日本脊椎関節炎学会 セルフトレーニング問題集作成委員会

脊椎関節炎のスライド集 2024

【第1部】「強直性脊椎炎とHLA-B27」（土屋尚之先生）

「脊椎関節炎の画像診断と鑑別診断」（上谷雅孝先生）

【第2部】 セルフトレーニング問題集に関するWeb講演会

（2023年1,3,5月開催、６名の講師）

※スライドで出てくる「正解率」とは、学会内で行った予備調査に関する正解率を表す。

2023年12月
日本脊椎関節炎学会　セルフトレーニング問題集作成委員会
委員長　小林茂人

脊椎関節炎に関する
セルフトレーニング講演会

2023年1月31日（火）開催

講演1

脊椎関節炎診療の注意点とIL-17阻害薬の適正使用について

高知大学医学部附属 内分泌代謝・腎臓膠原病内科
谷口 義典 先生

講演2

脊椎関節炎の診断・治療のピットフォール

社会医療法人 泉和会 千代田病院 リウマチ科・整形外科
首藤 敏秀 先生

これだけは知っておきたい脊椎関節炎の実際、「セルフトレーニング問題集から」

2023年3月29日（水）開催

講演1

脊椎関節炎診療の注意点とIL-17A阻害薬の有用性

順天堂大学医学部膠原病内科
多田 久里守 先生

講演2

症例問題から考えられる脊椎関節炎の臨床

国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 髙木病院リウマチ・膠原病内科
小荒田 秀一 先生

脊椎関節炎
～見逃さないためのポイント～

2023年5月30日（火）開催

講演1

脊椎関節炎診療の病態と診断

北海道大学病院 国際医療部 臨床研究開発センター 国際共同開発推進室
Peter Shane 先生

講演2

脊椎関節炎の治療

大阪市立総合医療センター 総合診療科
後藤 仁志 先生

強直性脊椎炎とHLA-B27

筑波大学医学医療系分子遺伝疫学研究室
土屋　尚之 先生

共同研究費：合同会社　H.U.グループ中央研究所

「強直性脊椎炎はHLA-B27と強く関連している」

- このことは、日本脊椎関節炎学会の先生方はよくご存じだと思います。しかし、日本では、HLA-B27およびそれに関連する疾患の頻度が低いことから、その詳細については、十分理解が浸透していないかもしれません。
- このスライドセットでは、まず、part Ⅰで、HLA-B27に限らず、HLA、特にHLA-class Ⅰ 全般の基礎的な解説を行います。従って、part Ⅰに記載してあることのすべてがHLA-B27に関する事項ではではないことにご注意ください。
- Part Ⅱでは、強直性脊椎炎(AS)を中心に、脊椎関節炎(SpA)およびHLA-B27に関する50年に及ぶ研究から、わかっていること、わかっていないことなどを、簡単に解説しようと思います。
- 参考文献として、原著論文よりも総説を多めに引用してあります。総説の著者の多くは、自ら重要な原著論文を出版した研究者ですので、さらに深く知りたい場合には、是非ご参考にされると幸いです。論文からの図の引用も避けましたので、この点でも、引用した論文をあたっていただけますと、ご理解が深まるものと思われます。

人類遺伝学用語の説明

日本人類遺伝学会では、2009年に遺伝学用語を改訂しました。
本スライドではこれに従い、以下の用語を使用します。

従来の用語	改訂後（本スライドで使用）
多型	バリアント
対立遺伝子	アリル
遺伝子座	座位
遺伝子型	遺伝型

また、″HLA″のように標準体で表記した場合には、タンパク質を含めた分子一般を、″*HLA*″のようにイタリックで表記した場合は、遺伝子を意図しています。

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

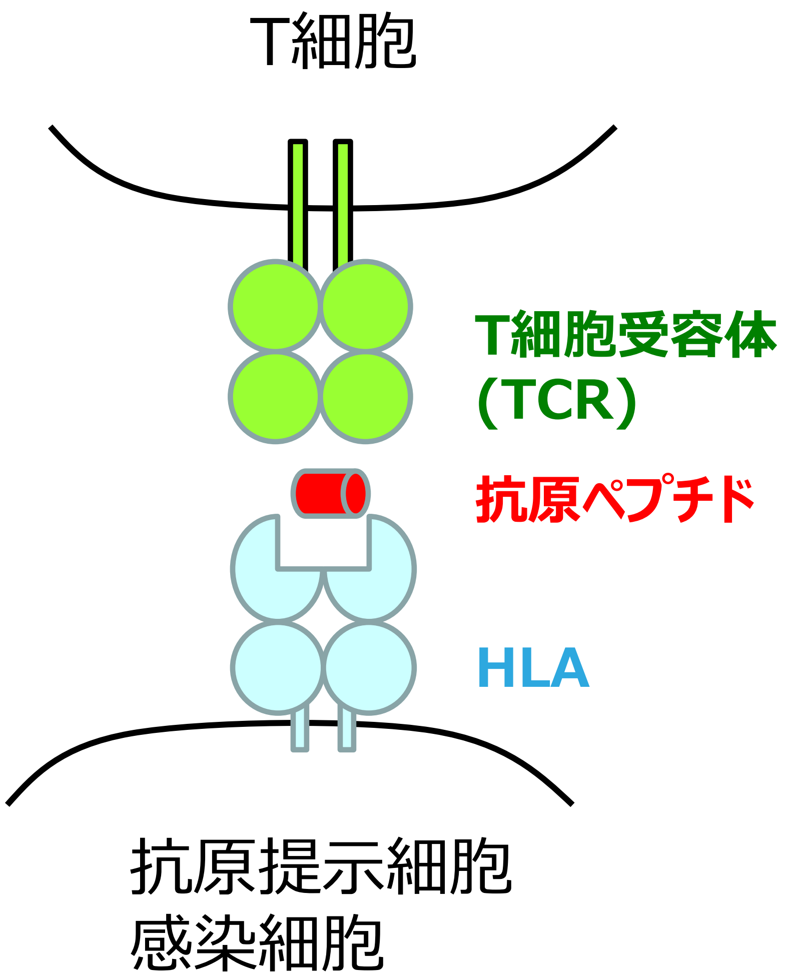
1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

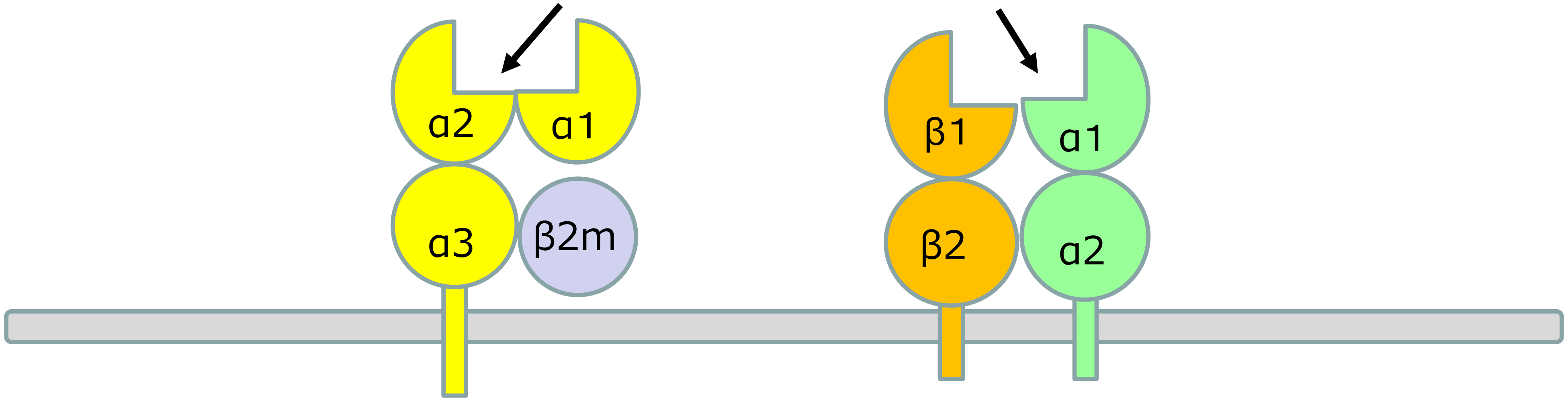
HLAとは？



- HLAとはhuman leukocyte antigen(ヒト白血球抗原)の略で、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体(major histocompatibility complex、MHC)から翻訳される糖タンパク質です。しかし、のちほど述べるように、白血球のみに発現しているわけではありません。
- HLAの主要な機能は、T細胞に抗原を提示することです。T細胞は、抗原分子全体を認識するわけではなく、細胞内で分解されて生じた短いペプチドとHLAとの複合体をT細胞受容体(T cell receptor, TCR)を用いて認識します。この過程は、抗原提示と呼ばれます。
- HLAは、抗原提示を介して、T細胞活性化や、胸腺におけるT細胞の選択に重要な役割を持ちます。

HLAはHLA-class IとHLA-class IIに分類される

抗原ペプチドが結合する溝(groove, cleft)



	HLA-class I*	HLA-class II*
分子	HLA-A, B, C	HLA-DR, DQ, DP
構造	• 44 kD α鎖 (3つの細胞外ドメインを持つ膜結合型ポリペプチド。後述のように、H鎖(heavy chain)とも呼ばれます。) • 12 kD β_2 microglobulin(α鎖と非共有結合)	• 32 kD α鎖 • 28 kD β鎖 (それぞれが2つの細胞外ドメインを持つ膜結合型ポリペプチド)

*本スライドセットでは、諸疾患との関連が確立している「古典的(classical) HLA」のみを解説します。

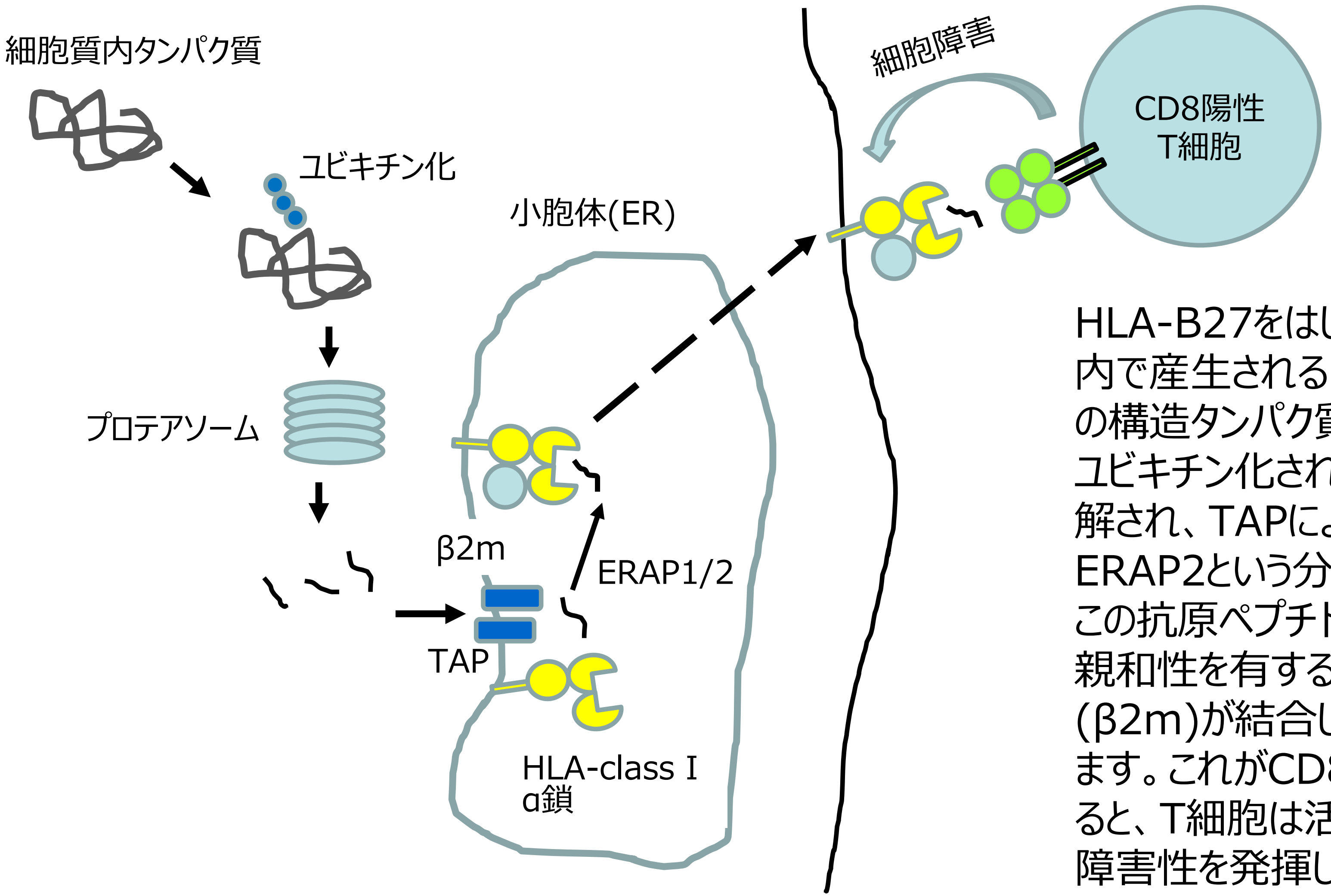
HLAと抗原ペプチドの結合

- HLA-class Iではα1ドメインとα2ドメイン、HLA-class IIではα1ドメインとβ1ドメインが抗原ペプチド結合部位を形成します。
- いずれも、2つのαヘリックスとβシートが抗原ペプチドを結合する溝を構成します。
- 脊椎関節炎(spondyloarthritis, SpA)のリスクに強く関連するHLA-B27は、HLA-class Iに属します。HLA-class Iでは、A~F6個所のポケット(pocket)構造が形成され、結合する抗原ペプチドを構成するアミノ酸の側鎖が収納されます。
- ポケットを構成するアミノ酸には、個人が持つHLAのそれぞれの型(アリルと呼びます)により多様性が認められ、その電荷やサイズにより、結合しやすいアミノ酸のモチーフが規定されます。
- 日本赤十字社HLA委員会、日本造血細胞移植学会発行の「造血細胞移植のためのHLAガイドブック」(2019)は下記からダウンロードでき、HLAの構造と多様性について詳しく説明されていますので、ご参考にされてください。
https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/medicalpersonnel/m5_05_00_hla.html

HLA-class Iとclass IIの発現、機能の違い

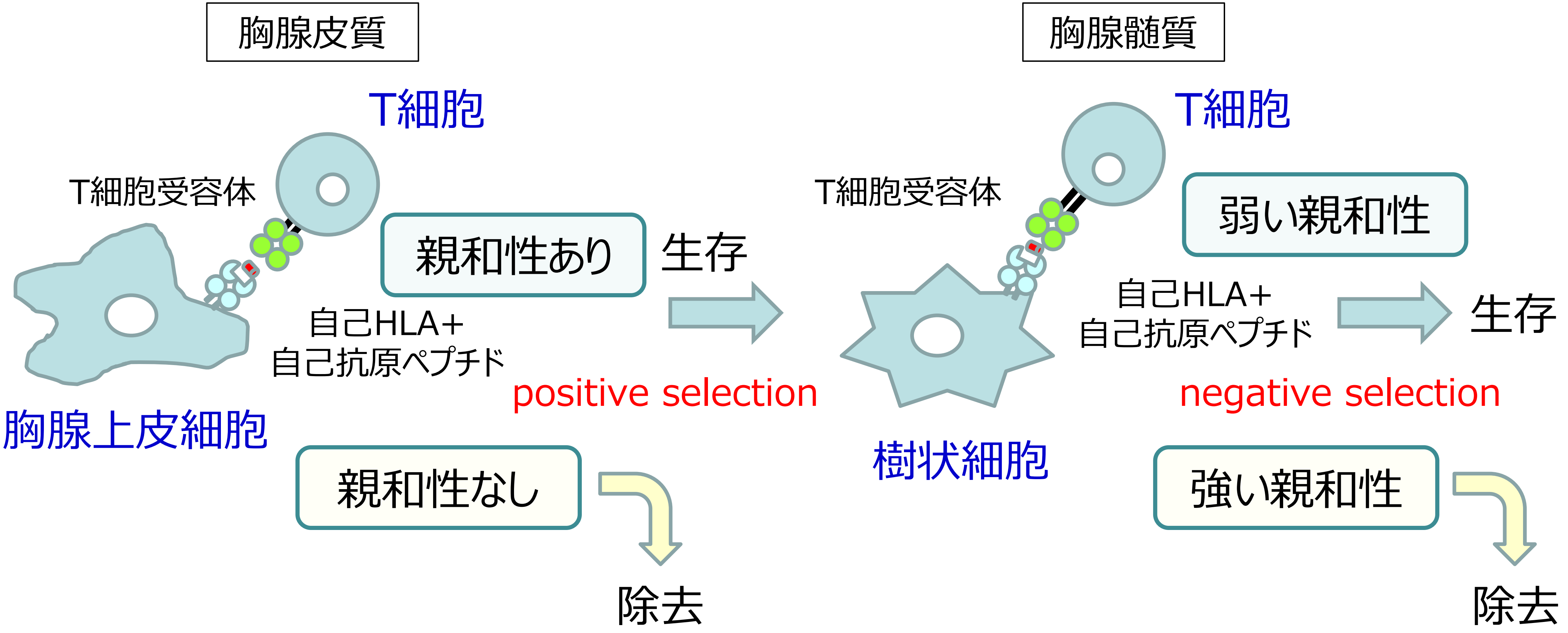
	HLA-class I	HLA-class II
発現	赤血球以外のほとんどすべての細胞(古典的HLA-class I)	抗原提示細胞(樹状細胞、マクロファージ、B細胞) IFNγ刺激などにより、ほかの一部の細胞(T細胞など)にも誘導される
結合する抗原ペプチド	主として細胞質由来(内因性)	主として細胞外から貪食され、endosome、lysosomeに取り込まれた抗原(外因性)
抗原ペプチドの長さ	8-10アミノ酸	13-17アミノ酸、あるいはそれ以上
認識する細胞	CD8 陽性T細胞	CD4陽性T細胞
その他	NK細胞や一部のT細胞に発現するKIRや白血球系細胞に発現するLILRのリガンドともなる。	

HLA-class Ⅰ分子が抗原ペプチドを提示するプロセス



HLA-B27をはじめとするHLA-class Ⅰは、原則として、細胞内で産生される内因性タンパク質(たとえば感染したウイルスの構造タンパク質)由来の抗原ペプチドを提示します。
ユビキチン化されたタンパク質がプロテアソームでペプチドに分解され、TAPにより、小胞体内に輸送され、ERAP1、ERAP2という分子により、トリミングを受けます。
この抗原ペプチドが、小胞体内のHLA-class Ⅰ α鎖(H鎖)に親和性を有する場合、結合し、さらに、β_2 microglobulin (β2m)が結合して安定な構造をとり、細胞表面に表出されます。これがCD8陽性T細胞のT細胞受容体により認識されると、T細胞は活性化し、抗原を提示した細胞に対して細胞障害性を発揮します。

HLAは末梢におけるT細胞活性化のみならず、胸腺におけるT細胞の選択にも関与し、末梢のT細胞レパトア形成に影響する



個人が保有するHLAは、末梢のT細胞が持つT細胞受容体レパトア形成に影響します。

HLA-class IはT細胞受容体以外の受容体にも結合する

以下の2つの受容体群がT細胞受容体以外のHLA-class I受容体として知られています。

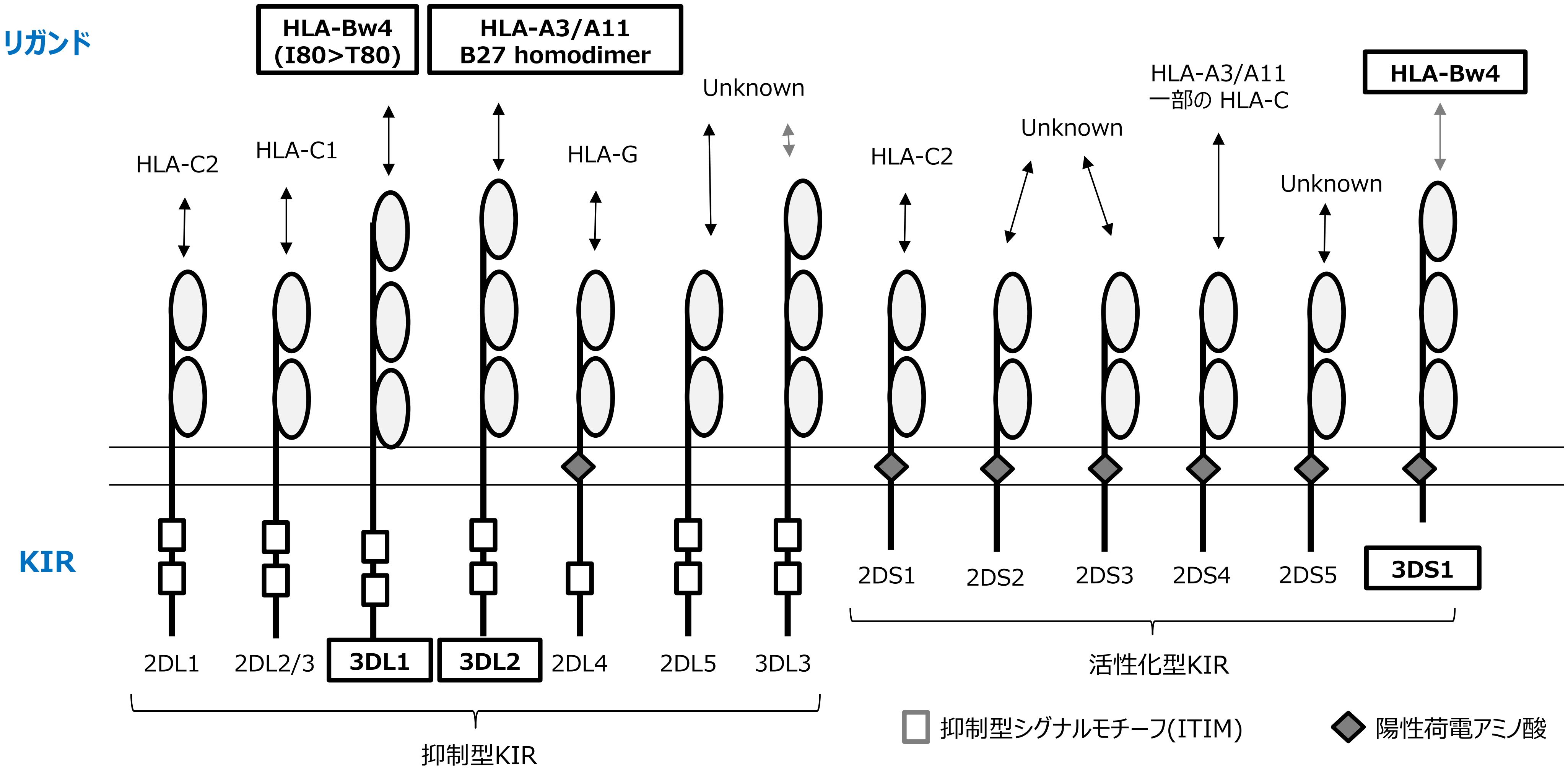
●Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR)

- NK細胞や一部のT細胞に発現
- 染色体19q13.4のleukocyte receptor complex (LRC)に位置する15座位の多重遺伝子ファミリーにコードされた抑制型および活性化型受容体群
- 抑制型KIRを介してHLA-class Iが認識されない細胞は、NK細胞による細胞障害を受ける
- 座位の有無および塩基配列の違いによる顕著なゲノム多様性が存在

●Leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR)

- 白血球系細胞に発現
- 染色体19q13.4のLRCにKIRと隣接して存在する多重遺伝子ファミリーにコードされた抑制型および活性化型受容体群

HLA-class I (リガンド)とkiller cell Ig-like receptor (KIR)との対応



HLA-B27に関連するリガンドと受容体をボックスで示す。HLA-B27はHLA-Bw4(77-80番目のアミノ酸で定義)に含まれる。

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

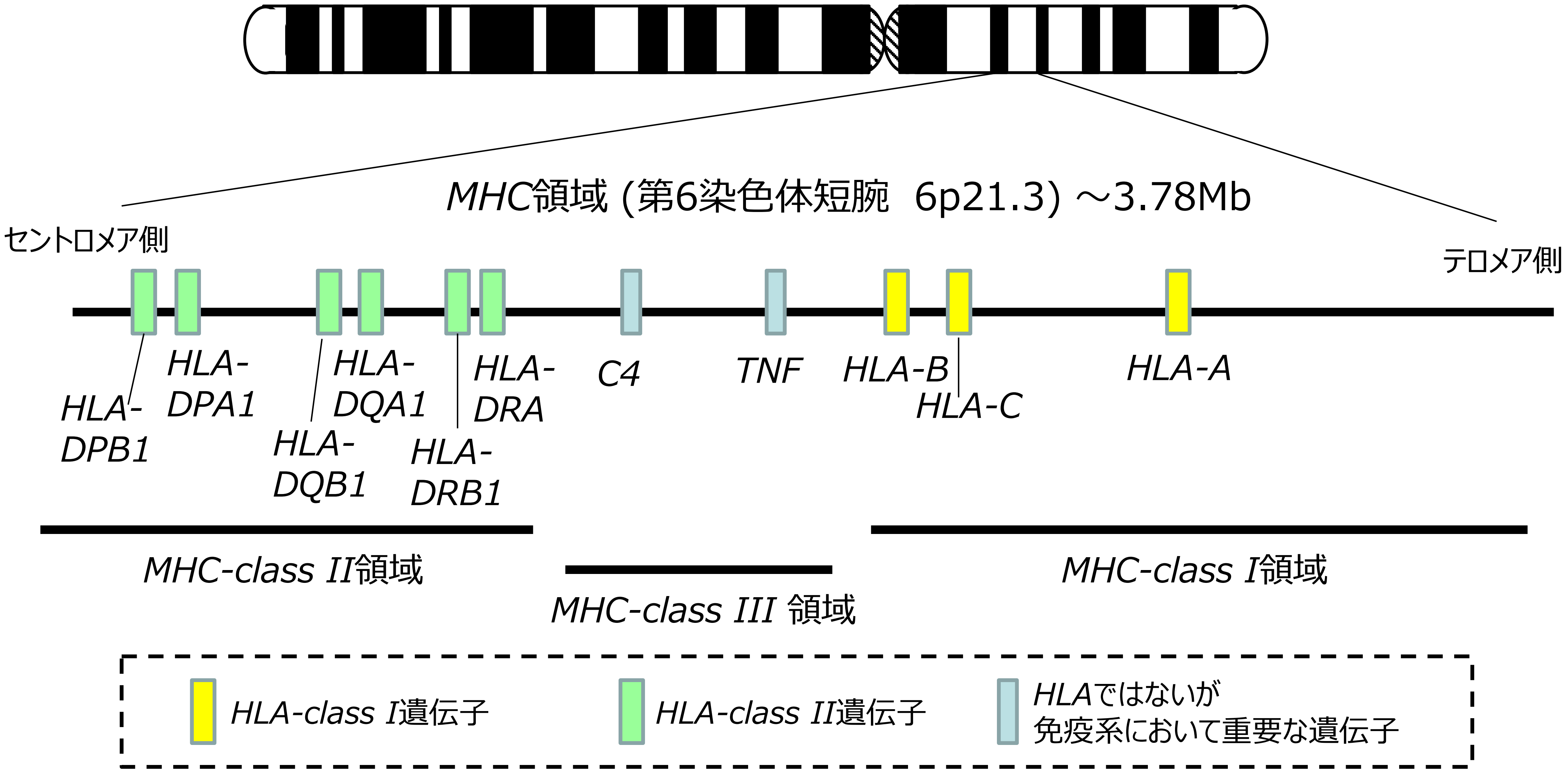
結語

HLAの人類遺伝学的特徴

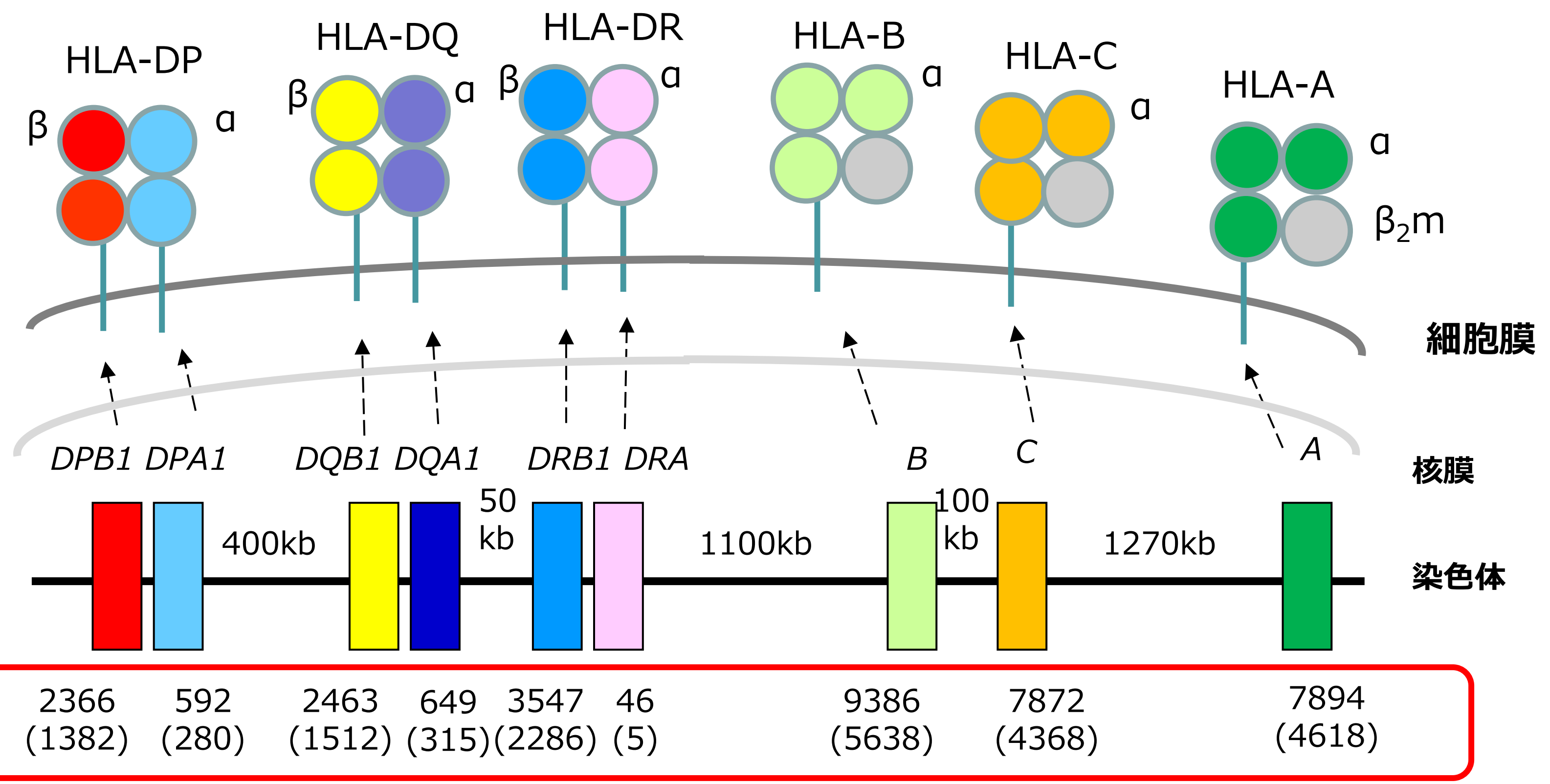
- 互いに相同性の高い、多重遺伝子ファミリー
  - 染色体6p21.3に*HLA*遺伝子群を含む多数の免疫関連遺伝子が集積(*MHC*領域)
  - 3.78 Mbの領域に253遺伝子が存在(約15kbあたり1遺伝子)
  - *TNF, C4, TAP, LMP*など、構造的に*HLA*と類似性を持たない免疫系機能分子も存在
- 機能的意義を持つ顕著なゲノム多様性
- 広範囲にわたる連鎖不平衡*
- *HLA*多型は100以上の疾患の感受性と関連

*連鎖不平衡：同じ染色体上の複数のバリアントの組み合わせがランダムに期待されるよりも有意に高いあるいは低い頻度で観察される現象。

*HLA*遺伝子群はヒト*MHC*領域にコードされている



*HLA*遺伝子群多様性と細胞表面におけるその産物の発現(模式図)



2023年10月時点で下記データベースに登録された人類集団全体におけるそれぞれの座位のアリル数。うち、(　)内はアミノ酸配列の異なるもの。それぞれの*HLA*座位にきわめて多くのアリルが存在することがわかると思います。

IPD-IMGT/HLA Database　https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/

β_2 microglobulin遺伝子のみは別の染色体(15q21-q22.2)にコードされています

*HLA*には多数のアリルがあるので、独自の命名規則が制定されている

B*27:05:02:01

DRB1*04:05:01:01

座位

第四区域。
非翻訳領域の塩基配列の違いに対応。

第一区域。アリルグループ。
ほぼ血清学的タイピング(抗体を用いたタイピング)における分類(HLA-B27、HLA-DR4など)に対応。

第二区域。
アミノ酸配列の違い(非同義置換)に対応。

第三区域。
翻訳領域のアミノ酸置換を伴わない塩基置換に対応。

さらに、発現の変化に対応して、接尾辞がつくことがある。
N：発現なし
L：低発現
S：分泌型
など。

一般的には、*B*27:05*、*DRB1*04:05*のように、アミノ酸配列の違いに対応した、第二区域までで呼ばれています

遺伝子を示すときにはイタリックで表記し、かつ、座位のあとに*をつけます。
タンパク質を示すときにはHLA-B27のように標準体で表記します。

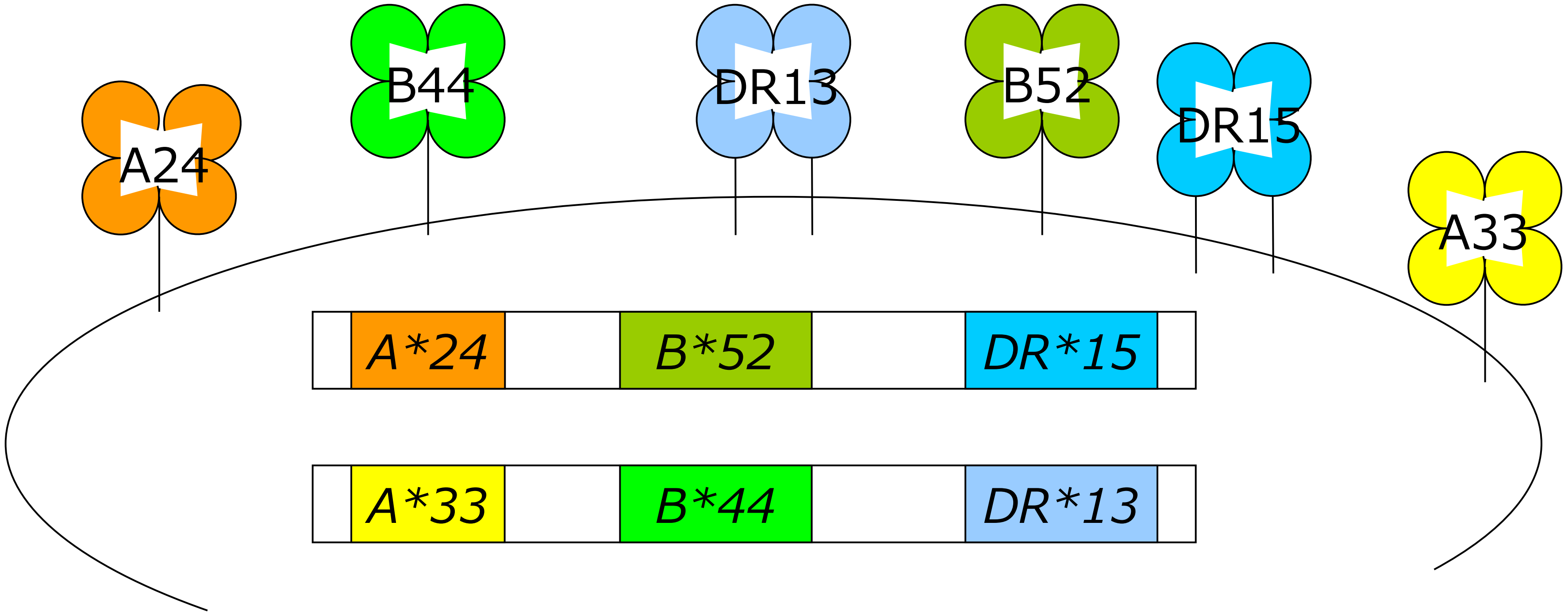
代表的な*HLA-B*アリルのアミノ酸配列の比較

```
AA Pos.                   10         20         30         40         50         60         70         80         90        100
B*07:02:01:01     GSHSMRYFYT SVSRPGRGEP RFISVGYVDD TQFVRFDSDA ASPREEPRAP WIEQEGPEYW DRNTQIYKAQ AQTDRESLRN LRGYYNQSEA GSHTLQSMYG
B*15:01:01:01     ---------- AM-------- ---A------ ---------- ----MA---- ---------- --E---S-TN T--Y------ ---------- ------R---
B*27:05:02:01     --------H- ---------- ---T------ -L-------- ---------- ---------- --E---C--K ------D--T -LR------- ------N---
B*51:01:01:01     ---------- AM-------- ---A------ ---------- ----T----- ---------- ------F-TN T--Y--N--I ALR------- ----W-T---
B*52:01:01:01     ---------- AM-------- ---A------ ---------- ----T----- ---------- --E---S-TN T--Y--N--I ALR------- ----W-T---

AA Pos.                  110        120        130        140        150        160        170        180        190        200
B*07:02:01:01     CDVGPDGRLL RGHDQYAYDG KDYIALNEDL RSWTAADTAA QITQRKWEAA REAEQRRAYL EGECVEWLRR YLENGKDKLE RADPPKTHVT HHPISDHEAT
B*15:01:01:01     ---------- -----S---- ---------- S--------- ---------- -----W---- --L------- ------ET-Q ---------- ----------
B*27:05:02:01     ---------- --YH-D---- ---------- S--------- ---------- -V---L---- ---------- ------ET-Q ---------- ----------
B*51:01:01:01     ---------- ---N------ ---------- S--------- ---------- -----L---- --L------- H-----ET-Q ---------- ---V------
B*52:01:01:01     ---------- ---N------ ---------- S--------- ---------- -----L---- --L------- H-----ET-Q ---------- ---V------

AA Pos.                  210        220        230        240        250        260        270        280        290        300
B*07:02:01:01     LRCWALGFYP AEITLTWQRD GEDQTQDTEL VETRPAGDRT FQKWAAVVVP SGEEQRYTCH VQHEGLPKPL TLRWEPSSQS TVPIVGIVAG LAVLAVVVIG
B*15:01:01:01     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- -I-------- ----------
B*27:05:02:01     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ----------
B*51:01:01:01     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- -I-------- ----------
B*52:01:01:01     ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- ---------- -I-------- ----------

AA Pos.                  310        320        330
B*07:02:01:01     AVVAAVMCRR KSSGGKGGSY SQAACSDSAQ GSDVSLTA
B*15:01:01:01     ----T----- ---------- ----S----- --------
B*27:05:02:01     ---------- ---------- ---------- --------
B*51:01:01:01     ----T----- ---------- ----S----- --------
B*52:01:01:01     ----T----- ---------- ----S----- --------
```

IPD-IMGT/HLA
(https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alignment/)
を用いて作成

*HLA*アリル間のアミノ酸配列多様性は、抗原ペプチド結合部位周辺において顕著に見られます。この結果、結合しやすい抗原ペプチドのモチーフが、各*HLA*アリルにおいて異なり、個人が保有する*HLA*アリルによって、どのような抗原に免疫応答を起こしやすいかが異なると考えられます。**HLA-B27に結合する抗原ペプチドは、N末端から2番目のアミノ酸にArgを持つというモチーフが特徴的に認められます。**

一つの細胞には、両方の染色体にコードされたHLAが発現する



1本の相同染色体上の複数のアリルの組み合わせを、ハプロタイプと呼びます。

抗原提示細胞(樹状細胞、単球/マクロファージ、B細胞)では両方の染色体にコードされたHLA-class Ⅰとclass Ⅱ、それ以外の細胞(赤血球以外)では両方の染色体にコードされたHLA-class Ⅰが細胞表面に発現し、一つの細胞が提示しうる抗原ペプチドのモチーフを増やしていることになります。

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II.HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

*HLA*と疾患の関連

- *HLA*と多くの疾患に対するかかりやすさ(疾患感受性と呼びます)との関連が報告されています。
- *HLA*以外の疾患関連バリアントは、関連の効果量(エフェクトサイズ)を表すオッズ比が1.5以下程度の弱い関連が多い一方、*HLA*ではしばしば大きなオッズ比(時には1000以上に及ぶ)を示すことがあります。
- また、一部の*HLA*は、薬剤による有害事象の発生リスクに関連することが知られています。

HLAと疾患の関連研究の進め方(1)

HLAと疾患感受性の関連研究は、通常、遺伝的背景が同じ集団のケース・コントロール研究で行われます。ここでは、日本人における全身性エリテマトーデス(SLE)と*HLA-DRB1*15:01*の例を示します(Kawasaki A et al., *RMD Open* 2023; 9: e003214)。

ID	*HLA-DRB1*遺伝型	*DRB1*15:01*アリル数
SLE1	**08:02/*15:01*	1
SLE2	**04:05/*08:03*	0
SLE2	**15:01/*15:01*	2
HC1	**04:05/*15:02*	0
HC2	**01:01/*15:01*	1
HC3	**08:02/*13:02*	0

まず、適切な方法を用い、ケース群(この場合SLE)と対照群(この場合健常対照群(HC))全例のHLAアリルタイピングを行い、遺伝型を決定します。注目するアリル(この場合は*DRB1*15:01*)の各検体におけるアリル数を調べます。

*DRB1*15:01*アリル数	SLE (n=442)	HC (n=779)
2	12 (0.027)	7 (0.009)
1	98 (0.222)	90 (0.116)
0	332 (0.751)	682 (0.875)

左のように集計します。( )内はSLE群、HC群それぞれにおける遺伝型頻度です。
この表に基づき、次のスライドにあるような解析を行います。

HLAと疾患の関連研究の進め方(2)

次に、想定するモデル従い、先ほどの表を編集します。一般には、以下の2つがよく用いられます。

●アリル頻度(allele frequency)の比較

アリル	SLE (2n=884)	HC (2n=1558)
*DRB1*15:01*	122 (0.138)	104 (0.067)
それ以外	762 (0.862)	1,454 (0.933)

ケース群・コントロール群をそれぞれプールして、全体のアリル頻度を比較します。常染色体の場合、それぞれの個人は2つのアリルを持っているので、総数は人数の2倍になります。遺伝疫学研究ではこちらが主に用いられます。

$P=5.24 \times 10^{-9}$

オッズ比　2.24、95%信頼区間　1.70-2.95

●保有者頻度(陽性率)(carrier frequency/positivity)の比較

アリル	SLE (n=442)	HC (n=779)
*DRB1*15:01* 保有者	110 (0.249)	97 (0.125)
*DRB1*15:01*非保有者	332 (0.751)	682 (0.875)

個人に注目して、ホモ接合・ヘテロ接合にかかわらず、対象アリルを持っているかいないかを比較します。HLA研究では、ホモ接合が少ないことと、臨床的意義づけがしやすいことから、こちらがしばしば用いられます。

$P=2.62 \times 10^{-8}$

オッズ比　2.33、95%信頼区間 1.72-3.15

ここで注意が必要です。HLAは各座位のアリル数が多いので、多数のアリルの比較を行った場合、いずれかのアリルで偽陽性(type Ⅰ error)が起こる可能性がとても多くなるため、多重比較の補正という操作が必要です。具体的には、個々の比較で得られたP値に、比較の対象となるアリルの種類の数を掛けて補正したP値が0.05未満になる場合に、有意と判定される、ボンフェローニ(Bonferroni)補正などの方法が用いられます。

日本人集団において*HLA*と顕著な関連が認められる疾患の例

疾患	*HLA*アリル	患者群*	健常対照群*	オッズ比	文献
ナルコレプシー	*DQB1*06:02*	100	14.7	7716	Miyagawa et al., 2015
強直性脊椎炎	*B*27*	83.3	0.5	1045	Yamaguchi et al., 1995
インスリン自己免疫症候群	*DRB1*04:06*	84.0	8.5	56.6	Uchigata et al. 1995
ベーチェット病	*B*51:01*	61.7	15.9	8.52	Itoh et al., 2006
Vogt-小柳-原田病	*DRB1*04:05*	70.1	28.6	5.83	Horie et al., 2006
関節リウマチ	*DRB1*04:05*	49.9	23.1	3.31	Oka et al., 2014
全身性エリテマトーデス	*DRB1*15:01*	24.9	12.5	2.33	Kawasaki et al., 2023

*日本人集団におけるアリル保有者頻度(陽性率) (%)

HLAは一部の薬剤による重症皮膚過敏症と強く関連する
～カルバマゼピンの例～

集団	疾患	*HLA*	患者群	対照群 (服用したが 重症過敏症なし)	対照群 (一般集団)	ref
Han Chinese	SJS,TEN	*B*15:02*	98.3%	3%	8%	1,2
Japanese	SJS, TEN, DIHS	*A*31:01*	60.7%	12.5%		3
Europeans	SJS,TEN	*A*31:01*	42%	4%	4.9%	4

SJS: Stevens-Johnson 症候群, TEN: 中毒性表皮壊死症, DIHS: 薬剤性過敏症症候群

文献
1) Chung et al. Nature 2004; 428: 486. 2) Hung et al. Pharmacogenet Genomics 2006; 16: 297-306.
3) Ozeki et al. Hum Mol Genet 2011; 20: 1034-41. 4) McCormack et al. N Engl J Med 2011; 364: 1134-43.

Part Iのまとめ

- HLAは染色体6p21.3に位置する*MHC*領域に存在する
  多重遺伝子ファミリーにコードされている
- HLA分子の抗原ペプチド結合部に顕著な機能的多様性が存在する
- *HLA*は100種以上の疾患感受性に関連し、
  多くの免疫疾患において最も強い寄与を持つ遺伝因子である
- *HLA*は一部の薬剤の重症過敏症に関連し、
  バイオマーカーとしても注目されている

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

強直性脊椎炎の疾患感受性とHLA-B27の関連

報告者	集団	HLA-B27保有率(陽性率)		文献
		患者群	対照群	
Brewerton et al.	イギリス	96.0%	4.0%	Lancet 1973; 1(7809): 904-7
Schlosstein et al.	アメリカ	88%	8%	N Engl J Med 1973; 288: 704-6
Yamaguchi et al.	日本	83%	0.5%	Arthritis Rheum 1995; 38: 1672-7
Tada et al.	日本	74.8%	0.249%	Modern Rheumatol 2023; 33: 392-7

ヨーロッパ系集団における最初の報告と、日本人における報告を示します。日本人では一般集団におけるHLA-B27陽性率が低いですが、強直性脊椎炎の疾患感受性(かかりやすさ)との顕著な関連は、ヨーロッパ系集団同様検出されます。

ASおよび他の脊椎関節炎における*HLA-B*27*保有率(陽性率)

疾患	*HLA-B*27*保有率
強直性脊椎炎(AS)	75-90%
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)	75-90%
反応性関節炎(ReA)	30-60%
乾癬性関節炎(PsA)	20-50%
炎症性腸疾患に関連する関節炎	50-80%

Kavadichanda らの総説(Front Immunol 2021, https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.601518)から引用

もとになったデータのほとんどはヨーロッパ系集団のデータと思われますので、一般集団における*HLA-B*27*保有率が顕著に低い日本人集団には必ずしも当てはまらない可能性がある点、ご注意ください。

HLA-B27陽性および陰性ASの臨床像の比較

	Arévalo et al. (スペイン)[1]			Tada et al. （日本)[2]		
	B27陽性AS	B27陰性AS	P	B27陽性AS	B27陰性AS	P
ASの家族歴	22.1%	12%	0.0002	14.5%	3.6%	0.2266
発症年齢	26.2 ± 9.9	30.6 ± 12.3	<0.001	21.9±10.9	30.9±14.2	<0.001
診断時年齢	33.9 ± 11.5	39 ± 12.3	<0.001	32.3±14.0	46.2±14.5	<0.001
BASDAI	4.1 ± 2.3	4.4 ± 2.4	0.047	3.1±2.2	3.7±2.6	0.699
BASFI	3.8 ± 2.7	4.3 ± 2.9	0.005	2.3±2.3	3.1±2.8	0.169
末梢関節炎	15.4%	21.8%	0.023	60.2%	32.1%	0.018
指炎	0.8%	3.9%	0.001	6.0%	3.6%	0.990
乾癬	5.9%	14.6%	<0.001	1.2%	0 %	1.0
炎症性腸疾患	3.6%	11.7%	<0.001	1.2%	14.3%	0.018
ぶどう膜炎	19.4%	22.4%	NS	41.0%	25.0%	.198

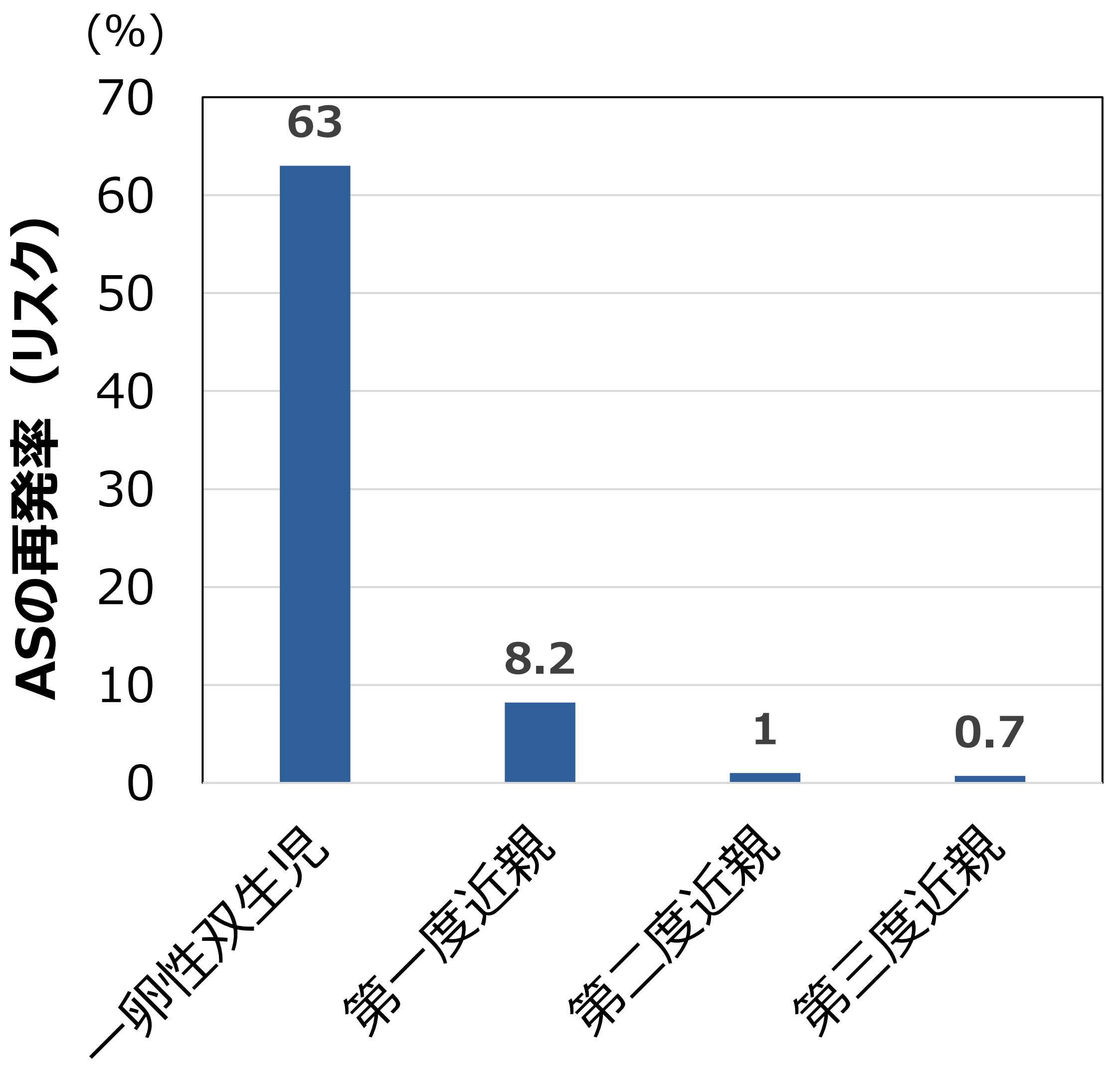
HLA-B27陽性例はASの家族歴が多く、発症年齢が若く、HLA-B27陰性例には炎症性腸疾患の合併が多い傾向が認められます。

1. Arévalo et al. Arthritis Res & Ther 2018; 20:221
2. Tada et al. Modern Rheumatol 2023; 33: 392–7

HLA-B27とTNF阻害薬の有効性の関連

- ゲノム多様性は、さまざまな薬剤の有効性や有害事象の起こりやすさに関連することが明らかになっており、臨床応用されています。
- ASにおいて、HLA-B27とTNF阻害薬の有効性との関連が複数の研究で検討されています。個々の研究結果はさまざまですが、全般に、HLA-B27陽性群の方が陰性群と比較して、TNF阻害薬の有効性が高い傾向が観察されており、2015年のメタアナリシスでは、統計学的有意差が報告されています(Maneiro JR, et al. RMD Open 2015; 1: e000017. doi:10.1136/rmdopen-2014-000017)。

AS患者さんのご家族のAS発症率（再発率）



- ASの発症には遺伝的要因が強く寄与しますが、それのみで発症に至るわけではありません
- HLA-B27のみがASの遺伝因子というわけでもありません

（注）
- 再発率(リスク)：患者さんの家系内のメンバーが同じ疾患を発症する確率
- 近親度：家系内のメンバー間が遺伝情報を共有する割合に応じて定義される。(法律用語の「親等」とは異なることに注意)
  - 第一度近親：親子、同胞(兄弟・姉妹)
  - 第二度近親：祖父母、孫、おじ、おば、おい、めい
  - 第三度近親：いとこ

Brown MA, et al., Ann Rheum Dis 2000; 59: 883–6

強直性脊椎炎のゲノムワイド関連研究

- ASの遺伝素因として*HLA-B*27*遺伝子が圧倒的に強い効果を持つことは確かですが、ゲノムワイド関連研究(GWAS)により、*HLA*以外の遺伝因子も多数報告されています。最近の総説では、関連が確立した座位は113個所に上るとされています(Braun & Sieper, RMD Open 2023; 9: e003102)。
- *HLA*以外の遺伝因子として、比較的強いエフェクトサイズを持つものには、
  - HLA-class Ⅰ に提示される抗原ペプチドのトリミングに関与する、*ERAP1*、*ERAP2*遺伝子
  - *IL23R*遺伝子
  - などが存在し、病因・病態解明の糸口として、また、分子標的として注目されています。

HLA-B27陽性者の何%がASを発症するか？

- 研究によりさまざまなデータが報告されています。サンプルサイズが大きな(2,957名)オランダの研究では、New York criteriaを満たすASは、HLA-B27陽性者の約1.3%に見出されると見積もられています(van der Linden et al., Arthritis Rheum 1984; 27: 241-9)。
- いずれにしても、ASの発症に至るのはHLA-B27保有者の一部にすぎません。
- また、HLA-B27以外の遺伝子バリアントもAS発症に関連しており、血縁者では共有されている場合がありますので、HLA-B27共有の有無にかかわらず、血縁者では再発率が高い傾向があります。

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

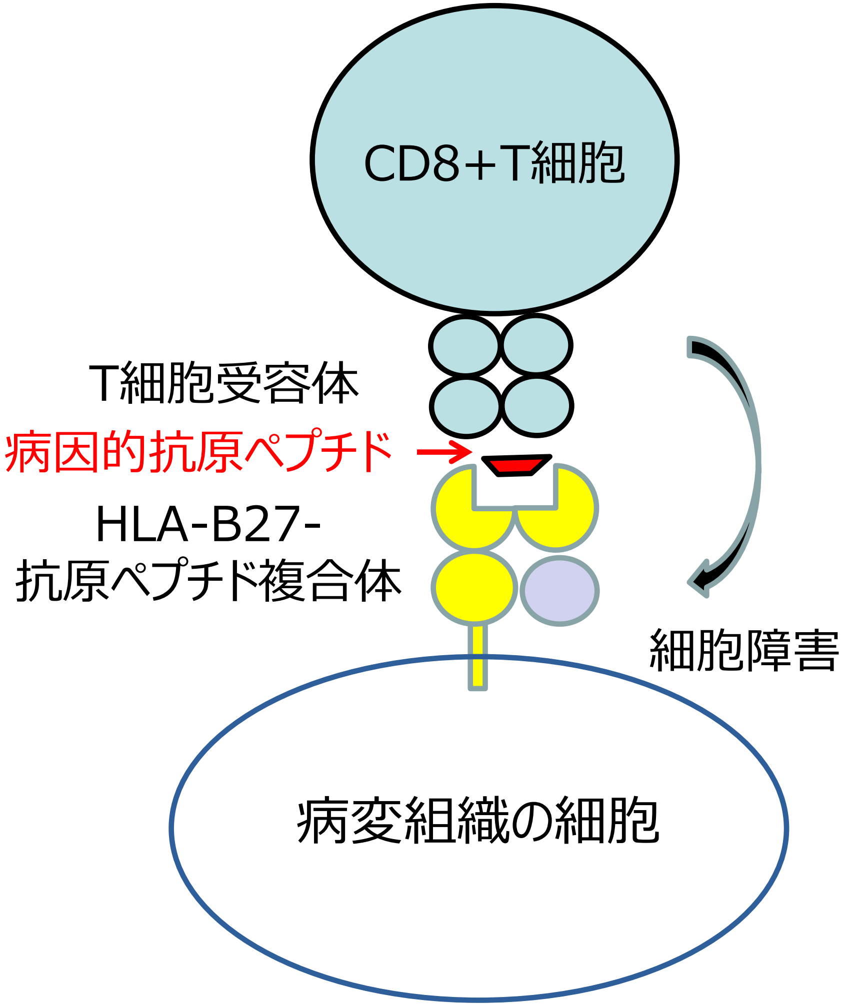
1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

強直性脊椎炎とHLA-B27の関連の分子機構に関する研究

- 強直性脊椎炎とHLA-B27の関連は、1973年にイギリスのCaffrey & James (Nature, 1973; 242: 121)、Brewerton、Caffrey, Hartら(Lancet, 1973; 1(7809): 904-7)およびアメリカのSchlossteinら(N Engl J Med 1973; 288: 704-6)が顕著な関連を報告して以来、50年が経過しています。
- この間に、関連の分子機構に関する多くの仮説が提唱され、検討されてきました。
- 1990年には、HLA-B27 transgenic ratが脊椎炎様病態を示すことが報告され(Hammer et al., Cell 1990; 63: 1099-112)、HLA-B27自体が病態形成上役割を果たすことが強く示唆されました。
- しかし、現在でも、HLA-B27とAS発症をつなぐ分子機構は確立していません。
- 以下のスライドで、現在検討されているいくつかの仮説を簡単にご紹介します。これらは相互排除的ではなく、これらのうちの複数あるいはすべてが関与している可能性も考えられます。

仮説1：HLA-B27による病因的抗原ペプチドの提示 (arthritogenic peptide hypothesis)

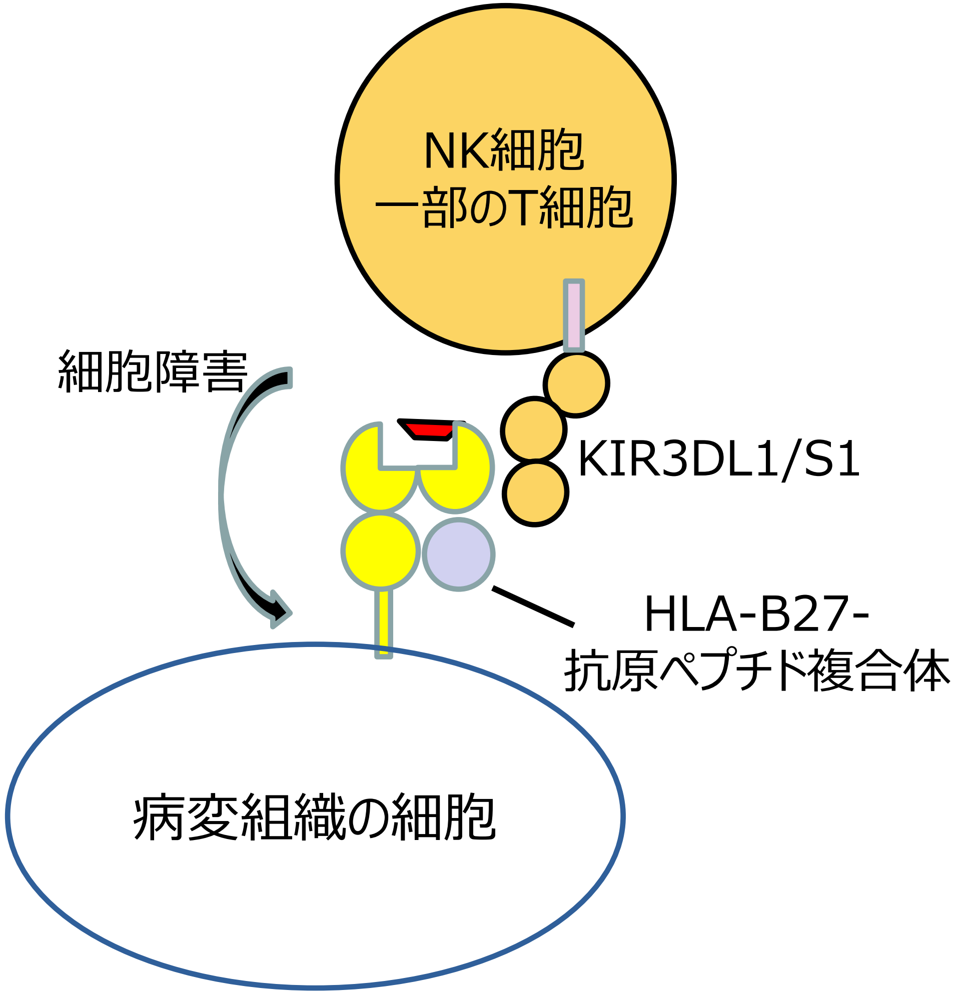


- HLA-B27に特異的に提示される病変組織由来のペプチドをCD8陽性T細胞が認識し、組織障害と炎症を起こすと考える説です。
- この説の一つとして、本来、自己のHLAに提示された自己抗原に対しては免疫学的寛容が成立しているはずですが、たとえば、腸内細菌、ウイルス、反応性関節炎の原因となる微生物などに由来するペプチドに対して活性化されたT細胞が、相同性を持ち、交差反応性を有する自己抗原ペプチドを提示したHLA-B27により刺激され、自己の組織障害と炎症を起こすのではないかとする説があります。

arthritogenic peptide hypothesisを支持する最近の研究

- 近年、複数のグループにより、HLA-B27陽性患者の血液、関節液、急性前部ぶどう膜炎(acute anterior uveitis, AAU)患者の房水などに、HLA-B27陽性健常対照者と比較して、共通するモチーフを持ったT細胞受容体(TCR)を発現するCD8+T細胞が増加していることが報告されています(Garrido-Mesa & Brown, Curr Rheumatol Rep 2022; 24: 398–410)。
- Yangら(Nature 2022; 621, 771-7)は、そのようなモチーフを持ったTCRが認識しうる、複数の自己抗原ペプチドと、反応性関節炎の原因となる微生物の複数の抗原ペプチドを同定しました。
- 微生物と自己抗原との交差反応性(molecular mimicry)が、類似した構造を持つ複数の微生物抗原ペプチドによって起こりうる可能性が示された、と考えることができます。

仮説2：HLA-B27-ペプチド複合体による KIR3DL1/3DS1シグナル伝達を介する



- HLA-class Iは、T細胞受容体以外にも、NK細胞やT細胞の一部に発現する抑制型および活性化型受容体ファミリーであるkiller cell immunoglobulin-like receptor (KIR)のリガンドとなります。
- KIRファミリーのうち、HLA-B27を含むHLA-Bw4のグループの受容体となるのは、抑制型のKIR3DL1と活性化型のKIR3DS1です。
- KIRファミリーは、第19染色体長腕19q13.4に位置する15の座位にコードされ、それぞれの座位の有無の個人差(コピー数多様性)および塩基配列多様性による、顕著な多様性を有しています。

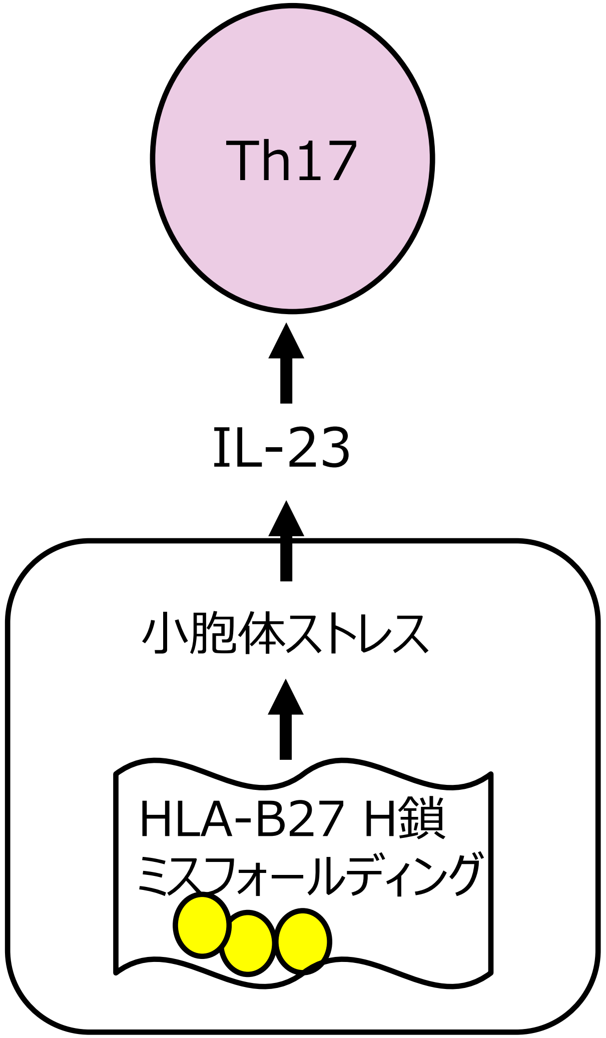
*KIR3DL1/3DS1*多様性とASの疾患感受性

- *KIR3DL1*と*3DS1*は、同じ座位にコードされるアリルであり、コピー数および塩基配列レベルでの多様性を有していることから、HLA-B27に加えて、これと相互作用する*KIR3DL1/3DS1*遺伝子多様性がASの疾患感受性に関連するのではないか、という仮説が検討されています。
- 表のように、AS患者にKIR3DS1保有者の増加がいくつかの研究で報告されていますが、近年のヨーロッパ系集団のサンプルサイズの大きな研究では明確ではありません。

文献	対象集団	AS
Díaz-Peña et al. Hum Immunol 2008	Chinese	3DS1保有者増加
	Thai	3DS1保有者増加
Tajik et al., Int J Immunogenet 2011	Iran	3DS1保有者増加
Lopez-Larrea et al. Arthritis Res Ther 2006	Caucasian	3DS1アリル頻度増加
Vendelbosch et al., Arthritis Rheum 2015	Caucasian	有意差なし
Hanson et al., PLoS Genet 2020	Caucasian	3DS1保有者増加傾向あるも再現研究で有意差なし

- 今後、塩基配列レベルでのアリル頻度の比較も含めて検討していく必要があると思われます。

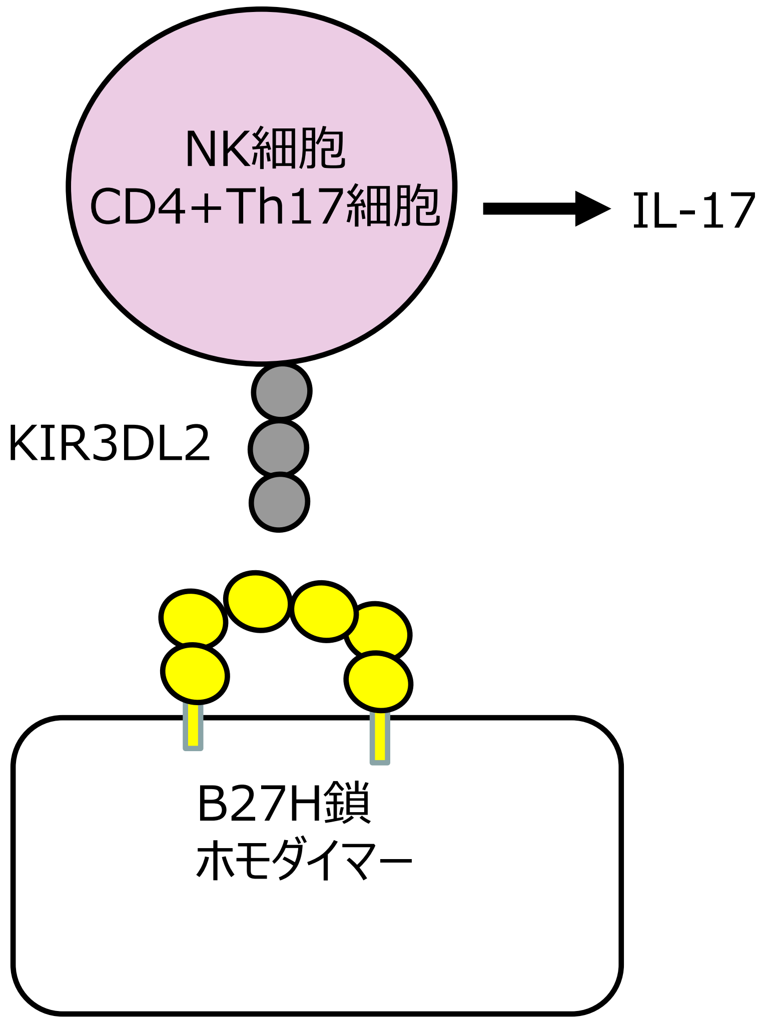
仮説3：HLA-B27 H鎖(α鎖)
ミスフォールディング・小胞体ストレス説



- HLA-B27のH鎖(α鎖)には、小胞体内で産生されたのち、ミスフォールドし、ダイマーを作りやすいという性質があります。HLA-B27に特異的な、S-S結合を作っていない(unpaired) position 67のCysがこの特性に関与する可能性があります。
- ミスフォールドしたタンパク質が小胞体内に蓄積されると、これが小胞体ストレスとなり、IL-23産生を誘導します(Navid, Holt & Colbert, Seminars Immunopathol 202; 43: 235–43)
- IL-23はTh17の分化に重要な役割を果たし、*IL23R*はGWASでASの疾患感受性との関連が検出されている遺伝子で、AS発症における役割が注目されています。

注）仮説3、仮説4を検討した論文の多くが、α鎖ではなくH鎖という表現を使っておりますので、本スライドセットでもそれにならいます。

仮説4：HLA-B27 free heavy chain (FHC) 説/ heavy chain homodimer 説



- 小胞体内でミスフォールドしたHLA-B27H鎖(α鎖)は、67Cysを介してH鎖ホモダイマーを形成し、KIR3DL2受容体を介してNK細胞やCD4陽性Th17細胞を刺激して、IL-17産生を誘導します。これが慢性炎症を誘導すると考える説です。(Bowness. Annu Rev Immunol 2015; 33: 29–48)
- 仮説3同様、HLA-B27 H鎖のアミノ酸配列の特徴が、IL-23/Th17経路の活性化により慢性炎症を惹起すると想定しています。

仮説5：マイクロバイオームの関与

- HLA-B27に強く関連する反応性関節炎は、*Salmonella*、*Yersinia*、*Chlamydia*などの感染を契機に発症します。ASでは、腸内の*Klebsiella*の保有率が高いという報告もあります。このことから、腸内細菌などの微生物環境とSpAの関連は古くから注目されてきました。
- 腸内細菌とHLA-B27分子自体の交差反応性(molecular mimicry)や、腸内細菌由来の抗原がHLA-B27に結合し、それに対する抗体が発症に関与するなどの説が検討されてきましたが、それらは確認に至っておりません(Tsuchiya et al., Clin Exp Immunol 1989; 76: 354-60, Tsuchiya et al., J Clin Invest 1990; 86: 1193-203 など)。
- 炎症性腸疾患の患者さんにはSpAがしばしば合併します。また、ASの多くに、サブクリニカルな腸の炎症所見が認められるという報告があります。SpAの患者さんやHLA-B27遺伝子導入ラットの腸管のマイクロバイオームの違いを報告した論文も見られます。これらにより、腸内微生物環境の発症や病態への関与は、現在でも強く示唆されています(Colbert, Navid & Gill. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017; 31: 797-815)。

世界の諸集団におけるHLA-B27サブタイプの分布

- SpA発症におけるHLA-B27の役割を考える上で、きわめて参考になるのは、HLA-B27にはアミノ酸配列が異なるサブタイプが存在し、SpAとの関連が弱いサブタイプがあることです。

	*B*27:01*	*B*27:02*	*B*27:03*	*B*27:04*	*B*27:05*	*B*27:06*	*B*27:07*	*B*27:08*	*B*27:09*
Northern Europe		10			90				
Southern Europe		20			80				
Sardinia		3			77				20
Jewish		48		3	38		13		
Japan				82	18				
Chinese		2		66	31		2		
Native Indonesian				6	6	72	3		
Thailand				42	5	53			
Brazil		10	6		80		3		
North Africa		50			50				
West Africa			32		68				

Khan et al., Autoimmun Rev 2007; 6: 183-9より抜粋　(%)

- HLA-B27には、アミノ酸配列の違いにより、2023年10月19日現在、269種のアリルが登録されています(IPD-IMGT/HLAデータベース https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/)。ヨーロッパ系集団では*B*27:05*、**27:02*、東アジア集団では*B*27:04*、**27:05*、東南アジア集団では*B*27:04*、*B*27:06*が多くを占めています

HLA-B27の主要なサブタイプのアミノ酸配列の違いとASとの関連

アミノ酸ポジション	67	77	80	81	97	114	116	152	211	ASとの関連
*B*27:01*	C	N	T	A	N	H	D	V	A	+
*B*27:02*	C	N	I	A	N	H	D	V	A	+
*B*27:03*	C	D	T	D	N	H	D	V	A	+
*B*27:04*	C	S	T	L	N	H	D	E	G	+
*B*27:05*	C	D	T	D	N	H	D	V	A	+
*B*27:06*	C	S	T	L	N	D	Y	E	G	-
*B*27:07*	C	D	T	D	S	N	Y	V	A	+
*B*27:09*	C	D	T	D	N	H	H	E	A	-
pocket	B	F	F	F	C, E	D, E	F	E		

- これら主要サブタイプのうち、**東南アジアに多い*B*27:06*と、サルジニアにみられる*B*27:09*では、AS感受性との関連がないか、弱い**ことが示されています。
- これらのサブタイプは、他と比較すると、それぞれposition 114、116に特異的なアミノ酸配列を有しています。
- これらのpositionは、抗原ペプチドの側鎖を結合するpocket D, E, Fを構成するアミノ酸であることから、AS発症におけるHLA-B27の役割に、HLA結合抗原ペプチド特異性が関連することが支持されます

HLA-B27、ERAP1/2とペプチドーム

- HLA-B27結合抗原ペプチドには、大部分がN末端から2番目(P2)にArgを持つという特徴があります。
- 一方、ASとの関連が弱いB*27:06に結合するペプチドは、C末端のアミノ酸が他のサブタイプと異なる傾向があることが報告されています。
- 近年HLAに結合した抗原ペプチドのアミノ酸配列を網羅的に解析する、ペプチドーム(peptidome)解析が技術的に可能になり、このような傾向が確認されています。
- 一方、*ERAP1*、*ERAP2*は、小胞体内に輸送されてくる抗原ペプチドを、HLA-class Ⅰに提示される最適の長さである 8-10アミノ酸にトリミングする酵素をコードしています
- *ERAP1*、*ERAP2*はともにゲノム多様性に富み、そのバリアントは、酵素活性、発現レベルやアイソフォーム、さらにはHLA-class Ⅰ結合ペプチドームに影響します(López de Castro, Front Immunol 2018; 9: 2463)

HLA-B27、ERAP1/2とペプチドーム

- ヨーロッパ系集団を対象とするゲノムワイド関連研究により、*ERAP1*バリアントが、HLA-B27陽性群でASの疾患感受性に関連するが、HLA-B27陰性群では関連は見られないという、遺伝子間相互作用(epistasis)が報告されています(TASC&WTCCC2 Nat Genet 2011: 43, 761-7)
- 細胞を用いた研究により、*ERAP1*バリアントは、*HLA-B*27* peptidomeに影響することが示されています(López de Castro, Front Immunol 2018; 9: 2463)

◆ **これらの知見は、AS発症におけるHLA-B27は、結合する抗原ペプチドを介するものであることを強く示唆します。**

◆ しかし、特異的抗原ペプチドのT細胞への提示が分子機構である(仮説1)と結論づけるのは早計です。なぜなら、HLA-B27結合抗原ペプチドの存在は、KIRを介するNK細胞へのシグナル伝達にも重要ですし(仮説2)、逆に至適な抗原ペプチドが結合しないために、HLA-B27α鎖のミスフォールディングが起こりやすくなり、free heavy chainやheavy chain dimerが形成されやすくなる可能性も十分考えられます(仮説3, 4)。

◆ 複数の分子機構が関与している可能性も十分考えられます。

本スライドセットの内容

I. HLAの基礎

1. 構造と機能
2. 人類遺伝学的特徴
3. 疾患感受性や薬剤有害事象との関連

II. HLA-B27と強直性脊椎炎

1. HLA-B27と強直性脊椎炎との関連
2. 分子機構をめぐる仮説

結語

結語

- ASを中心に、SpAとHLA-B27に関する主な知見と、分子機構をめぐる研究の現状を簡単に紹介しました。
- あらゆる多因子疾患感受性遺伝子の中でも、最も顕著な関連を示すものの一つであるHLA-B27であっても、50年におよぶ研究にもかかわらず、なお確定的な分子機構が解明されていないことは、多因子疾患の本質的な病因・病態解明の難しさを示すものと思われます。
- 現時点では、HLA-B27と抗原ペプチドの結合が重要であることは明らかになってきましたが、それと疾患との関連には、複数の機序が関与している可能性があると思われます。
- さらに、HLA-B27以外の疾患感受性遺伝子の研究も進んできましたが、この点では、日本人集団における報告はこれまでほとんどありません。同じ東アジア集団であっても遺伝学的背景は異なることがありますし、複数の集団の比較から本質が明らかになることもあります。日本人のゲノム医療の発展のためにも、疾患の本質解明のためにも、日本人集団を対象とした研究をさらに進めていく必要があると考えられます。

For further reading

さらに深く学びたい方のために、特に参考にさせていただいた総説や資料を挙げておきます。

- Braun & Sieper, RMD Open 2023; 9: e003102
- Bowness. Annu Rev Immunol 2015; 33: 29–48
- Colbert, Navid & Gill. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017; 31: 797-815
- Khan et al., Autoimmun Rev 2007; 6: 183-9
- López de Castro, Front Immunol 2018; 9: 2463
- Garrido-Mesa & Brown, Curr Rheumatol Rep 2022; 24: 398–410
- 日本赤十字社HLA 委員会、日本造血細胞移植学会発行の「造血細胞移植のためのHLAガイドブック」(2019) https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/medicalpersonnel/m5_05_00_hla.html

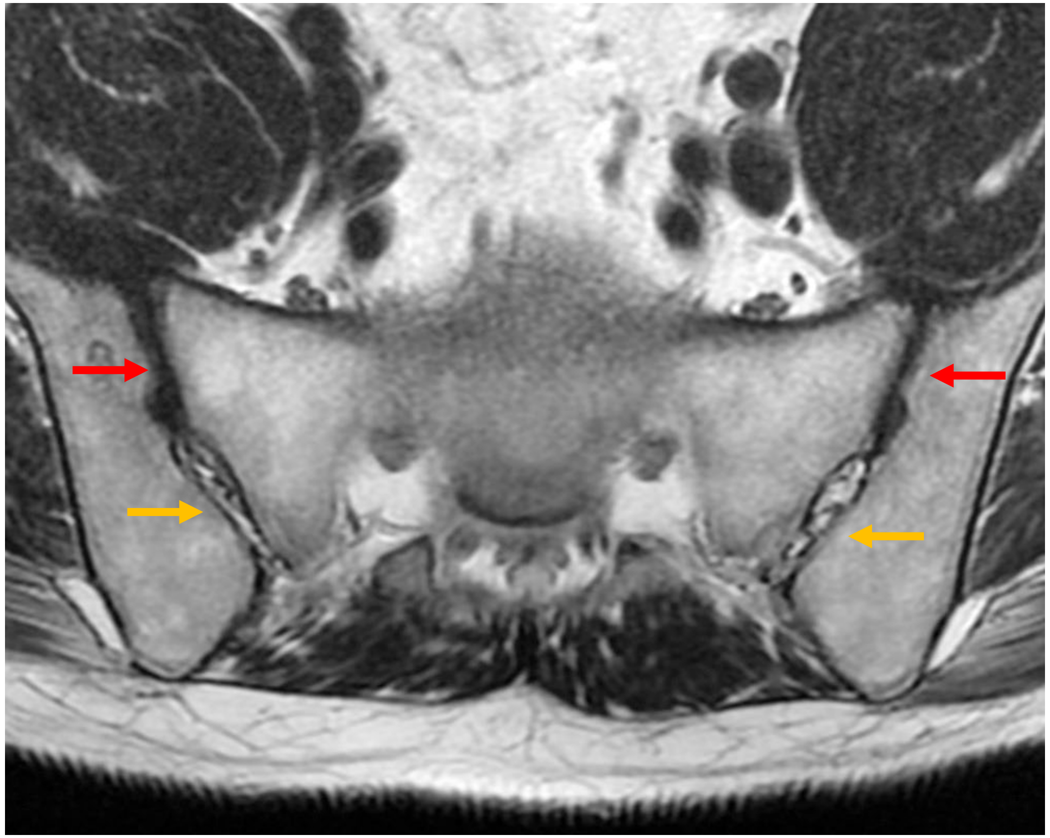
脊椎関節炎の
画像診断と鑑別診断

医療法人稲仁会 三原台病院放射線科
上谷 雅孝 先生

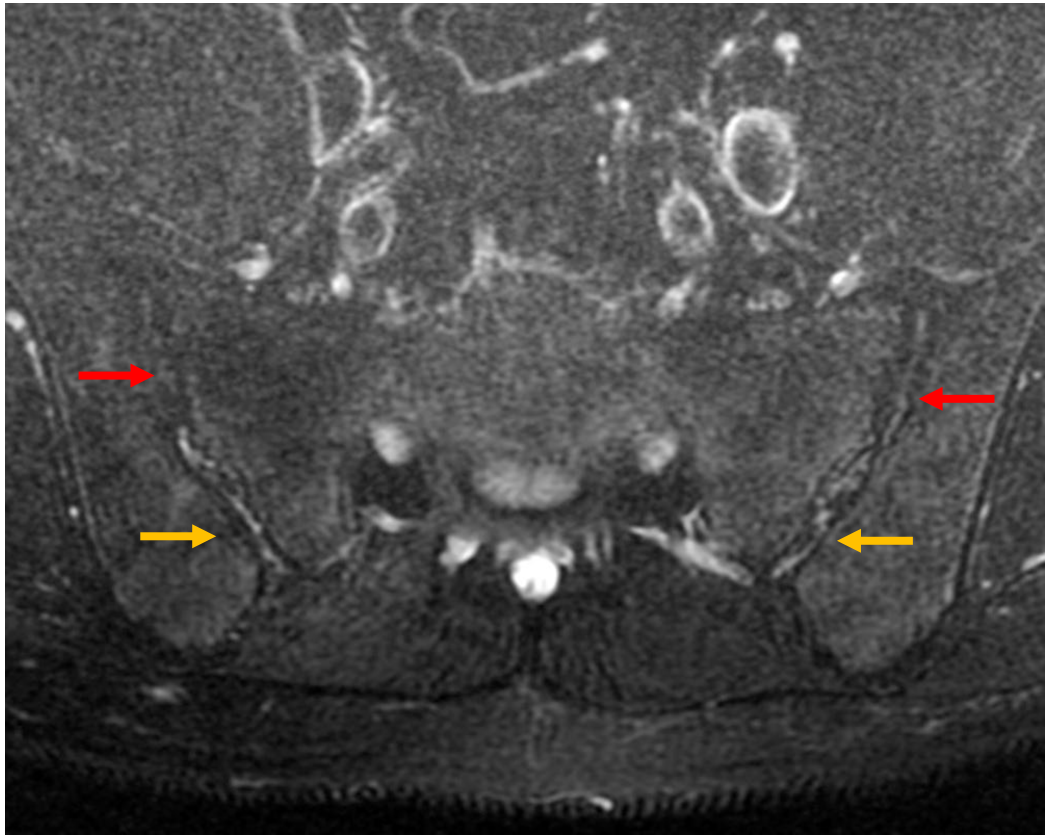
仙腸関節のMRI撮像法

- 少なくとも2方向の撮像面
  - 斜横断像(仙骨に垂直)
  - 斜冠状断像(仙骨に平行)
- 少なくとも２つの強調像
  - T1強調像：骨構造・骨髄の脂肪化
  - STIRまたは脂肪抑制T2強調像：炎症や浮腫が高信号
- 造影MRI
  - 滑膜炎の評価に有用だが、通常は必要ない

正常仙腸関節のMR像



T1WI



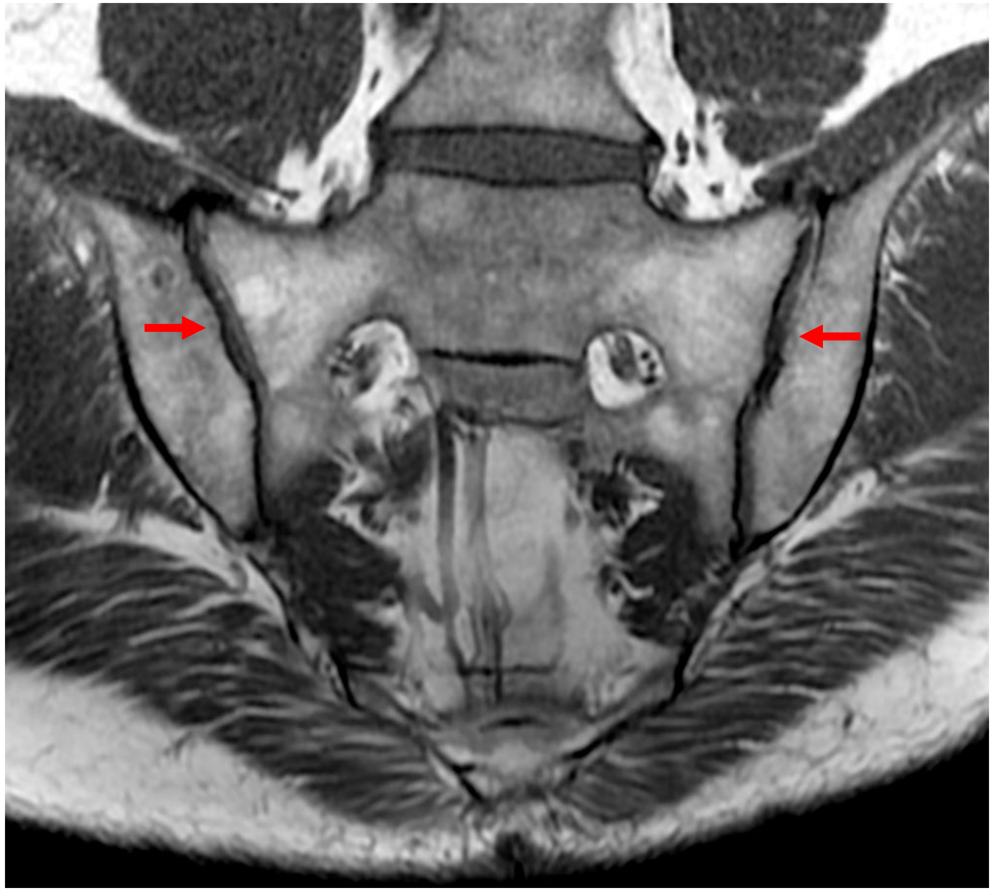
T2WI with fat-sat

→ 滑膜関節

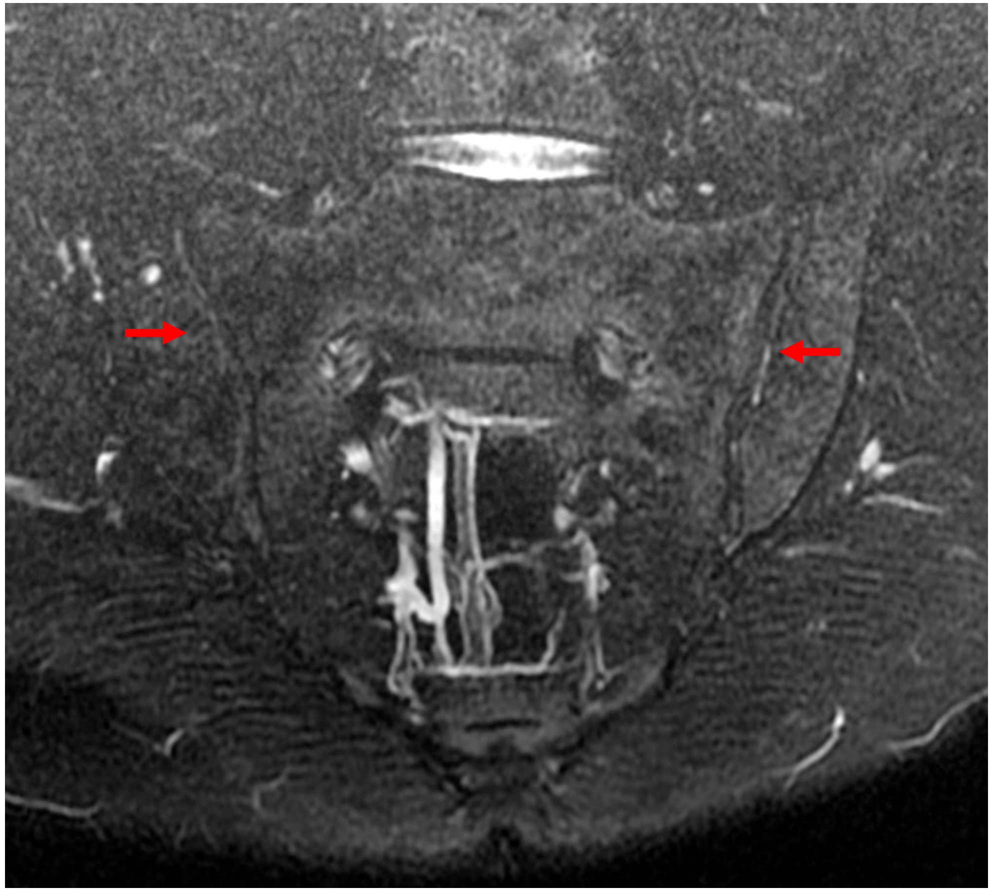
→ 靱帯結合

斜横断像

長崎大学病院症例



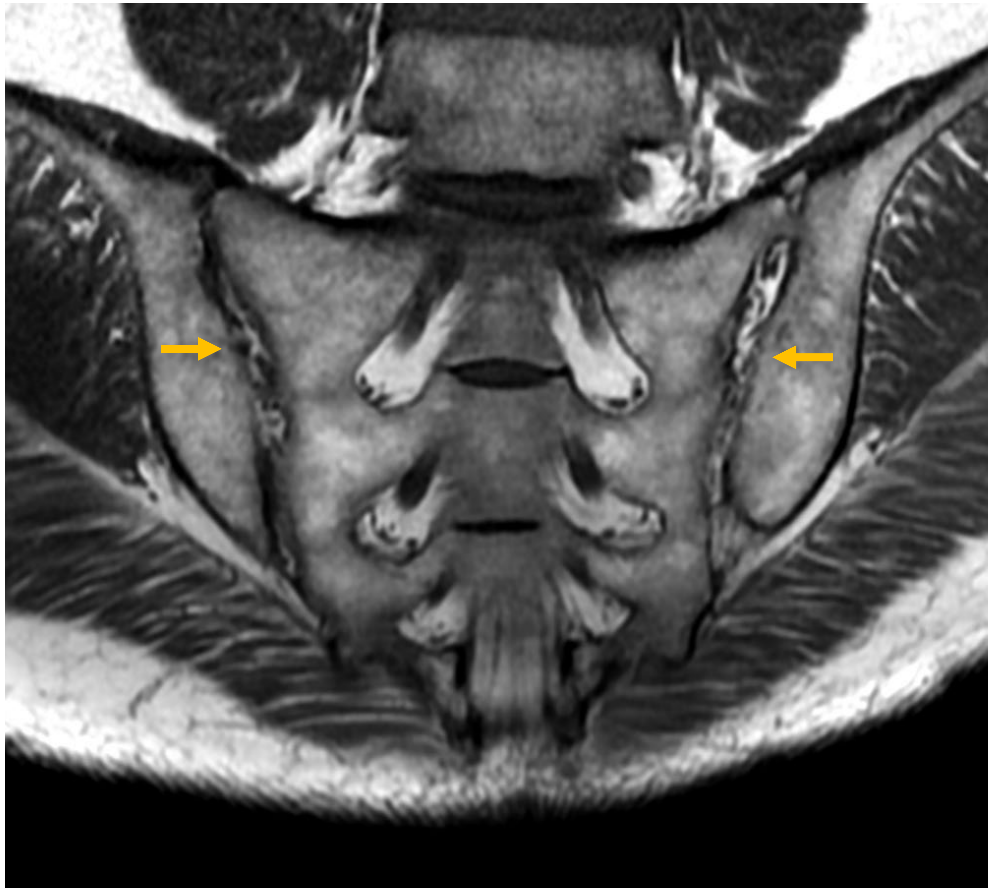
T1WI



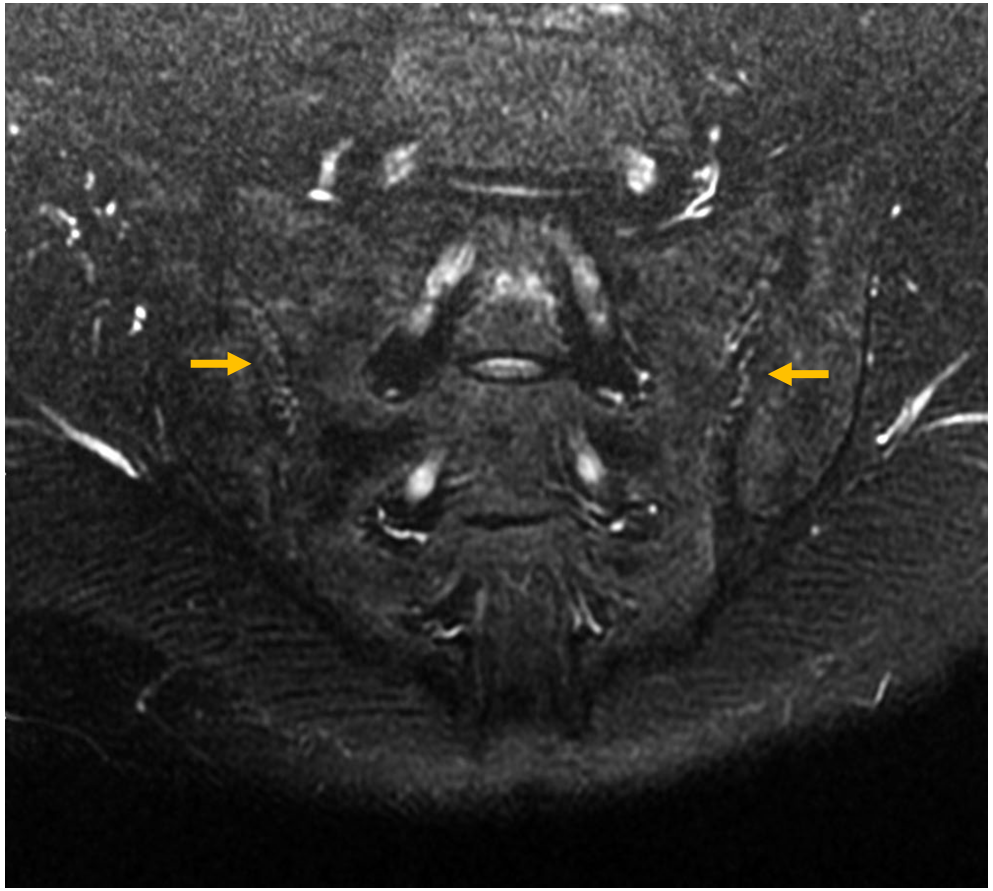
T2WI with fat-sat

斜冠状断像(滑膜関節)

長崎大学病院症例



T1WI



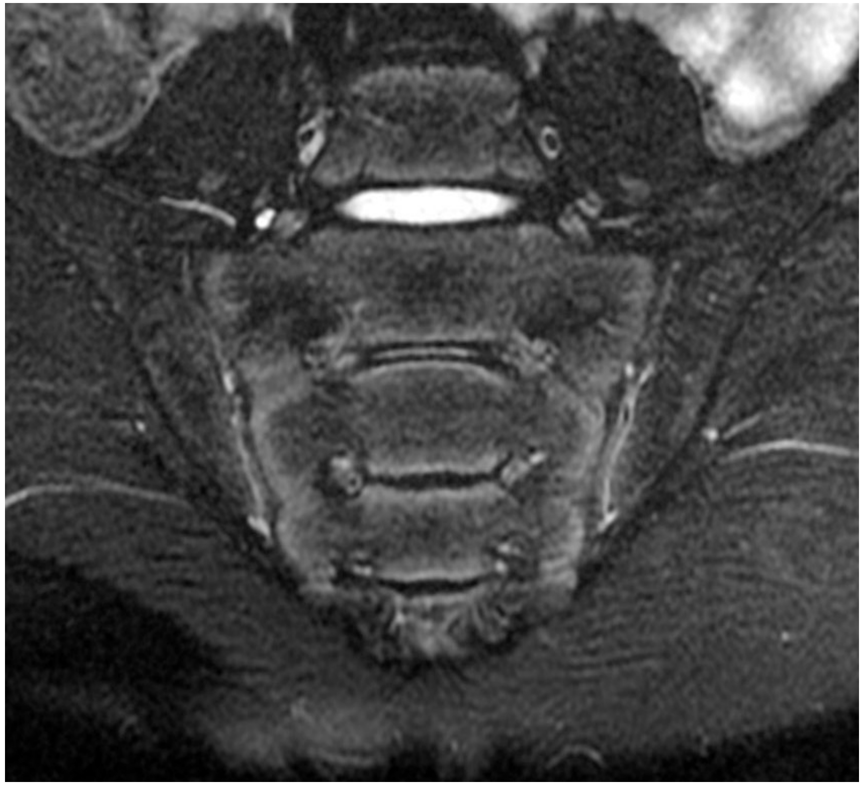
T2WI with fat-sat

斜冠状断像(靱帯結合)

長崎大学病院症例

10歳男児

T1WI



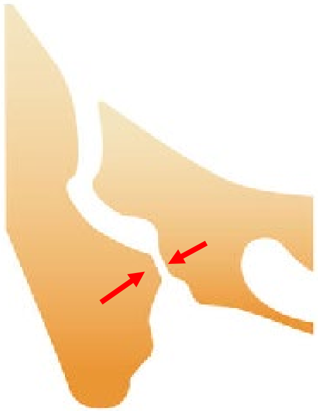
T2WI with fat-sat

小児では軟骨下骨に赤色髄が多く、骨髄浮腫と誤らないように注意が必要

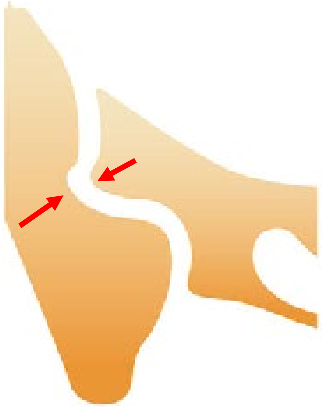
長崎大学病院症例

仙腸関節の正常変異

normal

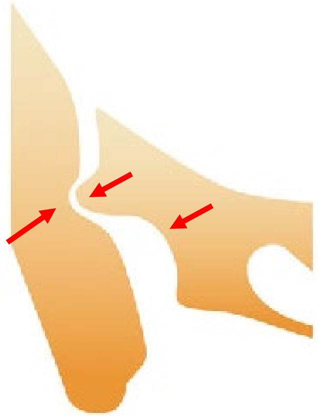


accessory SIJ
(n=17)



iliosacral complex
(n=18)

semicircular defect
(n=21)

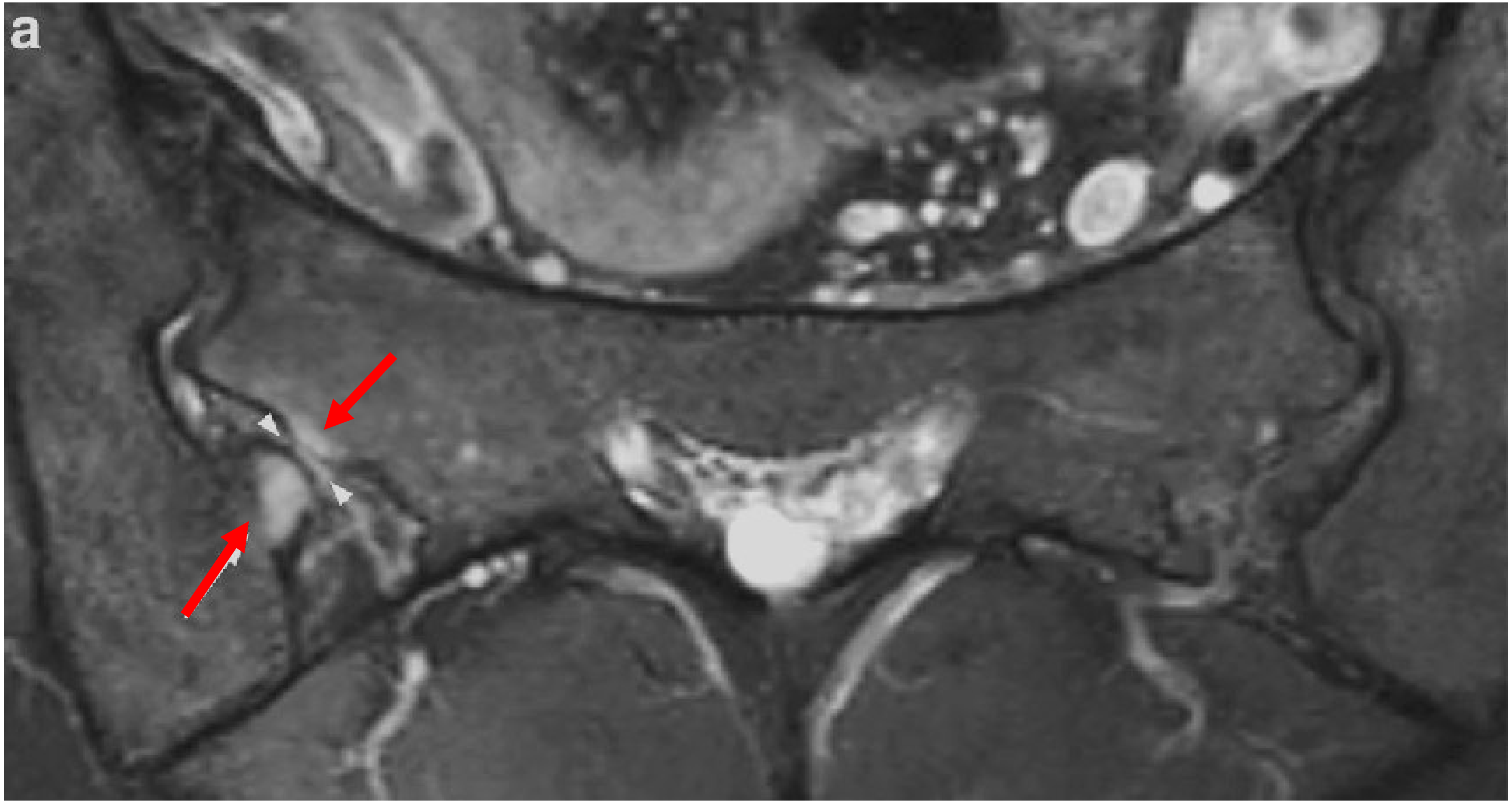


dysmorphic change
(n=27)

- 157例中50例に正常変異あり
- 骨髄浮腫を伴う頻度が高い

Rafei ME, et al: Eur Radiol. 2018; 28: 5328-5337

accessory SIJに伴う骨髄浮腫



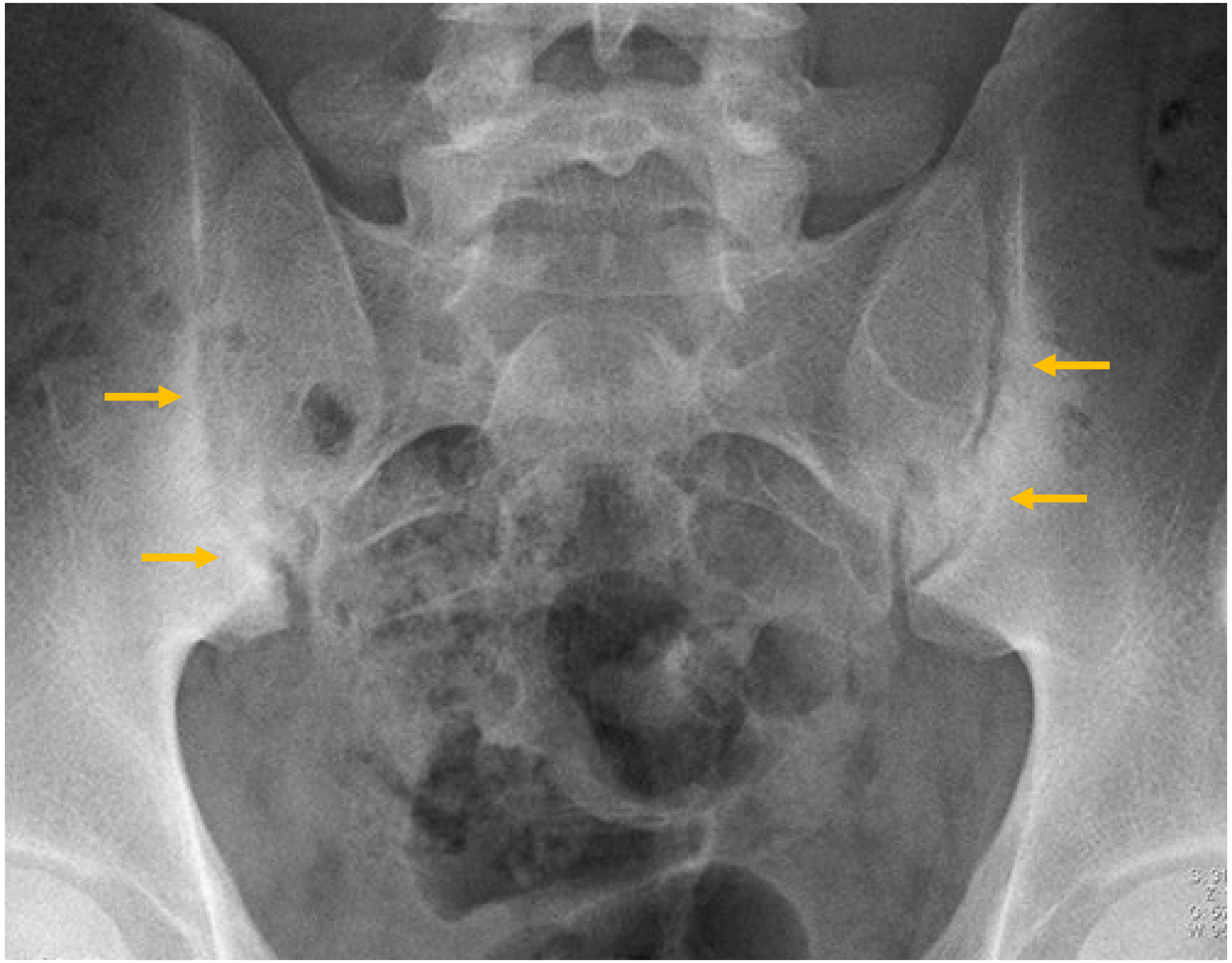
T2WI with fat-sat

Rafei ME, et al: Eur Radiol. 2018; 28: 5328-5337

仙腸関節炎のMRI所見

- **骨髄浮腫(骨炎)**
- 滑膜炎
- 付着部炎
- 関節包炎
- 関節面のerosion，関節近傍の骨硬化，脂肪変性，骨性癒合

19M：強直性脊椎炎



grade III: unequivocal abnormality

長崎大学病院症例

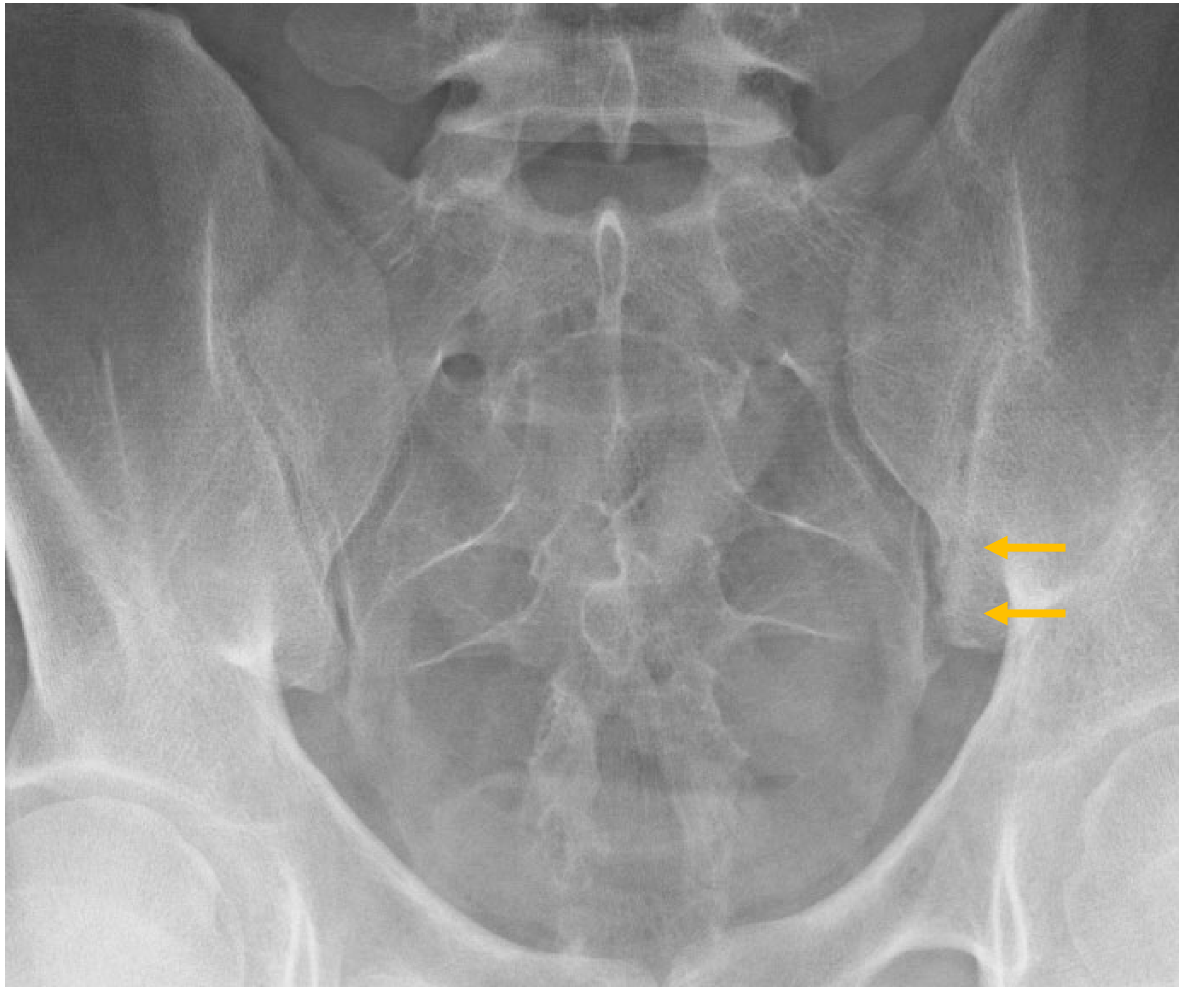
T1WI

STIR

→ 骨髄浮腫

長崎大学病院症例

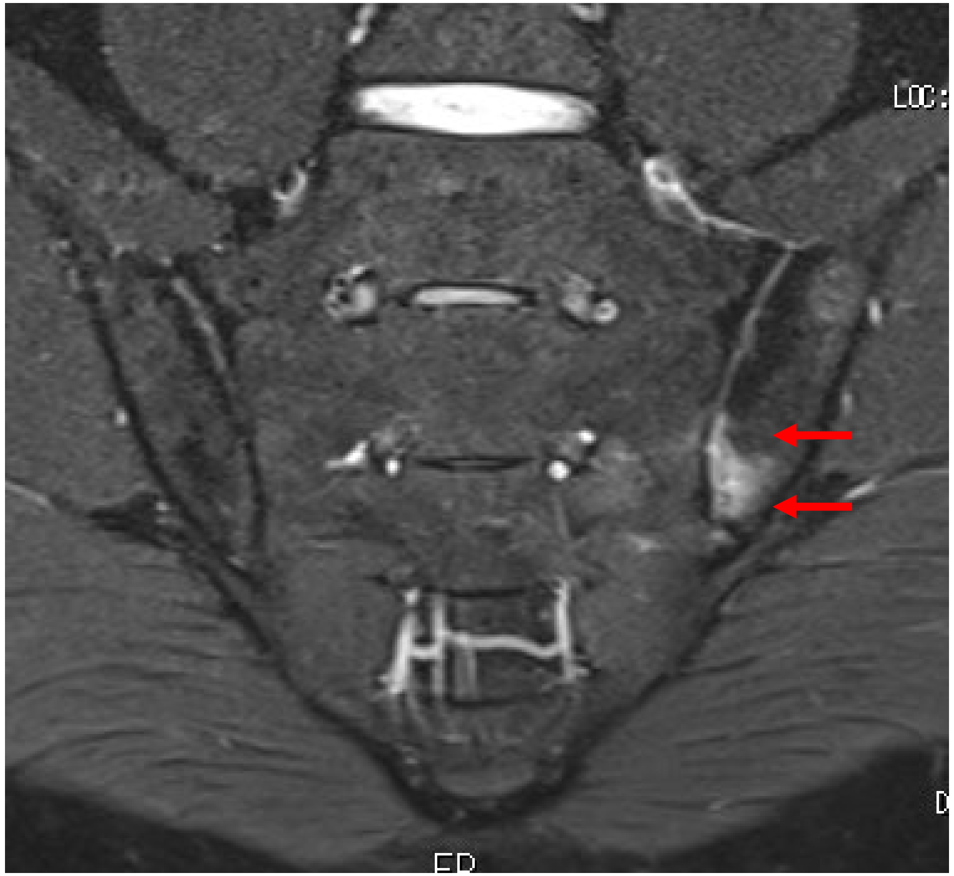
21M：強直性脊椎炎



grade II: minimal abnormality

長崎大学病院症例

T1WI

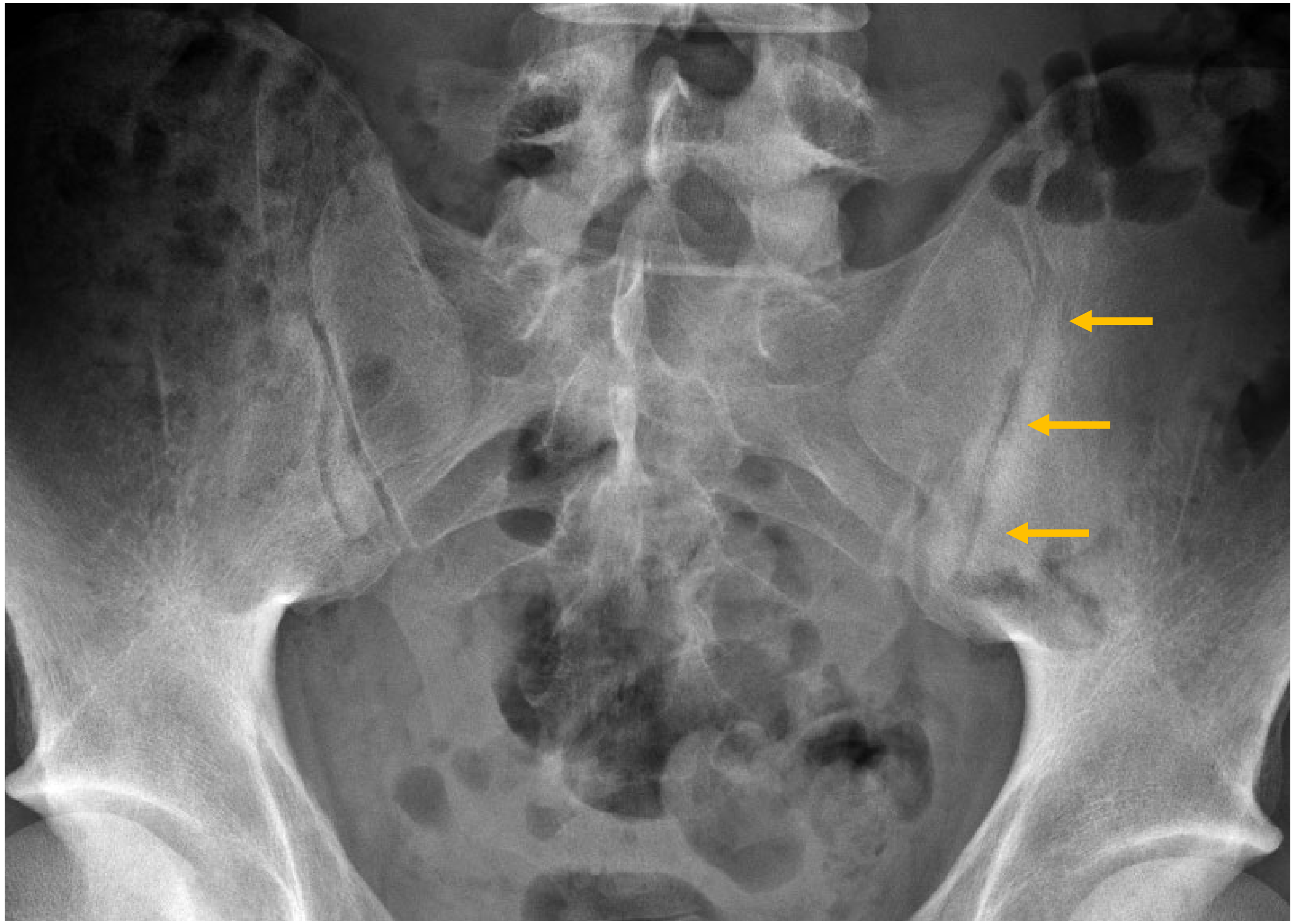


STIR

早期病変は仙腸関節下部に好発

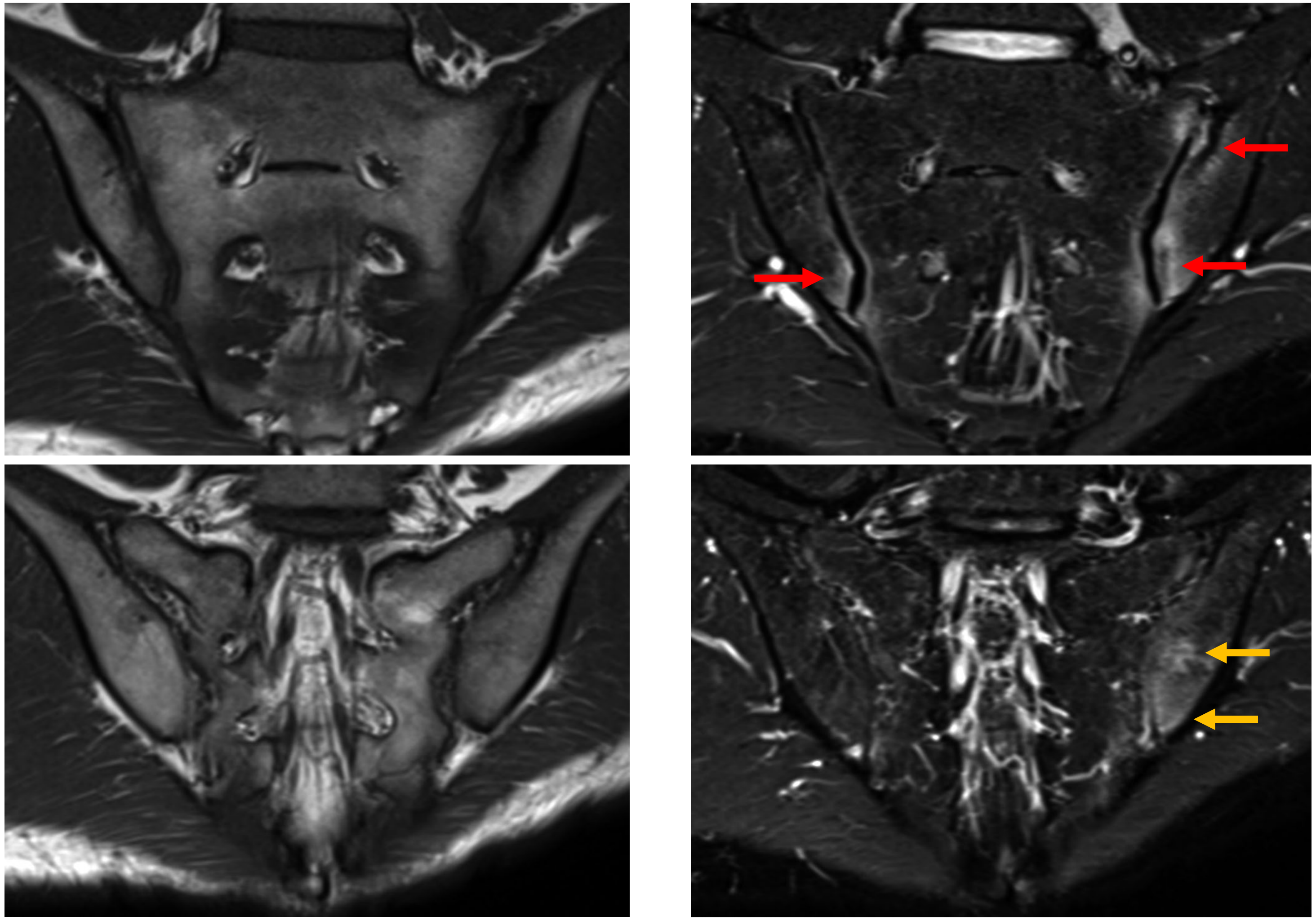
長崎大学病院症例

25M：強直性脊椎炎



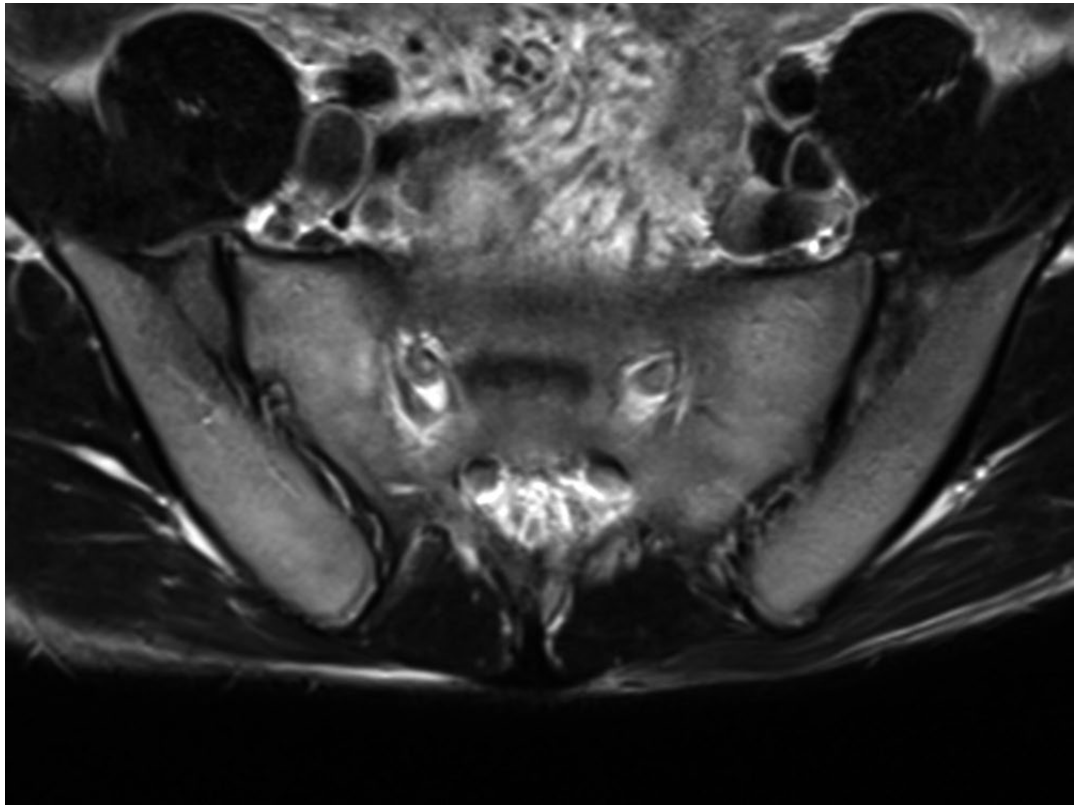
grade III: unequivocal abnormality

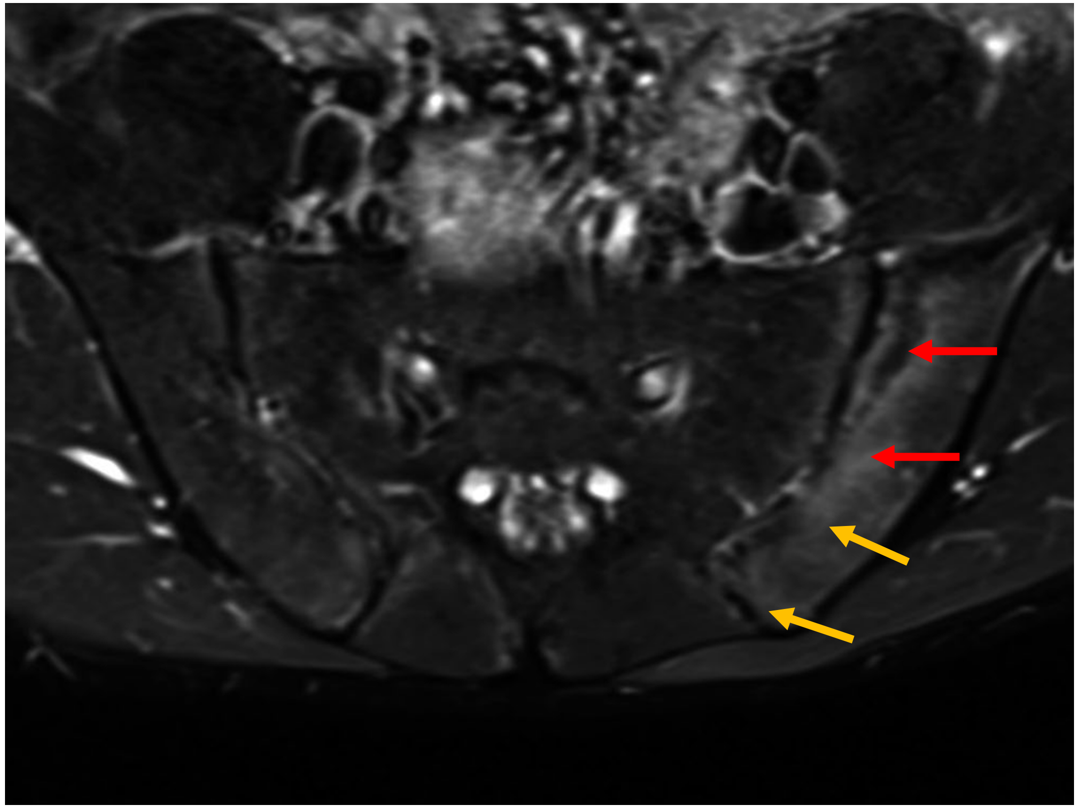
長崎大学病院症例



T1WI　　STIR

長崎大学病院症例


T2WI

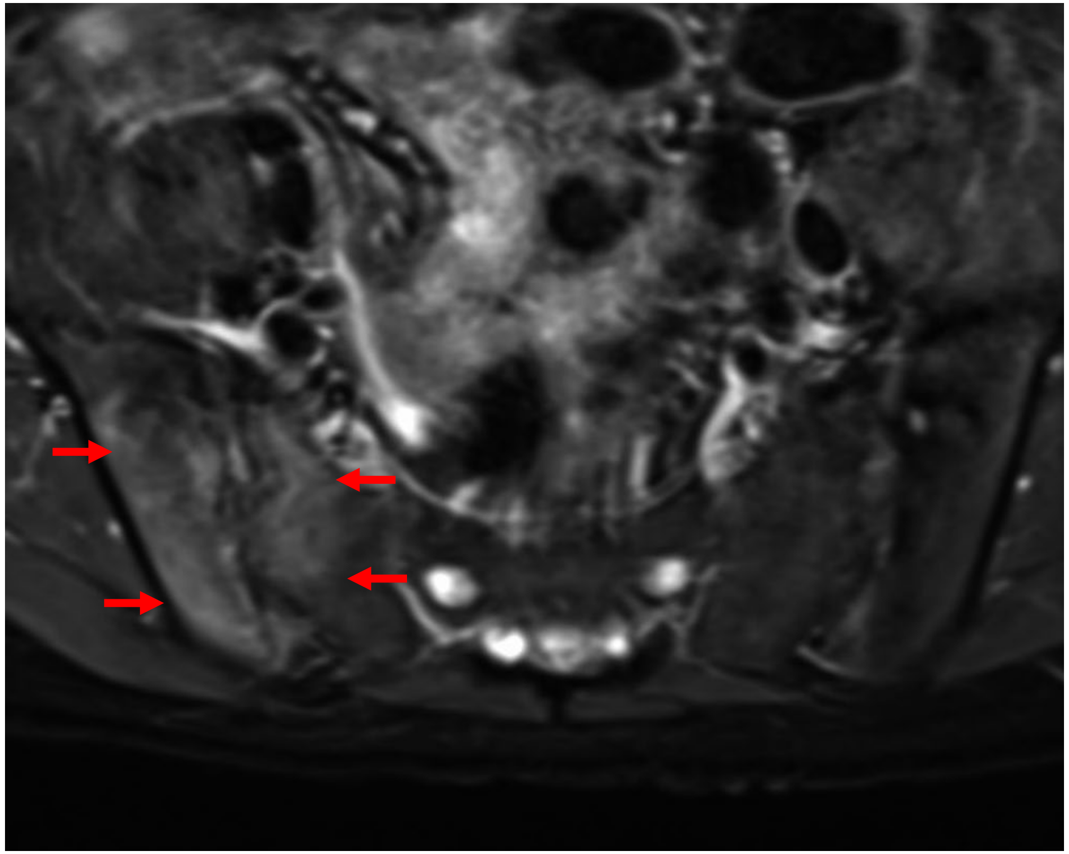

STIR

- **靱帯結合部にも約半数に骨髄浮腫**
- **おそらく付着部炎を反映**

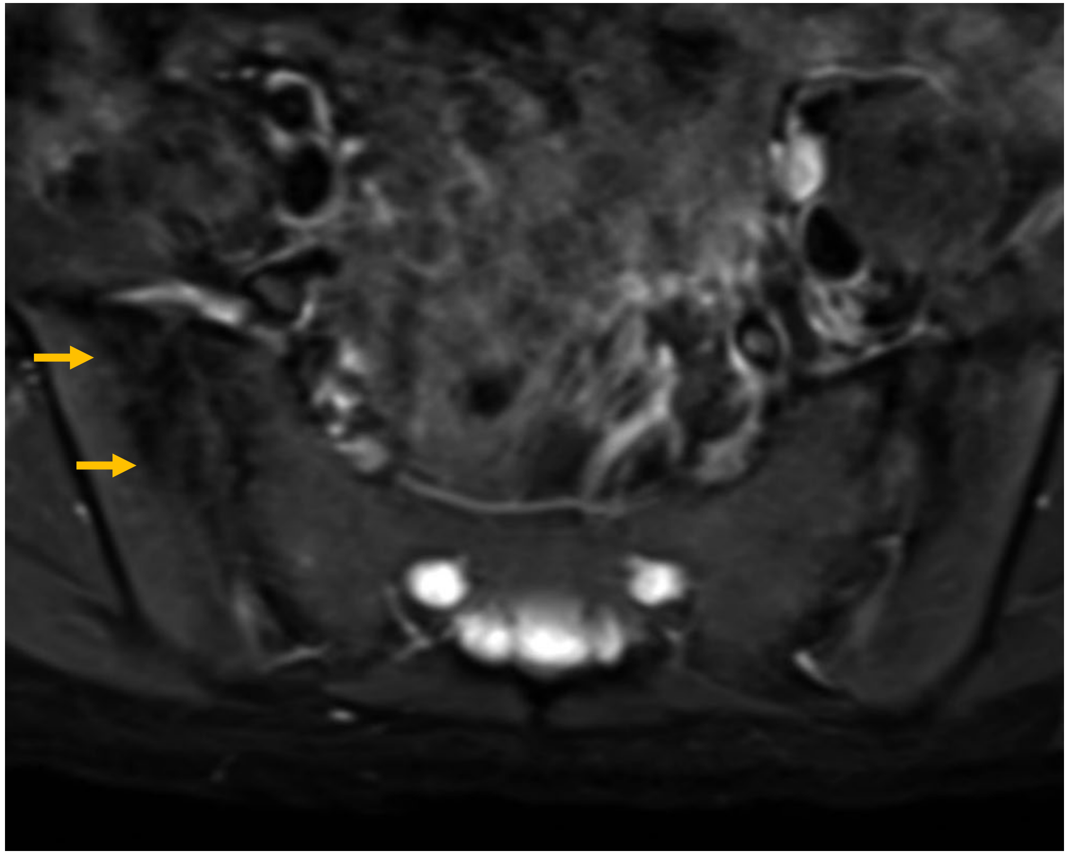
→ 滑膜関節
→ 靱帯結合

長崎大学病院症例
Madsen KB, Jurik AG. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62: 11-18

25F：強直性脊椎炎(Infliximab治療5年)



治療前



治療後

STIR

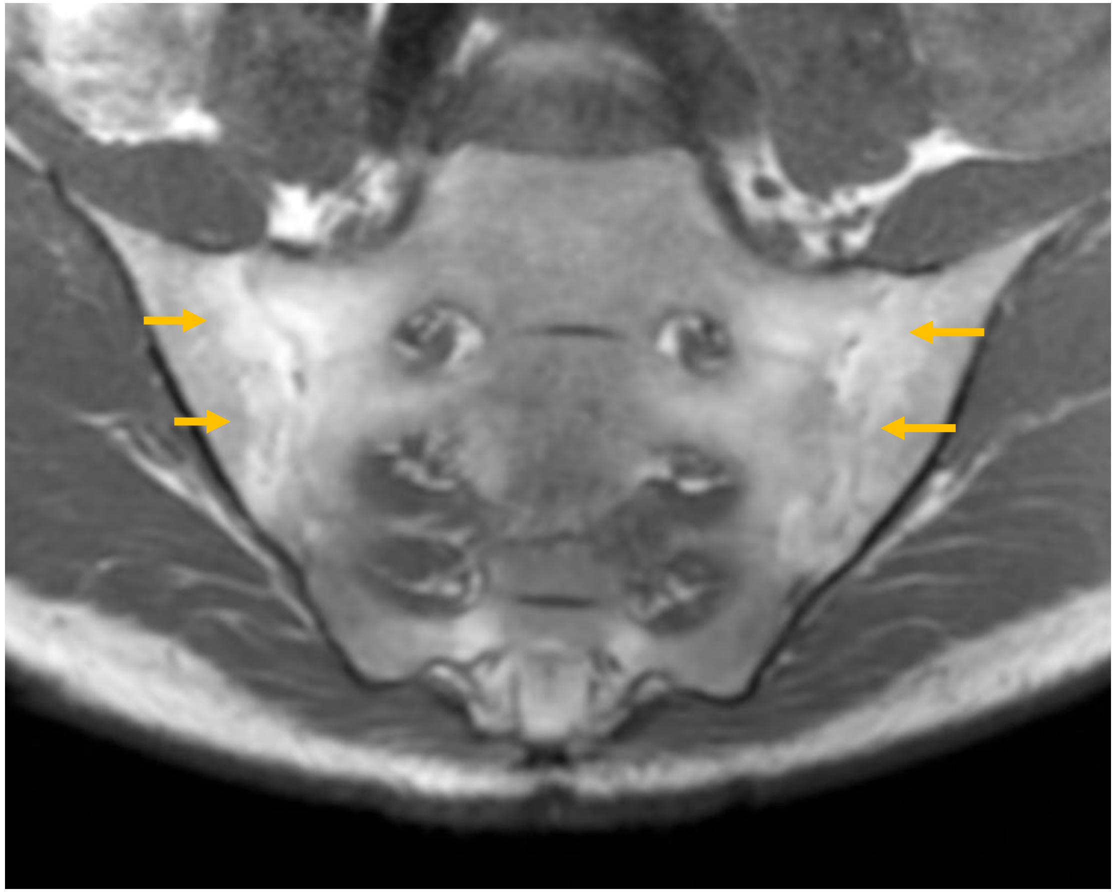
骨髄の脂肪化は炎症の沈静化を反映

長崎大学病院症例

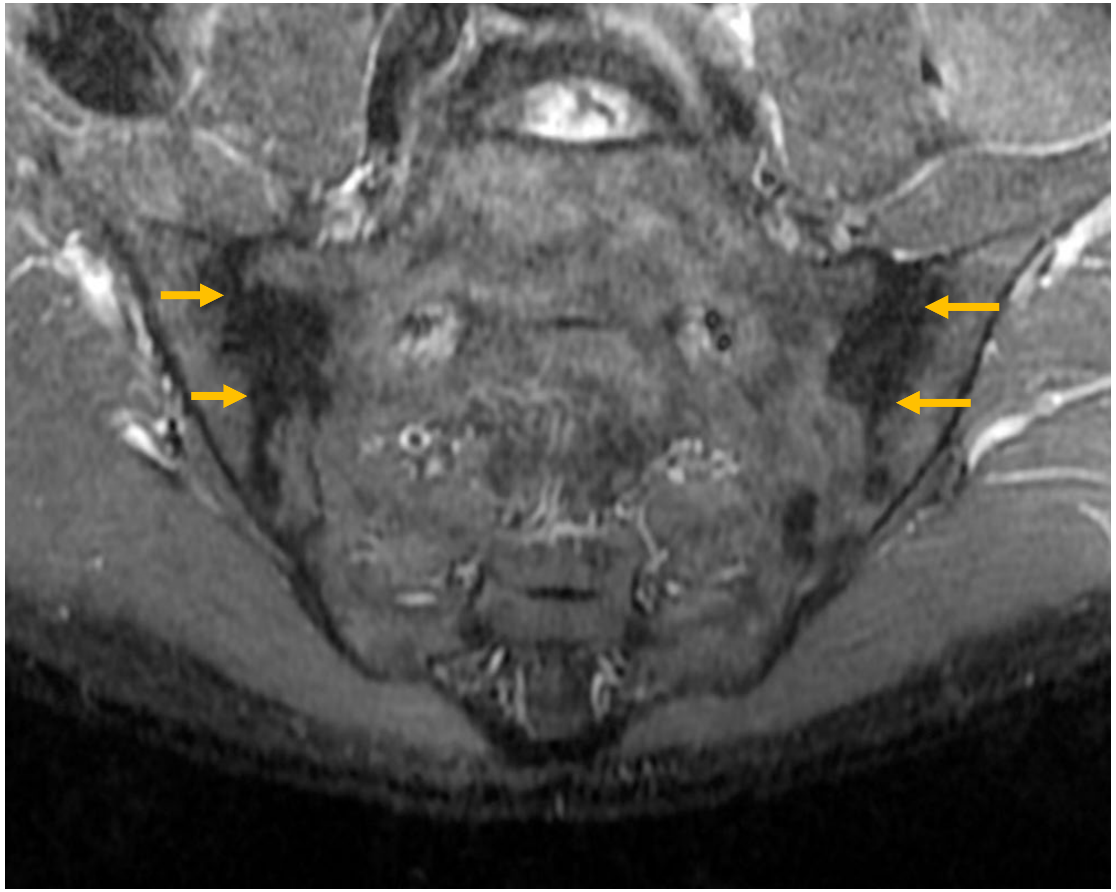
34M：強直性脊椎炎

grade IV: complete ankylosis

長崎大学病院症例



T1WI



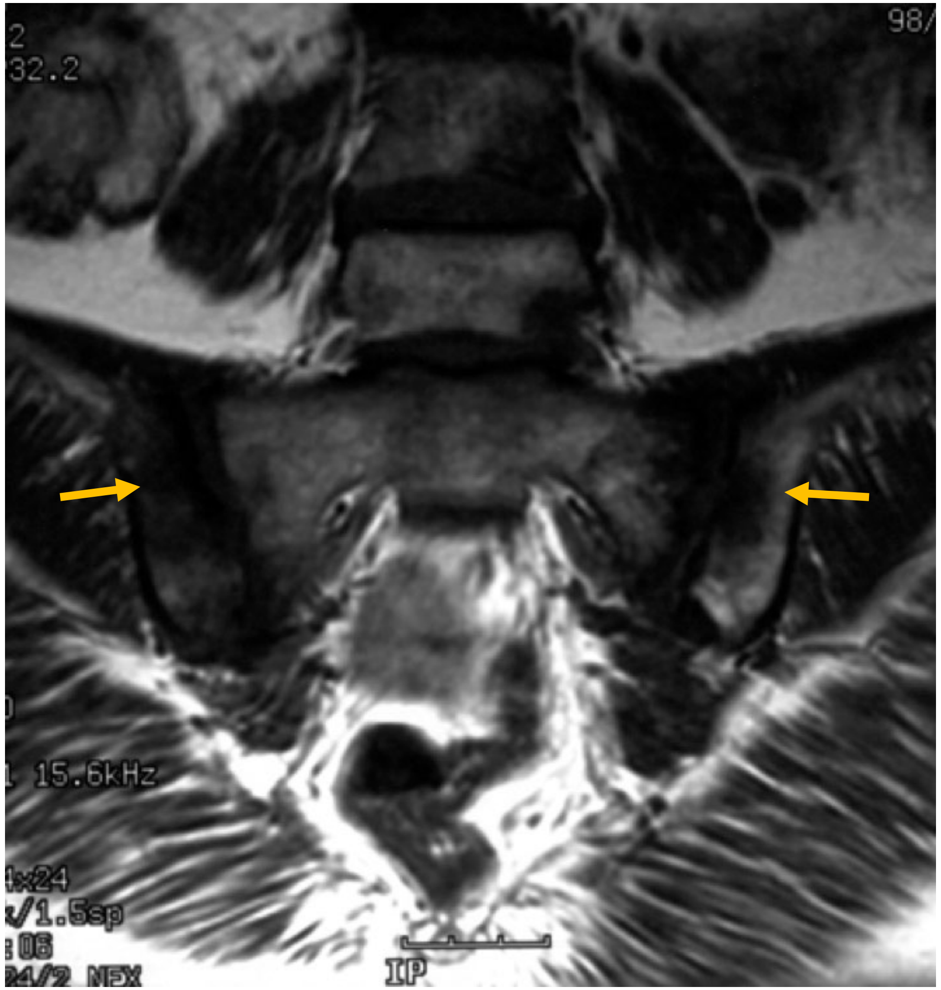
STIR

骨性強直に伴う骨髄の脂肪化 → 活動性炎症なし

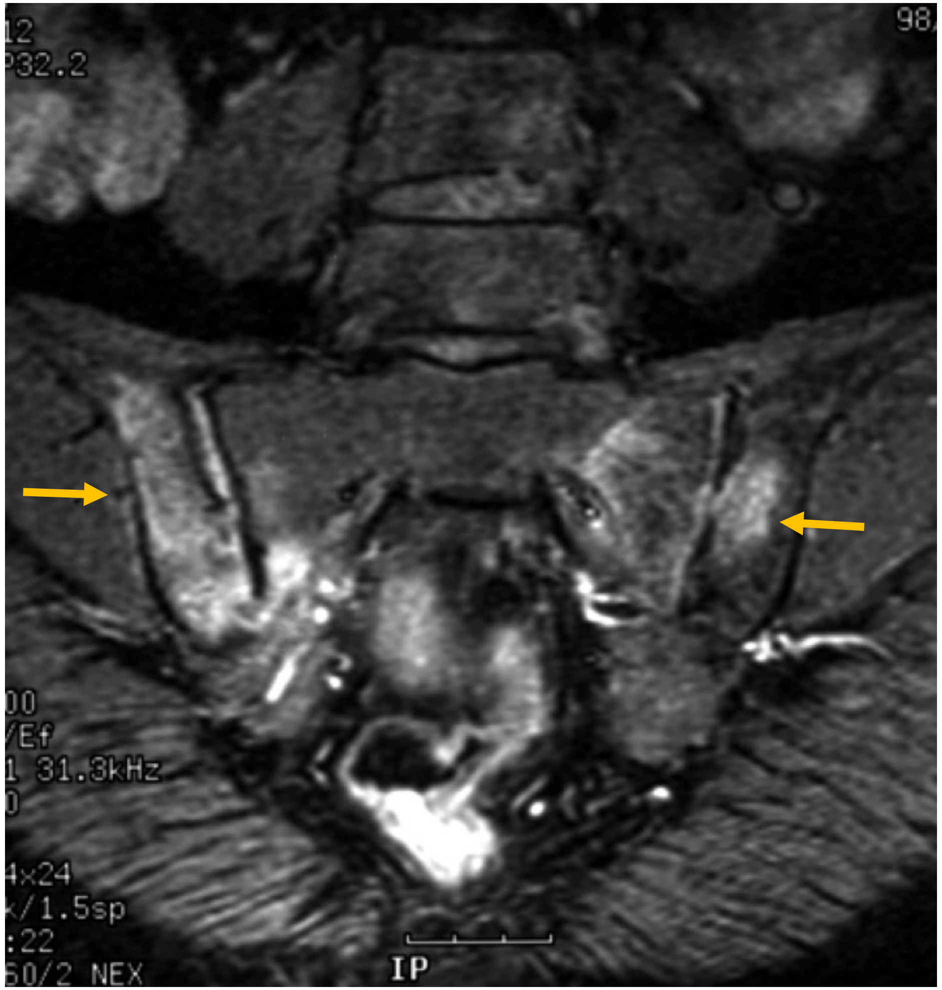
仙腸関節炎(骨髄浮腫)の鑑別診断

- 脊椎関節炎
- SAPHO症候群
- 変形性関節症
- 骨硬化性腸骨炎
- 化膿性・結核性関節炎
- 仙骨脆弱性骨折

49F：腰痛

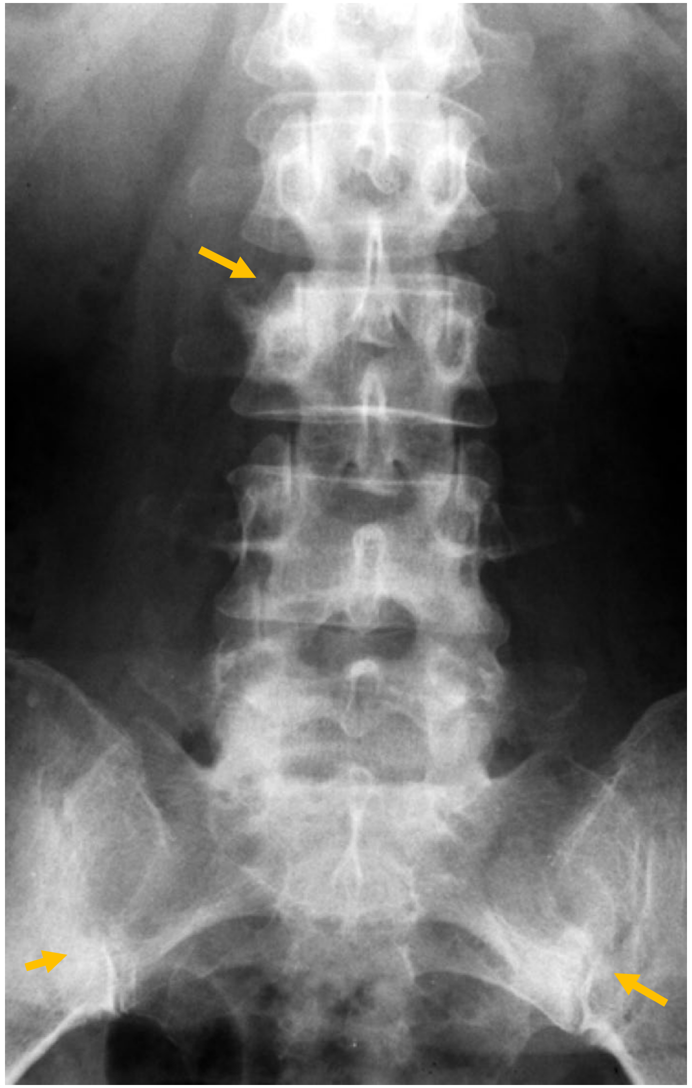


T1WI



STIR

長崎大学病院症例

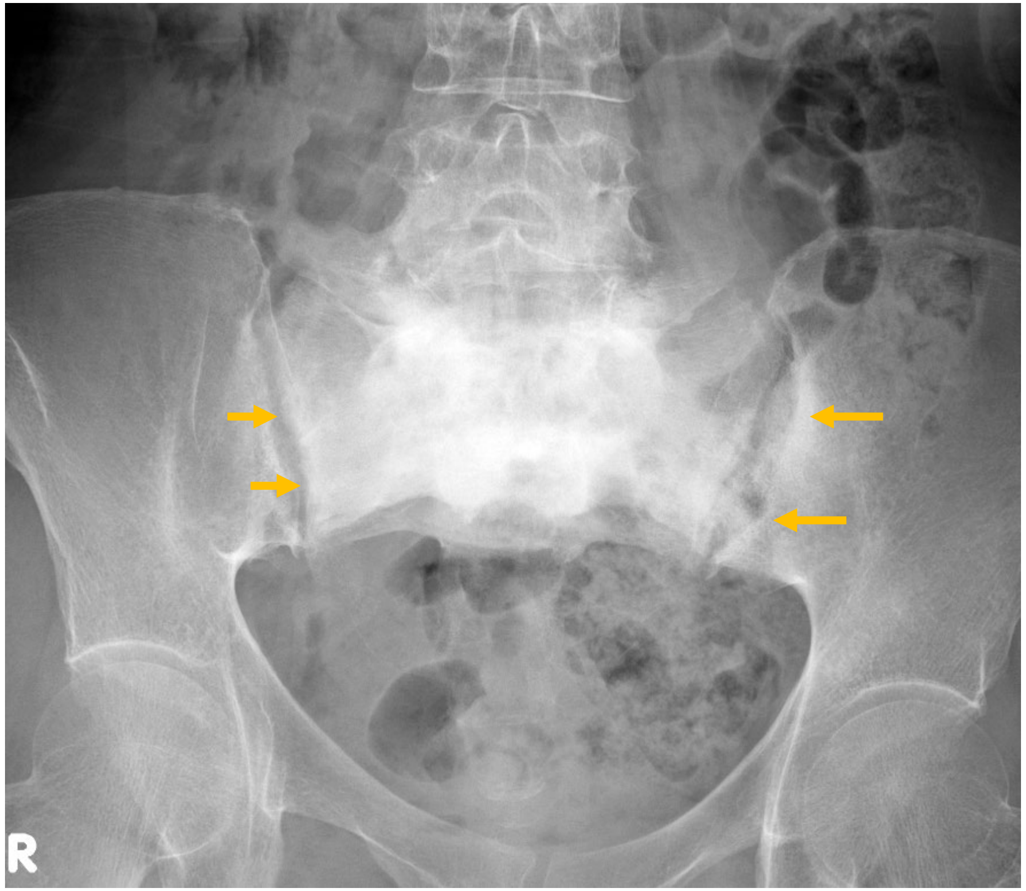


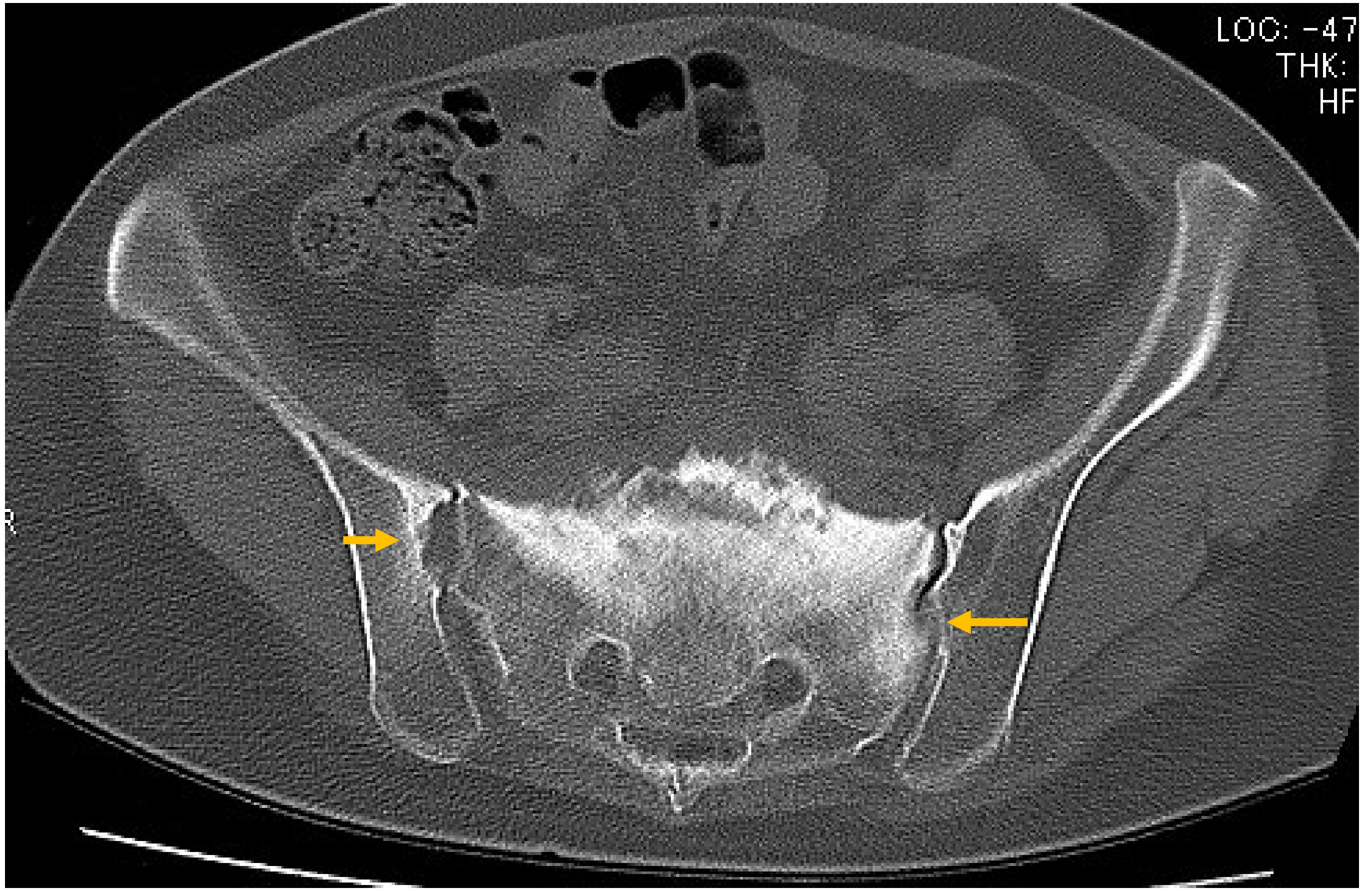
長崎大学病院症例

SAPHO症候群 (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)

- 掌蹠膿疱症や重症座瘡に伴う骨関節の炎症性疾患
- 前胸壁(胸鎖関節から上部肋骨)に好発
- 脊椎炎，四肢の関節炎，仙腸関節炎
  - 骨硬化性変化
  - 関節近傍や脊椎終板のerosion
  - 脊椎周囲の骨化

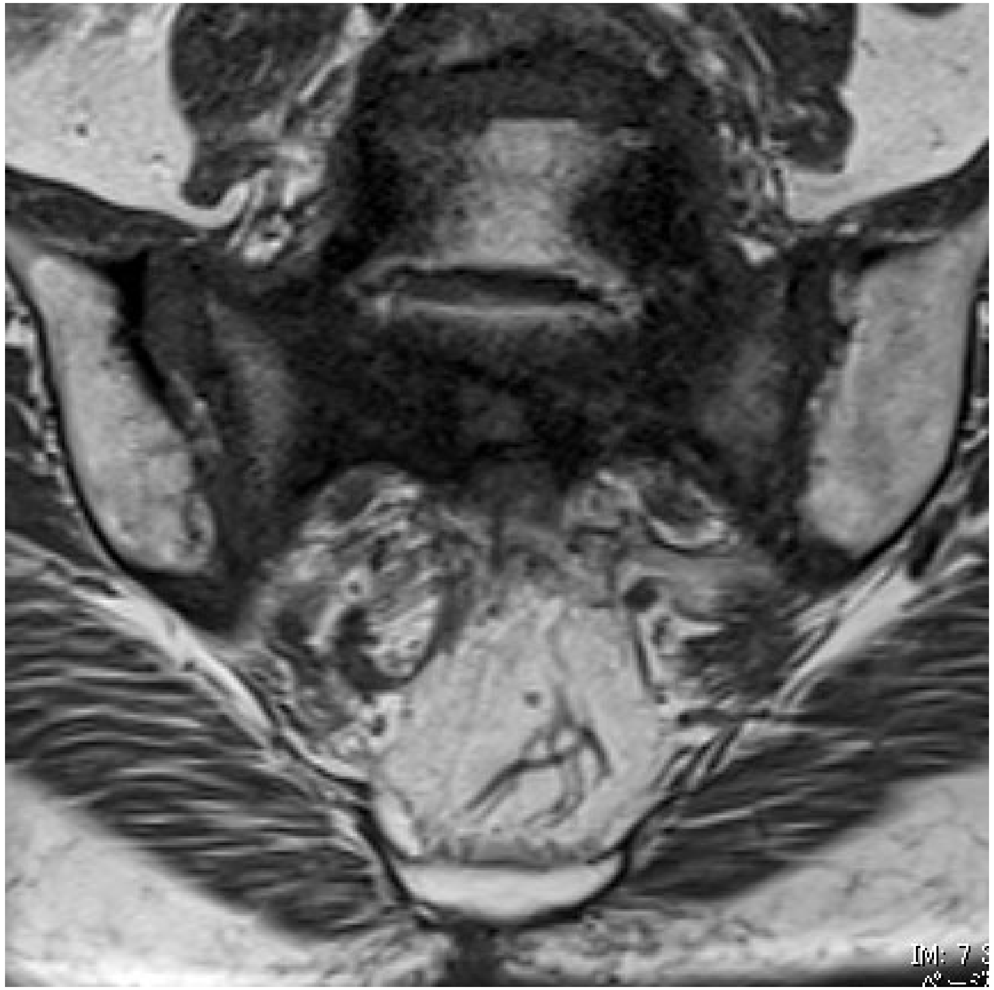
58F：SAPHO症候群





- 仙骨の広範な骨硬化
- 仙腸関節のerosion(→)

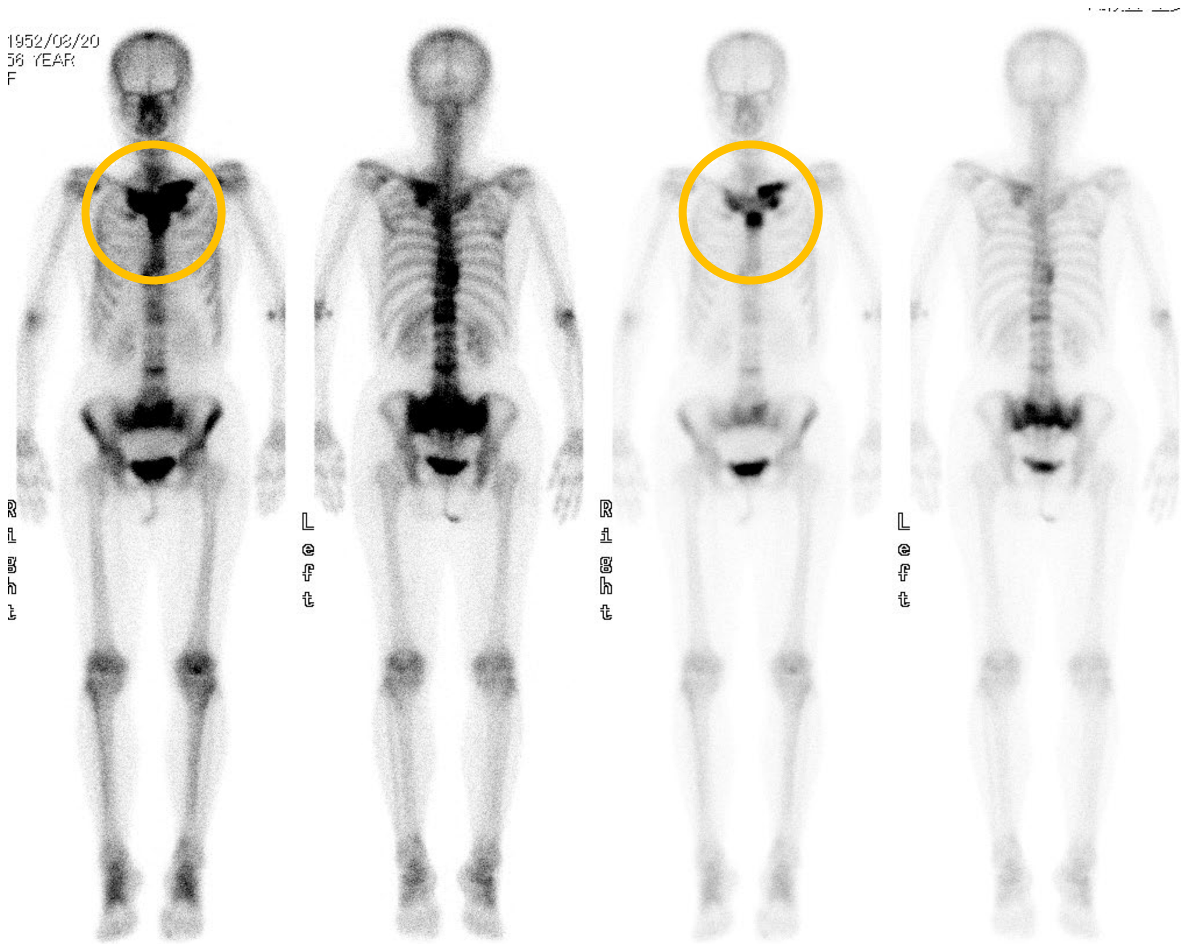
長崎大学病院症例



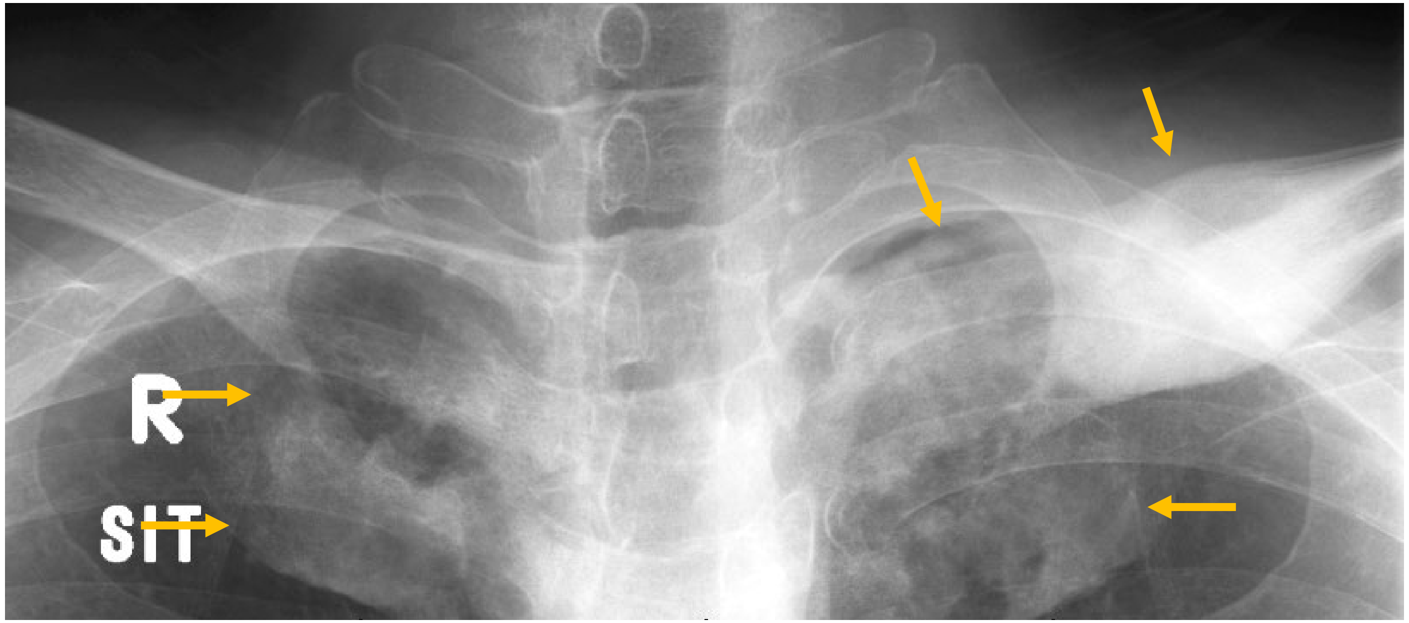
T1WI

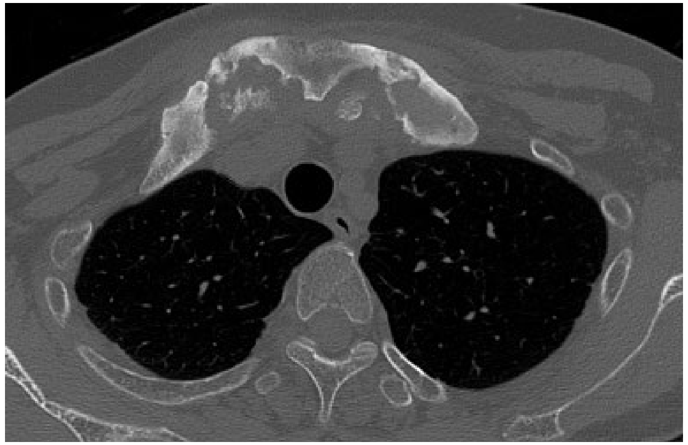
STIR

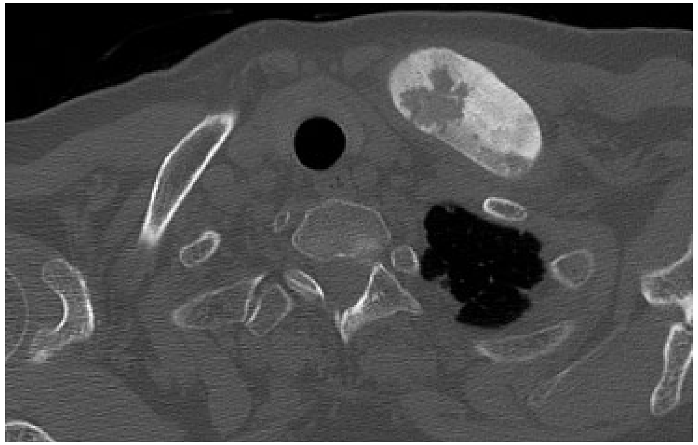
長崎大学病院症例



骨シンチでは仙骨と脊椎に異常集積がありますが、
最も特徴的なのは先にも述べた前胸壁の集積像（bull’s head sign）です。

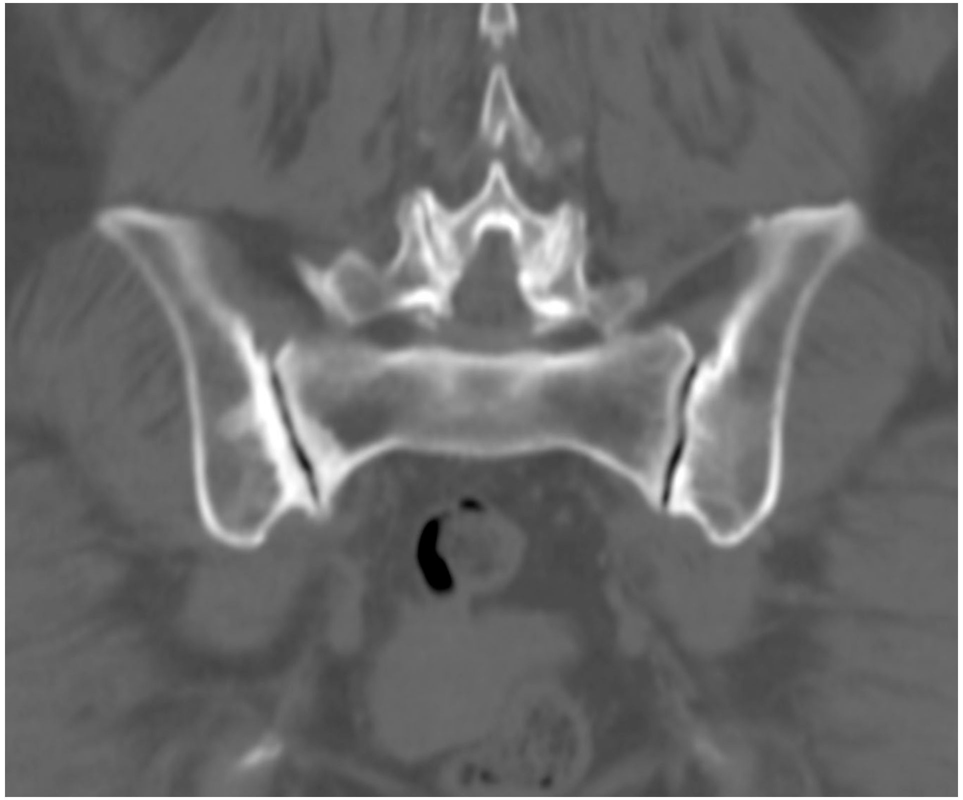






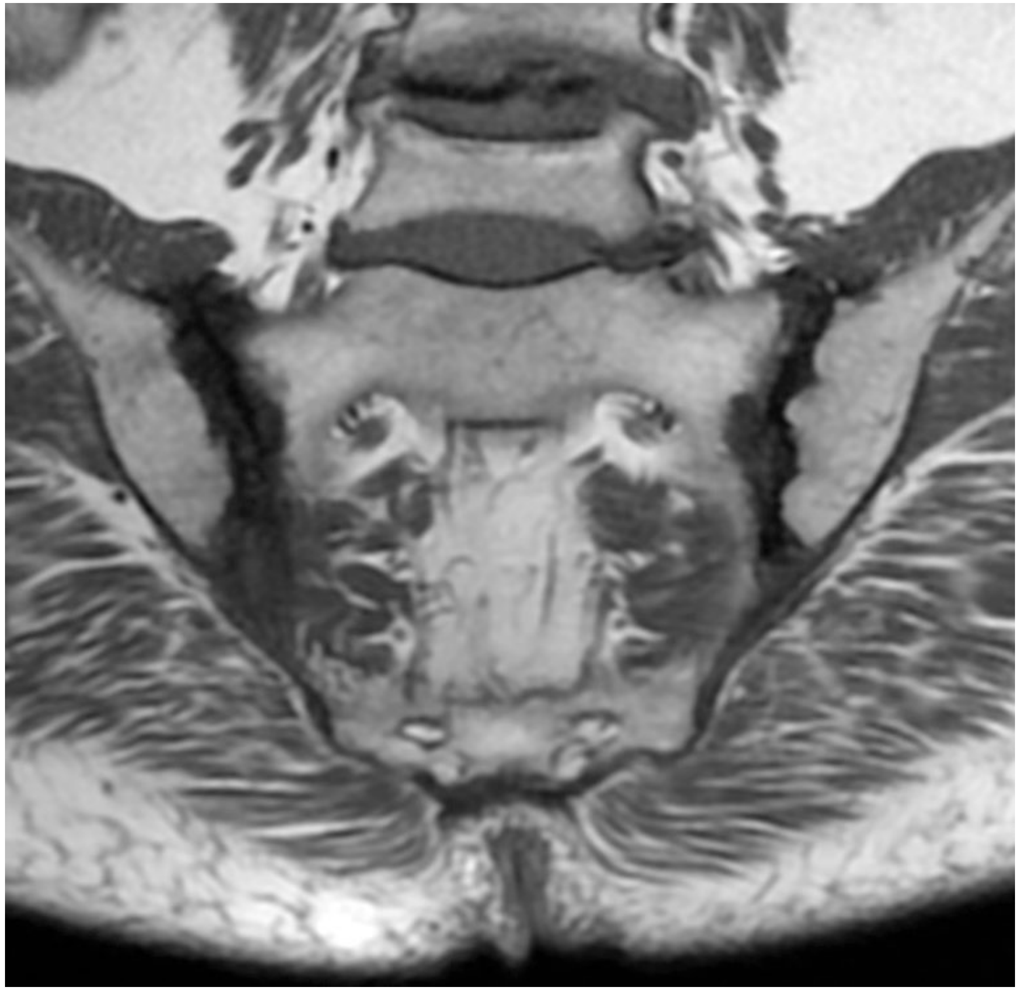
長崎大学病院症例

75F：仙腸関節の変形性関節症

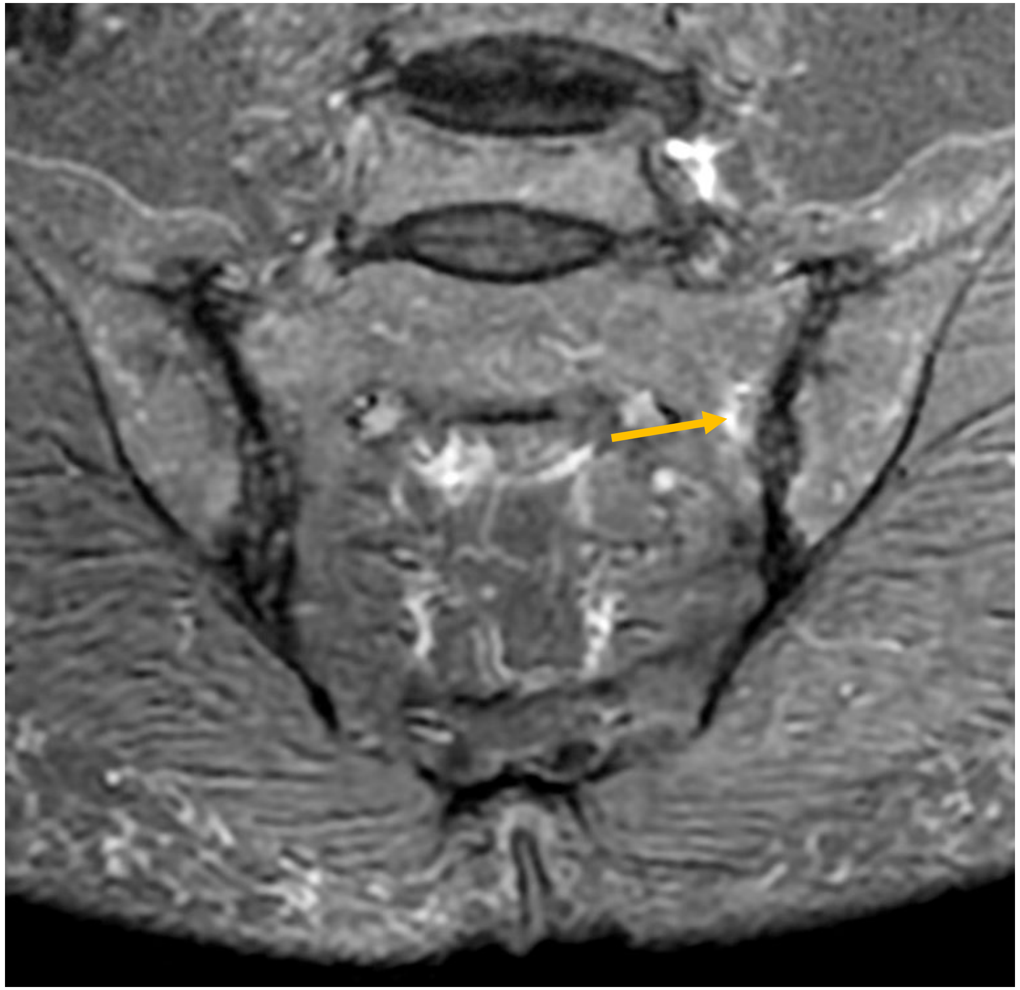


- 軟骨下骨の骨硬化
- 関節前面の骨棘･骨架橋形成
- 関節腔内のガス

長崎大学病院症例



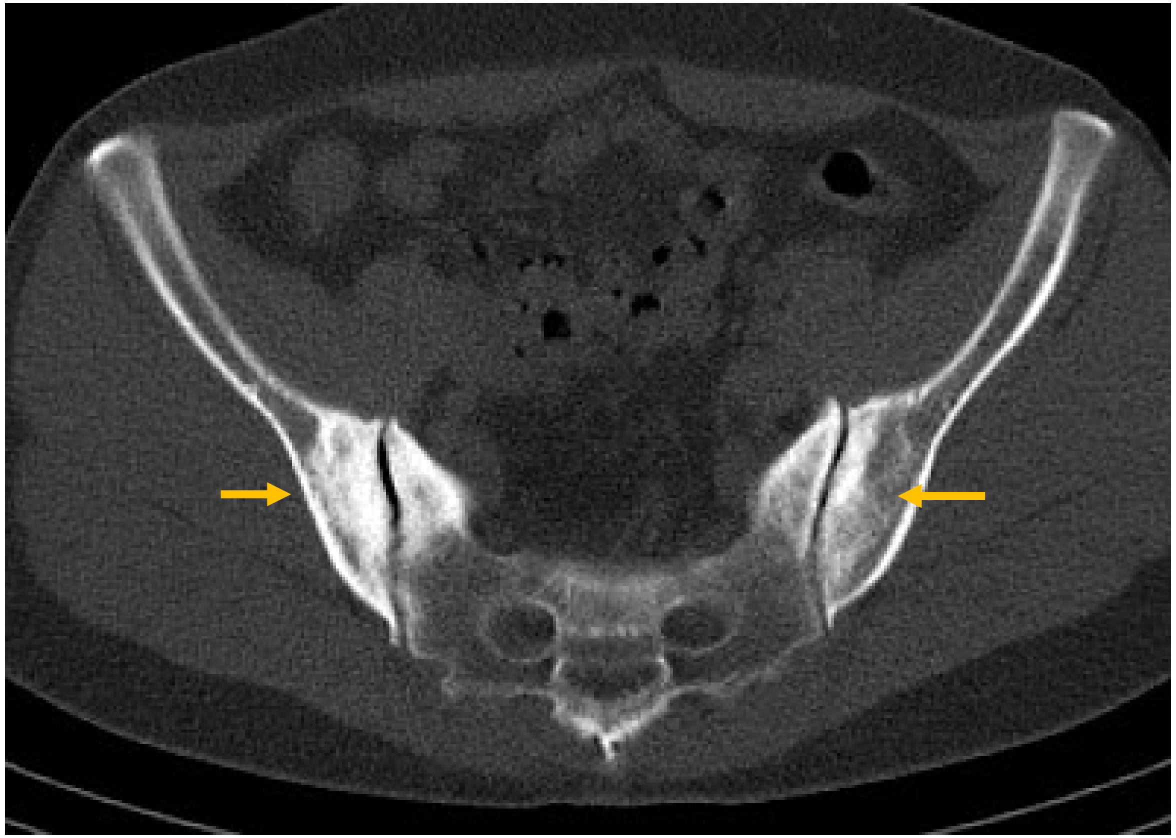
T1WI



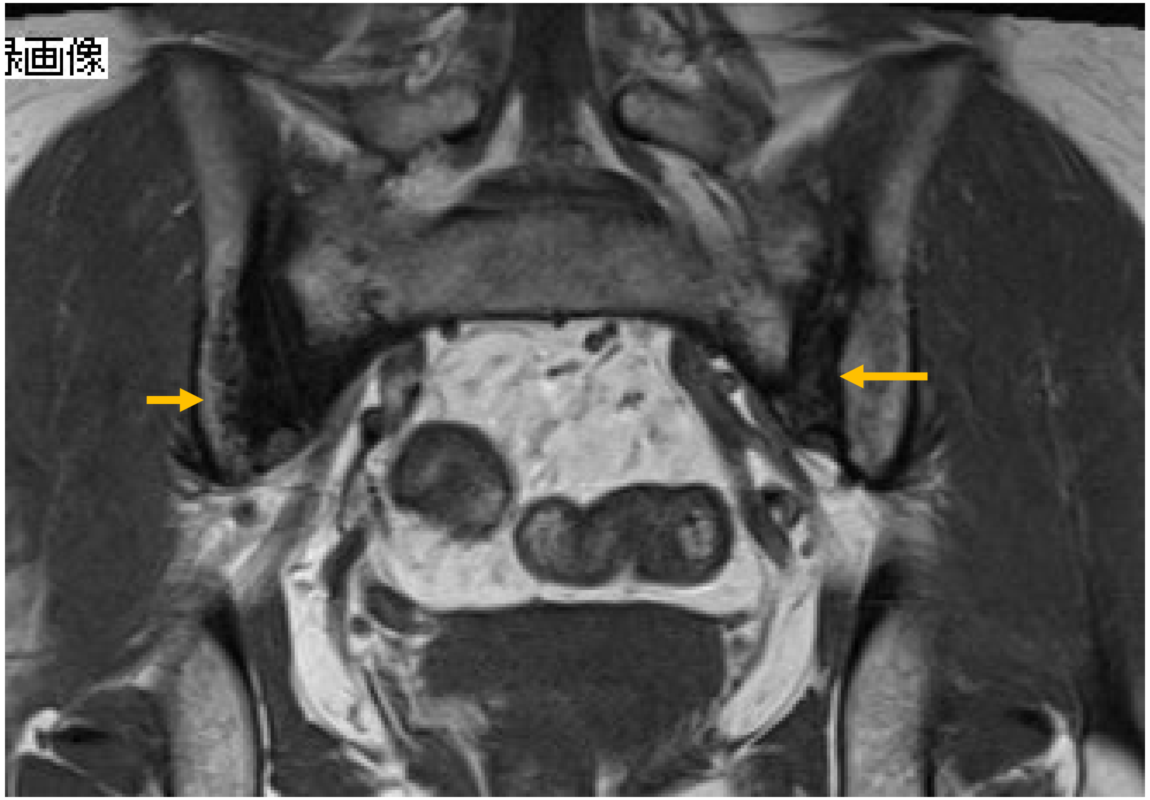
STIR

長崎大学病院症例

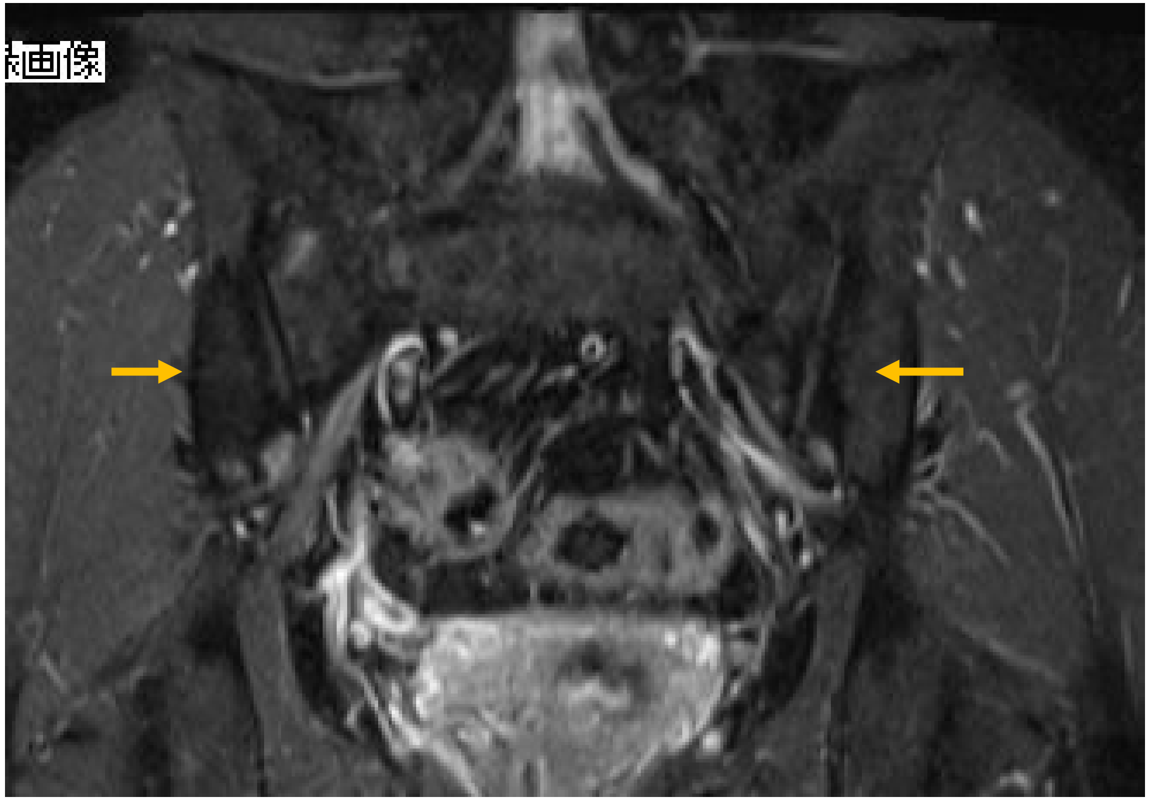
36F：骨硬化性腸骨炎



- 複数回の出産経験のある女性に多い
- 腸骨を主体に三角形の骨硬化像



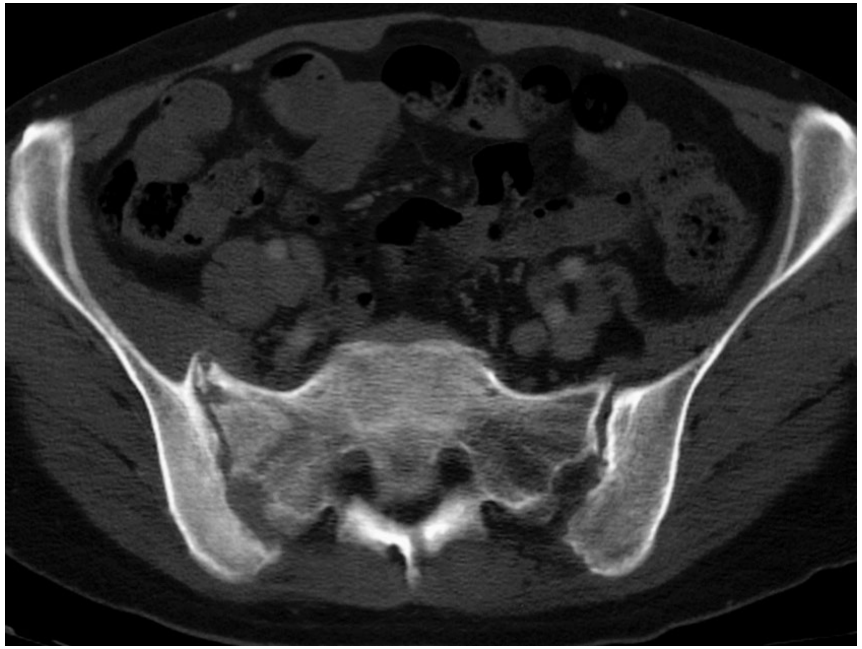
T1WI



STIR

長崎大学病院症例

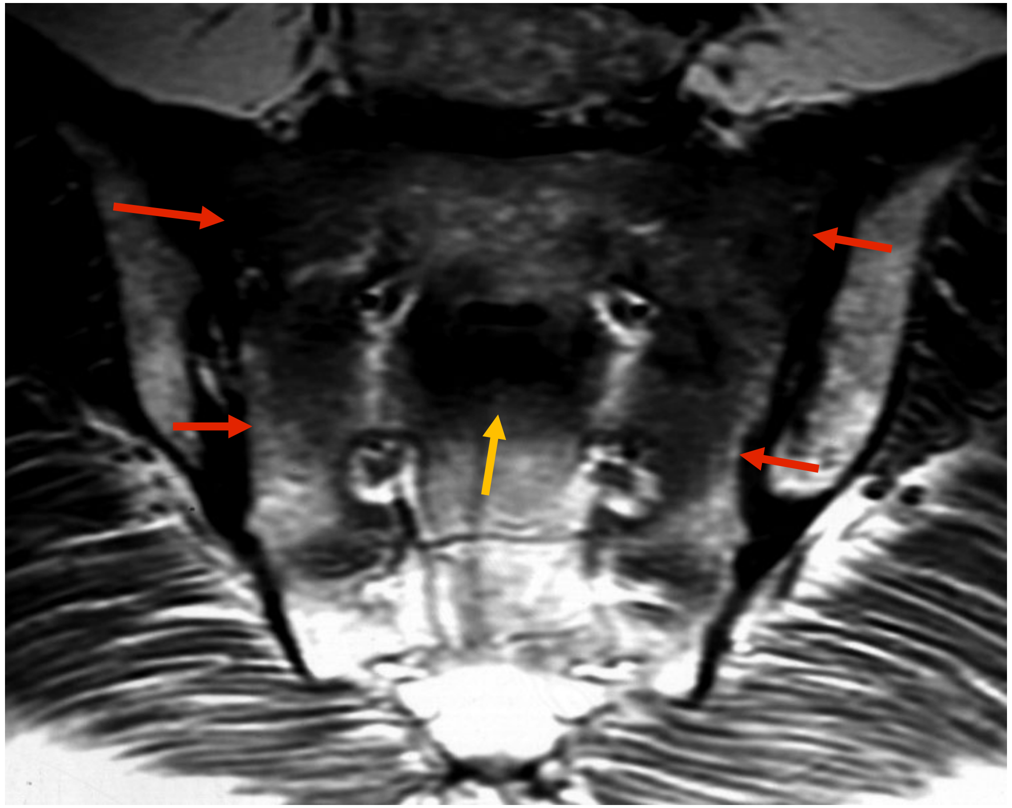
44F：化膿性関節炎



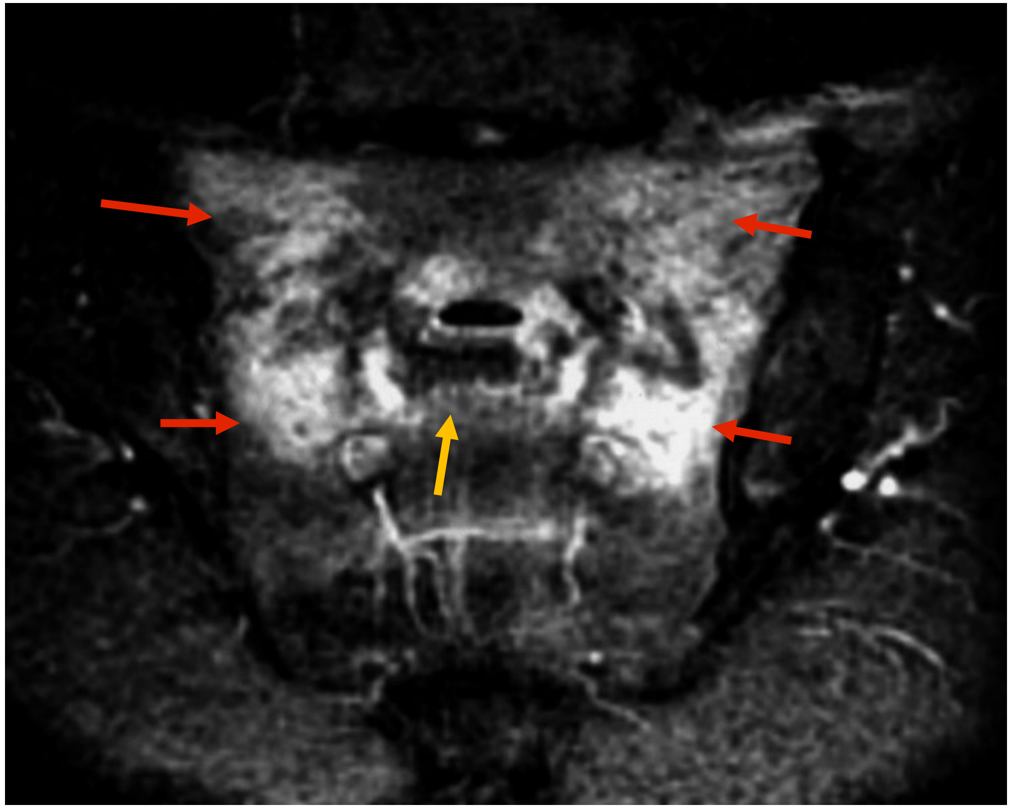
- 高度の炎症所見
- 急速に進行する骨破壊・膿瘍

長崎大学病院症例

68F：仙骨脆弱性骨折



T1WI



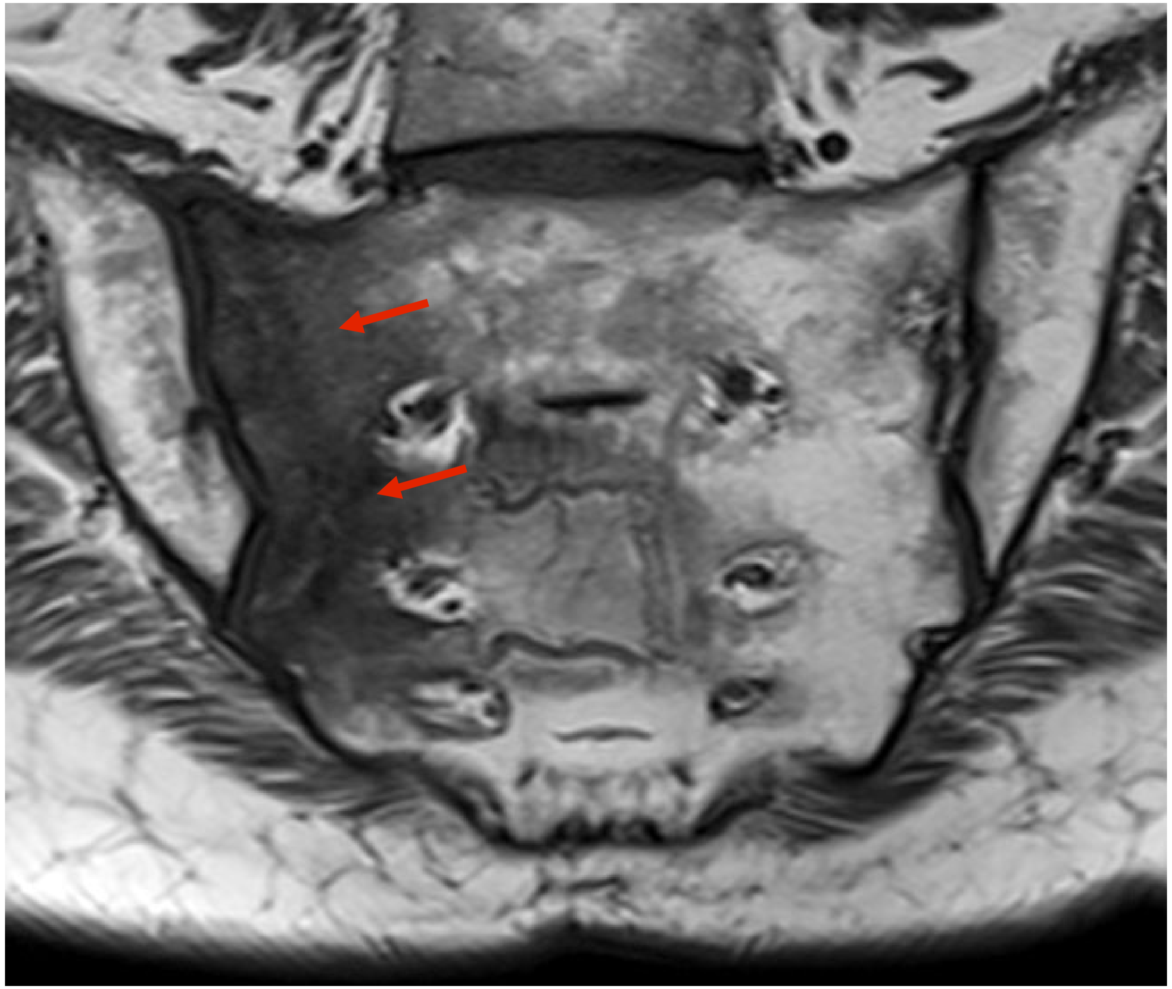
STIR

→ 仙骨両側を縦走する骨折
→ 仙骨S2･S3レベルを横走する骨折

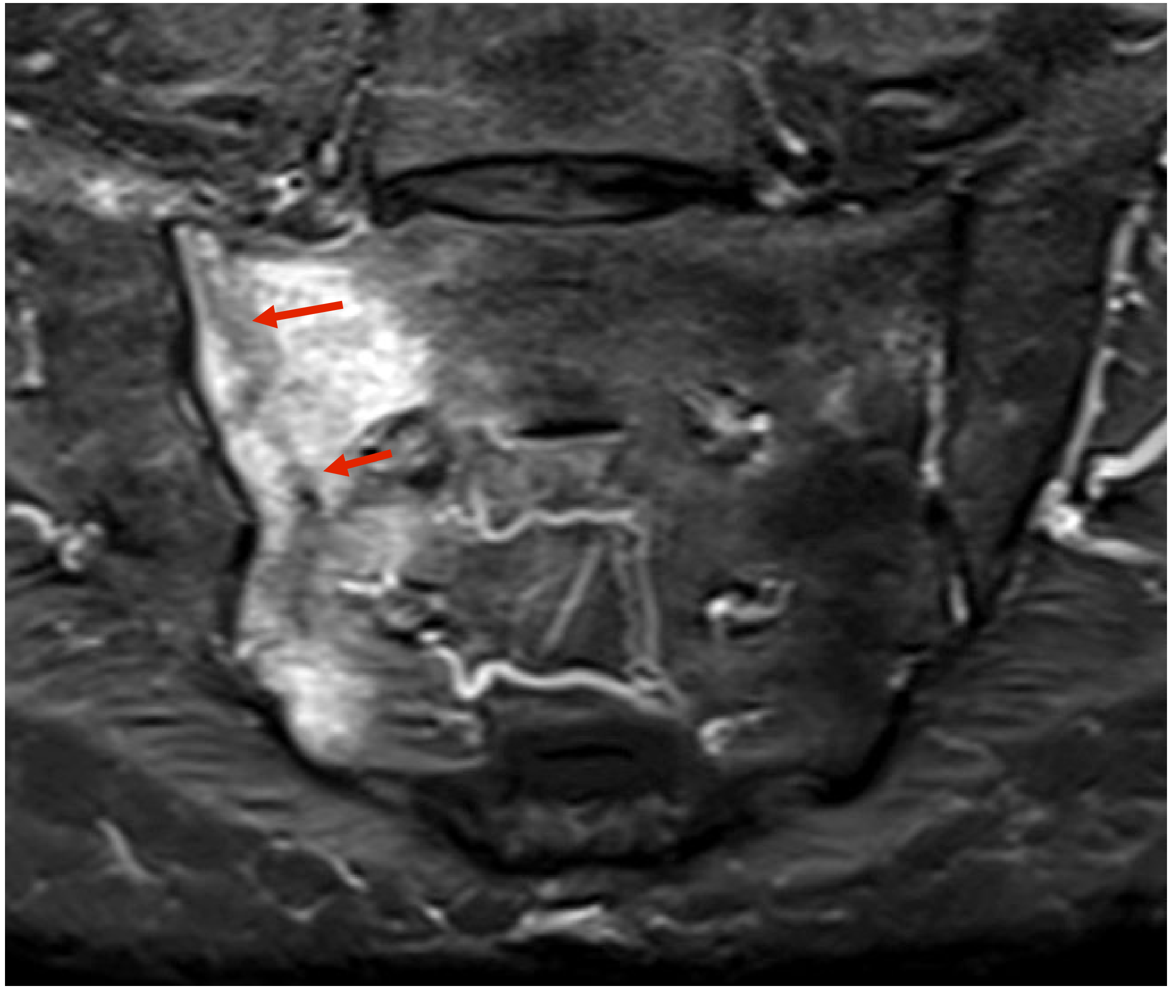
H型分布(Honda sign)

長崎大学病院症例

66F：仙骨脆弱性骨折



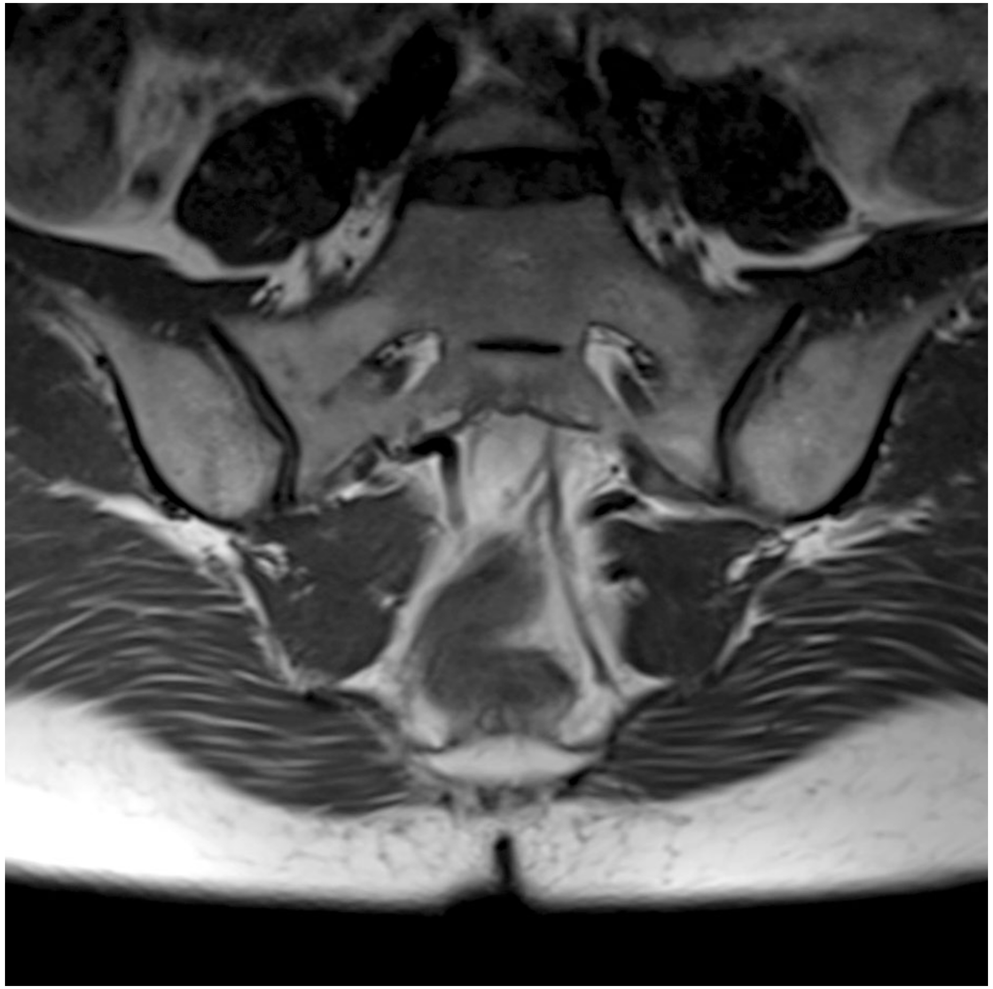
T1WI



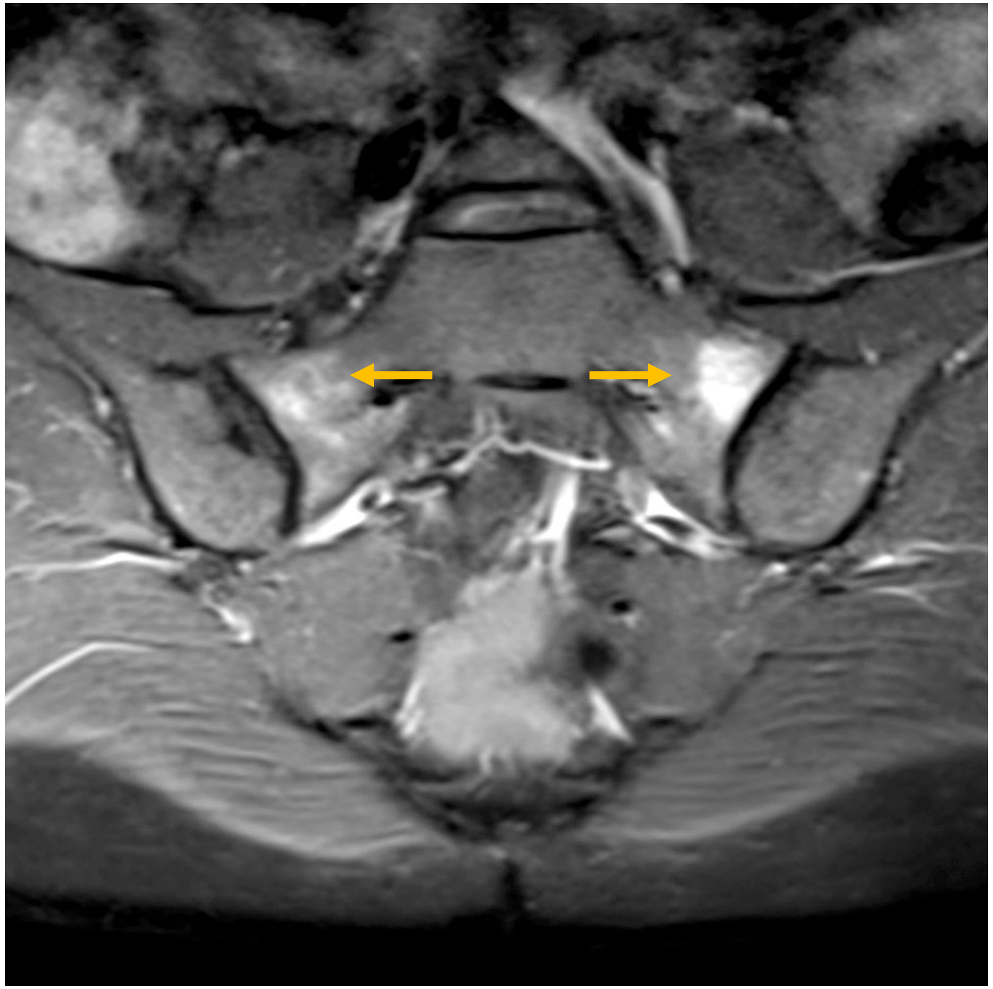
STIR

長崎大学病院症例

30F：ストレス性骨髄浮腫疑い



T1WI



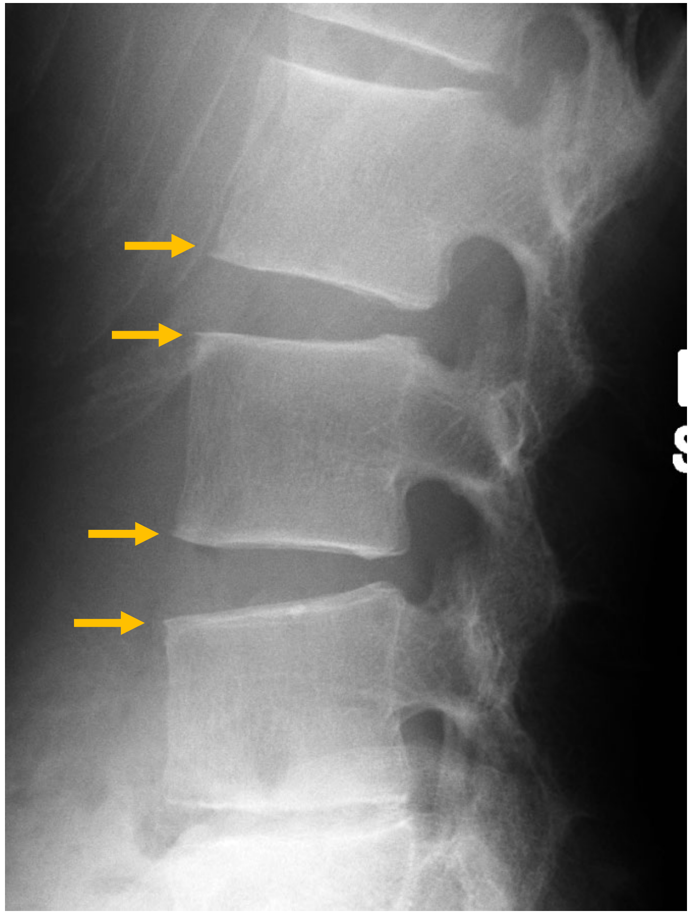
STIR

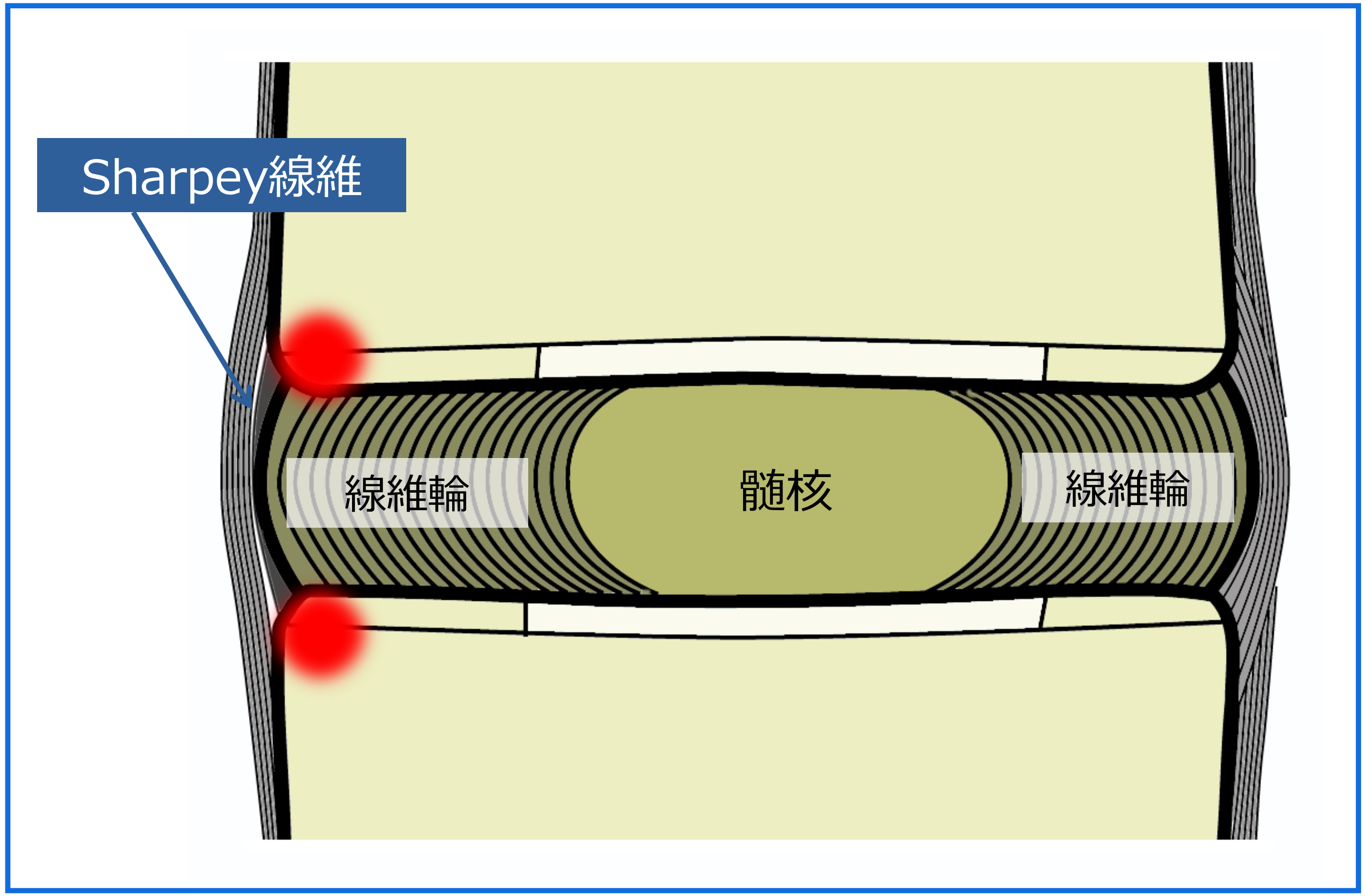
長崎大学病院症例

脊椎炎のX線所見

- 椎体前上縁・前下縁のerosion/骨硬化像(Romanus lesion/shiny corner sign)
- 椎体終板のerosion
- 椎体前面の直線化
- 椎体間の直線状骨棘(syndesmophyte)・線維輪石灰化(bamboo spine)
  - 乾癬では椎体から離れた骨棘(parasyndesmophyte)
- 椎間関節の骨性強直、棘間靭帯の骨化

37M：強直性脊椎炎





椎体前面の直線化(squaring)
Romanus lesion/shiny corner sign(→)

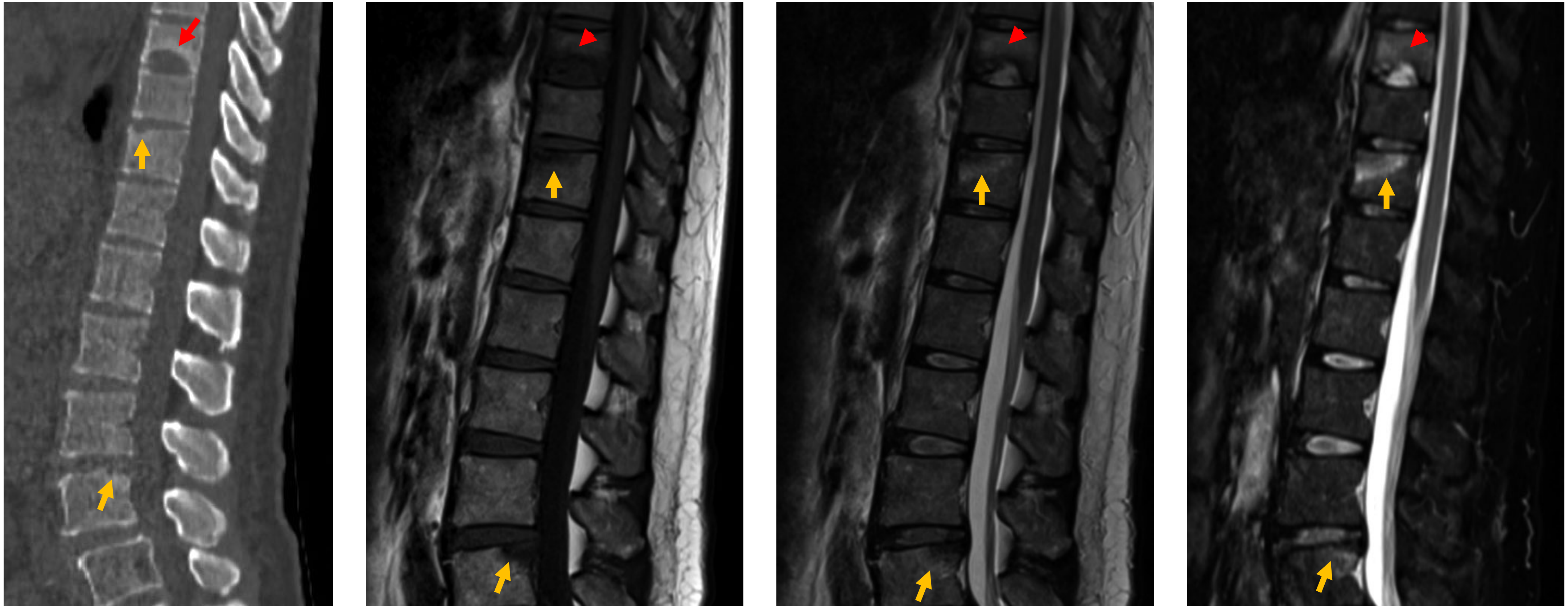
axial SpAの脊椎MRI

- T1強調像および脂肪抑制T2WI・STIR矢状断像で評価
- MR所見
  - 骨髄浮腫を伴う椎体コーナーのerosion：Corner bone erosion (COBE)
  - 椎体コーナー以外のerosion: non-corner bone erosion (NOBE)
  - 骨髄浮腫や骨硬化性変化，脂肪変性
  - 肋骨-脊椎関節，椎間関節，棘突起の炎症性変化
  - 骨性強直

- A consensus definition for MRI findings of the spine (ASAS/OMERACT) : Inflammation in three or more anterior or posterior vertebral corners on at least two consecutive sagittal slices should be regarded as highly suggestive of axSpA

Østergaard M, et al. J Rheumatol. Suppl. 2009; 84: 18–34

50歳代女性：乾癬性脊椎関節炎



T1WI　T2WI　STIR

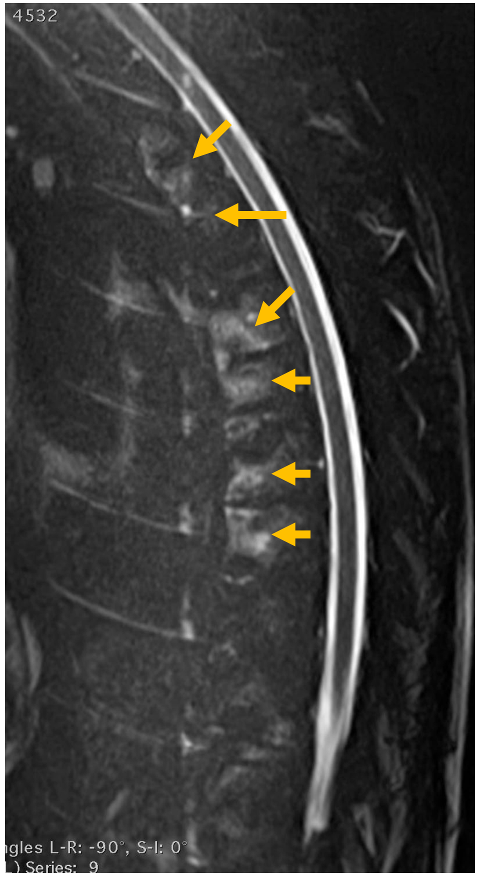
Corner bone erosion (COBE)
Non-corner bone erosion (NOBE)

長崎大学病院症例

61M：強直性脊椎炎

T1WI

T2WI

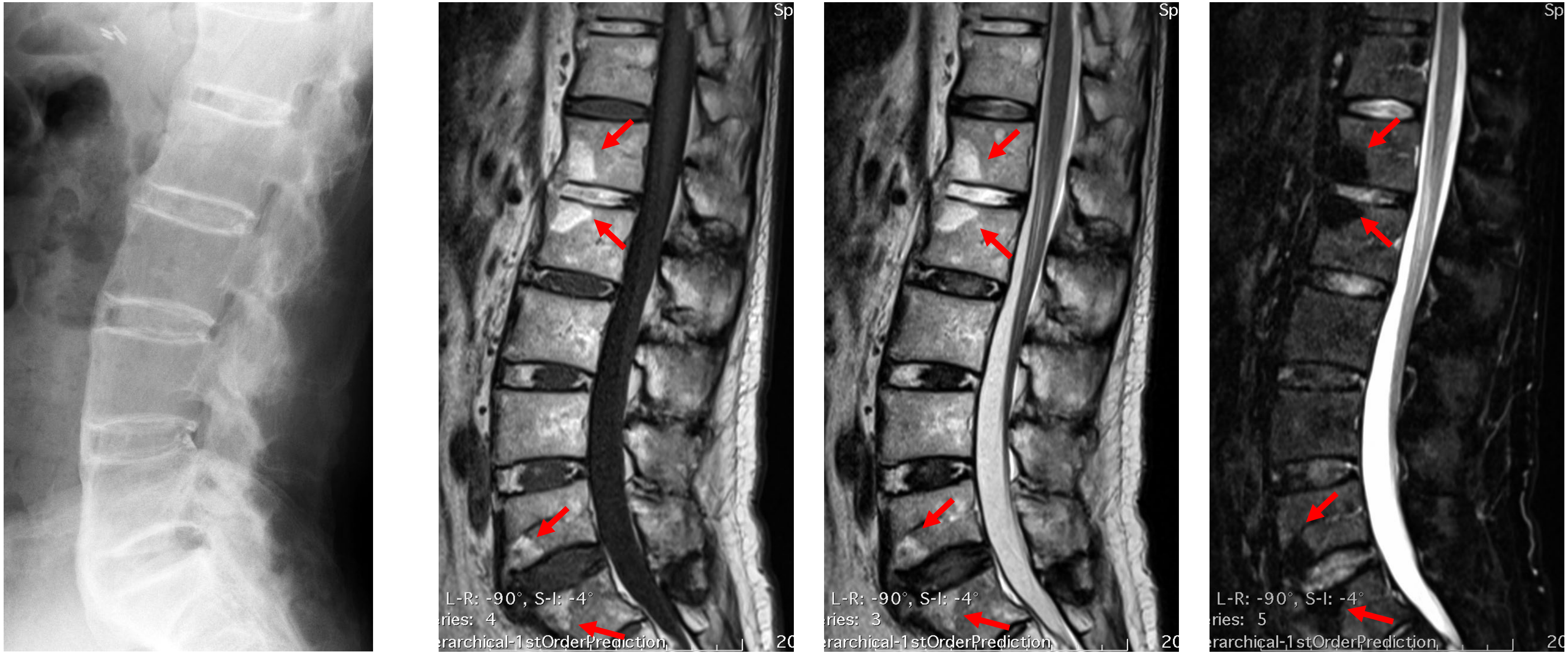


STIR

椎体コーナーの骨髄浮腫は比較的特異性が高い

長崎大学病院症例

40歳代男性：進行した強直性脊椎炎



T1WI　T2WI　STIR

椎体コーナーの骨髄脂肪変性

長崎大学病院症例

52F：乾癬性脊椎関節炎

T1WI

T2WI

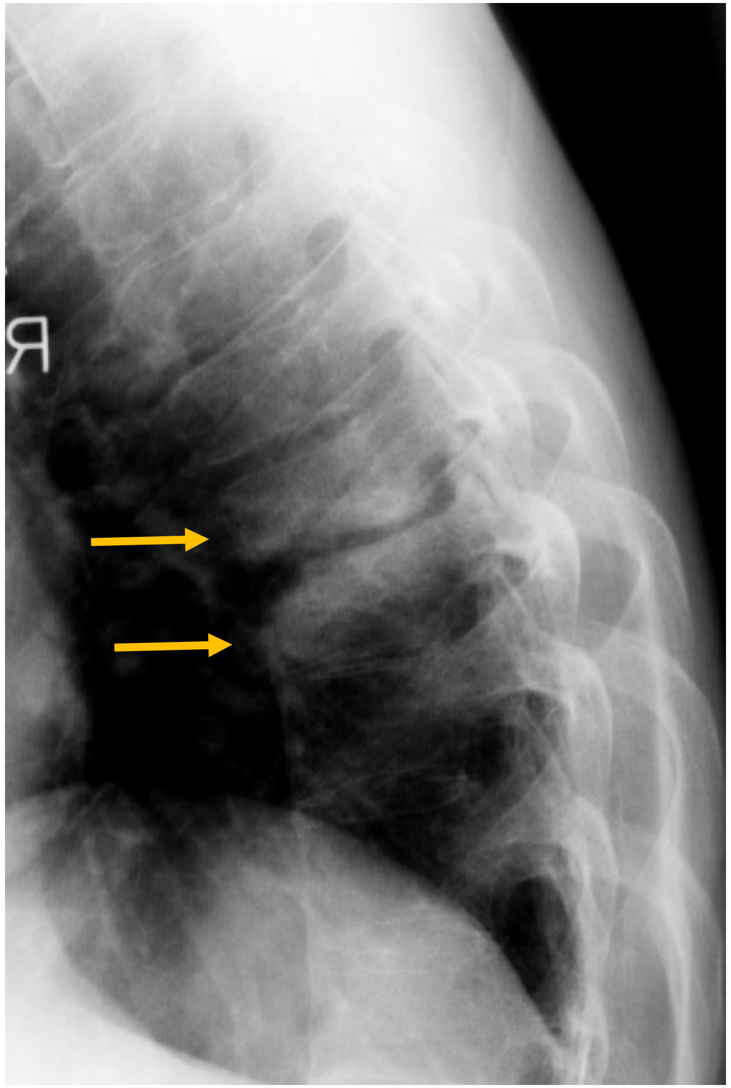
STIR

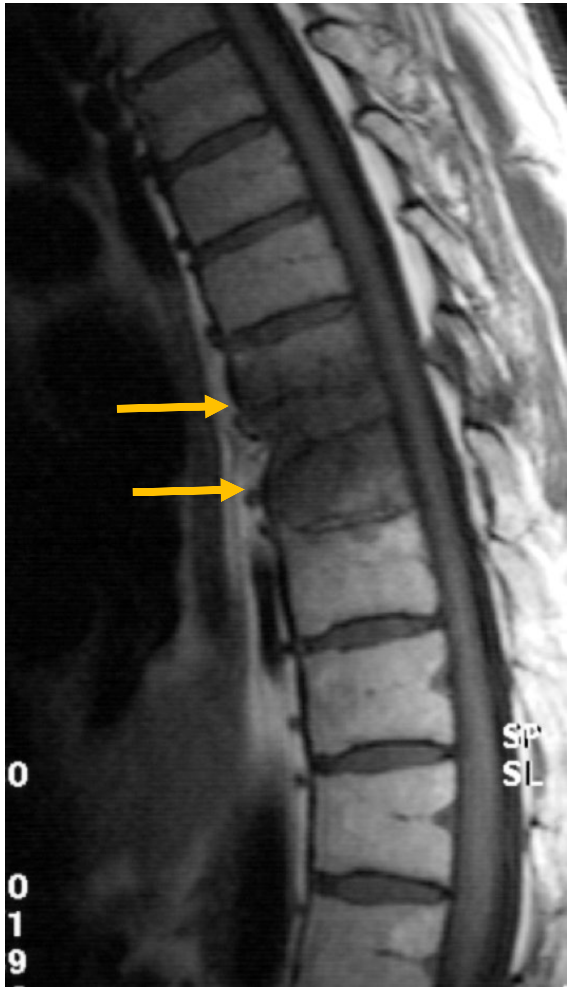
長崎大学病院症例

強直性脊椎炎に伴うAndersson病変

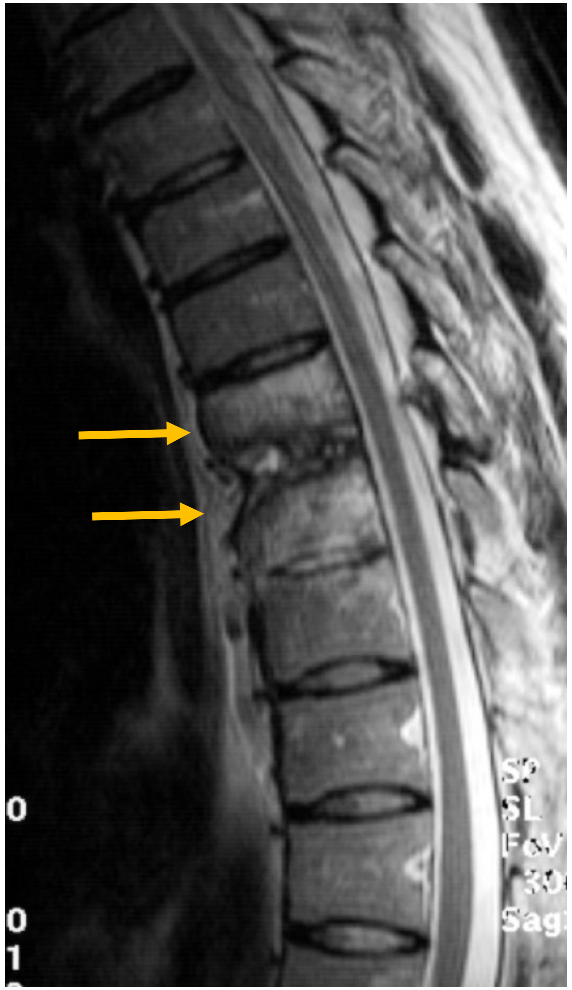
- 脊椎骨折(外傷性またはストレス骨折)に伴う偽関節もしくは椎体終板における炎症性変化
- 頑固な痛みをきたすことが多く、手術(固定術)が必要
- 椎体終板を主体とする骨破壊・周囲の骨硬化
- 後方要素に波及(化膿性脊椎炎との違い)

47M：強直性脊椎炎に伴うAndersson lesion



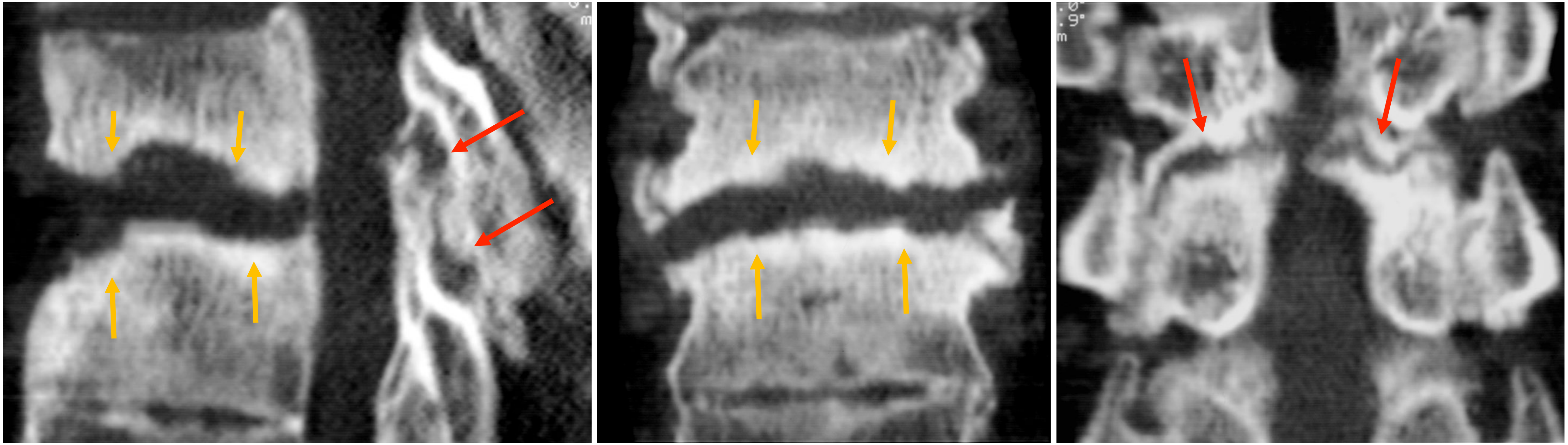


T1WI



T2WI

長崎大学病院症例



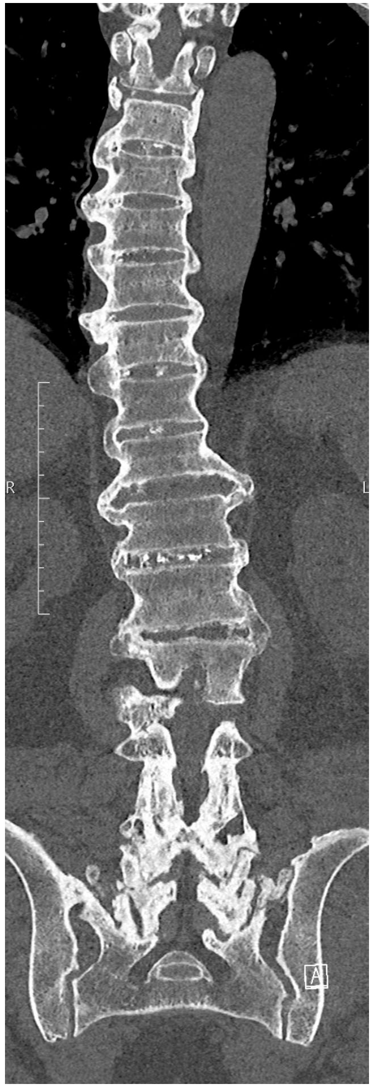
→ 椎体終板の広範な骨破壊と骨硬化
→ 後方要素への波及

長崎大学病院症例

脊椎炎の鑑別診断

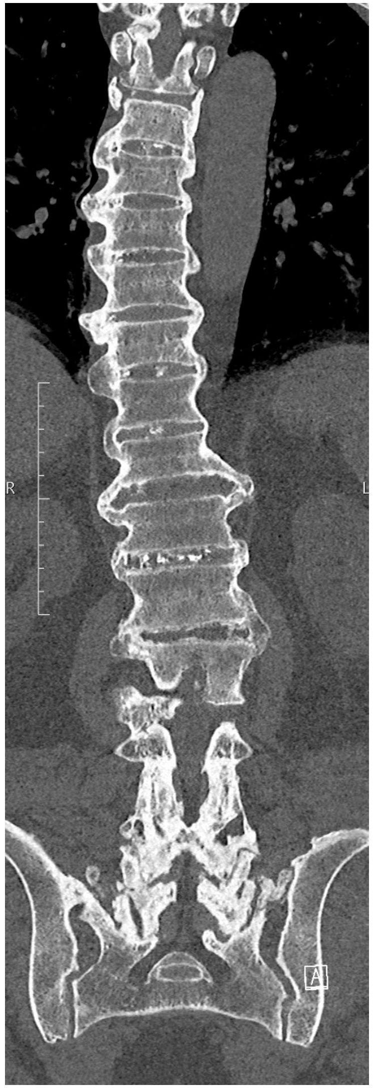
- 脊椎関節炎
- SAPHO症候群
- 感染性脊椎炎(化膿性・結核性など)
- Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis(DISH)
- 椎間板変性に伴う椎体終板の浮腫性変化(Modic Type I)

73M：腰背部痛　AS?



長崎大学病院症例

鑑別に重要な陽性所見と陰性所見



- 陽性
  - 椎間板の石灰化
  - 椎体周囲に連続する厚い骨化
- 陰性
  - syndesmophyte
  - 仙腸関節のerosionや骨性癒合

Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis（DISH）

- Synonyms
  - Ankylosing skeletal hyperostosis（強直性脊椎骨増殖症）
  - Forestier’s disease

- 定義（Resnick and Niwayama, 1976）
  - 4椎体（3椎間）以上に連続する脊椎周囲靱帯の骨化
  - 椎間板の変性は少なく，椎間の高さは比較的保たれる
  - 仙腸関節や椎間関節の強直なし（ASの除外）

T1WI　T2WI　STIR

靱帯の骨化のみで、椎体終板の変化に乏しい

長崎大学病院症例

77M : DISH or AS ?

長崎大学病院症例

77M : DISH or AS ?

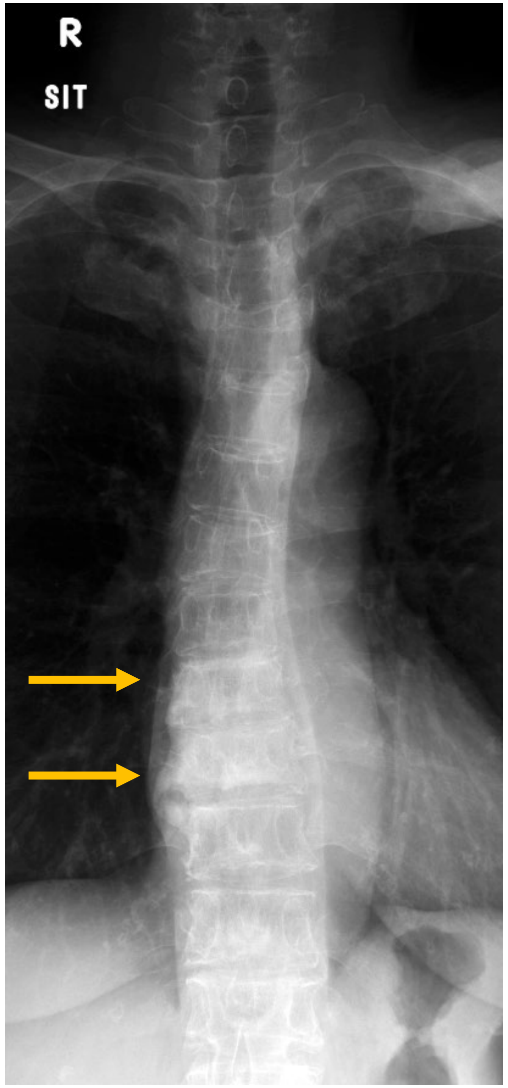
長崎大学病院症例

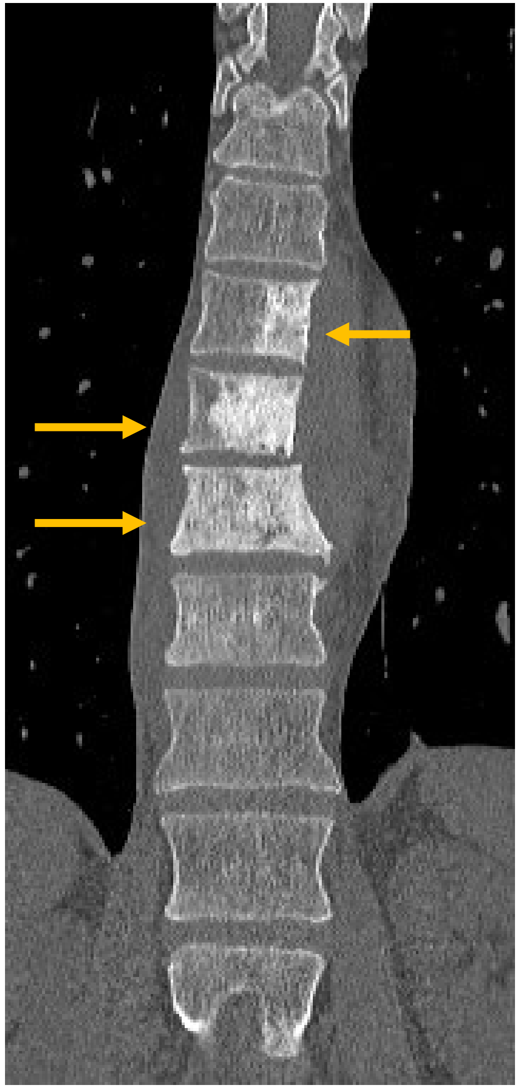
DISHとASの合併

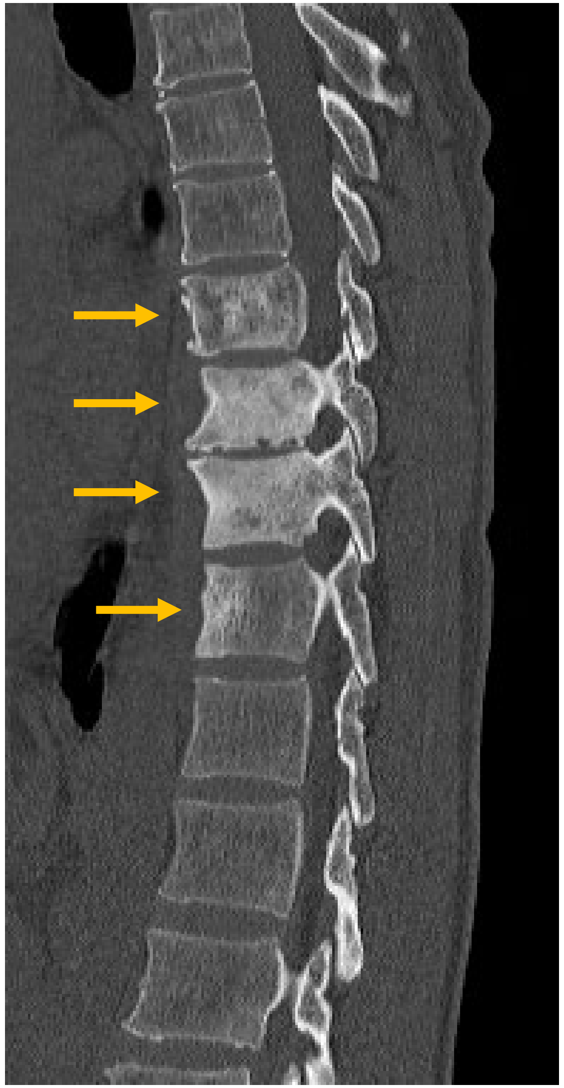
- 少なくとも20文献・39例の報告
- X線所見の頻度
  - 脊椎：AS 49%, DISH 100%
  - 仙腸関節：AS 82%, DISH 13%
- 両者の好発年齢は異なり、ASの患者が高齢化しDISHをきたすことはありうる
- ResnickのDISHの定義は見直しが必要

Kuperus JS, et al.Rheumatology (Oxford). 2018; 57: 2120-8

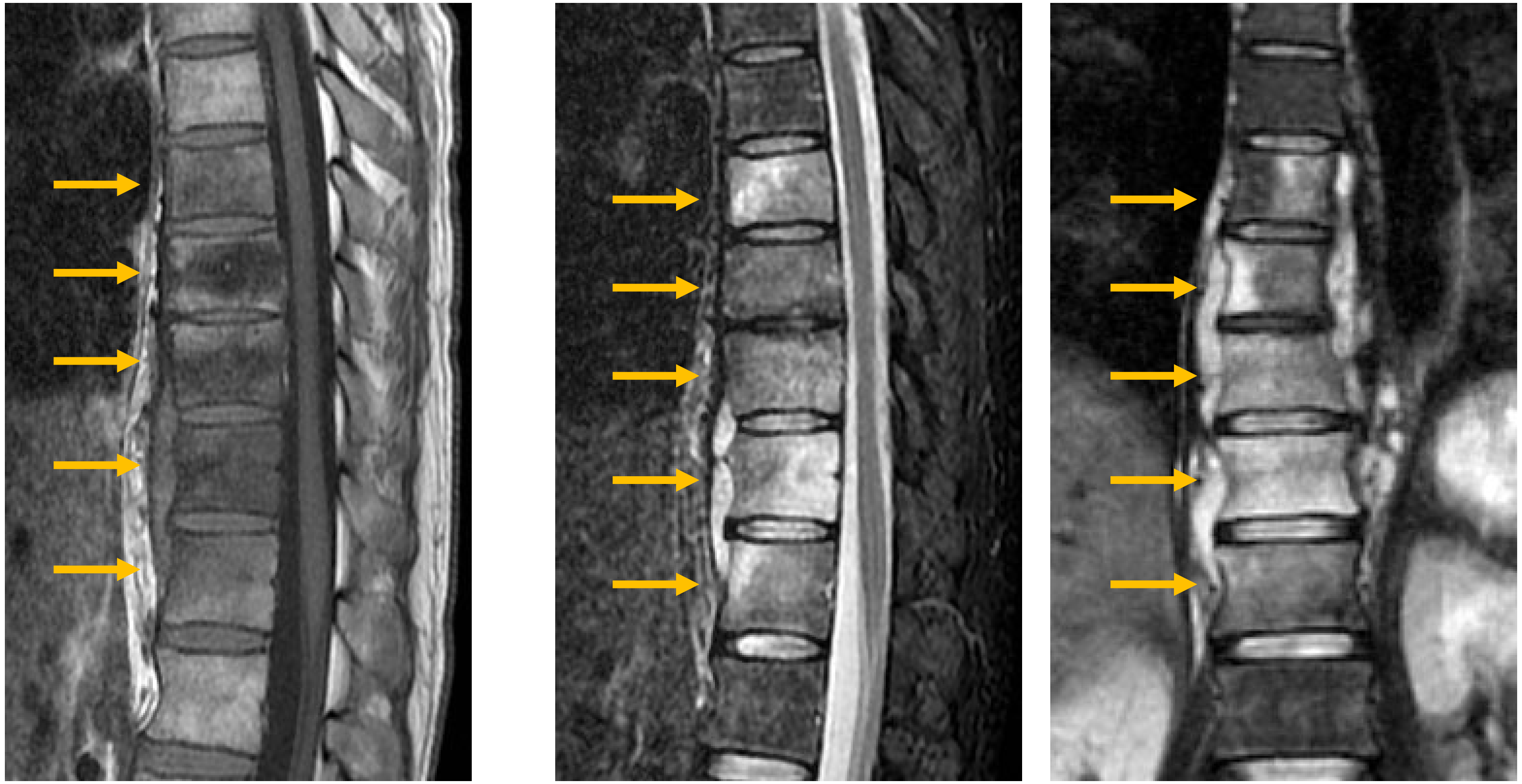
51M：SAPHO症候群







長崎大学病院症例



T1WI　　STIR

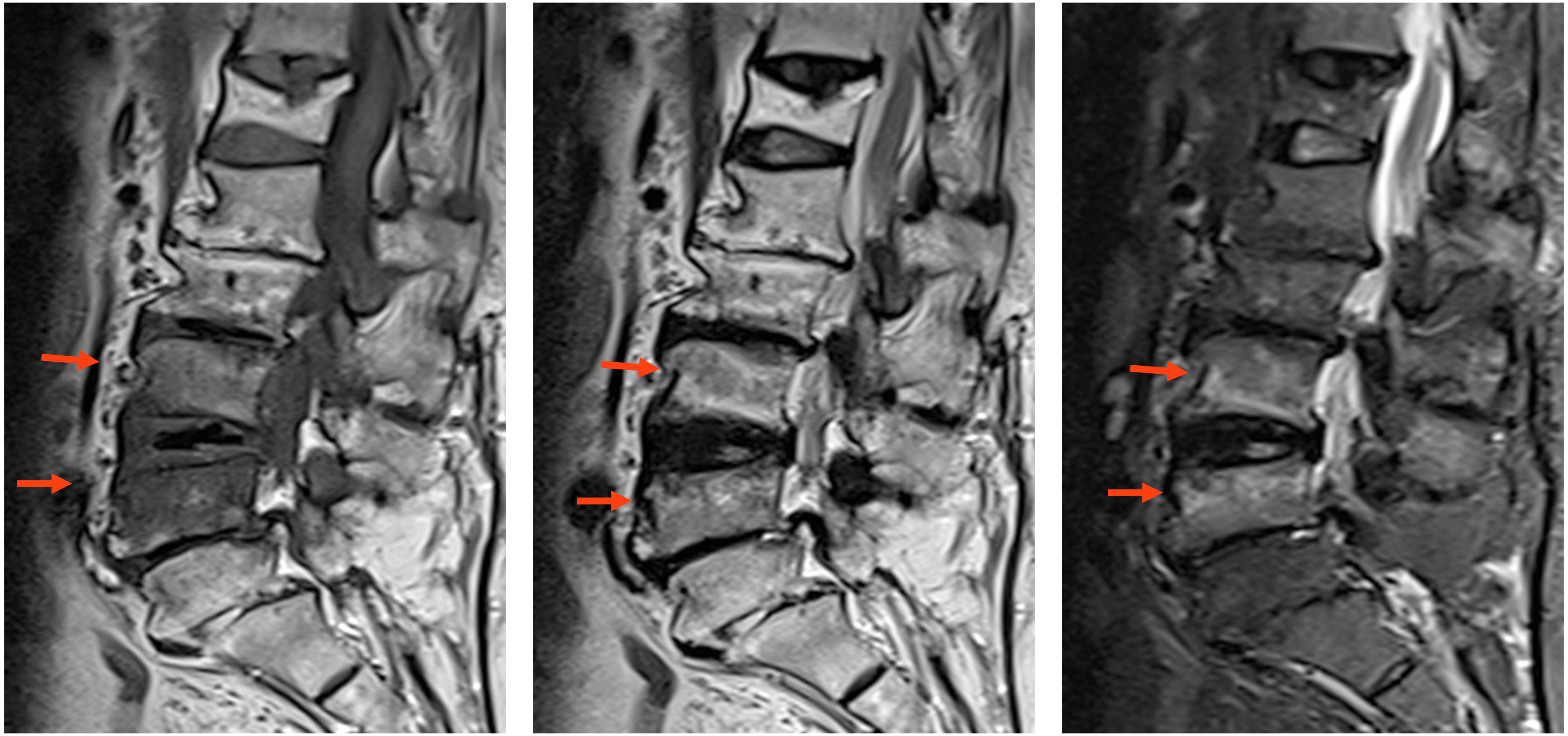
- 椎体の骨硬化性変化+炎症
- 連続した複数の椎体
- 全体に不均一な異常信号

長崎大学病院症例

椎間板変性に伴う椎体終板近傍の異常信号

- Modicの分類
  - Type 1：骨髄浮腫　T1WIで低信号、T2WIで高信号
  - Type 2：脂肪変性　T1･T2WIで高信号
  - Type 3：骨硬化や線維化　T1･T2WIで低信号
- 鑑別点
  - 椎間板変性を示す所見：椎間腔狭小化、T2強調像における椎間板の信号低下、椎間腔のガス
  - 椎体は骨棘が主体で、椎体終板のerosionや骨破壊なし

78F：慢性腰痛

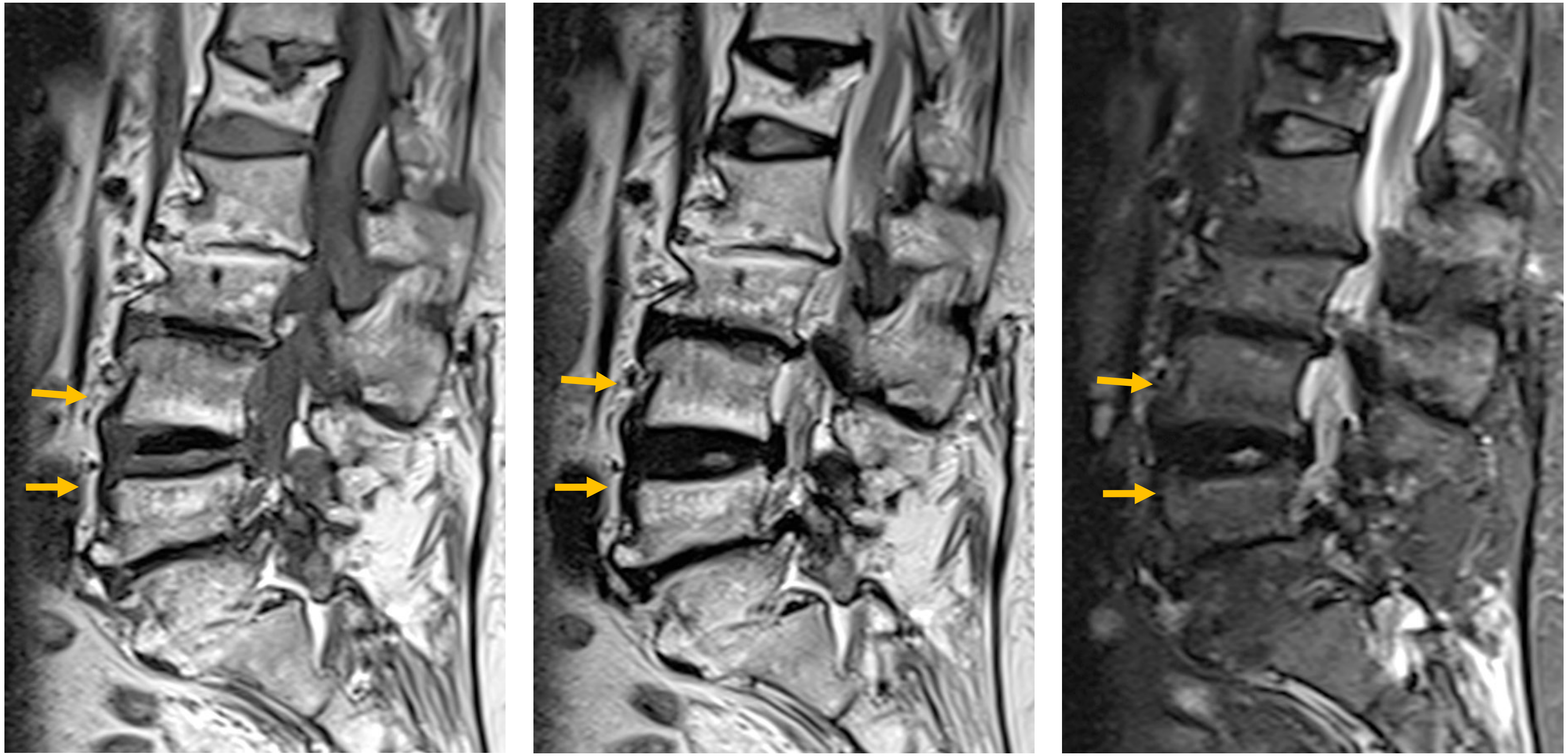


T1WI　　T2WI　　STIR

Modic type 1

長崎大学病院症例

約6ヶ月後



T1WI　T2WI　STIR

Modic type 2

長崎大学病院症例

スライド解説①

スライド1（p56） 最初に仙腸関節の解剖と正常の画像所見を解説します。

スライド2（p57） 仙腸関節のMRI撮像法は比較的単純で、少なくとも2方向の撮像面、つまり仙腸関節に垂直および平行な斜横断像と斜冠状断像、そして少なくとも2つの強調像、すなわちT1強調像、STIRまたは脂肪抑制T2強調像を撮像します。T1強調像は骨構造変化や骨髄脂肪変性を評価するのに有用です。STIRまたは脂肪抑制T2強調像はいずれも骨髄の脂肪信号を抑制して炎症や浮腫を高信号として描出することができます。造影MRIは滑膜炎の評価に有用ですが、通常は必要ありません。

スライド3（p58） 正常仙腸関節のMRI横断像です。腹側の滑膜関節は関節軟骨を反映してT1強調像で低信号、脂肪抑制T2強調像でやや高信号として認められます（赤→）。これに対して背側の靱帯結合は脂肪組織を反映してT1強調像で高信号を呈しています（黄→）。脂肪抑制T2強調像で脂肪は低信号となるはずですが、高信号が混在しているのは血管と思われます。

スライド4（p59） 腹側の滑膜関節のレベルの斜冠状断像で、関節裂隙は関節軟骨を反映した信号を呈しています（赤→）。関節近傍の骨髄の信号はやや不均一ですが、これは赤色髄の不均一な分布を反映しています。

スライド5（p60） 背側の靱帯結合の部位は、脂肪組織と血管が混在した信号パターンを呈しています。

スライド6（p61） 小児ではこの症例のように、軟骨下骨にしばしばT1強調像で低信号、脂肪抑制T2強調像で高信号の領域を認めます。これは軟骨下骨の豊富な赤色髄を反映した正常所見ですので、骨髄浮腫と誤らないように注意が必要です。

スライド7（p62） 仙腸関節の形態には種々の正常変異があることが知られており、MRIでは約1/3の症例に認められることが報告されています。これらの正常変異では骨髄浮腫を伴うことが多く、おそらく変異に伴うストレスを反映していると考えられます。

スライド8（p63） これはaccessory SI joint, 副仙腸関節と呼ばれる比較的頻度の高い正常変異です。右仙腸関節の靱帯結合の部分で関節裂隙が部分的に狭くなっています（赤→）。同部に限局性の骨髄浮腫を伴っていることもわかります。

スライド9（p64） MRIは早期仙腸関節炎の描出に有用で、ここに示すような所見、すなわち骨髄浮腫、滑膜炎、付着部炎、関節包炎、関節面のerosion、関節近傍の骨硬化、脂肪変性、骨性癒合がみられます。このうち、骨髄浮腫は活動性炎症を示す所見として特に重要です。これは骨髄の炎症を示す所見で、骨炎osteitisとも呼ばれています。

スライド解説②

スライド10（p65） 強直性脊椎炎の症例です。単純X線写真では仙腸関節の特に腸骨側にerosinと骨硬化像があり（黄→）、grade IIIすなわち明白な異常と考えられる所見です。

スライド11（p66） MRIでは骨髄浮腫がT1強調像で低信号、STIRで高信号域として認められます（赤→)。特に右側に強いことがわかります。

スライド12（p67） これも強直性脊椎炎の症例です。左仙腸関節の下部にわずかなerosionがあり（黄→）、grade II ごく軽度の異常と考えられます（文字）。

スライド13（p68） この症例のMRIでは仙腸関節の下部に骨髄浮腫が明らかです（赤→）。このように仙腸関節炎の早期病変は仙腸関節下部に好発することが知られています。

スライド14（p69） 左仙腸関節に明らかなerosionと骨硬化像を認める症例で（黄→）、grade IIIと考えられます。

スライド15（p70） この症例では左仙腸関節の滑膜関節の部位に骨髄浮腫がみられますが（赤→）、背側の靱帯結合の部位にも骨髄浮腫を認めます（黄→）。

スライド16（p71） 横断像でも滑膜関節と靱帯結合部の両者に骨髄浮腫を認めます。靱帯結合部の骨髄浮腫は文献上約半数にみられることが報告されており、おそらく付着部炎を反映した所見と考えられています。

スライド17（p72） 生物学的製剤の奏功例における治療前後の変化です。治療前には右仙腸関節近傍に骨髄浮腫が認められますが（赤→）、治療後には消失し、同部にSTIRで低信号域が出現しています（黄→）。骨髄の脂肪化を示す所見で、炎症の沈静化を反映していると考えられます。

スライド18（p73） 強直性脊椎炎に伴う仙腸関節の骨性強直の症例です。

スライド19（p74） この症例では関節裂隙は骨化をきたし、関節近傍の骨髄に脂肪化を示すT1強調像で高信号、STIRで低信号が示す領域を認めます（黄→）。骨髄浮腫はなく、活動性炎症はほとんどないと判断されます。

スライド20（p75） 仙腸関節炎と鑑別診断としてはここに挙げるものがあります。骨髄浮腫はSpAに特異的所見ではなく、これらとの鑑別が必要です。

スライド21（p76） この症例は腰痛があって仙腸関節のMRIを行っています。仙腸関節近傍には骨髄浮腫がみられ、非特異的な仙腸関節炎の所見です。

スライド解説③

スライド22（p77） 本例の単純X線写真では仙腸関節近傍と腰椎L3右上面に骨硬化性変化があり（黄→）、腰椎の椎体終板にerosionを認めます。骨シンチでは仙腸関節と腰椎に集積があり、これに加えて両側の胸鎖関節と第1肋軟骨を主体に集積がみられます（黄○）。いわゆる牛の頭(bull’s head）と呼ばれる特徴的な所見です。

スライド23（p78） これはSAPHO症候群の典型例です。掌蹠膿疱症や重症座瘡に伴う骨関節の炎症性疾患で、本症のように病変が前胸壁（胸鎖関節から上部肋骨）に好発することが特徴ですが、この他に脊椎炎、四肢の関節炎そして仙腸関節をしばしば合併します。単純 X 線写真では骨硬化性変化をきたすことが多く、関節近傍や椎体終板のerosion、強直性脊椎炎と類似した脊椎周囲の骨化がしばしば見られます。

スライド24（p79） これもSAPHO症候群の症例で、仙骨に後半な骨硬化があり、仙腸関節にerosionを認めます(黄→)

スライド25（p80） MRIでは仙骨の骨硬化性変化と炎症、仙腸関節炎を示す異常信号がありますが、これらの所見だけで診断に到達することは困難です。

スライド26（p81） 骨シンチでは仙骨と脊椎に異常集積がありますが、最も特徴的なのは先にも述べた前胸壁の集積像（bull’s head sign）です。

スライド27（p82） 単純X線写真とCTでは、鎖骨近位部を主体に著明な骨硬化像と肥大、胸鎖関節のerosion、第1肋軟骨の骨化などがみられ、SAPHO症候群の典型像です。病変の分布に加え、骨硬化像や軟部組織の骨化などがみられることが特徴です.

スライド28（p83） 仙腸関節の変形性関節症はしばしば遭遇する病態で、軟骨下骨の骨硬化、関節前面の骨棘・骨架橋形成がみられ、関節腔にしばしばガスを認めます。多くは単純X線写真で診断が可能ですが、MRIでしばしば骨髄浮腫を認めることがあり、仙腸関節炎との区別が必要となります。

スライド29（p84） この症例では左仙腸関節近傍の仙骨側に軽度の骨髄浮腫を認めます（黄→）。MRIだけで鑑別は難しく、単純X線写真やCTで骨形態の変化を把握することが重要です。

スライド30（p85） 骨硬化性腸骨炎は複数回の出産経験のある女性に多く、ほとんどは症状がなく、X線写真で偶然発見されることが多いことで知られています。仙腸関節の腸骨側を主体に三角形の骨硬化像を認めることが特徴です。

スライド31（p86） MRIでは骨硬化性変化を反映した低信号域がみられますが（黄→）、骨髄浮腫はほとんどありません。

スライド32（p87） 仙腸関節は化膿性関節炎をはじめとする感染の好発部位でもあります。化膿性関節炎は臨床的に高度の炎症所見を認めることが特徴で、画像上も骨髄浮腫だけでなく、急速に進行する骨破壊や膿瘍を伴うことが特徴です。

スライド解説④

スライド33（p88） 仙骨脆弱性骨折は骨粗鬆症に伴う骨折のひとつで、外傷の既往がなく発生する腰痛の原因として重要です。骨折は骨折線を示す線状低信号と骨髄浮腫が特徴で、この症例のように、仙骨両側を縦走する骨折（赤→）と、S2またはS3レベルを横走する骨折がみられ（黄→）、典型的にはH型の分布を示します。これは、Honda signと呼ばれています。

スライド34（p89） このように仙骨の片側だけに起こることもありますが、いずれにしても、骨折線を示す線状低信号がみられ、その周囲に骨髄浮腫を認めることが特徴です。

スライド35（p90） 若年者では、仙腸関節にもこのような原因不明の骨髄浮腫を認めることがありますが（黄→）、臨床的意義は明らかでなく、自然消退するものがほとんどです。おそらくストレスに伴う二次性変化と考えられていますが、明確な原因は明らかでありません。臨床所見を参考にすることが重要で、画像だけで仙腸関節炎を否定することは困難です。

スライド36（p91） 脊椎炎のX線所見としては、椎体前上縁・前下縁のerosionや骨硬化像、椎体終板のerosion、椎体前面の直線化、椎体辺縁間の直線状骨棘(syndesmophyte)、椎間板線維輪石灰化(bamboo spine)、椎間関節の骨性強直、棘間靭帯の骨化などがみられます。

スライド37（p92） この症例では強直性脊椎炎における比較的早期の異常所見がみられ、椎体前面の直線化(squarering）、椎体前上縁・前下縁のerosion-Romanus lesion と骨硬化像-shiny corner signを認めます（黄→）。これらの変化は椎間板線維輪の最も辺縁に相当するSharpey fiber付着部における付着部炎を反映していると考えられています）（赤→）。この部位にはMRIでも異常信号がみられ、比較的特異度の高い所見です。

スライド38（p93） Axial SpAの脊椎MRIは，T1強調像および脂肪抑制T2WI・STIR矢状断像で評価され、以下に示すような所見を認めます。ASAS/OMERACT MRI working groupはaxial SpA.を強く示唆するMRI所見として、矢状断において３箇所以上に連続する椎体コーナーの炎症性変化を挙げています。

スライド39（p94） 乾癬性脊椎関節炎の症例です。CTで椎体終板のerosionを認めます。赤の→はNon-corner bone erosion（NOBE)、黄色の→はCorner bone erosion (COBE)に相当し、MRIではこれらのerosionの近傍に骨髄浮腫を認めます。

スライド40（p95） この症例では椎体コーナーを主体に異常信号があり、特にSTIRで骨髄浮腫を認めます（黄→）。Romanus lesionに相当する所見で、比較的特異度が高いとされています。

スライド41（p96） 単純X線写真で進行した強直性脊椎炎を示すsyndesmophyteを認めます。 MRIでは椎体コーナーの骨髄脂肪変性（T1/T2WIで高信号、STIRで低信号）が見られます。

スライド解説⑤

スライド42（p97） 乾癬性脊椎関節炎の症例です。CTで椎体終板のerosionを認めます。MRIではこれらのerosionの近傍に骨髄浮腫を認めます。

スライド43（p98） Andersson lesionは強直性脊椎炎に合併した外傷性またはストレス骨折に伴う偽関節、もしくは椎体終板における炎症を反映した病変と考えられており、進行期の強直性脊椎炎における合併症のひとつとして重要です。頑固な背部痛・腰痛をきたし、多くは椎体固定などの外科的処置が必要となります。画像上は椎体終板を主体とする骨破壊とその周囲の骨硬化がみられ、しばしば骨破壊や骨折が後方要素に波及することが特徴です。これは、化膿性脊椎炎との鑑別点として重要です。

スライド44（p99） この症例では隣接する2椎体の椎体終板に高度の骨破壊がみられ、その近傍に骨硬化像を認めます（黄→）。MRIでは椎体終板の骨破壊像に加え、椎体骨髄に浮腫性変化を認めます。Andersson lesionの所見です。

スライド45（p100） CTは骨変化を把握するのに有用で、椎体終板の広範な骨破壊に加え（黄→）、椎弓・椎間関節といった後方要素に骨破壊または骨折が波及していることがわかります（赤→）。

スライド46（p101） 脊椎炎の鑑別診断としては、SpAのほか、SAPHO症候群、感染性脊椎炎(化膿性・結核性など）、Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH)、椎間板変性に伴う椎体終板の浮腫性変化（Modic Type I)などが挙げられます。

スライド47（p102） 脊椎関節炎との鑑別で問題になることが多い疾患です。さてこれは強直性脊椎炎としていかがでしょうか。

スライド48（p103） 鑑別に重要な項目を陽性所見と陰性所見に分けてみます。陽性所見として重要なのは、椎間板の石灰化と椎体周囲に連続する厚い骨化です。この骨化は強直性脊椎炎で認められる薄い直線状の骨化(syndesmophyte)とは異なっています。また仙腸関節のerosionや骨性癒合はなく、これも強直性脊椎炎として典型的でありません。

スライド49（p104） この症例はDiffuse idiopathic hyperostosis（DISH）です。同じ病態を表すものとして、Ankylosing skeletal hyperostosis（強直性脊椎骨増殖症）とか、Forestier’s diseaseという呼称も使われます。1976年にResnickらが提唱した疾患概念で、その定義として、４椎体（または3椎間）以上に連続する脊椎周囲靱帯の骨化、椎間板の変性は少なく，椎間の高さは比較的保たれること、仙腸関節や椎間関節の骨性癒合がないこととされています。特に仙腸関節の変化がないことは強直性脊椎炎を除外する上で重要な所見と考えられています。

スライド50（p105） この症例のMRIでは椎体前面に厚い骨化がみられ、前縦靱帯の骨化を示す所見です。椎間板はT1強調像、T2強調像で高信号を呈している部分がみられ、骨化に伴う脂肪髄を示しています。脊椎関節炎でみられるような椎体終板のerosionや骨髄浮腫はみられません。

スライド解説⑥

スライド51（p106） さて、これはDISHでしょうか、強直性脊椎炎でしょうか。椎体周囲に連続する厚い不均一な骨化はDISHとして典型的な所見です。しかし、仙腸関節は完全に骨性癒合をきたしており、進行した強直性脊椎炎の可能性があります。

スライド52（p107） CTでも同様の所見で、脊椎はDISHの所見ですが、仙腸関節における骨性強直はむしろ強直性脊椎炎を示す所見です。

スライド53（p108） この症例のようにDISHと強直性脊椎炎が合併していると考えられる症例があり、少なくとも20文献、39症例が報告されています。DISHのもともとの定義は強直性脊椎炎を否定することになっており、定義上は両者の合併はありえないことになります。しかし、両者の好発年齢は異なっており、強直性脊椎炎の患者が高齢化し、DISHをきたすことはありうると考えられます。このような点からも、ResnickらによるDISHの定義は見直しが必要と考えられています。

スライド54（p109） 仙腸関節炎の鑑別にも挙げたSAPHO症候群です。SAPHO症候群における脊椎病変もSpAとの区別が必要です。特徴としては椎体の骨硬化が強いことで（黄→）、周囲軟部組織への炎症波及もしばしば認められます。

スライド55（p110） MRIでは椎体の炎症の広がりがよくわかります（黄→）。このように連続した椎体に病変がみられ、骨硬化像と炎症を反映した全体に不均一な異常信号を呈することが特徴です。

スライド56（p111） 特に腰椎における椎間板変性では椎体終板近傍の骨髄に種々の異常信号がしばしばみられます。Modicによるtype1～3の分類がよく用いられており、type 1は骨髄浮腫 T1WIで低信号、T2WIで高信号、type2は脂肪変性 T1･T2WIともに高信号、type3が骨硬化や線維化を示すT1･T2WIで低信号に分けられます。type 1は痛みを伴っている頻度が高く、経過観察でtype1から3へ移行する傾向があります。特にtype 1SはSpAにおける椎体終板近傍の炎症性変化との区別が必要です。鑑別点としては、椎間板変性を示す所見、すなわち椎間腔狭小化、T2強調像における椎間板の信号低下や椎間腔のガス像がみられること、椎体は骨棘が目立ち、椎体終板のerosionや骨破壊がないことです。

スライド57（p112） 慢性腰痛のある症例です。L4/L5椎体終板を主体にT1WI/ STIRで高信号を示す、骨髄浮腫がみられます（赤→）。椎間板には変性を示す信号低下がみられ、椎間板内のガスを示す無信号域を認めます。椎体には骨棘がありますが、椎体終板のerosionや骨破壊は認めません。Modic type 1の椎体信号変化と考えられます。

スライド58（p113） 約6ヶ月の経過で、この異常信号は消失し、同部にはT1/T2強調像で高信号、STIRで低信号を示す領域が出現しています（黄→）。Modic type 2の所見です。

脊椎関節炎に関するセルフトレーニング講演会
2023年1月31日（火）開催

脊椎関節炎の注意点と IL-17阻害薬の適正使用について

高知大学医学部附属病院 内分泌代謝･腎臓膠原病内科／リウマチセンター
谷口 義典 先生

【COI開示】
協和キリン株式会社：治験、講演料　ノバルティスファーマ株式会社：治験、講演料　アッヴィ合同会社：治験、講演料、研究費
日本イーライリリー株式会社：治験、講演料、研究費　ユーシービージャパン株式会社：治験、講演料　エーザイ株式会社：講演料
田辺三菱製薬株式会社：講演料　武田薬品工業株式会社：講演料　中外製薬株式会社：講演料

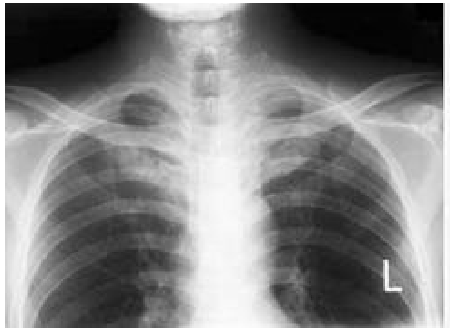
３．　SAPHO（Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis）症候群は、脊椎関節炎の範疇には分類されていない。

○　正解率 52.3%

脊椎関節炎学会診療の手引き 2020.P.2-3.　SAPHO 症候群が seronegative spondyloarthropathy（SNSA）の概念のなかの１疾患として受け入れられることや SpA の分類基準に合致することはない（Rheumatol 2000;39:360-368 より）。このように SAPHO 症候群が脊椎関節炎(SpA)の範疇に含まれるという国際的なエビデンスやそのような提唱すらない。日本では SAPHO が SpA の範疇に含まれると言う誤った誤解や正式な文書に記載がある。この理由のために SAPHO 症候群（掌蹠膿疱症性骨関節炎）が AS と誤診されることが非常に多く、その異同をきちんと把握・理解することがきわめて重要である。発症年齢が 50 歳以上の女性で、HLA-B27 保有しない症例は特に注意を要する。

SAPHO症候群 とは？





SAPHO syndrome has both bone and cutaneous manifestations

S—Synovitis（90% of patients）:Oligo asymmetric（Large > small joints), axial（sternal), and sacroiliac joints（unilateral)

A—Acne（18%）: cystic acne conglobata, acne fulminans

P—Pustulosis（66%）: pustular psoriasis, palmoplantar pustulosis, or hidradenitis suppurativa

H—Hyperostosis: especially of anterior chest wall with sternocostoclavicular hyperostosis

O—Osteitis: symphysis pubis,sacroiliitis（33%）, spondylodiscitis, anterior chest wall, vertebral sclerosis more than long bones

Chamot AM, et al. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987; 54: 187-96
Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988; 6: 109-12

＜症例＞ 60歳代女性

50歳時に掌蹠膿疱症と診断。
前胸部痛や腰背部痛出現。
→近医で対症療法

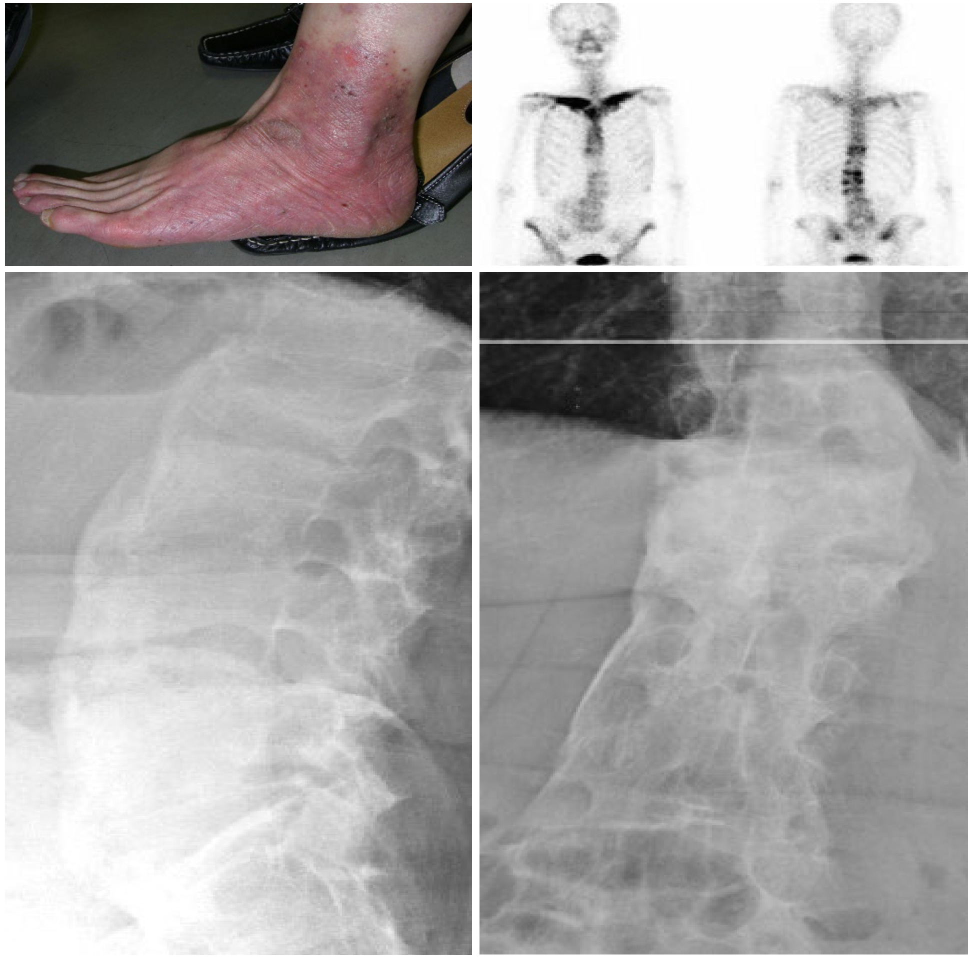
58歳より背部痛が悪化。
MTX＋CyAで加療。

CRP: 0.6～1.7mg/dl

60歳よりTNFi導入

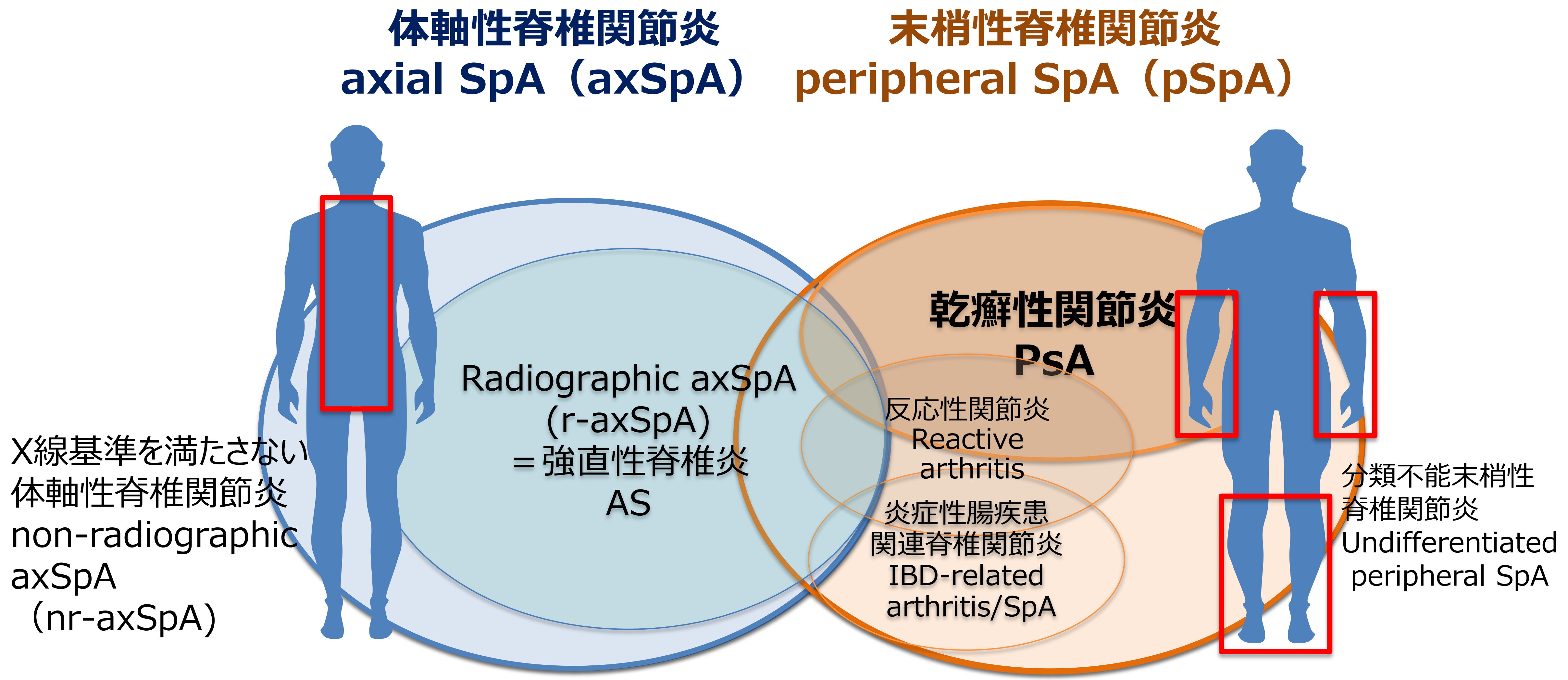
（保険適応外含む）

掌蹠膿疱症性骨関節炎



（自験例）

脊椎関節炎(Spondyloarthritis: SpA)というグループの分類



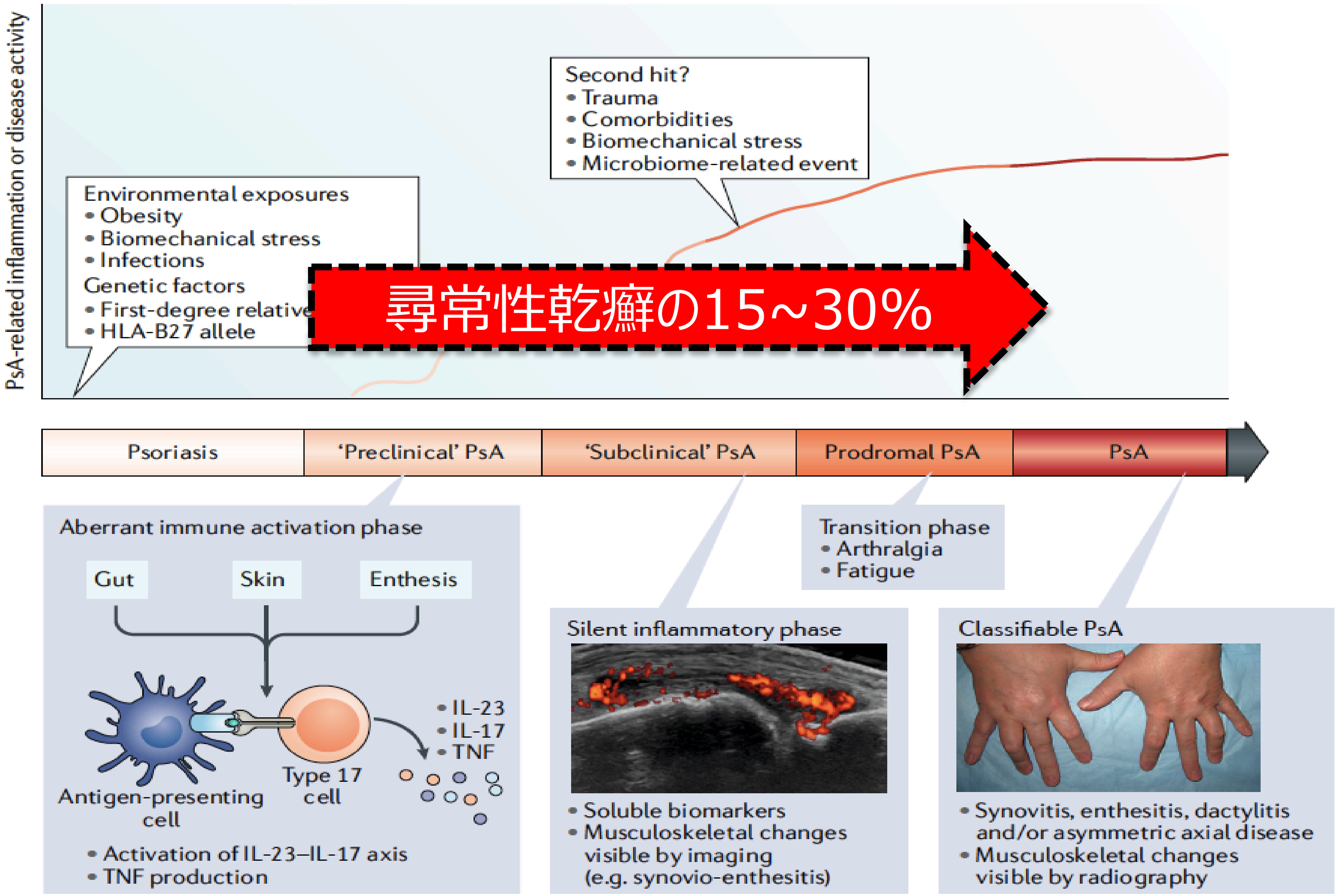
Raychaudhuri SP, Deodhar A. J Autoimmun 2014 (一部改変)

24. 乾癬性関節炎(psoriatic arthritis:PsA)を疑う際に、皮膚乾癬の好発する部位は、爪、うなじ、臍などである。このため、これら部位は必ず注意して診察する。

○ 正解率：85.1%

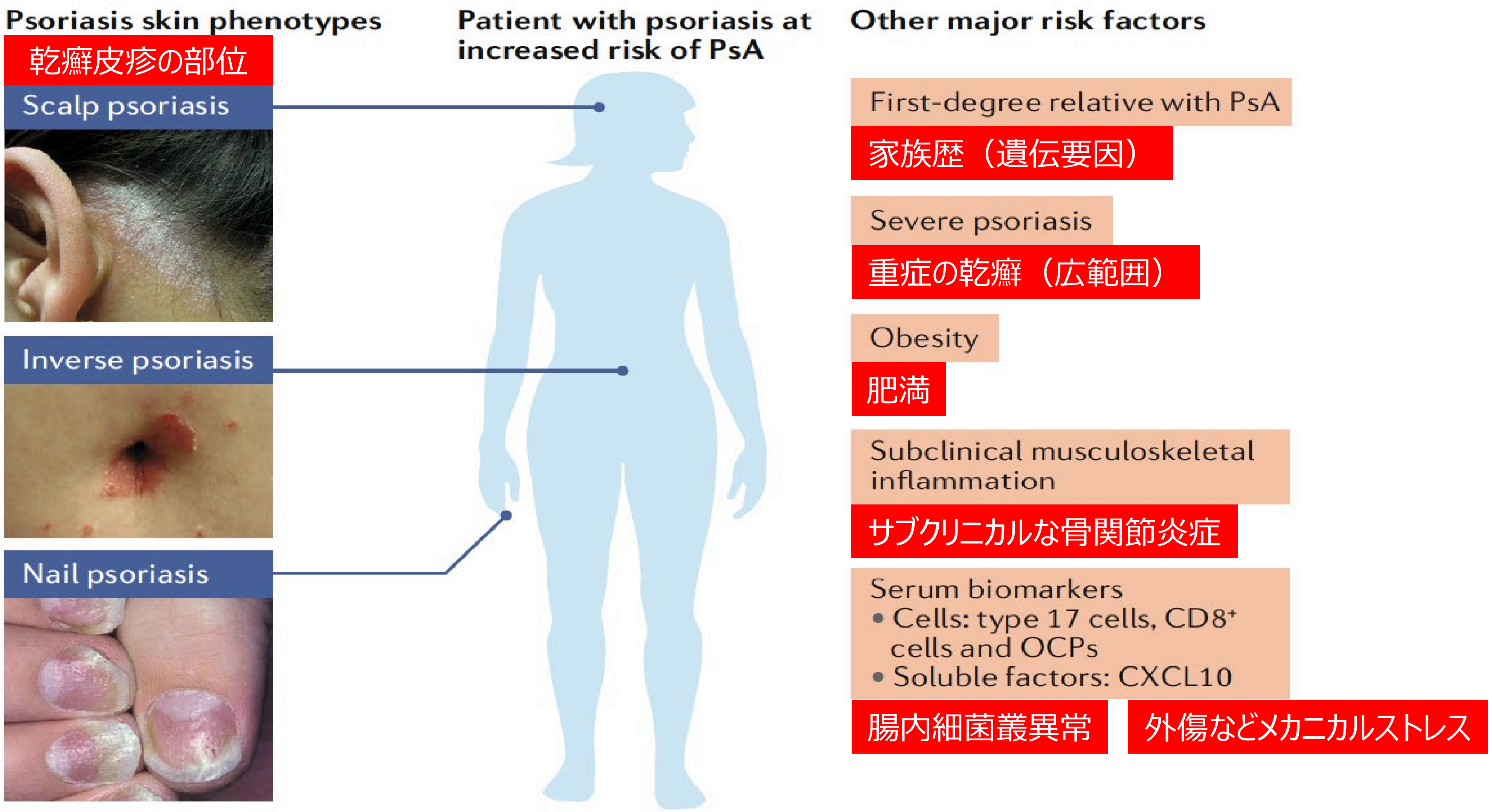
Up to Date。Clinical manifestations and diagnosis of psoriatic arthritis、乾癬性関節炎診療ガイドライン 2019。PsA と関連が深い皮膚病変の頻度は、Scalp lesion HR 3.89, Nail dystrophy HR 2.93, Intergluteal/perianal lesions HR 2.35 の順である(Arthritis Rheum. 2009 ; 61(2): 233–239)。

PsAへの進展・発症まで



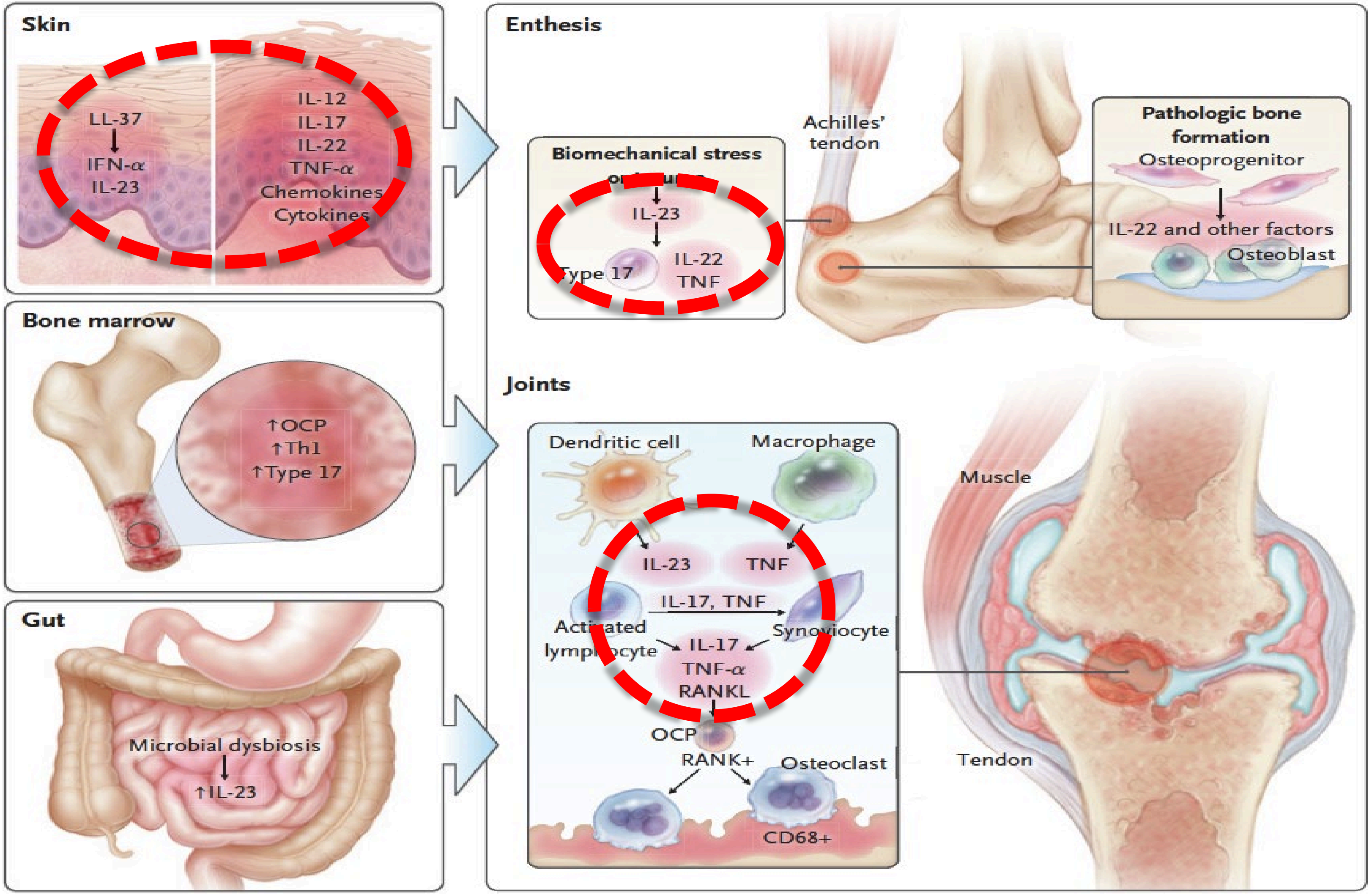
Scher JU et al. Nat Rev Rheumatol 2019; 15: 153-166

乾癬→乾癬性関節炎への進展・発症リスク因子



Scher JU et al. Nat Rev Rheumatol 2019; 15: 153-166

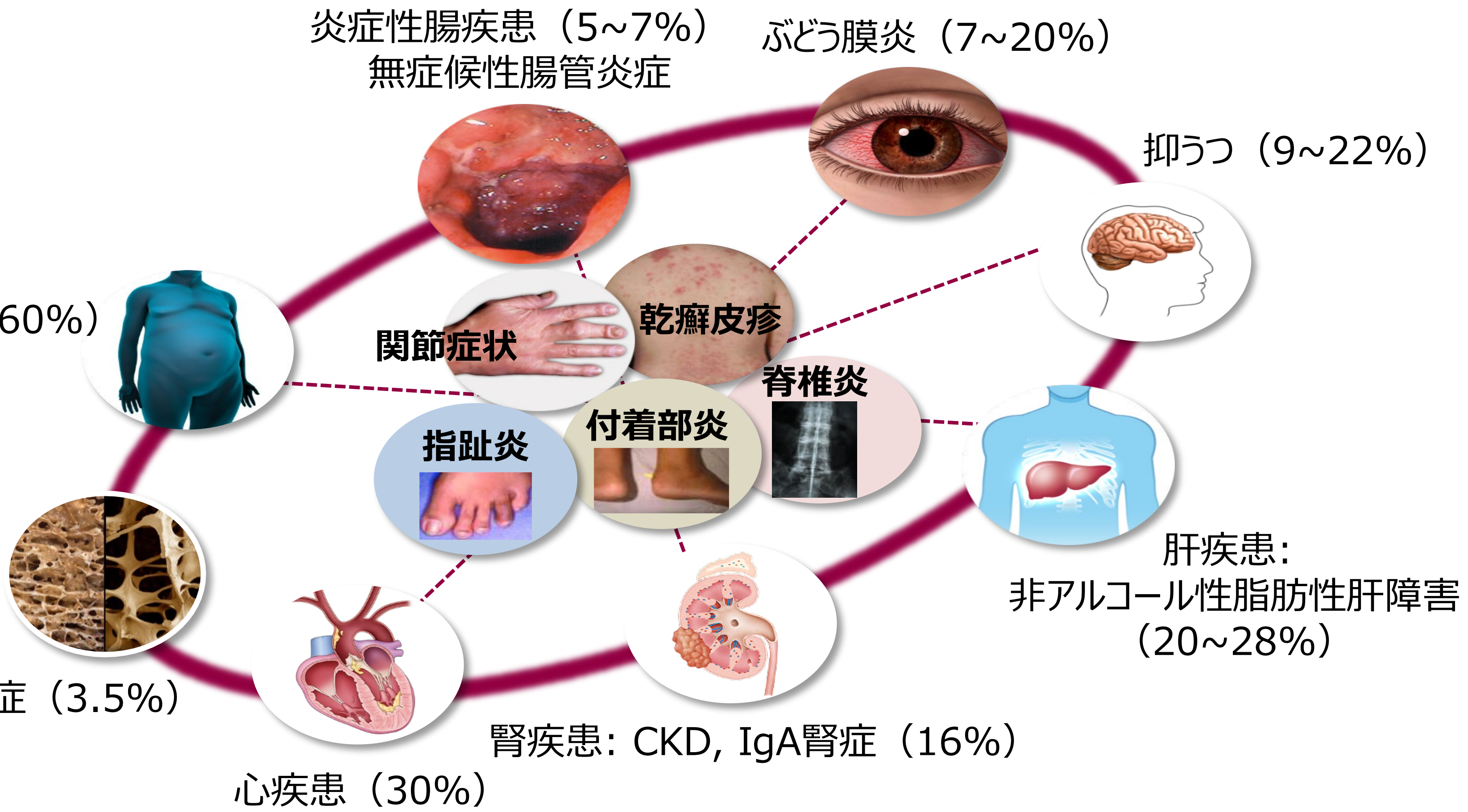
乾癬/乾癬性関節炎の病態



Ritchlin CT, et al. N Engl J Med 2017; 376: 957-70

乾癬/乾癬性関節炎は全身に様々な合併/併存症をきたす: 乾癬性マーチ (全身性乾癬性疾患, Systemic Psoriatic Disease, PsD)

- 糖尿病、脂肪肝、肥満、心血管障害、抑うつなどの併存症が起こる。



早期発見・早期の治療介入が必要で、かつ、皮膚科医とリウマチ医を中心とした多くの科の間での医療連携が重要となる。

Husni M E, et al. Rheum Dis Clin N Am 41 677-698 (2015) を元に作図

11. 反応性関節炎は淋菌や梅毒の感染後に起こる 。

X 正解率：48.9%

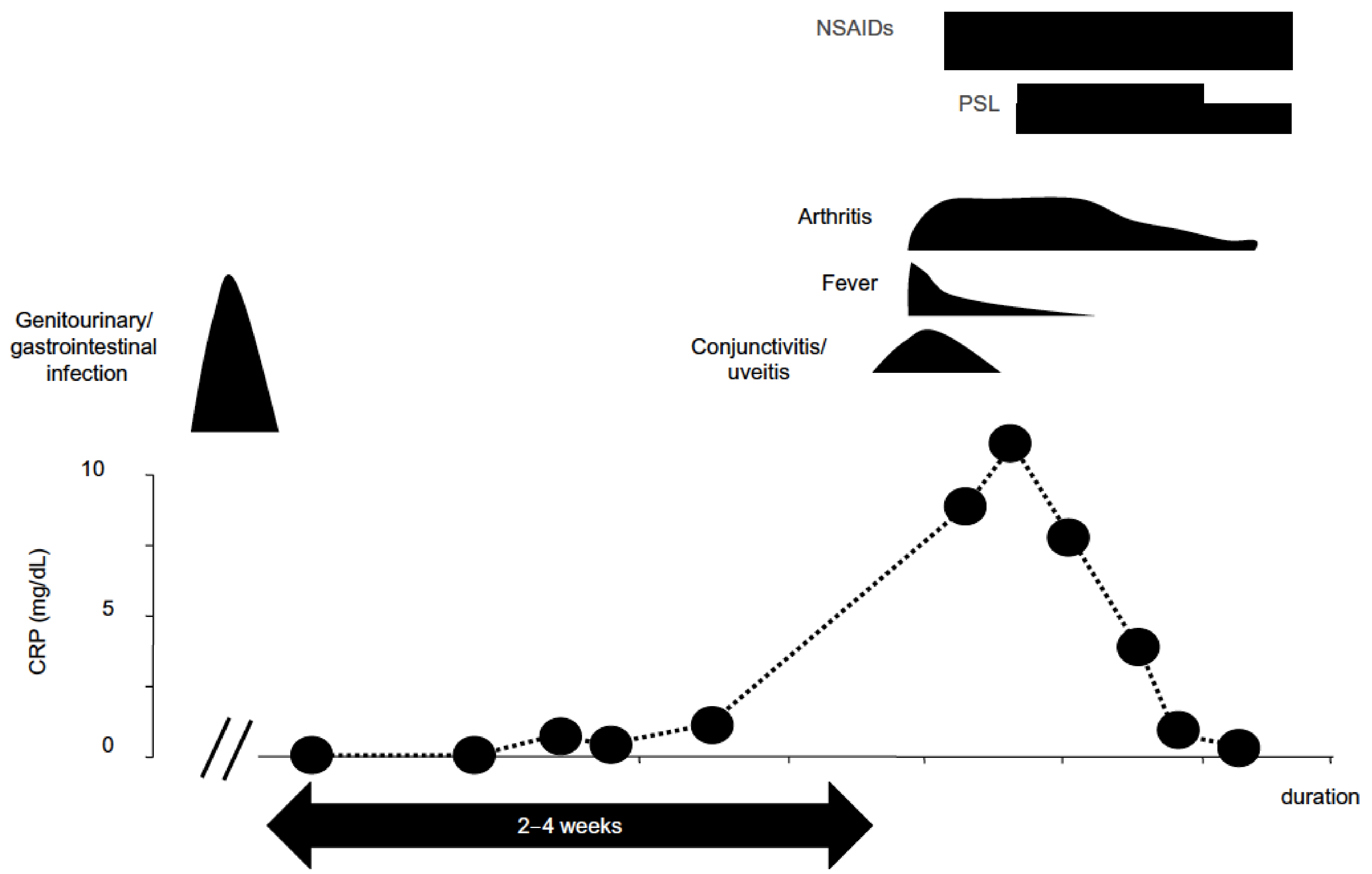
脊椎関節炎学会診療の手引き 2020.P.95-99. Rheumatol Int. 2021 Aug;41(8):1387-1398。クラミジア、サルモネラ、エルシニア、赤痢菌など特定の微生物の関与が報告されている。淋菌や梅毒ではない。旧ライター症候群は Hans Reiter が戦争犯罪起こしたため、反応性関節炎の名称に変わった。Rheumatol Int. 2021 Aug;41(8):1387-1398. 淋菌や梅毒による関節炎は化膿性（感染性）関節炎である。

23. 国際脊椎関節炎評価会（ASAS）による末梢性脊椎関節炎の分類基準にある「先行する感染症」とは、反応性関節炎に関わる「クラミジアによる尿道炎や細菌性の腸炎」のことを意味する。このため、通常の膀胱炎や気管支炎などではない。

○ 正解率：52.1%

脊椎関節炎学会診療の手引き 2020.P.138。分類基準の詳細な記載をよく理解する必要がある。安易に当てはめて診断しないこと。この分類項目の定義は、「関節炎/付着部炎/指趾炎の発症1ヶ月以内の尿道炎/子宮頸管炎または下痢」と記載され、まさに「反応性関節炎」の定義を意味する。

古典的反応性関節炎(classic ReA)(典型例)の臨床経過



Rheumatol Int. 2021 Aug; 41(8): 1387-1398

Classic ReAの診断基準(1996年国際反応性関節炎ワークショップ)

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。

Rheumatol Int. 2021 Aug; 41(8): 1387-1398

classic ReAに関連する病原微生物

Definite causes of classic ReA
Gastrointestinal pathogens
Salmonella species
Campylobacter jejuni and *Campylobacter coli*
Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*
Shigella flexneri; less commonly, *Shigella sonnei* or *Shigella dysenteriae*
Clostridioides difficile
Genitourinary pathogens
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma species
Respiratory pathogen
Chlamydophila pneumoniae

Rheumatol Int. 2021 Aug; 41(8): 1387-1398

Postinfectious arthritisの分類

Postinfectious arthritis

Viral arthritis

- Following a viral infection/ sometimes after vaccination
- Shorter duration（<6 weeks） than classical reactive arthritis
- Often in history asymptomatic viral infection

Reactive arthritis
（Classic reactive arthritis）

- Acute inflammatory, noninfectious arthritis
- Following a gastrointestinal genitourinary infection
- Patients have genetic predisposition （HLA-B27）
- Complete remission within 6 to 12 months
- Approximately 25% develop chronic disease

Infection-related arthritis

- Poststreptococcal reactive arthritis
- Poncet's disease（extra-articular tuberculosis）
- a sterile arthritis associated intravesical instillation of bacillus Calmette Guérin（iBCG）therapy for bladder cancer

Maedica（Bucur）8：164-9, 2013）。
Viral arthritisの解説はClin Med（Lond）16：129-34, 2016 が参考になる。

小林茂人先生より拝借

２．体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。

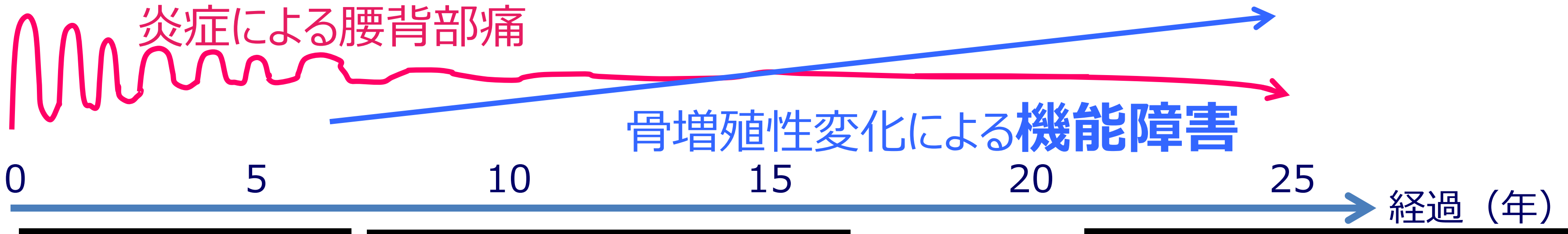
X　　正解率：43.6%

17.　X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial SpA）では、約10%が自然寛解する。

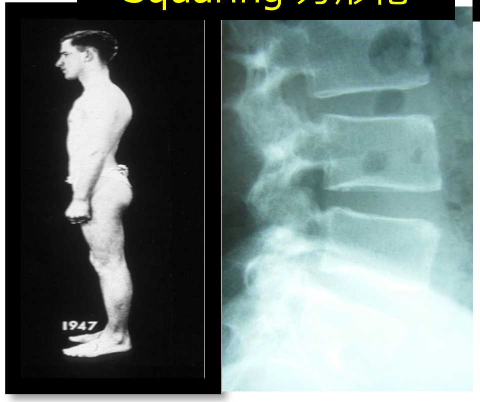
○　正解率：75.5%

ASの進行

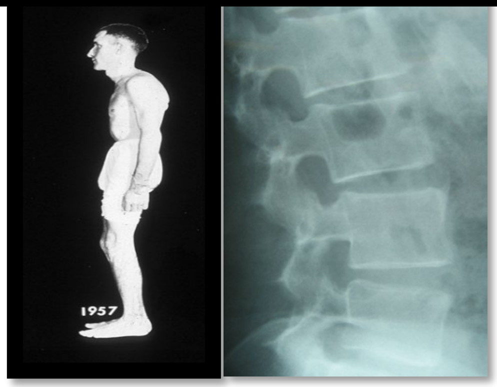
初発症状：腰痛、背部痛、坐骨神経痛、頚部痛、発熱など



Squaring 方形化

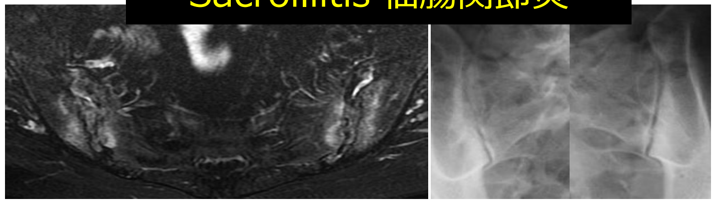


Syndesmophyte 靱帯骨棘



Bridging 架橋（ankylosis）

Sacroiliitis 仙腸関節炎



MRIで炎症がわかる時期　X線で有意な変化がわかる時期

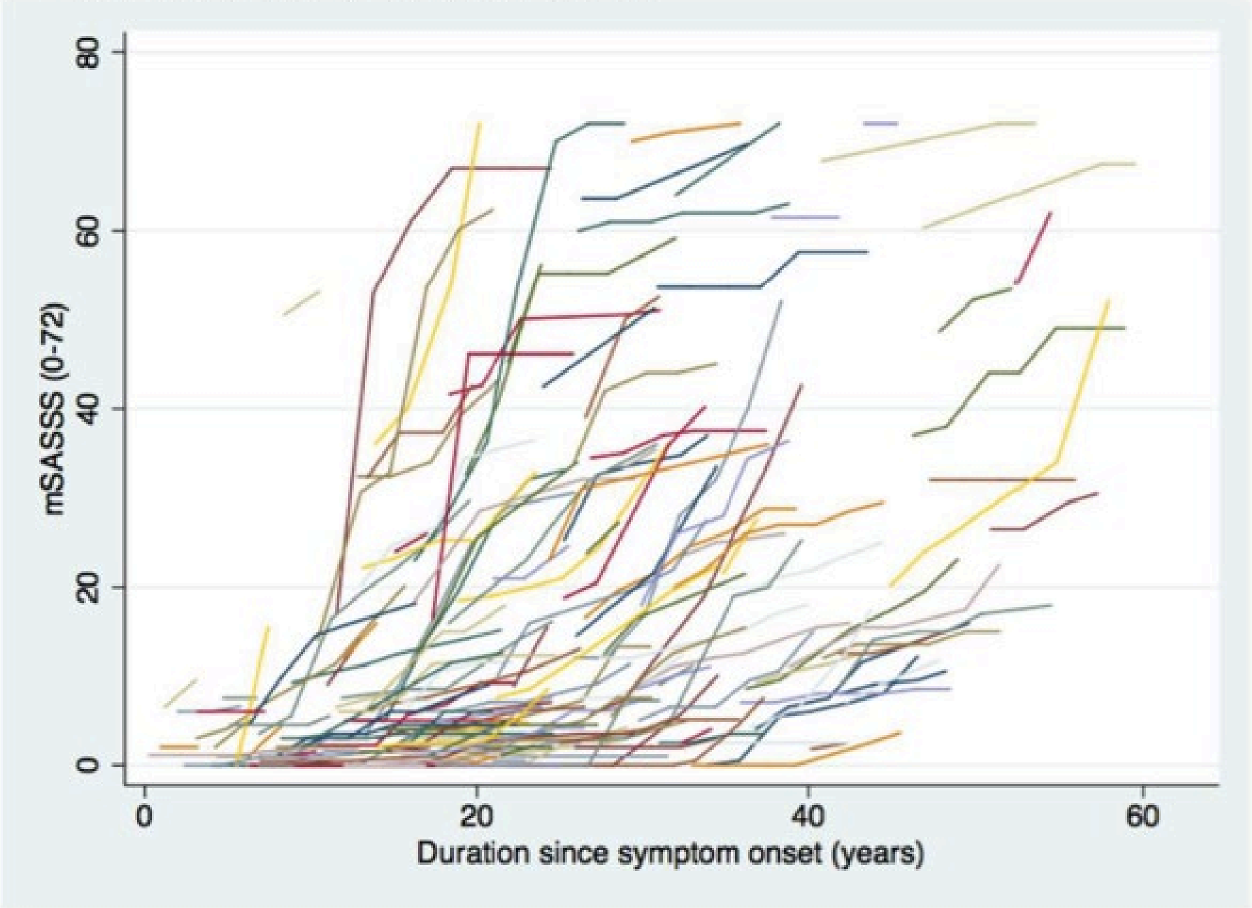
全体の30%くらいが
完全強直に至る

すべての患者が全脊椎の強直に至る訳ではない

順天堂大学　田村先生より拝借

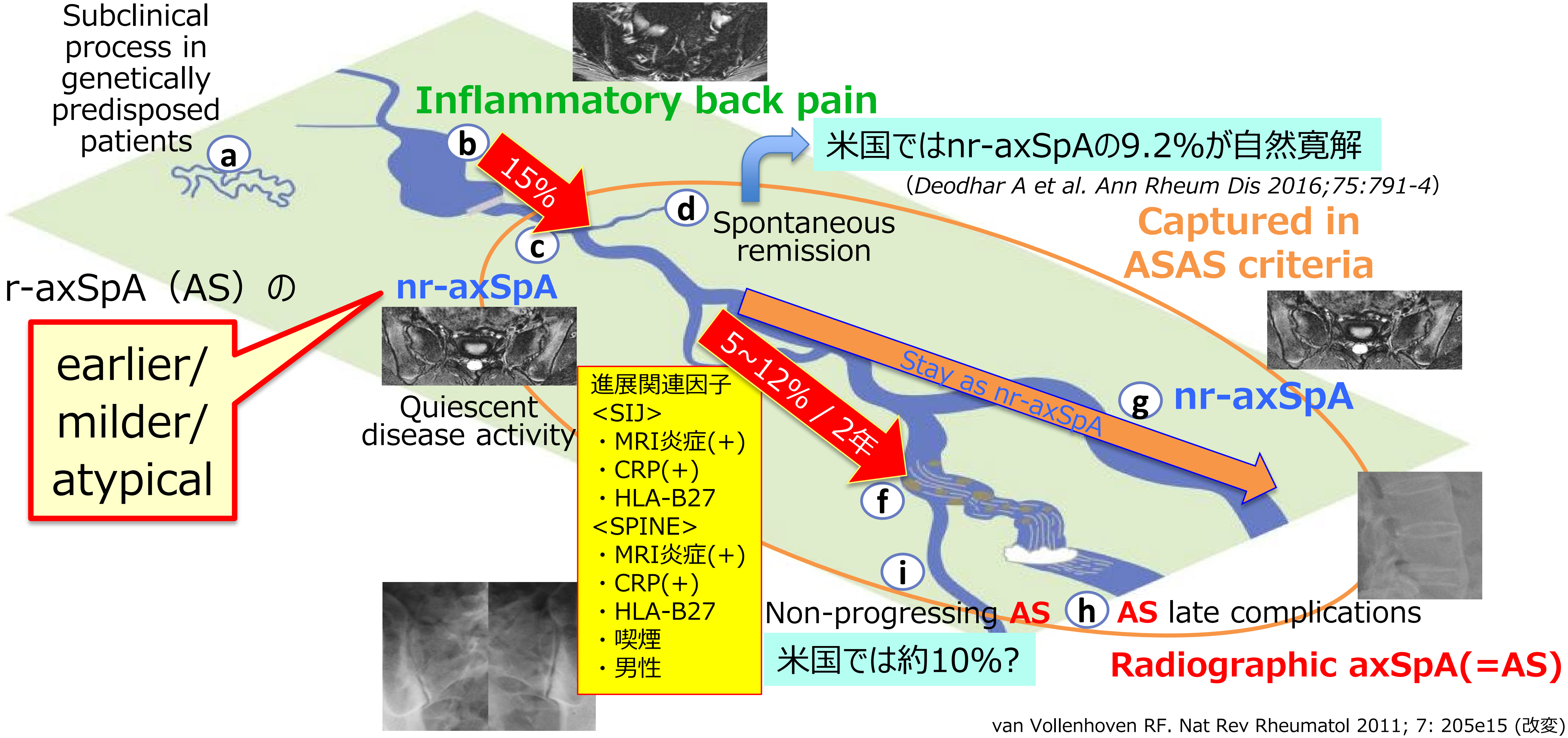
X線学的進行は症状持続期間に依存しない

OASISコホートにおけるX線学的脊椎炎進行の個人差
最長12年間追跡調査したAS患者186例



Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2015;74:52-9 (許可を得て転載)

ASの自然史



van Vollenhoven RF. Nat Rev Rheumatol 2011; 7: 205e15 (改変)
Navarro-Compan V et al. Nat Rev Rheumatol 2016 (改変)

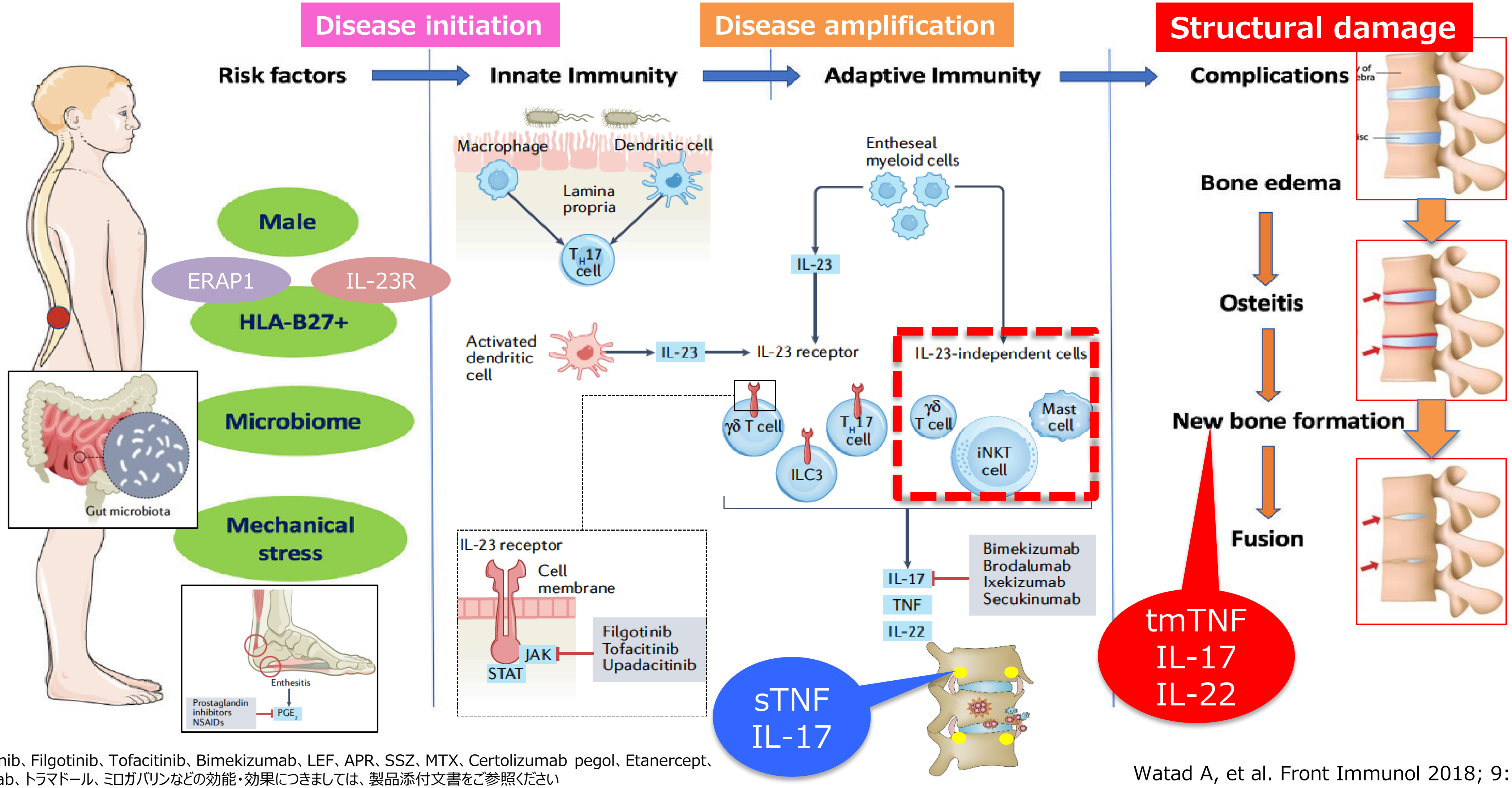
12. 強直性脊椎炎(AS)に対する TNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。

○　正解率：89.4%

13. IL-23 は IL-17 の産生を促すため、IL-23 阻害薬は強直性脊椎炎（AS）の体軸病変に対して有効である。

X　正解率：64.9%

axSpA のPreclinical state～発症・進展



Upadacitinib、Filgotinib、Tofacitinib、Bimekizumab、LEF、APR、SSZ、MTX、Certolizumab pegol、Etanercept、Golimumab、トラマドール、ミロガバリンなどの効能・効果につきましては、製品添付文書をご参照ください

Watad A, et al. Front Immunol 2018; 9: 2668 (改変)
Danve A, et al. Nat Rev Rheumatol 2022; 18: 205-216

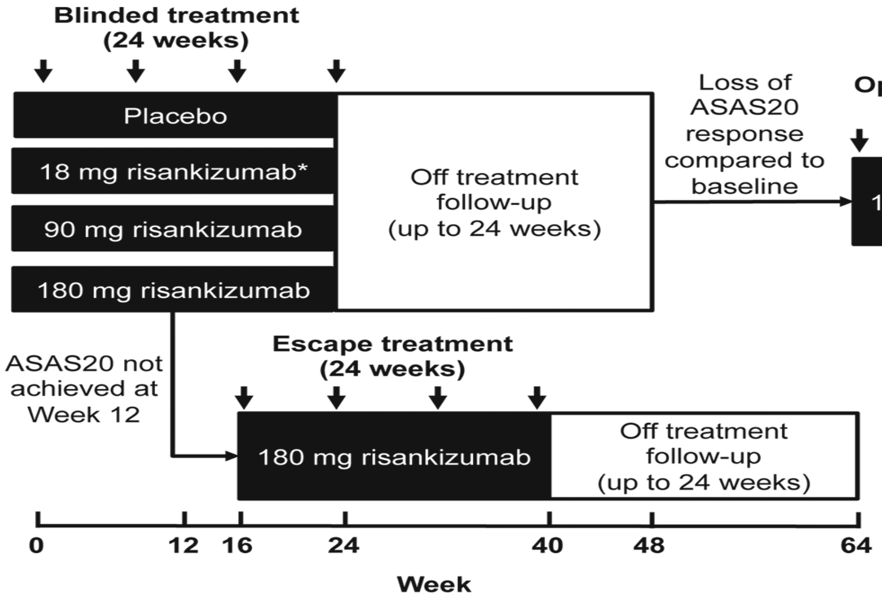
axSpA のPreclinical state～発症・進展

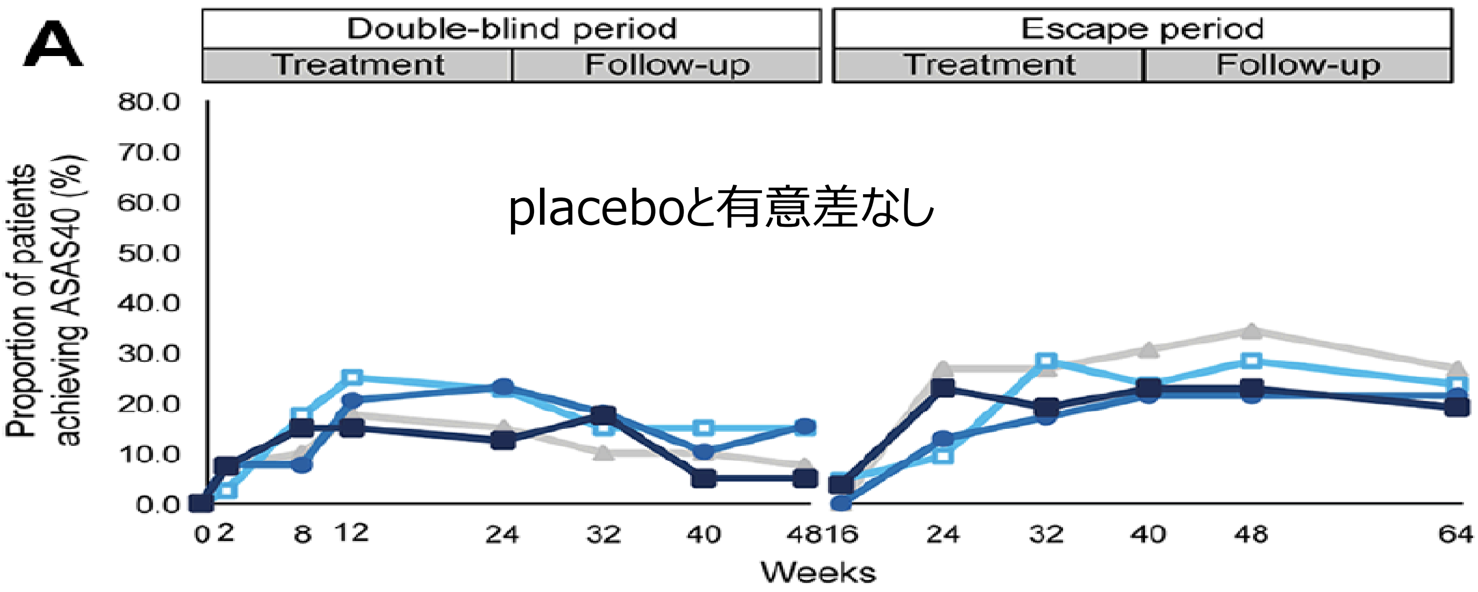
HLA-B27や、ERAP1やIL-23受容体などの遺伝子多型などを含めた遺伝的要因を背景に、
メカニカルストレス、炎症、腸管・皮膚などを由来とするPAMPsのtranslocationなどが
相互連関し、IL-23を含む炎症性サイトカインの産生を導き、
これが疾病の始まり（disease initiation）です。

そして、体軸靭帯付着部などで、IL-23依存性または非依存性にinnate cellsなどを
活性化し、sTNFとIL-17など炎症性サイトカインの産生をもたらし、
この持続が疾病の増幅をもたらす（disease amplification）です。

一方、tmTNFやIL-22、IL-17は骨新生・増殖を導き、
脊椎の強直に至らしうる（structural damage）と考えられています。

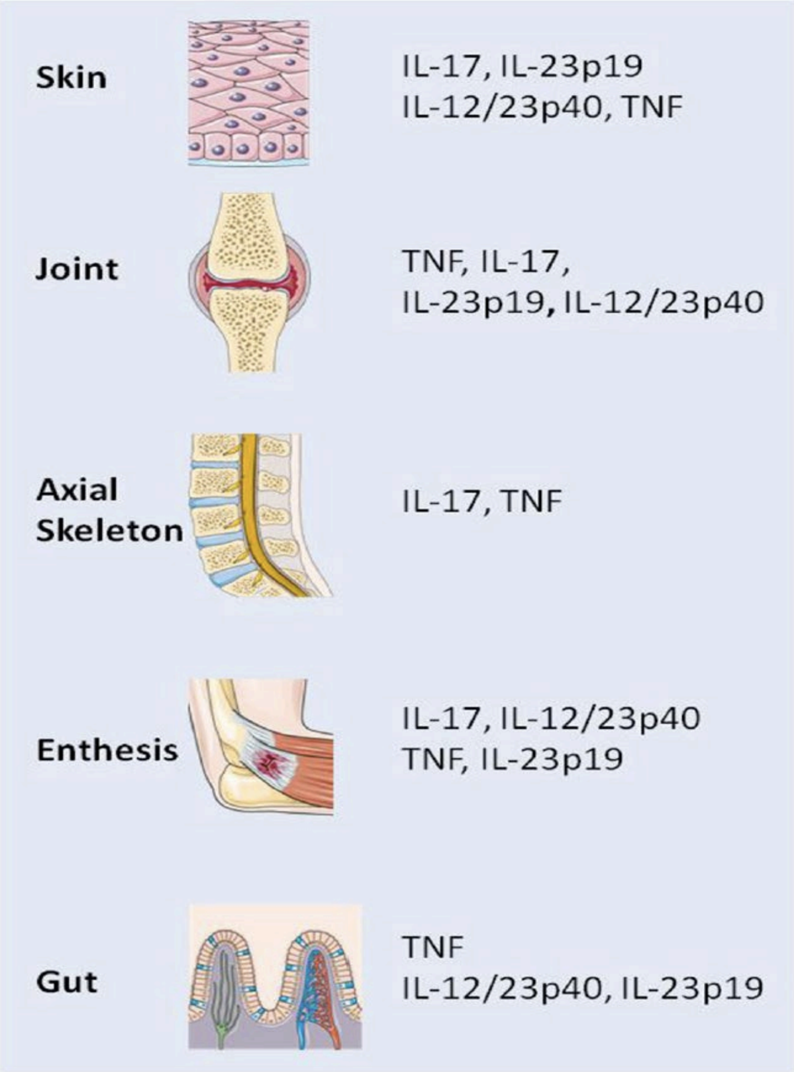
IL-23阻害剤はASを制御できない

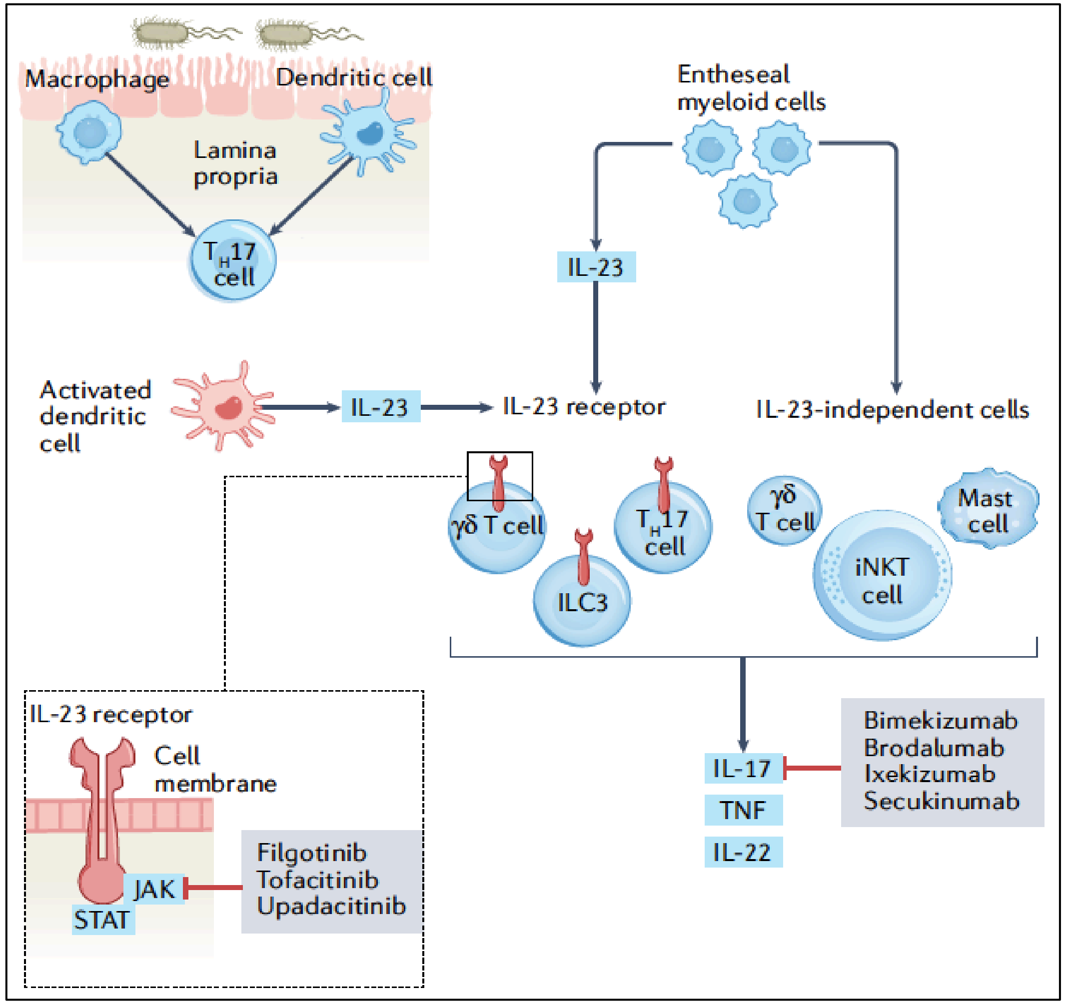




placeboと有意差なし

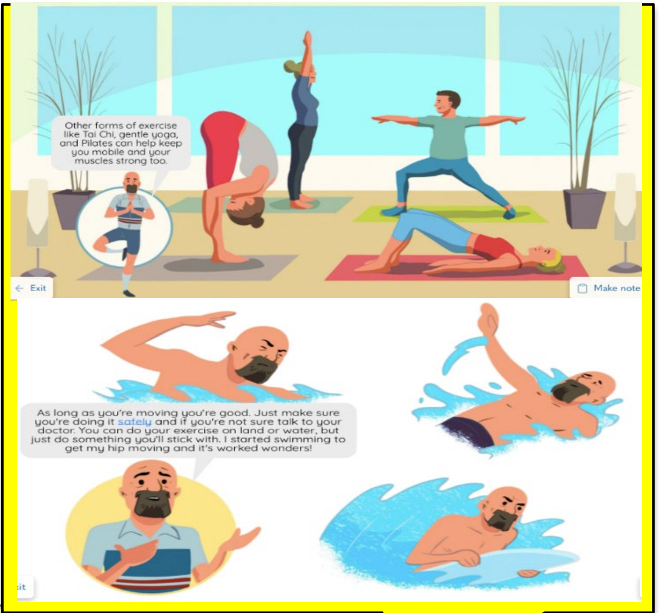
Baeten D, et al. Ann Rheum Dis 2018 (Epub)





Siebert S, et al. Ann Rheum Dis 2018 (Epub)
Watad A, et al. Front Immunol 2018; 9: 2668 (改変)
Danve A, et al. Nat Rev Rheumatol 2022; 18: 205-216

ASの治療



AS (axSpA)
Treatment optimization until primary（remission）
or alternative goal（low disease activity）is reached

Active disease

FIRST LINE

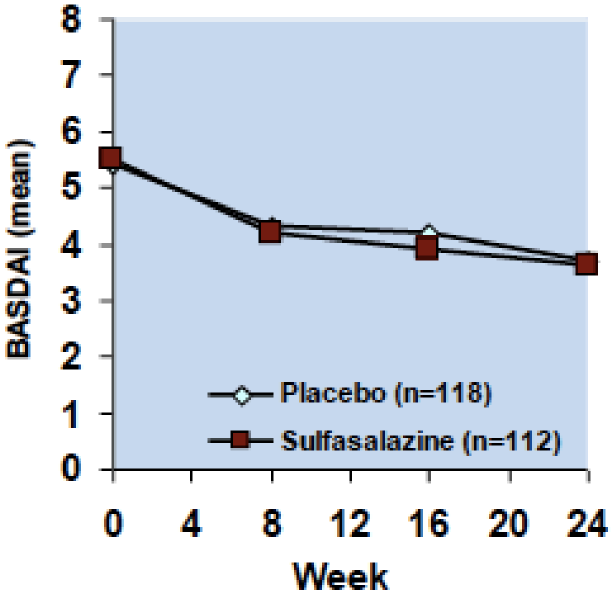
NSAIDs (traditional or COX-2inhibitors)*

- Education (no smoking)
- Exercise and physical therapy
- Patient associations
- If necessary, analgesics
- In special situations, surgery

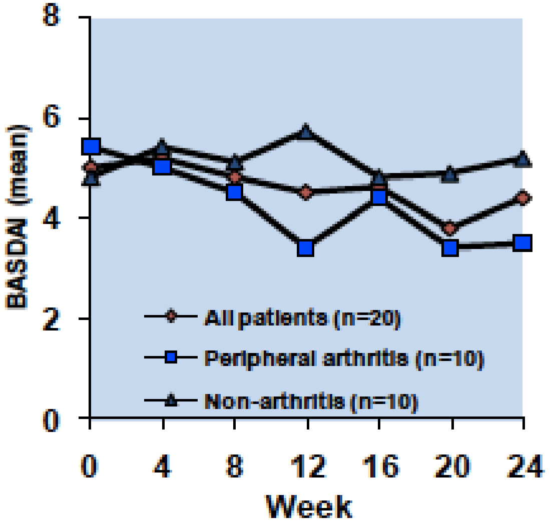
Sieper J et al. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15013 (一部改変)
Navarro-Compan V et al. Ann Rheum Dis 2021 (Epub) (一部改変)

AS患者のcsDMARDs治療

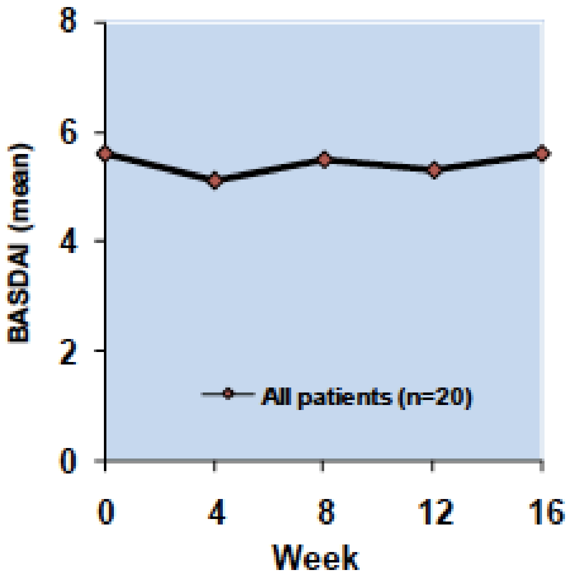
スルファサラジン[1]
2 g/日



レフルノミド[2]
20 mg/日

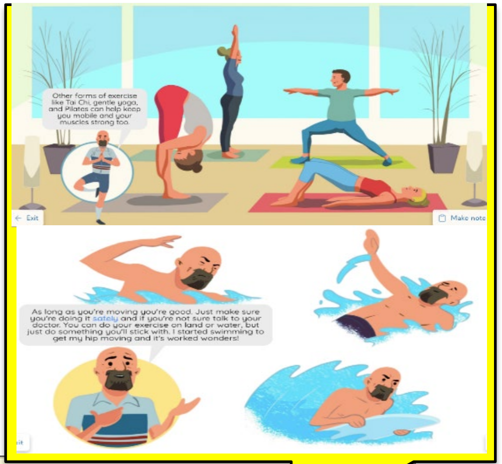


メトトレキサート[3]
20 mg/週 皮下注射



1.Braun J et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1147-53
2.Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2005;64:124-6.
3.Haibel H et al. Ann Rheum Dis.2007;66:419-21.

ASの治療



AS（axSpA）
Treatment optimization until primary（remission）
or alternative goal（low disease activity）is reached

↓ *Active disease*

FIRST LINE	NSAIDs (traditional or COX-2inhibitors)*	• Education (no smoking) • Exercise and physical therapy • Patient associations • If necessary, analgesics • In special situations, surgery
	↓ *Active disease*	
SECOND LINE	bDMARDs (TNFi or IL-17i)**	

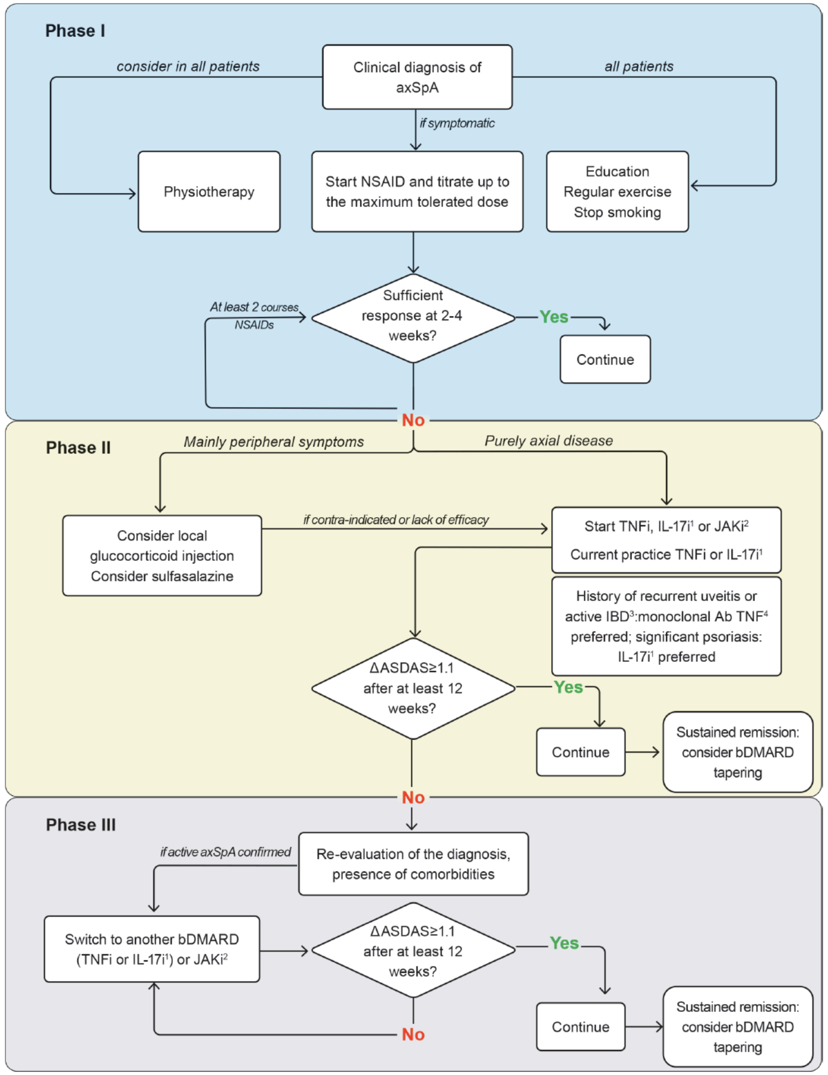
*For peripheral manifestations, local steroids or csDMARDs (sulsasalazine or methotrexate)
**tsDMARDs against JAKi have been recently approved for r-axSaA

↓

Switch bDMARDs or Treatment targeting JAK（UPA）

Sieper J et al. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15013 (一部改変)
Navarro-Compan V et al. Ann Rheum Dis 2021 (Epub) (一部改変)

ASAS/EULAR管理アルゴリズム（2022年UPDATE）



Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2022 (Epub)

ASAS/EULAR管理アルゴリズム(2022年UPDATE)
:b/tsDMARDsの導入基準

Rheumatologist's diagnosis of axial SpA

and

Elevated CRP or positive MRI-SIJ or
Radiographic sacroiliitis*

and

Failure of standard treatment

<u>All patients</u>

At least 2 NSAIDs over
4 weeks (in total)

<u>Patients with predominant peripheral manifestations</u>

One local steroid injection if appropriate

Normally a therapeutic trial of
sulfasalazine

and

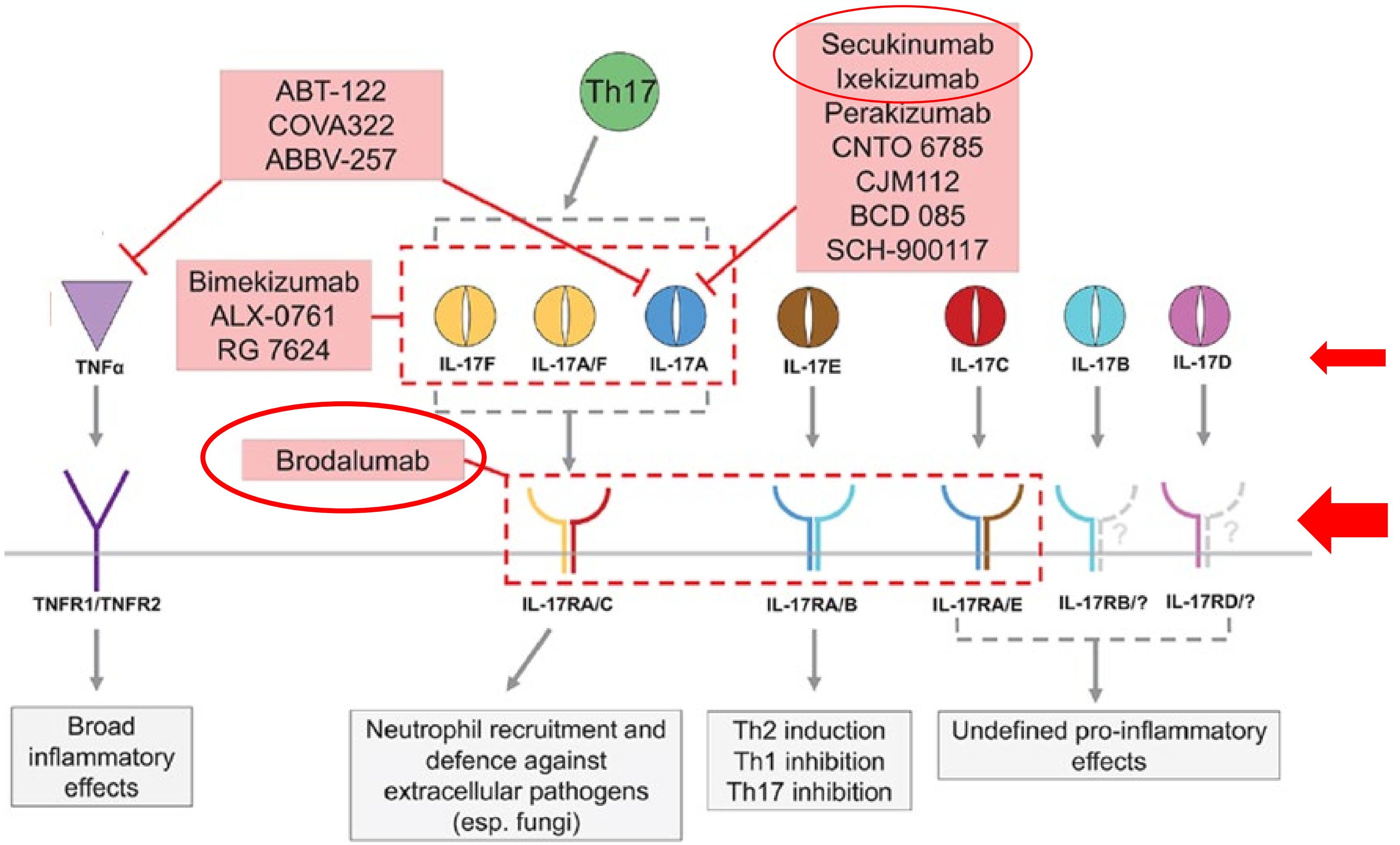
High disease activity: ASDAS ≥ 2.1

and

Positive rheumatologist's opinion

Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2022 (Epub)

IL-17とIL-17受容体と薬剤の反応部位

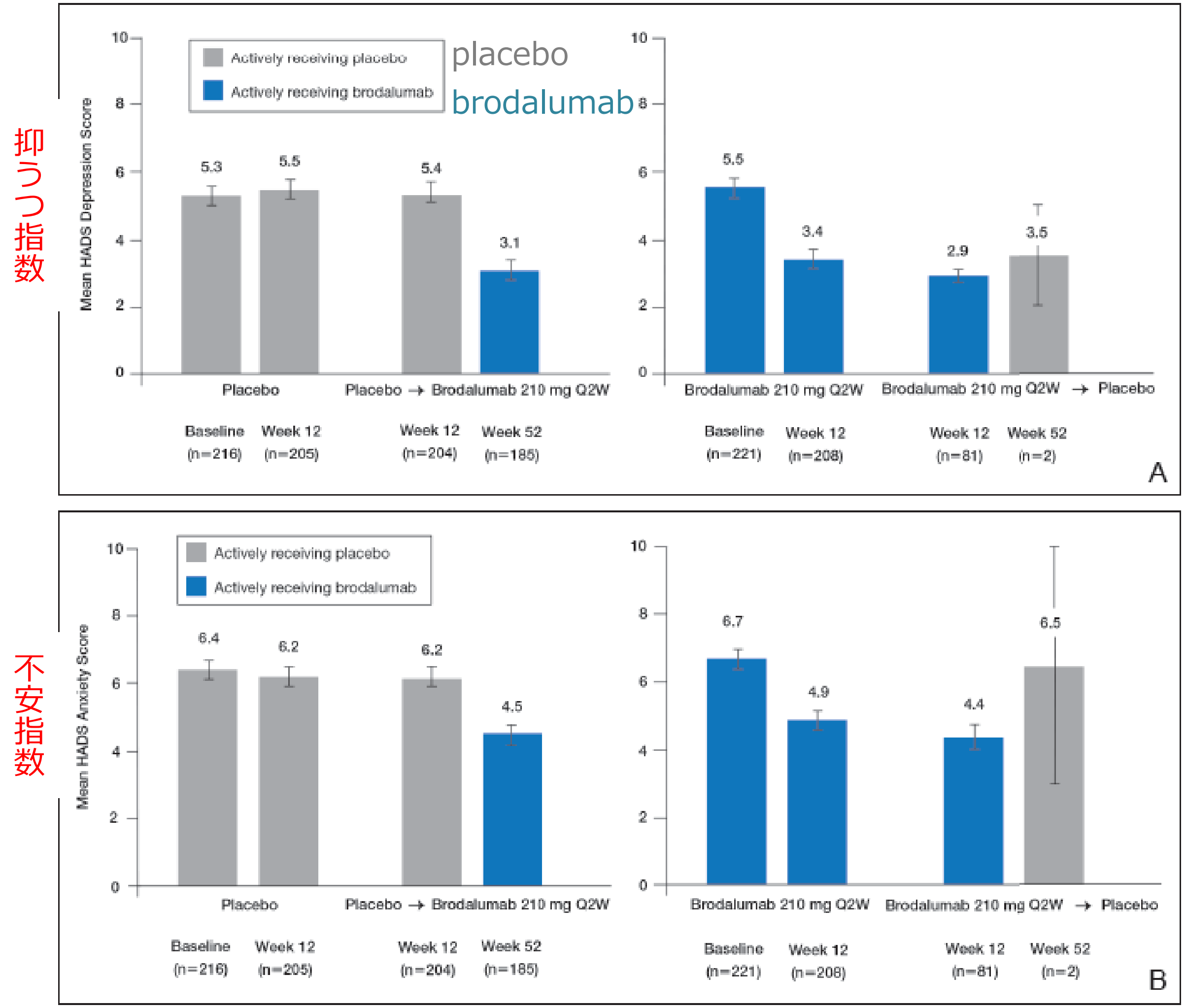


構造と作用
- A-Fまで6種類のIL-17が存在する。
- IL-17受容体は5種類存在する。
- 受容体A/Cの主な作用は、好中球を動員し、真菌や細胞外寄生菌からの防御作用である。

薬剤の作用点の違い
- Secukinumab,ixekizumabはIL-17Aを阻害する。
- BrodulumabはIL-17RA/C,RA/B,RA/Eを阻害する。

Baker KF, Isaacs JD. Ann Rheum Dis 2018; 77: 175–187.

乾癬患者におけるBrodalumab投与におけるうつ・自殺関連事象について



Mean Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scores for depression (A) and anxiety (B) at baseline, week 12, and week 52 for patients receiving brodalumab 210 mg every 2 weeks (Q2W) or placebo. Observed data analysis. Error bars are the standard error.[25]

Depression and suicidality in psoriasis and clinical studies of brodalumab : A narrative review

John Koo., Cutis. 2019; 104: 361-365

重要なポイント
・乾癬では抑うつや自殺企図のリスクが上昇している。
・Brodalumab治療と自殺企図との関連性は確立されていない。

最新のReviewの結論

There is no causal association between brodalumab exposure and suicide. Depression and suicidal ideation are common in the psoriasis population, as they are in many chronic diseases.

(The safety of brodalumab for the treatment of psoriasis. Iznardo H, Puig L. Expert Opin Drug Saf. 2020 Apr; 19(4): 365-372. doi: 10.1080/14740338.2020.1730326. Epub 2020 Feb 21).

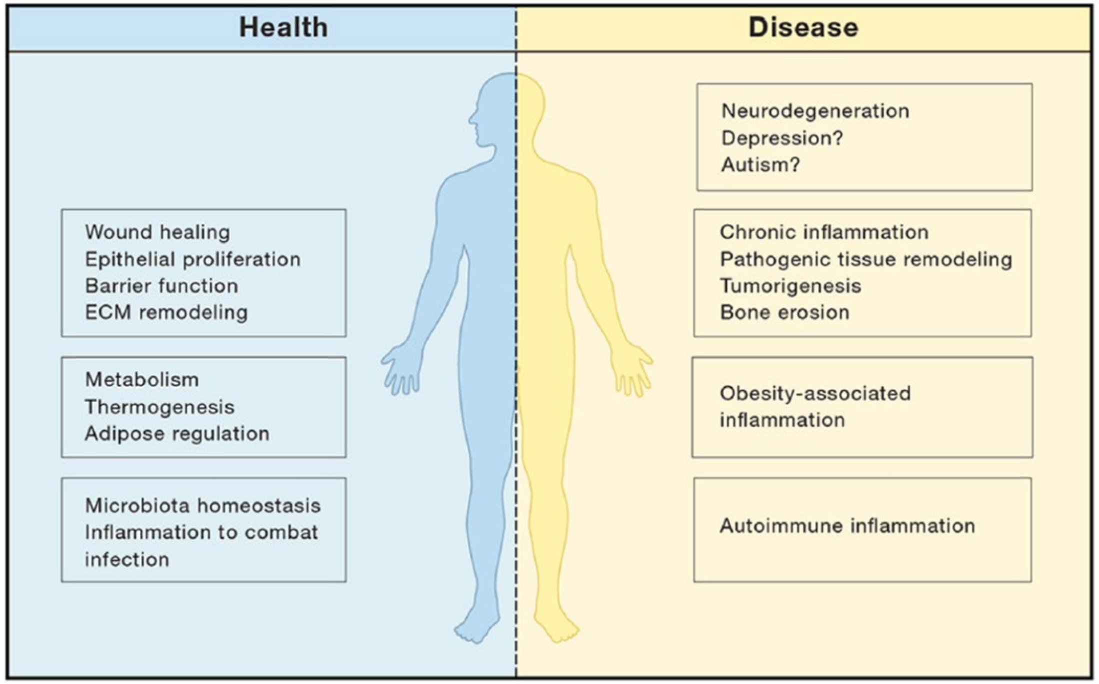
IL-17の防御作用と病的作用

- 創傷治癒
- 上皮増殖
- バリアー機能
- 細胞外マトリックスのリモデリング

- 代謝
- 熱生産
- 脂肪組織の調整

- 腸細菌叢の恒常性の維持
- 炎症にて感染と戦う

IL-17 protective and pathologic functions



- 神経の変性
- 抑鬱？
- 自閉症?

- 慢性炎症
- 病的組織のレモデリング
- 腫瘍形成

- 肥満に関連する炎症

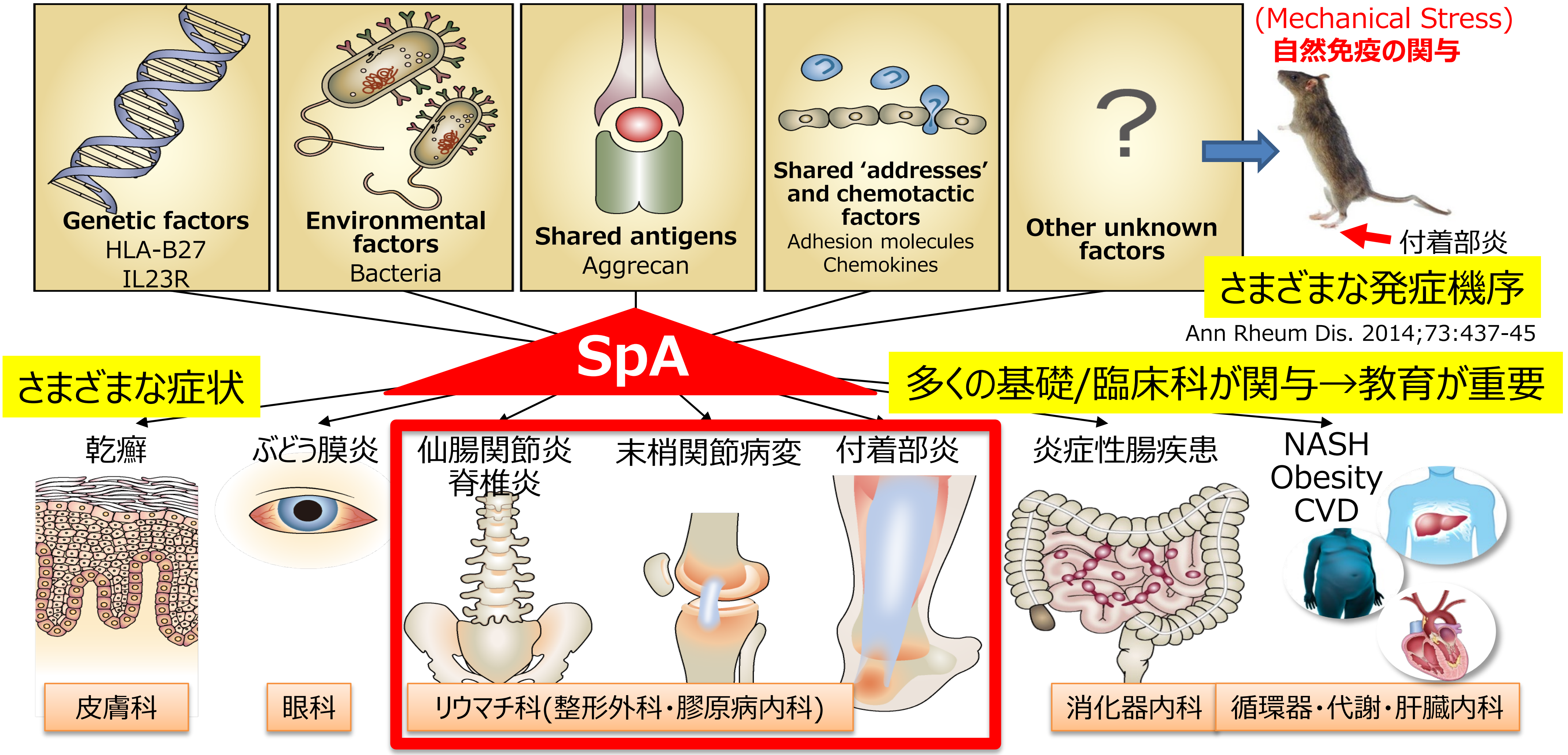
- 自己免疫性炎症

<Barrier surface protection and repair>

- Candida,Cryptococcus, Klebsiella、Staphylococcus などの細胞外寄生微生物の感染防御作用。
- 小腸のtight junctionのメインテナンス。

Immunity. 2019 April 16; 50(4): 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021.

SpAというグループ疾患



他、放射線科、小児科、精神科、免疫学などが関与

Rosenbaum JT et al. Nat Rev Rheumatol 2012 (一部改変)

SpAスペクトラムに対する各薬剤の効果&合併症を考慮した薬剤選択

Condition	Drug class				
	TNF阻害剤 (抗体製剤)	TNF阻害剤 (受容体製剤)	IL-17阻害剤	IL-23阻害剤	JAK阻害剤
強直性脊椎炎	++	++	++	−−	++
ぶどう膜炎	++	(+)	?	?	?
炎症性腸疾患	++	−−	−−	++	CD (?/+) UC ++
乾癬/乾癬性関節炎	++	++	+++	+++	(++)
化膿性汗腺炎 Hidradenitis suppurativa	++[a]	(+)	(+)	(+)	?

[a]Only adalimumab licensed.

+++: proven efficacy with high level responses; ++: proven efficacy; +: limited efficacy/limited evidence of efficacy; −: no efficacy; ?: no evidence; (): not licensed; AxSpA: axial spondyloarthritis; CD: Crohn's disease; UC: ulcerative colitis.

各薬剤の効能・効果、用法・用量に関しては、各薬剤の
添付文書情報をご覧下さい

Fragoulis GE et al. Rheumatology (Oxford) 2020; 59: iv79-iv89 (一部改変)

脊椎関節炎に関するセルフトレーニング講演会
2023年1月31日（火）開催

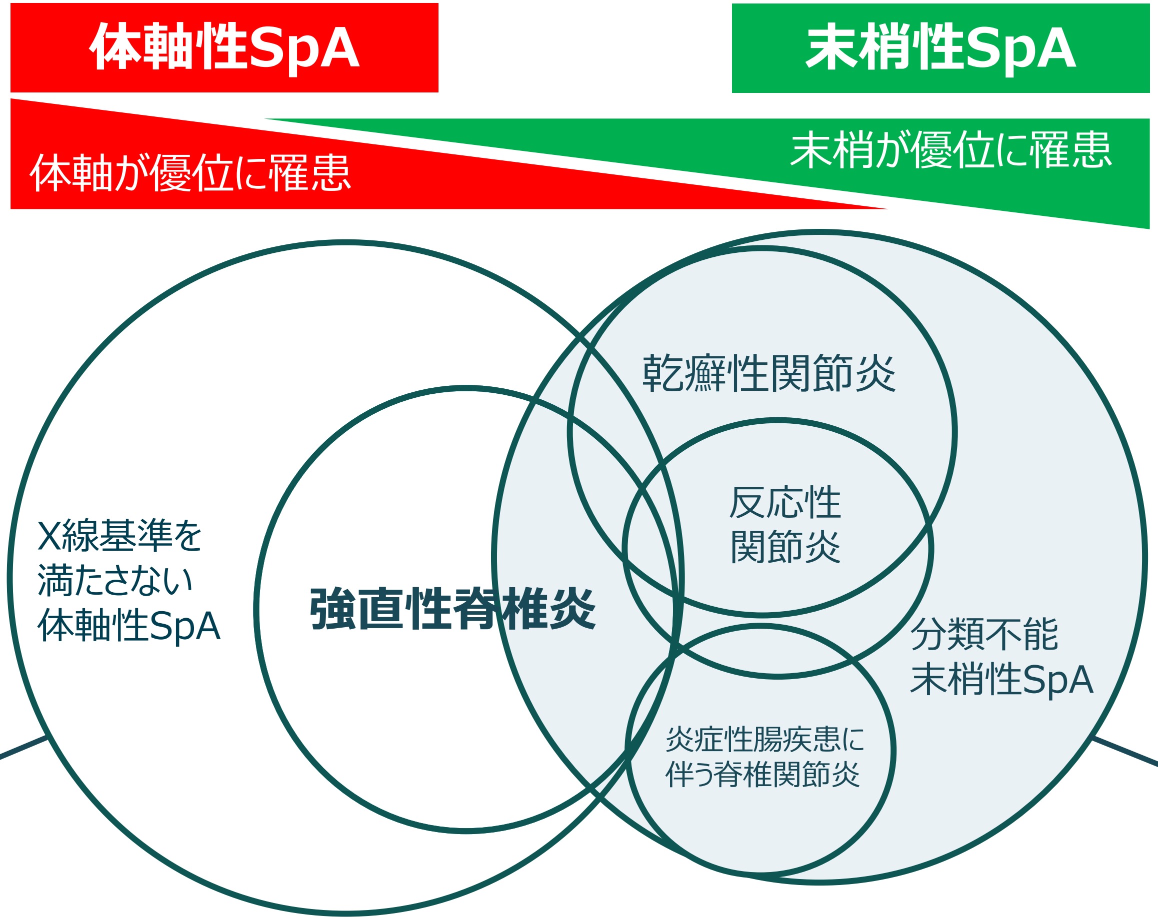
“脊椎関節炎”の診断・治療のピットフォール

社会医療法人　泉和会　千代田病院　リウマチ科・整形外科
首藤　敏秀 先生

本講演に関連する開示すべきCOI関係にある企業等はありません

脊椎関節炎(SpA; spondyloarthritis)の分類

Raychaudhuri SP, et al. J Autoimmun. 2014; 48-49: 128-133.



脊椎関節炎診療の手引き2020を改変

＃乾癬, 炎症性腸疾患, ぶどう膜炎

炎症性腰背部痛　**HLA-B27**　**関節外症状＃(皮膚･腸･眼)**　**付着部炎指趾炎**　**非対称性関節炎**

Q.9. HLA-B27保有者のうち、80%が将来、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis：AS)になる。

(×)

正解率：92.6%

- 10%未満(約6%)の報告
  - 患者が子供の将来を心配した際にはこの点を説明
- HLA-B27 以外に多くの因子が発症に関与

脊椎関節炎診療の手引き2020. p24.

HLA-B27保有者のうちASを発症するのは10%未満！

国・民族	AS有病率	HLA-B27保有率
アメリカ合衆国[1,2]	0.52%	6%
オランダ[3]	0.1%	8%
ドイツ[4]	0.68%	9%
ノルウェー[5]	1.1 - 1.4%	14%
カナダ先住民族(Haida)[6]	6.1%	50%
日本[7]	0.0065?	0.3%
日本[8]	0.0026%	0.3%

1）Helmick CG et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 15-25
2）Reveille JD et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 1407-11
3）van der Linden S et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 241-9
4）Braun J et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 4049-50
5）Gran T et al. Ann Rheum Dis 1985; 44: 359-67
6）Gofton JP et al. Ann Rheum Dis 1966; 25: 525-7
7）Hukuda et al, J Rheumatol, 2001.28.554
8）Matsubara et al, Mod Rheumatol, 2021.00.1-8

日本人ASにおけるHLA-B27陽性率(多施設)

- **74.8%** (n=111)

Tada K et al. Mod Rheumatol 2022 Feb 5; roac008.

日本人ASにおけるHLA-B27陽性率(単施設)

- **86%** (n=43)

Nakashima Y et al. Mod Rheumatol 2016; 26: 421-425.

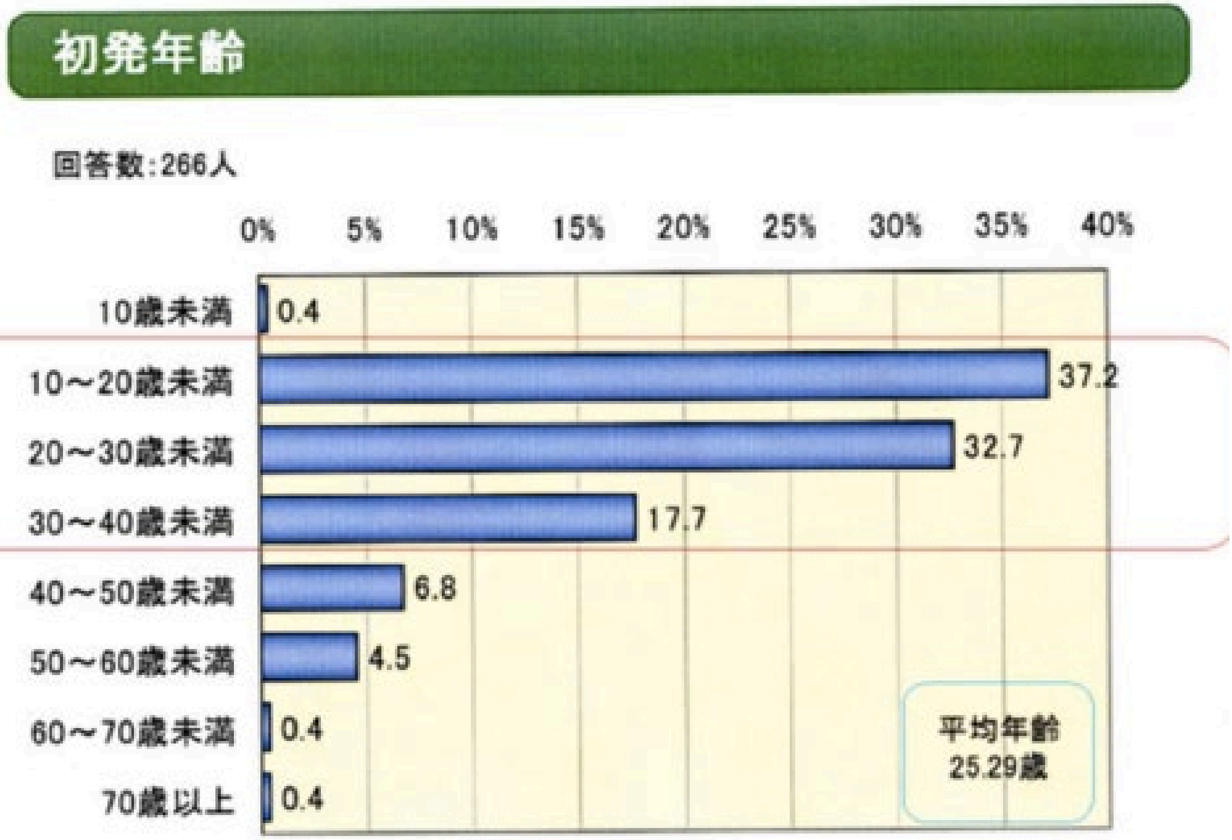
Demographics	Values（n=72）
Sex (male/female)	60/12
Age at onset	25.6 ± 11.3 (12–61)
Age at diagnosis	33.3 ± 13.2 (16–71)
Diagnostic delay (year)	6.7 ± 5.6 (0.25–27)
HLA-B27 (±) (*n* = 43)	37/6
Uveitis (cases)	18 (25%)
Psoriasis (cases)	8 (11.1%)
IBD (cases)	7 (9.7%)

Q.19. 強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis：AS)の発症時期はほとんどが40歳以下で、10-20歳代が多い。

(○)

正解率：85.1%

井上久. 我が国の強直性脊椎炎（AS）患者の実態. ～第3回患者アンケート調査より～日本脊椎学会誌. 2011; III: 29-34.
UpToDate（Yu DTY, van Tubergen A. Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis（ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis）in adults. 2022, Jul）.



約90%が40歳以下に発症

発症はほとんど10代から30代

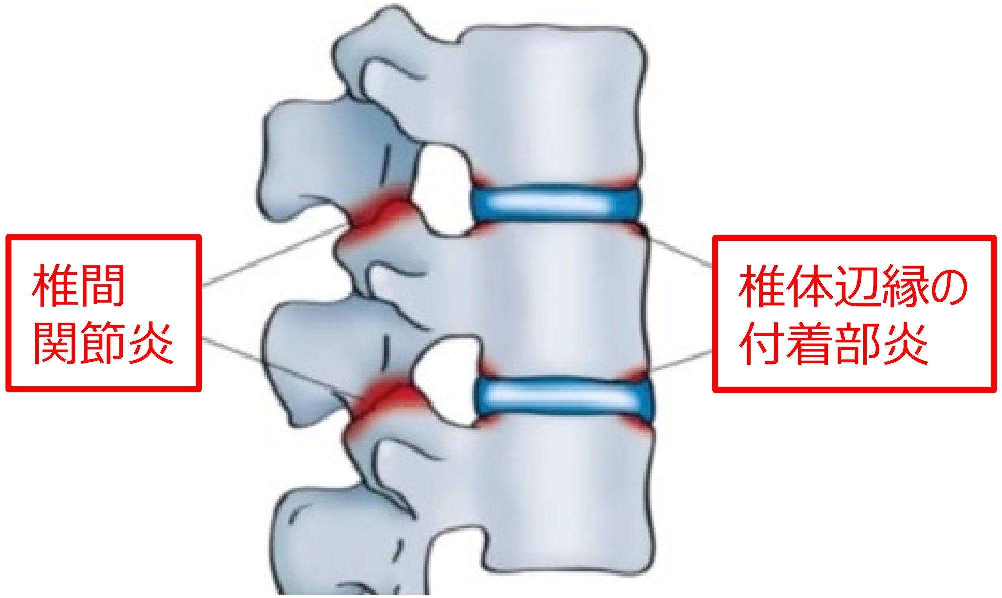
45歳以上の発症は4-6%にすぎない！

日本人AS症例の初発年齢を示す。30歳以下で約70%、40歳以下で約90%含まれる。このように発症年齢はASの診断を推定する意味で重要である。(井上 久. 我が国の強直性脊椎炎(AS)患者の実態 ～第3 回患者アンケート調査より～. 日本脊椎関節学会誌 2011; Vol. Ⅲ:29-34.)

井上久. 我が国の強直性脊椎炎（AS）患者の実態 ～第3回患者アンケート調査より～
日本脊椎学会誌. 2011; III: 29-34.

ASの腰背部痛の特徴；若年発症の“炎症性腰背部痛” (Infammatory back pain：IBP) (30代までの発症)

- 潜行性に(徐々に)発症
- 安静で軽減せず(むしろ悪化)
- 運動により軽快傾向
- 夜間・早朝に痛みが悪化して覚醒



炎症性腰背部痛(Inflammatory Back Pain ; IBP)の基準

Calin's Criteria.[1)]

- 発症年齢40歳未満
- 背部痛持続期間が3ヵ月以上
- 潜行性に発症
- 朝のこわばり
- 体操で改善

5項目中4項目
あてはまればIBP
（感度・特異度；89.9%/52.5%）

Berlin Criteria.[2)]

- 朝のこわばりが30分以上持続
- 運動で改善するが、安静では改善しない
- 疼痛のために、睡眠の後半に覚醒
- 左右の移動性殿部痛

4項目中2項目
あてはまればIBP
（70.0%/81.4%）

ASAS experts.[3)]

- 発症年齢40歳未満
- 潜行性に発症
- 体操で改善
- 安静では改善しない
- 夜間疼痛（起き上がると改善する）

5項目中4項目
あてはまればIBP
（79.6%/72.4%）

1）Calin A, et al. JAMA 1977; 237-261
2）Rudwaleit M, et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 569-578
3）Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 784-788
脊椎関節炎診療の手引き2020, p43-45.

Q.7. 強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis : AS)の末梢関節病変は、多くは片側性であり、股、膝、肩の大関節に多く、手指・肘には少ない。

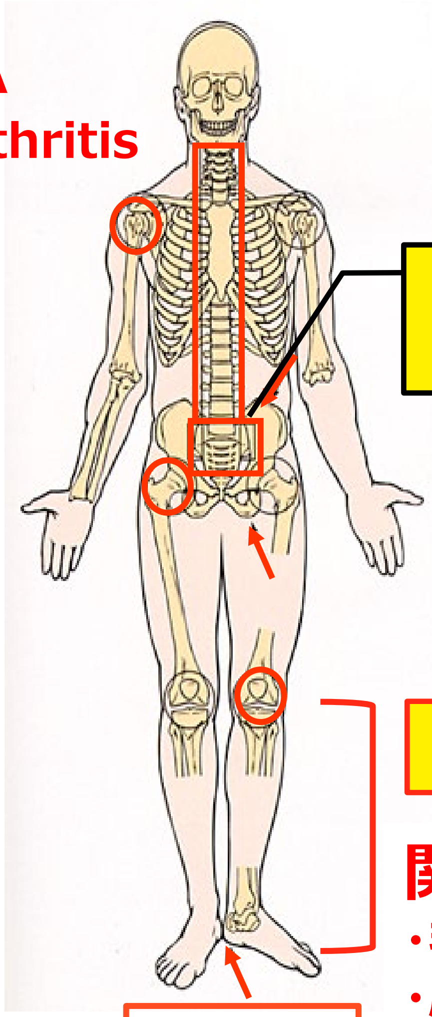
（○）

正解率：71.3%

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-22.
井上久. 日本脊椎関節炎学会誌. 2011; III: 29-34.

罹患部位～SpAとRAの比較～

SpA
Spondyloarthritis



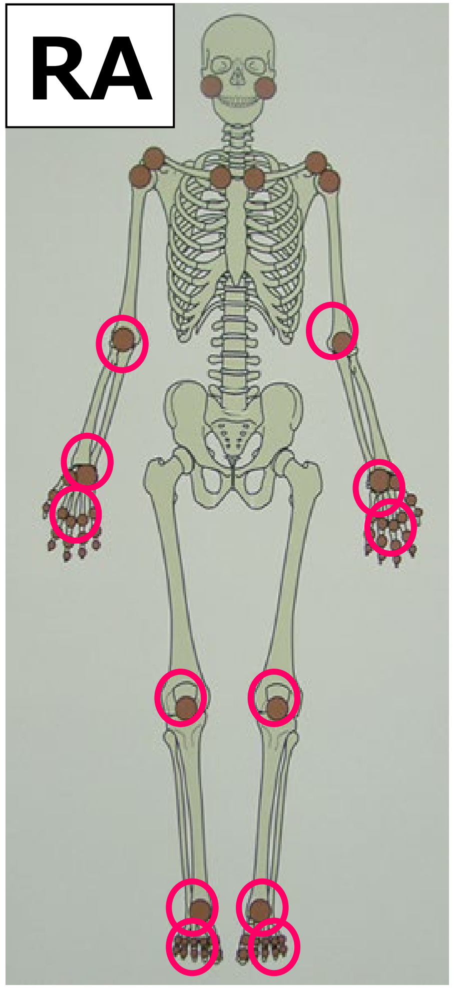
Axial (体軸)
脊椎炎・仙腸関節炎

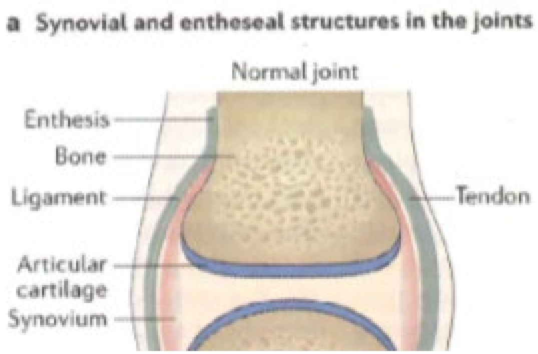
Peripheral (末梢)

関節炎
・非対称性
・股・膝・肩関節に多い

演者作成

付着部炎





対称性関節炎

Atlas of Rheumatology, GG Hunder

小児期は末梢症状で発症するSpA(AS)が多い

成人期発症

分類不能または体軸性（X線変化出現前）	強直性脊椎炎（X線変化出現期）	
炎症性腰背部痛 末梢関節炎/付着部炎 MRIによる 活動性仙腸関節炎	炎症性腰背部痛 末梢関節炎/付着部炎 X線による 活動性仙腸関節炎	炎症性腰背部痛 末梢関節炎/付着部炎 靭帯骨棘

VS

小児期発症

分類不能または末梢性（X線変化出現前）	強直性脊椎炎（X線変化出現期）
末梢関節炎/付着部炎 炎症性腰背部痛 MRIによる活動性仙腸関節炎	末梢関節炎/付着部炎 炎症性腰背部痛 X線による活動性仙腸関節炎

5年以内 → 5年～10年 → 10年以上

脊椎関節炎診療の手引き2020，診断と治療社 P-123より引用

Q.4. 脊椎関節炎の診断の際に分類基準を参考にするが、分類基準には記載されていない鑑別・除外診断を行うことが重要である。

（○）

正解率：100%

脊椎関節炎診療の手引き2020. p43,
小林茂人.臨床リウマチ 2020; 32(4) 251-59.
Aggarwal R et al. Arthritis Care Res 2015; 67: 891-897.
June RR et al. Best Pract Clin Rheumatol 2014; 28: 921-932
Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 1000-1008
Robinson PC et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 162-164

強直性脊椎炎：改定 New York 分類基準(1984)

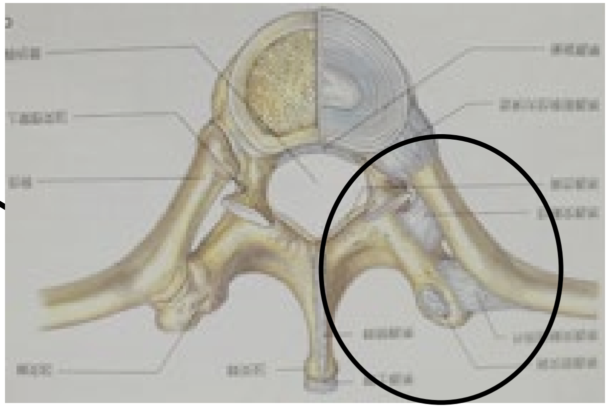
1. 臨床所見

"炎症性腰背部痛(Calin)"

1. 3ヶ月以上続く腰痛。 安静では改善しないが運動で改善
2. 腰椎の前屈、側屈の可動域制限
3. 胸郭の呼吸による拡張差の減少(同年齢・同性に比べ)

2. X線基準

- 両側に2度以上あるいは片側に3度以上の仙腸関節炎所見



肋椎関節等の骨化のため

確定診断：臨床所見の1項目以上＋X線基準

van der Linden S, et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361.
脊椎関節炎診療の手引き2020

ASの鑑別疾患；臨床所見から

腰背部痛をきたす疾患	肩こり、腰痛症、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、骨折など外傷、腫瘍性疾患(脊椎転移を含む)、感染性脊椎炎、線維筋痛症、hypermobility症候群など
末梢関節炎をきたす疾患	変形性関節症、関節リウマチ、全身性結合組織病(SLE, Sjogren症候群、MCTD、多発性筋炎、全身性強皮症、全身性血管炎など)、結晶誘発性関節炎、PMR、RS3PE症候群、感染性疾患(ウイルス性、細菌性；淋菌、結核、非結核性抗酸菌症)

臨床所見から見た鑑別疾患は、外傷や腫瘍、感染、線維筋痛症等々、多数ある。

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-35, 38参照

ASの鑑別疾患；画像所見から

- 硬化性腸骨骨炎(OCI)
- びまん性特発性骨増殖症(DISH)
- 変形性脊椎症
- 乾癬性関節炎
- 掌蹠膿疱症性骨関節炎
- 外傷
- 感染性疾患
- 腫瘍性疾患

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-37～42, 35参照

Q.25. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-axSpA)のX線基準とは、改訂ニューヨーク基準で規定される仙腸関節のX線所見が基準に満たないことであり、脊椎の単純X線像の変化ではない。

(○)

正解率：89.4%

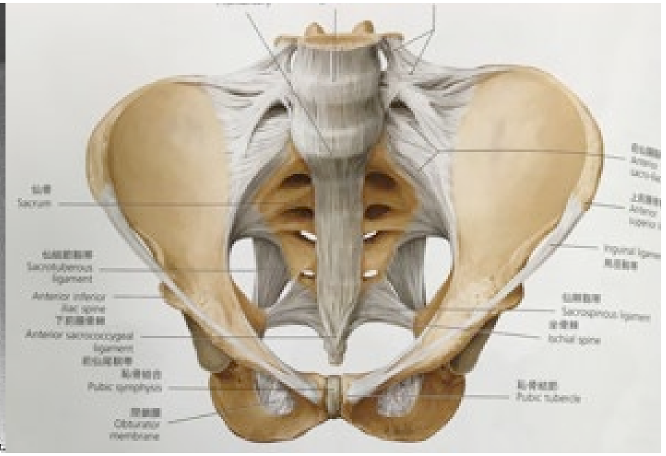
脊椎関節炎診療の手引き202；p43-50. 診断と治療社より引用.

ASの**X線変化**は
<u>**仙腸関節**が**脊椎**より**先に出現！**</u>

明らかになるのは<u>発症から</u>
<u>**平均7~9年後**</u>

自験例(AS)

正常例



Wright V. Arthritis Rheum 1978; 21:619–33.

強直性脊椎炎：改定 New York 分類基準(1984)

1. 臨床所見

1. 3ヶ月以上続く腰痛。安静では改善しないが運動で改善
2. 腰椎の前屈、側屈の可動域制限
3. 胸郭の呼吸による拡張差の減少(同年齢・同性に比べ)

2. X線基準

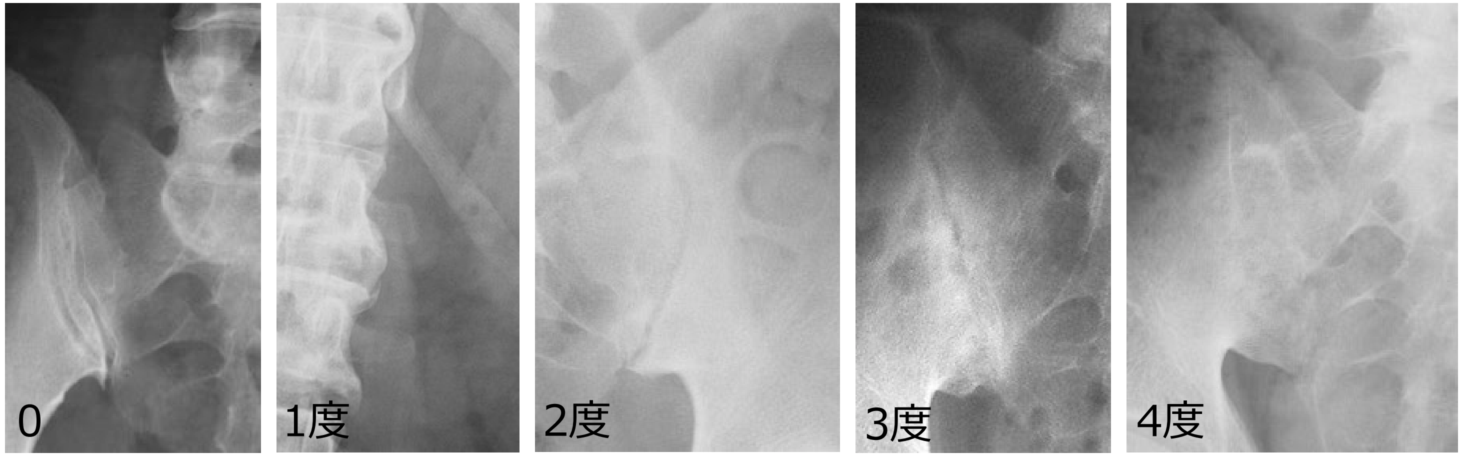
脊椎のX線所見は含まれてない！

- 両側に2度以上あるいは片側に3度以上の仙腸関節炎所見

確定診断：臨床所見の1項目以上＋X線基準

van der Linden S, et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361.
脊椎関節炎診療の手引き2020 P-34

＜改訂NY基準＞
仙腸関節のX線基準；両側2度以上, または片側3度以上が必須



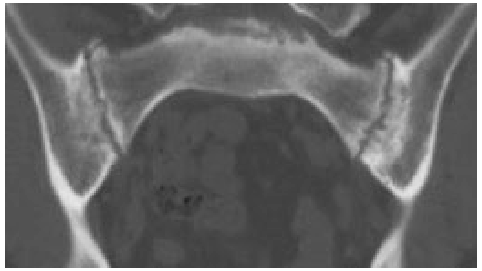
grade

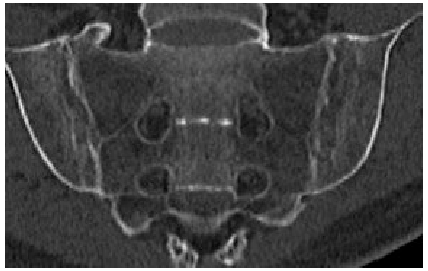
0度：正常	1度：疑い	2度：軽度の異常	3度：明らかな異常	4度：重度の異常
		関節裂隙は正常 小さい限局性の骨びらん・骨硬化	■**裂隙の拡大・狭小化・一部強直** ■**骨びらんや骨硬化**	**完全な強直**

画像はいずれも自験例

いずれもASまたは疑いの自験例

読影の再現性が低い
短期間のトレーニングでは
改善できない





脊椎関節炎診療の手引き2020 P-28

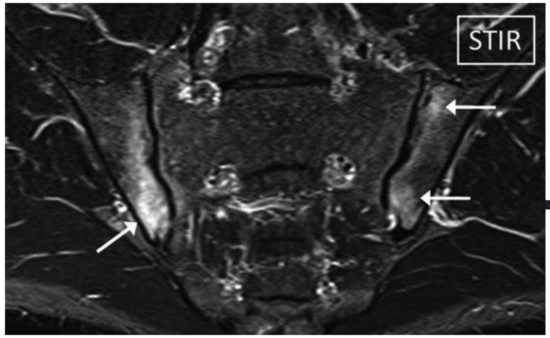
体軸性脊椎関節炎(axSpA)

ASの臨床的特徴を有するが
仙腸関節の

ASの臨床的特徴を有し、かつ
仙腸関節の(改訂New York)

X線基準を満たさない
体軸性脊椎関節炎
(non-radiographic
axial SpA ; nr-axSpA)

X線基準を満たす体軸性脊椎関節炎
(radiographic axSpA ; r-axSpA)
≒
強直性脊椎炎(AS)



MRI上の仙腸関節炎
(骨髄浮腫 ; T2-STIR高、T1低信号)

HLA-B27保有

両側≧2度, 片側≧3度

□脊椎強直

ACR Open Rheumatol. 2019 11; 1(5): 336-339

“X線基準を満たさない体軸性SpA(nr-axSpA)“の分類基準

３ヶ月以上続く慢性の腰背部痛、発症が45歳未満

<Imaging arm>

画像上の仙腸関節炎所見＊
かつ
1つ以上のSpAの特徴＃

または

<clinical arm>

HLA-B27
かつ
その他の2つ以上のSpAの特徴＃

＊仙腸関節炎のX線基準を満たす（mNY基準の両側2度以上あるいは片側３度以上）

あるいは

＊仙腸関節のMRI所見陽性

脊椎X線所見は
axSpA (ASAS) 分類
基準に含まれない!

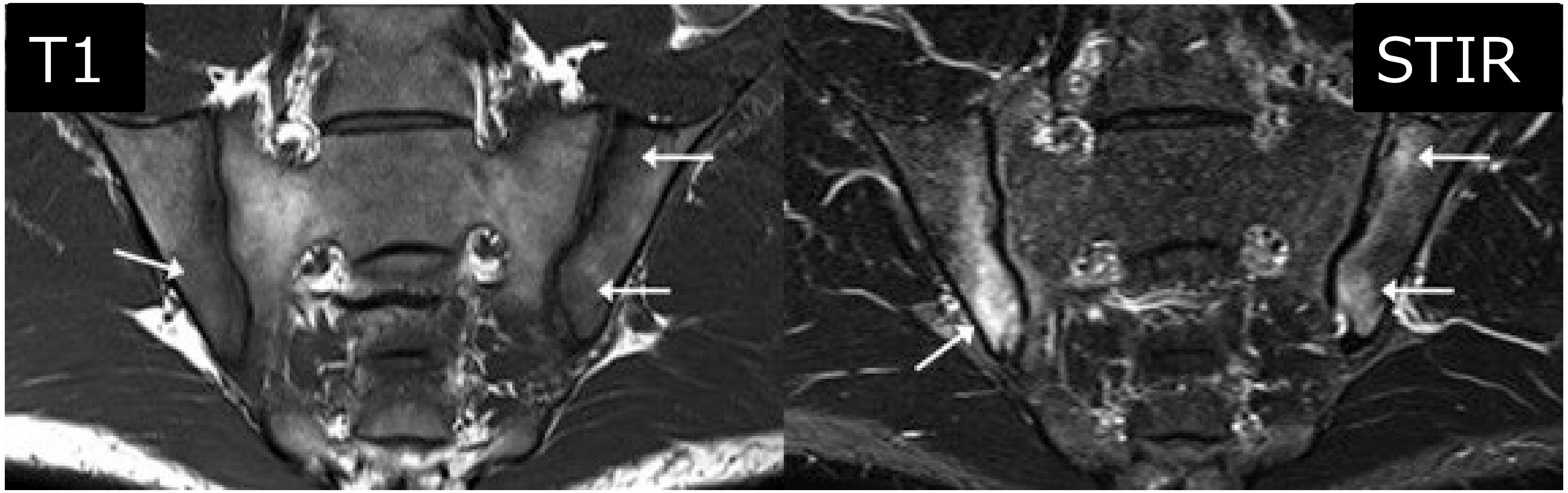
＃SpAの特徴

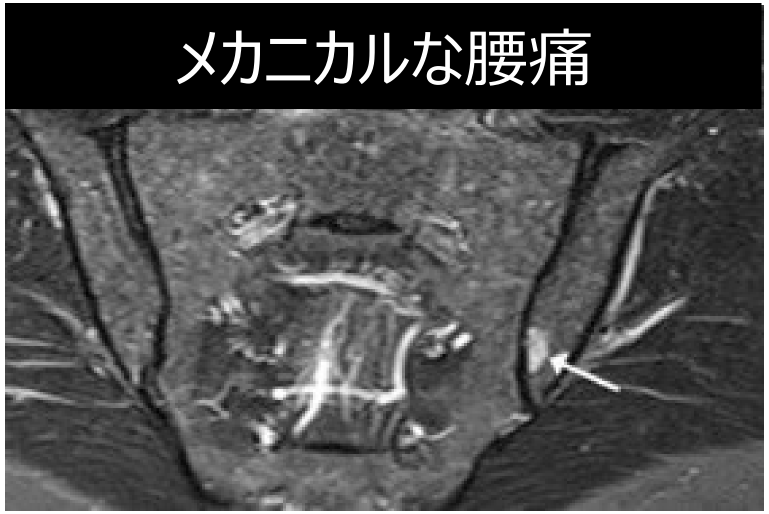
1. **炎症性腰背部痛**
2. **関節炎**
3. **付着部炎(踵)**
4. **ぶどう膜炎**
5. **指趾炎**
6. **乾癬**
7. **炎症性腸疾患**
8. **NSAIDsへの良好な反応**
9. **SpAの家族歴**
10. **HLA-B27**
11. **CRP上昇**

Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis, 2009, 68: 777

MRI上の仙腸関節炎所見陽性の定義(by ASAS)

1) STIR画像やT2強調像で骨髄浮腫所見、またはT1強調像で骨髄のGd造影効果
2) 明白かつ典型的解剖学的部位(軟骨下骨)における炎症所見
3) SpAを強く示唆する所見(通常は連続する複数スライスにおける骨髄浮腫。1スライスのみにおける複数のシグナルはまれ)





Lambert RG et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75(11): 1958-1963.
脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-44

Q.10. 分娩後の女性やスポーツ選手などは骨盤MRIで仙腸関節などの骨髄浮腫と同様な所見をきたすことがあるため、体軸性脊椎関節炎の診断には注意する必要がある。

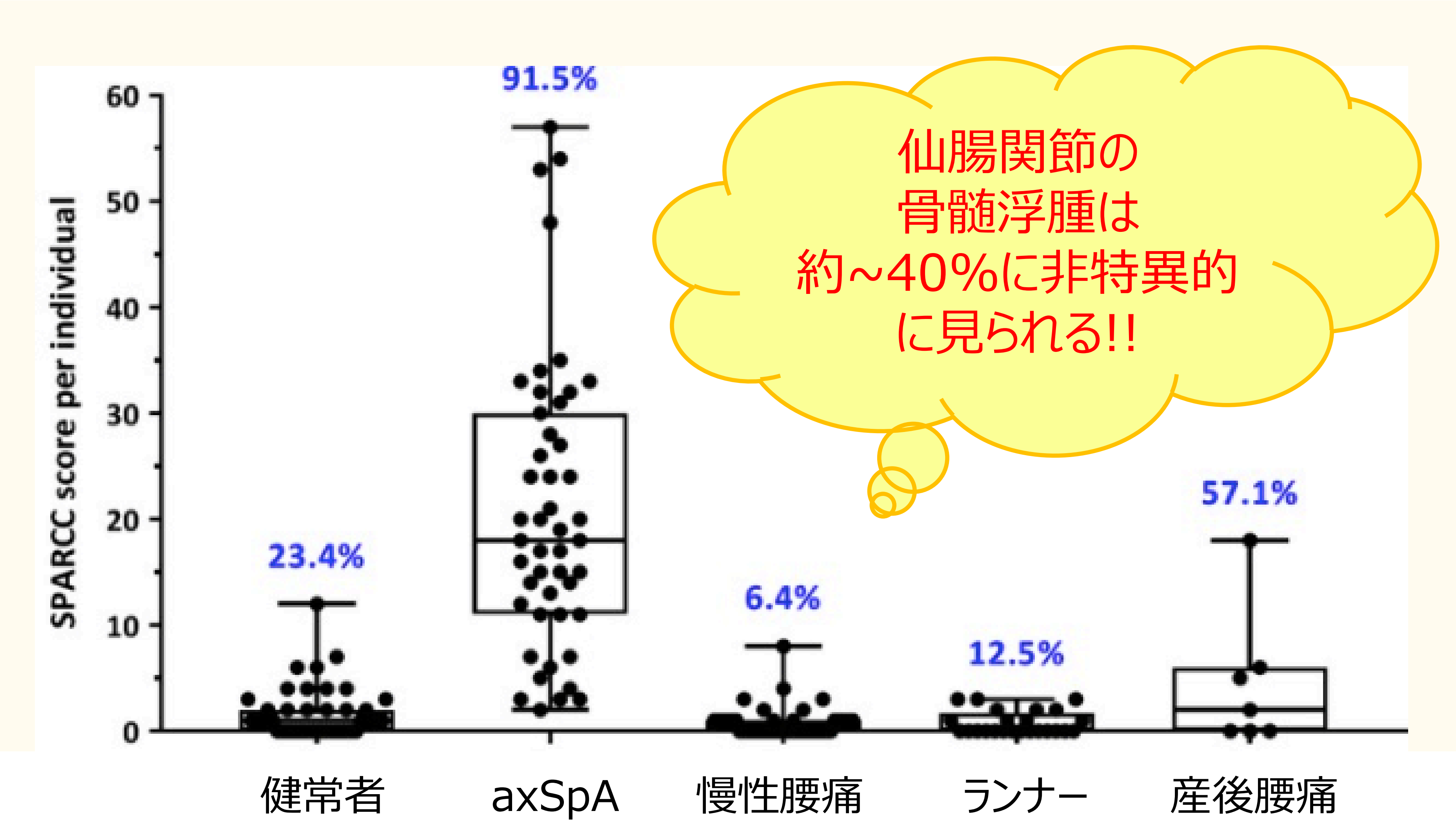
(○)

正解率：100%

- MRIの過剰診断に注意！

Navarro-Compán V et al. Current Rheumatology Reports 2019; 21: 39
J de Winter et al. Arthritis Rheumatol 2018; 70, 1042
Weber U et al. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 736–45.

少なからぬ健常人やメカニカルな腰痛が MRI上の仙腸関節炎の定義(ASAS)を満たす



J de Winter et al. Arthritis Rheumatol 2018; 70, 1042

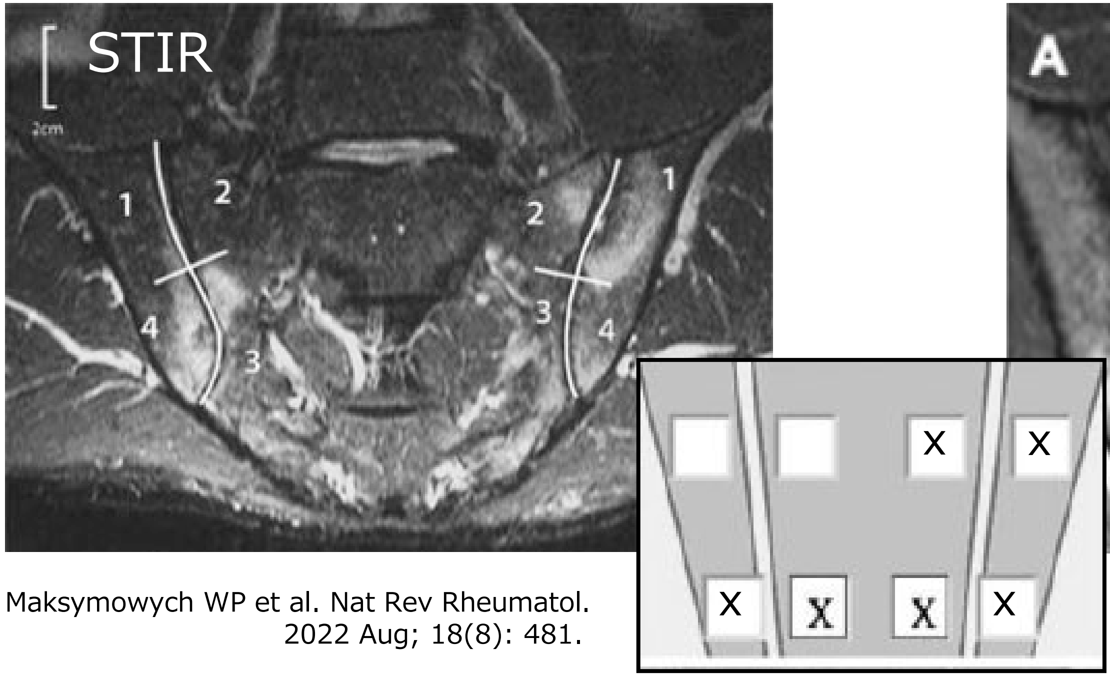
＜仙腸関節の骨髄浮腫だけでは特異性が低い！＞
axial SpAに特異性が高い仙腸関節MRI所見は？

- 骨髄浮腫 (4区画以上 や 3連続スライス) 炎症性変化
- 骨びらん (3区画以上 や 2連続スライス)
- 脂肪沈着 (5区画以上 や 3連続スライスや深さ>1cm)

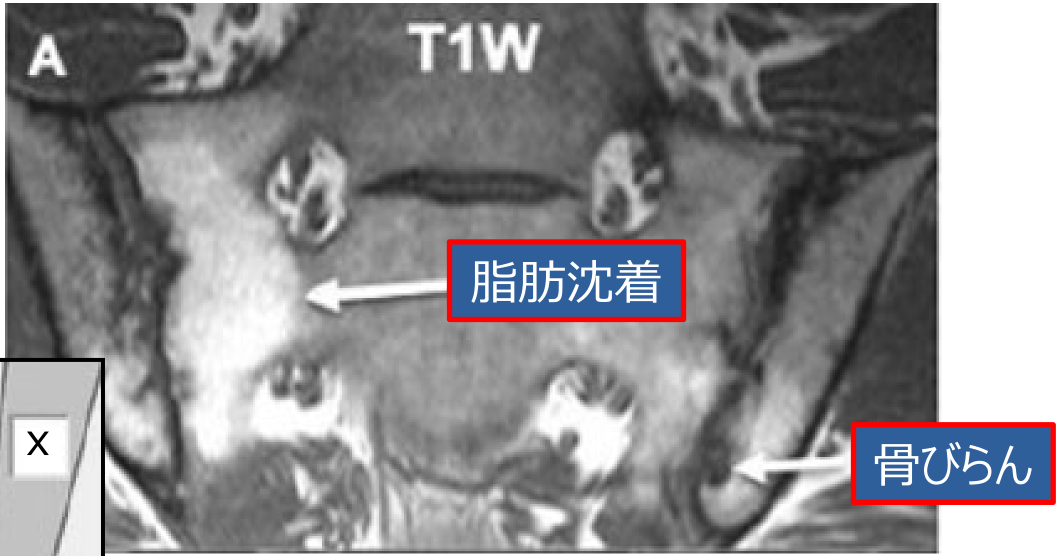
構造変化

3ないし4区画以上の骨髄浮腫はnr-に特異性が高いこと、さらに骨びらんや脂肪沈着などの構造的変化を加味すると特異性を低下させずに高い感度を維持できると報告されている。

3, 4, 5 rule (PPV>95%)



Maksymowych WP et al. Nat Rev Rheumatol. 2022 Aug; 18(8): 481.



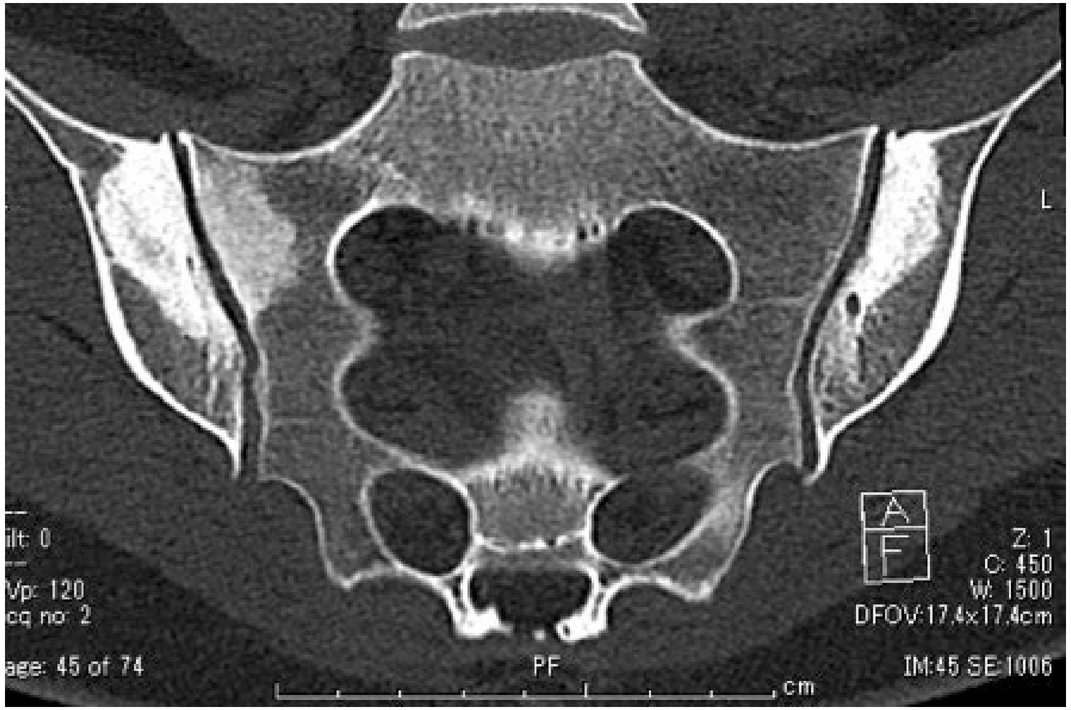
Maksymowych WP et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Feb 1: keab099.

鑑別疾患；画像所見から

- 硬化性腸骨骨炎(OCI)
- びまん性特発性骨増殖症(DISH)
- 変形性脊椎症
- 乾癬性関節炎
- 掌蹠膿疱症性骨関節炎
- 外傷
- 感染性疾患
- 腫瘍性疾患

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-37～42, 35参照

硬化性腸骨骨炎 Osteitis condensans ilii (OCI)



ほとんど女性
20~40代
多くが経産婦
CRP陰性
HLA-B27陰性

- 主に腸骨側の骨硬化像
  - 境界明瞭
- 自然に消失
- 骨びらんはごくまれ

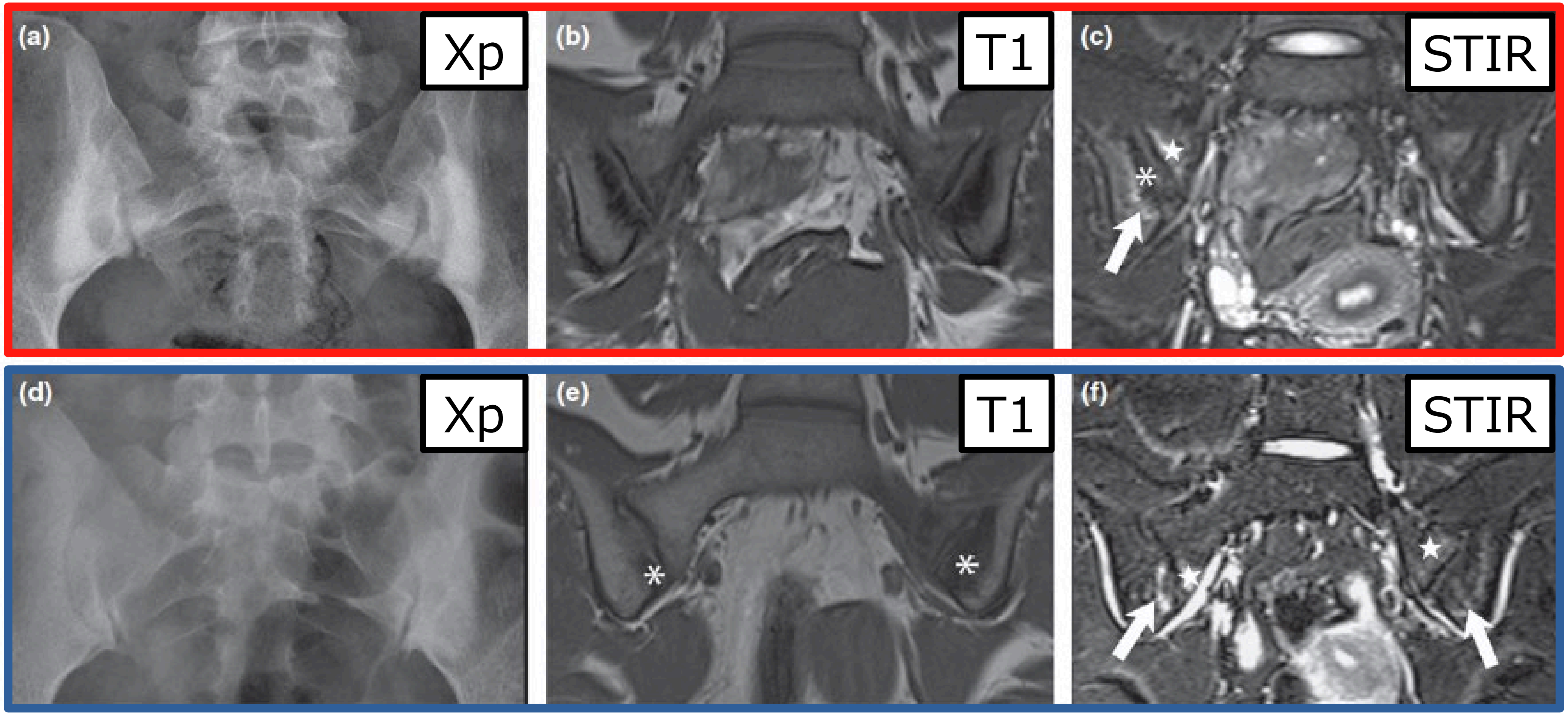
無症状のことも多い非炎症性変化であるが、MRIでは骨髄浮腫を伴うことがあり、non-rad　axSpAの鑑別診断としても重要な疾患である。

Parperis K et al. Rheumatol Int. 2020 Apr 23. doi:. 引用改変

痛みのある硬化性腸骨骨炎の約半数に“骨髄浮腫”

24歳女性

24歳女性



Ma L et al. Osteitis condensans ilii may demonstrate bone marrow edema on sacroiliac joint magnetic resonance imaging. Int J Rheum2018. 21: 299–307

痛みのある硬化性腸骨骨炎の約半数に“骨髄浮腫”

A 24-year-old osteitis condensans ilii (OCI) patient with lower back pain (LBP) for 2 years. (a) Pelvis radiograph demonstrates bilateral OCI. Same slice of (b) oblique coronal T1-weighted magnetic resonance image (MRI) and (c) oblique coronal short tau inversion recovery (STIR) MRI. Right side intensive bone marrow edema (BME: graded as most) (white arrow) which is beneath dark iliac sclerosis (white*) can be seen in (c). Small area BME beneath right side sacral auricular surface also can be seen (white star). Bilateral sacroiliac joint (SIJ) spaces and surfaces are normal.

(d) Pelvis radiograph of another 24-year-old OCI patient with LBP for 2 year shows left side OCI. Same slice of oblique coronal T1-weighted MRI (e) and oblique coronal STIR MRI(f) of the same patient as in (d) show bilateral BME of SIJs. Asymmetric BME (signal intensity was graded as most at right side and moderate at left side) which was beneath the dark subchondral iliac sclerosis can be seen in (f) (white arrows). BME also can be seen at the sacral side (white stars). Note bilateral asymmetric sclerosis (white*) of ilium without joint space changes and joint surface erosions seen in (e).

Ma L et al. Osteitis condensans ilii may demonstrate bone marrow edema on sacroiliac joint magnetic resonance imaging. Int J Rheum2018. 21: 299–307

Q.16. 診断基準と分類基準は同義語ではなく、分類基準はすでに診断された症例を臨床研究や治験に登録する際に使用する。

(○)

正解率：92.6%

治験や疫学調査では、既に診断された症例であっても、
分類基準に合致しなければ、除外される。

小林茂人. 臨床リウマチ 2020; 32(4) 251-59.
脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-37～42, P-35

Q.8. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-axSpA)の診断は、特に鑑別・除外診断が重要である。

(○)

正解率：100%

　安易に診断し、すぐに生物学的製剤治療をはじめることは避けること。AS と炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎(SpA)では、一般的に脊椎よりも先に仙腸関節から進展する。PsA やその他の疾患では、脊椎病変が目立ち、仙腸関節病変が認められないことが多い。このために nr-axSpA の診断には鑑別・除外診断が重要である。

Akkoc N et al. Curr Rheumatol Rep. 2020; 22:54
Raychaudhuri SP, et al. J Autoimmun. 2014; 48-49: 128-133.
脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-43
Kameda H et al.Mod Rheumatol 2021; Mar 31(2): 277-228

nr-axSpAの鑑別・除外診断

- 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
  (掌蹠膿疱症性骨関節炎)
- 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
  (鑑別疾患の項目を参照のこと)

nr-axSpAの診断ガイダンスより

<画像所見から見た鑑別疾患>

●変形性脊椎症　●乾癬性関節炎
●掌蹠膿疱症性骨関節炎
●びまん性特発性骨増殖症(DISH)
●外傷　●感染性疾患　●腫瘍性疾患

<腰背部痛をきたす疾患>

肩こり、腰痛症、椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症、変形性脊椎症、骨折など外傷、腫瘍性疾患(脊椎転移を含む)、感染性脊椎炎、線維筋痛症、hypermobility症候群など

<末梢関節炎をきたす疾患>

変形性関節症、関節リウマチ、全身性結合組織病(SLE、Sjogren症候群、MCTD、多発性筋炎、全身性強皮症、全身性血管炎など)、結晶誘発性関節炎、PMR、RS3PE症候群、感染性疾患(ウイルス性、細菌性；淋菌、結核、非結核性抗酸菌症)

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-43-45.

わが国におけるnr-axSpA*の診断ガイダンス(厚労省研究班による)

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の腰背部痛があり、炎症性腰背部痛のいずれかの基準に合致する.

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(掌蹠膿疱症性骨関節炎)、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(鑑別疾患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
4) 3度以上」の基準を満たさない.

5) 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) の全てを満たす場合に、nr-axSpAと診断してよい.

＊X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-43-45.

Q.15. 乾癬性関節炎も強直性脊椎炎と同様に単純X線上で両側性・左右対称性の仙腸関節炎を認める。

(×)

正解率：78.7%

脊椎関節炎学会診療の手引き 2020.P.73 一般的に片側性で、両側性であっても片側優位に起こる。このような特徴は反応性関節炎にも認められる。PsA では AS と比べ一般的に、仙腸関節病変の進行は、脊椎病変の進行よりも遅い。

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P-73

PsAにおける体軸病変のX線学的特徴

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
  - 片側罹患
    - ただし対称性罹患もある

左右で2度以上の差(mNY X線基準)があるときに非対称と判断

2. 椎体病変

- 非対称性、非辺縁性の靭帯骨棘

X線前後像で認めるsymdesmophyteのうち、左右に形成されたものが50%以上のとき対称性(50%未満で非対称)と判断

3. 脊椎周囲の骨化

4. 高頻度の頚椎椎間関節罹患(28~70%)

- ただし、仙腸関節炎がなく頚椎・腰椎罹患があるものは4～9%

Helliwell et al, Ann Rheum Dis 1998; 57: 135–140
Lubrano E et al. J Rheumatol 2009; 36; 1006-1011

【症例】50歳男性　PsAの仙腸関節病変(右＜左)

右0度？ vs 左2度？
右1度？ vs 左3度？

左右で2度以上の差(mNY X線基準)
があるときに非対称と判断

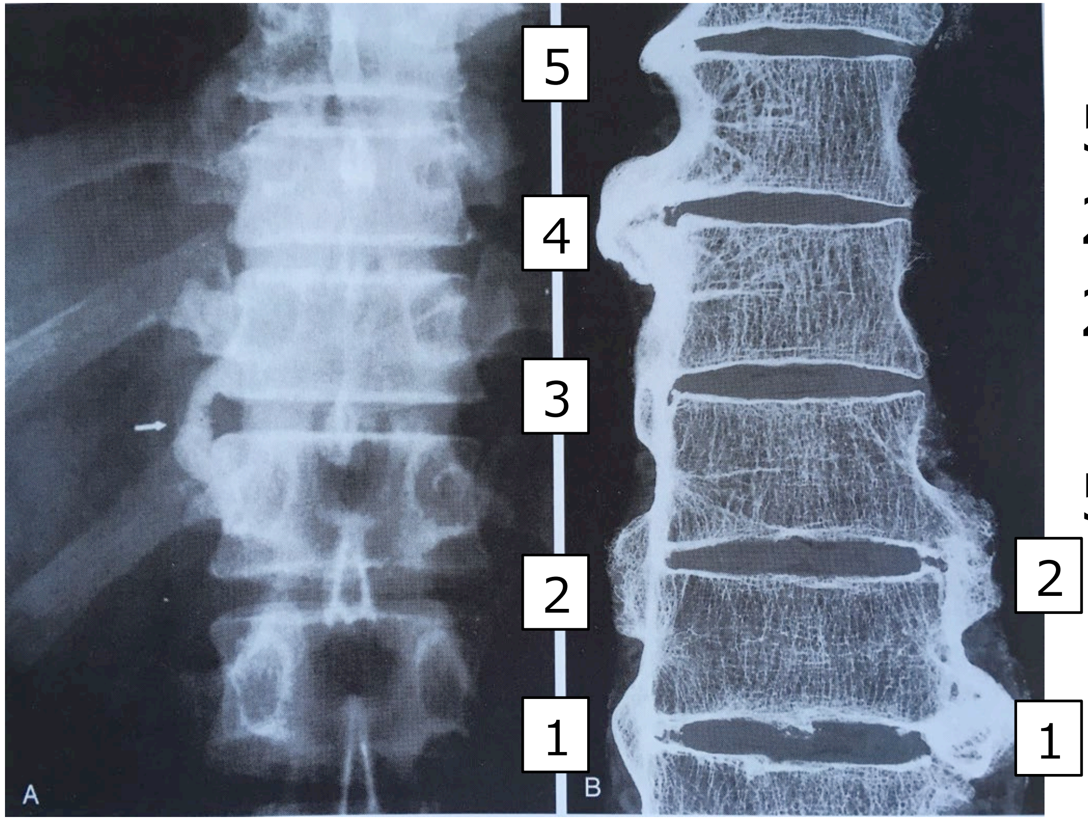
自験例

Helliwell et al, Ann Rheum Dis 1998; 57: 135–140

axPsAの特徴

PsAの脊椎の靭帯骨棘(非辺縁性、非対称性)
“chunky”, “bulky” syndesmophytes

ランダムな分布が多い



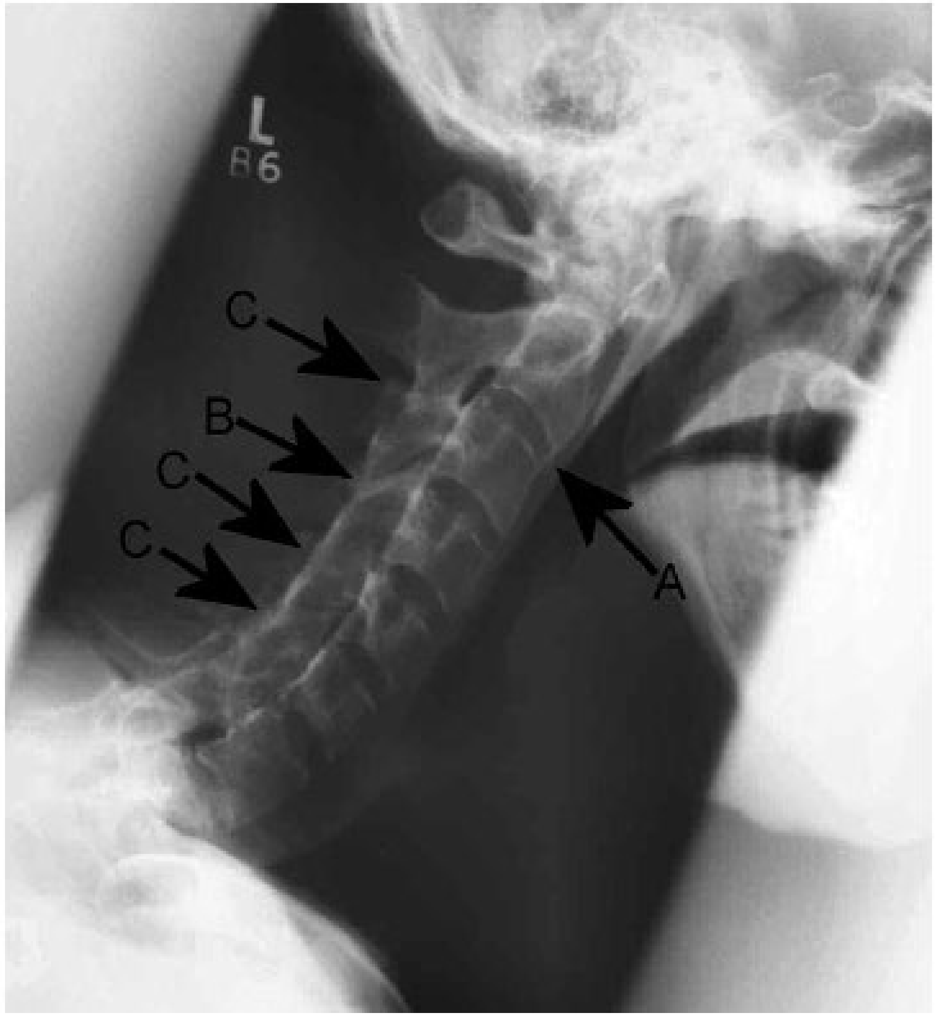
5椎間の靭帯骨棘
2椎間で左右に形成
2椎間/5椎間(<50%)

50%未満ゆえ非対称

Helliwell et al, Ann Rheum Dis 1998; 57: 135–140

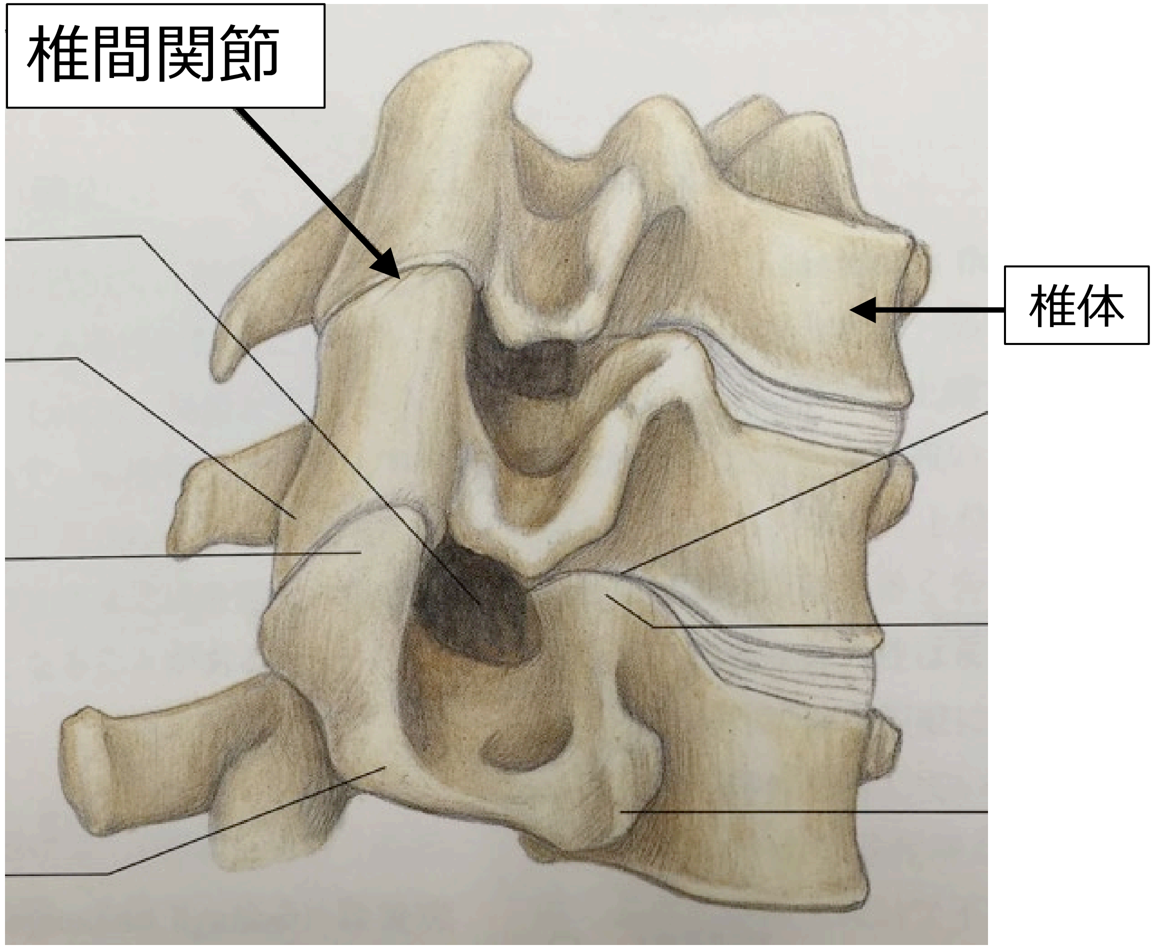
Resnick D. Psoriatic arthritis. Diagnosis of Bone and Joint Disorder 2002. P-1095より引用

頚椎椎間関節の骨性癒合



Lubrano E et al. J Rheumatol 2009; 36; 1006-1011より引用

右側方から見た頚椎



最新整形外科学大系、中山書店より図を引用

Q.30. びまん性特発性骨増殖症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis : DISH)は多くは50歳以上で発症し、脊椎単純X 線像は、椎体の前方および側方に、水平状に突出する骨棘(靭帯骨化)形成が4椎体以上にわたって連続性にみられる。強直性脊椎炎と誤診されやすいので注意する。

(○)

正解率：94.7%

- Resnic の診断基準(1976年)が有名
  - ほかに様々な基準があるが、問題点の報告あり
- 前縦靭帯の骨化が基本病変

森幹士. 日本臨床. 2020. 78(8): 1385-9.
Resnick D et al .Radiology. 1976; 119: 559-568.
Resnick D et al Semin Arthritis Rheum 1978; 7: 153

びまん性特発性骨増殖症
Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis(DISH)

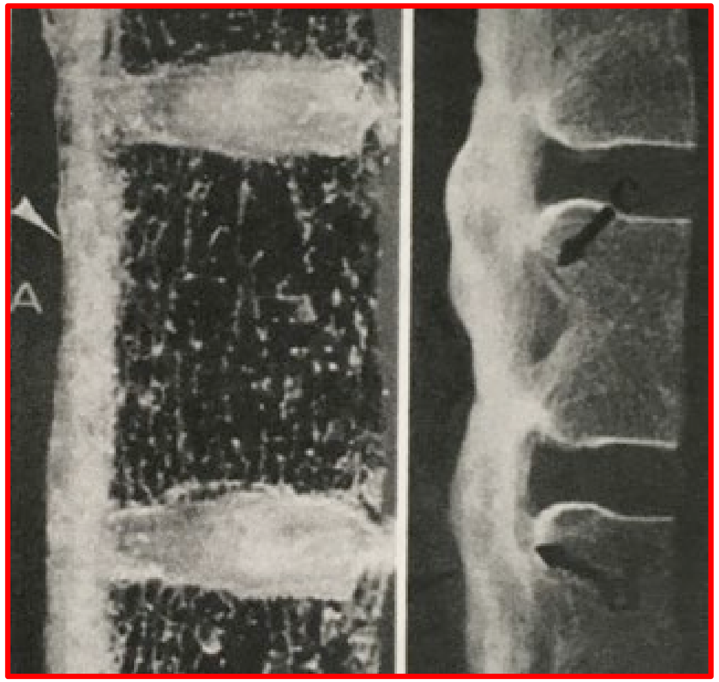
椎体前方に 厚い流れる様な骨化 （ただし薄い骨化もある）
横に張り出す骨棘形態
胸椎では右側優位
(教科書的には)50歳代～
通常CRP陰性
HLA-B27陰性

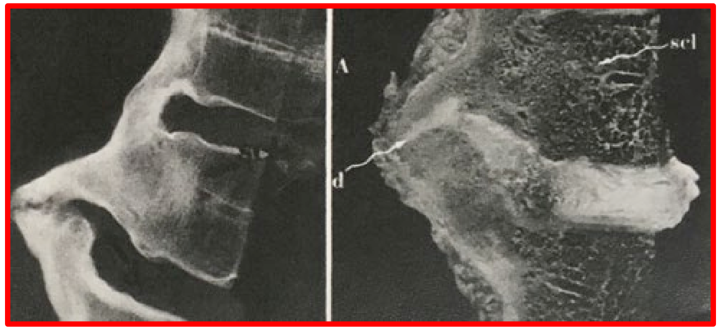
40歳代男性（自験例）

DISH：厚い骨化
水平か垂直方向

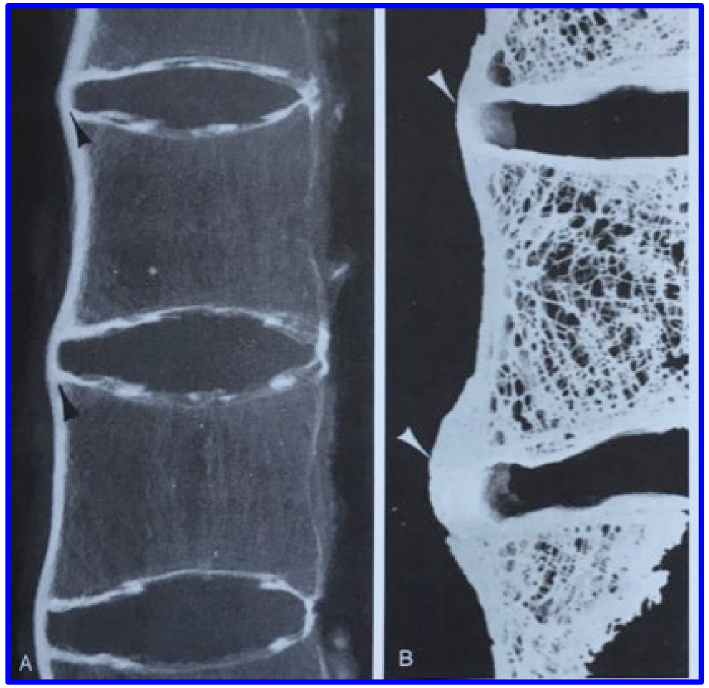
AS：薄い骨化
垂直方向

非辺縁性靭帯骨棘



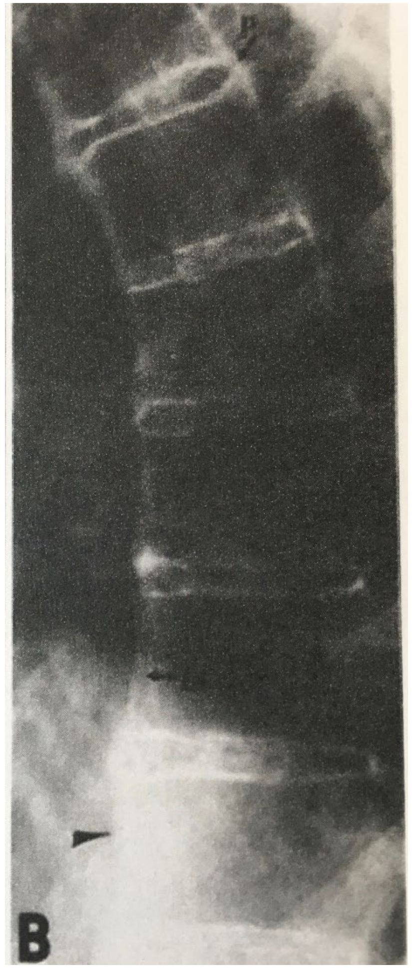


辺縁性靭帯骨棘



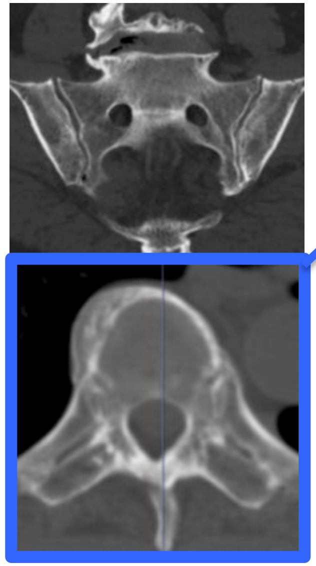
Resnick D. Ankylosing SPondylitis.
Diagnosis of Bone and Joint Disorder 2002. P-1029より引用

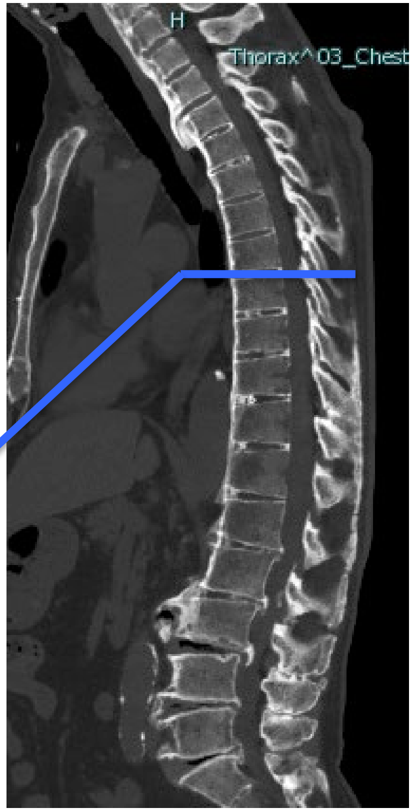
AS類似の薄い靭帯骨棘のDISHもある



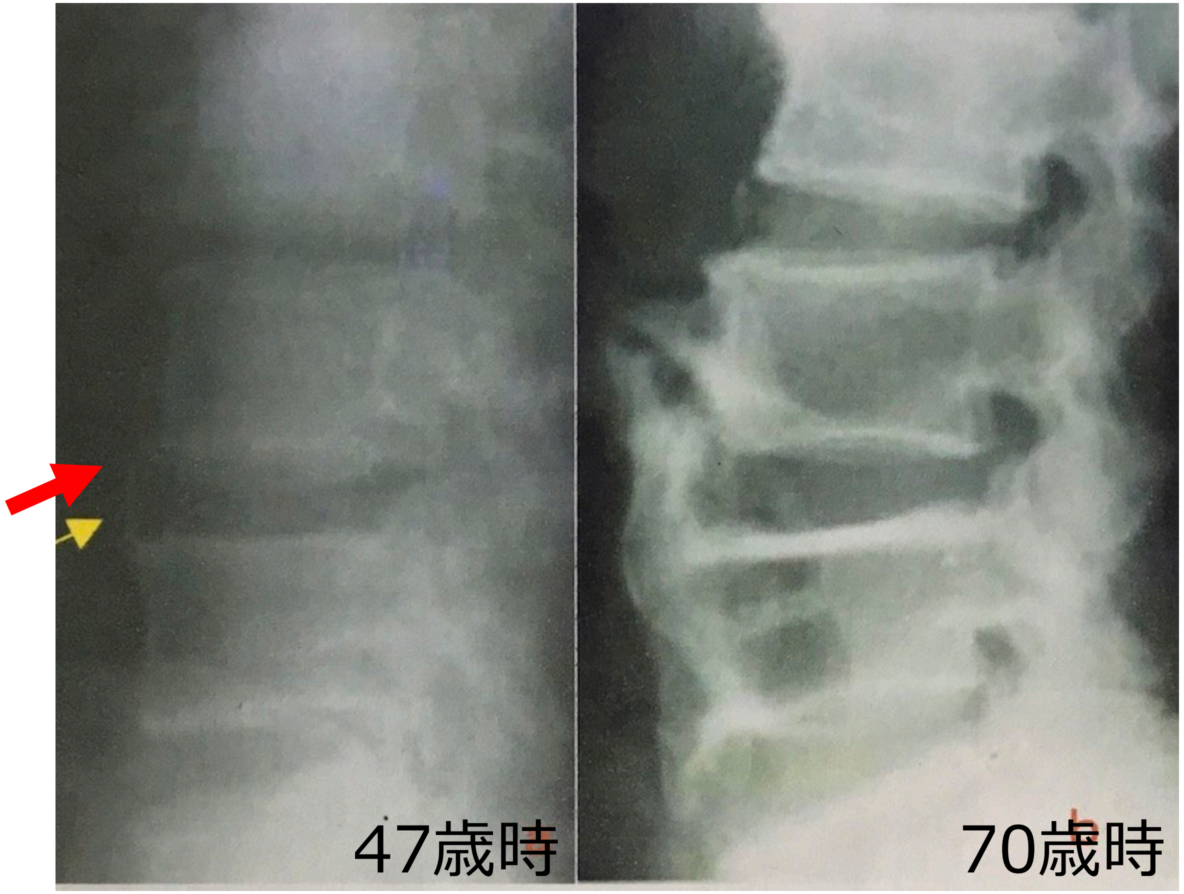
70歳男性 DISH
動作時頚部痛
CRP(−), HLA-B27(−)

自験例





Resnick & Niwayama.Radiology. 1976; 119: 559.



40代の4.3%にDISHを認めるとの報告

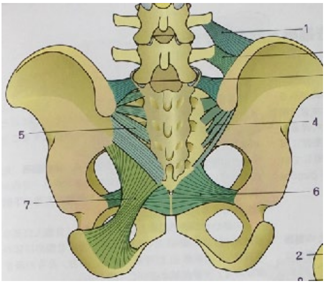
Hiyama A et al. BMC Musculoskelet Disord. 2018. 30; 19: 178

寺山 和雄、別冊整形外科(0287-1645)45号: 2-6(2004.04)より引用

DISHの分類基準(Resnick & Niwayama)

1) 4つ以上の椎体の前外側に連続する骨化像
2) 明らかな椎間板変性の所見がない.
3) 椎間関節の骨性強直や仙腸関節の骨びらん,
   硬化像や骨性強直がない.

Resnick D. Radiology 1976;119:559.



Resnickの分類基準では、仙腸関節腔の強直や骨びらんがないという必須項目があるが、最近のCTを用いた研究では、よく知られている前方関節包や後方靭帯の骨化のほか、仙腸関節腔の強直を23%に認めたと報告された。
しかしながらDISHに"骨びらん"はまれで、炎症反応はない。
そして多くは50歳以降である。

DISHに稀ならず仙腸関節に強直を認める！
"骨びらん"はまれ(3.7%)！
炎症反応は通常ない(or ごく軽度?)!!

前方関節包の骨化による骨性架橋(48%)

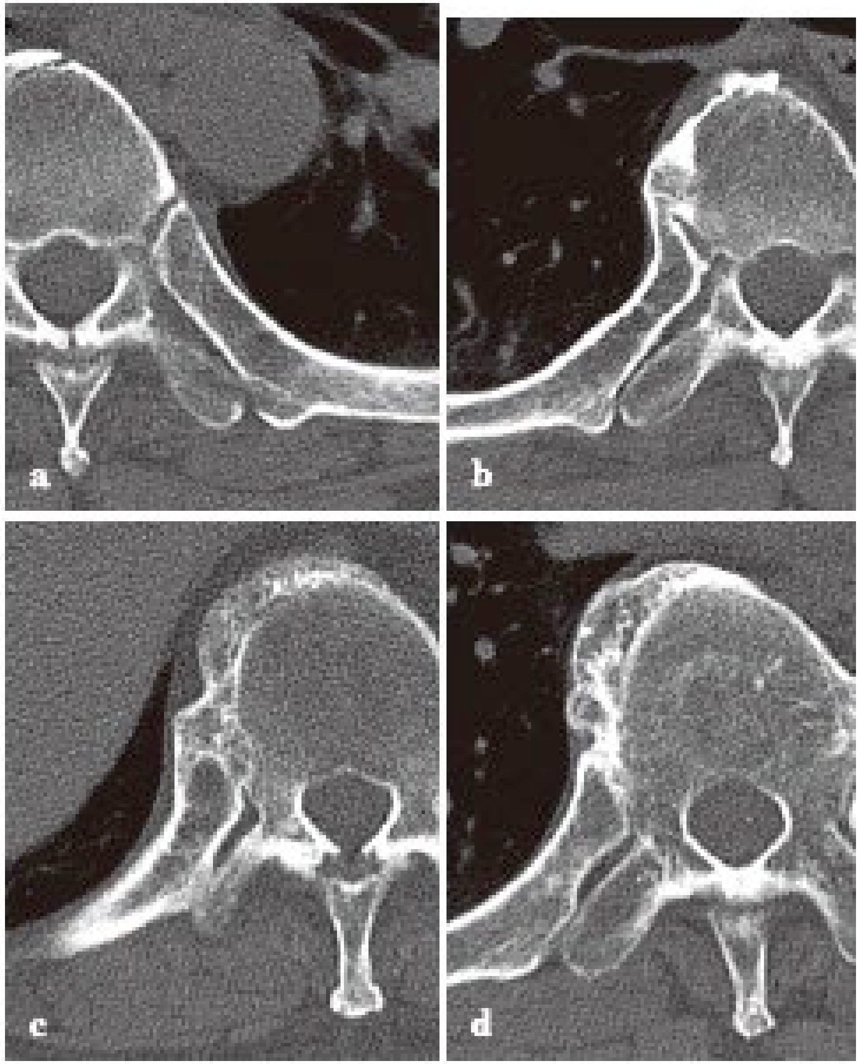
関節後方の靭帯骨化による骨性強直(34%)

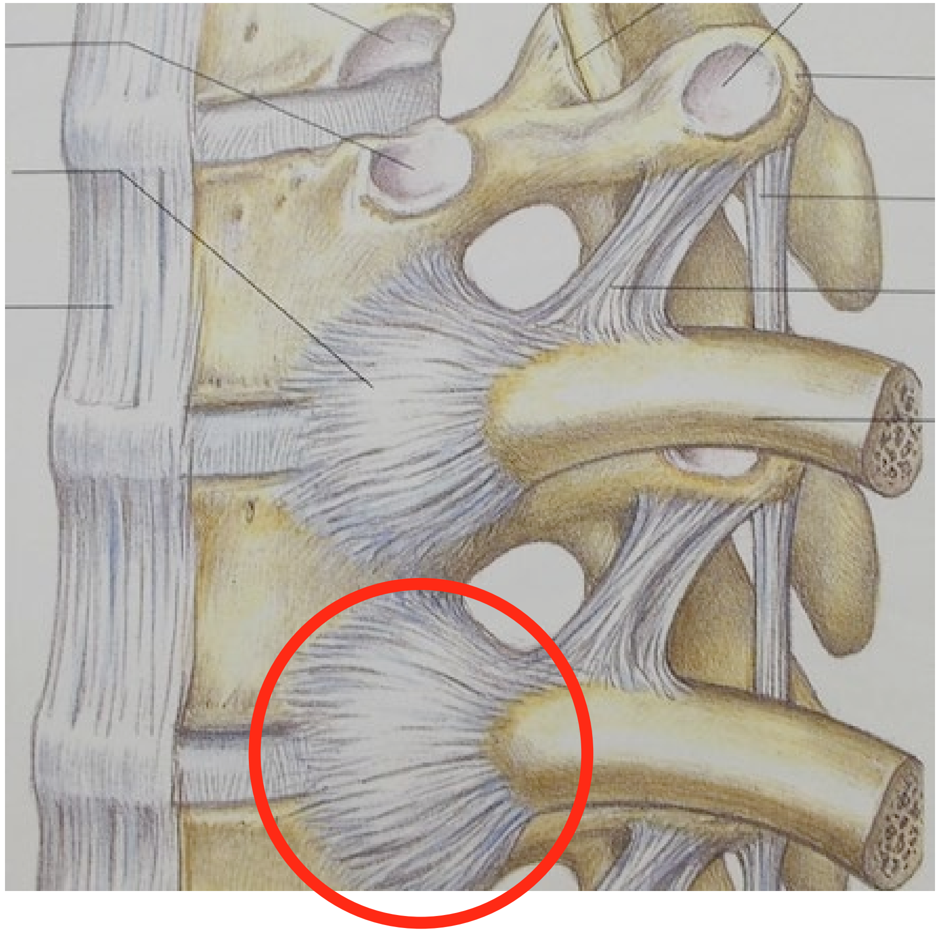
仙腸関節関節腔内の骨性強直(23%)

Leibushor N et al, Am J Roentgenol. 2017; 208: 834.

Yahara et al. BMC Musculoskeletal Disorders (2020) 21: 93

肋椎関節；DISHでも強直しうる





安田剛敏他, 脊椎脊髄ジャーナル2019; 32(7): 661-666

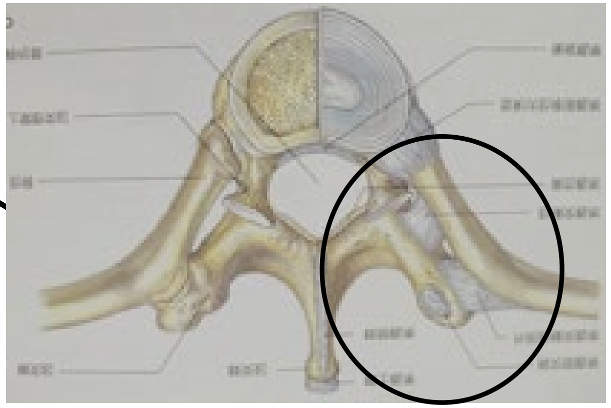
DISHでも満たしうるAS：改定 New York 基準(1984)

1. 臨床所見

1. 3ヶ月以上続く腰痛；安静では改善しないが運動によって改善
2. 腰椎の前屈、側屈の可動域制限
3. 胸郭の呼吸による拡張差の減少(同年齢・同性に比べ)

2. X線基準

- 両側に2度以上あるいは片側に3度以上の仙腸関節炎所見



肋椎関節等の骨化のため

確定診断：臨床所見の1項目以上＋X線基準

van der Linden S, et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361.
脊椎関節炎診療の手引き2020

Q. ASとr-axSpAは同じ疾患でしょうか？

Spondyloarthritis

CLINICAL SCIENCE

Answer

- AS(mNY基準)とr-axSpA(ASAS基準)は90%以上の相同性
- 同一の疾患と見なすことが可能
- 但し、mNY基準(+), ASAS基準(-)の患者群は,
  - HLA-B27陽性率が低い(47%)
  - これらには誤診例が含まれる可能性あるかも

Boel A, et al. Ann Rheum Dis 2019; 78: 1545–1549
脊椎関節炎診療の手引き2020、P-43-45

ASの改訂New York(mNY)分類基準(1984)

1) 臨床所見
- 炎症性腰背部痛(3ヵ月以上)
- 腰椎の可動域制限
- 胸郭の拡張制限

2) 仙腸関節のX線基準
(両側2度以上 or 片側3度以上)

1）の1項目以上 かつ
2）のX線基準を満たせばASと判断.

van der Linden S, et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 361

r-axSpA の分類基準(ASAS)

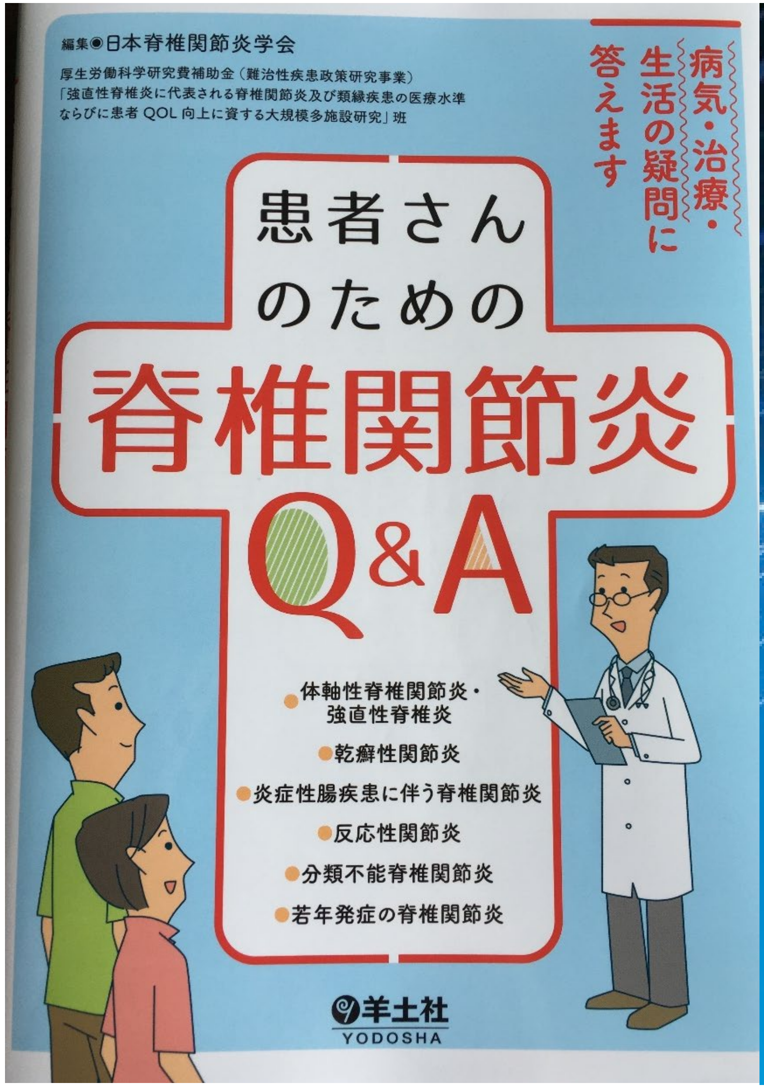
1) **45歳未満発症、3ヶ月以上の腰背部痛**

2) **仙腸関節のX線基準**

3) 以下のSpAの特徴が1つ以上
1. 炎症性腰背部痛
2. 関節炎
3. 付着部炎(踵)
4. ぶどう膜炎
5. 指趾炎
6. 乾癬
7. 炎症性腸疾患
8. NSAIDs反応性良好
9. SpA家族歴
10. HLA-B27保有
11. CRP上昇

1）から3）全て満たせばr-axSpAと判断.

Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis, 2009, 68: 777


編集◉日本脊椎関節炎学会
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準
ならびに患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究」班
病気・治療・生活の疑問に答えます
患者さんのための
脊椎関節炎
Q&A
体軸性脊椎関節炎・強直性脊椎炎
乾癬性関節炎
炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎
反応性関節炎
分類不能脊椎関節炎
若年発症の脊椎関節炎
羊土社
YODOSHA


脊椎関節炎
診療の手引き
2020
編集 日本脊椎関節炎学会

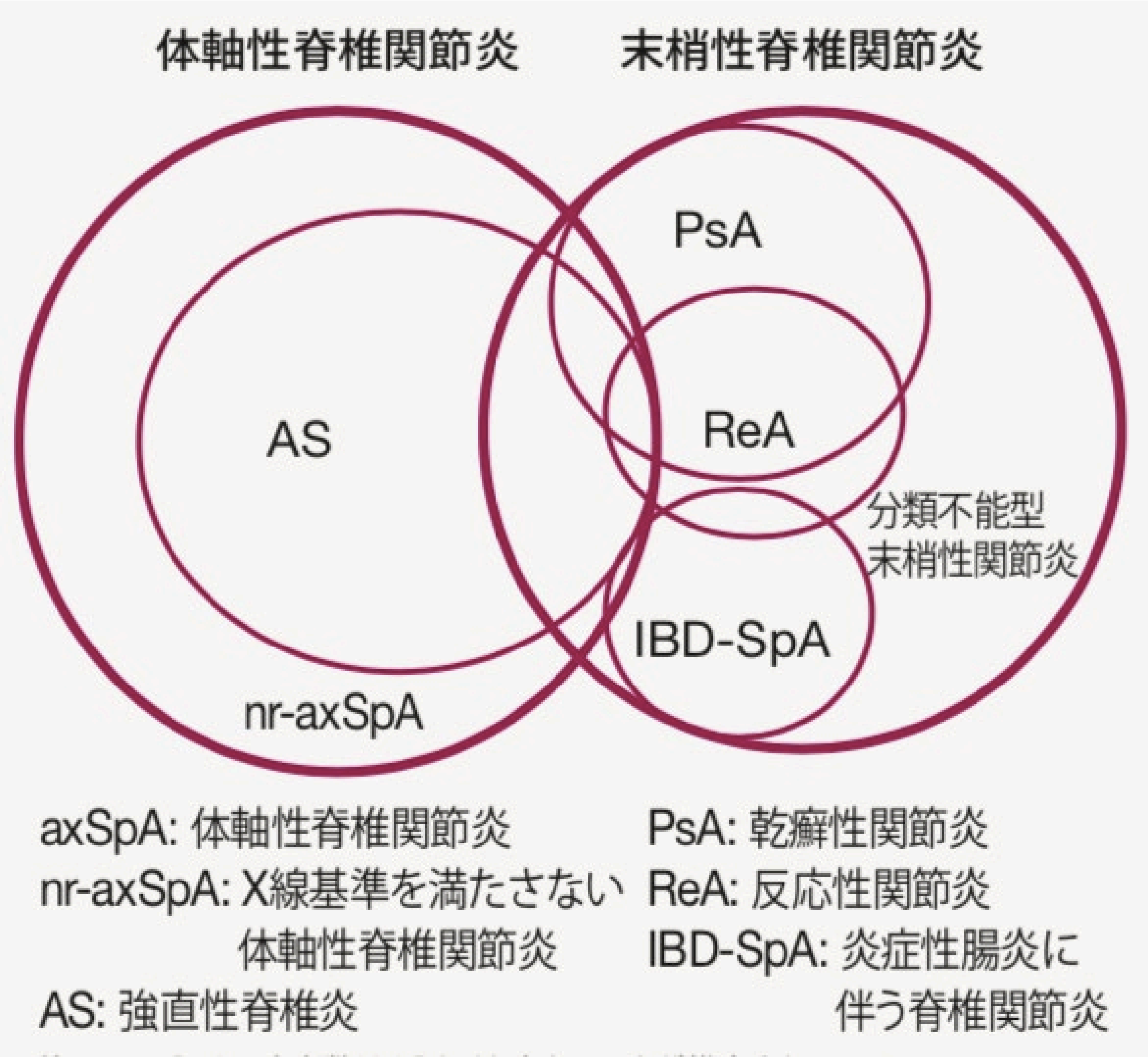
これだけは知っておきたい脊椎関節炎の実際、「セルフトレーニング問題集から」
2023年3月29日（水）開催

椎脊椎関節炎診療の注意点とIL-17A阻害薬の有用性

順天堂大学医学部 膠原病内科
多田 久里守 先生

【利益相反】
本講演にあたり、開示すべきCOI関係にある企業名
アッヴィ合同会社、田辺三菱株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社、協和キリン株式会社

脊椎関節炎　spondyloarthritis



Raychaudhuuri SP, et al. J Autoimmun 2014; 48-49: 128-133

問題、強直性脊椎炎の発症時期はほとんどが40歳以下で、10～20歳代が多い

Modern Rheumatology, **00**, 2022, 1–6
DOI: https://doi.org/10.1093/mr/roac008
Advance Access Publication Date: 5 February 2022
Original Article

A multicentre study of clinical features and HLA typing in Japanese patients with ankylosing spondylitis

Kurisu Tada[a,*], Hiroaki Dobashi[b], Yoshinori Taniguchi[c], Toshihide Shuto[d], Kohei Hagimori[e], Eri Hayashi[a], Hisashi Inoue[f], Shigeto Kobayashi[g], Ken Ymaji[a] and Naoto Tamura[a]

[a]Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan
[b]Division of Hematology, Rheumatology and Respiratory Medicine Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan
[c]Department of Endocrinology, Metabolism, Nephrology and Rheumatology, Kochi Medical School Hospital, Kochi University, Nankoku, Japan
[d]Department of Rheumatology and Orthopaedics Surgery, Chiyoda Hospital, Miyazaki, Japan
[e]Japan Drug Development and Medical Affairs, Eli Lilly Japan K.K., Kobe, Japan
[f]Department of Orthopedic Surgery, Juntendo University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan
[g]Department of Internal Medicine, Juntendo Koshigaya Hospital, Saitama, Japan

*Correspondence: Kurisu Tada; chris@juntendo.ac.jp; Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University Faculty of Medicine, 2-1-1 Hongo, Tokyo, Bunkyo-ku 113-8421, Japan.

改訂ニューヨーク基準を満たし、

- **香川大学**
- **高知大学**
- **千代田病院**（宮崎）
- **順天堂大学**

の4施設に通院しているAS患者に対して、調査票により症状の出現時期や診断までの機関、臨床症状、合併症、データ、治療内容、HLAタイピングなどを収集した。

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

問題、強直性脊椎炎の発症時期はほとんどが40歳以下で、10～20歳代が多い

初発症状は94.2%が45歳以下で出現している

HLA-B27は75%で陽性

Characteristics of ankylosing spondylitis patients

	n=111
Gender	Male: 92 (82.9)
	Female: 19 (17.1)
Age	43.7±15.8
HLA-B27 positive	83 (74.8)
Family history of AS	13 (11.7)
Age of onset	24.2±12.4
Diagnosis delay	11.6±10.4
Disease duration	19.0±12.6
CRP mg/dl	0.67±0.92
ESR mm/h	16.3±16.4
BASDAI	3.2±2.3
ASDAI-CRP (n=107)	2.07±0.99
inactive	30 (28.0)
low disease activity	27 (25.2)
high disease activity	39 (36.4)
very high disease activity	11 (10.3)
BASFI	2.5±2.5
mSASSS (n=78)	25.88±22.76

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

ASとnr-axSpAでのHLA-B27陽性率

Table 1 Clinical characteristics of the three main studies compared in this report, showing similarities and differences observed between the two axSpA subtypes

	Local cohort[14]		National cohort[15]		Worldwide study[14]	
	nr-axSpA (n=44)	AS (n=56)	nr-axSpA (n=226)	AS (n=236)	nr-axSpA (n=157)	AS (n=178)
Mean age	39.1±9.8	41.2±10.9	36.1±10.6	35.6±10.2	37.4±11.8	41.5±11.6
HLA-B27 pos. (%)	86.4	89.1	74.4	82.2	74.8	81.5
Male (%)	31.8	76	42.9	64.0	48.3	72.5
Peripheral arthritis (%)	18.2	17.9	18.2	14.4	54.4	53.9
Enthesitis (%)	2.3	1.8	24.8	20.8	–	–
Uveitis (%)	6.8	5.4	2.2	1.7	–	–
Psoriasis (%)	9.1	10.7	5.3	8.1	–	–
IBD (%)	6.8	5.4	0.9	1.7	–	–
Mean BASDAI	3.6±1.7	4.2±2.2	3.9±2.0	4.0±2.1	6.5±1.5	6.4±1.6
Mean BASFI	2.4±2.1	3.2±2.4	2.5±2.1	3.1±2.5	4.9±2.3	5.7±2.2
Mean BASMI	–	–	1.1±1.3	2.0±1.8	3.2±1.5	4.4±1.7
Mean CRP (mg/L)	5.7±6.5	11.6±12.6	10.9±18.7	14.8±16.0	11.9 (0.1,156.2)	14.3 (0.1, 174.8)
Patient's global	4.0±2.7	4.6±2.7	4.9±2.5	5.0±2.5	–	–
NRS pain	4.0±2.1	4.72.7	4.8±2.5	5.0±2.5	–	–
Inflamed spinal lesions/ patient (%)	9.1	46.4	–	–	–	–

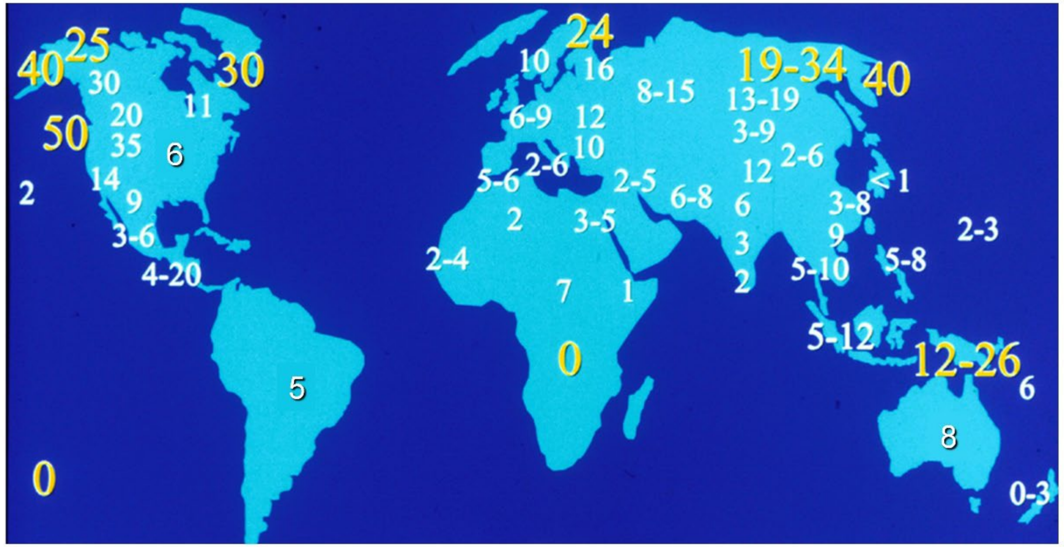
AS, ankylosing spondylitis; BASDAI, Bath AS disease activity index; BASFAI, Bath AS function index; BASMI, Bath AS mobility index; CRP, C reactive protein; HLA, human leucocyte antigen; IBD, inflammatory bowel disease; nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritides; NRS, numeric rating scale.

Baraliakos X, et al. RMD open 2015; 15: 1(Suppl 1)

~~問題~~、HLA-B27の保有者のうち、80%が将来、強直性脊椎炎になる

© Muhammad Asim Khan

Percentage Prevalence of HLA-B27 in Various Populations of the World



Khan MA Curr Opin Rheumatol 1995;7:263-9
Khan MA J Clin Rheumatol 2008;14:50-2
Khan MA. In Mehra N (Ed). The HLA Complex in Biology and Medicine. New Dehli, India 2010; 422-46.
Reveille J et al. Arthritis Rheum 2012;64:1407-11

ASAS

Ankylosing Spondylitis - Prevalence

Country	AS Prevalence	HLA-B27 Prevalence
US[1, 2]	0.52%	6%
The Netherlands[3]	0.1%	8%
Germany[4]	0.55%	9%
Norway[5]	1.1 – 1.4%	14%
Haida Indians[6]	6.1%	50%
Japan※	0.0065%?	0.3%

[1]Helmick CG et al. Arthritis Rheum 2008;58:15-25; [2] Reveille JD et al. Arthritis Rheum 2012;64:1407-11;
[3]van der Linden S et al. Arthritis Rheum.1984;27:241-9; [4]Braun J et al. Arthritis Rheum 2005;52:4049-50;
[5]Gran T et al. Ann Rheum Dis 1985;44:359-67; [6]Gofton JP et al. Ann Rheum Dis 1966;25:525-7
※Hukuda S, Minami M, Saito T, et al. J Rheumatol. 2001;28(3):554–9.

ASAS

HLA-B27保有者のうち5～10%程度が
ASを発症すると言われている。

~~問題~~、HLA-B27の保有者のうち、80%が将来、強直性脊椎炎になる

	General Japanese population (%) [5]	This study $n = 111$(%)	Odds ratio	95% CI	p value (Fisher exact test)
B7	5.697	8 (7.2)	1.286	0.540–2.631	.416
B13	1.512	2 (1.8)	1.195	0.142–4.430	.686
B27	0.249	83 (74.8)	1146.018	750.39–1989.84	<.001
B35	8.441	10[a] (9.0)	1.073	0.500–2.059	.734
B37	0.52	2 (1.8)	3.51	0.419–13.052	.115
B3901	3.363	5 (4.5)	1.355	0.431–3.270	.427
B44	6.963	5 (4.5)	0.63	0.200–1.518	.63
B46	4.636	8 (7.2)	1.524	0.641–3.114	.262
B48	2.822	9 (8.1)	3.038	1.349–6.006	.004
B51	8.979	10 (9.0)	1.004	0.467–1.924	1
B52	11.07	15 (13.5)	1.255	0.676–2.176	.447
B54	7.632	12 (10.8)	1.467	0.733–2.680	.208
B55	2.719	6 (5.4)	2.044	0.733–4.606	.13
B60	5.339	11[a] (9.9)	1.95	0.943–3.645	.052
B61	13.089	21 (18.9)	1.549	0.915–2.514	.89
B62	8.506	7 (6.3)	0.724	0.284–1.546	.497
B67	1.182	1 (0.9)	0.76	0.019–4.332	1
B75	0.974	1 (0.9)	0.924	0.023–5.270	1
B71	1.522	2 (1.8)	1.187	0.419–4.400	.687

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

問題、炎症性腰背部痛の初期の特徴は「数日続く激痛が急に消失」するという発作を繰り返すため、しばしば詐病と疑われる
問題、末梢関節病変は多くは片側性で、股、膝、肩などの大関節に多く、手指・肘には少ない

→ 強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

- 炎症性腰背部痛
- 末梢関節炎
- 付着部炎
- 指趾炎

強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

Ankylosing Spondylitis / Axial Spondyloarthritis Typical Manifestations

	感度	特異度	LR+	LR−
・炎症性腰背部痛	71～75%	75～78%	3.1	0.33
・末梢関節炎	40～62%	90～98%	4.0	0.67
・付着部炎（踵）	16～37%	89～94%	3.4	0.71
・指趾炎	12～24%	96～98%	4.5	0.85
・ぶどう膜炎	10～22%	97～99%	7.3	0.80
・乾癬	10～20%	95～97%	2.5	0.94
・クローン病/潰瘍性大腸炎	5～8%	97～99%	4.0	0.97
・NSAIDsへの反応性良好	61～77%	80～85%	5.1	0.27
・脊椎関節炎の家族歴	7～36%	93～99%	6.4	0.72
・HLA-B27陽性	83～96%	90～96%	9.0	0.11
・CRP上昇	38～69%	67～80%	2.5	0.63
・MRIでの仙腸関節炎	60～85%	90～97%	9.0	0.41
・X線での仙腸関節炎（3度以上）	40%	98%	20.0	0.61

Modified from: Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1251-2

強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

炎症性腰背部痛

ASAS Inflammatory Back Pain Criteria by Experts (Chronic Back Pain; n=648)

- age at onset < 40 years
- insidious onset
- improvement with exercise
- no improvement with rest
- pain at night (with improvement upon getting up)

Sensitivity: 79.6%; Specificity: 72.4%

Inflammatory back pain present if at least 4 out of 5 parameters are fulfilled.

Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009;68:784-8

	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

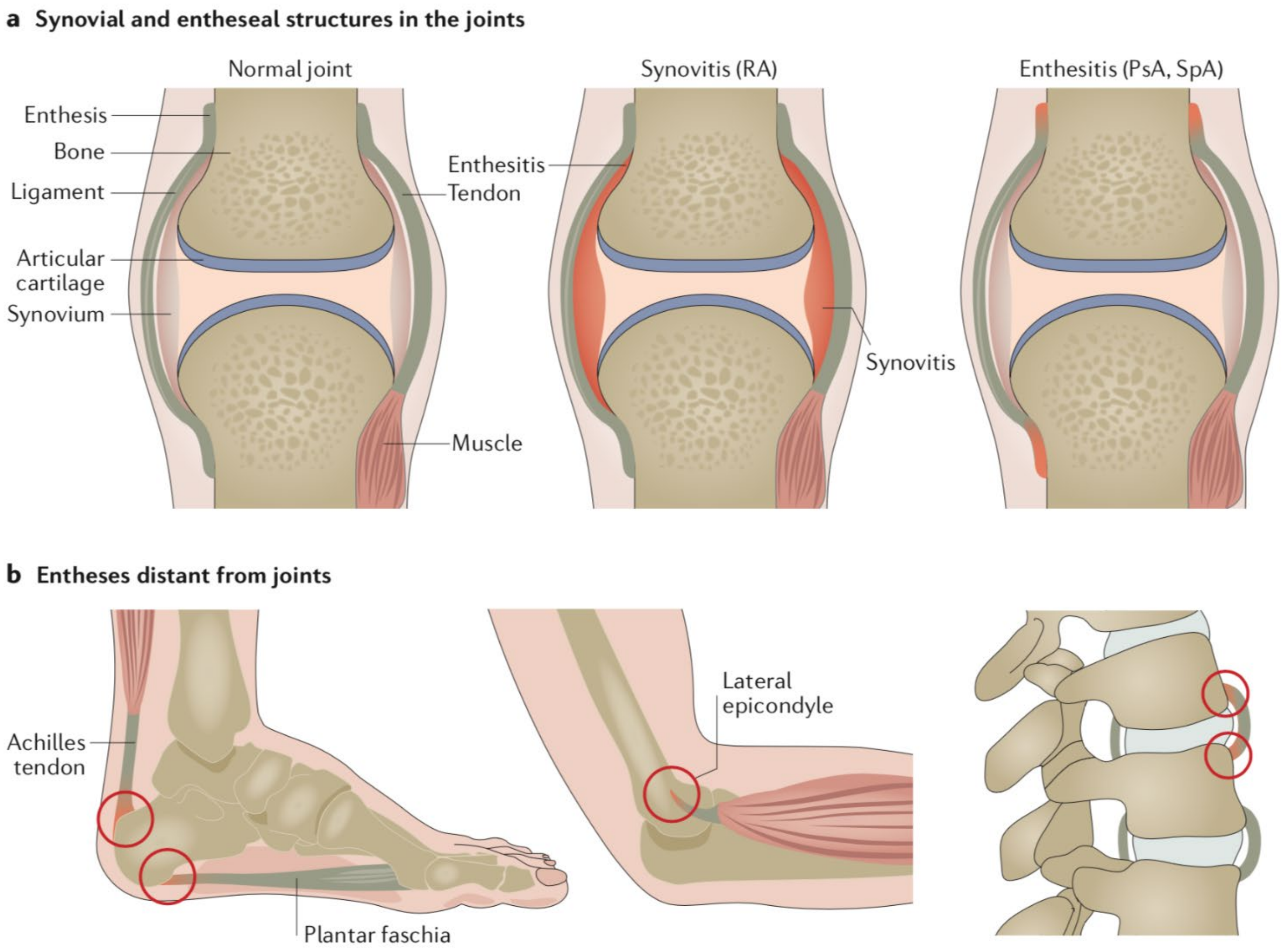
強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

末梢関節炎

Acute Gonarthritis (Right Knee) in a Patient with Peripheral Spondyloarthritis

	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

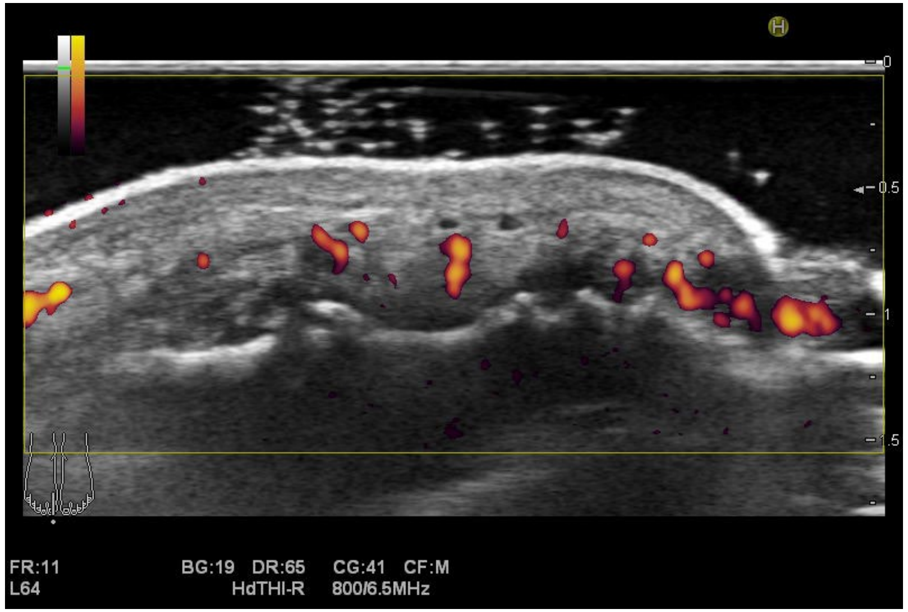
Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397



Schett G. et al, Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 731-741

強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

指趾炎



(順天堂医院自験例)

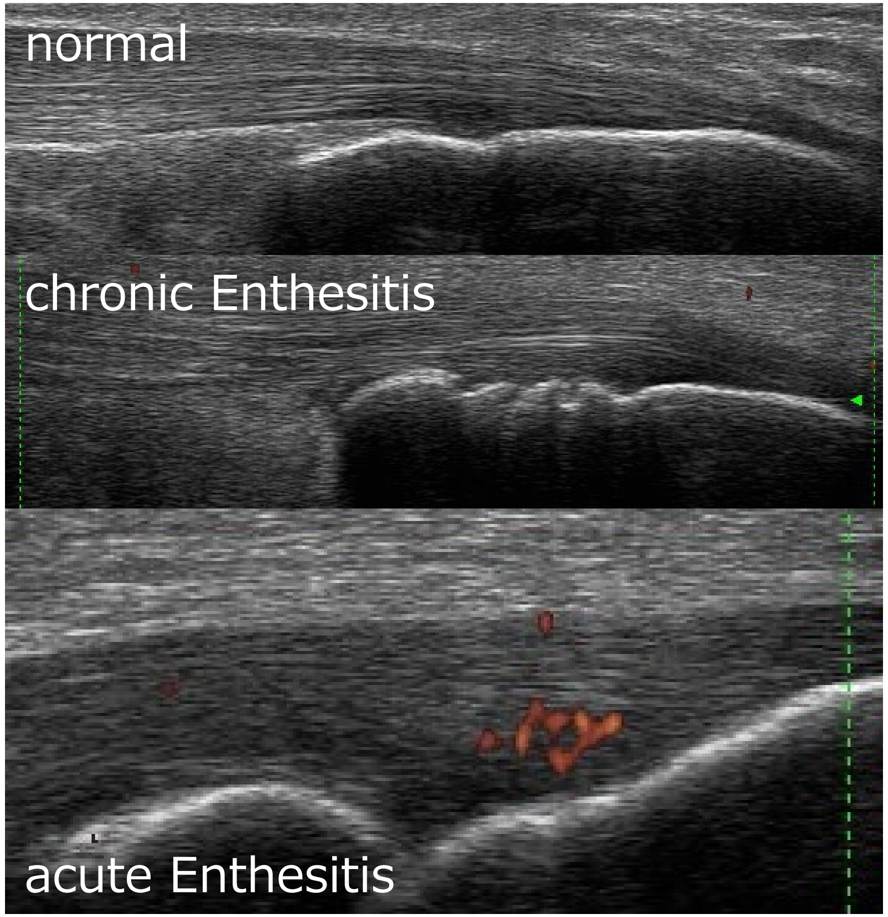
	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

付着部炎

（順天堂医院自験例）



SpArKLe SpondyloArthritis Knowledge and Learning

	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

強直性脊椎炎の特徴的な筋骨格系の症状は？

- 炎症性腰背部痛
- 末梢関節炎
- 付着部炎
- 指趾炎

正解は？

問題、炎症性腰背部痛の初期の特徴は「数日続く激痛が急に消失」するという発作を繰り返すため、しばしば詐病と疑われる〇

問題、末梢関節病変は多くは片側性で、股、膝、肩などの大関節に多く、手指・肘には少ない〇

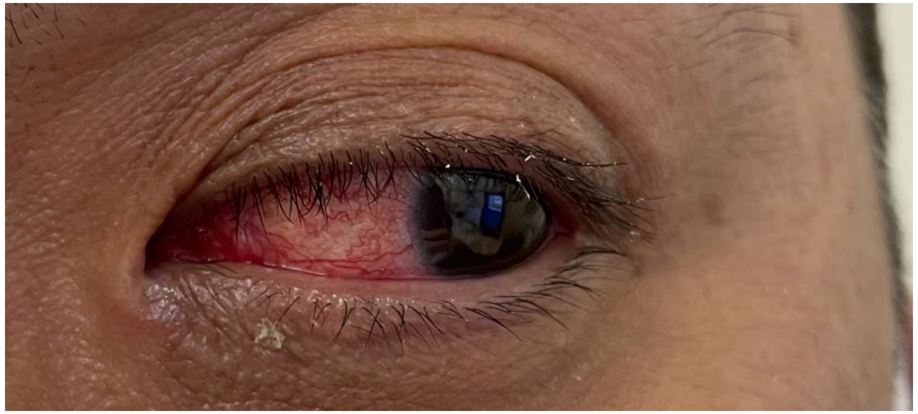
問題、強直性脊椎炎の前部ぶどう膜炎は、多くは同時に両側性に起こる
問題、乾癬性関節炎を疑う際に、皮膚乾癬の後発する部位は、爪、うなじ、臍などである。このため、これらの部位は必ず注意して診察する

→ 強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

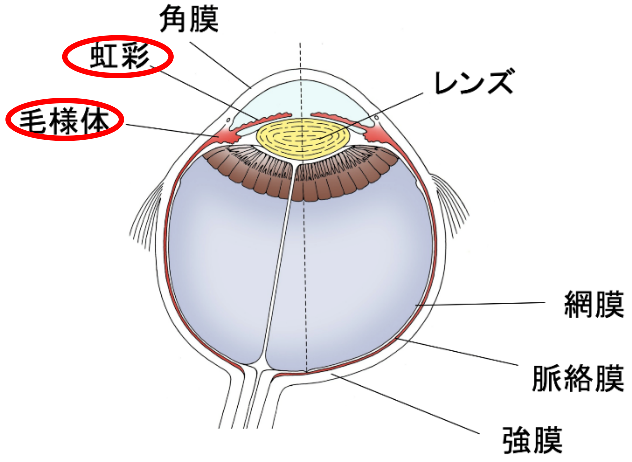
- ぶどう膜炎
- 乾癬
- 炎症性腸疾患

強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

ぶどう膜炎



（順天堂医院自験例）



SpondyloArthritis Knowledge and Learning

脊椎関節炎に伴うぶどう膜炎は･･･

- 急性前部ぶどう膜炎（Acute Anterior Uveitis：AAU）
  →虹彩・毛様体の炎症
- 通常、片側性の痛みを伴う発赤
- 必ずしも骨関節症状とは一致せず
- 自然寛解することも時にあり

	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

乾癬



(順天堂医院自験例)

- 強直性脊椎炎患者でも8.9～15.7%に乾癬がみられる。

Poddubnyy D, et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 2369-2375
Lopez-Medina C, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 209-216

- 乾癬性関節炎でも34.7%に体軸症状がみられる。

Ohara Y, et al. J Rheumatol 2015; 42: 8

	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

乾癬

	axSpA	axPsA	pPsA
Sex (male)	68.5%	53.4%	45.8%
Family history of SpA	35.6%	36.8%	36.0%
Diagnosis delay since the first symptom	5.8y	9.4y	8.9y
HLA-B27 positive	78.7%	29.6%	10.9%
peripheral arthritis	35.7%	86.6%	93.1%
enthesitis	41.0%	54.0%	58.1%
dactylitis	5.8%	34.1%	38.6%
psoriasis	7.0%	88.3%	93.4%
IBD	4.9%	0.8%	0.5%
uveitis	21.7%	3.5%	2.1%

ASAS-periSpA study

axPsAは、axSpAとpPsAの中間的な特徴を持つ

Benavent D, et al. Semin Arthritis Rheum 2021; 51: 766-774

強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

炎症性腸疾患

- 脊椎関節炎患者の5～10%に炎症性腸疾患がみられ、無症候性の腸炎所見を有するのは60%にものぼる。

Sampaio-Barros PD, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014; 28: 747-763

- 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究「炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査」では潰瘍性大腸炎患者の6.8%、クローン病の5.8%に関節症状を認めた。

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成30年度研究報告書 2019

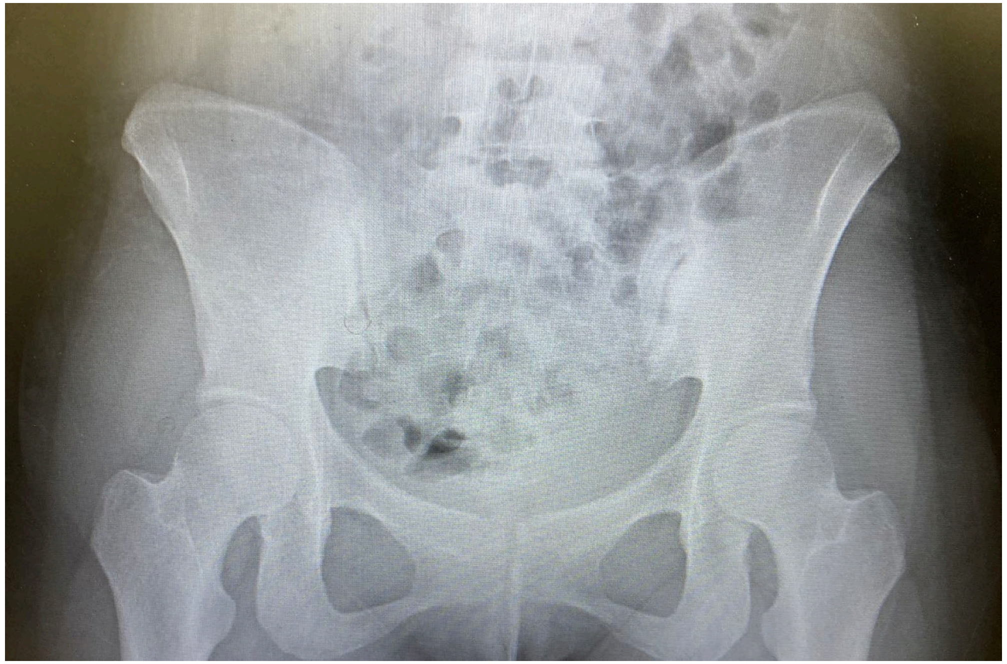
	n=111
Inflammatory back pain	96(86.5%)
Peripheral arthritis	59(53.2%)
Enthesitis	35(31.5%)
Dactylitis	6(5.4%)
Uveitis	41(36.9%)
Psoriasis	1(0.9%)
Inflammatory bowel disease	5(4.5%)

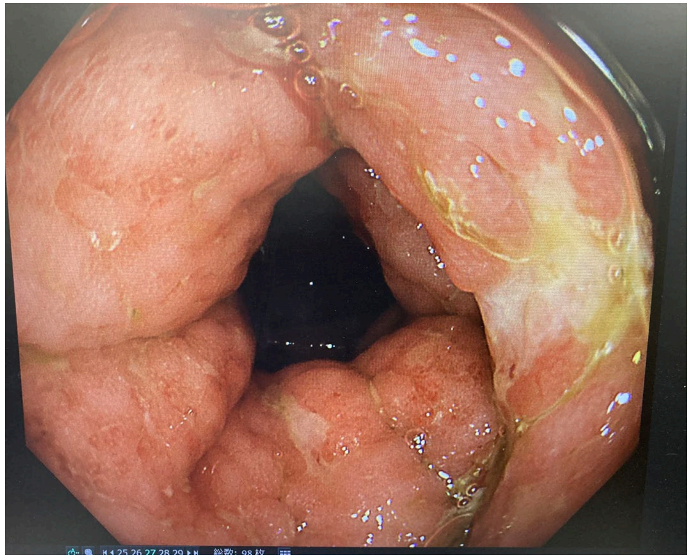
Tada et al. Mod Rheumatol. 2023; 33: 392-397

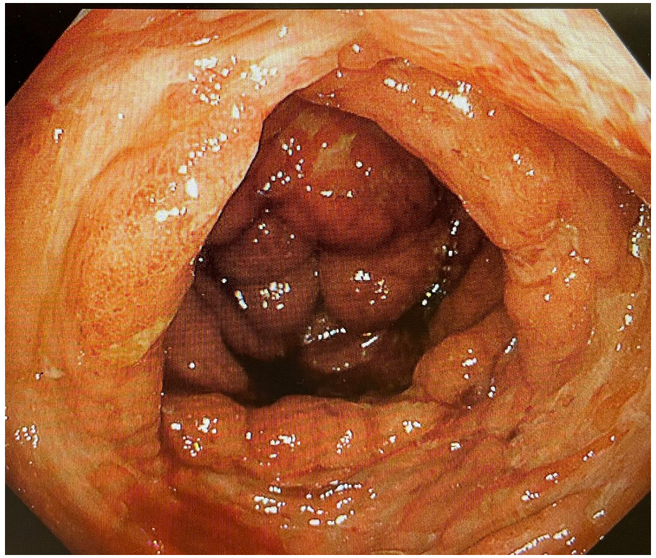
強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

炎症性腸疾患

20代の女性、腰背部・殿部痛あり、米国で強直性脊椎炎と診断(HLA-B27陰性)
インフリキシマブ投与が行われ症状は改善するものの効果が短く、効果が切れると発熱、下痢が出現。
CRP上昇、便カルプロテクチン上昇、CFでクローン病の診断。







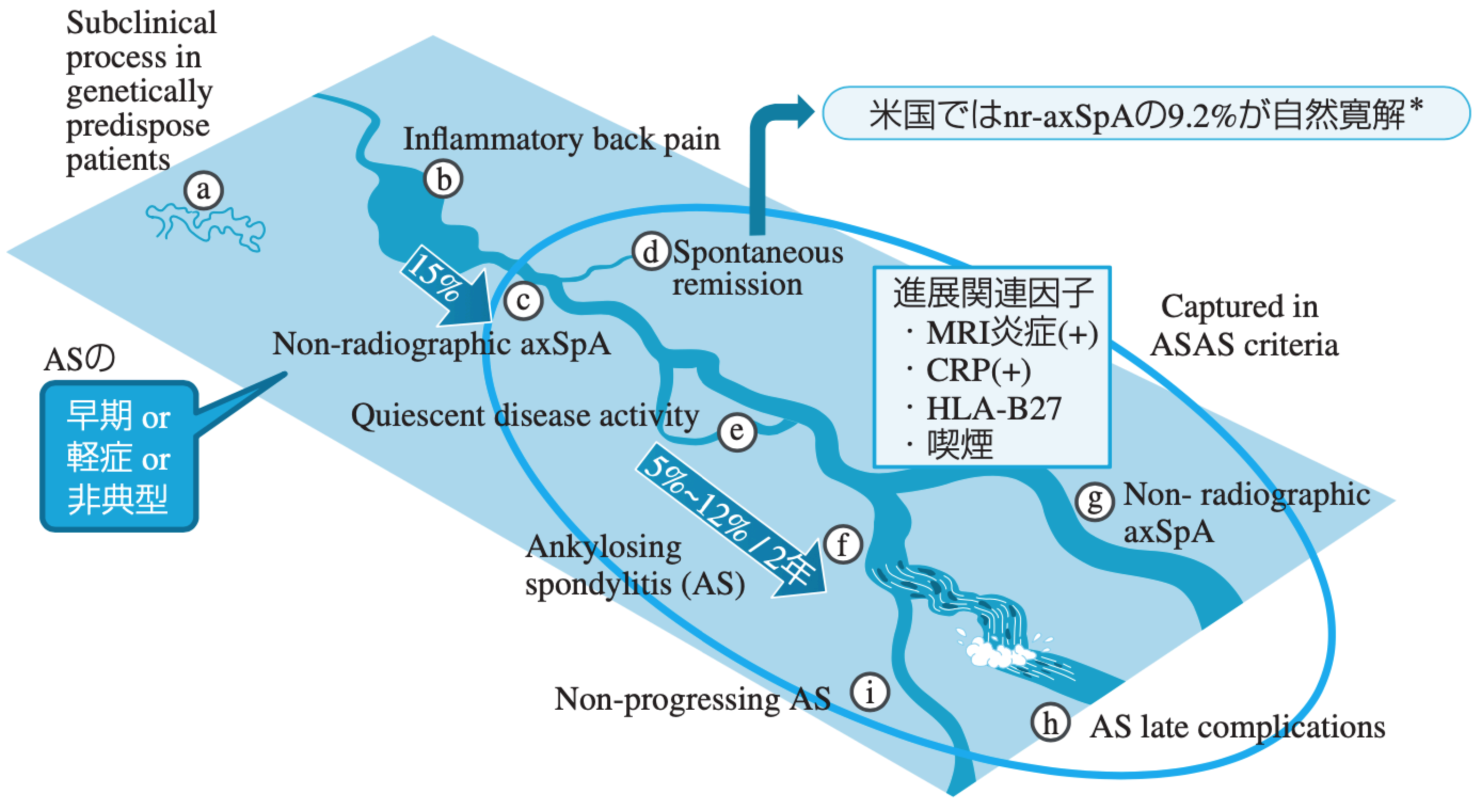
（順天堂医院自験例）

問題、強直性脊椎炎の前部ぶどう膜炎は、多くは同時に両側性に起こる
問題、乾癬性関節炎を疑う際に、皮膚乾癬の後発する部位は、爪、うなじ、臍などである。
このため、これらの部位は必ず注意して診察する。

→ 強直性脊椎炎の特徴的な関節外症状は？

- ぶどう膜炎
- 乾癬
- 炎症性腸疾患

~~問題~~、axSpAに対する生物学的製剤は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける



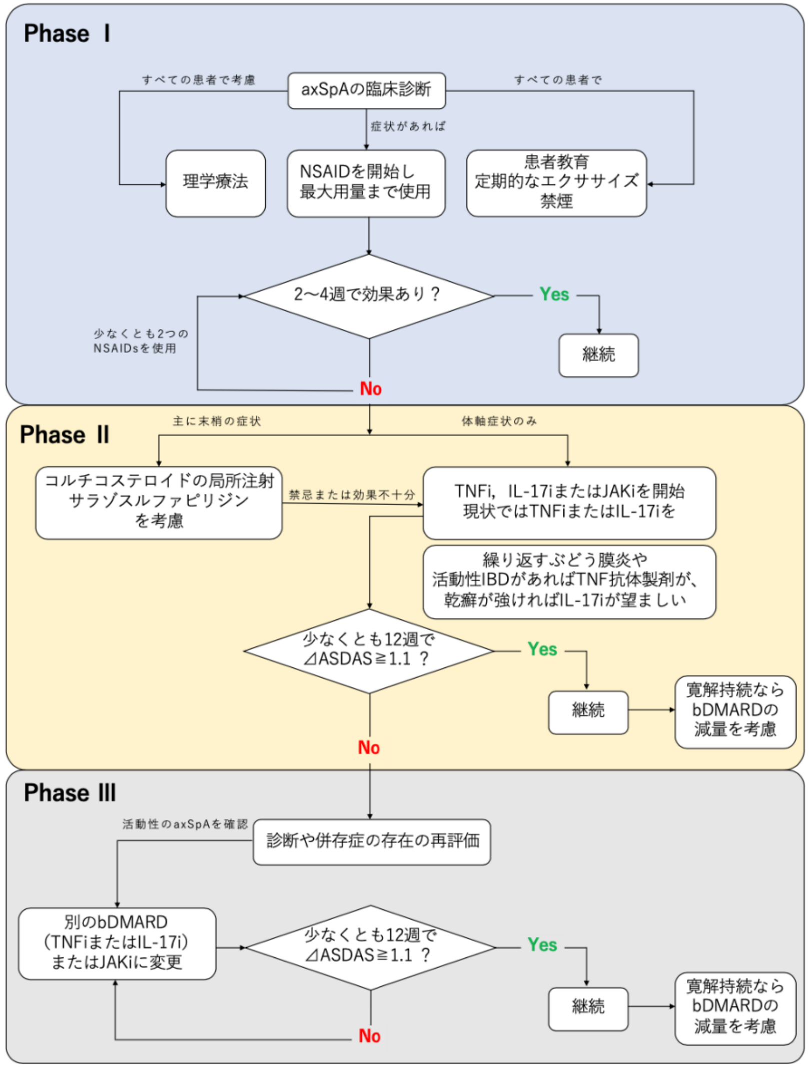
全てのnr-axSpA患者がASへ進行するわけではない

進展のリスクのある患者では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮すべき

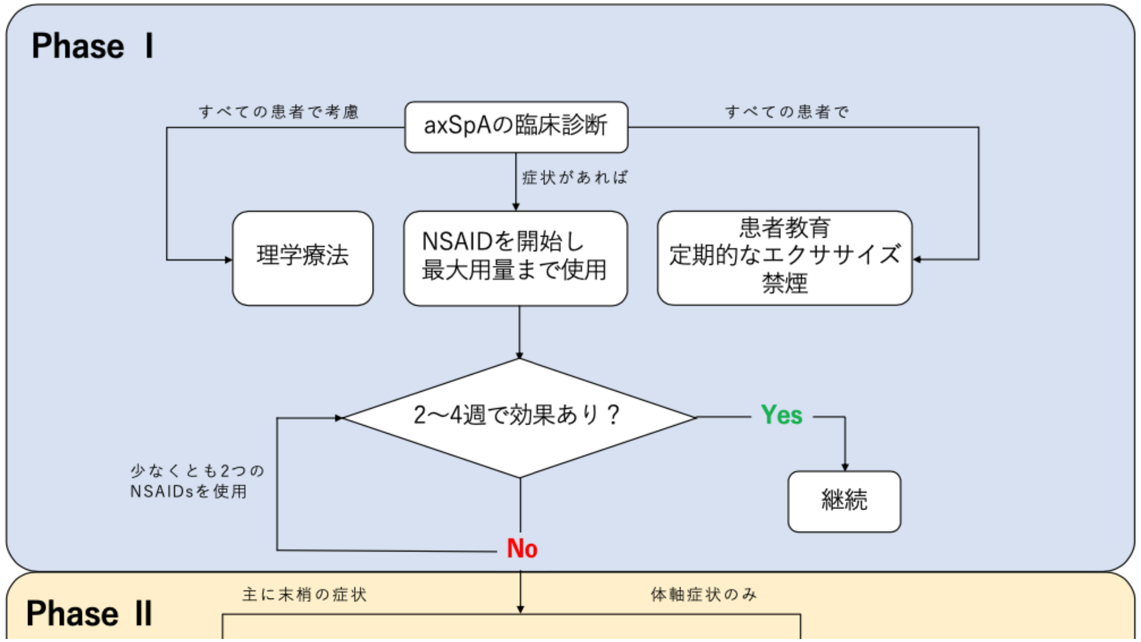
- 喫煙
- CRP上昇
- MRIでの炎症所見
- HLA-B27陽性
- ASDAS高値

Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 791-794

ASAS recommendation for management of axSpA 2022 update



Ramiro S, et al. Ann Rheum Dis 2022; ahead of print

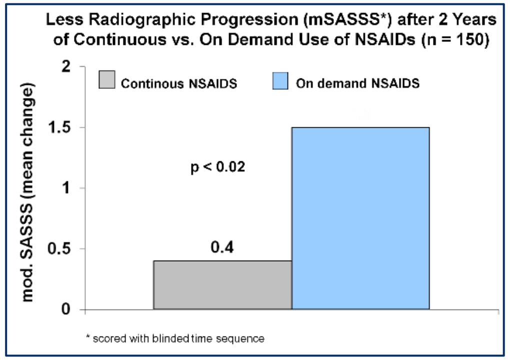


患者教育

- すべてのnr-axSpA患者がASに進展するわけではない
- さまざまな関節外症状が併発し得る
- HLA-B27が関連する疾患ではあるが、必ずしも遺伝するわけではなく、B27を保有していても発症は一部である
- 体を動かすことが症状緩和につながる
- 喫煙は脊椎病変の進展に関連する
- NSAIDsは痛みを抑えるだけではなく、脊椎病変の進展予防にも効果がある

問題、症状が改善していれば、axSpAの治療はNSAIDsだけでもよい？
問題、NSAIDsは症状のある時だけ使用すれば良い？
問題、NSAIDs内服はなるべく少ないほうが良い？

痛い時にのみ内服(on demand)と継続的に内服(continuous)では、継続的に内服した方が骨化の進行を抑制した。



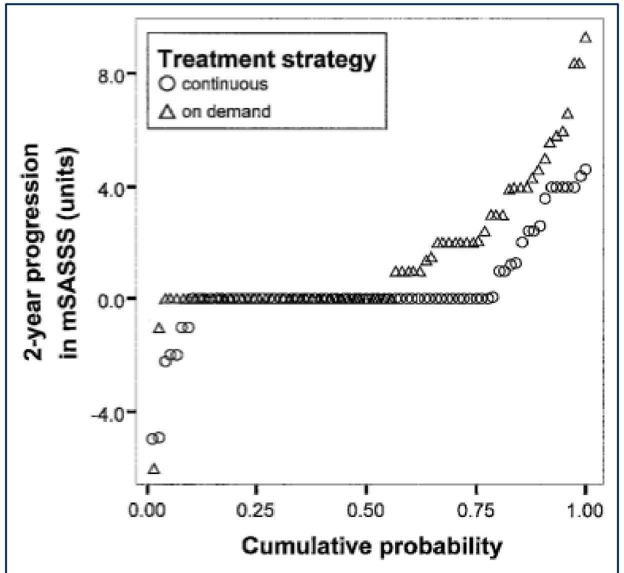
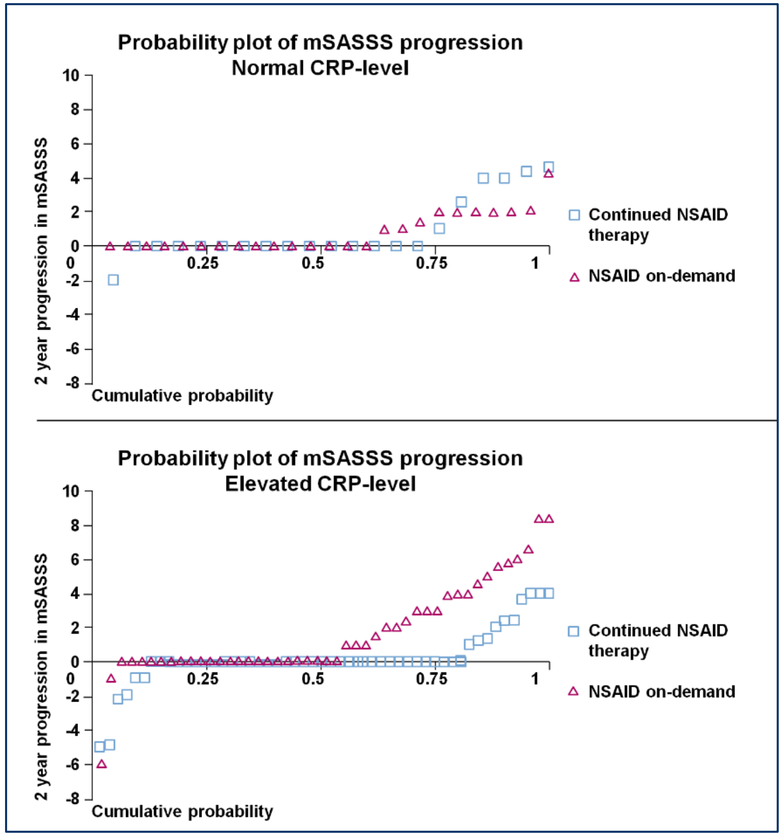


Figure 2. Probability plot of modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) progression over 24 months.

Wanders A. et al, Arthritis Rheum 2005,52,1756-1765

CRPが上昇している群で継続的に内服している骨化の進行が抑えられるが、CRPが正常では内服の仕方に差はみられなかった。



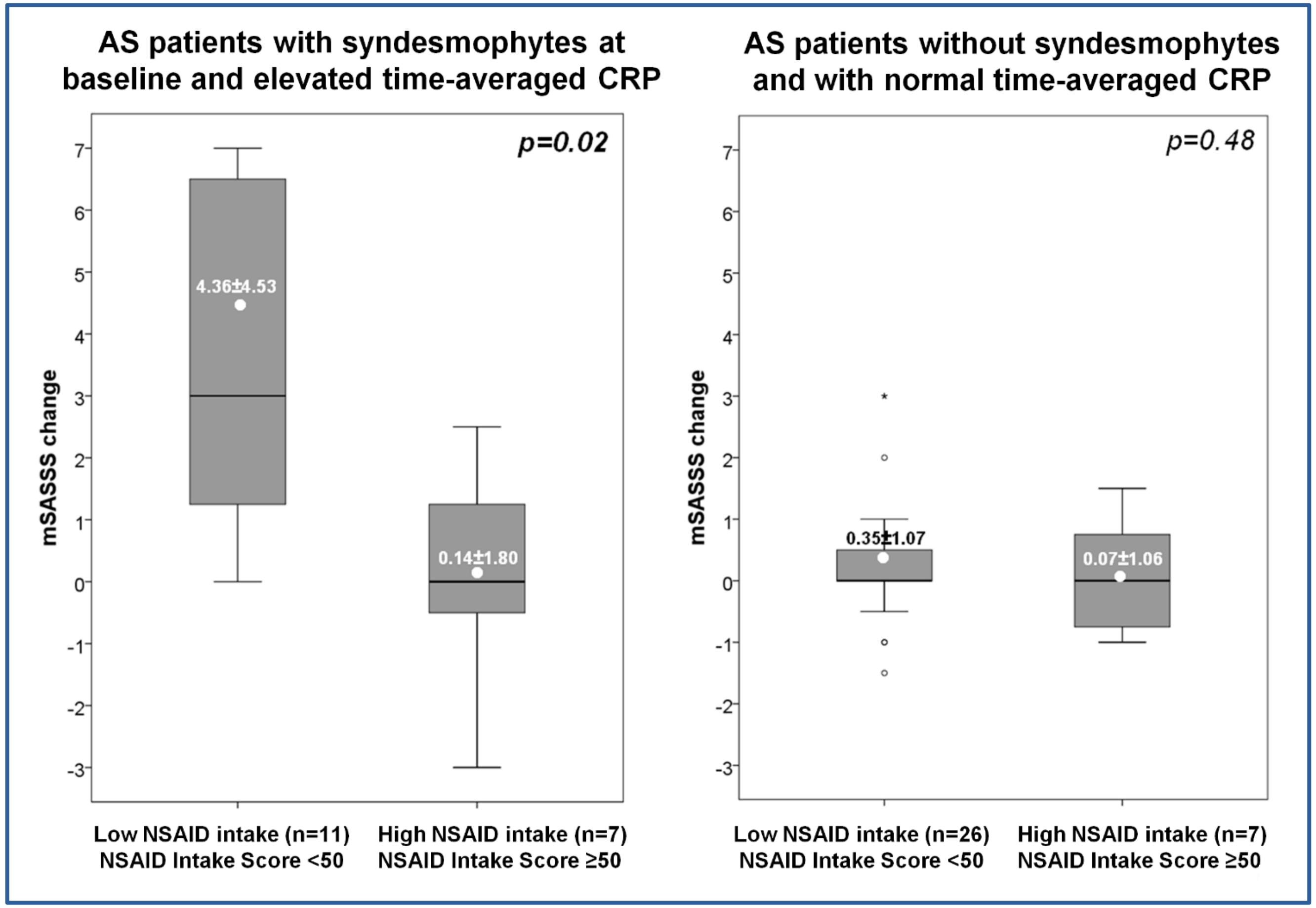
Kroon F et al. Ann Rheum Dis 2012: 71, 1623-1629

問題、症状が改善していれば、axSpAの治療はNSAIDsだけでもよい？
問題、NSAIDsは症状のある時だけ使用すれば良い？
問題、NSAIDs内服はなるべく少ないほうが良い？

NSAIDの内服が少ない群(NSAID index≦50)と多い群(NSAID index ＞50)では、多い群の方が脊椎病変の進行が少ない。

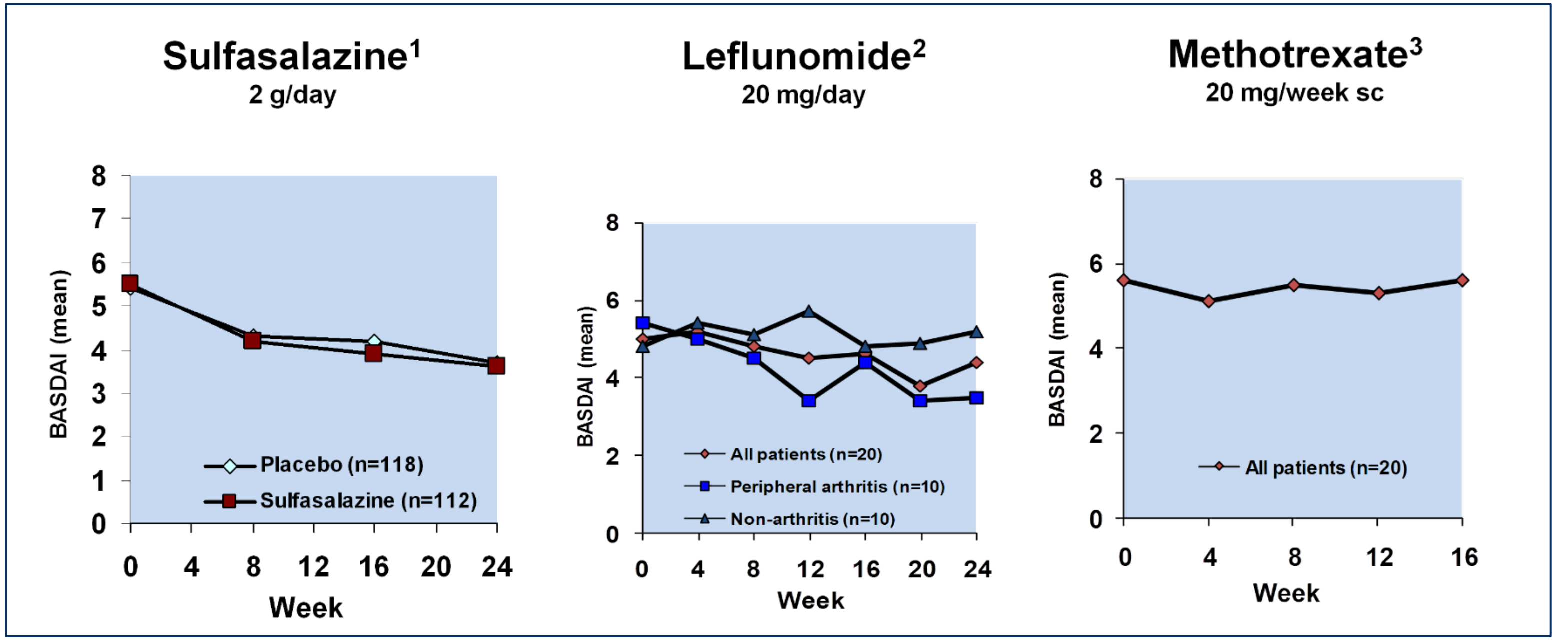
特に、ベースラインでsyndesmophyteを認め、かつCRPが高い症例では、この傾向がつよい。

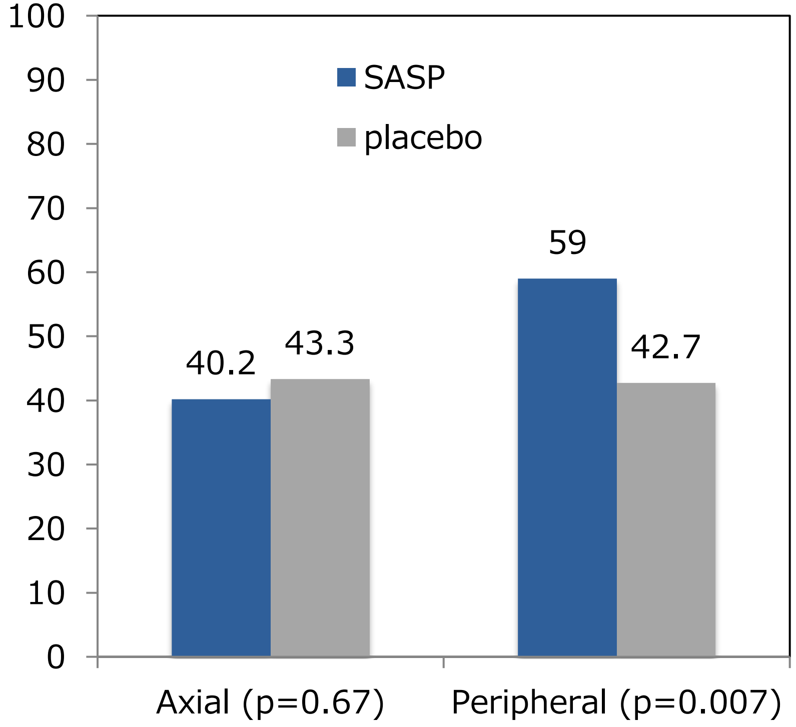
ただし、NSAIDsを漫然と内服することは有害事象にもつながるため注意が必要である。



Poddubnyy D et al. Ann Rheum Dis 2012; 71, 1616-1622

~~問題~~、axSpAにはMTX、SASPなどの抗リウマチ薬は無効である？
問題、axSpAに対してレフルノミドは無効である？



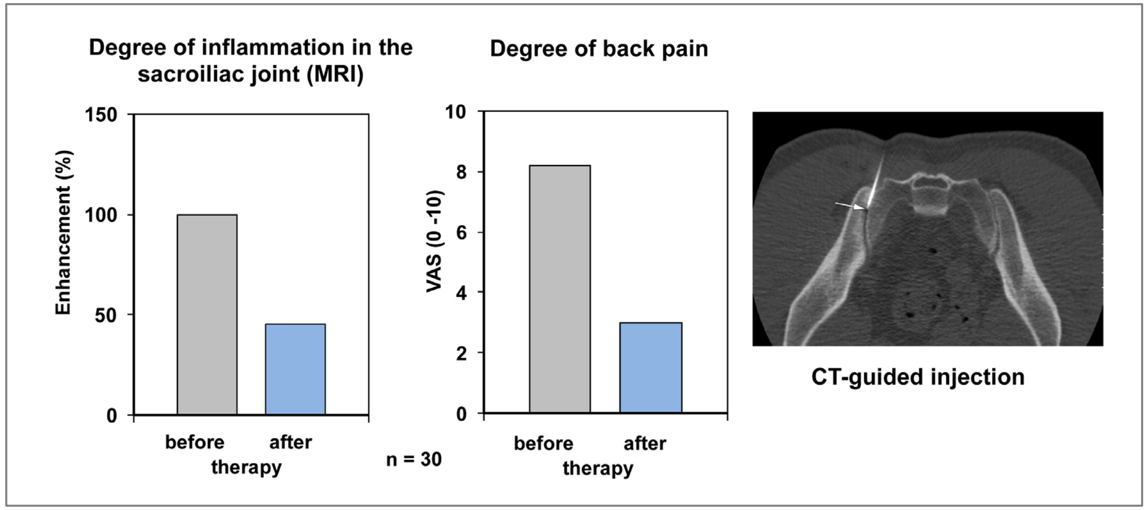


Braun J et al. Ann Rheum Dis 2006; 65: 1147-1153
Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2005; 64: 124-126
Haibel H et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 419-421

Daniel O C. et al, Arthritis Rheum 1999; 42: 2325-2329

問題、axSpAに対してコルチコステロイドの全身投与は無効である？
問題、ぶどう膜炎を繰り返すaxSpAではTNF阻害薬が望ましい？
問題、活動性の炎症性腸疾患があるaxSpA患者ではIL1-7阻害薬は避けるべきである？

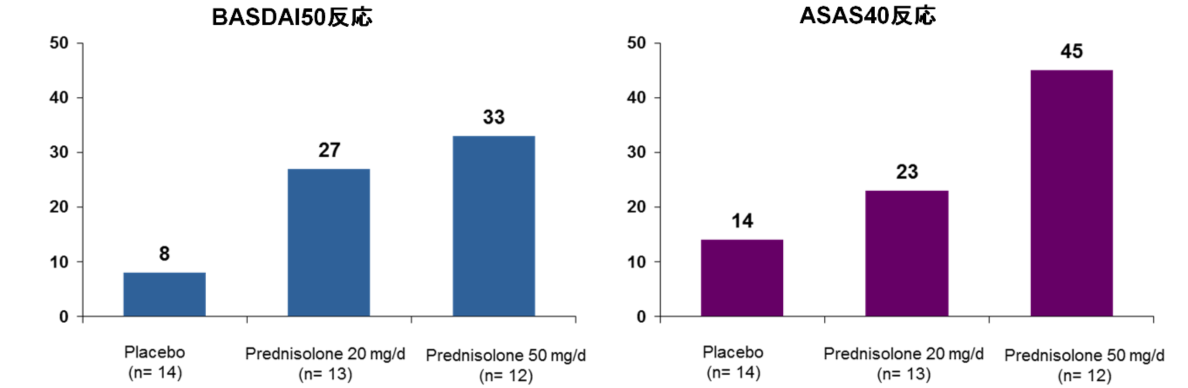
末梢病変の場合局所へのステロイド投与は有効



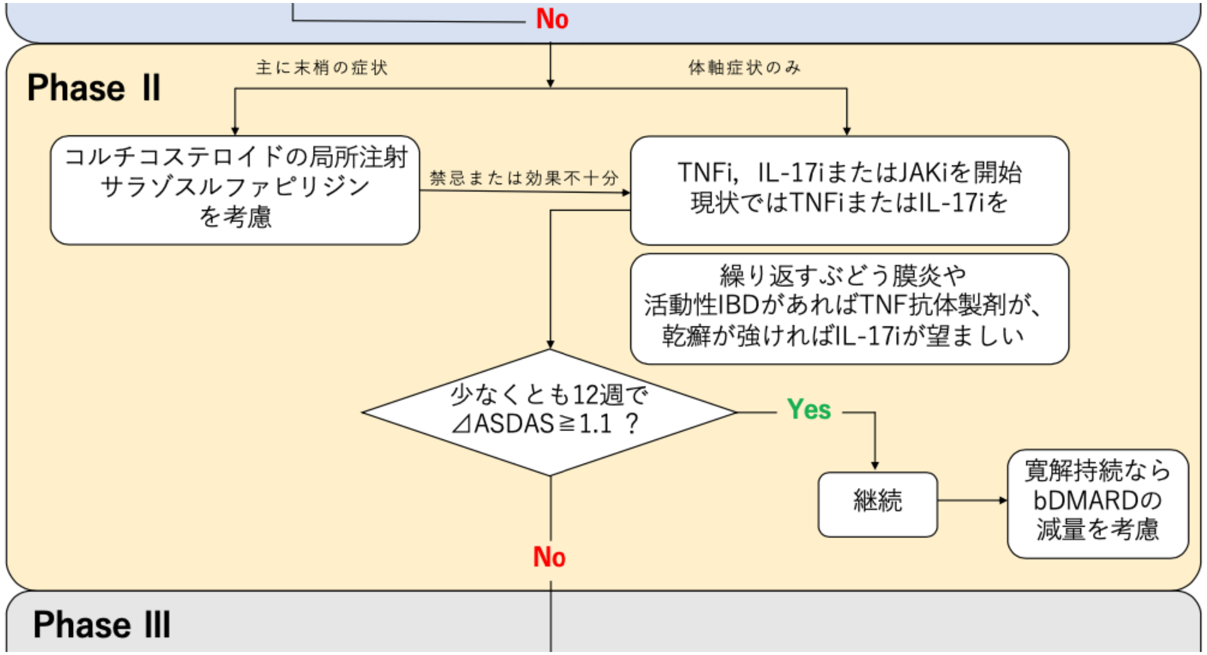
Braun J et al. J Rheumatol 1996; 23: 659-664

強直性脊椎炎に対するステロイド全身投与

- 活動性ASを対象とした2週間の無作為化プラセボ対照試験 (n＝39)
- 主要評価項目：2週の時点でのBASDAI50



Haibel H, et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 243-246



TNF阻害薬はぶどう膜炎に対しての有効性が確認されている

活動性IBDがある場合、IL-17阻害薬はIBDの悪化の懸念があり、避けることが望ましい

乾癬がある患者では、乾癬に対してより効果の高いIL-17阻害薬を

主に末梢の症状
- コルチコステロイドの局所注射
- サラゾスルファピリジン

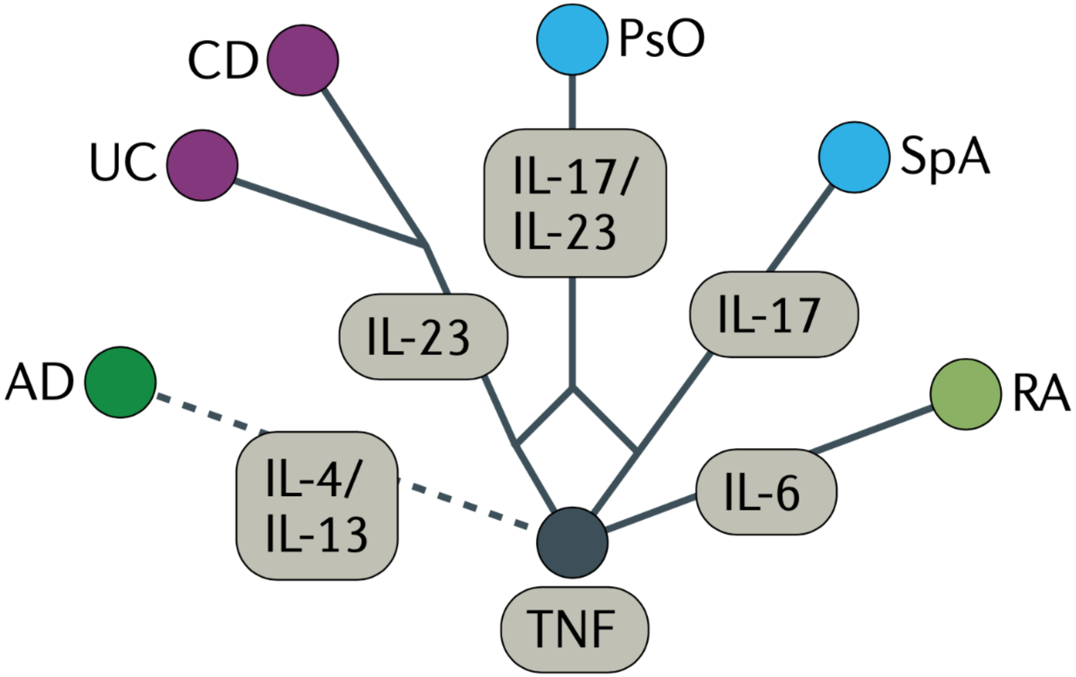
主に体軸の症状
- TNF阻害薬 (インフリキシマブ、アダリムマブ)
- IL-17阻害薬 (セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ)
- JAK阻害薬 (ウパダシチニブ)

問題、axSpAに対してコルチコステロイドの全身投与は無効である？

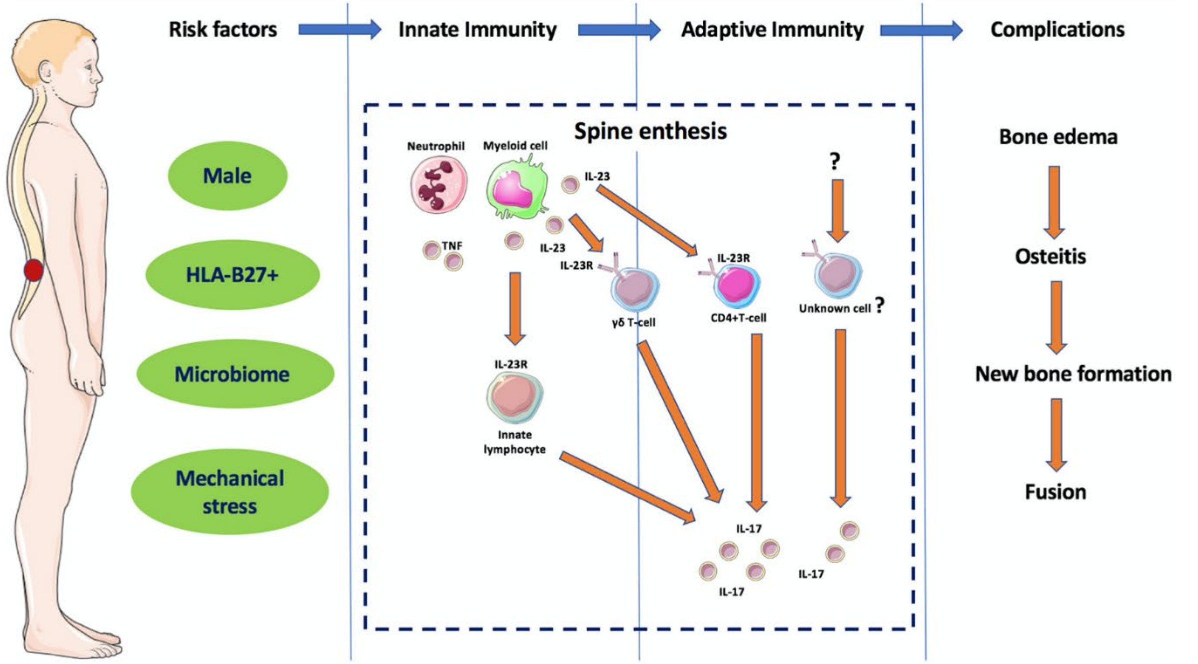
問題、ぶどう膜炎を繰り返すaxSpAではTNF阻害薬が望ましい？

問題、活動性の炎症性腸疾患があるaxSpA患者ではIL-17阻害薬は避けるべきである？

問~~題~~、axSpAに対してIL-12/23阻害薬は有効である？
問題、寛解が達成されれば、生物学的製剤を中止することができる？

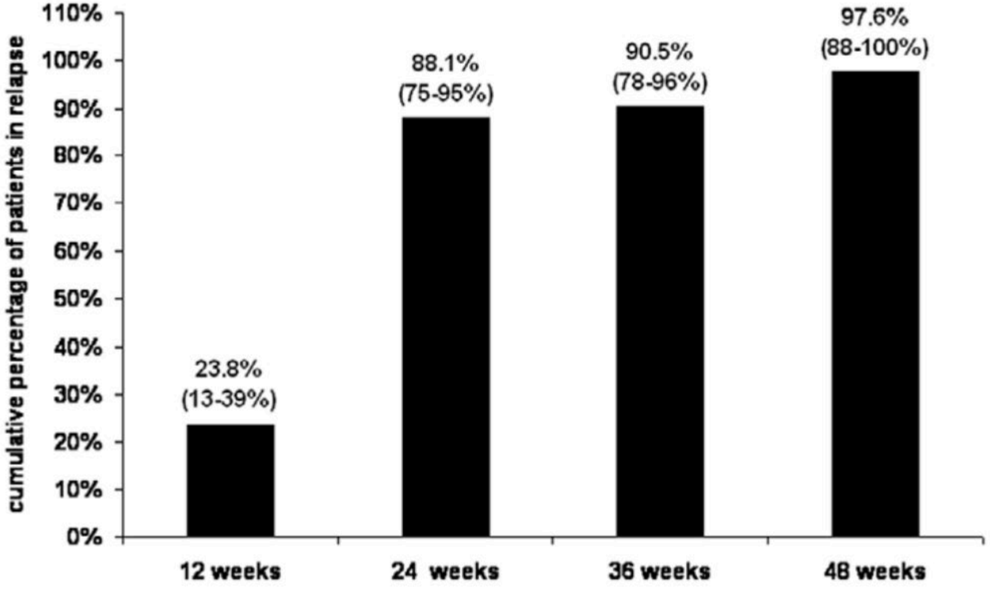


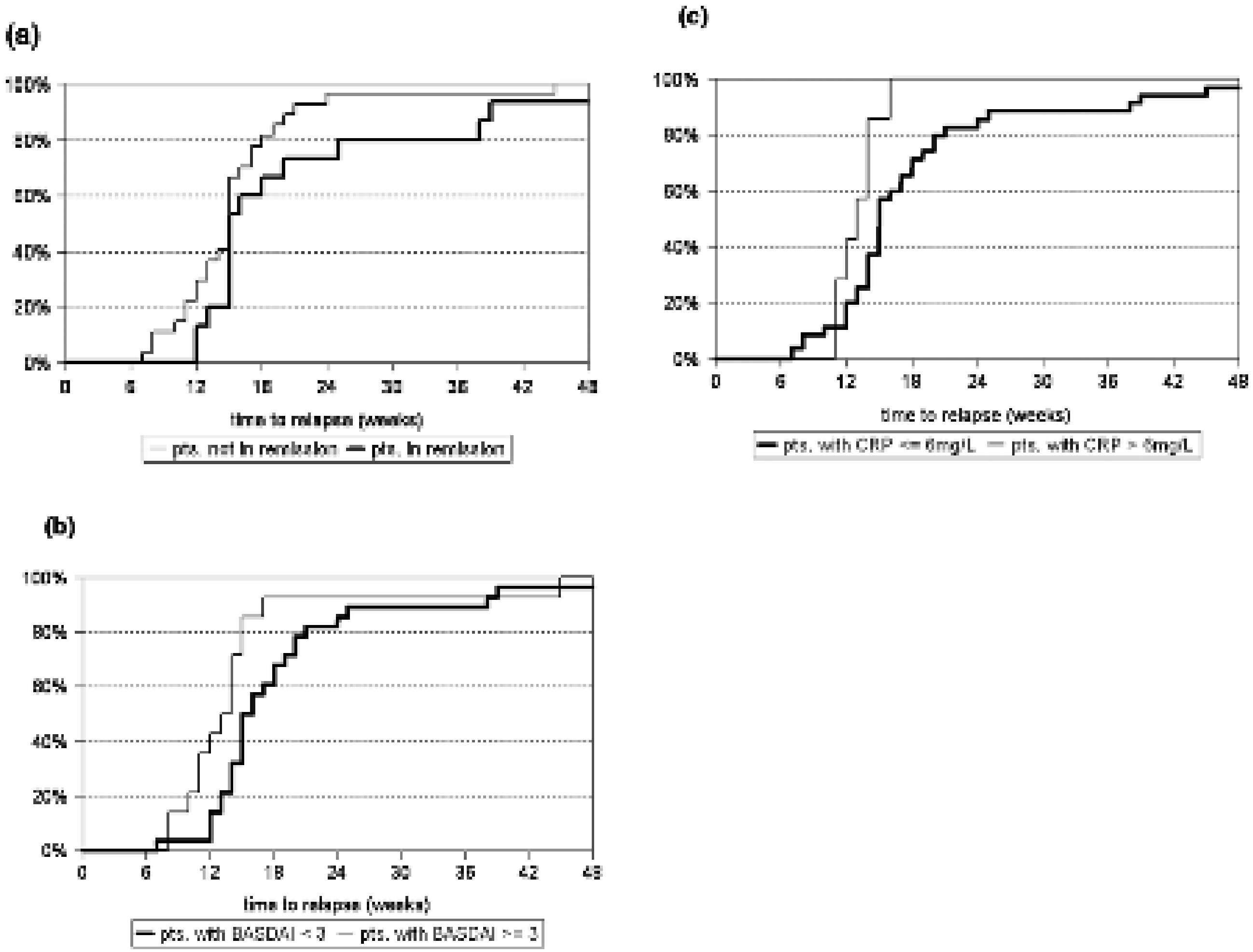
Schett G, et al. Nat Rev Immunol 2020; 20: 271-2



Watad A, et al. Front Immunol 2018; 9: 2668

~~問題~~、axSpAに対してIL-12/23阻害薬は有効である？
問題、寛解が達成されれば、生物学的製剤を中止することができる？

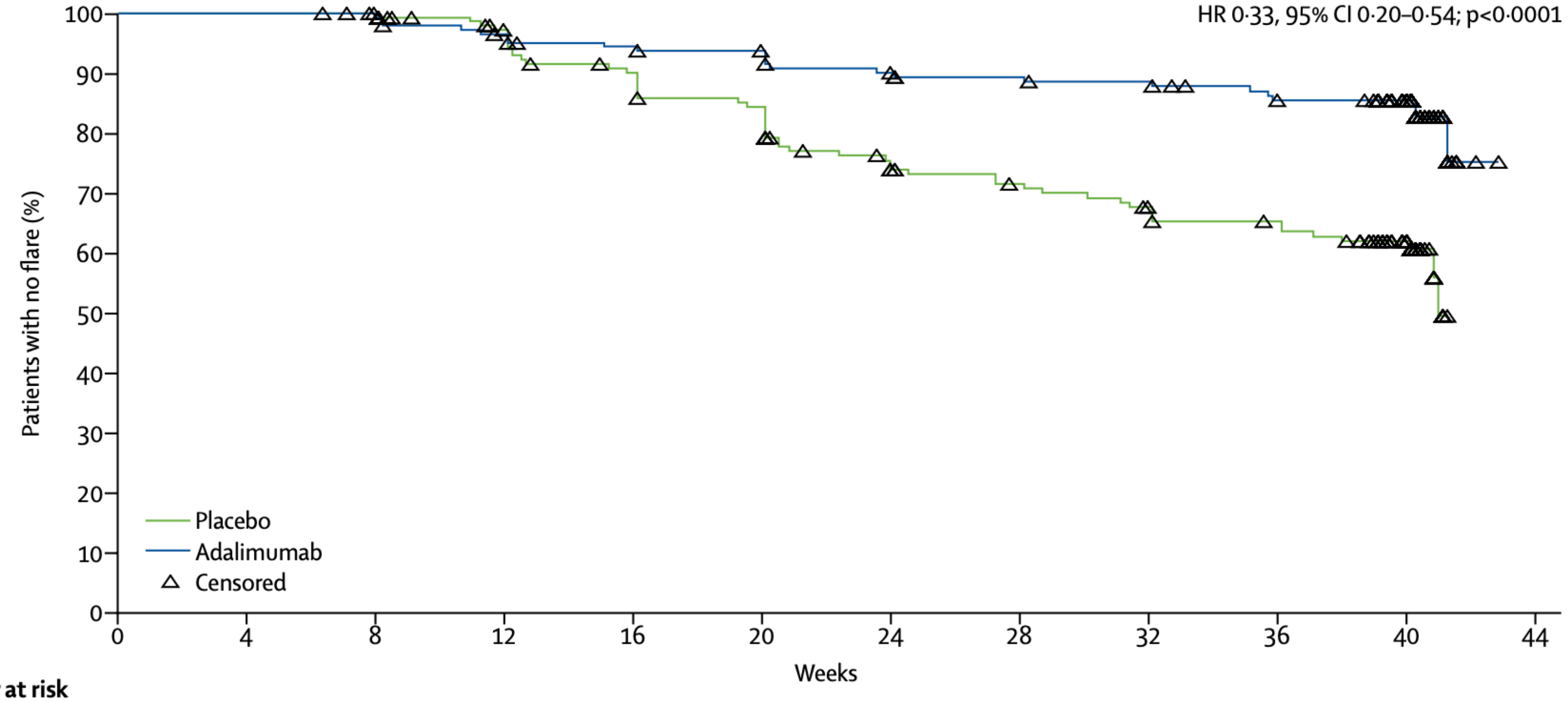




ASに対するIFXは中止後高率に再燃をみる

Baraliakos X, et al. Arthritis Res Ther 2005; 7: R439-444

~~問題~~、axSpAに対してIL-12/23阻害薬は有効である？
問題、寛解が達成されれば、生物学的製剤を中止することができる？



Number at risk (number censored)												
Placebo	153 (0)	153 (0)	152 (0)	140 (4)	127 (14)	118 (22)	101 (36)	93 (39)	87 (44)	81 (47)	60 (51)	0 (54)
Adalimumab	151 (0)	151 (0)	149 (0)	139 (5)	134 (8)	132 (9)	125 (14)	121 (15)	119 (16)	112 (20)	92 (20)	0 (22)

ADA40mg/2w投与で28週以上ASDAS<1.3を維持したnr-axSpA患者をADA群とPlacebo群に割付

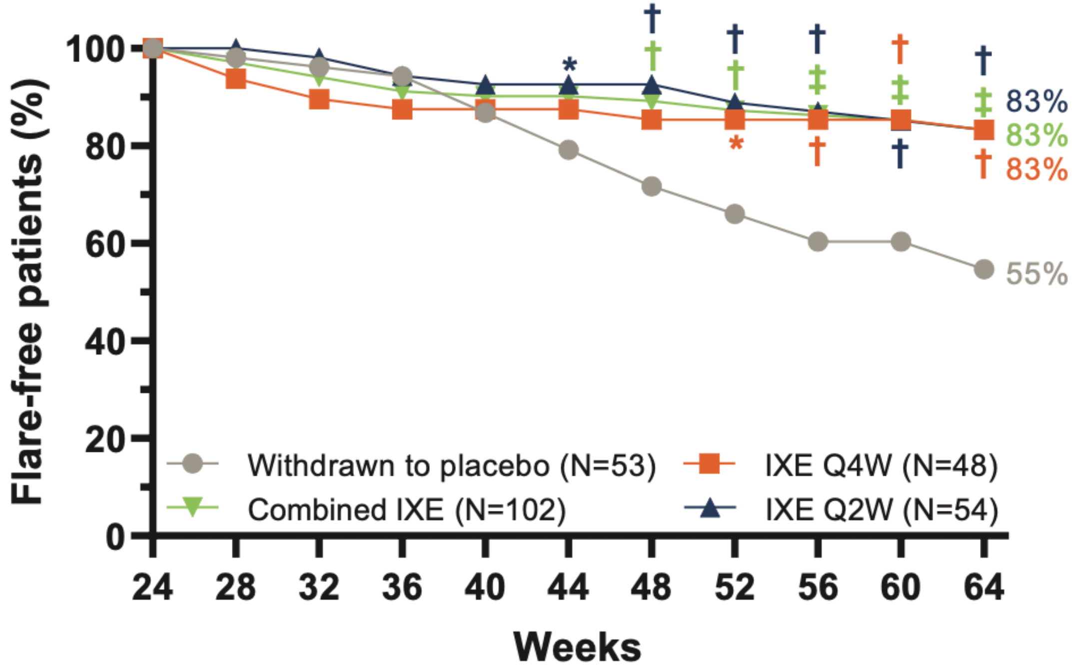
ランダマイズ後68週時点で

- ADA群は70%で再発なし
- Placebo群は47%で再発なし

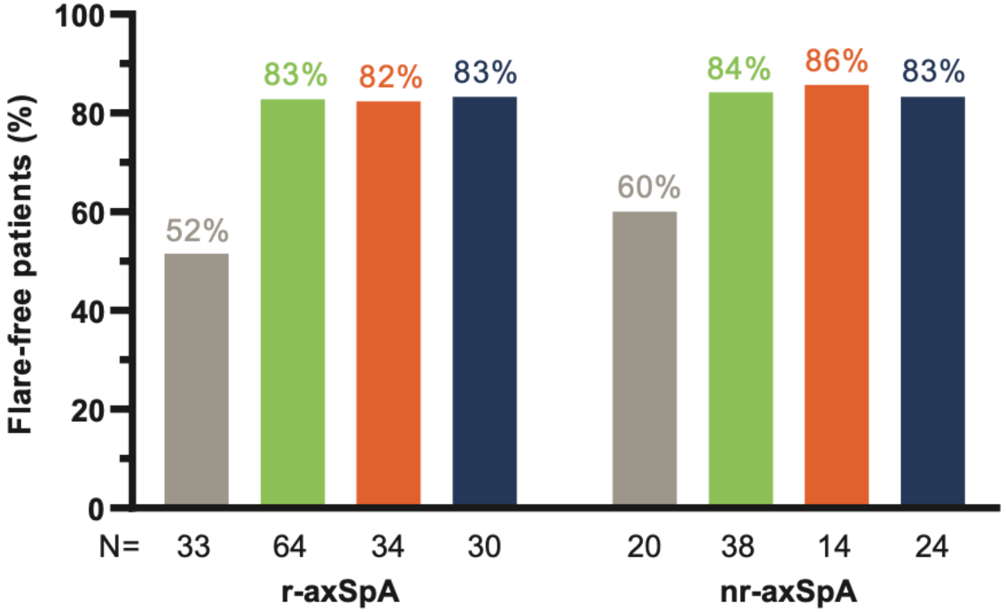
Landewe R, et al. Lancet 2018; 392: 134-144

問題、axSpAに対してIL-12/23阻害薬は有効である？
問題、寛解が達成されれば、生物学的製剤を中止することができる？

64週までの再発なし

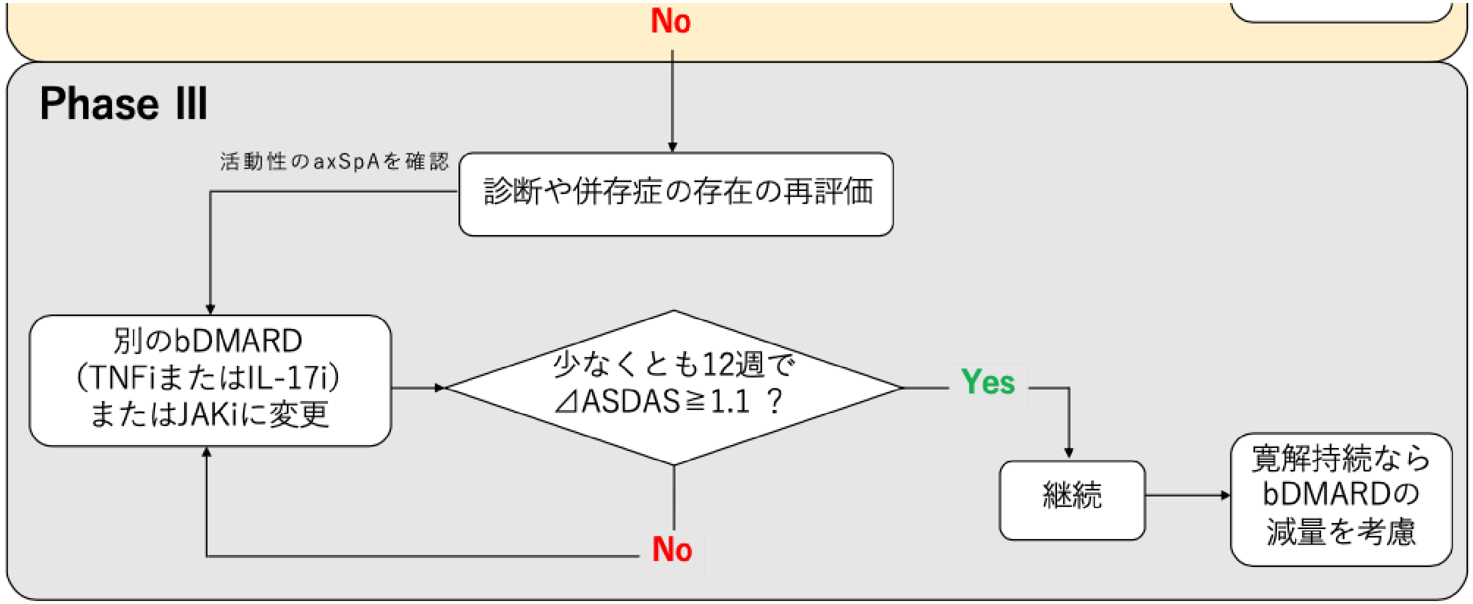


64週での再発なし



IXEは64週までに80%以上の継続率。
中止後40週で45%は再燃

Landewe R, et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 1022-1030



長期に寛解を維持できている場合には、生物学的製剤の減量(投与間隔の延長)を考慮しても良い

具体的には半年以上

はじめの生物学的製剤が無効であった場合、診断の見直しを行うこと。

誤った診断で生物学的製剤が使用されることが、日本だけでなく海外でも問題になっているということ。

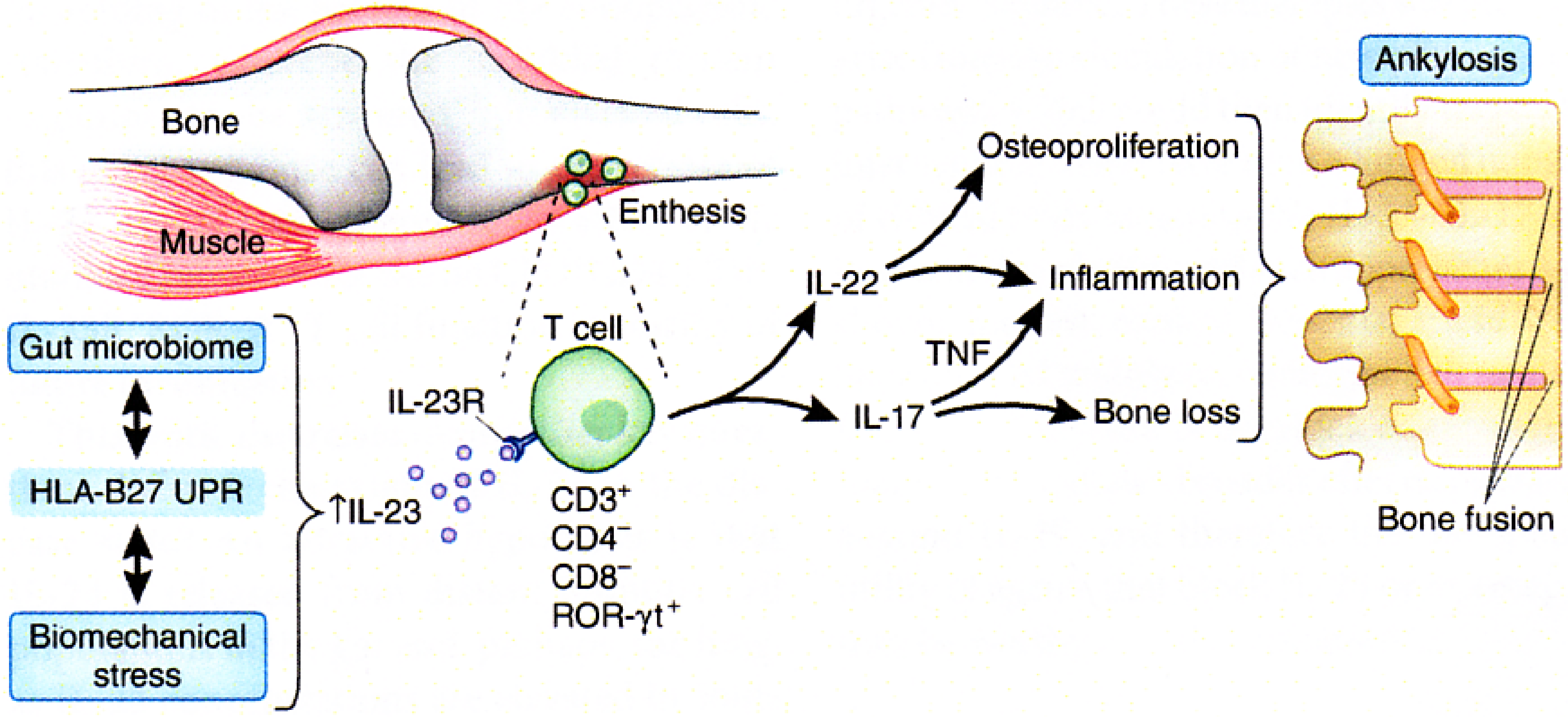
脊椎関節炎患者に対するIL-17A阻害薬の有効性

- コセンティクス® (セクキヌマブ) (IL-17Aモノクローナル抗体)
  1回150mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降4週間の間隔で皮下投与する

- トルツ® (イキセキズマブ) (IL-17Aモノクローナル抗体)
  1回80mgを4週間隔で皮下投与する

- ルミセフ® (ブロダルマブ) (IL-17受容体Aモノクローナル抗体)
  1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降2週間の間隔で皮下投与する

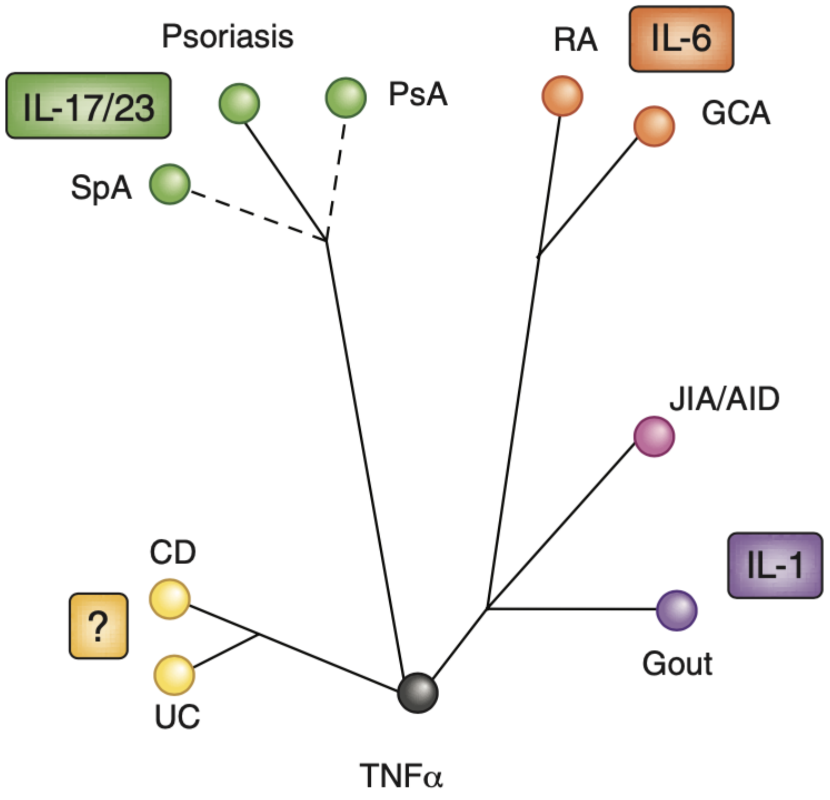
脊椎関節炎の病態



Lories RJ, et al. Nat Med 2012; 18: 1018

炎症性疾患とサイトカインネットワーク

a



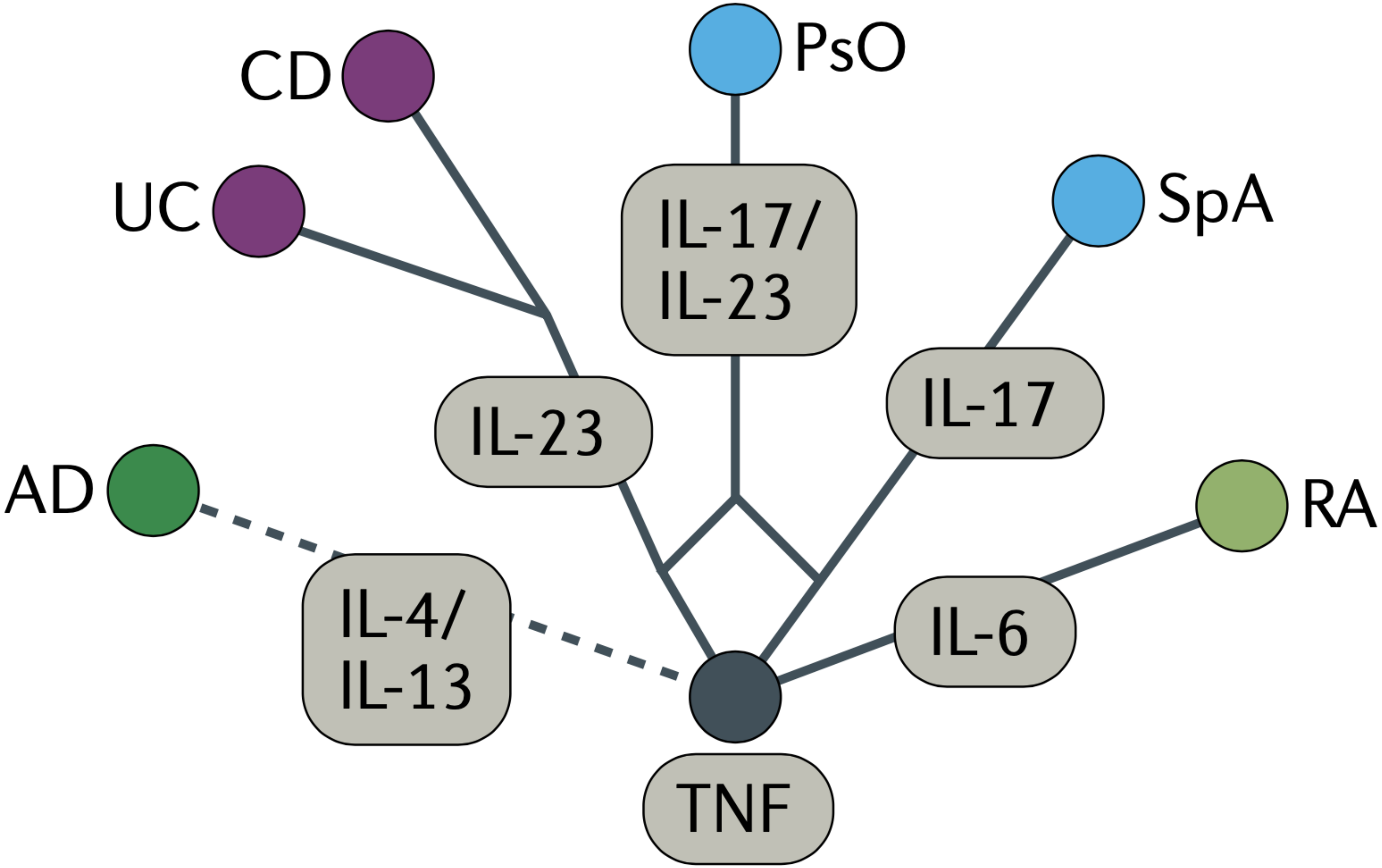
b

CID	TNF	IL-6R	IL-1	IL-12/23	IL-17A
Rheumatoid arthritis					
Giant cell arthritis					
JIA/AID					
Gout					
Crohn's disease					
Ulcerative colitis					
Psoriasis					
Psoriatic arthritis					
Ankylosing spondylitis					
Multiple sclerosis					
Drugs	Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Tocilizumab Sarilumab*	Anakinra Canakinumab Rilonacept	Ustekinumab Briakinumab*	Brodalumab* Ixekizumab* Secucinumab*

※一部、本邦で承認された適応症とは異なります

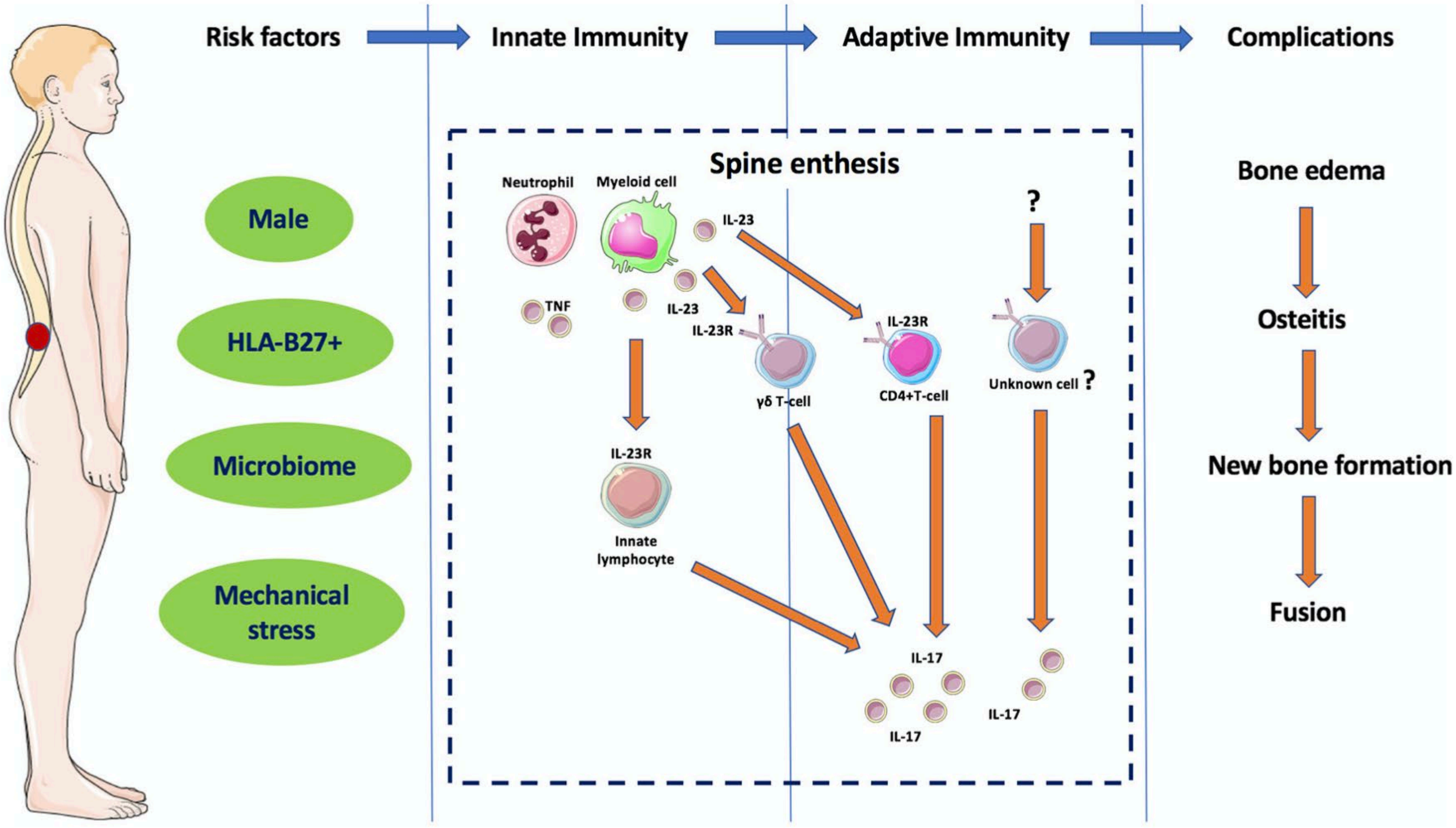
Shett G, et al. Nat Med. 2013; 19: 822-824.

炎症性疾患とサイトカインネットワーク



Schett G, et al. Nat Rev Immunol 2020; 20: 271-2

脊椎関節炎の病態



Watad A, et al. Front Immunol 2018; 9: 2668

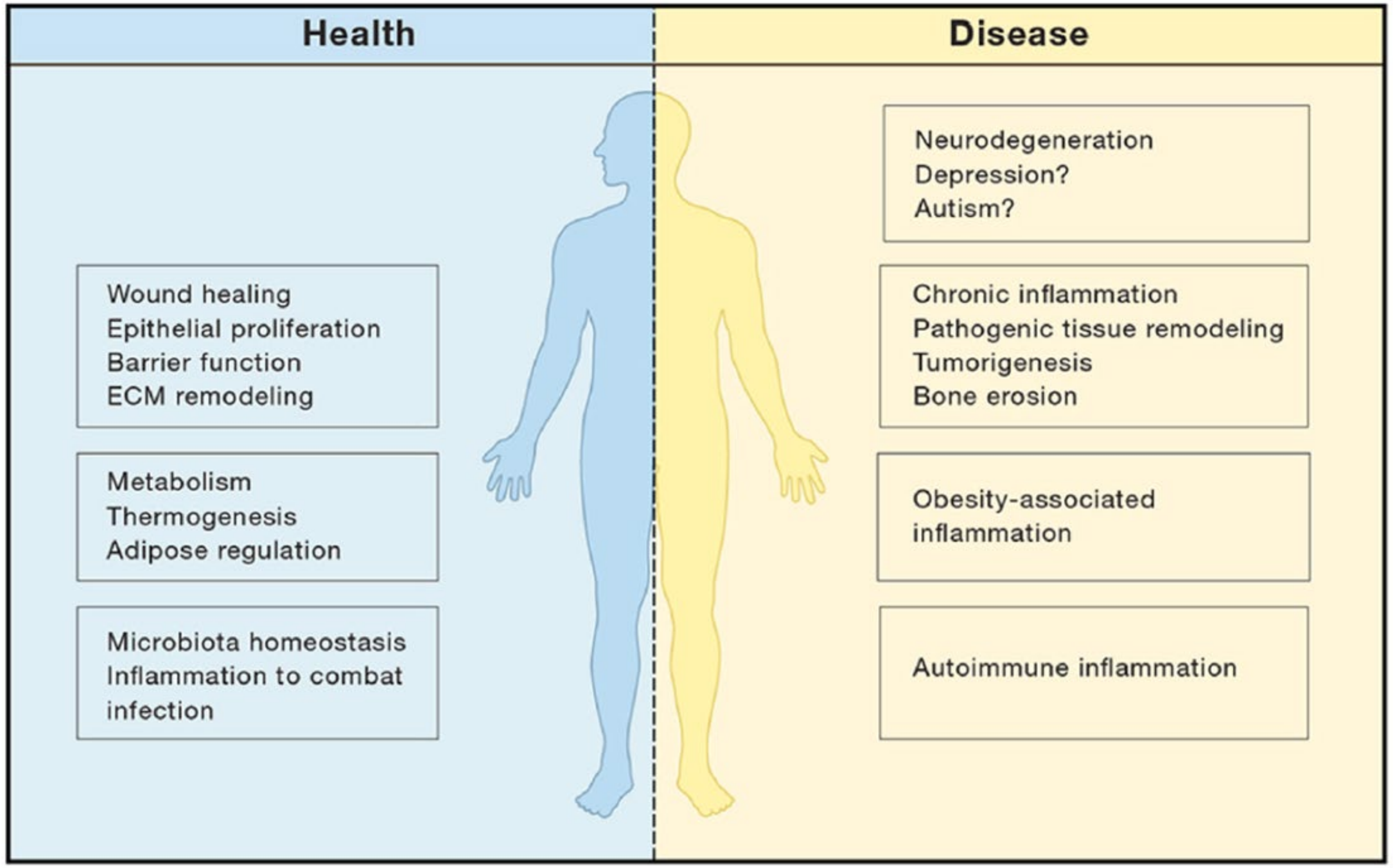
IL-17の防御作用と病的作用

- 創傷治癒
- 上皮増殖
- バリアー機能
- 細胞外マトリックスのリモデリング

- 代謝
- 熱生産
- 脂肪組織の調整

- 腸細菌叢の恒常性の維持
- 炎症にて感染と戦う

IL-17 protective and pathologic functions



- 神経の変性
- 抑鬱？
- 自閉症?

- 慢性炎症
- 病的組織のリモデリング
- 腫瘍形成

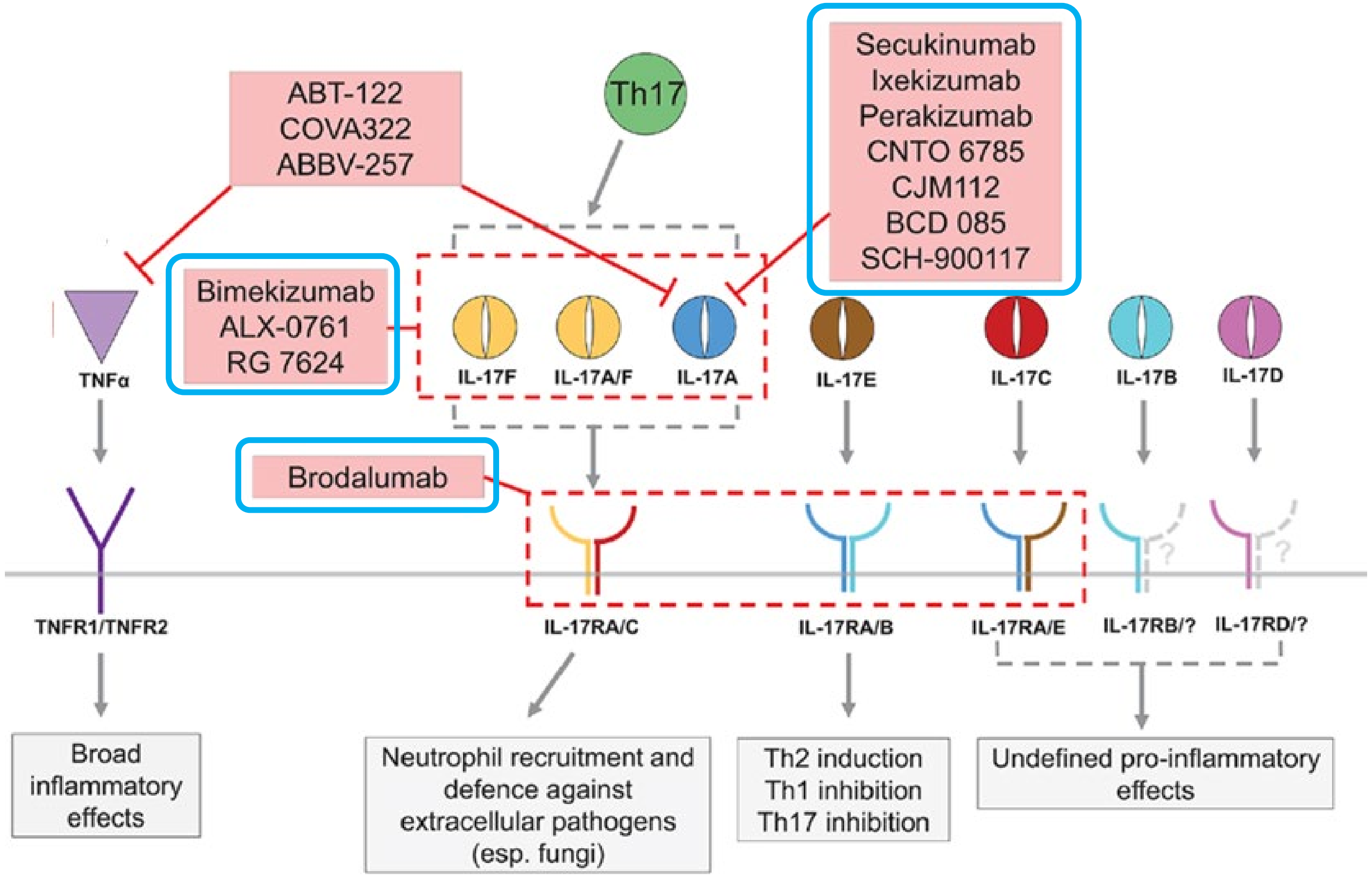
- 肥満に関連する炎症

- 自己免疫性炎症

小林茂人先生より

Mandy J, et al. Immunity 2019; 50: 892–906.

IL-17阻害薬



構造と作用

- IL-17にはAからFまでの6種類が存在
- IL-17受容体は5種類存在
- 受容体A/Cの主な作用は好中球を動し真菌や細胞外寄生菌からの防御に関与

小林茂人先生より

Baker KF, Isaacs JD. Ann Rheum Dis 2018; 77: 175–187.

症例 69歳 男性

【現病歴】

24歳の頃から右殿部痛、腰背部痛が出現し近医を受診。腰椎椎間板ヘルニアの診断で牽引や鍼灸、カイロプラクティックなどを行うも改善せず経過していた。

32歳ころに、背中の曲げづらさのため別の病院を受診し、X線で仙腸関節の強直を認めたことから強直性脊椎炎と診断。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の投与を受けていた。

36歳時には左眼の虹彩炎を発症。

X-1年1月頃から腰背部痛が増強したため10月に当院を受診となった。

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

初診時の身体所見

- 腰背部痛あり
- 特に安静や同じ姿勢で強くなり、軽く動かすと軽減する
- また、夜間から明け方に痛みが強い
- 末梢関節の腫脹や圧痛なし
- 踵の足底腱膜付着部に圧痛あり
- 指趾炎なし
- 皮膚や爪の変化なし

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

画像所見(X線)


頸椎


腰椎


仙腸関節

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

診断

- 炎症性腰背部痛
- 虹彩炎
- 仙腸関節X線の強直
- HLA-B27＋

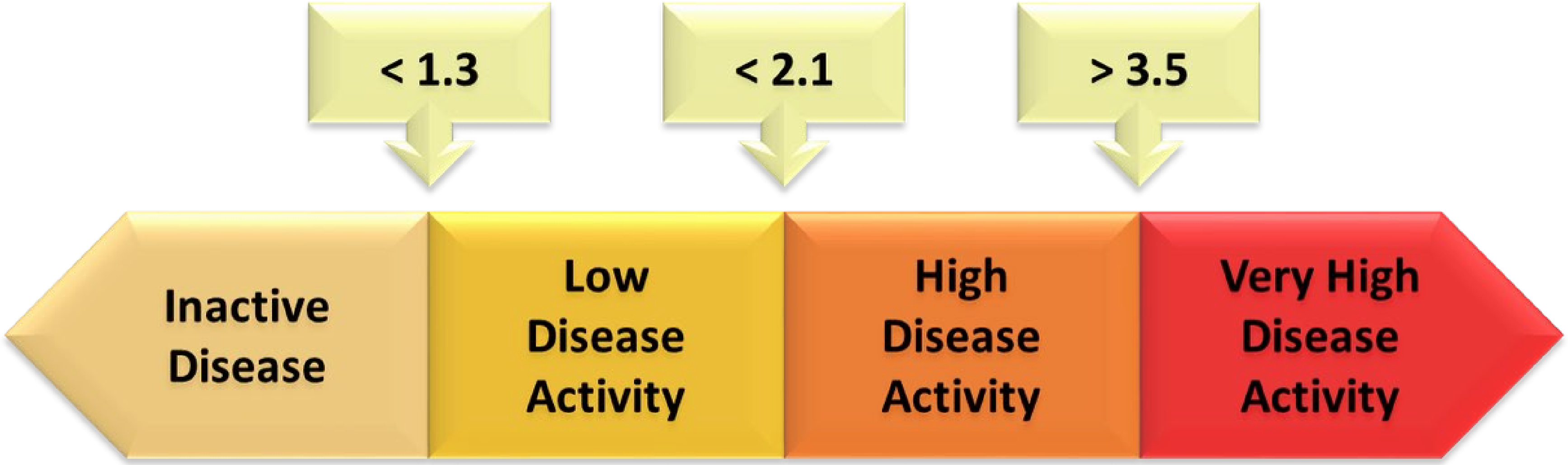
「強直性脊椎炎」と診断。

「自営業のため、今までなかなか病院に行く時間もなく、ずっと仕事に人生を費やしてきました。そろそろ自分のことに時間とお金をかけても良いと思ってここに来ました」

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

初診時疾患活動性



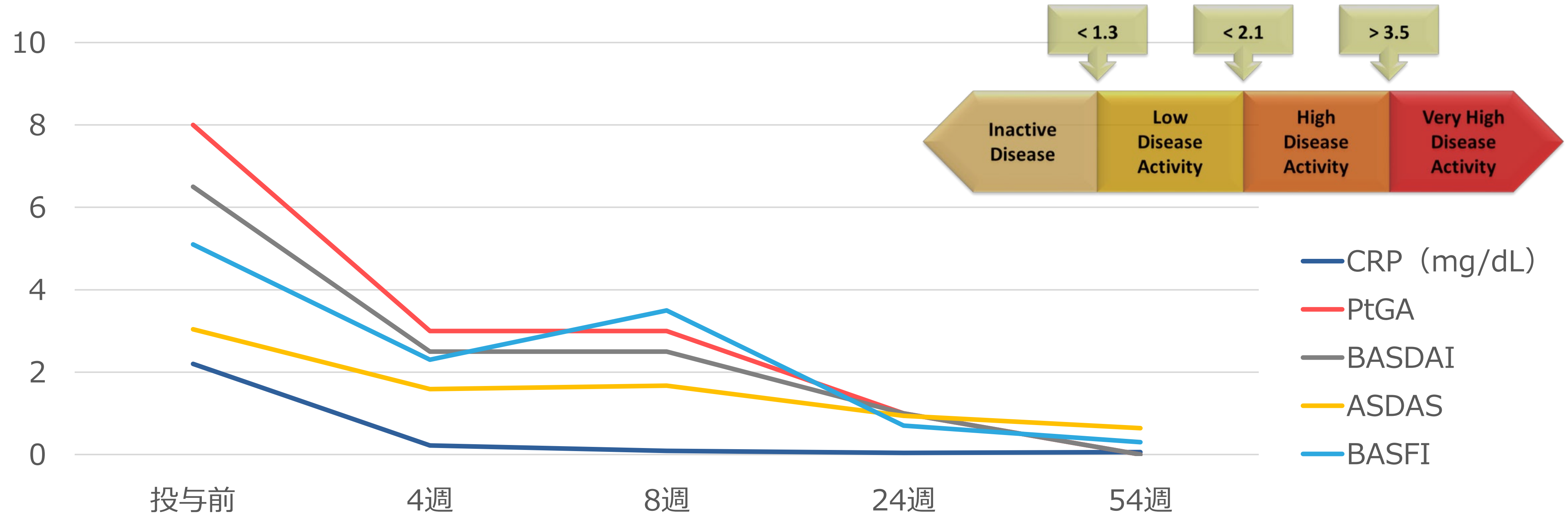
ASDASなどから高疾患活動性であり、NSAIDsのみの投与ではコントロール不良である。当時IL-17阻害薬が強直性脊椎炎に承認されたことを新聞で読み、その薬剤の投与を強く希望されたためセクキヌマブを開始した。

- CRP　2.22mg/dl
- 患者全般評価 (PtGA)　8 (0～10)
- BASDAI　6.5 (4以上はhigh disease activity)
- ASDAS (CRP)　3.04 (2.1～3.5はhigh disease activity)
- BASFI　5.1

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

治療経過



	治療前	4週後	8週後	24週	52週
CRP（mg/dL）	2.2	0.22	0.09	0.04	0.06
PtGA	8	3	3	1	0
BASDAI	6.5	2.5	2.5	1.0	0
ASDAS	3.04	1.59	1.67	0.94	0.64
BASFI	5.1	2.3	3.5	0.7	0.3

CRPは投与後4週間で速やかに陰性化し、BASDAIも低下。ASDASは24週目にはinactive diseaseとなり、著効を示した。

(順天堂医院自験例)

※紹介する症例は臨床症例の一部であり、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません

IL-17阻害薬の注意点

- TNF阻害薬とは異なり、IL-17阻害薬はぶどう膜炎に対しての有効性は明らかでないため、ぶどう膜炎を繰り返している症例ではTNF阻害薬を選択すべきである。
- IL-17阻害薬投与により炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病)の悪化や新規発症が報告されているため、炎症性腸疾患のある患者では注意が必要である。

ぶどう膜炎への有効性は？

- HLA-B27関連の前部ぶどう膜炎患者ではTh17細胞が増え、ぶどう膜炎の活動性と相関する。

Zou W, et al. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014: 252: 665-72.

- 動物モデルではIL-17の阻害により関節炎だけでなく、虹彩の血管及び組織への白血球の浸潤を減少させた。しかし予期せぬ光受容体毒性も認めた。

Kezic JM, et al. Arthritis Res Ther 2012; 14: R18.

→ **現時点でIL-17阻害薬によるぶどう膜炎に対する有効性は示されていない。**

炎症性腸疾患に関する情報

乾癬、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎に対して新たにIL-17阻害薬、PDE4阻害薬、TNF阻害薬を開始した患者についてのフランスの全国コホート

- IL-17i n=16793
- apremilast n=20556
- Etanercept n=10294

Penso L, et al. Arthritis Rheumatol 2021; doi: 10.1002(Online ahead of print)

IL-17阻害薬投与下での炎症性腸疾患のリスク

Table 2- Risk of inflammatory bowel disease according to exposure

	Apremilast unexposed cohort		Etanercept unexposed cohort	
Analysis	**Occurrence of IBD**	**p-value**	**Occurrence of IBD**	**p-value**
No. of events/no. of individuals at risk				
IL17 inhibitors exposure	72/16,793		47/12,377**	
Non exposure	11/20,556		49/10,294	
Crude analysis — relative risk (95% CI)	6.3 (3.3 – 11.9)	$<10^{-4}$	0.8 (0.5 – 1.2)	0.26
Propensity-score analyses — hazard ratio (95% CI) With inverse probability weighting‡	3.8 (2.1-6.8)	$<10^{-4}$	0.8 (0.5 – 1.2)	0.30
Fine and Grey – subhazard ratio (95% CI)†	3.8 (2.1– 6.8)	$<10^{-4}$	0.8 (0.5 – 1.1)	0.30
Conventional multivariate Cox* — hazard ratio (95% CI)	3.9 (2.0 – 7.4)	$<10^{-4}$	0.7 (0.5 – 1.1)	0.14

Table 3. Associations between IL17 inhibitor/apremilast exposures and IBD according to subgroups

	Exposed to IL17 inhibitors n° of events/n° of subjects at risk	Exposed to apremilast n° of events/n° of subjects at risk	HRw(95%CI)*
Biologic-naive patients	13/4,394	11/19,533	3.0 (1.3-7.0)
Patients with psoriasis exclusively	8/2,131	5/12,284	8.3 (2.8-25)
Patients with psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis exclusively	38/8,668	2/1,880	1.3 (0.5-3.5)
Patients with psoriasis or psoriatic arthritis	26/5,990	4/6,393	3.5 (1.3-9.7)

- IBDは各薬剤投与後に、IL-17iで72人(0.43%) apremilastで11人(0.05%) Etanerceptで49人(0.48%)が新規発症(ほとんどが6ヶ月以内)
- apremilastと比較するとIL-17iではIBDの発症リスクは4倍高いが、Etanerceptとの比較では有意差なし。

Penso L, et al. Arthritis Rheumatol 2021; doi: 10.1002(Online ahead of print)

IL-17阻害薬投与前のチェック事項

全ての患者へ
IL-17阻害薬開始前に
炎症性腸疾患の家族歴を確認
消化器症状の確認
消化器系の副作用の可能性を説明

糞便中**カルプロテクチン**(FC)測定

正常FC
(<250μg/g)

IL-17阻害薬での治療可能

IL-17阻害薬治療下の全ての患者に対して細やかなモニタリングを推奨
・新たな消化器症状の出現の有無
・早期に治療を終了できるかどうか
・必要であれば消化器内科へコンサルト

FC上昇
(>250μg/g)

消化器内科へコンサルト
(CFやMREなど)追加検査の必要性について評価

IBDなし → IL-17阻害薬での治療可能

非活動性IBD → **可能であれば他の治療へ**

活動性IBD → **IL-17阻害薬禁忌**

Fauny M, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 1132

まとめ

- axSpAに対してIL-17阻害薬が承認され、有効性・安全性に関する情報が集積、新たなrecommendationではTNF阻害薬とともにFirst Lineでの投与が推奨される生物学的製剤となった。
- axSpAでの生物学的製剤の使い分けも示された。
- axSpAでの生物学的製剤が無効の場合には、axSpAの診断の見直しを行うとともに、合併症・関節外症状の有無をもとに治療の選択を行う。

これだけは知っておきたい脊椎関節炎の実際、「セルフトレーニング問題集から」
2023年3月29日（水）開催

症例問題から考える 脊椎関節炎の臨床

国際医療福祉大学　福岡保健医療学部医学検査学科
高邦会高木病院　リウマチ・膠原病内科
小荒田 秀一 先生

【利益相反】
本講演にあたり、開示すべきCOI関係にある企業名
ノバルティスファーマ株式会社：講演料

症例 1

40歳の男性。
腰背部痛で来院した。
20歳ころから腰背部痛をしばしば自覚していた。
最近、腰背部痛が増悪し、特に起床後約2時間は疼痛が強いが、
運動後は軽快する。
さらに、右足関節および左膝関節痛も出現したため受診した。

理学的所見

眼瞼結膜と眼球結膜とに異常を認めない。

心音と呼吸音とに異常を認めない。

腹部は平坦、軟で、肝・脾を触知せず、圧痛を認めない。

左膝関節、両側臀部および右アキレス腱の付着部に圧痛を認める。

家族歴で父も40歳代から腰痛があった。

検査所見

血液所見

赤血球数	458万/μL
Hb	14.1g/dL
Ht	46%
白血球数	7,100/μL
血小板数	27万/μL

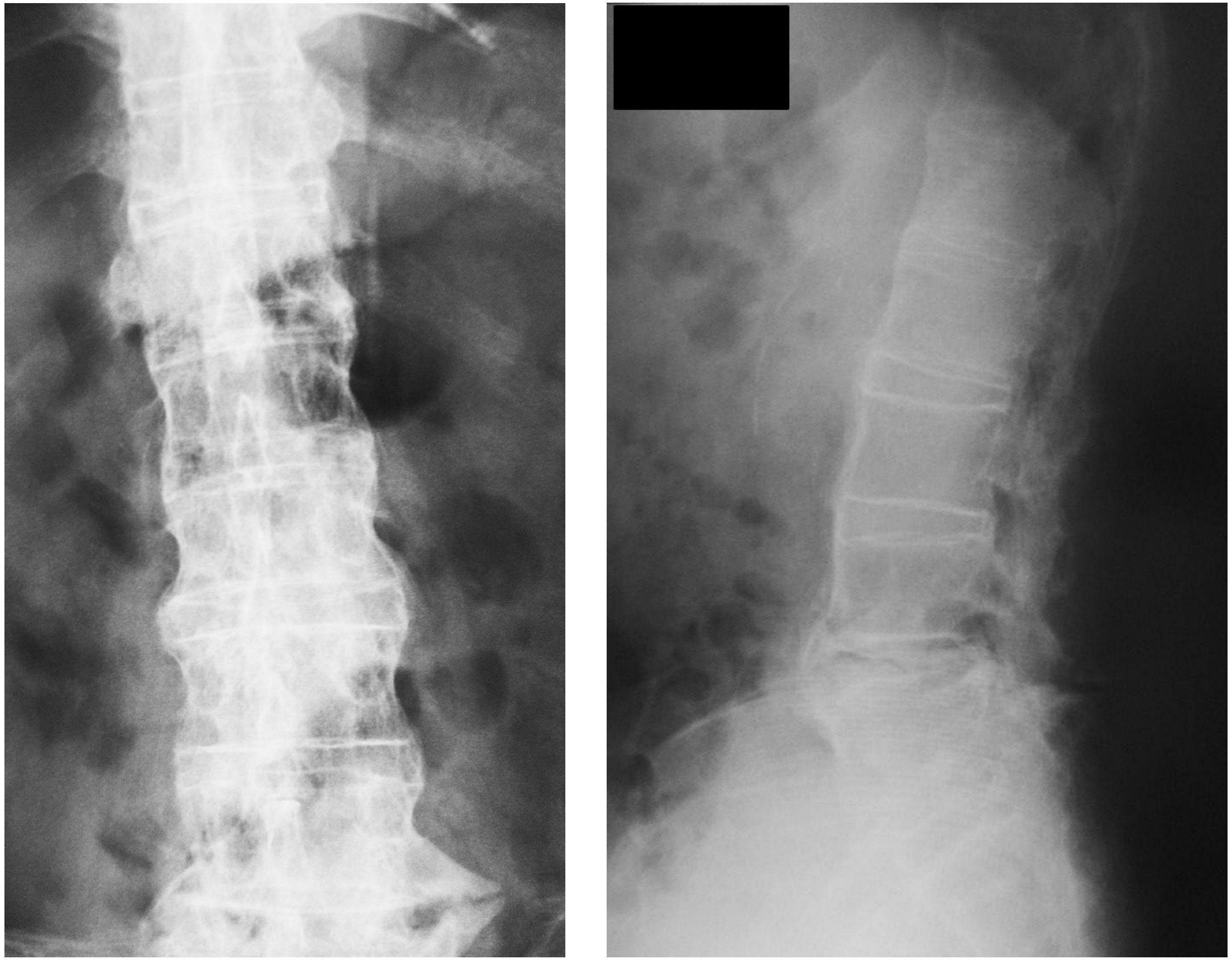
血液生化学所見

尿素窒素	15mg/dL
クレアチニン	0.6mg/dL
尿酸	5.8mg/dL

免疫血清学所見

CRP	0.4mg/dL
赤沈	56mm/1時間
抗核抗体	陰性
リウマトイド因子(RF)	陰性
抗CCP抗体	陰性
HLA-B27	陽性

腰椎X線写真(正面像・側面像)を示す



自験例

（　）脊椎関節炎における末梢関節炎は下肢に非対称性であることが多い

理学的所見

眼瞼結膜と眼球結膜とに異常を認めない。

心音と呼吸音とに異常を認めない。

腹部は平坦、軟で、肝・脾を触知せず、圧痛を認めない。

<u>左膝関節、両側臀部および右アキレス腱の付着部に圧痛を認める。</u>

家族歴で父も40歳代から腰痛があった。

(○) 脊椎関節炎における末梢関節炎は下肢に非対称性であることが多い

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.22

末梢関節炎について

AS患者147例末梢関節炎のメタ解析では
足関節40%、股関節36%、膝関節29%、肩関節19%、胸鎖関節14%の頻度でみられた。(Sampaio-Barros PD, J Rheumatol 2001)

通常、下肢を主体とする非対称性少関節炎を呈し、女性や若年発症ASに多い。

小関節の頻度は低く、あったとしても一過性で、関節破壊をきたすことはない。

脊椎・靭帯骨棘

SpAの主病態は、靭帯および腱と骨・骨膜との“付着部炎”であり、
画像評価においても付着部の特徴的な変化を確認することが大切である。

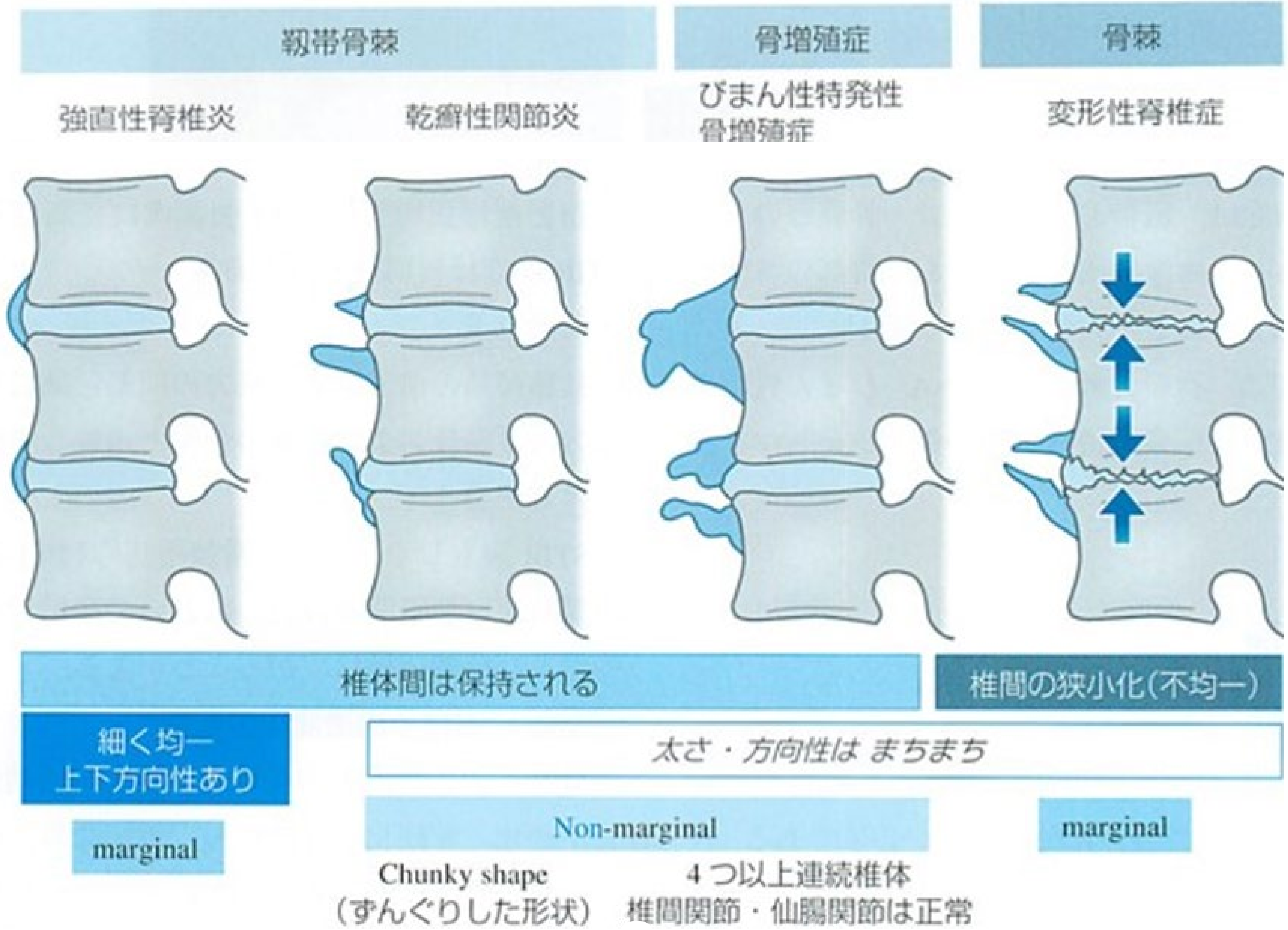
(○) DISHは、骨棘形成が特徴的で、正面像では胸椎右側の片側性で、側面像では前縦靱帯が厚く骨化している

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.41

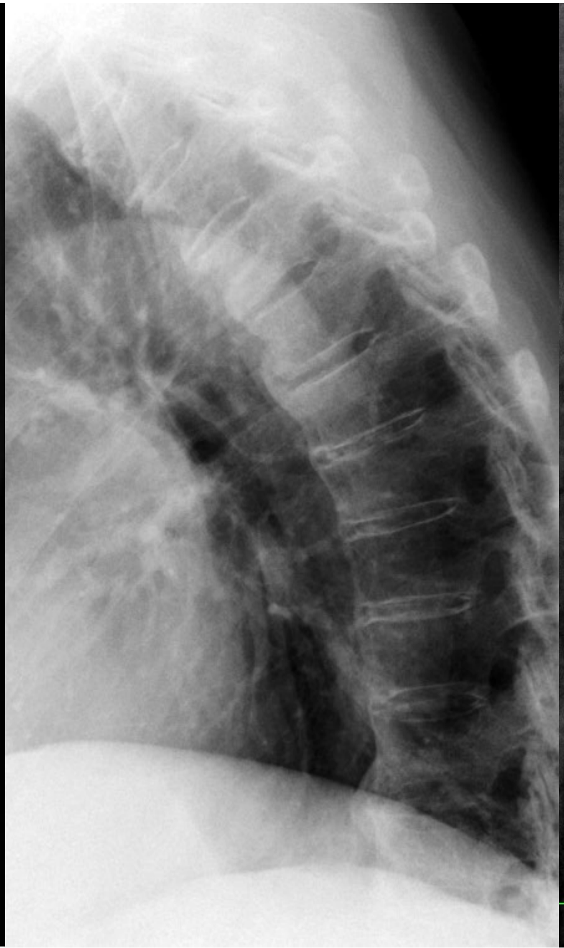
びまん性特発性骨増殖症DISHでは、
細胞増殖を伴う骨棘形成が特徴的である。

<u>正面像では胸椎右側に多く片側性であることが多く、側面像では前縦靱帯が厚くなって骨化している</u>像がみられる。
臨床症状に乏しく、中高年以降で偶然にみつかることが多い。
(Madel R, et al.Nature reviews Rheumatology 2013)

X線での強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、びまん性特発性骨増殖症、変形性脊椎症の鑑別



AS



PsA

DISH

OA

自験例

ASとPsA、および鑑別がしばしば問題となるDISHおよび変形性脊椎症での脊椎病変の特徴

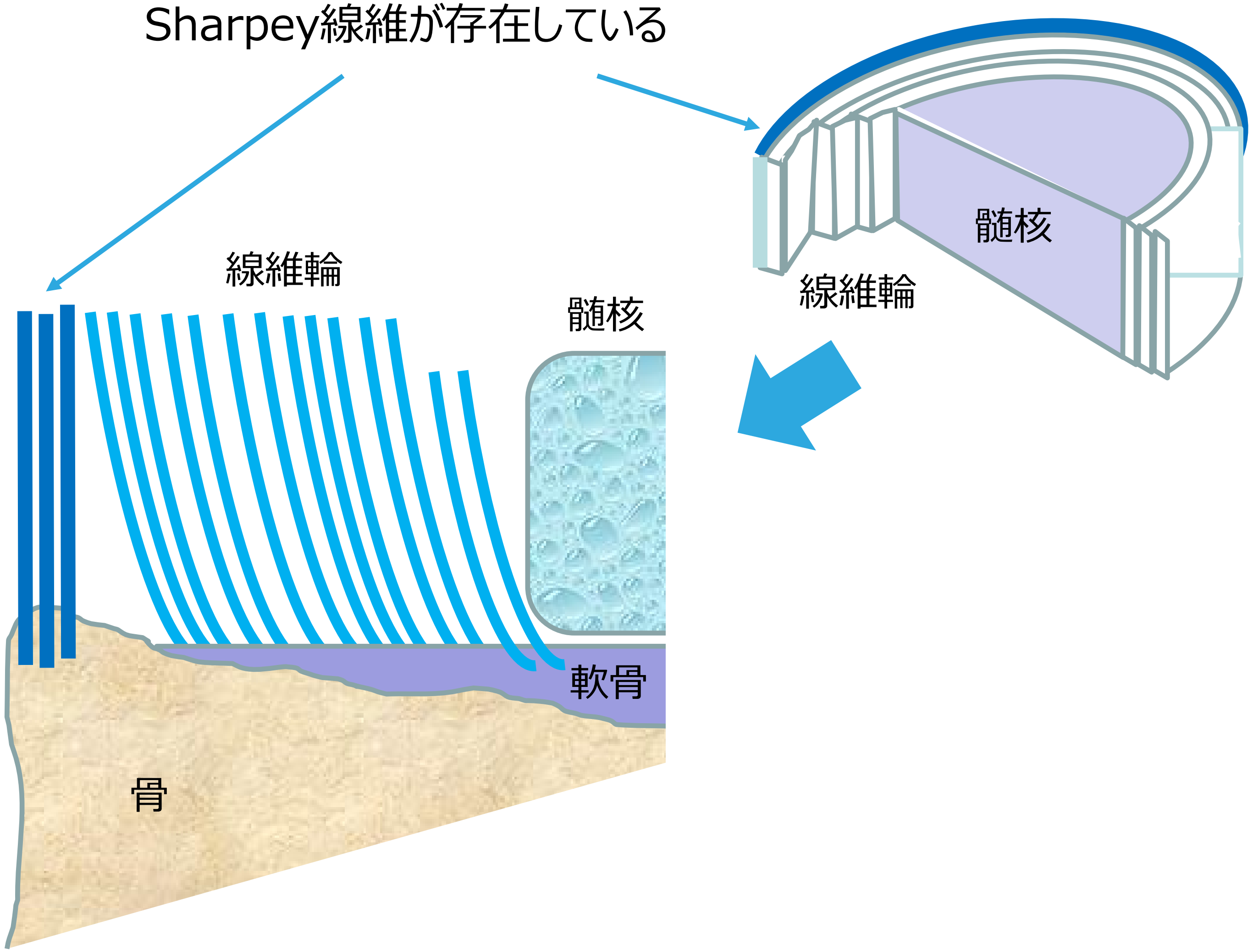
表 3　各疾患での脊椎病変の特徴

	靱帯骨棘、骨増殖性変化（DISH）、骨棘（変形性脊椎症）			椎間狭小化	その他
	大きさ	方向性	左右対称性		
強直性脊椎炎	細く均一	上下方向への方向性あり	あり	なし	
乾癬性関節炎	AS と比べると比較的太い	不均一	なし	なし	
DISH	不均一	不均一	なし	なし	4 つ以上の連続椎体
変形性脊椎症	不均一	不均一	なし	不均一な椎間の狭小化	

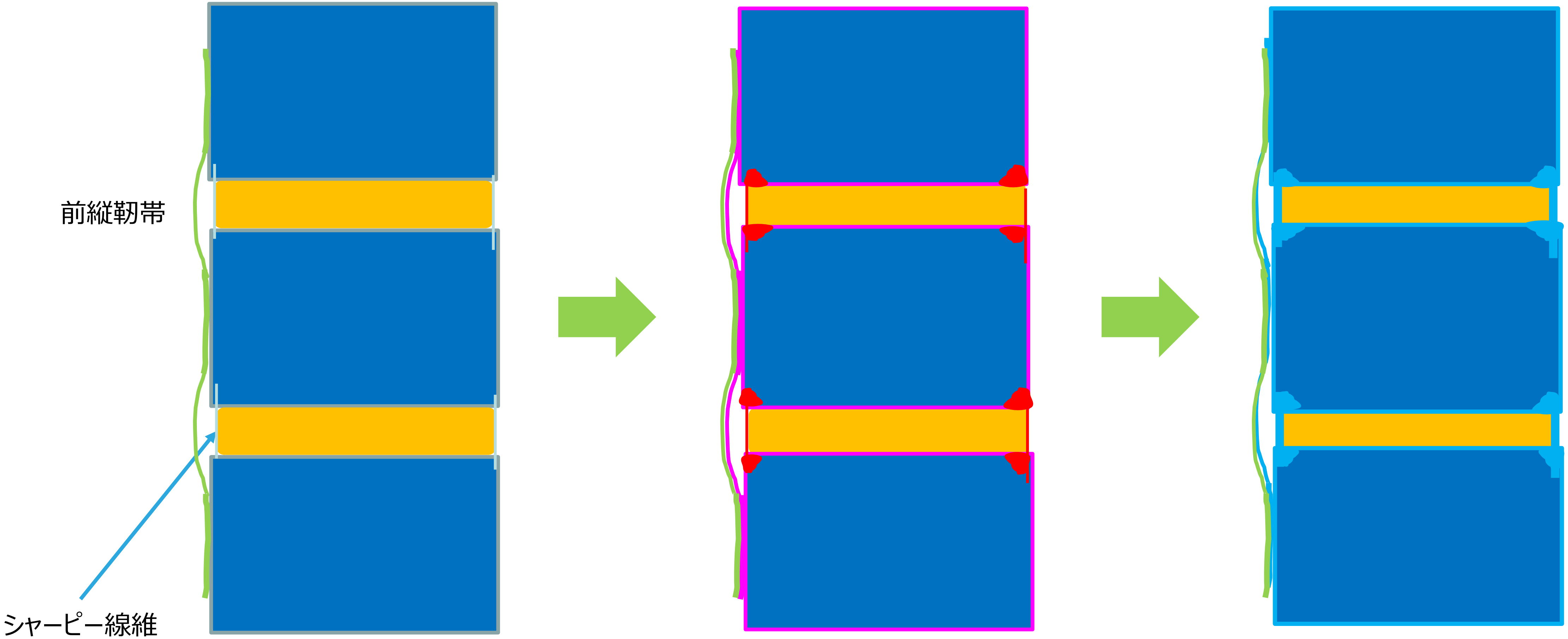
DISH：特発性びまん性骨増殖症

p.30 の図 16 も参照のこと

椎間板の線維輪の最外側に強靭な
Sharpey線維が存在している



ASの本態はシャーピー線維の付着部の炎症

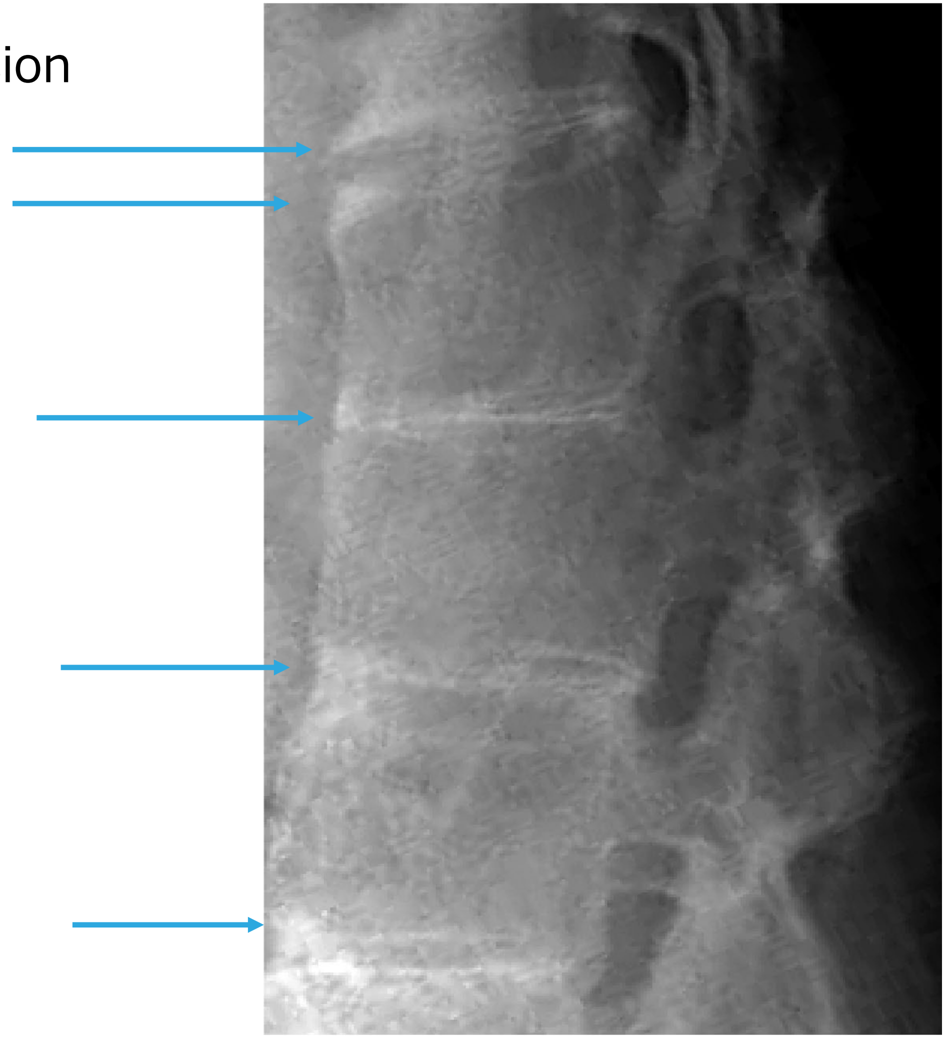


過重負荷により
シャーピー線維とその刺入部の
炎症がおこる

椎間板最外側の骨化

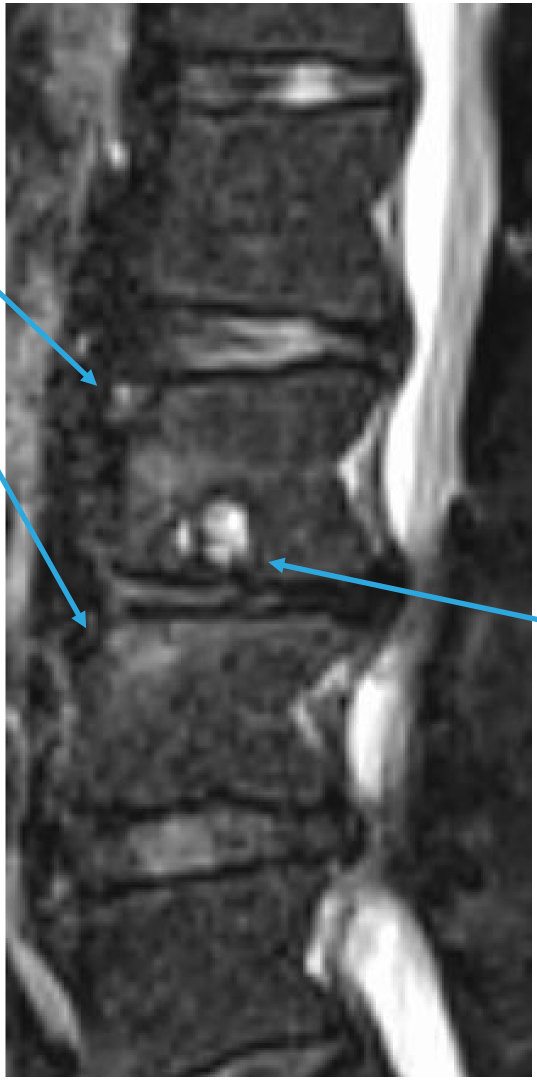
Sharpey線維の付着部である椎体隅角の炎症性変化としてshiny corner

Romanus lesion



自験例

MRIでも椎体前方隅角に
炎症があることがわかる



T2-STIR

限局性の終板の炎症
Schmorl結節

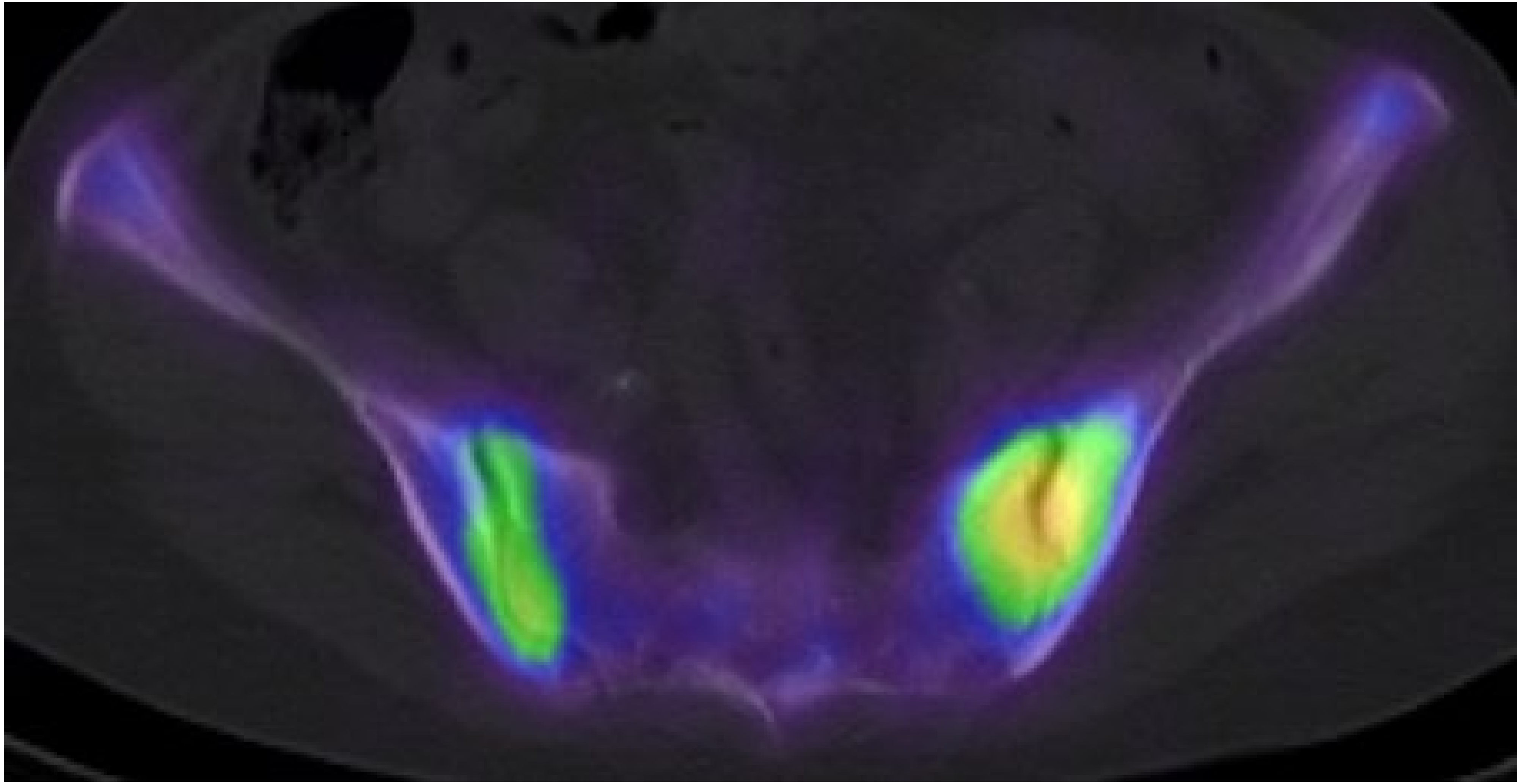
自験例

PsAにおける仙腸関節炎の単純X線像

自験例

Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

PET-CTによる仙腸関節炎の所見



自験例

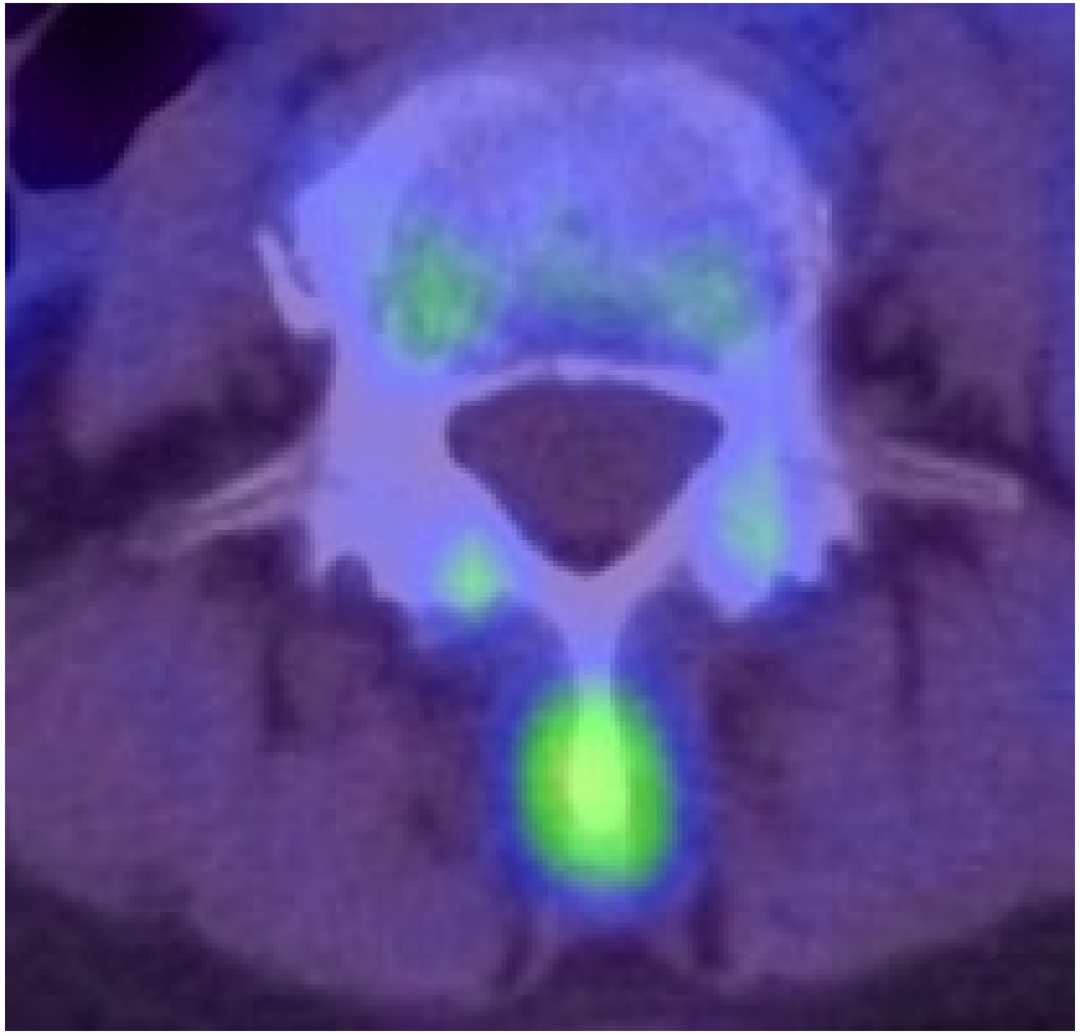
Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

ASにおける棘上靭帯炎による骨形成

自験例

Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

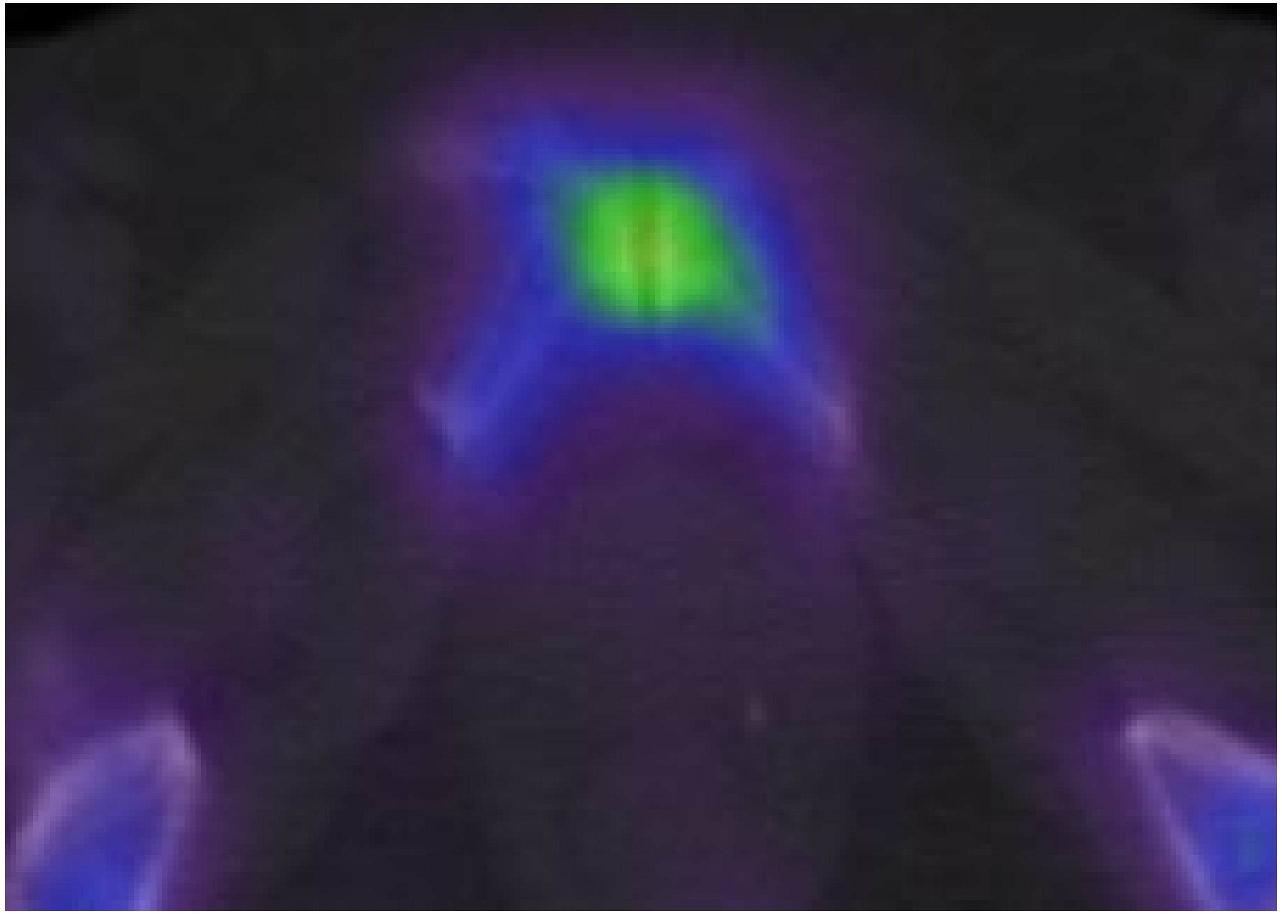
PET-CTにおける棘上靭帯付着部炎



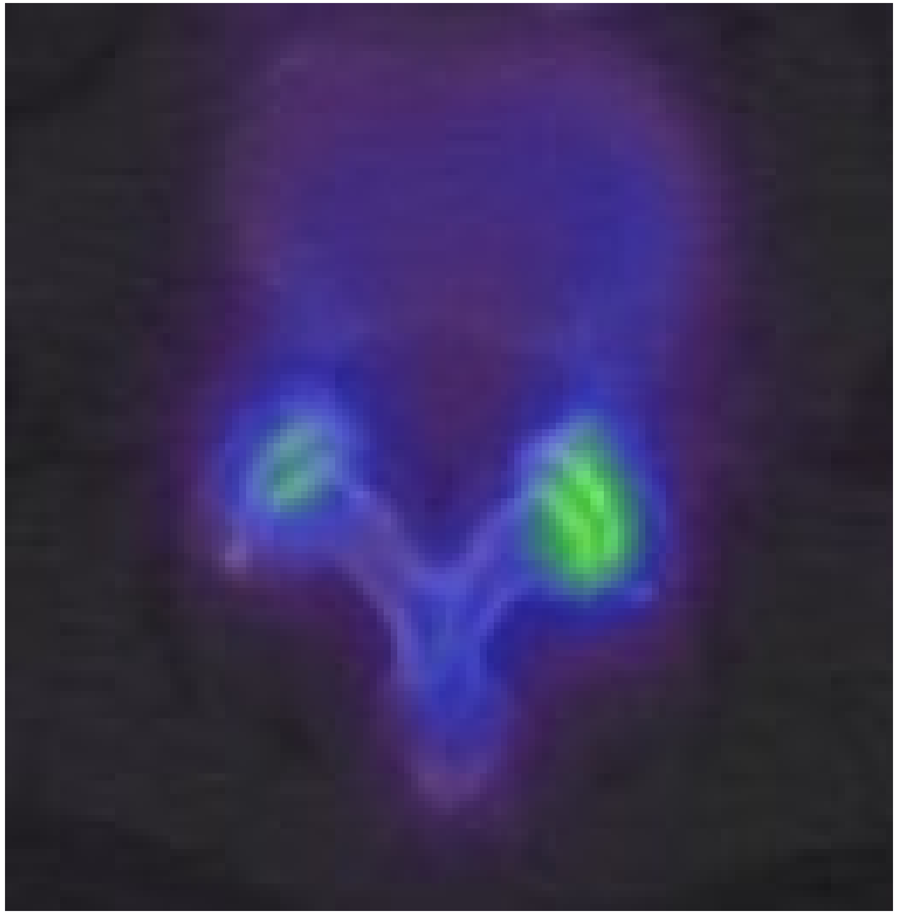
自験例

Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

PET-CTによる恥骨結合部および椎間関節炎の所見



恥骨結合部



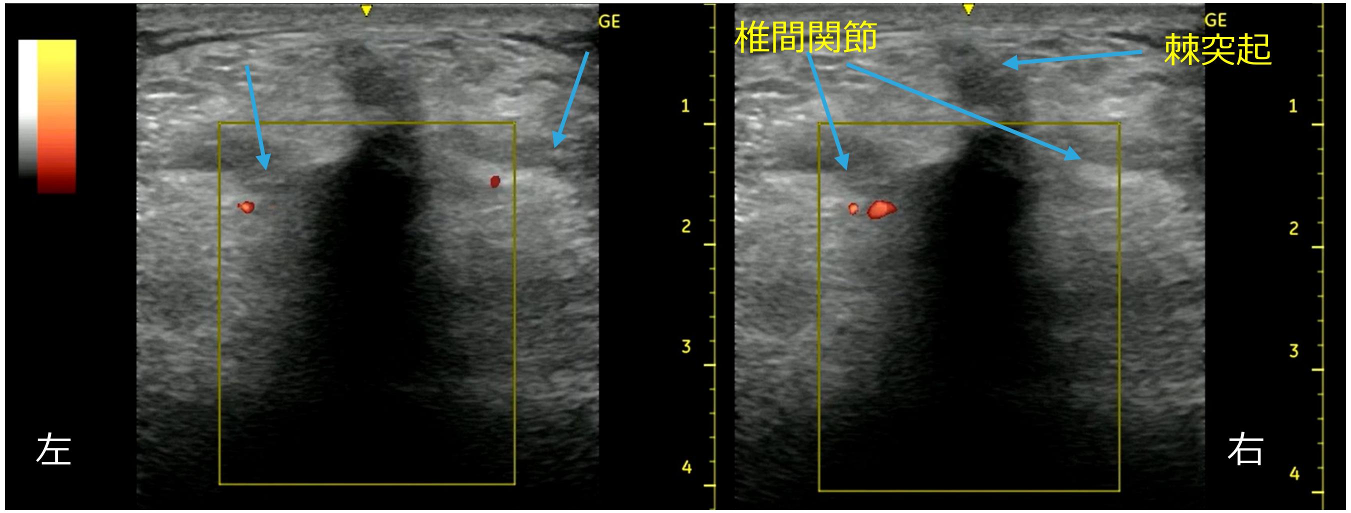
椎間関節

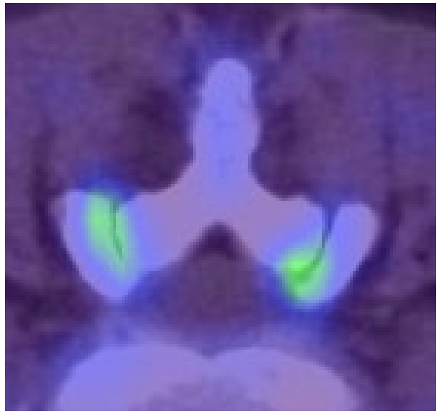
自験例

Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

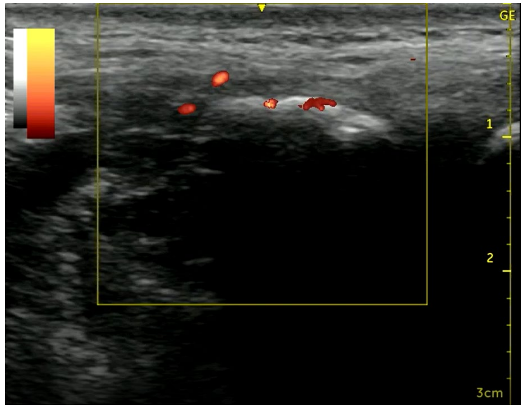
SpAの椎間関節炎

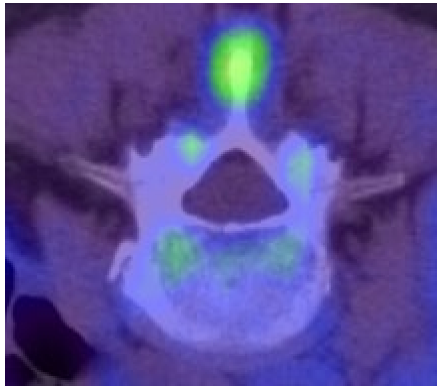
短軸像





長軸像





PET-CT

自験例

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.52　一部改変

治療薬の選択と各薬剤の位置づけ

薬物療法については、2006年にASASがASのマネジメントに関する推奨を作成し、2010年にupdate、さらに2016年、2022年にはaxSpAのマネジメントとしてupdateしている。

⇒ RAやPsAとの類似点と相違点を理解することが大事

体軸性脊椎関節炎のマネジメントにおける推奨

表2 体軸性脊椎関節炎のマネジメントにおける推奨

	推奨	エビデンスレベル	推奨のグレード	同意レベル（≧8の割合）
1	体軸性脊椎関節炎（axSpA）患者の治療は以下に示す項目に基づいて個別に行うべきである： ・現在の疾患による徴候および症状（体軸性，末梢性，関節外症状） ・併存疾患および心理社会的因子などの患者の特性	5	D	9.7±0.65 −100%
2	axSpA 患者の疾患モニタリングには以下の項目を含めるべきである： 患者報告アウトカム・臨床所見・臨床検査・画像検査 ・すべての項目は，適切な手段を用い，臨床所見に基づいて行う． ・モニタリングの頻度は，症状，重症度および治療によって個別に決定すべきである．	5	D	9.6±0.78 −100%
3	治療はあらかじめ定めた治療目標に向かって行われるべきである．	5	D	8.9±1.45 −93%
4	患者に対し，axSpA について教育するとともに，定期的な運動と禁煙を勧め，理学療法を考慮すべきである．	教育，運動：2 禁煙：5 理学療法：1a	教育，運動：B 禁煙：D 理学療法：A	9.6±0.78 −100%
5	疼痛およびこわばりのある患者に対しては， ・リスクおよびベネフィットを考慮したうえで， ・第一選択薬物療法としてNSAIDsを最大用量まで使用すべきである． ・NSAIDs に対する反応が良好な患者は，NSAIDs を止めると症状がでる場合，継続的な使用が望ましい．	1a	A	9.4±0.94 −100%
6	パラセタモールおよびオピオイド（類似）薬などの鎮痛剤は，以前に投与された治療が無効，禁忌，あるいは忍容性が不良となった後に残存する疼痛に対して考慮されてもよい．	5	D	8.8±0.94 −100%
7	グルココルチコイド ・筋骨格の炎症局所へのグルココルチコイドの注射は考慮してもよい． ・体軸病変を有する患者に対するグルココルチコイドの長期全身投与はすべきではない．	グルココルチコイド局所投与：2 グルココルチコイド全身投与：5	グルココルチコイド局所投与：B グルココルチコイド全身投与：D	9.4±0.78 −100%
8	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs） ・純粋な体軸性疾患を有する患者は，通常 csDMARDs で治療するべきではない． ・サラゾスルファピリジンは，末梢関節炎の患者に対して考慮してもよい．	サラゾスルファピリジン，メトトレキサート：1a レフルノミド：1b その他の csDMARDs：4	A	9.2±0.78 −100%
9	生物学的製剤 ・従来の治療法を用いても持続的に高疾患活動性の患者には，生物学的製剤を考慮すべきである． ・現行の治療では，TNF 阻害薬から始める．	TNF 阻害薬：1a IL-17 阻害薬：1b	A	9.7±0.65 −93%
10	TNF 阻害薬が無効の場合，ほかの TNF 阻害薬または IL-17 阻害薬への変更を考慮すべきである．	TNF 阻害薬：2 IL-17 阻害薬：1b	TNF 阻害薬：B IL-17 阻害薬：A	9.6±0.95 −97%
11	寛解が持続する患者では，生物学的製剤の漸減を考慮してもよい．	2	B	9.1±1.57 −97%
12	治療抵抗性の疼痛または障害があり，X 線検査で構造的破壊が確認されている場合には，年齢に関係なく，人工股関節全置換術を検討してもよい．脊椎矯正骨切り術は，日常生活に支障をきたすような重度な変形がみられる患者において，専門センターでは考慮されてもよい．	4	C	9.4±0.82 −100%
13	疾患経過の変化 疾患の経過中に著しい変化が生じた場合，脊椎骨折などの炎症以外の原因を考慮し，画像検査を含む適切な評価を行うべきである．	5	D	9.9±0.31 −97%

エビデンスレベルの定義については参考資料 14（p.144）を参照
（van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；76：978-991.より一部改変）

2006年
ASASがASのマネジメントに関する推奨
2016, 2022 UPDATE

脊椎関節炎診療の手引き

ASAS/EULARの体軸性脊椎関節炎のマネジメントに関する推奨に基づいたアルゴリズム

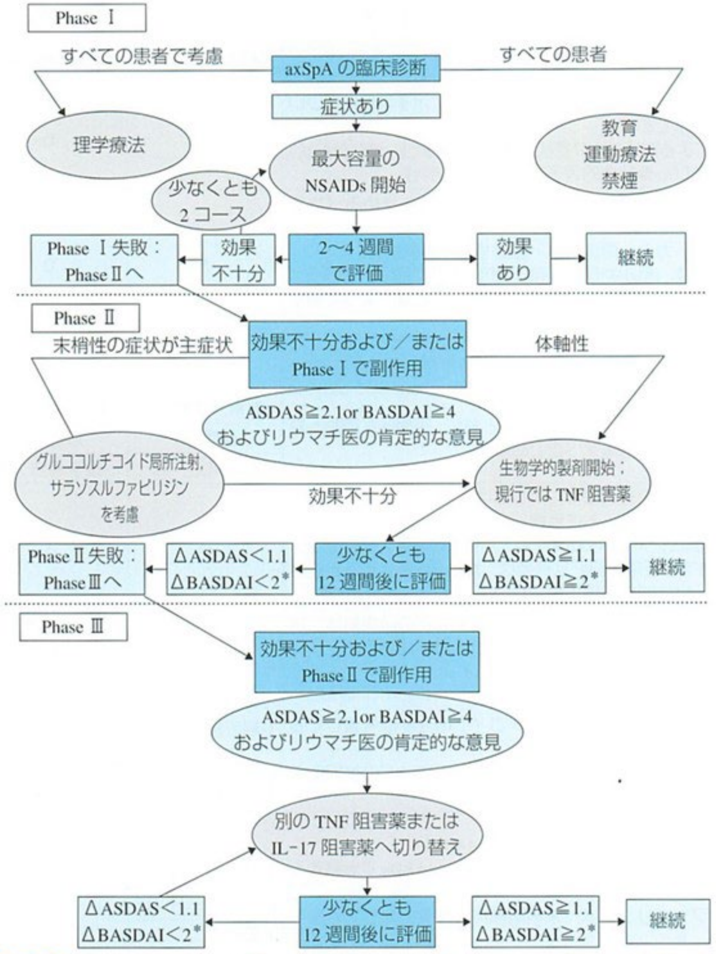


図2 ASAS/EULAR の体軸性脊椎関節炎のマネジメントに関する推奨に基づいたアルゴリズム

*：ASDAS でも BASDAI でも患者ごとの結果は同様

(van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；76：978-991.)

脊椎関節炎診療の手引き

ASAS/EULARの体軸性脊椎関節炎のマネジメントに関する推奨に基づいたアルゴリズム

2022年UPDATE
Ann Rheum Dis 2022

BASDAIが削除

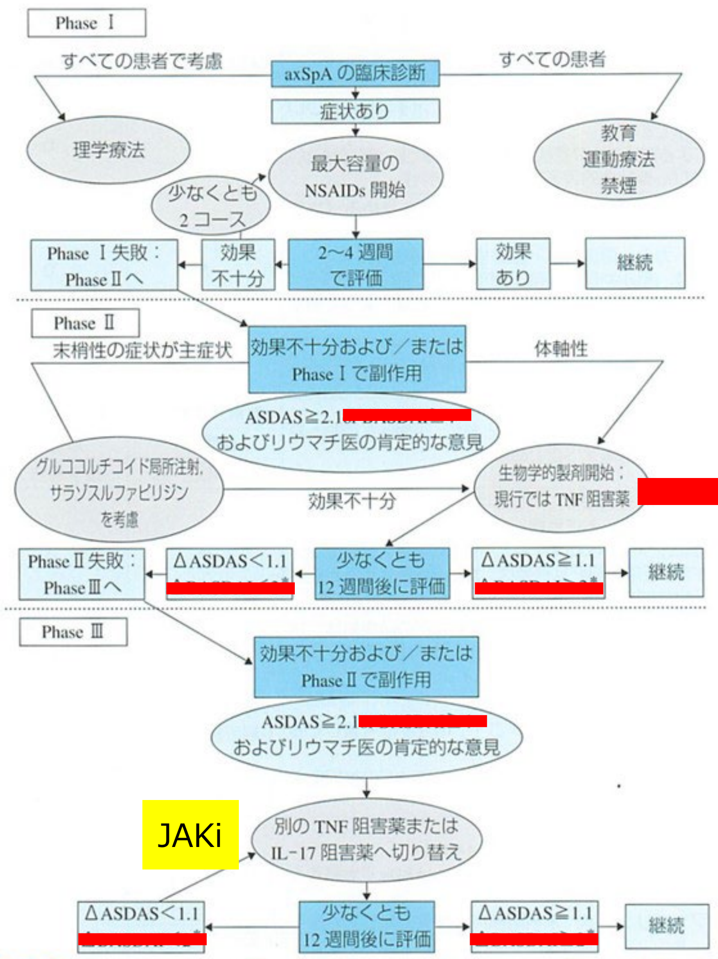


図2 ASAS/EULAR の体軸性脊椎関節炎のマネジメントに関する推奨に基づいたアルゴリズム
*：ASDAS でも BASDAI でも患者ごとの結果は同様
(van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；76：978-991.)

TNFi、IL-17i、JAKiを開始
現実的にはTNFi or IL-17i

再発性ぶどう膜炎 or 活動性IBDの場合、
TNFモノクロナール抗体を優先
重症乾癬の場合IL-17iが優先

寛解を維持：
生物製剤の減量を考慮

脊椎関節炎診療の手引き

(○) 強直性脊椎炎では非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)が第一選択である

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.52

「第一選択として非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を最大用量で使用し、効果があれば継続することが推奨されている。アセトアミノフェンや弱オピオイドは副作用などでNSAIDsが使用できないときに考慮してもよい。」

多くのAS患者でNSAIDsが脊椎の靭帯骨棘の進行を抑制する効果が認められている。(Wanders A, et al. Arthritis Rheum. 2005)

(×) 強直性脊椎炎では第一選択としてMTXを最大用量で使用し、効果があれば継続することが推奨されている

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.52

「末梢関節炎に対してはサラゾスルファピリジン(SASP)を投与してもよいが、メトトレキサート(MTX)を含むほかのcsDMARDsは推奨されていない。」

(○) csDMARDsは一般的にASの体軸病変での有効性は認められない
(○) サラゾスルファピリジンは、ASの末梢関節炎の患者に対して考慮してもよい(ASAS)

6	パラセタモールおよびオピオイド（類似）薬などの鎮痛剤は，以前に投与された治療が無効，禁忌，あるいは忍容性が不良となった後に残存する疼痛に対して考慮されてもよい．	5	D	8.8±0.94 −100%
7	グルココルチコイド ・筋骨格の炎症局所へのグルココルチコイドの注射は考慮してもよい． ・体軸病変を有する患者に対するグルココルチコイドの長期全身投与はすべきではない．	グルココルチコイド局所投与：2 グルココルチコイド全身投与：5	グルココルチコイド局所投与：B グルココルチコイド全身投与：D	9.4±0.78 −100%
8	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs） ・純粋な体軸性疾患を有する患者は，通常 csDMARDs で治療するべきではない． ・サラゾスルファピリジンは，末梢関節炎の患者に対して考慮してもよい．	サラゾスルファピリジン，メトトレキサート：1a レフルノミド：1b その他の csDMARDs：4	A	9.2±0.78 −100%
9	生物学的製剤 ・従来の治療法を用いても持続的に高疾患活動性の患者には，生物学的製剤を考慮すべきである． ・現行の治療では，TNF 阻害薬から始める．	TNF 阻害薬：1a IL-17 阻害薬：1b	A	9.7±0.65 −93%
10	TNF 阻害薬が無効の場合，ほかの TNF 阻害薬または IL-17 阻害薬への変更を考慮すべきである．	TNF 阻害薬：2 IL-17 阻害薬：1b	TNF 阻害薬：B IL-17 阻害薬：A	9.6±0.95 −97%
11	寛解が持続する患者では，生物学的製剤の漸減を考慮してもよい．	2	B	9.1±1.57 −97%

2022UPDATE
8. 体軸病変が単独の患者の場合、通常csDMARDsによる治療をするべきではない。
末梢性関節炎のある患者に対してスルファサラジンを考慮してもよい。

2006年　ASASがASのマネジメントに関する推奨 2016 UPDATE

脊椎関節炎診療の手引き

SASP

「csDMARDsは一般的にASでの有効性は認められないが、SASPは早期ASの末梢病変に有効との報告がある。(Chen et al.: Cochran Database Syst Rev 2005)」

SASPは、
　関節リウマチでは1g/d、
　潰瘍性大腸炎では4g/dまで投与が認められているが、
SpAに対しては未承認である。

⇒ 未承認であることには留意しておくべき

(×) MTX、レフルノミドはASの体軸および末梢関節病変に対して有効である

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.52

MTX (Chen J, et al.: Cochran Database Syst Rev 2006)

レフルノミド (van Denderen JC, et al.: Ann Rheum Dis 2005)

はASの体軸および末梢関節病変に対して無効であり、

ASに対して未承認である。

(×) 早期のASではグルココルチコイドの全身投与は有効とされており
通常はNSAIDsとの併用を考慮する。

6	パラセタモールおよびオピオイド（類似）薬などの鎮痛剤は，以前に投与された治療が無効，禁忌，あるいは忍容性が不良となった後に残存する疼痛に対して考慮されてもよい．	5	D	8.8±0.94 −100%
7	グルココルチコイド ・筋骨格の炎症局所へのグルココルチコイドの注射は考慮してもよい． ・体軸病変を有する患者に対するグルココルチコイドの長期全身投与はすべきではない．	グルココルチコイド局所投与：2 グルココルチコイド全身投与：5	グルココルチコイド局所投与：B グルココルチコイド全身投与：D	9.4±0.78 −100%
8	従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARDs） ・純粋な体軸性疾患を有する患者は，通常 csDMARDs で治療するべきではない． ・サラゾスルファピリジンは，末梢関節炎の患者に対して考慮してもよい．	サラゾスルファピリジン，メトトレキサート：1a レフルノミド：1b その他の csDMARDs：4	A	9.2±0.78 −100%
9	生物学的製剤 ・従来の治療法を用いても持続的に高疾患活動性の患者には，生物学的製剤を考慮すべきである． ・現行の治療では，TNF 阻害薬から始める．	TNF 阻害薬：1a IL-17 阻害薬：1b	A	9.7±0.65 −93%
10	TNF 阻害薬が無効の場合，ほかの TNF 阻害薬または IL-17 阻害薬への変更を考慮すべきである．	TNF 阻害薬：2 IL-17 阻害薬：1b	TNF 阻害薬：B IL-17 阻害薬：A	9.6±0.95 −97%
11	寛解が持続する患者では，生物学的製剤の漸減を考慮してもよい．	2	B	9.1±1.57 −97%

2022UPDATE
7. 筋骨格系炎症に対してのグルココルチコイド局所注射は考慮しても良い。
体軸病変を有する患者は、全身長期のグルココルチコイド治療をすべきではない。

2006年　ASASがASのマネジメントに関する推奨 2016 UPDATE

脊椎関節炎診療の手引き

グルココルチコイド

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.52-53

グルココルチコイドの全身投与は無効とされており通常は用いない。
末梢関節への関節注射は有効とされている。(Braun J, et al.: J Rheumatol 1996)
しかし、合併症のリスクがあり頻回に行うべきではない。

IBDに伴う関節症状に対して長期にNSAIDsの投与を余儀なくされている場合
→ 少量のグルココルチコイドを短期間使用することを考慮してもよい。

(○) 従来の治療法を用いても持続的に高疾患活動性のAS患者には生物学的製剤を考慮する

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.54

生物学的製剤

TNF阻害薬はNSAIDsでコントロール不良のASに対して用いられる。

通常2種類以上のNSAIDs投与によっても~~BASDAIが4以上または~~ASDASが2.1以上である場合(持続的に高疾患活動性)にTNF阻害薬の投与を検討する。

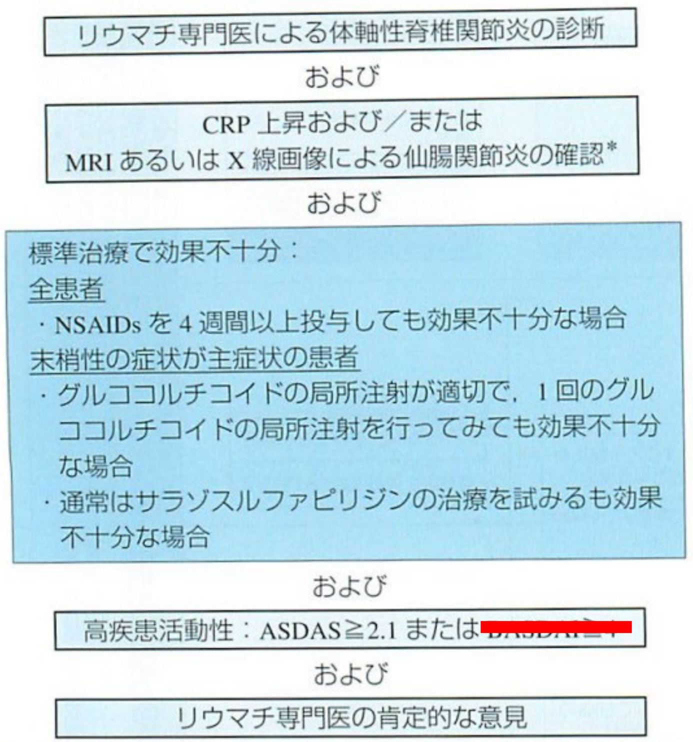


図 4　体軸性脊椎関節炎患者への生物学的製剤使用における ASAS-EULAR の推奨

*：TNF 阻害薬および IL-17 阻害薬を使用するためには，X 線学的仙腸関節炎の存在が必須である（注：当時の承認状況を反映）

（van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；**76**：978-991.）

2022 ASAS推奨

9. 従来の治療にもかかわらず高い疾患活動性が持続する患者(※1)には、TNF阻害薬(TNFi)・IL-17阻害薬(IL-17i)・JAK阻害薬(JAKi)を検討すべきである

※1 従来の治療にもかかわらず高い疾患活動性が持続する患者とは、以下の5つを満たす

1 リウマチ専門医がaxSpAと診断している
2 CRP上昇 または MRIで仙腸関節炎陽性 または 画像上の仙腸関節炎
3 従来の治療が無効
　全患者…(計)4週間以上、2種類以上のNSAIDsが無効
　末梢病変が優勢な患者…
　　適切な場合局所ステロイド注射1箇所、通常スルファサラジンの治療トライアル
4 高疾患活動性：ASDAS≧2.1
5 リウマチ専門医の意見が肯定的(高疾患活動性と判断している)

強直性脊椎炎に適応(2022年)のある
生物学的製剤(bDMARDs)、分子標的合成DMARD(tsDMARDs)

TNFα阻害薬	インフリキシマ(IFX)
	アダリムマブ(ADA)
IL-17阻害薬	セクキヌマブ(SEC)
	イキセキズマブ(IXE)
	ブロダルマブ(BRD)
JAK阻害薬	ウパダシチニブ

2020年3月時点でASに対して承認されているTNF阻害薬は
インフリキシマブとアダリムマブ ➡ 改訂

(○) ASの生物学的製剤を投与中にみられる副作用として、paradoxical reaction(逆説的副反応)に注意する

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.56

Paradoxical reaction(逆説的副反応応)

生物学的製剤を投与中にみられる副作用として、paradoxical reaction(逆説的副反応)が知られている。

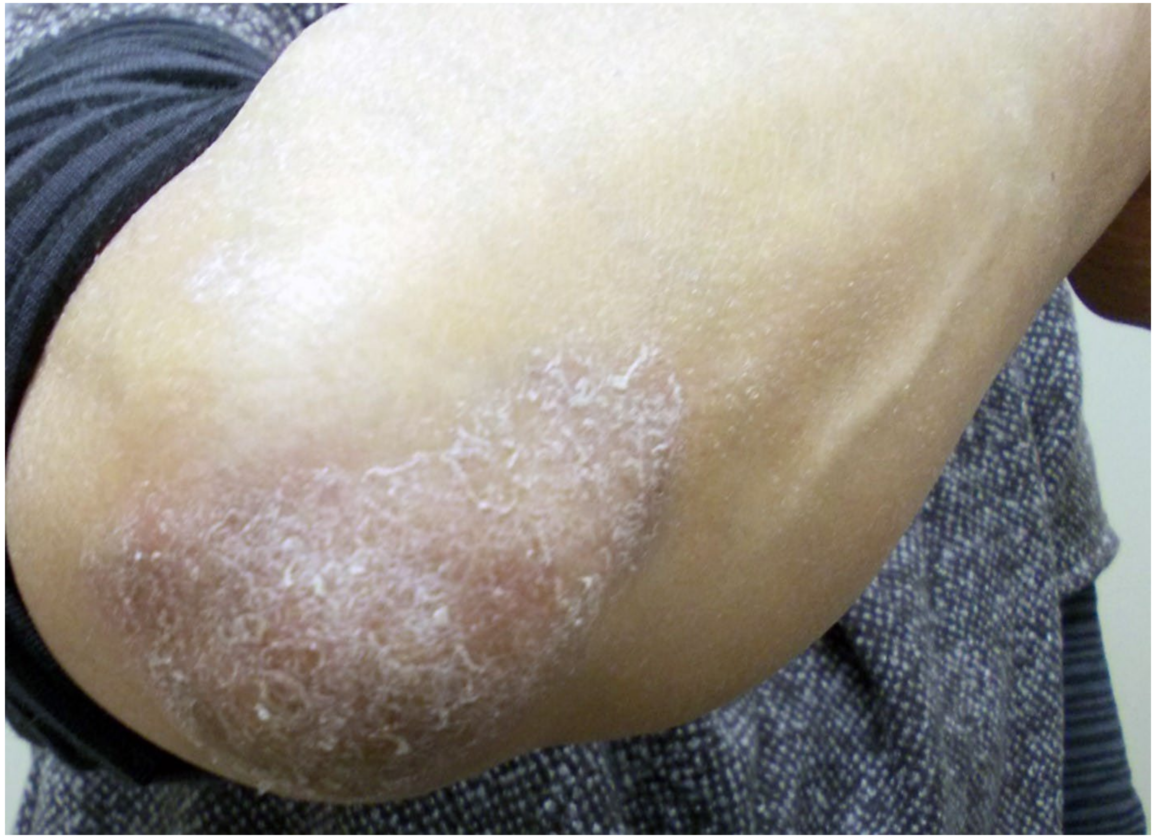
本来、治療の対象となる病態が、その治療として使用される薬剤によって出現。

多くは乾癬様または掌蹠膿疱症様の皮疹が報告されている。

(Collamer AN, Semin Arthritis Rheum 2010)

鶴田紀子、米倉直美、古場慎一、三砂範幸、成澤 寛、小荒田秀一、多田芳史：
生物学的製剤により乾癬様皮疹を生じた関節リウマチの2例

第72回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012, 7, 14. 第72回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌 6巻：P265



58歳女性　抗TNFα抗体製剤投与後の乾癬様皮疹

自験例

TNF阻害薬が最多であり、IL-17阻害薬やIL-23阻害薬などでも報告されている 時期、年齢、性別、基礎疾患に偏りなし

TNF阻害薬投与により形質細胞様樹状細胞の活性化が起こり、その結果産生されるI型インターフェロンによる骨髄細胞由来樹状細胞の活性化によって、乾癬様皮疹が出現すると考えられている。

乾癬様皮疹が軽度
　外用薬
　紫外線療法、MTX併用

掌蹠膿疱症様皮疹
　外用薬とともに密閉療法や紫外線療法、MTX、アシトレチン(レチノイド受容体作動薬)、
　シクロスポリンの併用

皮膚症状が強い、難治性の場合
**　TNF阻害薬中止**

症例2

45歳の男性。

関節痛と皮疹にて来院した。

以前より臍部に軽度の皮疹を認めていたが、

3ヶ月前から臍部の皮疹が拡大してきた。

同時期より、手指の関節痛と腰痛を自覚するようになった。

解熱鎮痛剤と保湿剤で様子をみていたが、改善しないため受診した。

理学的所見

意識は清明

体温36.5℃

心音と呼吸音とに異常を認めない。

臍部と背部とに皮疹を認める。

両手の爪に点状陥凹と足趾の爪病変を認める(写真)。

両手の示指、中指、環指の遠位指節間関節(DIP関節)および

近位指節間関節(PIP関節)に腫脹と圧痛とを認める。

アキレス腱付着部に軽度の圧痛を認める。

自験例

検査所見

血液所見	
赤血球数	423万/μL
Hb	13.8g/dL
Ht	43%
白血球数	6,600/μL
血小板数	18万/μL

免疫血清学所見	
CRP	0.34mg/dL
リウマトイド因子(RF)	陰性
抗核抗体	陰性

(×) 乾癬の皮疹がない場合、乾癬性関節炎は否定できる

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.62

70～80%の患者で乾癬の皮疹が関節炎に5～10年先行するものの、一部では関節炎の先行発症もみられる(発症時には皮疹がない症例となる)ため、乾癬の家族歴や爪病変(爪乾癬：psoriatic nail)、あるいは指趾炎(dactylitis)のみを認める場合も含めた乾癬性関節炎(PsA)という。

乾癬性関節炎における血液検査所見

脊椎関節炎に特異的な血液検査所見は存在しない

検査項目	結果	既報	佐賀大学(54例)
CRP	上昇	異常なしの症例もあり	1.37mg/dl 60.0%
血沈	上昇	異常なしの症例もあり	
リウマチ因子	陰性	陽性率13% Harrison BJ, et al. J Rheumatol 1997; 24: 1744-1749	(27.5%) 5.0% 高値陽性(正常の3X以上)
抗CCP抗体	陰性	陽性率 7% Alenius GM, et al. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 398-400	4.4%
抗核抗体	陰性		12.5%

乾癬性関節炎における血液検査所見

脊椎関節炎に特異的な血液検査所見は存在しない

検査項目	結果
CRP	上昇
血沈	上昇
リウマチ因子	陰性
抗CCP抗体	陰性
抗核抗体	陰性

本症例の血液所見	
赤血球数	423万/μL
Hb	13.8g/dL
Ht	43%
白血球数	6,600/μL
血小板数	18万/μL

免疫血清学所見	
CRP	0.34mg/dL
リウマトイド因子(RF)	**陰性**
抗核抗体	**陰性**

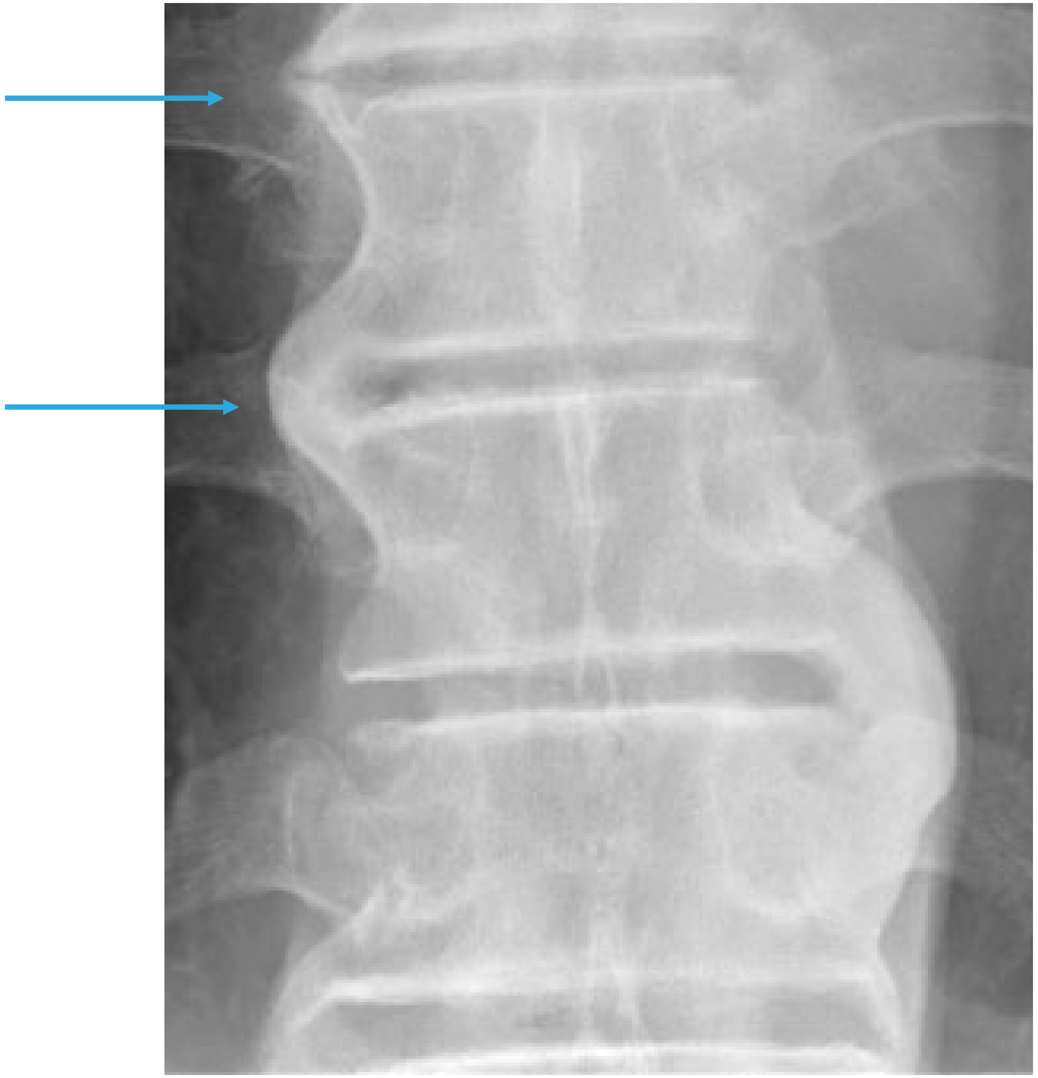
(○) 乾癬性関節炎(PsA)では、仙腸関節炎や脊椎病変は、非対称性に起こる

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.71-73

PsAの体軸病変は臨床的、画像所見はASと類似点が多い。
仙腸関節炎についてはX線にて、
　関節裂隙の狭小化、骨硬化、骨びらん、強直が認められる。
脊椎病変においても
　ASと同様に骨増殖、靱帯骨棘(syndesmophyte)が認められる。

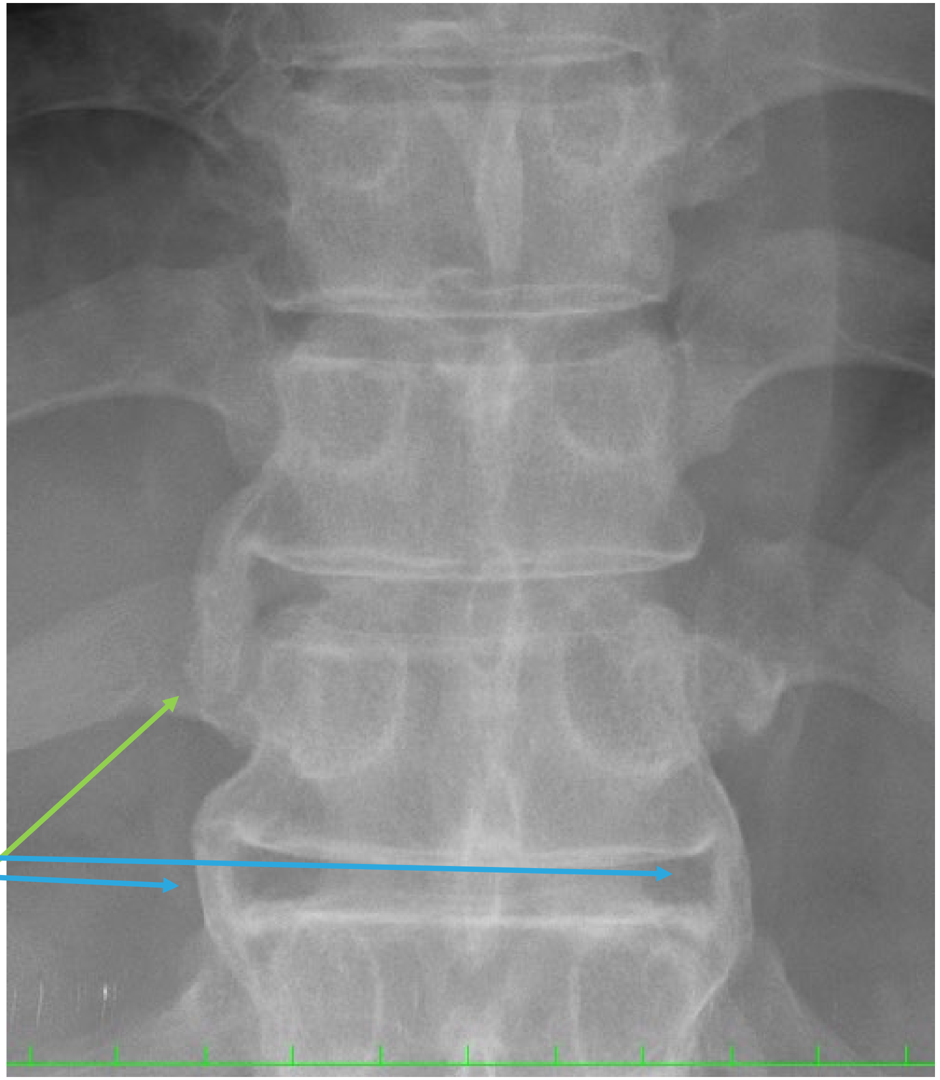
ASとの相違点とし、病変の分布があげられる。
<u>ASでの仙腸関節炎、脊椎病変が左右対称性に起こるのに対し、PsAでは非対称性である。</u>

強直性脊椎炎に比べて
乾癬性関節炎の靱帯骨棘
(syndesmophyte)は
非対称性で比較的太く、
不均一であるのが特徴である



自験例

乾癬性関節炎の靱帯骨棘は
もちろん対称性のこともあるが
やはり、不均一性が若干目立つ



自験例

(×) 付着部炎は乾癬性関節炎(PsA)患者ではほとんど認められない

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.71

付着部炎

付着部炎はPsA患者の約半数で認められる。
腱、靭帯、関節包の骨への結合部(付着部; enthesis)に炎症を生じ、
同部位の骨吸収に加え、骨新生変化を伴うことがある。

(Ritchlin CT; et al.: Psoriatic arthritis. N Engl J Med2017)

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.71

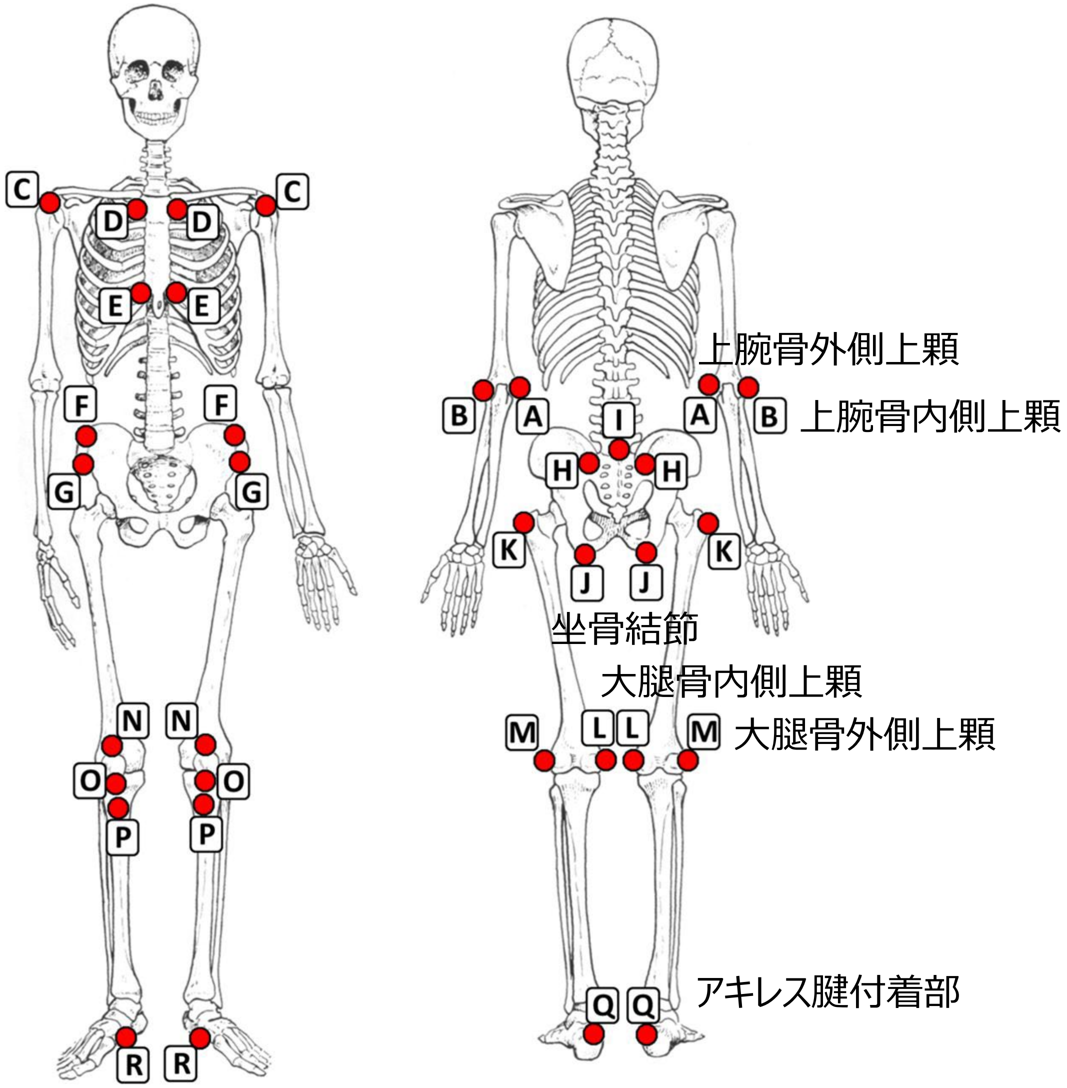
付着部炎

好発部位
荷重のかかる踵部(アキレス腱付着部や足底腱膜付着部)
膝周囲
骨盤周囲

全身どの部位にも生じうる。

手指のDIP関節、手指伸筋腱・屈筋腱付着部、
爪母を含むsynovial-entheseal complexに炎症が起こる。

付着部

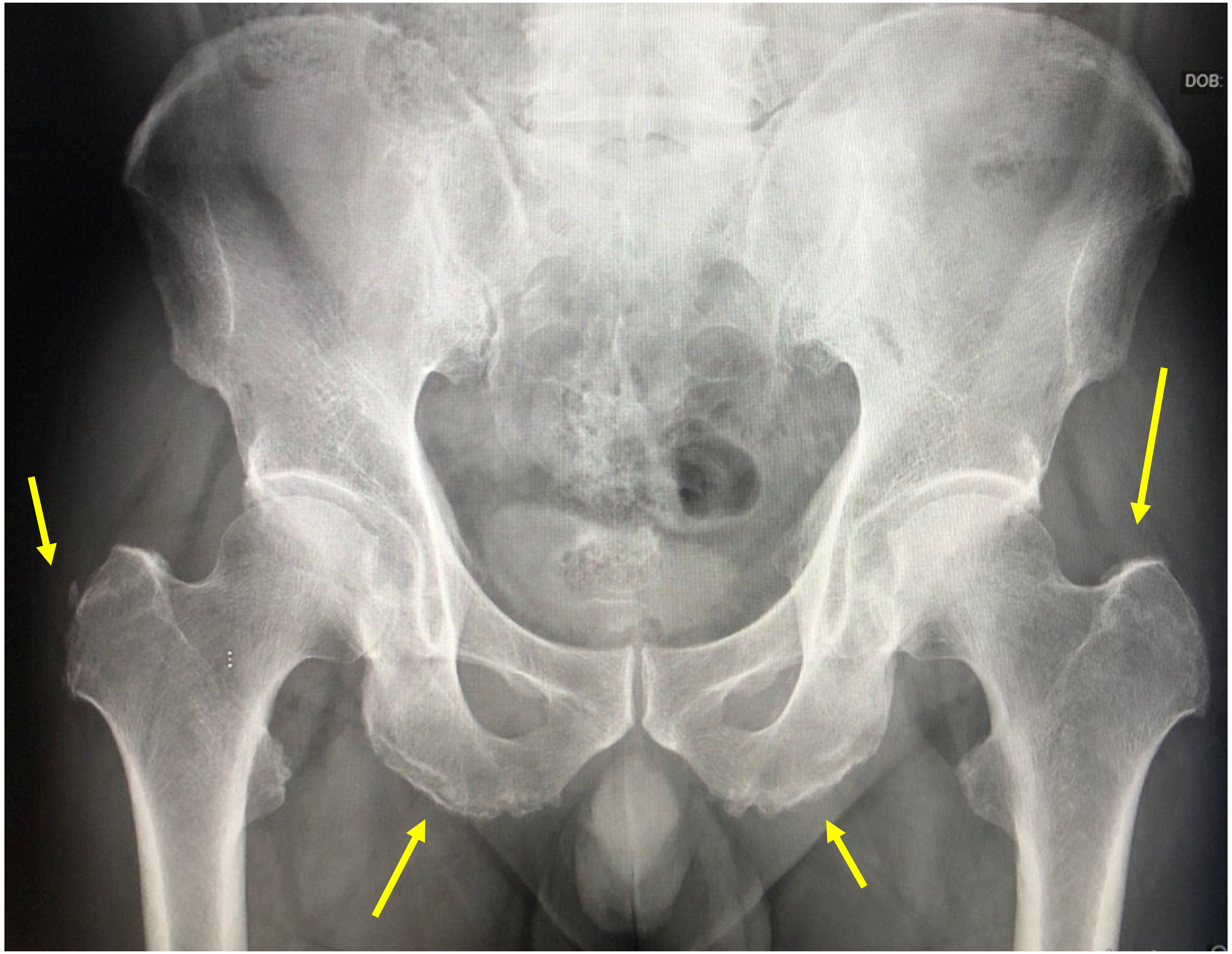


The 35 entheseal sites assessed by WBMRI and clinical examination. The entheseal sites examined on the upper limbs: (A) the medial and (B) lateral humeral epicondyle and (C) supraspinate tendon insertion into humerus; at the chest: (D) the 1st and (E) 7th costochondral joint; at the pelvis: (F) the iliac crest, (G) anterior superior iliac spine, H) posterior superior iliac spine, (I) 5th lumbar spinous process and (J) ischial tuberosity; and at the lower limbs: (K) the greater femoral trochanter, (L) medial and (M) lateral femoral condyle, (N) quadriceps tendons insertion into patella, (O) the patella ligaments insertion into patella and into (P) tibia, (Q) Achilles tendon insertion and (R) plantar fascia. The enthesitis indices investigated in this study comprised the following entheses:

ARD

René Panduro Poggenborg et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2015; 74: 823-829

靱帯付着部骨増殖

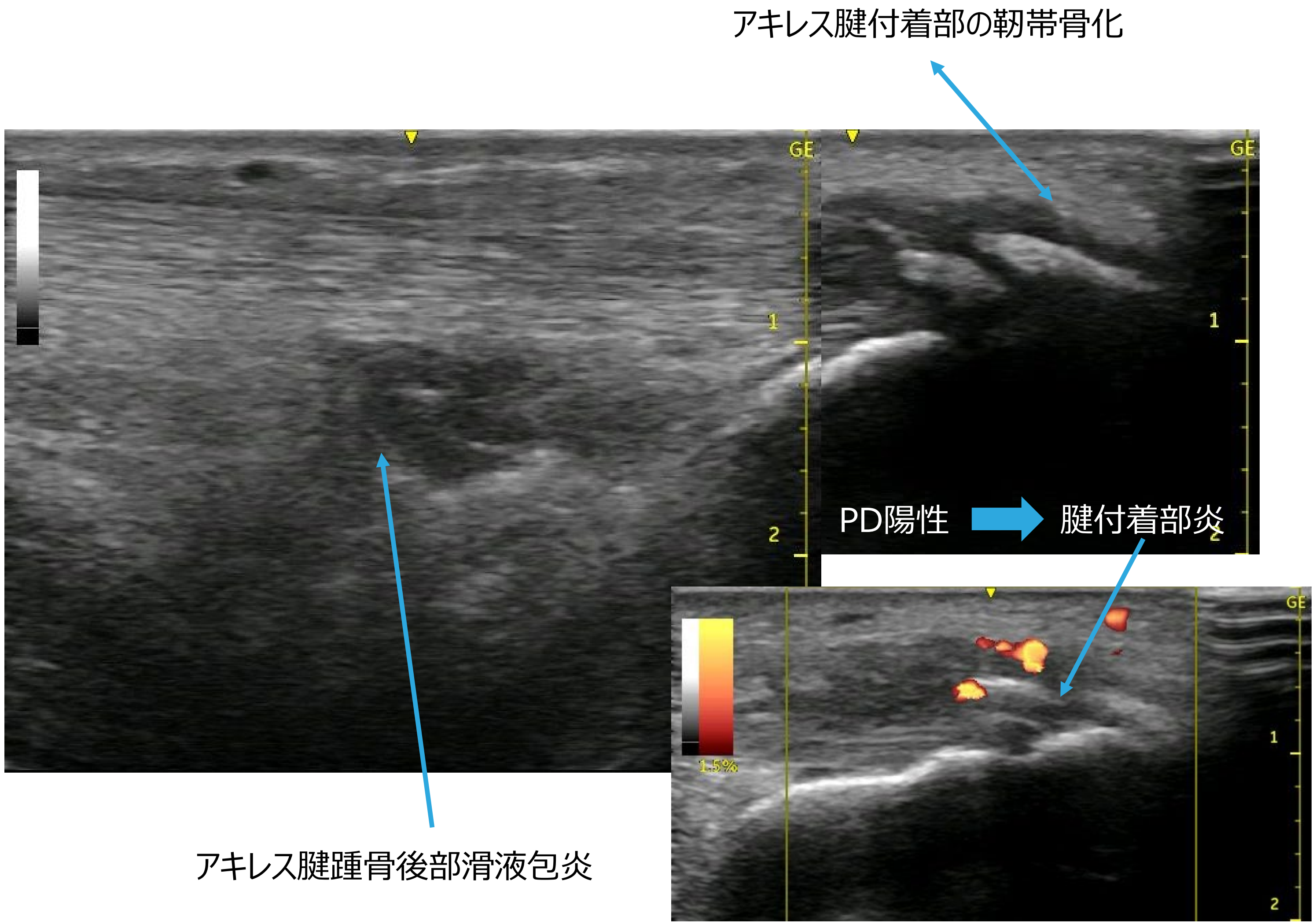


自験例

靱帯付着部骨棘形成

自験例

PsAのアキレス腱付着部炎のエコー像

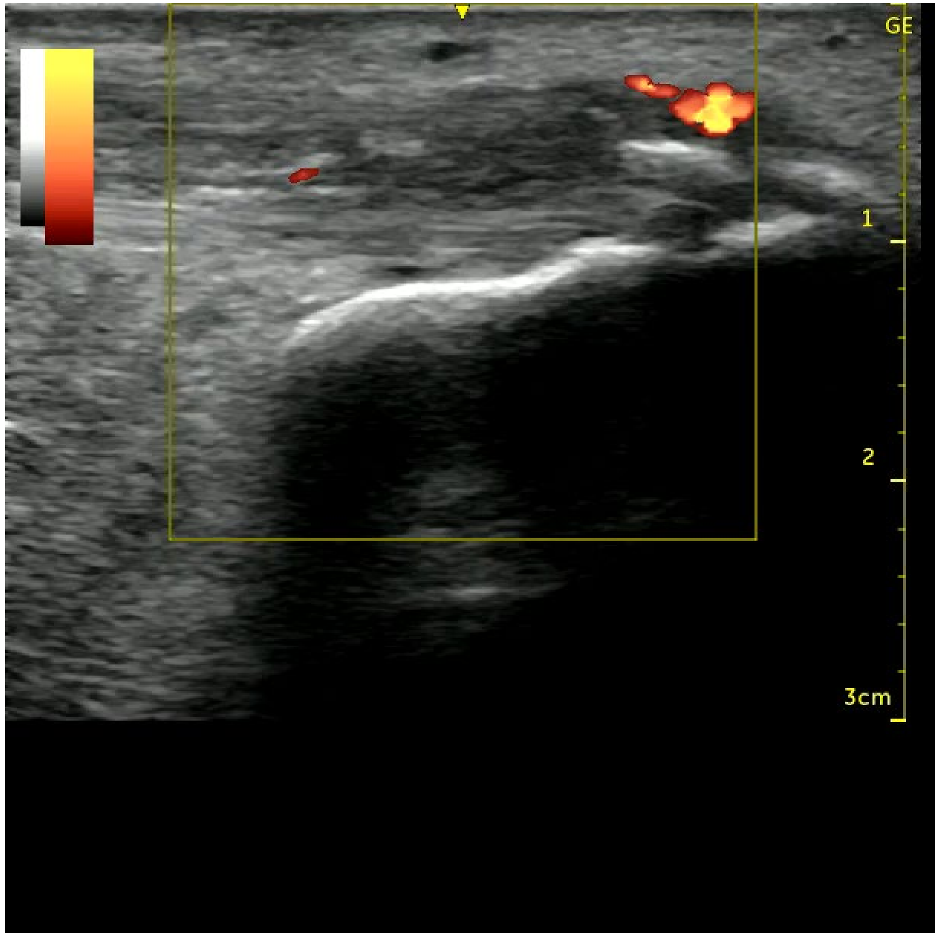


自験例

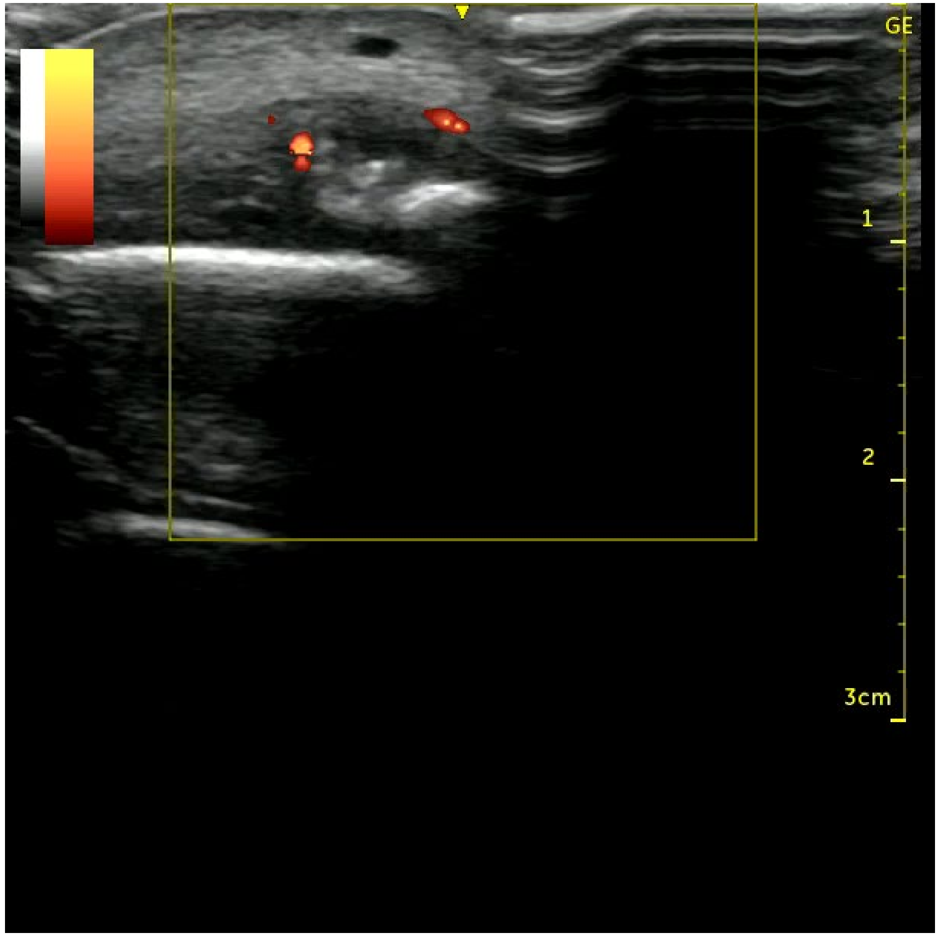
Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

動画

長軸像



短軸像

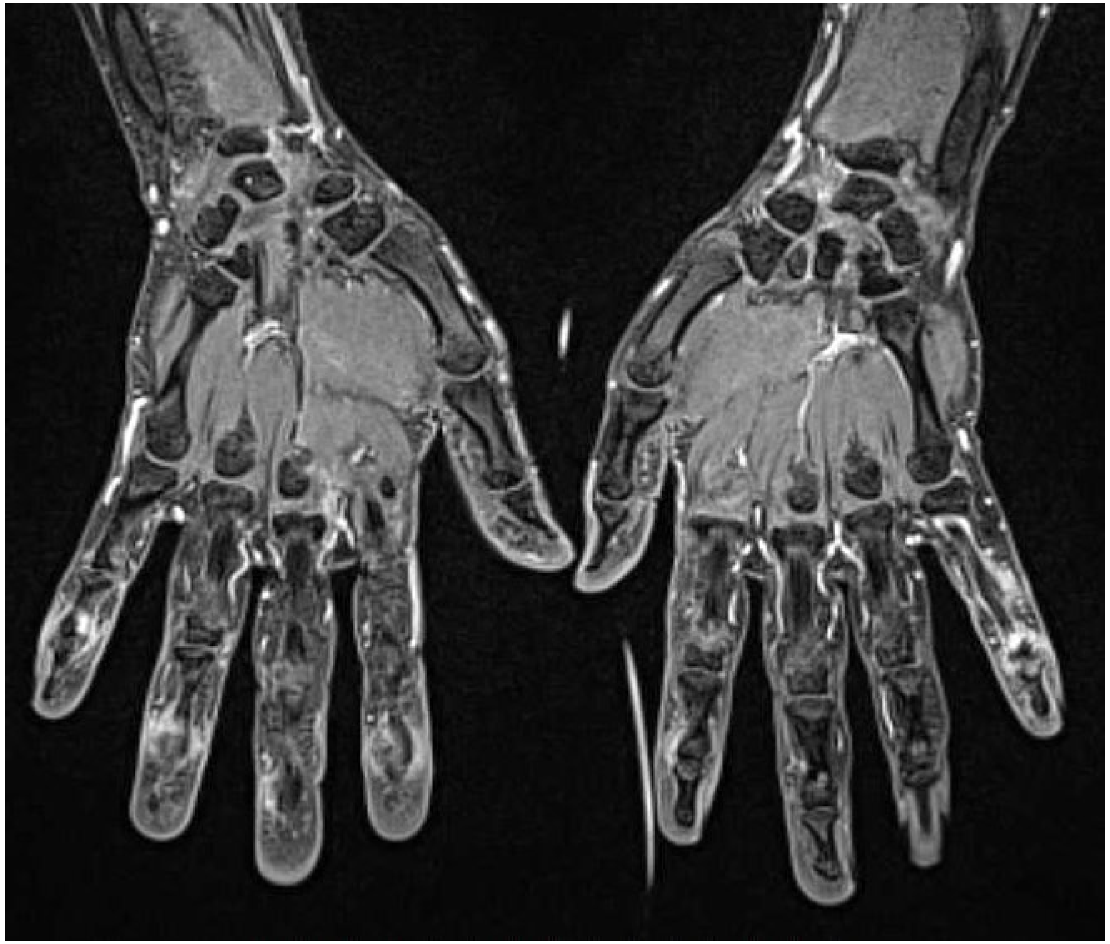


自験例

Koarada S, Psoriatic arthritis 2019

付着部炎

手指のDIP関節、手指伸筋腱・屈筋腱付着部、爪母を含むsynovial-entheseal complexに炎症が起こる。
(Rokulanda R, J Rheumatol 2012)



爪母、腱付着部、DIP関節の全体的炎症が造影MRIでみられているSynovial-entheseal complexの炎症像

自験例

指趾炎

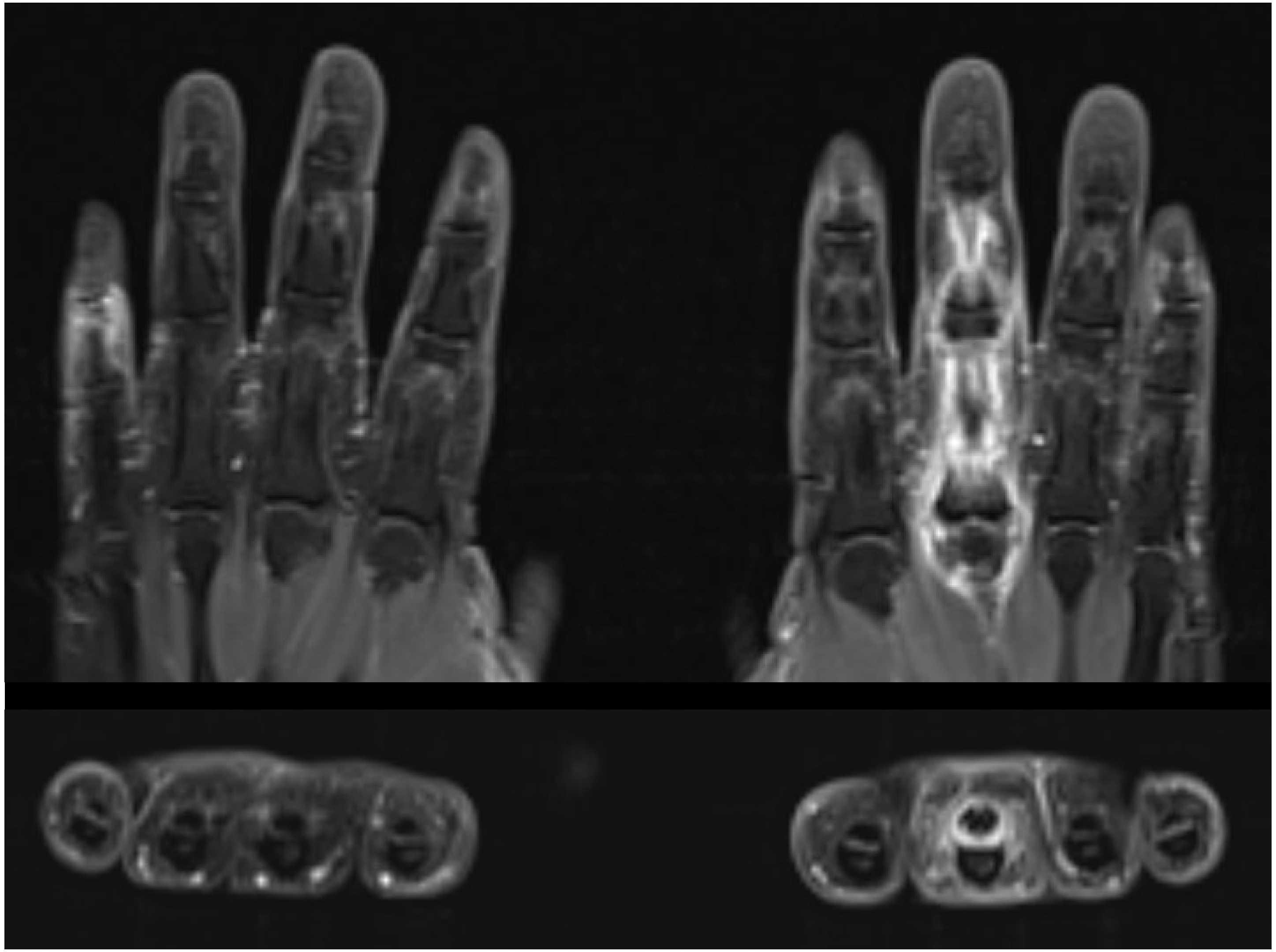
指全体がソーセージ様に腫脹する指趾炎は約半数の患者にみられる症状で、紡錘状に腫れる滑膜炎とは区別される。足趾に起きると痛風と間違われることがあり注意が必要である。

(○) サラゾスルファピリジン(SASP)は乾癬性関節炎(PsA)の末梢関節炎や指趾炎に対して有効性がある

脊椎関節炎診療の手引き2020 P.92

自験例

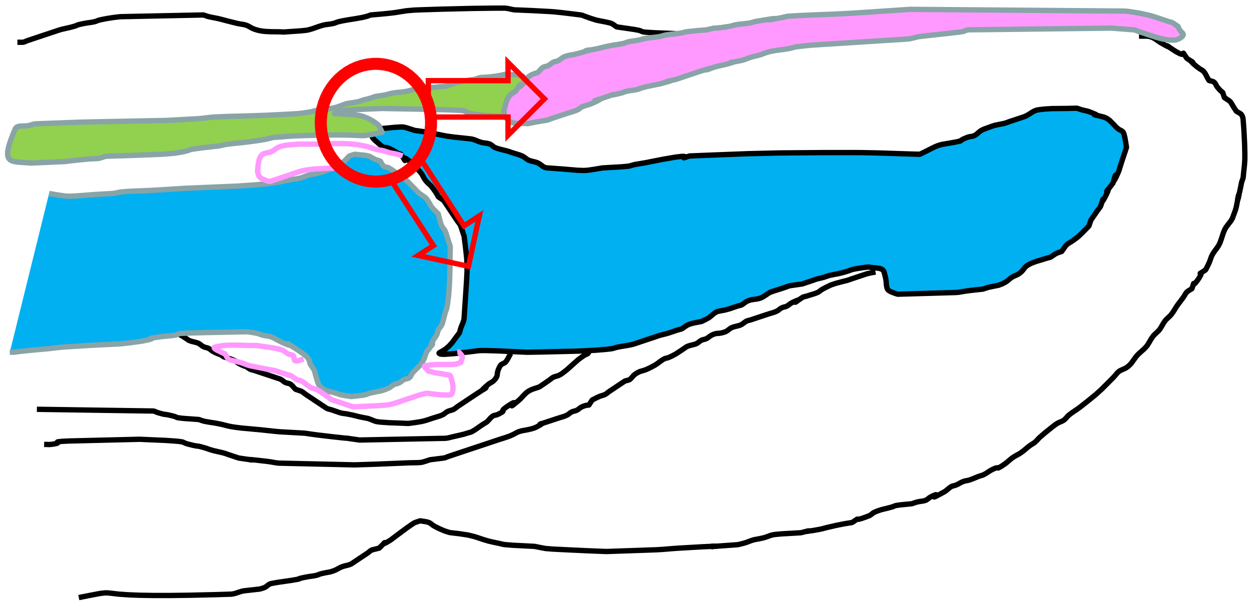
指趾炎のMRI



自験例

DIP関節

乾癬性関節炎は腱付着部炎である



右2DIP

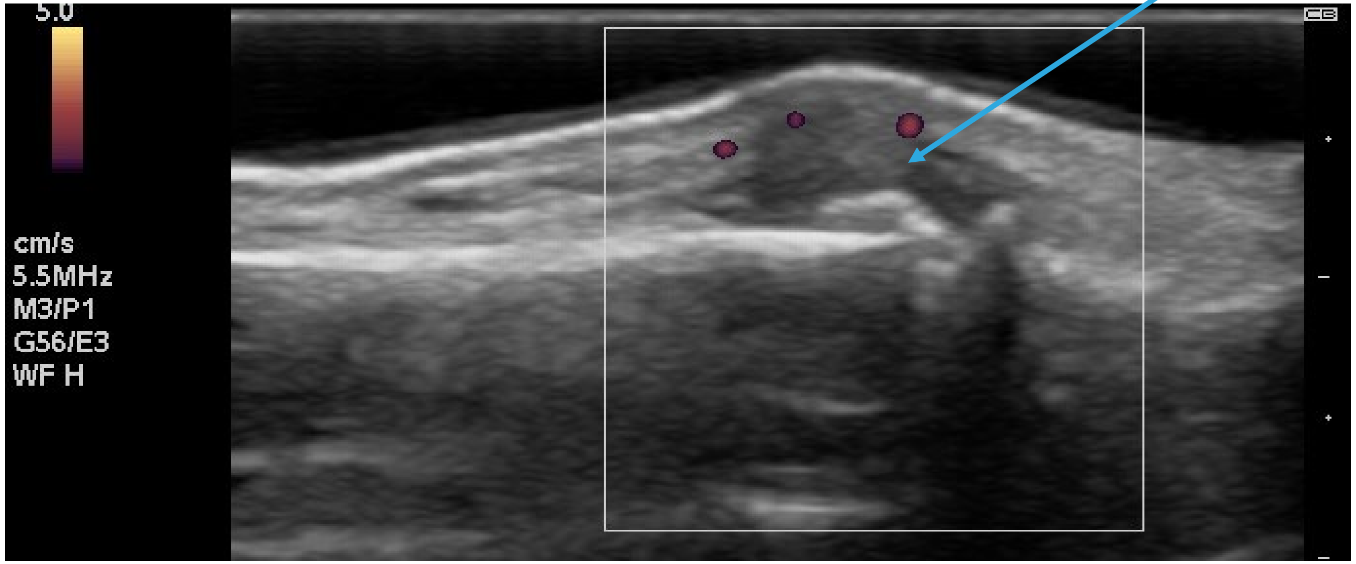
爪肥厚、爪母、爪床のPD陽性

付着部に近接したDIP関節、爪に炎症が波及しやすく、
爪乾癬、DIP関節炎が起こりやすい

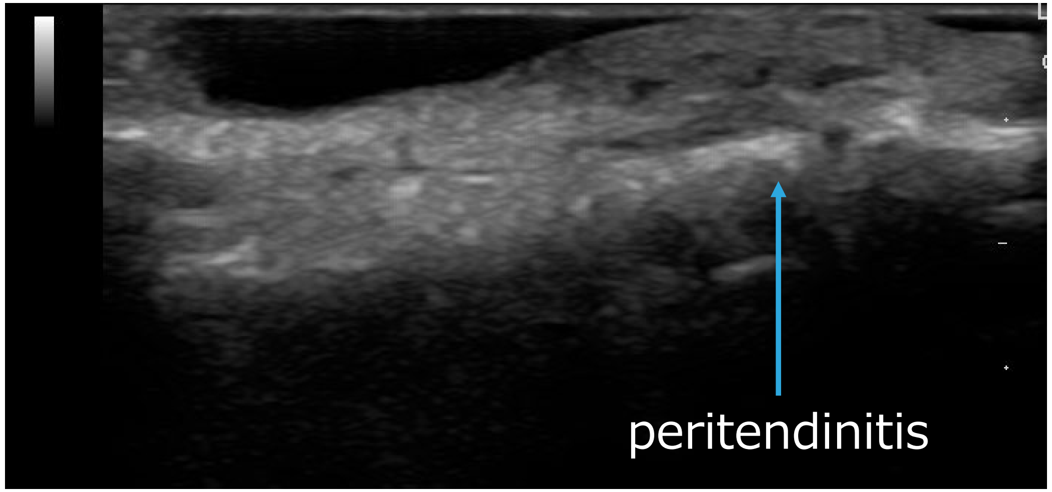
自験例

PIP関節

正中索の腱周囲炎



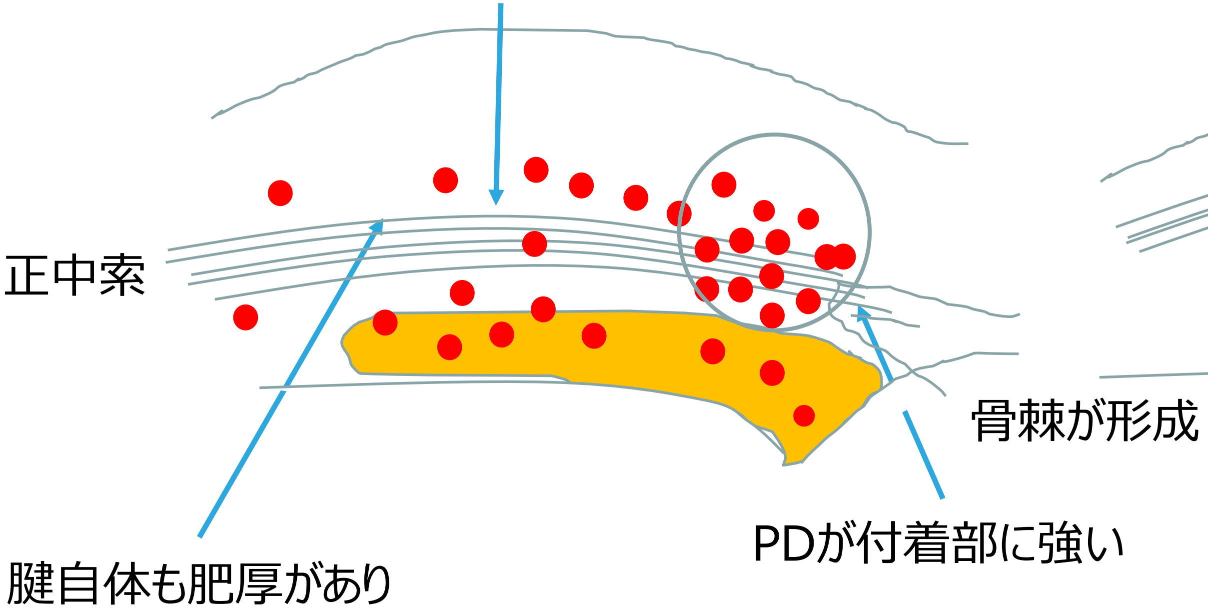
右5PIP関節

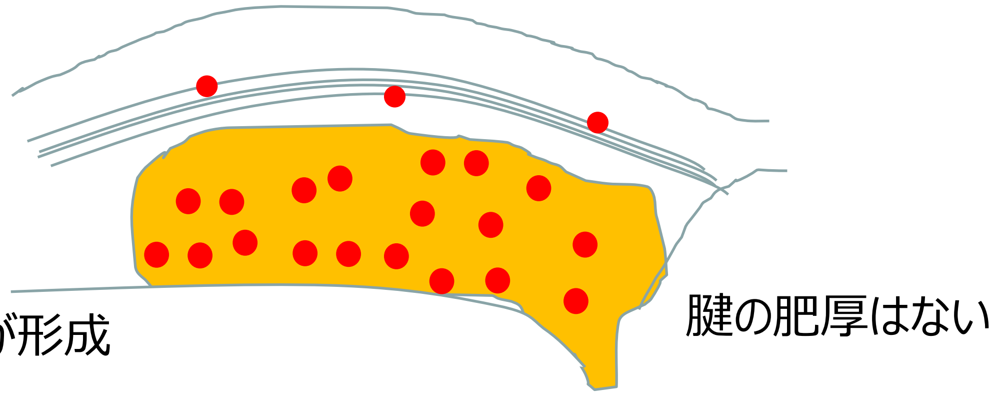


IP関節

自験例

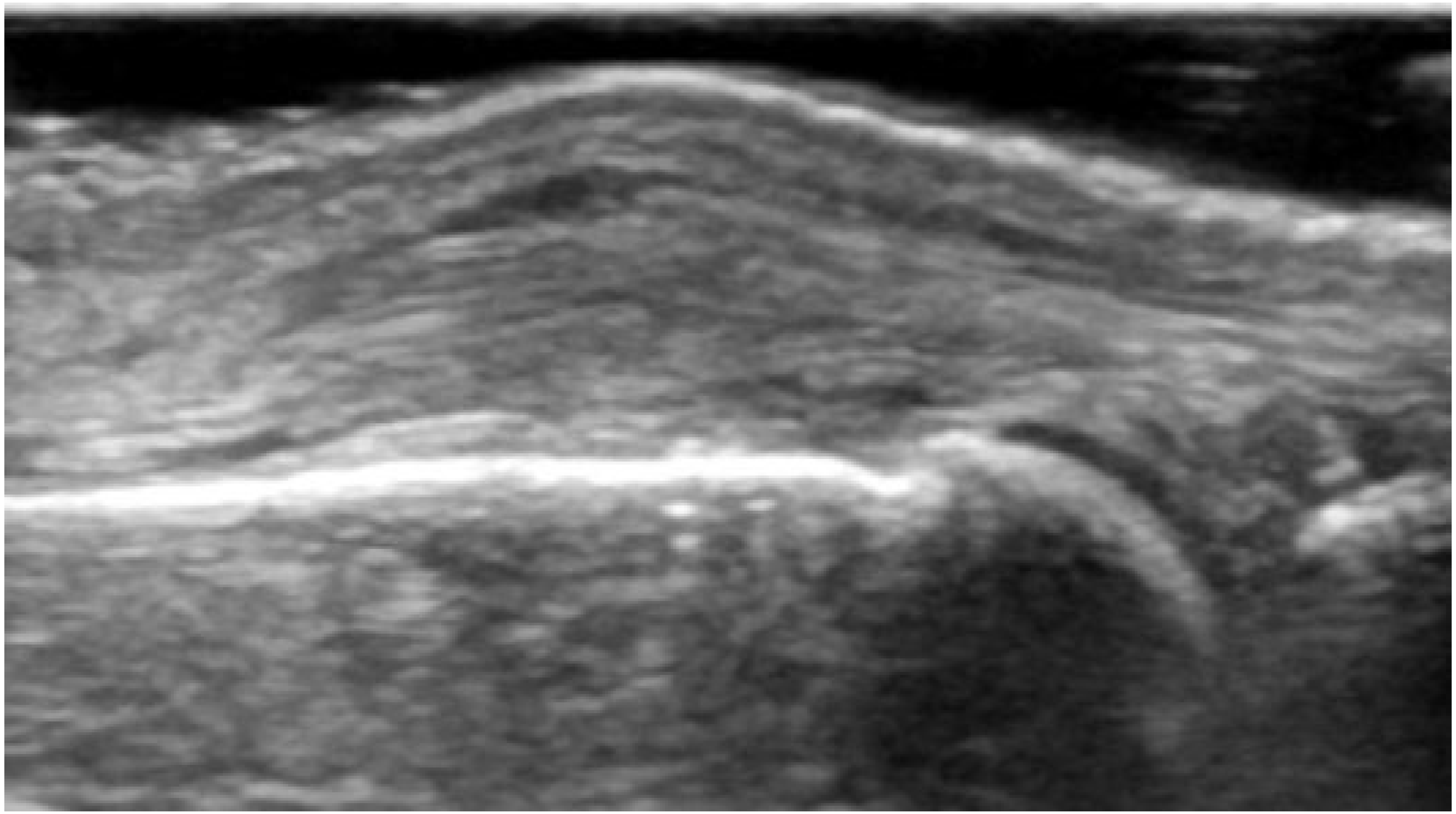
PIP関節





PsA	RA
滑膜肥厚とPD陽性ではあるが、関節腔外にもPDがあり	関節腔内の滑膜肥厚が強くPDも滑膜内に強い
PsA	**RA**

MCP関節



右2MCP

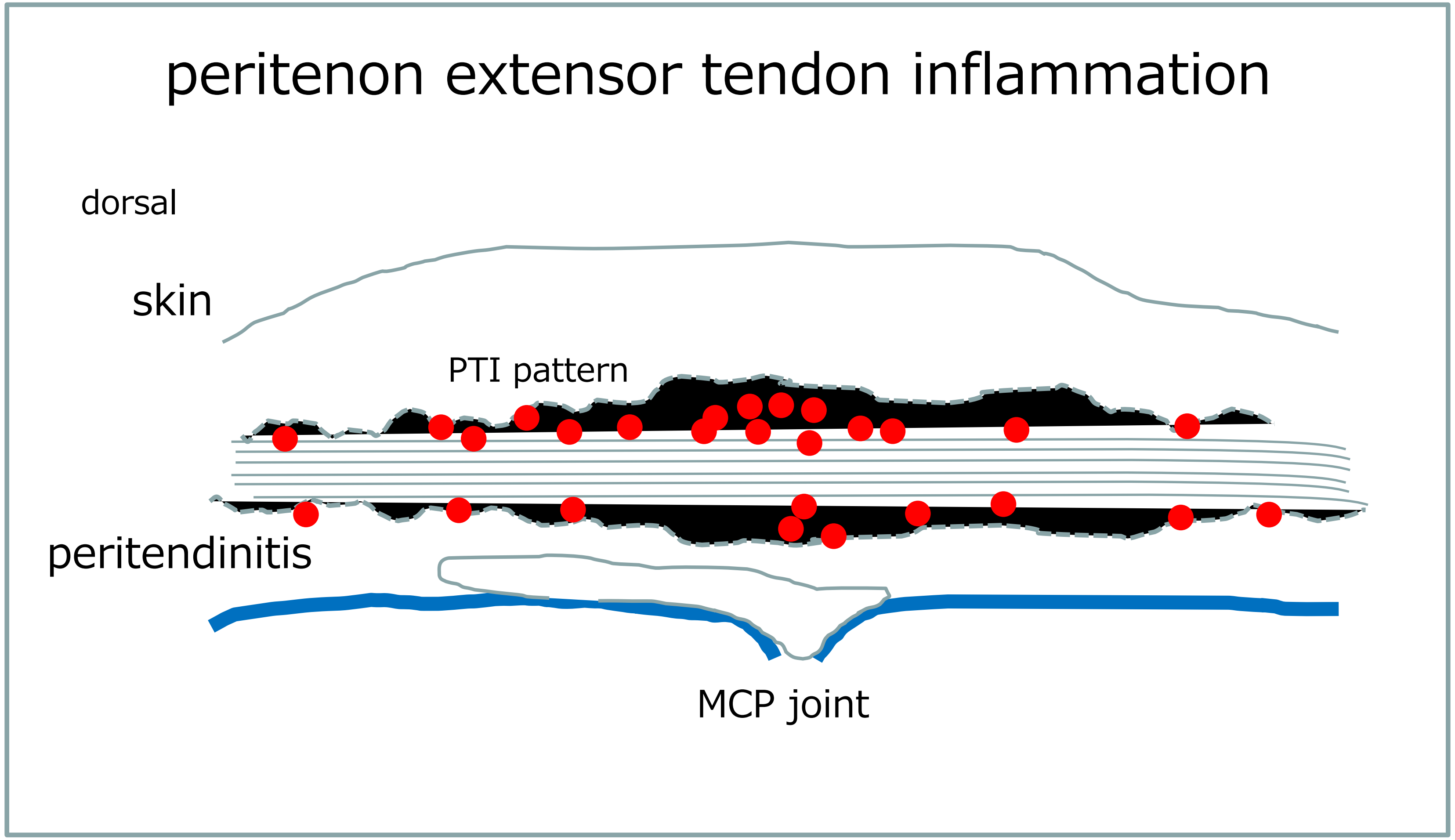
伸筋腱の肥厚と伸筋腱周囲炎
それに比較して関節内滑膜肥厚は目立たない

自験例

MCP関節

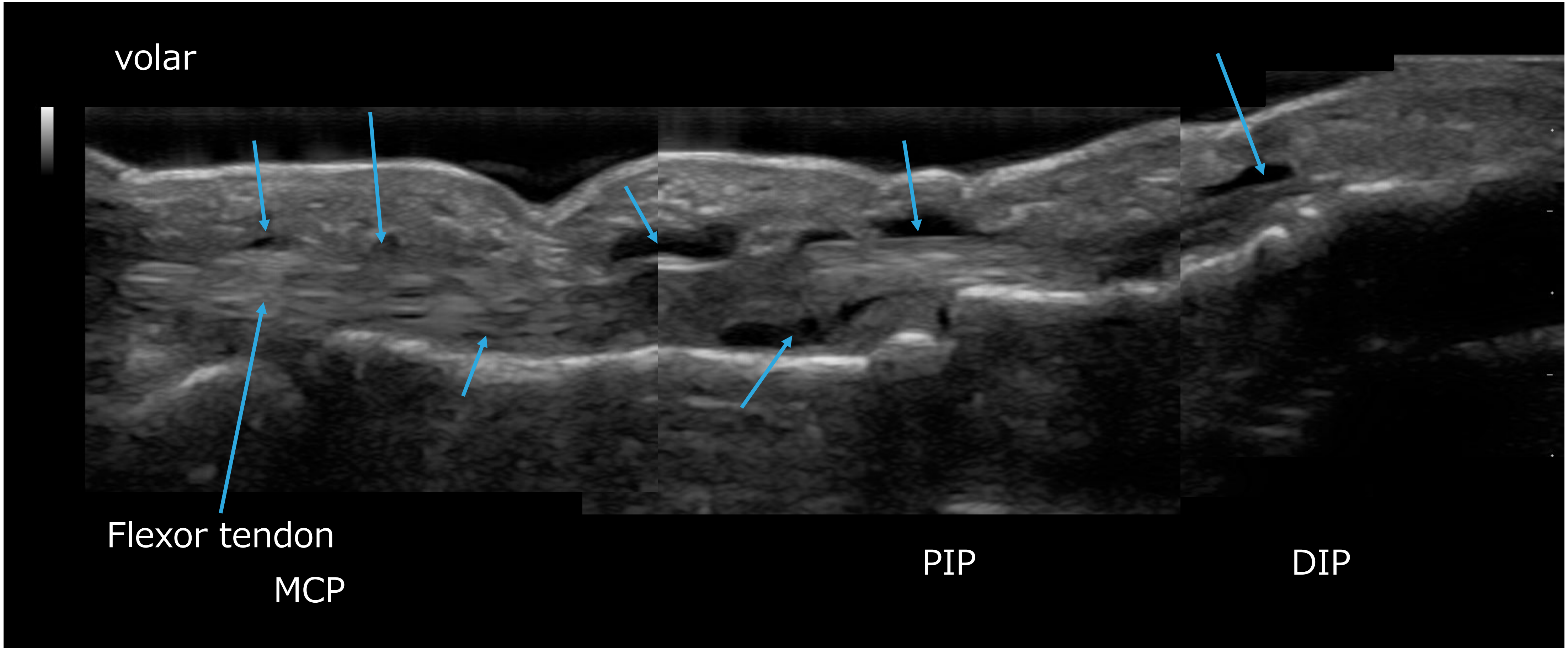
PTIパターン

腱周囲炎



これがfunctional enthesitisといわれる病態となる

屈筋腱の腱鞘滑膜炎



第2指屈筋腱腱鞘滑膜炎

自験例

まとめ

【症例1】
40歳男性　AS
末梢性、体軸性関節炎
治療薬の選択と各薬剤の位置づけ
NSAIDs、csDMASRD、ステロイド、bDMARDs
paradoxical reaction

【症例2】
45歳男性　PsA
画像診断　単純X線　関節エコー　MRI
付着部炎、指趾炎

脊椎関節炎 ～見逃さないためのポイント～
2023年5月30日（火）開催

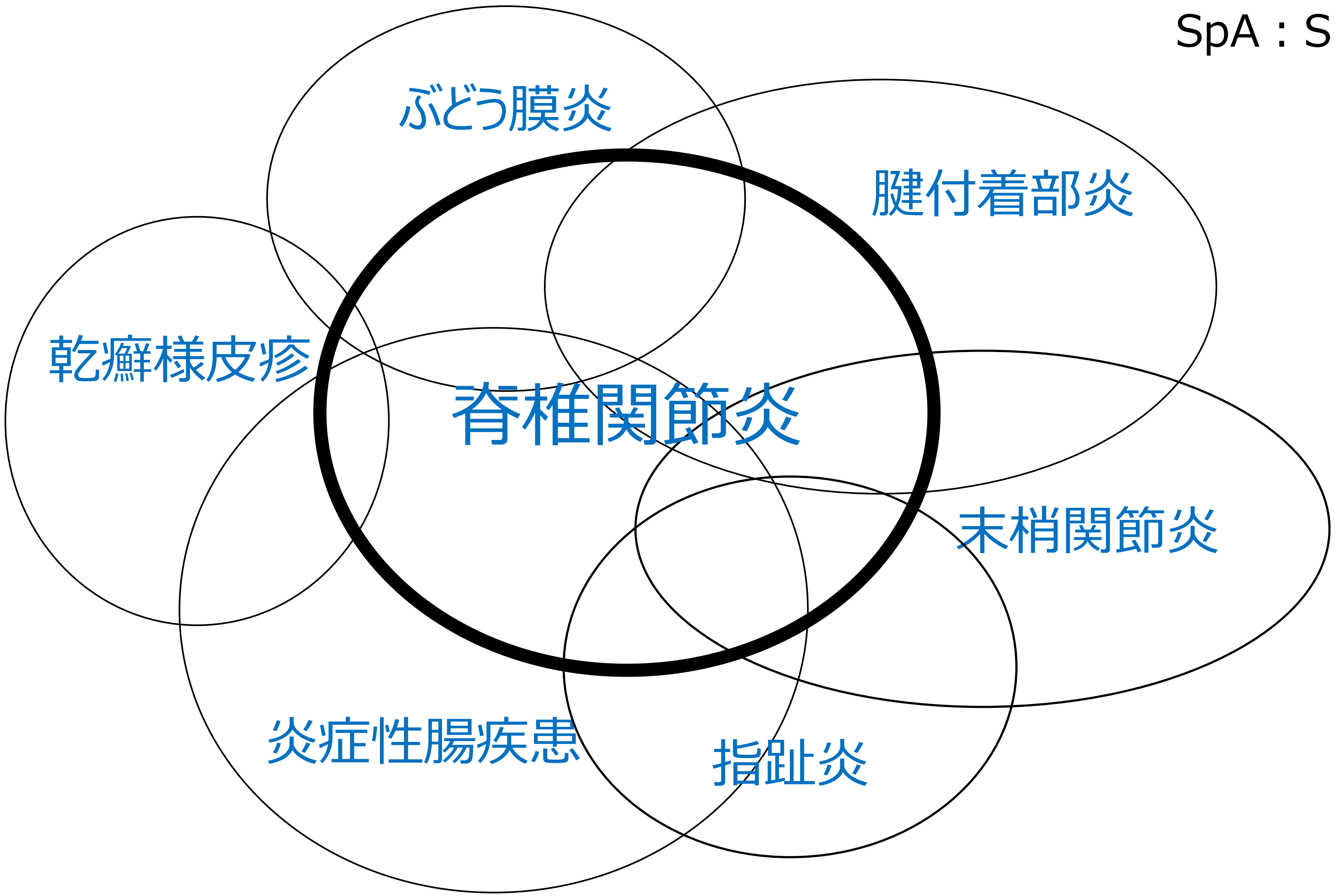
脊椎関節炎の病態と診断

北海道大学病院 国際医療部
臨床研究開発センター 国際共同開発推進室
Peter Shane 先生

利益相反の有無：無
※この演題に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

脊椎関節炎(SpA)は滑膜炎、腱付着部炎、遺伝的背景などの特徴を共有するリウマチ性疾患群

SpA：Spondyloarthritis



Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

脊椎関節炎　SpA (Spondyloarthritis)

鑑別診断を慎重に行う！

体軸性脊椎関節炎
axSpA (axial spondyloarthritis)

X線基準を満たさない
体軸性脊椎関節炎
nr-axSpa (non-radiographic axSpa)

強直性脊椎炎
AS (Ankylosing Spondyloarthritis)

末梢性脊椎関節炎
pSpA (peripheral spondyloarthritis)

乾癬性関節炎
PsA (psoriatic arthritis)

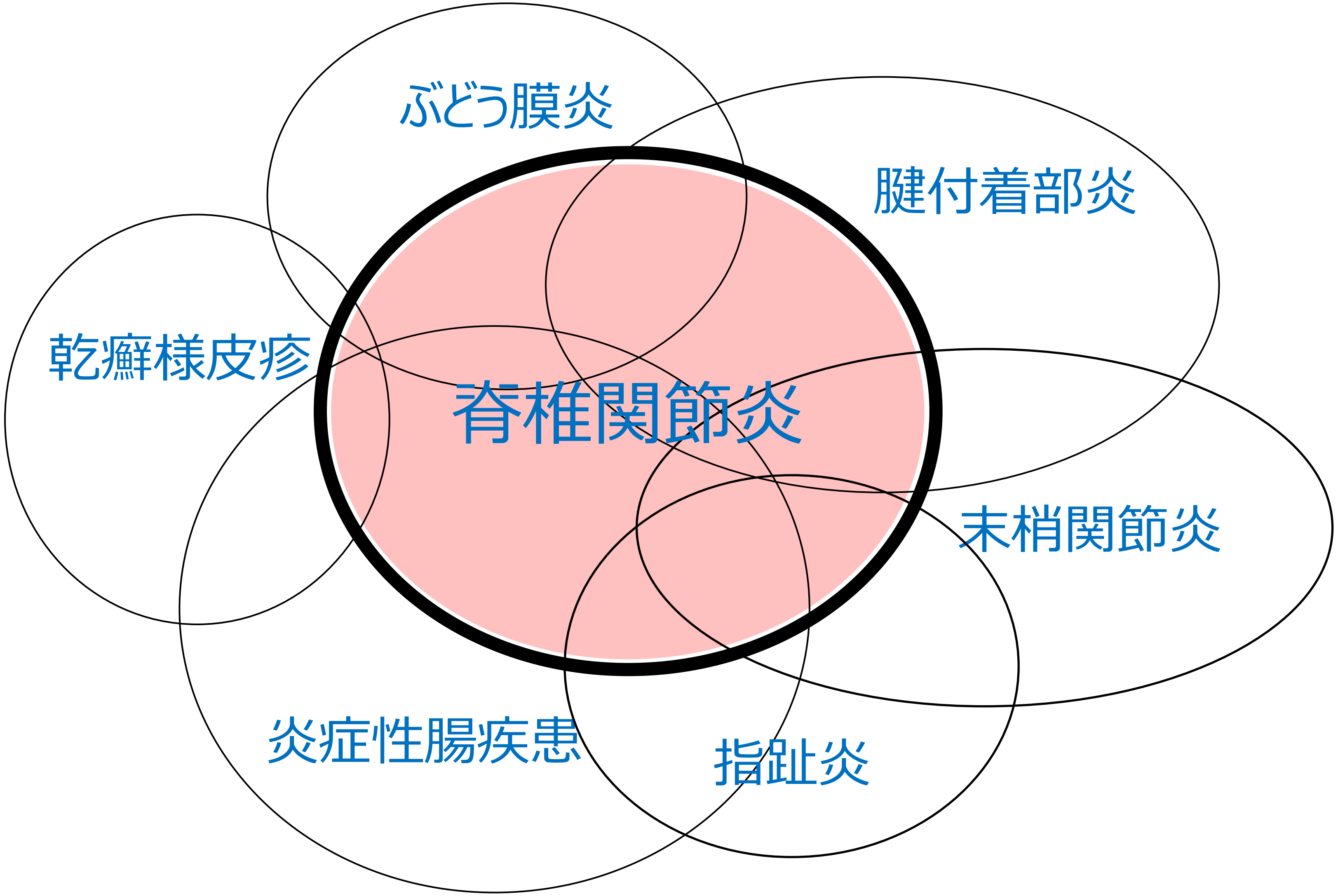
反応性関節炎[1]
ReA (reactive arthritis)

炎症性腸疾患関連関節炎
IBD-SpA
(arthritis associated with inflammatory bowel disease)

関連疾患のない末梢性SpA[2]
peripheral SpA without an associated illness

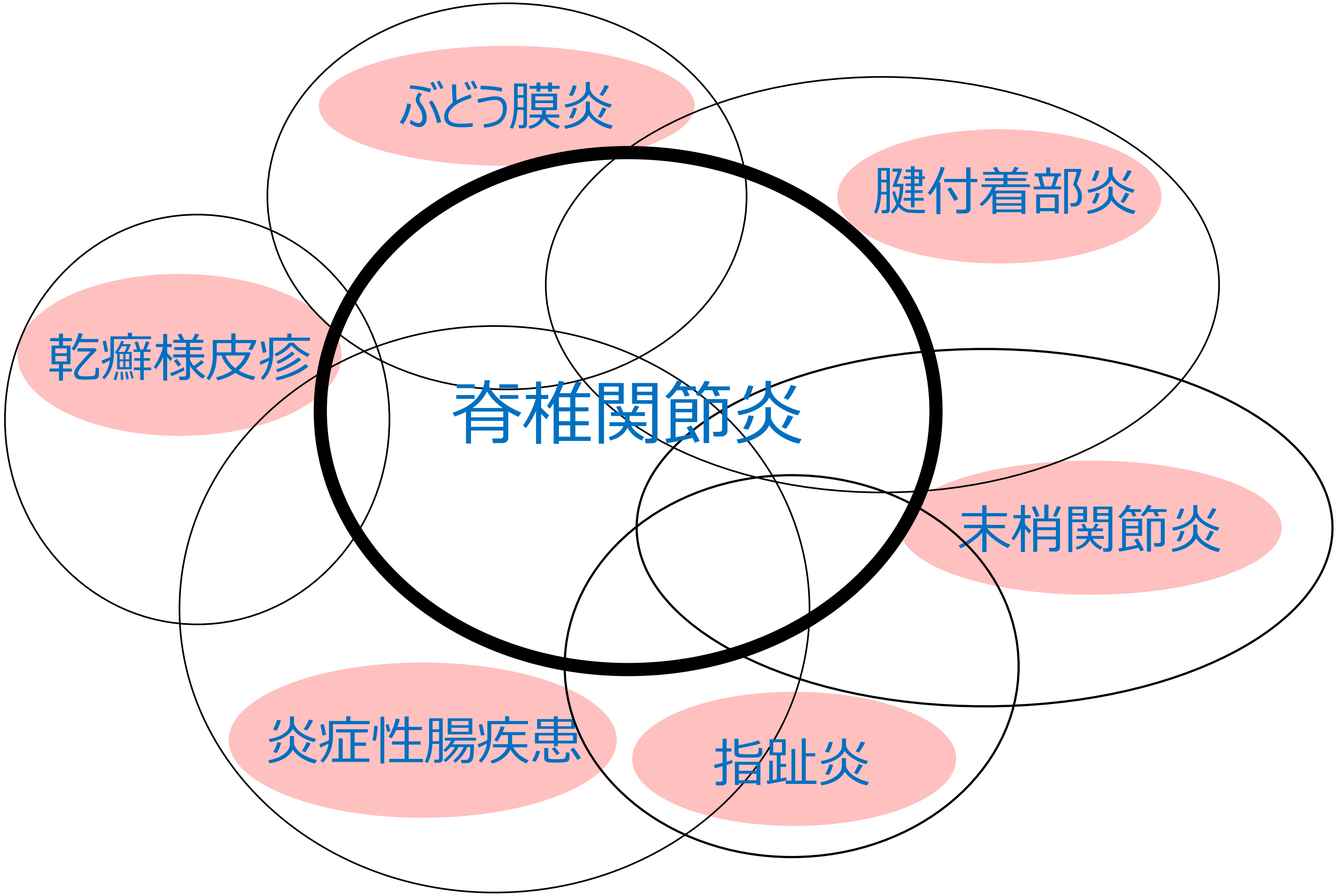
1: 先行した細菌性腸炎またはクラミジア尿道炎後の無菌性関節炎
2:「分類不能型末梢性脊椎関節炎」を改名

体軸性脊椎関節炎(axSpA)：Axial Spondyloarthritis



Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

末梢性脊椎関節炎(pSpA)：Peripheral Spondyloarthritis



Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

腱付着部炎

指趾炎

ACR Slide Collection on the Rheumatic Diseases; 3rd edition. 1994.

ASASの炎症性腰背部痛の診断基準

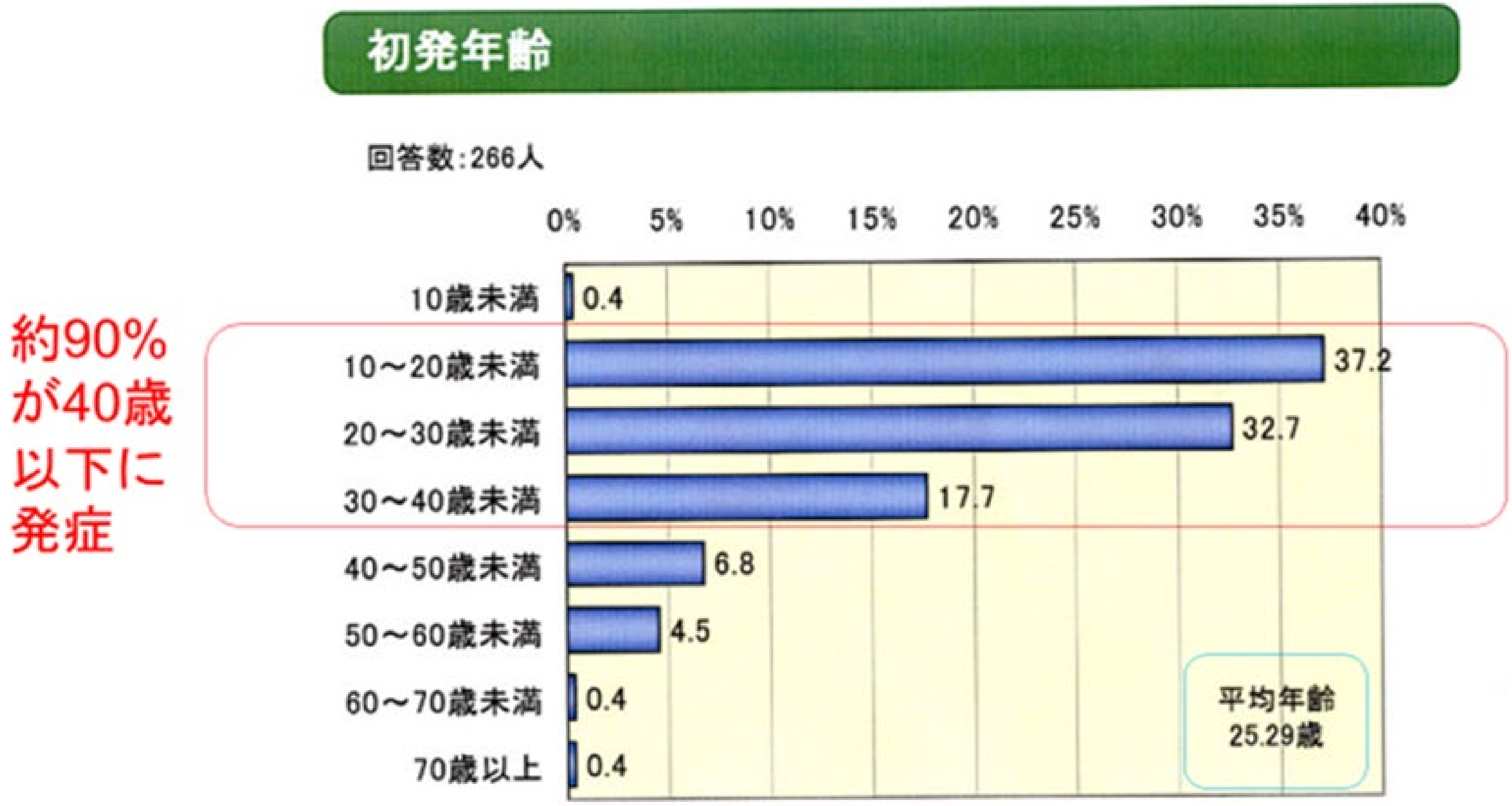
- 発症年齢40歳未満
- 緩徐に発症
- 運動で改善
- 安静では改善しない
- 夜間疼痛(起きると改善する)

殿部痛

5項目中4項目あてはまれば炎症性腰背部痛の可能性
（感度79.6%，特異度72.4%）

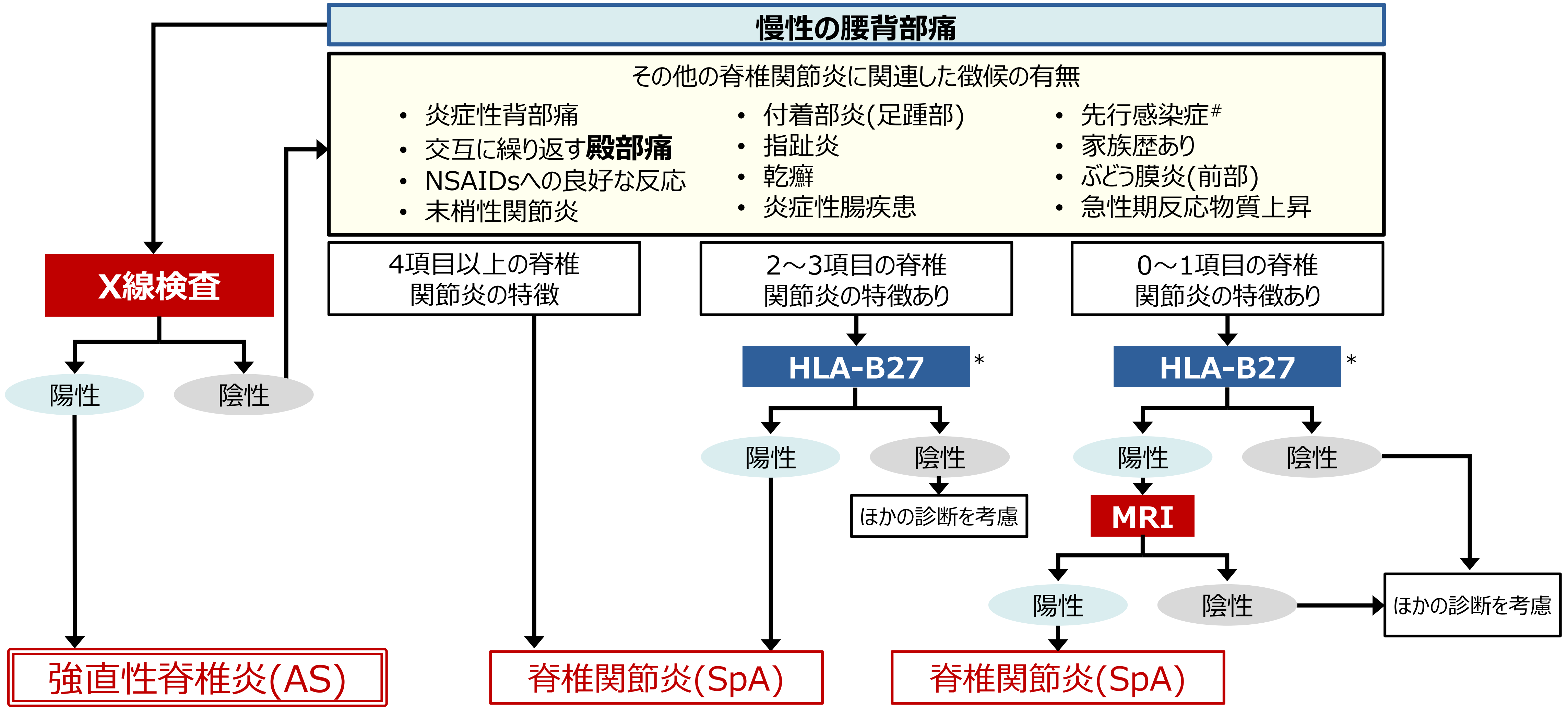
Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009; 68: 784-788

SpA (脊椎関節炎)：代表的なASの初発年齢



日本人AS症例の初発年齢を示す。30歳以下で約70%、40歳以下で約90%含まれる。このように発症年齢はASの診断を推定する意味で重要である。(井上 久. 我が国の強直性脊椎炎(AS)患者の実態 ～第3 回患者アンケート調査より～. 日本脊椎関節学会誌 2011; Vol. Ⅲ:29-34.)

ASAS体軸性脊椎関節炎(Axial SpA)の診断アルゴリズム

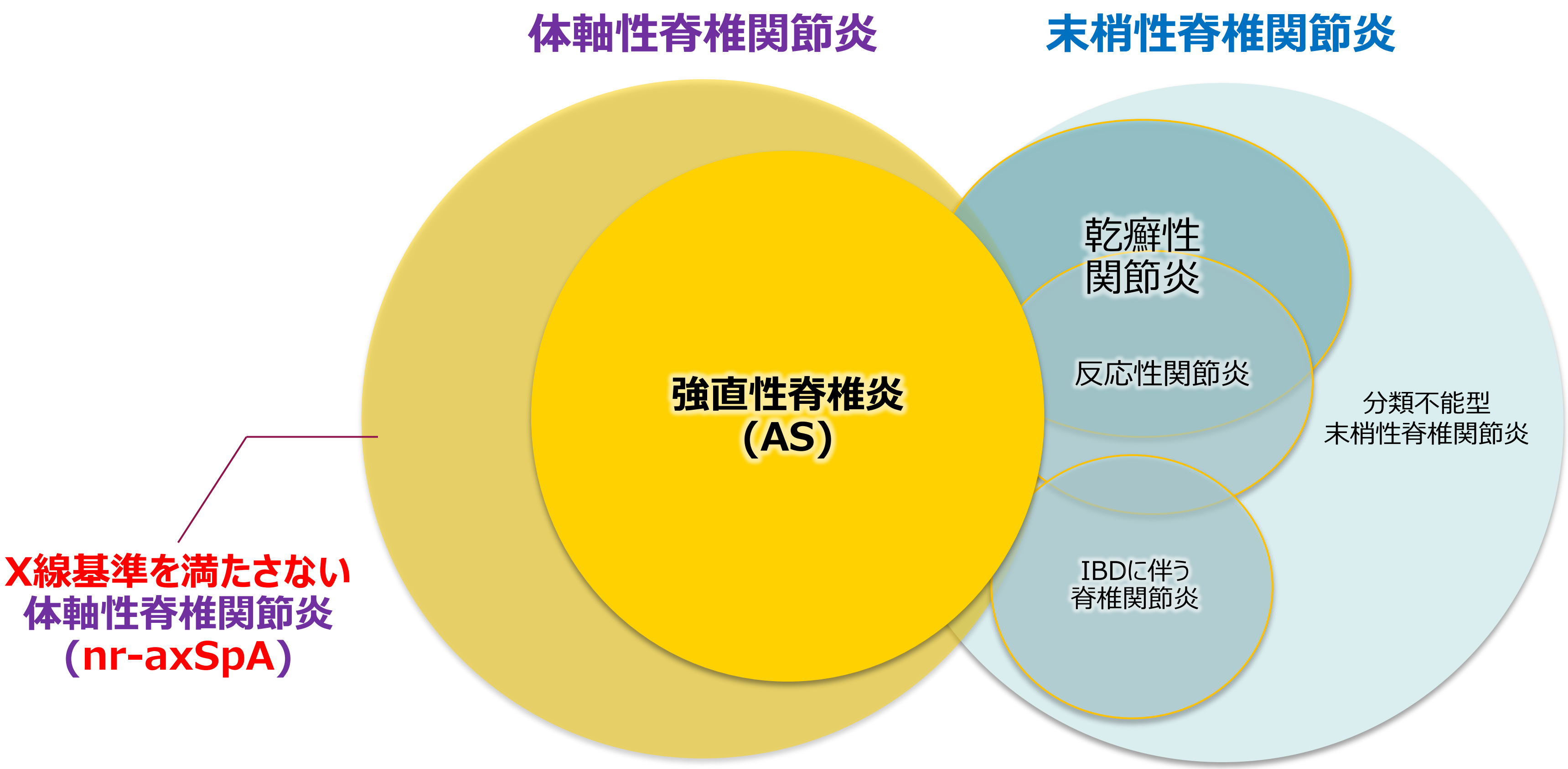


#：先行感染とは、関節炎や付着部炎や指趾炎の発症1ヵ月前に起こった尿道炎/ 頸管炎または腸炎を意味する
＊：HLA検査は保険適用外である

van den Berg R, et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1646-53 一部改変

nr-axSpAは、SpAのうち、ASを除く体軸性脊椎関節炎に分類されます

脊椎関節炎(SpA)の分類



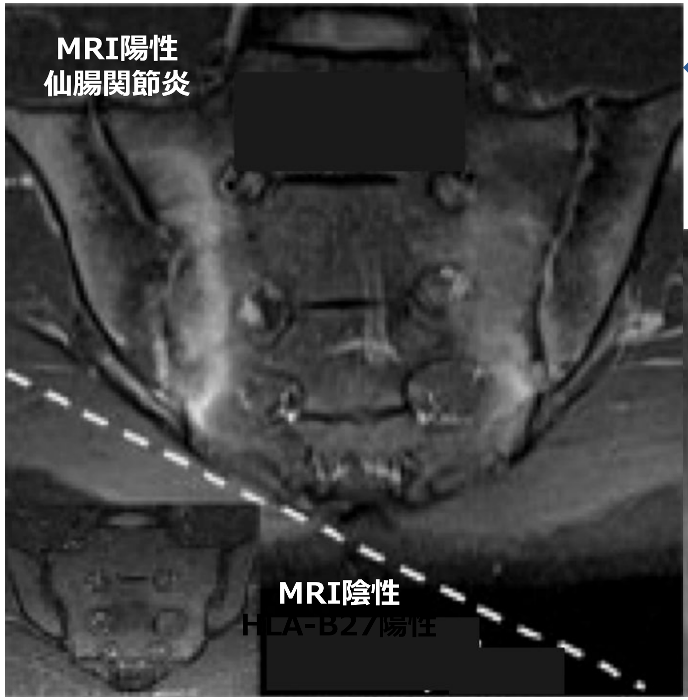
AS (ankylosing spondylitis)：強直性脊椎炎
nr-axSpA (non-radiographic Axial SpA)：X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
SpA (Spondyloarthritis)：脊椎関節炎

Raychaudhuri SP, et al.: J Autoimmun. 48-49: 128-133 (2014).

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎と強直性脊椎炎の画像所見

体軸性脊椎関節炎(ASAS分類基準に合致)

Non-radiographic stage
MRI画像で仙腸関節炎が認められるが
X線画像では陰性



強直性脊椎炎(改訂New York基準に合致)

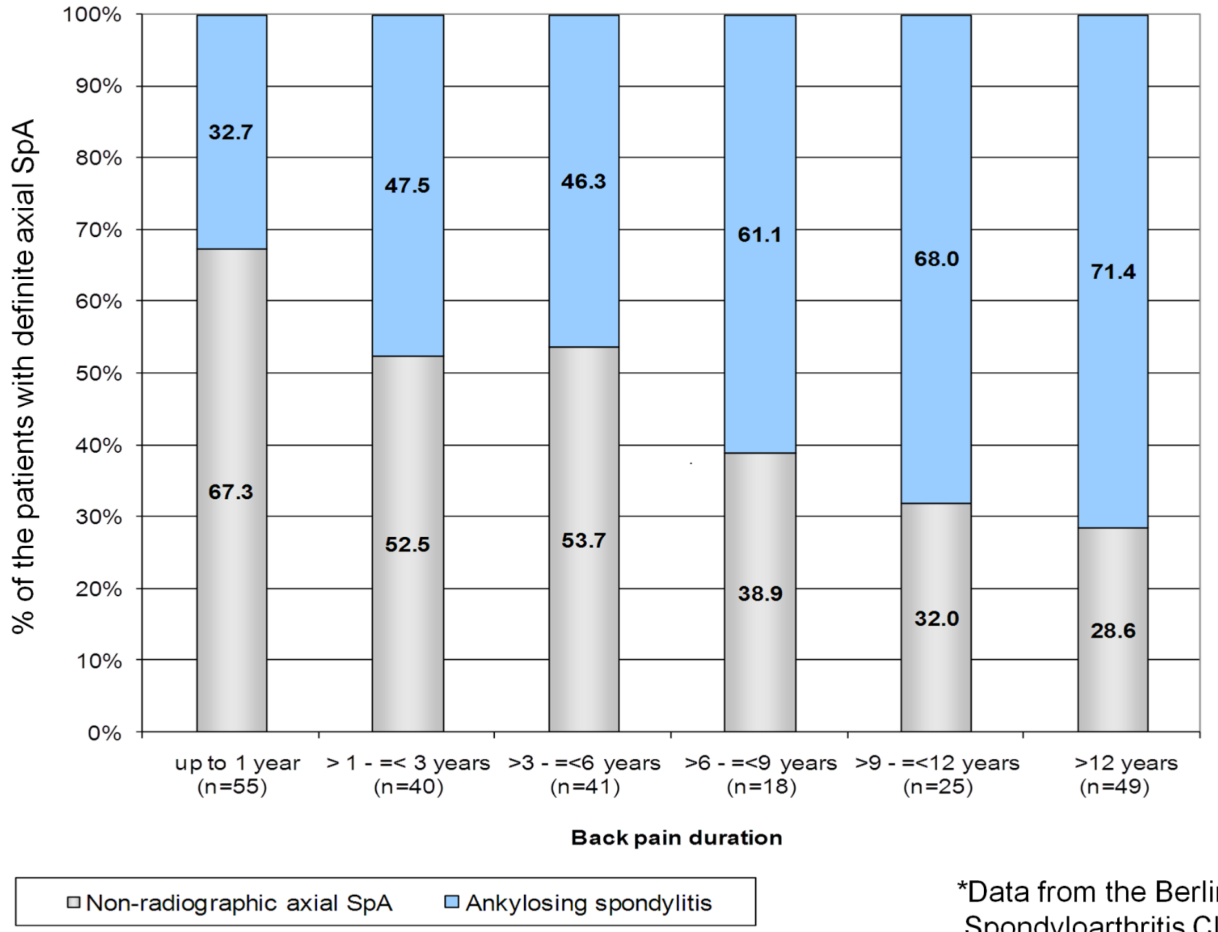
Radiographic stage
X線で陽性の仙腸関節炎

Radiographic stage
X線で陽性の仙腸関節炎
及び/又は脊柱の変形

時　間

Sieper J, et al.: Arthritis Rheum. 65, 3: 543-551 (2013).

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 ➡ 強直性脊椎炎(時系列)



進展関連因子
- MRI 炎症所見
- CRP（+）
- HLA-B27（+）
- 喫煙

米国では約1割が自然寛解

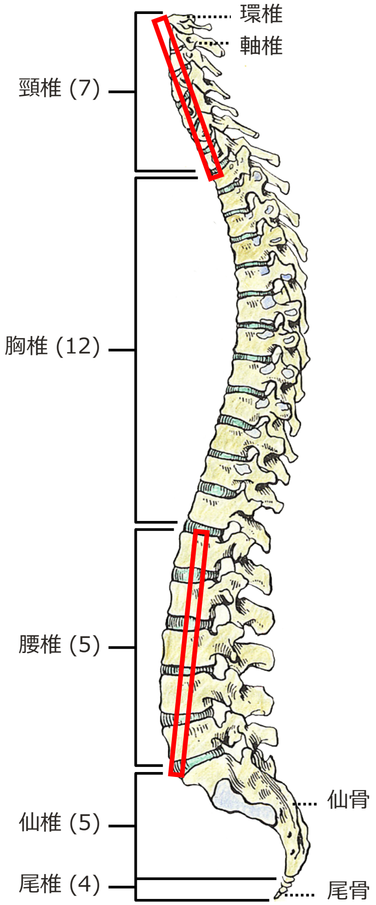
*Data from the Berlin Early Spondyloarthritis Clinic

ASAS

Poddubnyy D et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1998-2001 (with permission).

mSASSS(修正ストーク強直性脊椎炎脊椎スコア)

椎骨の上縁と下縁は以下のようにスコアリングされる(胸椎は含まない)。



0=異常なし

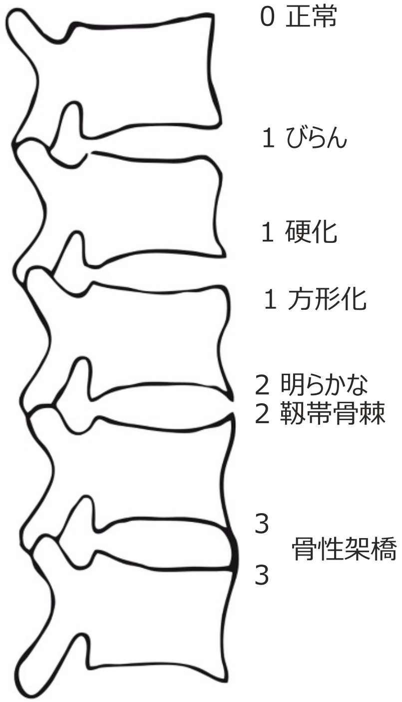
1=びらん、硬化及び/又は方形化

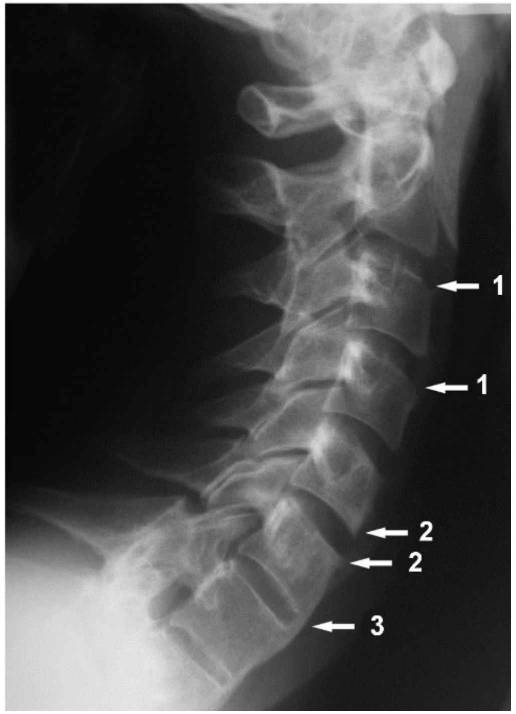
2=靭帯骨棘 (非架橋)

3=椎骨上縁と下縁間の骨性架橋 (強直)

ただし例外として第3頸椎C3は方形化についてスコアリングされない。

mSASSS (範囲：0-72) は、脊椎の側面X線画像に基づく、腰椎及び頸椎のスコアリングシステムに含まれる24の椎骨縁のスコアの合計。





van der Heijde D, et al.: Rheumatology (Oxford). 58(3): 388-400 (2019).

ASAS Classification Criteria for axSpA

In patients with ≥3 months back pain and age at onset <45 years

Sacroiliitis on imaging* plus ≥1 SpA feature#	OR	HLA-B27 plus ≥ 2 other SpA features#

*Sacroiliitis on imaging
- Active (acute) inflammation on MRI highly suggestive of sacroiliitis associated with SpA
- Definite radiographic sacroiliitis according to mNY criteria

Non radiographic AxSpA

#SpA features:
- Inflammatory back pain
- Arthritis
- Enthesitis (heel)
- Uveitis
- Dactylitis
- Psoriasis
- Crohn’s/colitis
- Good response to NSAIDs
- Family history for SpA
- HLA-B27
- Elevated CRP

n=649 patients with back pain
Sensitivity: 82.9%, Specificity: 84.4%
Imaging alone: Sensitivity: 66.2%, Specificity: 97.3%

Adapted from Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 777–783

ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準

画像所見*による仙腸関節炎 ＋ 1つ以上のSpA臨床徴候＊＊	または	HLA-B27陽性 ＋ 2つ以上のSpA臨床徴候＊＊

＊ **仙腸関節炎の画像所見**

- MRI所見にて活動(急性)のSpAに伴う仙腸関節炎が強く示唆される。
- 仙腸関節のX線所見において改訂ニューヨーク基準の確実例に合致する。

＊＊ **SpAの臨床徴候**

- 炎症性腰背部痛
- 関節炎
- 付着部炎(踵)
- ぶどう膜炎
- 指趾炎
- 乾癬
- クローン病/大腸炎
- NSAIDsが著効する
- 家族歴にSpAが存在する
- HLA-B27陽性
- CRPの上昇

3ヵ月以上持続する腰痛があり、かつ発症年齢45歳未満の患者

上記患者全体	：感度91.4%，	特異度98.7%
画像診断を含む患者群	：感度66.2%，	特異度97.3%
臨床所見だけの患者群	：感度56.6%，	特異度83.3%

Rudwaleit M, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 68: 777-783. Fig 2 一部改変

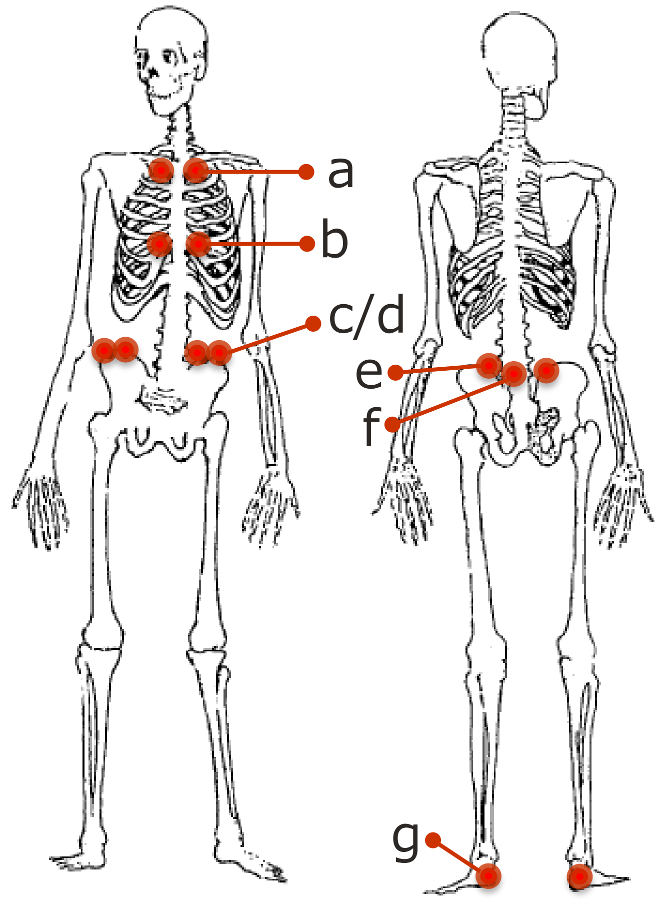
MASES (マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア)

付着部炎の指標

付着部炎は強直性脊椎炎の主要な特徴で、
体軸性脊椎関節炎患者の多くで生じる。

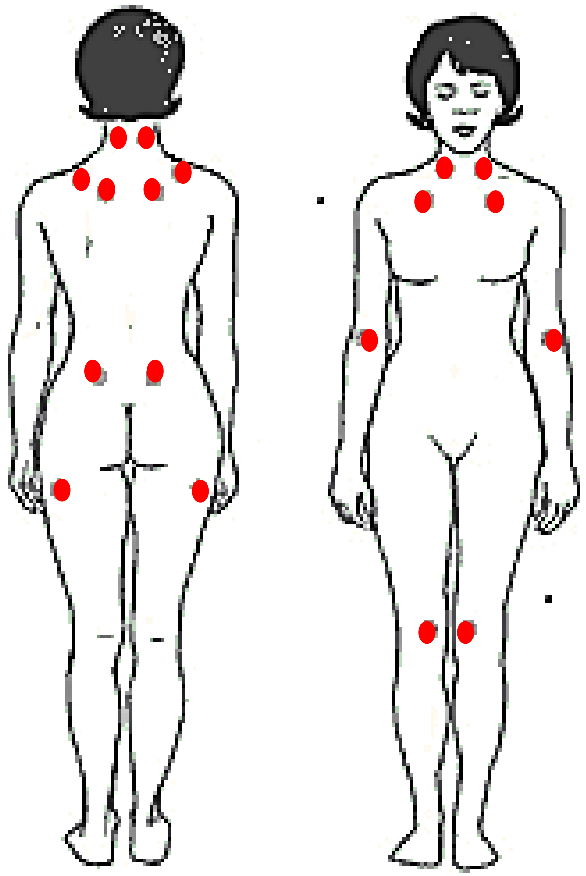
- MASESは妥当性が確認されたスコアである。
  - 13部位の付着部炎の有無を評価
    - a：左右の第1肋骨肋軟骨連結
    - b：左右の第7肋骨肋軟骨連結
    - c：左右の上前腸骨棘
    - d：左右の腸骨稜
    - e：左右の上後腸骨棘
    - f ：第5腰椎棘突起
    - g：左右のアキレス腱近位付着部
- すべての部位を「0：付着部炎なし」又は「1：付着部炎あり」でスコア化し、合計(0-13)で評価する。

MASES



Sieper J, et al.: Ann Rheum Dis. 68(Suppl2): ii1-ii44 (2009).
Heuft-Dorenbosch L, et al.: Ann Rheum Dis. 62: 127-132 (2003).

線維筋痛症との混同に気を付ける



繊維筋痛症の圧痛点

①後頭部	後頭下筋の付着部
②下部頸椎	第5～7頸椎間の前方
③僧帽筋	僧帽筋上縁の中央部
④棘上筋	起始部、肩甲骨棘上部の内縁
⑤第二肋骨	第二肋骨助軟骨結合部の外側
⑥外側上顆	外側上顆から2cm遠位
⑦臀部	臀部の4半上外側部
⑧大転子	大転子突起の後部
⑨膝	膝関節内即近位の脂肪部

ACRの分類基準(1990年)を満たすためには18ヶ所中11ヶ所以上で圧痛を感じることが必要。

Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

- 非対称性
- 仙腸関節炎
- 少関節炎
- 腱付着部炎
- 指趾炎

Table 2. Differentiation among Various Forms of Arthritis.*

Variable	Psoriatic Arthritis	Rheumatoid Arthritis	Gout	Osteoarthritis
Joint distribution at onset	Asymmetric	Symmetric	Asymmetric	Asymmetric
No. of affected joints	Oligoarticular	Polyarticular	Monoarticular or oligo-articular	Monoarticular or oligo-articular
Sites of hands or feet involved	Distal	Proximal	Distal	Distal
Areas involved	All joints of a digit	Same joint across digits	Usually monoarticular	Same joints across digits
Tenderness (kg on a dolorimeter)	7	4	NA	NA
Purplish discoloration	Yes	No	Yes	No
Spinal involvement	Common	Uncommon	Absent	Noninflammatory
Sacroiliitis	Common	Absent	Absent	Absent

* NA denotes not assessed.

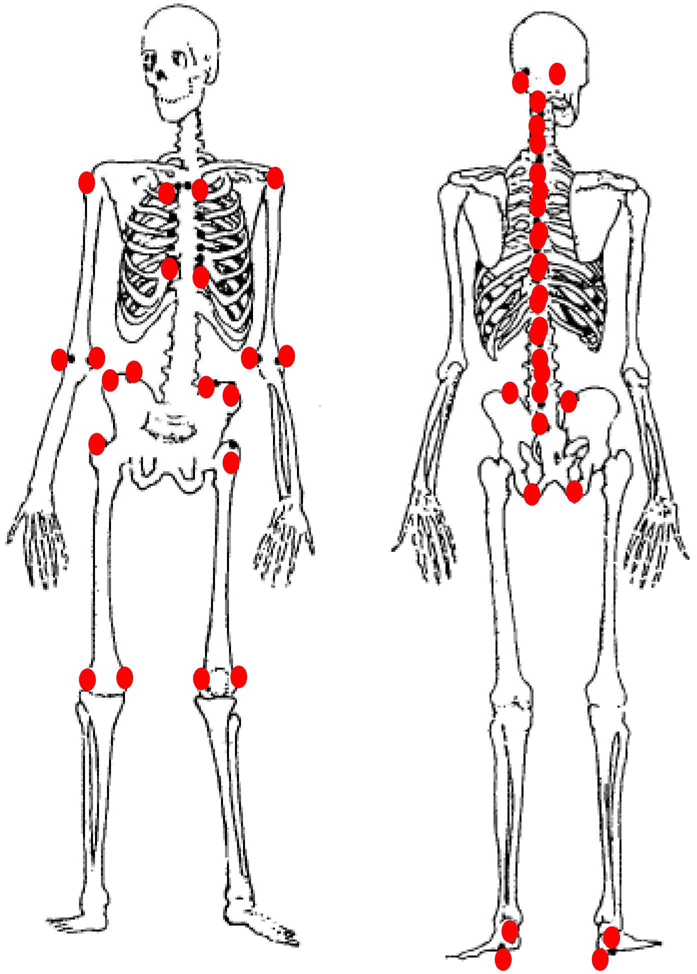
Table 3. Clinical Features of Various Forms of Spondyloarthritis.*

Feature	Psoriatic Arthritis	Ankylosing Spondylitis	Reactive Arthritis	IBD-Associated Arthritis
Age at onset (yr)	36	20	30	30
Male:female ratio	1:1	3:1	3:1	2:1
Peripheral joints affected (% of cases)	96	30	90	30
Axial joints affected (% of cases)	50	100	100	30
Dactylitis	Common	Absent	Uncommon	Absent
Enthesitis	Common	Common	Uncommon	Uncommon
Psoriasis (% of cases)	100	10	10	10
Nail lesions	87% of cases	Uncommon	Uncommon	Uncommon
HLA-B*27 (% of cases)	40–50	90	70	30

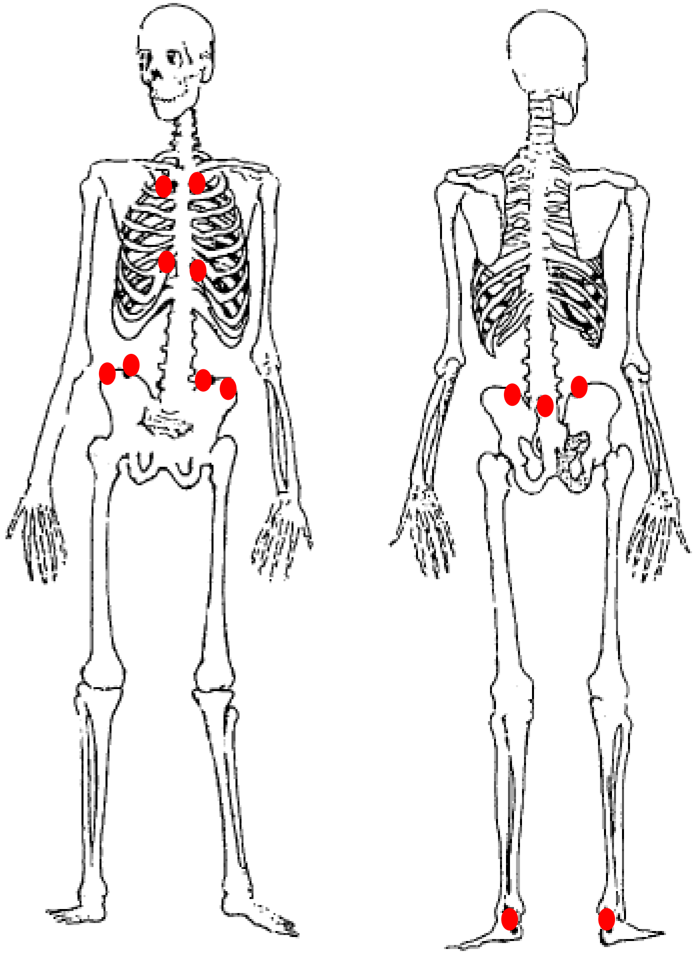
* IBD denotes inflammatory bowel disease.

Ritchlin, et al. N Engl J Med 2017; 376: 957-70.

腱付着部炎(enthesitis)の評価箇所：MASESはMEIを簡略化



MEI：66ヶ所の評価



MASES：13ヶ所の評価

Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

繊維筋痛症の圧痛点と近位の腱付着部
MASESの評価部位はFM圧痛点と重ならない

部位	FMの圧痛点	SpAの腱付着部（MEI）	SpAの腱付着部（MASES）
①後頭部	後頭下筋の付着部	項部稜	
②下部頸椎	第5～7頸椎間の前方		
③僧帽筋	僧帽筋上縁の中央部		
④棘上筋	起始部、肩甲骨棘上部の内縁		
⑤第二肋骨	第二肋骨助軟骨結合部の外側	胸骨柄結合，肋骨肋軟骨連結部	第一，第七肋骨肋軟骨連結部
⑥上腕	外側上顆から2cm遠位	上腕骨大結節，内側上顆，外側上顆	
⑦臀部	臀部の4半上外側部	仙腸関節 ※	仙腸関節 ※
⑧大転子	大転子突起の後部	大腿骨大転子	
⑨膝	膝関節内即近位の脂肪部	大腿骨内側顆，外側顆	
		腸骨稜，上前腸骨棘，上後腸骨棘	腸骨稜，上前腸骨棘，上後腸骨棘
		アキレス腱付着部	アキレス腱付着部
		第五腰椎棘突起	第五腰椎棘突起
		足底腱膜	
		坐骨結節	

腸骨稜

アキレス腱付着部

第五腰椎棘突起

※ 仙腸関節はMEI、MASESの評価対象箇所ではないが、
axSpAの評価箇所として記載

Shane, P. リウマチ科47(2): 157-164, 2012.

Q&A

Q. 体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎)の診断は、ASAS分類基準に当てはめて行う。 ❌

A. 分類基準をあくまでも参考にするが、除外・鑑別診断を行うことが重要である。
特に線維筋痛症(広範囲疼痛症候群)、SAPHO症候群との鑑別には注意する。
日本ではこれらの誤診が非常に多い。

脊椎関節炎学会診療の手引き2020. P.2-3.
臨床リウマチ2020; 32(4) 251-59.
Arthritis Care Res (Hoboken)2015; 67(7): 891-897
Best Pract Clin Rheumatol 2014; 28(6): 921-932
Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1000-1008.
Ann Rheum Dis 2013; 72: 162-164.

Q. 診断基準と分類基準は同義語ではなく、分類基準とは臨床の現場で個々の症例を診断する際に使用するもので、診断基準とは診断された症例を臨床研究や治験に登録する際に使用するものである。 ❌

A. さまざまな徴候を有する疾患を1つの診断基準で規定することは出来ない(難しい)ため、ACRでは診断基準の策定は推進していない。

分類基準：症例を臨床研究や治験に登録する際に使用するもの

脊椎関節炎学会診療の手引き 2020. P.5,13.
臨床リウマチ 2020; 32(4) 251-59.

Q. リウマトイド因子陰性の関節炎は、脊椎関節炎以外にも多くの疾患に認められる。ウイルス性関節炎もその1つである。 ○

A. COVID-19やパルボウイルス感染症に付随するウイルス性関節炎にも注意する。
その他、化膿性関節炎、反応性関節炎、機械的腰背部痛、ベーチェット病、Sarcoidosisなど鑑別診断を慎重に行う。

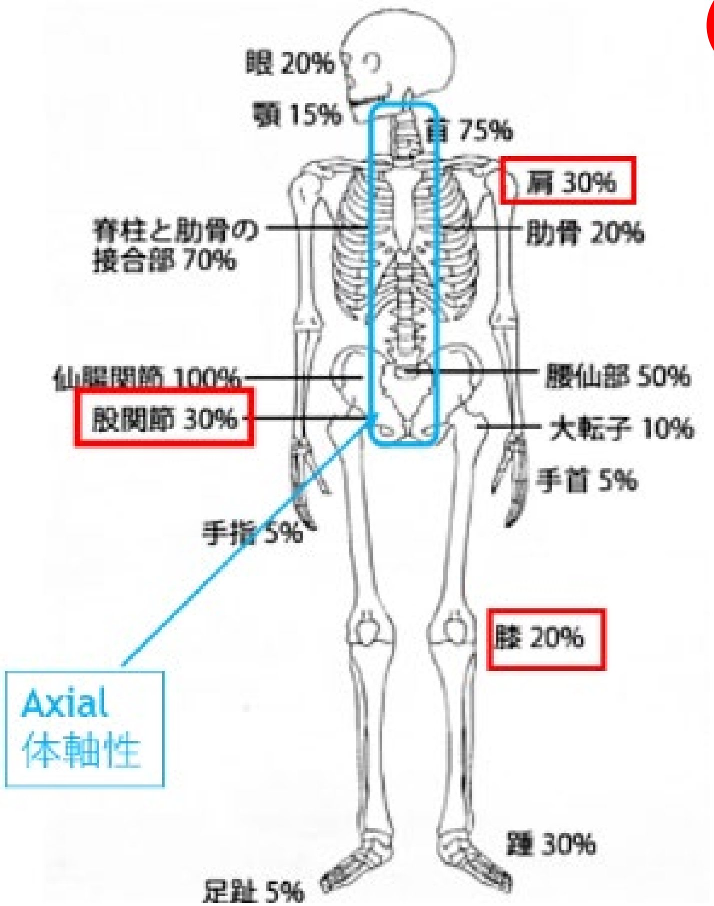
MAEDICA a Journal of Clinical Medicine2013; 8(2): 164-169
J Med Virol. 2021 Dec; 93(12): 6458-6459.

○

Q. 強直性脊椎炎(AS：ankylosing spondylitis)の末梢関節病変は、多くの場合、片側性であり、股、膝、肩の大関節に多く、手指・肘には少ない。

A. 最近の医師国家試験には、両側性の関節炎、また、肘の関節炎の記載があったが、不適切である。

罹患関節は、股(73.3%)、肩(51.6%)、膝(45.7%)、足(25.8%)の順でり、手指・肘には少ない。
下肢・肩を中心とした大関節に、非対称性に発症する。
この特徴は反応性関節炎でも同様である。



ASの末梢関節炎

脊椎関節炎学会診療の手引き2020. P.22
日本脊椎関節炎学会誌 2011; Vol III: 29-34.

Q. 乾癬性関節炎では、強直性脊椎炎と同様に両側性・左右対象性の仙腸関節炎を認める。　❌

A. 一般的に片側性で、両側性であっても片側優位に起こる。
このような特徴は反応性関節炎にも認められる。
PsAではASと比べ一般的に、仙腸関節病変の進行は、脊椎病変の進行よりも遅い。

脊椎関節炎学会診療の手引き2020．P.73

Q. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)の診断は鑑別・除外診断が欠かせない。 ○

A. 安易に診断し、すぐに生物学的製剤治療を始めることは避けること。ASと炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎(IBD-SpA)では、一般的に、脊椎よりも先に仙腸関節の病変が進展する。

これに対して、PsAやその他の多くの疾患では、脊椎病変が目立ち、仙腸関節病変が認められないことが多いため、nr-axSpAの診断には鑑別・除外診断が重要である。

また、nr-axSpAの患者数は、ASと同等の頻度であり、ASの患者数より数倍多いことはない。

Curr Rheumatol Rep 2020: 22-54
J Autoimmun. 2014 Feb-Mar; 48-49: 128-33
脊椎関節炎学会診療の手引き2020. P.43.
Mod Rheumatol. 2021 Mar; 31(2): 277-28

Q. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(Non-radiographic axial SpA)では、約9%が寛解することも知られる。 ○

A. 骨病変の進行もさまざまであるために、経過観察が可能な症例は生物学的製剤の投与を待って、慎重に経過観察を行うことが重要である。

脊椎関節炎診療の手引き2020, p19.

Q. 脊椎関節炎を疑った際にはX線上、たとえ脊椎の靭帯骨棘が無くても、仙腸関節の所見を検討する。 ○

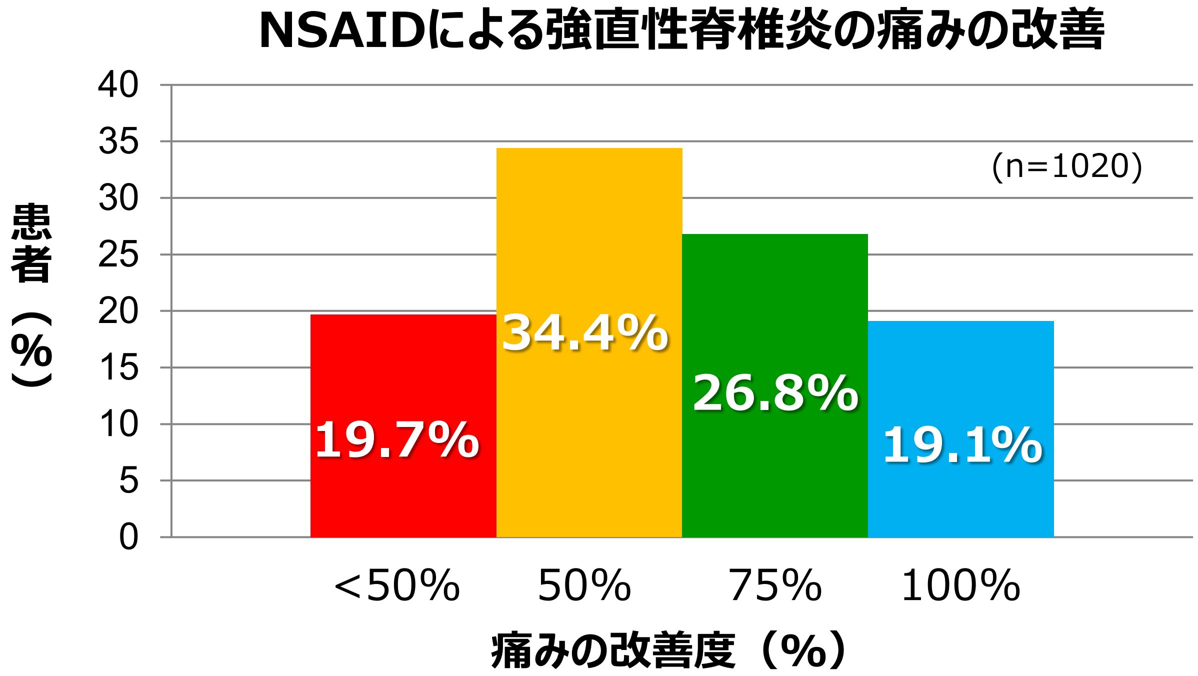
A. 強直性脊椎炎では一般的には仙腸関節から腰椎へと病変が進行する。

一般的にASとIBD-SpAがこの特徴を有する。このため進行した頚椎などの脊椎病変が明らかにあり、経過の長い症例で、仙腸関節の両側性病変が顕著ではない場合には、ASではない疾患を考えることも必要である。

脊椎関節炎診療の手引き2020, p19.

Q. 炎症性腰背部痛には非ステロイド系抗炎症剤(NSAID)が有効である。 ○

A. ASの特徴の1つとして、機械的腰背部痛(mechanical back pain)に比して効果が高い(70-80%のAS患者に有効)ことが知られている。



脊椎関節炎診療の手引き2020, p.52.
Clinical Rheumatology 2006: 25, p.794–800

Q. 強直性脊椎炎(AS)の発症は多くの場合40歳以下で、10-20歳代が多い。 ○

A. ASは若い年代に発症する。

50歳代に腰痛が発症した症例は、まず他の疾患(SAPHO症候群、広範囲疼痛疾患、整形外科疾患)を考えるべきである。

また、45歳以上の発症は4-6%にすぎないので注意する。

日本脊椎関節炎学会誌 2011; Vol. III: 29-34
Yu DTY, van Tubergen A. UpToDate (2022, Jul).

Q. ASAS(国際脊椎関節炎評価会)による末梢性脊椎関節炎の分類基準にある「先行する感染症」とは、反応性関節炎に関わる「クラミジアによる尿道炎や細菌性の腸炎」のことを意味する。このため、通常の膀胱炎や気管支炎など一般の感染症ではない。

○

A. 分類基準の詳細な記載をよく理解する必要がある。

この分類項目の定義は、「関節炎/付着部炎/指趾炎の発症1ヶ月以内の尿道炎/頸管炎または下痢」と記載され、これは、「反応性関節炎」の定義を意味する。

Specification of the Variables Used for the ASAS-Criteria for Classification of Peripheral Spondyloarthritis III

Features of peripheral SpA	Definition
Uveitis	Past or present uveitis anterior, confirmed by an ophthalmologist.
Dactylitis	Past or present dactylitis, diagnosed by a physician.
Psoriasis	Past or present psoriasis, diagnosed by a physician.
Inflammatory bowel disease	Past or present Crohn's disease or ulcerative colitis diagnosed by a physician.
Preceding infection	Urethritis / cervicitis or diarrhoea within one month before the onset of arthritis / enthesitis / dactylitis.

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31 (with permission)

脊椎関節炎学会診療の手引き2020. P.138

Q. 付着部炎は、脊椎関節炎に特異的に認められる。 ×

A. 付着部炎(付着部症)は、スポーツ障害、腱付着部のoveruse、加齢などによっても起る。

「鵞足炎」は、変形性関節症を伴う中高年、肥満の女性に起りやすい。

脛骨の内側には、縫工筋・薄筋・半腱様筋・半膜様筋の4つの筋肉の腱が扇状に付着し、鵞鳥(がちょう)の足のように見えるため「鵞足」と呼ばれる。

膝を繰り返し曲げ伸ばしすることでこれらの腱の付着炎または滑液包炎が起こり、痛みが発生する。

また、ジャンプ動作などの繰り返しにより発生する膝蓋靭帯炎および大腿四頭筋腱付着部炎は、ジャンパー膝(jumper's knee)と呼ばれる。

日本醫事新報 No.4762 2015 8.1 p1-2

Q. 広範囲疼痛症候群(線維筋痛症など)では仙腸関節のＸ線所見がないことからX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA)と誤診されやすい。 ○

A. 線維筋痛症の患者数は多く、日本では約200万人と推定されている。
(この数字は、関節リウマチの3倍弱、強直性脊椎炎を約3万人とすれば約60倍強にあたる)
線維筋痛症は30~60歳代の女性に多いが、ASでは、逆に、若い男性に発症する。
線維筋痛症の主な症状は、全身痛、疲労、関節痛、睡眠障害の順に多い。
ASでは仙腸関節・脊椎・大関節・アキレス腱の付着部など疼痛部位が限局しているが、線維筋痛症では、さまざまな部位の疼痛やその他の多くの愁訴を訴える。
関節痛は訴えるが、発赤・腫脹を伴う「関節炎」はない。
線維筋痛症をASと誤診して、多くの処方医薬に効果が無いというような診断・治療エラー症例を多く経験するので注意する。

脊椎関節炎診療の手引き2020. P.44.
Parma Medica2006; 24(6): 35
線維筋痛:www.toutsu.jp参照

Q. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO)やSAPHO症候群は、「脊椎関節炎(SpA)」に含まれるというコンセンサスは無い。 ○

Q. SAPHO症候群とは、掌蹠膿疱症性骨関節炎、アクネに伴う関節炎、孤在性・無菌性骨増殖症/骨炎など疾患から構成されるグループ名である。 ○

A. SAPHO症候群が脊椎関節炎(SpA)の概念のなかの1疾患に分類されることやSAPHOの症例がSpAの分類基準に合致することはない。

SAPHO症候群は、滑膜炎（Synovitis）、湿疹（Acne）、膿疱（Pustulosis）、骨化症（Hyperostosis）、骨髄炎（Osteitis）の頭文字をとって命名された。
PAO：pustulotic arthro-osteitis

脊椎関節炎診療の手引き2020. P.2-3.
Rheumatol 2000; 39: 360-368.
掌蹠膿疱症性骨関節炎 診療の手引き2022, p.26-27

脊椎関節炎 ～見逃さないためのポイント～
2023年5月30日（火）開催

脊椎関節炎の治療

大阪市立総合医療センター 総合診療科
後藤 仁志 先生

日本脊椎関節炎学会セルフトレーニング問題　治療に関するもの
日本脊椎関節炎学会ホームページ参照

11. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の過半数は自然寛解する。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では寛解するまで運動や理学療法を禁止することが推奨されている。
18. 生物学的製剤に対する治療反応性は、通常、強直性脊椎炎よりもX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の方が良好である。
19. 抗インターロイキン17A抗体製剤の承認用量は、乾癬性関節炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎で同一である。
20. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して2022年までに国内で承認されたTNF阻害薬がある。

日本脊椎関節炎学会セルフトレーニング問題　治療に関するもの
日本脊椎関節炎学会ホームページ参照

11. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の過半数は自然寛解する。✕
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では寛解するまで運動や理学療法を禁止することが推奨されている。✕
18. 生物学的製剤に対する治療反応性は、通常、強直性脊椎炎よりもX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の方が良好である。✕
19. 抗インターロイキン17A抗体製剤の承認用量は、乾癬性関節炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎で同一である。✕
20. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して2022年までに国内で承認されたTNF阻害薬がある。✕

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。

12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。

17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。

27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。

29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。○
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。×
12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。○
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。×
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。×
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。○
27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。○
29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。○

ASAS/EULAR Recommendations for the Management of AS

Education, exercise, physical therapy, rehabilitation, patient associations, self help groups

NSAIDs

Axial disease

Peripheral disease

Sulfasalazine

Local corticosteroids

TNF blockers
IL-17 blockers JAK inhibitors

Analgesics

Surgery

Zochling J, et al. Ann Rheum Dis. 2006; 65: 442-52 (excerpt)

Axial SpAにおけるbDMARD使用に関する ASAS／EULARの推奨(2016年改訂版)

リウマチ専門医による Axial SpA の診断

および

CRP の上昇および / または MRI あるいは X 線画像による仙腸関節炎の確認*

および

標準治療で効果不十分：

- 全患者
  - ・少なくとも 2 種類以上の NSAIDs を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合
- 末梢性関節炎の症状が主症状の患者
  - ・ステロイドの局所注射が適切で，1 回のステロイドの局所注射を行っても効果不十分な場合
  - ・通常はサラゾスルファピリジン * の治療試験に参加するも効果不十分な場合（* 国内では承認適応外）

および

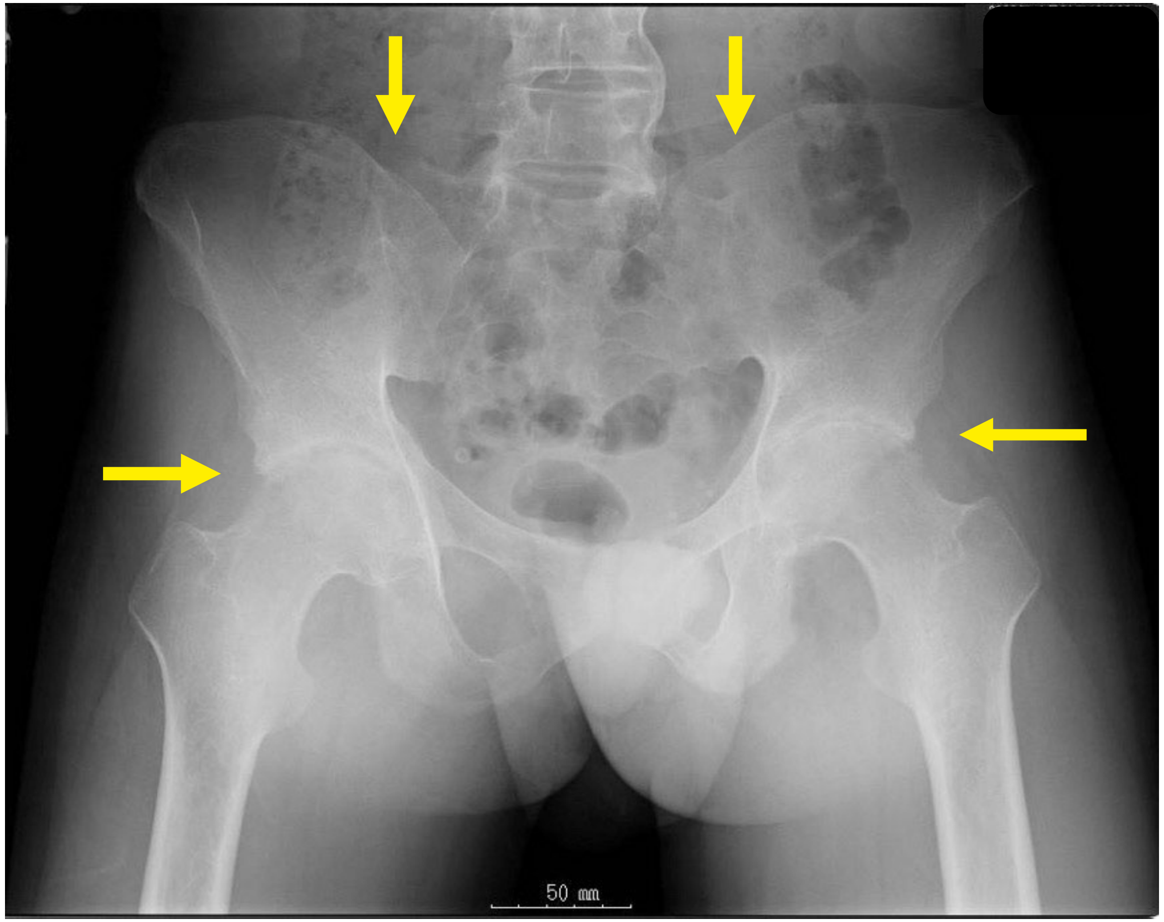
高疾患活動性：ASDAS ≧ 2.1 または BASDAI ≧ 4

および

リウマチ専門医の肯定的な意見

van der Heijde D. et al. Ann Rheum Dis 2017, 76 987-991

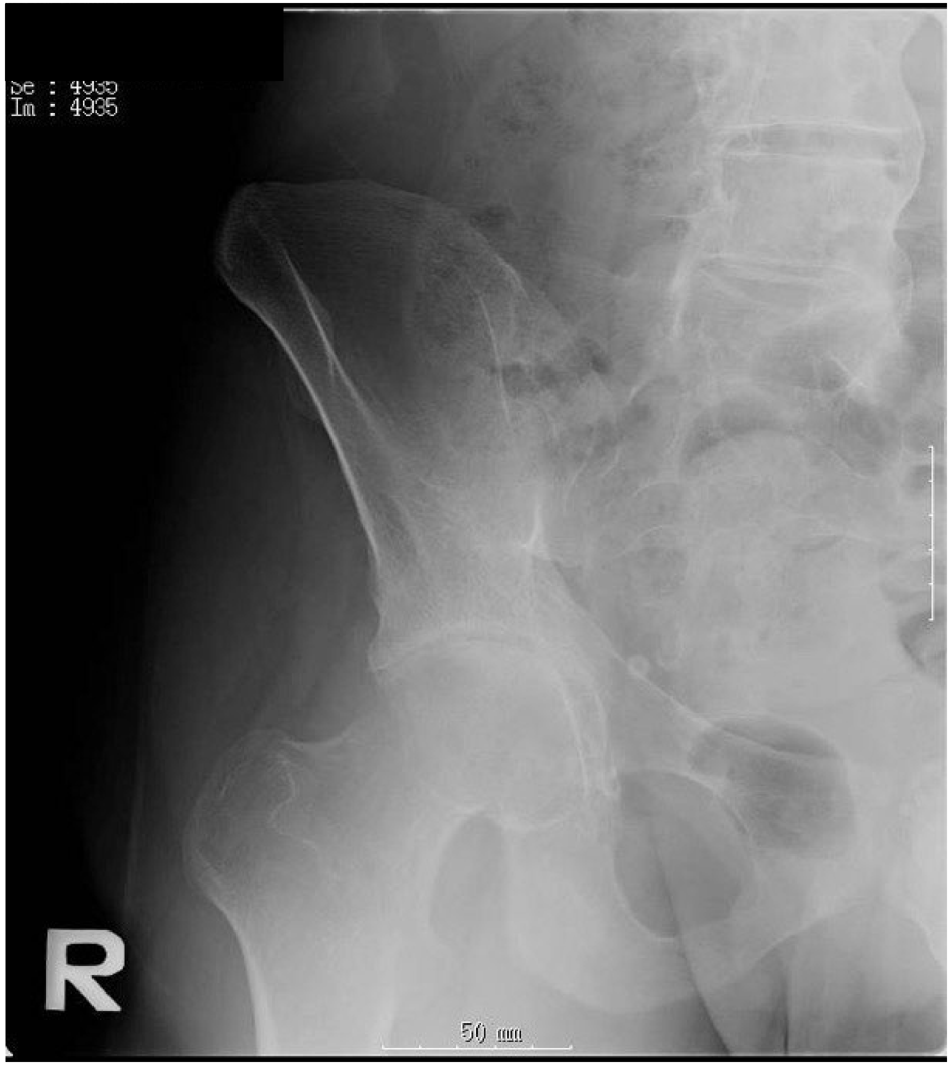
典型的な強直性脊椎炎　20代男性



仙腸関節は全強直
両側の股関節の裂隙狭小化、骨破壊を認める

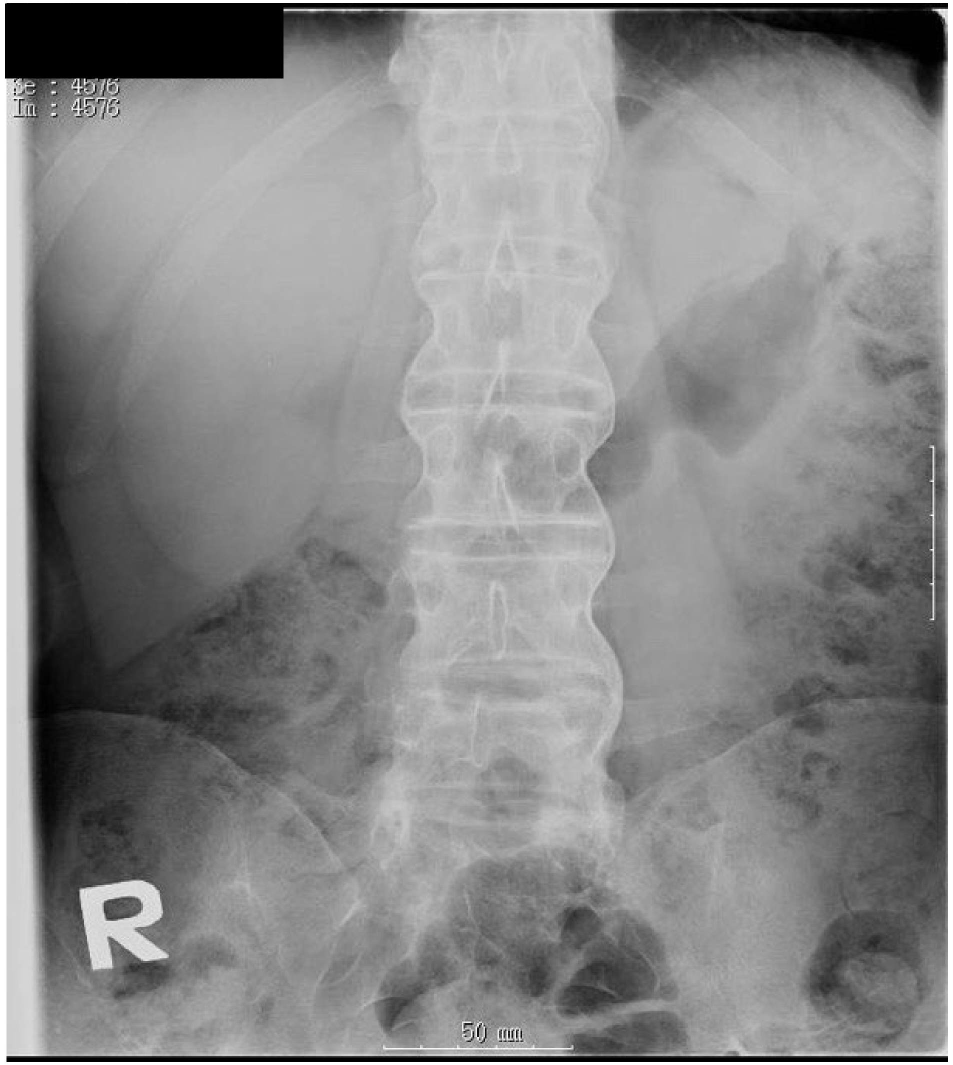
(自験例　後藤仁志作成)

仙腸関節は強直



(自験例　後藤仁志作成)

腰椎は全強直



(自験例　後藤仁志作成)

胸椎のスクエアリング

(自験例　後藤仁志作成)

腰椎の可動域 TNF阻害剤治療前

前屈

後屈

(自験例　後藤仁志作成)

腰椎の可動域 TNF阻害剤治療3年後

前屈は可能になっているが脊柱の可動域は変化していない

前屈

後屈

「本症例は、臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません」

(自験例　後藤仁志作成)

治療による股関節のリモデリング

TNF阻害剤治療前

TNF阻害剤治療後

「本症例は、臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な結果を示すわけではありません」

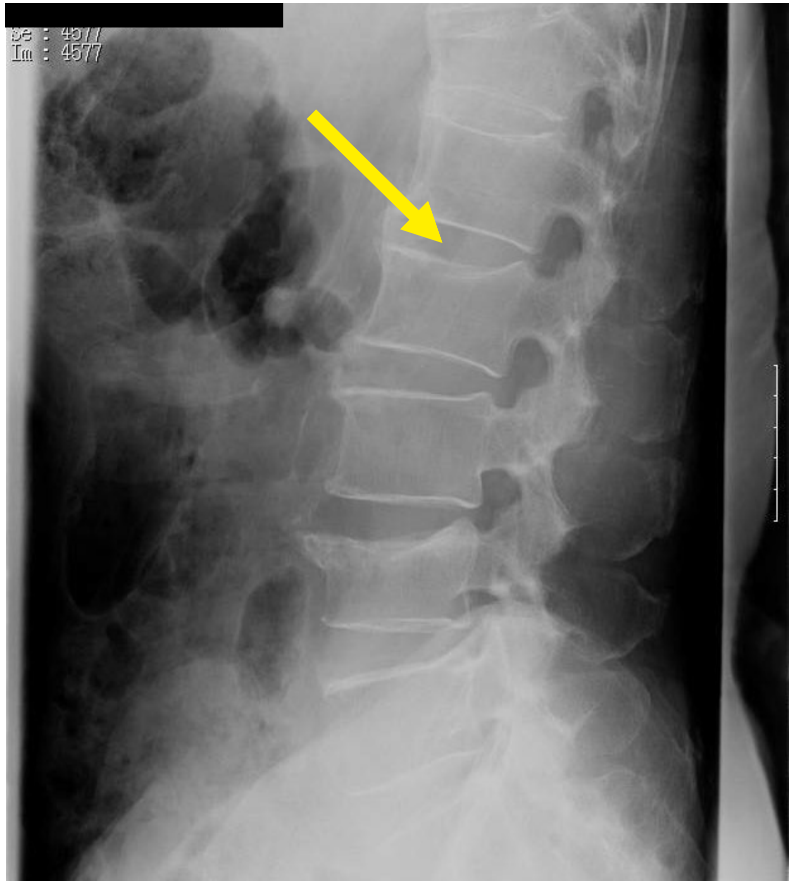
(自験例　後藤仁志作成)

11. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の過半数は自然寛解する。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では寛解するまで運動や理学療法を禁止することが推奨されている。
18. 生物学的製剤に対する治療反応性は、通常、強直性脊椎炎よりもX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の方が良好である。
19. 抗インターロイキン17A抗体製剤の承認用量は、乾癬性関節炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎で同一である。
20. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して2022年までに国内で承認されたTNF阻害薬がある。

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。
12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。
27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。
29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。

安静にすると改善する腰痛 70歳男性



強直した脊椎は弾力性が乏しく、軽微な外傷でも骨折をきたし、脊髄損傷をきたし易いために注意する。“Chalk-Stick Fracture”と呼ばれている。頸椎が多い。進行した症例には格闘技やコンタクトスポーツは避けるように必ず指導する。

脊椎関節炎診療の手引き 2020, p57.

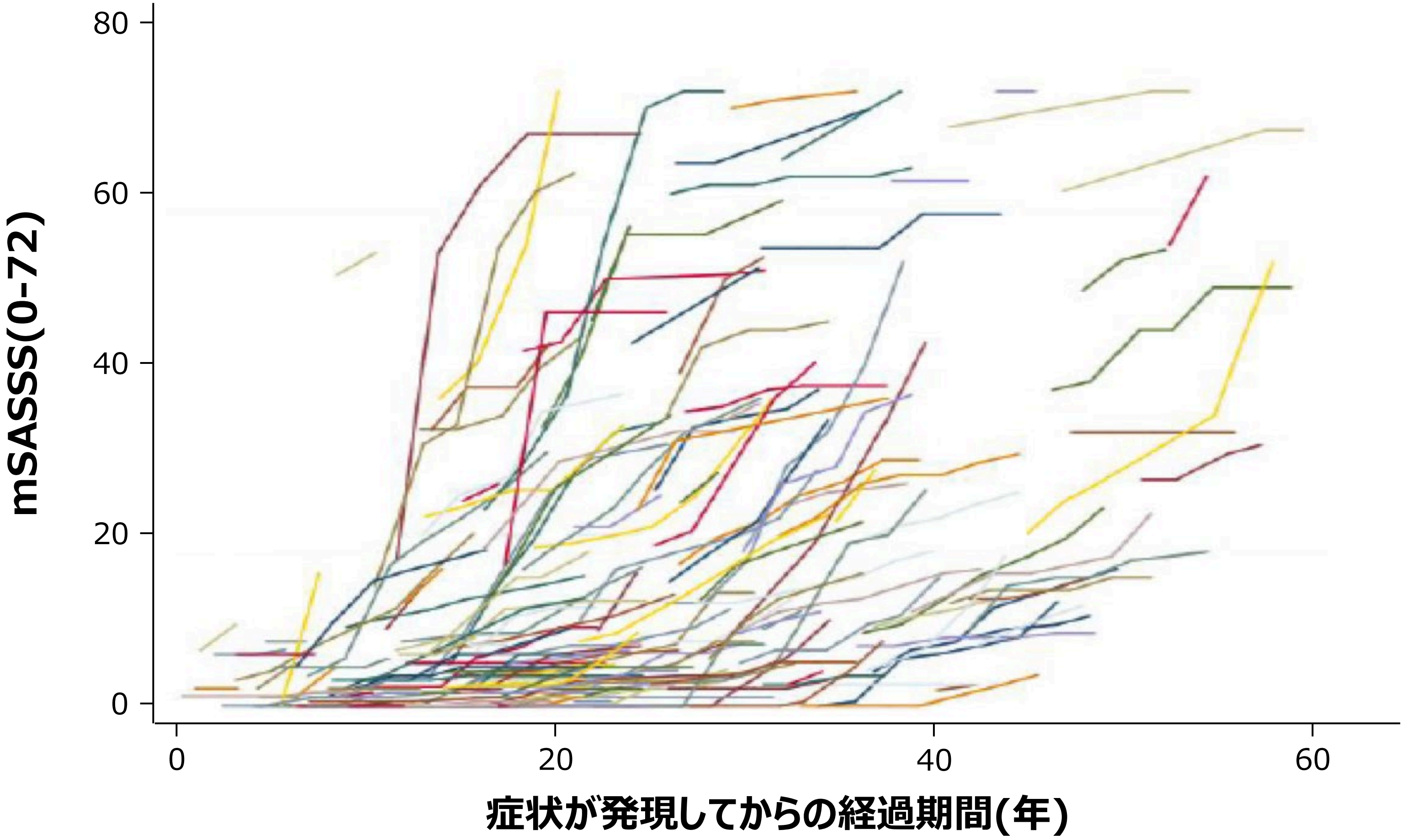
(自験例　後藤仁志作成)

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。
12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。
27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。
29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。

X線上、脊椎病変の進行は症状持続期間に依存しない

OASISコホートにおけるX線学的脊椎炎進行の個人差
(最長12年間追跡調査したAS患者186例)

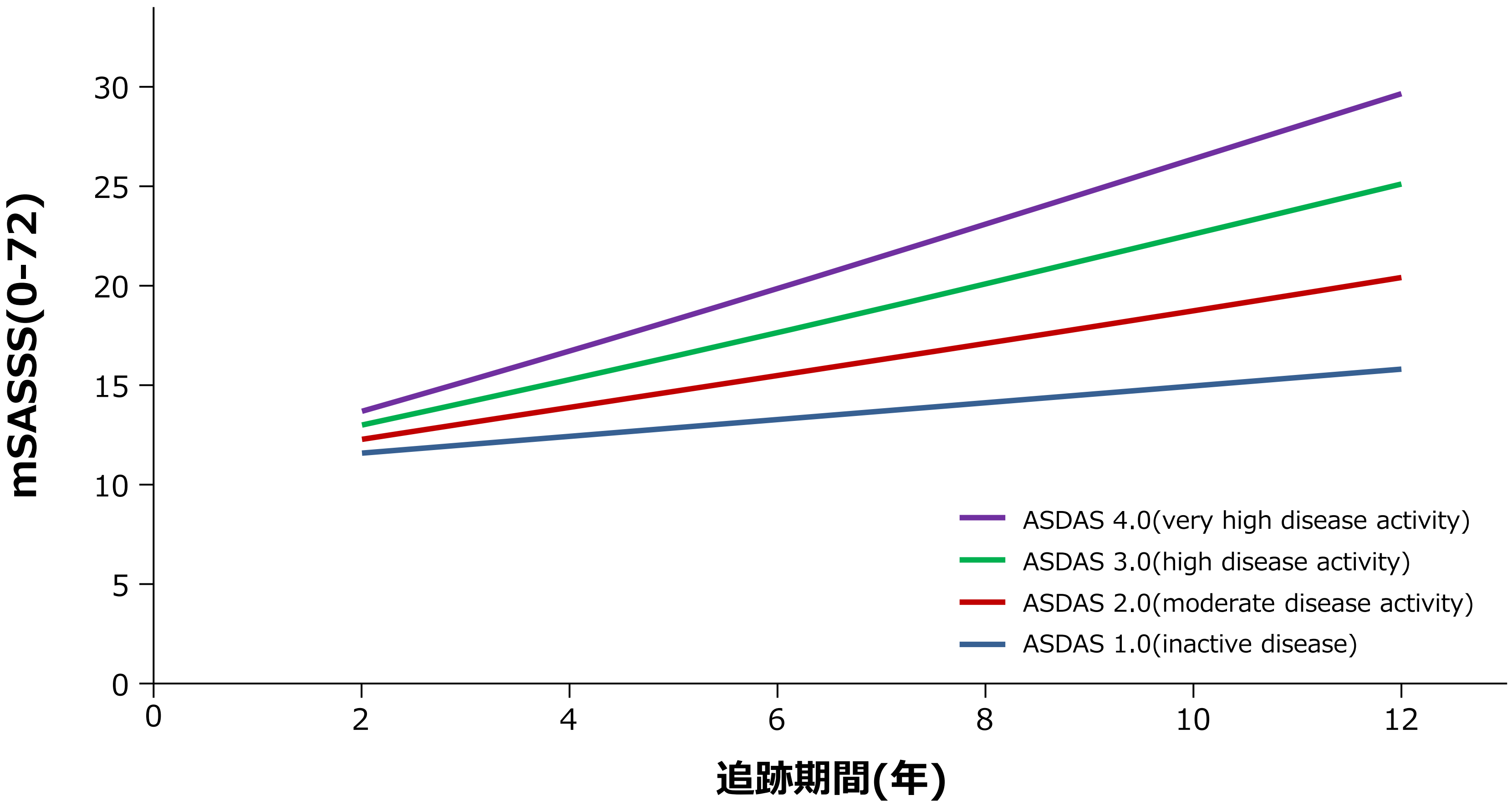


個人差がある

mSASSS, modified stoke AS spine score
Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2015; 74: 52-9

疾患活動性とX線上の構造傷害の縦断的関連性

ASDASとmSASSSの縦断的関連性



ASDAS, ankylosing spondylitis disease activity score; mSASSS, modified stoke AS spine score

Ramiro S et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1455-61

11. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の過半数は自然寛解する。

17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎では寛解するまで運動や理学療法を禁止することが推奨されている。

18. 生物学的製剤に対する治療反応性は、通常、強直性脊椎炎よりもX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の方が良好である。

19. 抗インターロイキン17A抗体製剤の承認用量は、乾癬性関節炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎で同一である。

20. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対して2022年までに国内で承認されたTNF阻害薬がある。

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。
12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。
27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。
29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。

体軸性脊椎関節炎(axSpA)の自然史

*, Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 791-794.

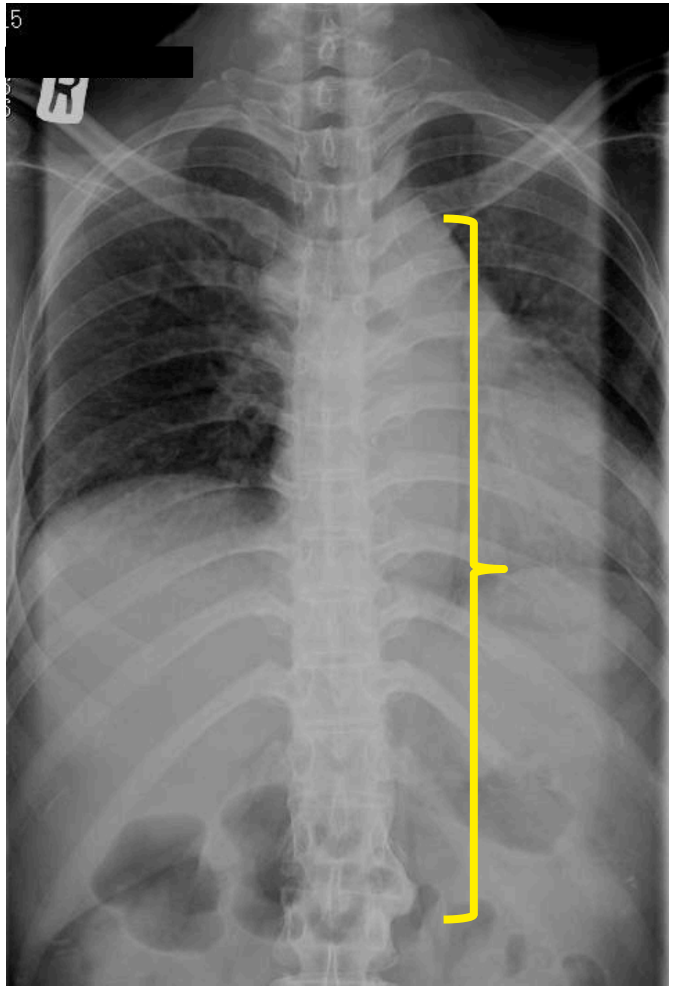
axSpA, axial spondyloarthritis; AS, ankylosing spondylitis; nr-axSpA, non-radiographic axial spondyloarthritis

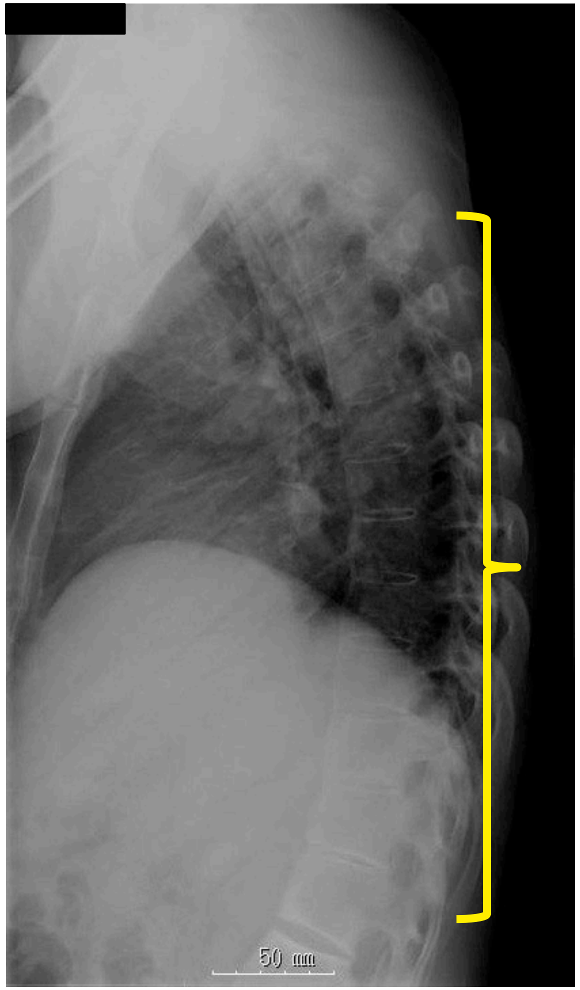
付着部炎もリモデリングする

(自験例　後藤仁志作成)

セフルトレーニング問題集(作成委員長：小林茂人先生)から治療に関するもの

1. 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)に伴う関節炎に対して、IBDが活動性である場合には非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)投与は腸の出血を起こすため注意する。
2. 体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis)に対する生物学的製剤治療は、脊椎病変の進展を危惧して早くから開始することを心がける。
12. 強直性脊椎炎(AS)に対するTNF(tumor necrosis factor)阻害薬治療では、メトトレキサート(MTX)は併用投与の併用投与の必要は無い。
13. IL-23はIL-17の産生を促すため、IL-23阻害薬は強直性脊椎炎(AS)の体軸病変に対して有効である。
14. 強直性脊椎炎(AS)の脊椎は硬く、頑丈であるために、頚椎病変のある症例に対して、格闘技やラグビーなどのスポーツをすることは問題ない。
17. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA)では、約10%が自然寛解する。
27. 掌蹠膿疱症性骨関節炎(palmoplantar pustulotic arthro-osteitis:PAO)は、病巣疾患として病巣扁桃や歯性病巣の関与が高く、扁桃摘出や歯根嚢胞の治療が完治に繋がることがある。
29. 乾癬性関節炎で認める指趾炎は、関節破壊と関連が深いために積極的な治療介入を考慮する。



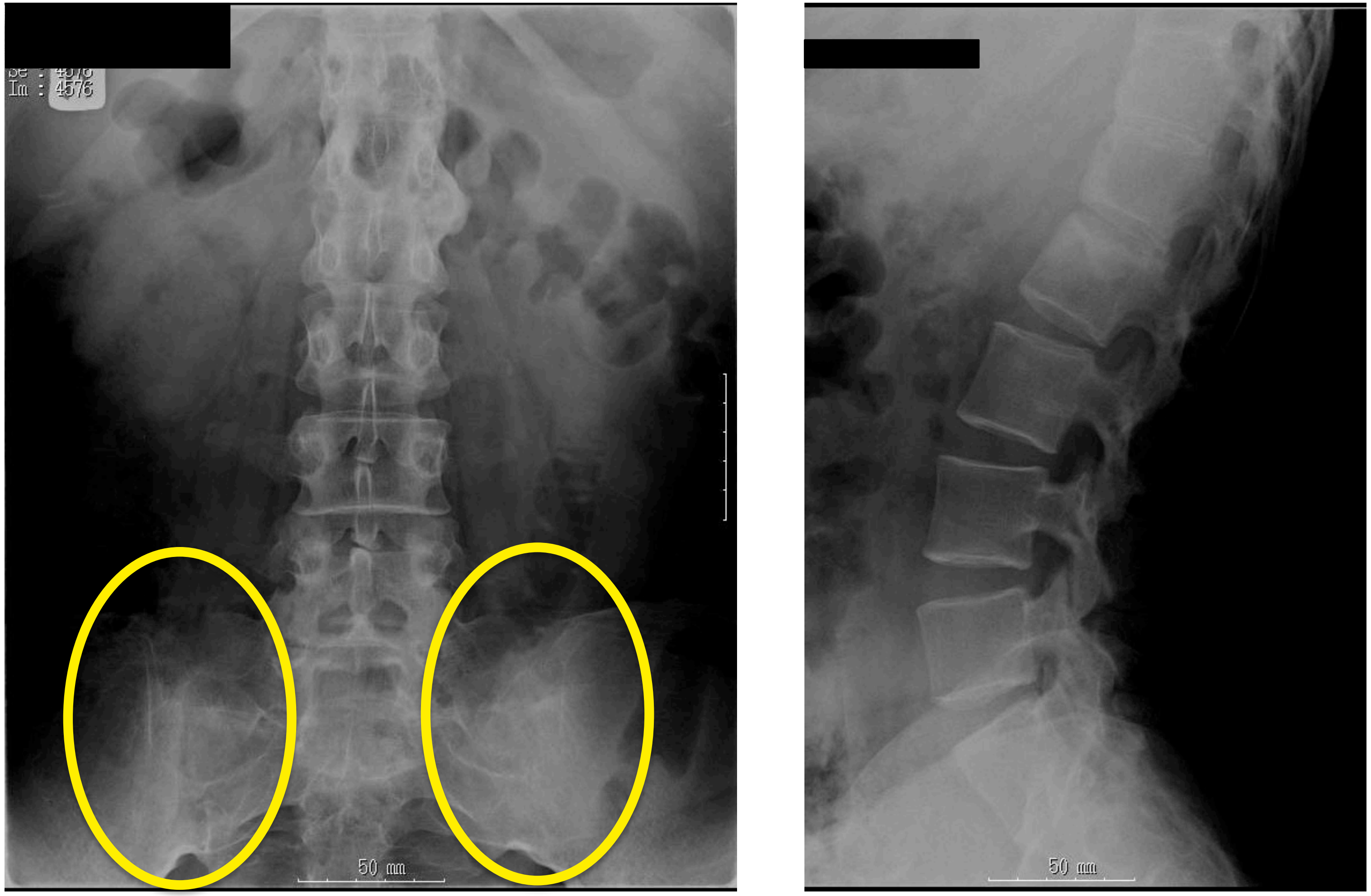


第3胸椎から第1腰椎まで強直を認める

(自験例　後藤仁志作成)

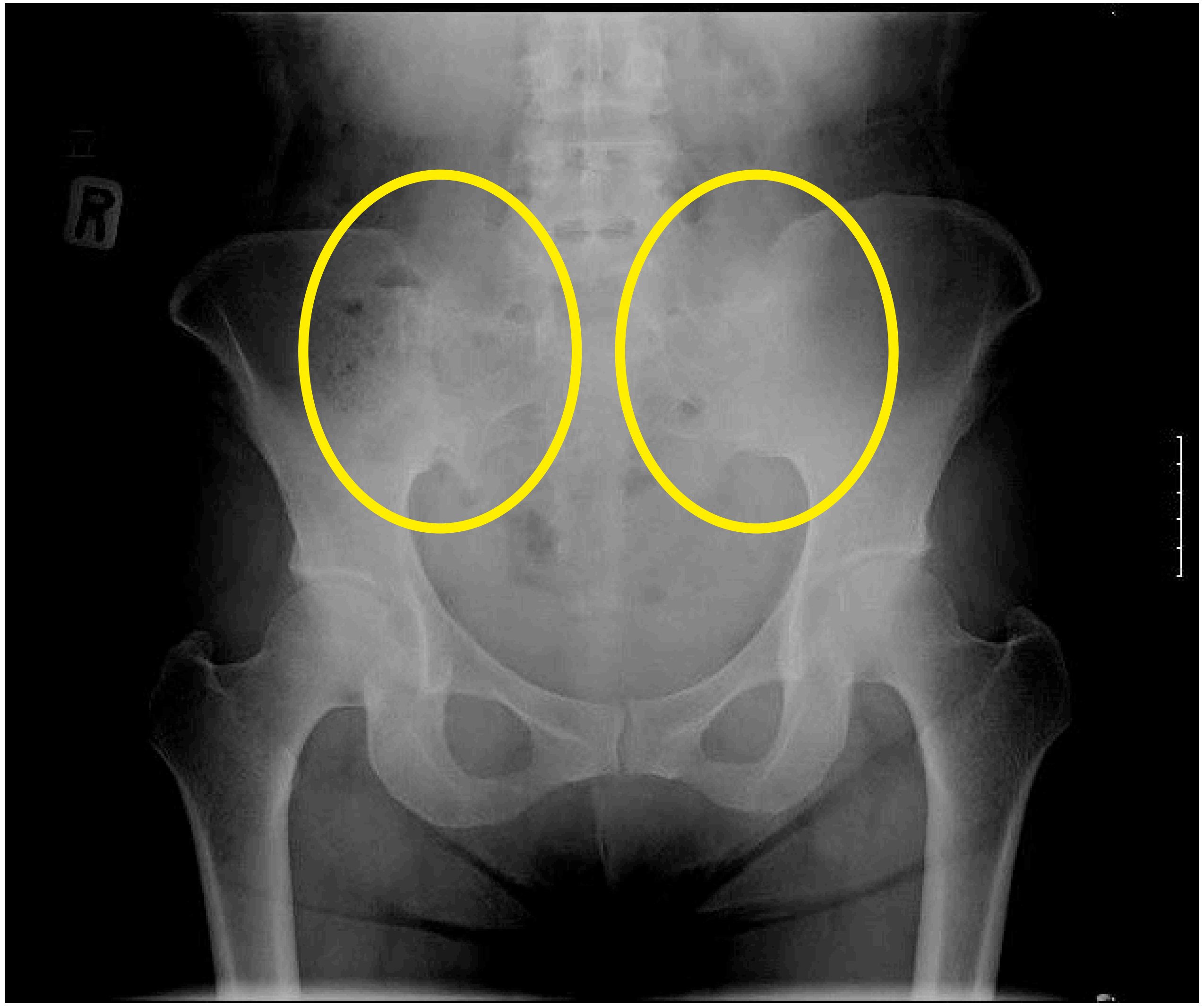
頚椎の可動性は保たれている

(自験例　後藤仁志作成)

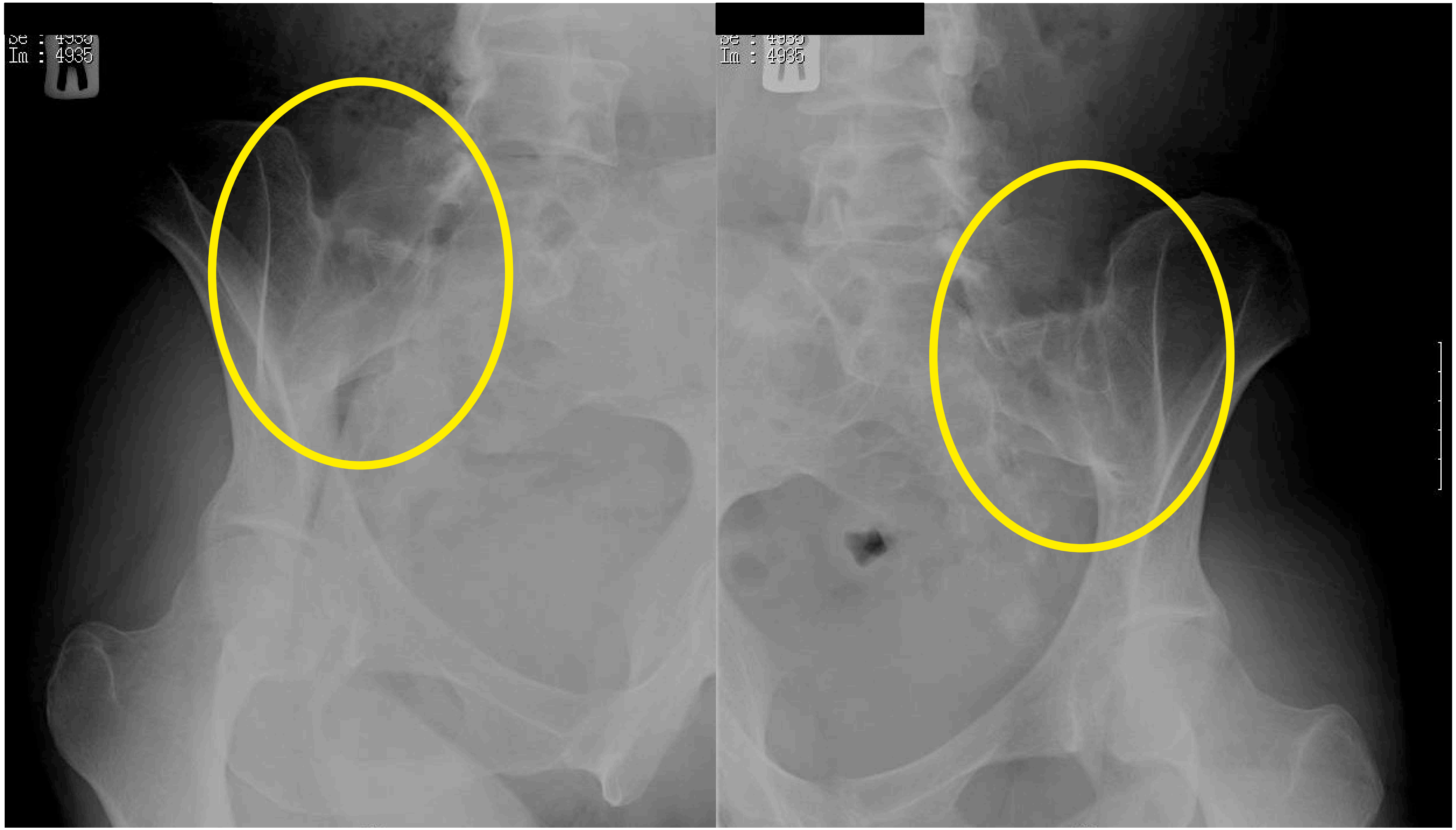


仙腸関節は全強直しているが腰椎の可動性は保たれている

(自験例　後藤仁志作成)



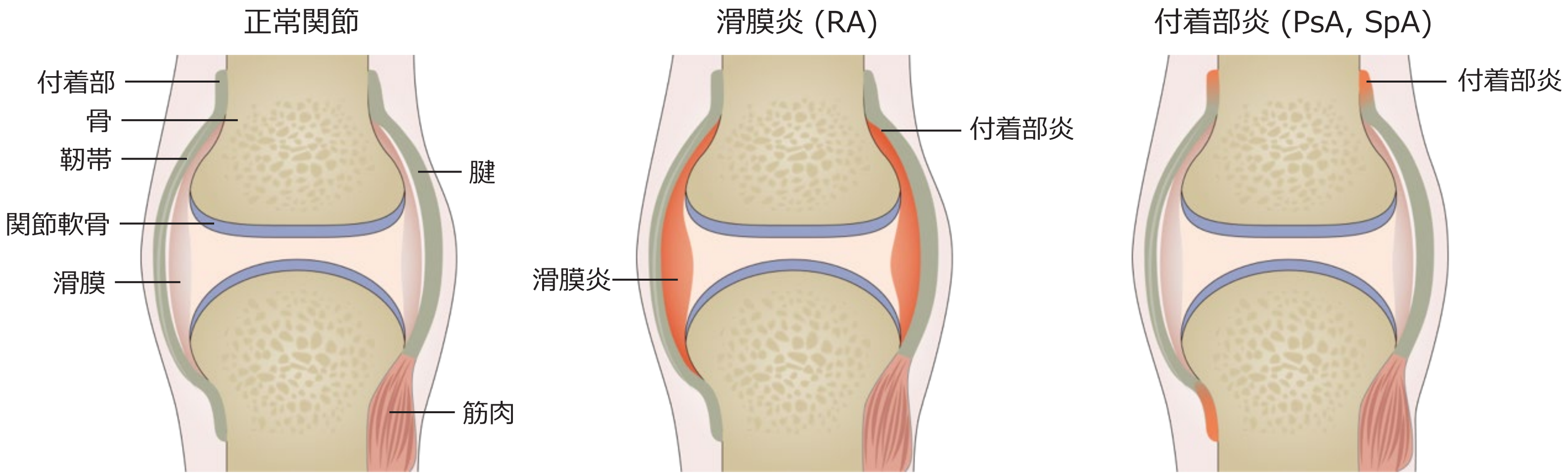
(自験例　後藤仁志作成)



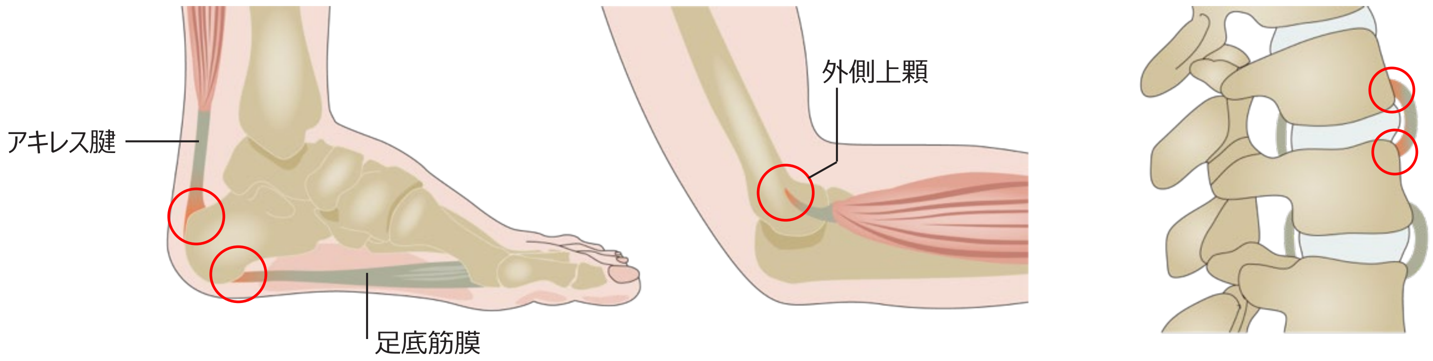
(自験例　後藤仁志作成)

関節の構造 付着部炎(PsA, SpA)と滑膜炎(RA)の違い

a 関節における滑膜と付着部の構造

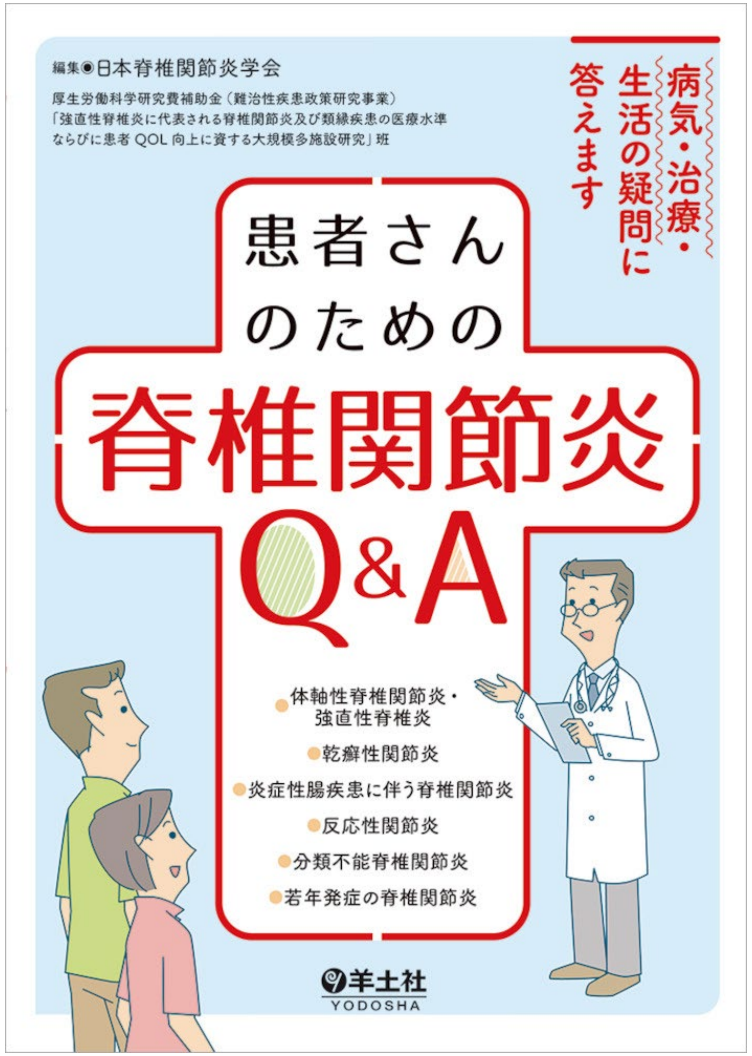


b 機能的付着部炎



参考図書


脊椎関節炎
診療の手引き
2020


編集●日本脊椎関節炎学会
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準
ならびに患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究」班
病気・治療・生活の疑問に答えます
患者さんのための
脊椎関節炎
Q&A
体軸性脊椎関節炎・強直性脊椎炎
乾癬性関節炎
炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎
反応性関節炎
分類不能脊椎関節炎
若年発症の脊椎関節炎
羊土社
YODOSHA


掌蹠膿疱症性
骨関節炎
診療の手引き
2022
編集 日本脊椎関節炎学会
文光堂

本スライド集は、ファイザー株式会社による医学教育プロジェクト助成、
「脊椎関節炎を対象とした診断や治療等に対する教育プログラム」
によって作成されました。

日本脊椎関節炎学会事務局
〒591-8025
大阪府堺市北区長曽根町3シュライククリエイティブセンター201
Tel：072-275-5723　Fax：072-275-5724
E-mail：jsas@plus-s-ac.com

制作：株式会社コルボ
〒103-0027　東京都中央区日本橋3-10-5 オンワードパークビルディング7F
https://www.colbo.co.jp/