炎

➤ 未治療例

最初の治療としてTNFiがcsDMARDsに比して優れる（特に早期例）→shared decision-makingとして情報提供が必要だろう

(PDE4i), TNFi, IL-17i, IL-12/23i, IL-23i, JAKiのいずれ（の短期試験）においてもcsDMARDs併用の有無で有効性に差なし

➤ DMARDs-IR

TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKiのいずれも同等のeffect size

PDE4iとIL-12/23iのeffect sizeはやや低いか

Head to Head Trial

✓ TNFi vs IL-17i; 同等¹⁹⁻²¹⁾

✓ JAKi (UPA) > TNFi (ADA)²²⁾

➤ bDMARDs-IR

TNFi, IL-17i, IL-23i, JAKiが強く推奨

◆ 体軸関節炎

➤ NSAIDs, 理学療法, SIJ-IA-GC治療に不応なaxSpA（r-axSpA及びnr-axSpA）に有効な治療ということで、TNFiや IL-17iは、体軸性PsAに推められてきた

またJAK阻害剤（TOF, UPA, FLG）はASに有効との知見有り

➤ NSAIDs-IRの体軸性PsAに対して

IL-17iは、症状や徴候, MRI所見をプラセボに比し有意に改善

以下を比較した Head to Head Trialは体軸に関しては未だない

✓ TNFi vs IL-17i

✓ JAKi vs TNFi

➤ bDMARDs-IRの体軸性PsAのRCTなし

◆ 付着部炎

➤ TNFi, IL-12/23i, IL-17i, IL-23i, JAKi, PDE4iは強く推奨

以下のHead to Head Trialがあるが明確な優越性は得られていない

✓ TNFi vs IL-17i

✓ MTX vs TNFi

✓ IL-12/23i vs TNFi

➤ 今回、MTX が条件付き推奨になった（以前のガイドラインとの違い）。

➤ SEAM-PsA trial(RCT)でMTXはETNと同等の有効性

◆ 指趾炎

- MTX が条件付き推奨になった（その他の csDMARD は不使用を条件付きで推奨）
 - SEAM-PsA trial (RCT) で、MTX 単剤、ETN 単剤、ETN+MTX は Leeds Dactylitis Index (LDI) においても、また指趾炎の完全消失率においても有意な差はなかった。
- IL-17i である secukinumab, ixekizumab brodalumab はプラセボに比し有意に指趾炎の症状と所見を改善（bimekizumab も試験が進行中）
- IL-23i である guselkumab および risankizumab は、指趾炎の完全消失率において有効
- もうひとつの IL-23i である tildrakizumab は Leeds Dactylitis Index (LDI) をベースラインより減少（Phase II）
- abatacept (CTLA4-Ig) は指趾炎の完全消失割合を改善
- Head to Head Trial
 - ✧ TNFi vs IL-17i ; 完全消失割合に有意差なし
 - ✧ JAKi (UPA) vs TNFi (ADA) ; 指趾炎活動性の改善は同等

◆ 他に、皮膚、爪、関連病変として IBD, ぶどう膜炎

◆ 併存症

- PsA は CVD リスク高い！
- 肥満、メタボリックシンドローム、肝疾患（特に脂肪肝）、うつ病や不安神経症などの気分障害、慢性感染症（B 型肝炎、C 型肝炎、HIV、結核、真菌感染症）、悪性疾患（皮膚がんやリンパ腫など）、骨粗鬆症および線維筋痛症/中枢感作。

＜Head to Head (H2H) study in 乾癬性関節炎の関節病変＞

試験名	比較薬剤	対象	結果
EXCEED	SEC vs ADA	csDMARD-IR, (bio-naïve)	ACR50+PASI100の複合評価(52週); 31% vs 19%. PASI100達成率(52週); 46% vs 30%。ACR20はADAに対して優越性は検証されず。
SPIRIT-H2H	IXE vs ADA	csDMARD-IR, (naïve to bio and JAKi)	ACR50+PASI100同時達成率(24週); 36% vs 28%. PASI100達成率(24週); 60% vs 47%。ACR50とPASI100の同時達成はIXEがADAより優位
SELECT-PsA1	UPA vs ADA	csDMARD, PDE4i-IR, (naïve to bio and JAKi)	UPAは種々の指標においてADAに非劣勢。(ACR20, X線進行抑制、皮膚の改善など)
SEAM-PsA	ETN vs MTX	naïve to bio and MTX	ETN単剤及びETN+MTXはACR改善及びMDA達成率、X線進行抑制においてMTX単剤より優る。ETN+MTX併用はETN単剤の有効性と同等。MTXは付着部炎にもETNと同等の有効性。
ECLIPSA	UST vs TNFi	活動性の付着部炎を有するPsA (オープンラベル)	USTは付着部炎の消失率においてTNFiに優る

表 6. 乾癬性関節炎の Head to Head (H2H) study. (文献 19-23) を参照、作成)

□ 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 (IBD-SpA)

- IBD-SpA の診断基準や分類基準はない。IBD (潰瘍性大腸炎 or クロウン病) に伴う炎症性関節炎や SpA が IBD-SpA とされる¹⁾.
- 末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、体軸関節炎 (仙腸関節炎/脊椎炎)
＜末梢関節炎の分類＞²⁴⁾

1. 少関節炎型 (≤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
- 通常 6～10 週以内に軽快する.
- HLA-B44 と関連

2. 多関節炎型 (≥5 関節) : Type II

- 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

＜体軸関節炎の分類＞

- － 仙腸関節炎型、脊椎炎型

＜炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 (IBD-SpA) の治療＞^{1, 24)}

ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) のガイドライン (2016) を以下に記す。

- 末梢関節炎
 - ① 多くの場合、腸炎の治療が関節炎にも有効
 - ② 短期の NSAIDs や局所ステロイド注射が症状軽減に有効
 - ③ 短期のステロイドは可及的速やかに中止
 - ④ 持続性関節炎に SASP、MTX が有効かもしれない
 - ⑤ 治療抵抗例には TNF 阻害剤 (*) は適切で有効である
- 体軸症状
 - ① 集中的な理学療法が有効
 - ② 短期の NSAIDs 使用は有効
 - ③ 長期の NSAIDs 使用は推奨されない
 - ④ SASP や MTX の効果は限定的
 - ⑤ NSAIDs に不耐/不応な例では TNF 阻害剤 (*) の早期使用が良い

* TNF 受容体制剤である エタネルセプト は IBD には無効で、AS や PsA に腸炎を誘発したとの報告がある。

また IL-17 阻害剤の AS や PsA を対象とした治験では既存の IBD の増悪や新規発症の報告がある。ただ併合解析では IBD は増加しないとの報告もある。今後の検討が必要だが、IBD を有する例では避けるのが望

ましいと思われる。

□ 反応性関節炎(ReA)

反応性関節炎(Reactive Arthritis; ReA)は、関節以外の部位の微生物感染症後に起こる無菌性・非化膿性関節炎と定義されている²⁵⁾。通常は泌尿生殖器や腸管などの感染症後に発症する関節炎であるが、罹患関節から微生物は培養同定することができない点で感染性関節炎とは異なる。HLA-B27 との関連も強く脊椎関節炎のグループに分類されている。ReA は通常急性発症で、典型例では、先行感染の1～4週間後に非対称性の少関節炎、結膜炎・ぶどう膜炎、尿道炎などを来し、治療により症状や血液学的炎症反応は改善する。

【臨床症状・所見】

関節病変として、通常は急性発症の下肢優位の単関節炎ないしは少関節炎を生じる。関節炎は数週から半年ほど続くが、多くは一過性で治癒する。しかし、約15～50%は再発性である。また付着部炎を伴うこともあり、アキレス腱、足底腱膜、大腿四頭筋腱、膝蓋腱などの付着部に疼痛、腫脹、熱感がみられる。さらに指趾炎も約40%の患者に伴う。一方、体軸病変として、約20%に仙腸関節炎を、さらに稀ではあるが脊椎炎（特に腰椎病変）を伴うこともあり、HLA-B27 保有者に認めやすい6)。

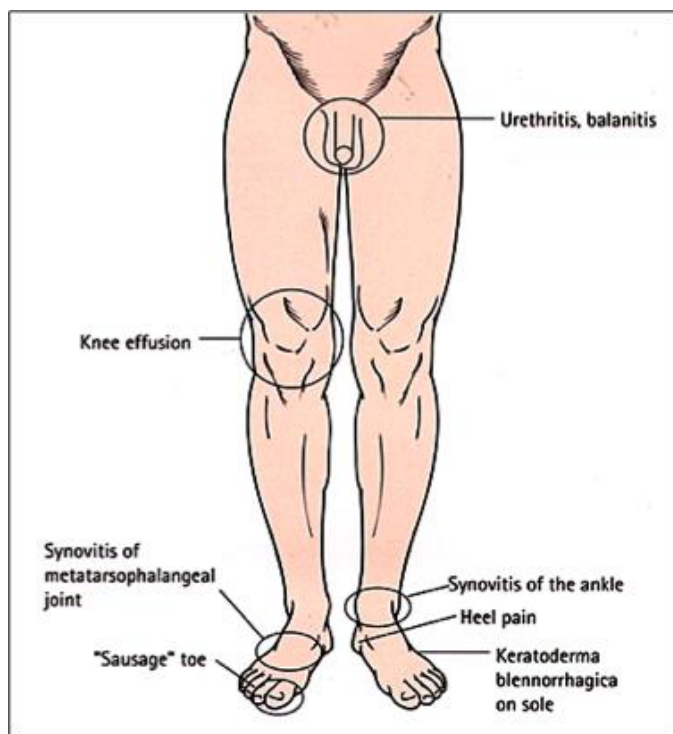


図 17. ReA の典型例の末梢関節病変の分布 (Atlas of Rheumatology, GG Hunder より引用)

関節外病変として、まず泌尿生殖器系の病変ではクラミジア感染に続発する無菌性尿道炎、子宮頸管炎を約60%に認める。男性では軽度の排尿困難や膿性粘液性の尿道分泌物がみられる。前立腺炎、精巣上体炎、連環状龟头炎をきたすこともある。女性では排尿困難、膣分泌物、子宮頸管炎および膣炎を併発することもある。眼病変は50～70%に認め、片側性または両側性の結膜炎が多いが、ほかに上強膜炎、前部ぶどう膜炎、角膜炎などのこともある。予後不良となる眼病変もあるため、重度の発赤、疼痛、羞明などがみられる場合は速や

かに眼科受診を勧めることが重要である。粘膜皮膚病変として、約 10%に口腔潰瘍、膿漏性角化症、稀に結節性紅斑などがみられる。心病変は 10%以下であるが、大動脈炎、大動脈弁閉鎖不全、心ブロック、心膜炎などが報告されている²⁶⁾。

【検査所見】

通常、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体、抗核抗体は陰性である。急性期には炎症反応の上昇（CRP 上昇、血沈亢進など）がみられる。約 50～80%が HLA-B27 を保有している。先行感染を確認（感染チェックテストの感度はしばしば 50%以下であるけれども）することが最も重要である。泌尿生殖器感染に続発の ReA を疑う場合は、特に早朝尿、さらには尿道分泌物や陰分泌物のクラミジアの培養、PCR や起因菌として疑われる細菌に対する IgA あるいは IgM, IgG 血清抗体価の測定を行う。腸炎に続発する ReA を疑う場合は、便培養を行い、赤痢菌、サルモネラ、カンピロバクター、エルシニアなどの検索を行う c) 近年、ReA 患者の関節液の細菌培養は通常陰性である。先行感染菌の菌体成分または DNA が関節液中に存在することが近年報告されている²⁷⁾。

【画像所見】

X 線所見としては、軟部組織の腫脹またはアキレス腱や足底腱膜などの踵骨付着部の骨増殖性変化などがみられる。慢性 ReA 患者では仙腸関節のびらん像や硬化像などを認めることがあるが、AS と異なり片側性が多い。脊椎の X 線所見としては、AS と異なり水平方向に伸びる骨増殖所見を認め、非対称性であることが多い²⁸⁾。

超音波や MRI 所見としては末梢の滑膜炎や付着部炎所見を認める。仙腸関節・脊椎 MRI では仙骨、腸骨のほか脊椎の骨髄浮腫所見を認める²⁸⁾。

1. 典型的な末梢性関節炎

下肢に多く、非対称性、少関節炎 (oligoarthritis)

2. 先行感染の証明

(a) 4週間以内に下痢または尿道炎の既往がある。検査による証明が望ましい。

(b) 感染症の既往が明らかではない場合、検査結果にて感染症の既往が証明されること。

上記の1と2の項目を満たす症例を反応性関節炎 (Reiter症候群) と診断する。

ただし、下記を除外すること

：他の脊椎関節炎、感染性(細菌性)関節炎、結晶誘発性関節炎、Lyme病、溶連菌感染後の反応性関節炎などの単関節炎・少関節炎の原因となる疾患

* ReAの診断には、HLA-B27を保有していることは必要ではない。また、Reiter症候群の臨床症状(結膜炎、虹彩炎、皮疹、非感染性尿道炎、心病変、神経病変)の存在や典型的な脊椎関節炎の臨床症状(炎症性腰背部痛、臀部痛、付着部炎、虹彩炎)の存在は必ずしも必要でないが、これらが存在する場合には記載する必要がある。

図.18 古典的 ReA の基準 (1996 年国際反応性関節炎ワークショップ²⁷⁾)

➤ ReA の診断におけるゴールドスタンダードは先行する感染を細菌培養や PCR で証明することであ

るが、実臨床では先行感染の証拠が得られる例は多くない³⁰⁾。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。

-
- 感染性関節炎 (単関節炎または少関節炎)
 - 播種性淋菌感染 (泌尿生殖器症状, 関節炎)
 - ウイルス性腸炎 (下痢, 関節炎)
 - Whipple 病 (急性少関節炎または慢性多関節炎)
 - 炎症性腸疾患: クローン病, 潰瘍性大腸炎 (下痢, 関節炎)
 - ペーチェット病
 - 結晶誘発性関節炎
 - ライム病
 - 連鎖球菌感染後関節炎
-

図 19. ReA の主な鑑別疾患 (文献 25 より引用)

【ReA の診断のポイント】

ReA の確立した診断基準はない。診断は上記の関節及び関節外病変を含む臨床所見、検査・画像所見などを総合し、さらに他の疾患（主に急性発症の単および少関節炎；表 2）の除外・鑑別を十分に行った上で ReA と診断する。最も重要なことは、病歴を十分に聴取した上で、引き金となった先行感染（通常は泌尿生殖器あるいは腸管）を同定することである。第 3 回国際反応性関節炎ワークショップの基準(1996)²⁷⁾ があるが確立されたものではないので実臨床においては診断の参考にとどめる。

【治療】

<急性 ReA の関節炎に対する初期治療>

1.NSAIDs, 2. ステロイド関節内注射, 3. ステロイド全身投与, 4. csDMARDs(SASP, MTX),

<慢性 ReA の関節炎に対する治療>

上記に対して不応な例に TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤（？）

C. trachomatis による ReA に関しては、抗生剤治療が有益である可能性を示唆する報告がある³³⁾。末梢血単核球や滑膜で C. trachomatis の存在が PCR で証明された ReA 症例のみを対象とした臨床試験で、抗生剤併用群 (doxycycline+rifampin あるいは rifampin+azithromycin) は 17/27 例 (63%) に、placebo 群は 3/15 例 (20%) に関節症状の改善効果を見た。さらに、抗生剤併用群では 22%が寛解に至ったのに対し、placebo 群では寛解は 0%であり、抗生剤治療の有効性が示唆された²⁹⁾。治療期間については一定の見解は得られていないのが現状である。

□ 分類不能脊椎関節炎 (uSpA)

SpA のうち、AS や nr-axSpA, PsA, ReA, IBD-SpA などのいずれのサブタイプの SpA にも当てはまらないものが

uSpA とされる^{1, 31)}。

【症状】

- ・ 体軸症状；炎症性腰背部痛、殿部痛、頸部痛など
- ・ 末梢症状；末梢関節炎や付着部炎、指趾炎など
- ・ 関節外症状

【検査】

- ・ HLA-B27 保有率は 42～86%
- ・ CRP や血沈は基準値内が多いが高値例もある

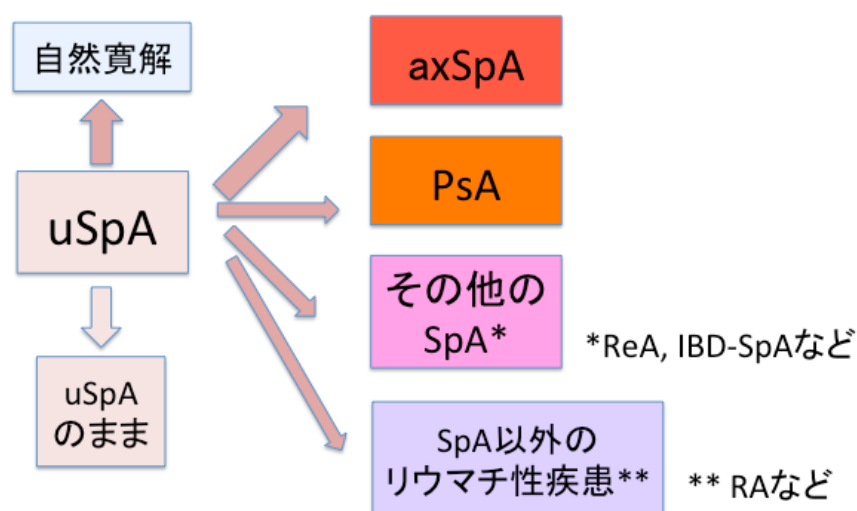


図 20. uSpA の自然経過. uSpA は、のちに他のサブタイプの SpA やその他のリウマチ性疾患などが明らかになっていく可能性がある。また自然寛解する例も少なからずある。

【uSpA の診断のポイント】

- ・ uSpA の診断のための確立された基準はない
- ・ 関節や脊椎の症状を含む複数の SpA の特徴を有し、鑑別すべき疾患が除外でき SpA と考えられるが、体軸性 SpA や PsA、IBD-SpA、ReA などその他のいずれのサブタイプの SpA にも分類できないものが uSpA と判断される。
- ・ uSpA の診断の前提である SpA と診断するうえで、ESSG 基準や Amor 基準あるいは ASAS の末梢性 SpA の分類基準は、いずれも診断の参考にはできる（いずれも uSpA を包含した基準）。しかし、いずれも分類基準であり、診断基準ではないことに注意。
- ・ 早期診断を意識するあまり過剰診断にならないように注意
- ・ エコーなど画像検査で付着部炎所見を認めるのみで uSpA と安易に診断してはならない。
- ・ uSpA の診断には除外診断を含む総合的な判断と、多くの場合、経過観察が必要である。

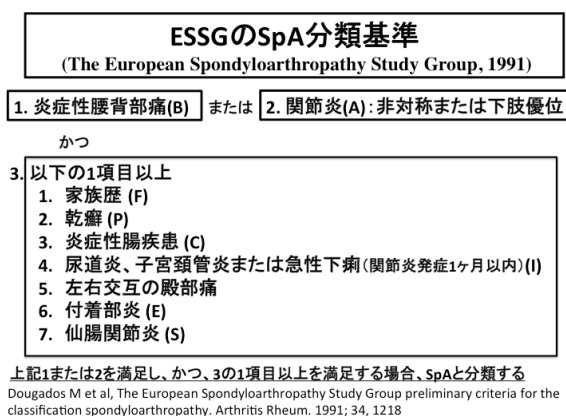


図 21. ESSG の SpA 分類基準



図 22. Amor の SpA 分類基準

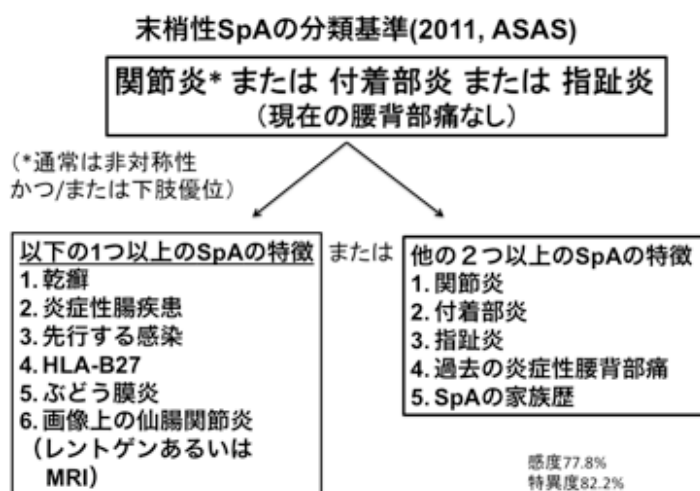


図 23. 末梢性 SpA の分類基準 (2011, ASAS)

【治療】

- uSpA の治療に関するエビデンスは乏しく、実臨床では AS や PsA などの知見から効果を期待して使用されている^{1, 32)}
 - － 第一選択薬は NSAIDs
 - － 末梢関節炎や腱鞘滑膜炎には csDMARDs (MTX や SSZ) 単独あるいは併用で
 - － ステロイドの局所注射
 - ・ 単ないし少関節炎、付着部炎、滑液包炎、腱鞘滑膜炎に有効
 - － TNF 阻害剤
 - ・ 従来の治療に抵抗する例で考慮
- uSpA の自然経過を念頭に置いて治療法を考える必要がある

<おわりに>

リウマチ性疾患を診ている医師が SpA を想起するきっかけは、主に、1) 慢性の腰背部痛 (特に炎症性) と 2) 関節炎 (特に下肢優位の非対称性)・付着部炎・指趾炎であると思われる。しかし、SpA のいずれの疾患にも、

RAにおけるRFやACPAのような特異的な血清マーカーはないうえ、診断基準もないので、できるだけ多くの情報を集める必要がある。まずは、関節外症状としての皮膚・眼・腸関連の間診・視診であるが、これはこちらから聞いたり、探しにいかなければ、患者から申し出てくれることは少ない。関節症状とそれらに関連があるとは思わないからである。そして、X線やMRI、超音波などの画像所見が、疑う疾患の特徴と合致するかを確認する。これらの情報などを総合し、各分類基準も参考に、そして必要な鑑別・除外診断を行って診断を確定する。短期間に診断に至らない場合、あるいはSpAであることは、まず間違いないがいずれのサブタイプにも分類できない場合はuSpAと暫定診断することになるかと思われるが、いずれの場合も経過観察が必要である。また、一旦診断し治療が開始された例でも、治療反応性が不良の場合は、その診断が本当に正しいか、また治療対象としている炎症病変以外に症状や所見をきたしうる原因が他にないか再度確認する必要がある。

文献

- 1) 脊椎関節炎診療の手引き 2020, 日本脊椎関節炎学会ほか編. 診断と治療社. 東京. 2020
- 2) 富田哲也, 辻成佳. 体軸性脊椎関節炎. 炎症と免疫 2021; 29:442-446.
- 3) 山村昌弘. 脊椎関節炎の概念と分類-体軸性脊椎関節炎と末梢性脊椎関節炎, そして X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎. リウマチ科 2021; 65: 137-143.
- 4) 首藤敏秀, 脊椎関節炎診療の手引き 2020～作成の背景とポイント～. 九州リウマチ 2022 ; 42(2):47-52.
- 5) Boel A, Molto A, van der Heijde D et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–1549.
- 6) 小林茂人. 脊椎関節炎：診断と分類の相違. 日本臨床 2020. 78: 1289–1295.
- 7) Nakashima Y, Ohishi M, Okazaki K et al, Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. Mod Rheumatol. 2016;26:421-425.
- 8) Tada K, Dobashi H, Taniguchi Y et al. A Multicenter study of clinical features and HLA typing in Japanese patients with ankylosing spondylitis. Mod Rheumatol. 2022 Feb 5: roac008. doi:10.1093/mr/roac008. Online ahead of print.
- 9) Braun J, Pham T, Sieper J et al, International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2003;62:817-824.
- 10) 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;68:777–783.
- 11) Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82:19–34
- 12) 市川奈緒美, 谷口敦夫. 乾癬性関節炎（体軸病変を含む）. 日本臨床 2020. 78:1324–1329.
- 13) 乾癬性関節炎診療ガイドライン2019. 日本皮膚科学会乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会他編. 日皮会誌. 2019;129:2675–2733,
- 14) Balint PV, Terslev L, Aegerter P et al. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: an OMERACT US initiative. Ann Rheum Dis. 2018;77:1730-1735.
- 15) 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.

- 16) 首藤敏秀. 分類不能（未分類）脊椎関節炎, 日本臨床. 2020. 78(8): 1353-1360
- 17) Gossec L, Baraliakos, X, erschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-712
- 18) Coates L, Soriano ER, Corp N et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:465-479.
- 19) McInnes IB, Behrens F, Mease PJ et al. Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2020;395:1496-1505
- 20) Gottlieb AB, Merola JF, Reich K et al. Efficacy of secukinumab and adalimumab in patients with psoriatic arthritis and concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis: results from EXCEED, a randomized, double-blind head-to-head monotherapy study. *Br J Dermatol.* 2021;185:1124-1134.
- 21) Mease PJ, Smolen JS, Behrens F al. A head-to-head comparison of the efficacy and. safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:123-131
- 22) McInnes IB, Anderson JK, Magrey M et al, Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2021; 384: 1227-1239.
- 23) Mease PJ, Gladman DD, Samad AS et al. Design and rationale of the Study of Etanercept and Methotrexate in Combination or as Monotherapy in Subjects with Psoriatic Arthritis (SEAM-PsA). *RMD Open.* 2018;4(1):e000606.
- 24) 南家由紀, 小竹茂. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎. 日本臨床. 2020. 78(8):1347-1352.
- 25) 谷口義典, 西川浩文, 小林茂人ほか. 反応性関節炎—反応性関節炎の診断から治療まで. 日本脊椎関節炎学会誌. 2021; Vol. VIII(1): 3-10.
- 26) Taniguchi Y, Nishikawa H, Yoshida T et al. Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA. *Rheumatol Int.* 2021;41(8):1387-1398.
- 27) Kingsley G, Sieper J. Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23-26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55(8):564-84.
- 28) Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2017; 31: 265-277.
- 29) Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 1298-1307.
- 30) Misra R, Gupta L. Misra R, et al. Epidemiology: Time to revisit the concept of reactive arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13: 327-328.
- 31) Burgos-Vargas R. Undifferentiated spondyloarthritis: a global perspective. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:361-366.
- 32) 首藤敏秀、分類不能脊椎関節炎. 脊椎関節炎学会誌. 2021; Vol. VIII(1). 23-31.