

血清反応陰性脊椎関節症

長嶺 隆二 九州労災病院整形外科
(2003年、第4回博多リウマチセミナー)

血清反応陰性脊椎関節症 (SNSA: Seronegative spondylo-arthritis) は、リウマトイド因子が陰性で、腱や靭帯の付着部 (entheses) に炎症 (enthesopathy) をおこす比較的まれな疾患群で、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、掌蹠膿疱症、潰瘍性大腸炎関連、クローン病関連および反応性関節炎が含まれる。表 1 に示す診断基準があるが、各疾患の特徴を以下に示す。¹

強直性脊椎炎: SNSA の代表的疾患であり、男性に多く、発症は 10 歳代から 20 歳代である。潜行性に腰部や仙腸骨部・臀部に放散する痛みで始まる。脊椎の可動域制限を伴い安静では軽減しない痛みを訴える若い症例では、本疾患を考える必要がある。X 線では、仙腸関節の変化は早期から起こり、進行すると椎体の squaring (方形化) や bamboo spine の像が認められる。

乾癬性関節炎: 通常は皮膚病変が出現するが、16%程度は関節炎が先行する。DIP 関節が主に罹患されるが、PIP 関節の変形を認める症例もあり、非定型的関節炎を認めた場合、乾癬性関節炎を鑑別にあげるべきである。

掌蹠膿疱症: SAPHO (spondylitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) 症候群の一分野と考えられているが、enthesopathy というより periosteitis (骨膜炎) と考えられている。骨膜肥厚性炎症像を胸鎖関節周辺におこす場合がある。皮膚病変の出現前に関節症状が起こる場合がある。

炎症性腸疾患: クローン病および潰瘍性大腸炎等を含む。近年、日本人の食生活の変化に伴い増加している。通常、炎症性腸疾患の診断が最初につく。腰痛を訴える症例は SNSA を疑うべきである。クローン病の骨関節病変の活動性は全体的に腸疾患の活動性と比例している。

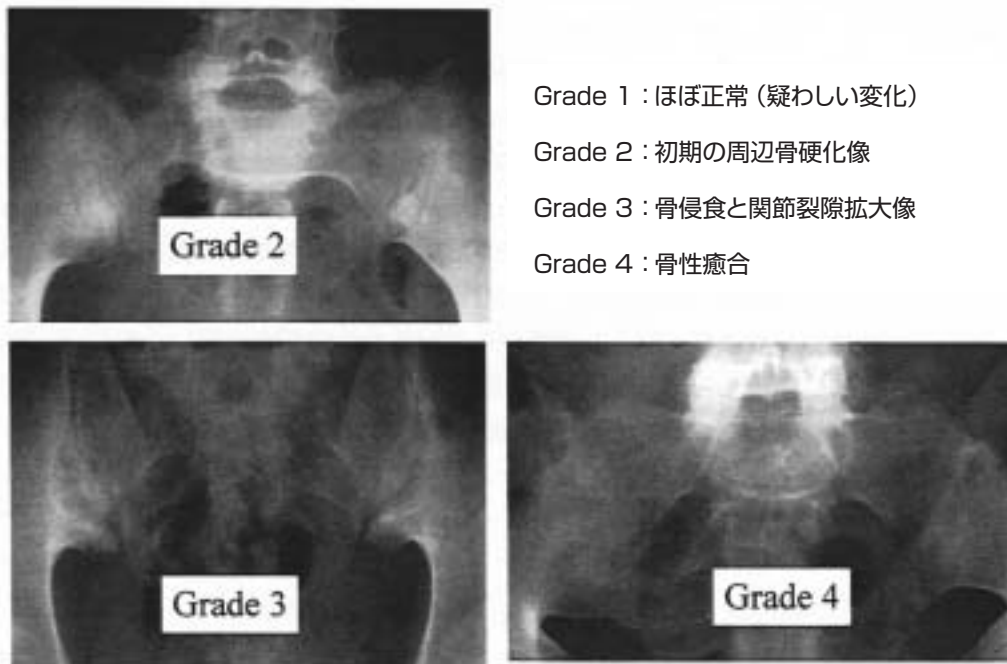
反応性関節炎: 以前、ライター症候群と称されていた病態を含む、なんらかの感染の後に非対称性の末梢関節炎をおこし、下肢に多い。本疾患では、性交渉などに関して問診でわからない場合も多く、4 週以内の下痢や尿道炎の有無を問診にて十分に確認する必要があり、さらに疑われる症例に対しては、抗クラミジア抗体などを検査する必要がある。

以上述べてきたように、SNSA の特徴は、脊椎・関節・眼・皮膚・腸に様々な症状を引き起こす。病理組織学的には、非特異性炎症像であるため、病変部位を確認できない。従って、長期間持続する腰痛・臀部痛の症例では、SNSA を念頭におき、まず、X 線像で仙腸関節を含めた各部位の enthesopathy を確認する必要がある。さらに、眼・皮膚・腸の疾患の検索、HLA の検索を行う。既往歴、家族歴の問診も重要である。

表1 SNSAの診断基準(合計6点以上)

	点数
A 現象または既往歴	
腰背部の夜間痛、朝のこわばり	1
非対称性の少数関節炎	2
不特定な臀部痛、運動時の臀部痛	1
ソーセージ様指・趾	2
踵部痛または他の筋腱付着部炎	2
虹彩炎	2
関節炎発症 1ヶ月以内の非淋菌性尿道炎、子宮頸管炎	1
関節炎発症 1ヶ月以内の下痢	1
乾癬、亀頭炎、慢性腸炎	1
B レントゲン所見(下記の Grade 分類を参照)	
仙腸関節炎(両側 Grade2 以上、片側 Grade3 以上)	3
C 遺伝因子	
HLA-B27	2
D 治療に対する反応	
NSAIDs 投与後 48 時間以内の鎮痛、投与中止後 48 時間以内の急速増悪	2

仙腸関節の Grade 分類



SNSAの薬物治療

基本的に現段階でSNSAの薬物治療は著効する例は少ない。各疾患に対する治療を以下に示す。

強直性脊椎炎:薬物治療の基本は非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)。今後、選択的COX-II阻害剤により、副作用の減少が期待される。² 海外では、ステロイドパルス療法の報告もある。抗リウマチ薬では、スルファサラジン(サラゾピリン)とメソトレキサートの報告が多いが効果は十分ではない。³⁻⁶ 一方、生物製剤である抗TNF α 療法は効果が期待できる。これまでにインフリキシマブ(レミケード)とエタネセプト(エンブレム)の臨床試験結果が報告されている。⁷⁻⁹ 本剤の問題点のひとつとして、インフリキシマブは、反復投与にて抗キメラ抗体が産生され、効果が減弱するが、メソトレキサートを併用するとこの中和抗が減少する。

乾癬性関節炎：整形外科領域では古くからメソトレキサートの有用性が認められている。抗TNF α 療法も有効である。

炎症性腸疾患：治療の基本は内科療法である。現段階において、両疾患とも根治は困難であり、内科的治療の目的は緩解導入と緩解維持、さらに栄養状態の改善である。炎症性腸疾患における骨関節病変も腸疾患の活動性に比例するため、内科的治療が重要である。潰瘍性大腸炎の基本的薬剤は、スルファサラジンである。活動性が高い症例にはステロイド剤が併用され、難治例には免疫抑制剤が投与されている。クローン病に対しては、活動性が高い時期には早期から比較的大量にステロイド剤を投与し、緩解に至ったら早期に離脱する。炎症性腸疾患に対しても抗TNF α 療法は非常に有効である。¹⁰⁻¹²

反応性関節炎：治療で大事な事は、その診断および原因となる病原菌の特定である。病原菌を特定することにより、抗生剤の投与が可能となり、抗生剤は反応性関節炎の治療において非常に重要な意義を持つ。DMARDsでは、スルファサラジンおよびメソトレキサートが一般的に使用されている。¹³

以上をまとめると、SNSAに対する薬物治療に関して、現在著効する薬剤はほとんどなく、治療の中心はNSAIDsである。ステロイド投与が有効な症例もあり、DMARDsでは、スルファサラジンおよびメソトレキサートが一般的に使用されている。両者が無効または副作用にて中止した場合には、他のDMARDsを試行錯誤的に使用するしかないと考える。今後、抗TNF α 療法が治療の有効性が飛躍的に増す可能性がある。しかし、抗TNF α 療法によって、結核の発生を認めたという報告もあり、感染に対しては十分な注意を払う必要がある。¹⁴

【文献】

- 1) 長嶺 隆二, 血清反応陰性脊椎関節症の診断と薬物治療 骨・関節・靭帯15(6): 558-566, 2002.
- 2) Dougados M, Behier JM, Jolchine I, et al.: Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal anti inflammatory drug. *Arthritis Rheum* 44(1): 180-5, 2001.
- 3) Toussirt E, Wehdling D. Therapeutic advances in ankylosing spondylitis. *Expert Opin Inverstg Drugs* 10(1): 21-9, 2001.
- 4) Ritchlin CT, Daikh BE. Recent advances in the treatment of the seronegative spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep* 3(5): 399-403, 2001.
- 5) Altan L, Bingol U, Karakoc Y, et al. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 30(5): 255-9, 2001.
- 6) Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 42(11): 2325-9, 1999.
- 7) Brandt J, Haibel H, Sieper J, et al. Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: one-year followup. *Arthritis Rheum* 44(12): 2936-7, 2001.
- 8) Brandt J, Haibel H, Reddig J, et al. Successful short term treatment of severe undifferentiated spondyloarthropathy with the anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody infliximab. *J Rheumatol* 29(1): 118-22, 2002.
- 9) Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 44(9): 2112-7, 2001.
- 10) 竹内 勤. 抗TNF療法. *内科*87(6): 1438-42, 2001.
- 11) 高添 正和. 炎症性腸疾患の病態と治療 潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の内科療法の動向. *総合消化器ケア*3(6): 8-12, 2001.
- 12) Van den Bosch F, Kruithof E, De Vos M, et al. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 25: 356(9244): 1821-2, 2000.
- 13) 千葉 千絵里, 井上 和彦, 千葉 順司. 反応性関節炎の診断と治療について. *関節外科*20(3): 358-361, 2001.
- 14) Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 345(15): 1098-104, 2001.