口　絵

・本項は，本書本文中にモノクロ掲載した写真のうち，カラーで提示すべきものを，本文出現順にならべたものである．
・各写真には当該写真の本文掲載ページを示している．

口絵 1　強直性脊椎炎に合併した再発性の急性前部ぶどう膜炎〔p.23 参照〕

口絵 2　強直性脊椎炎に合併した大動脈弁閉鎖不全症〔p.23 参照〕

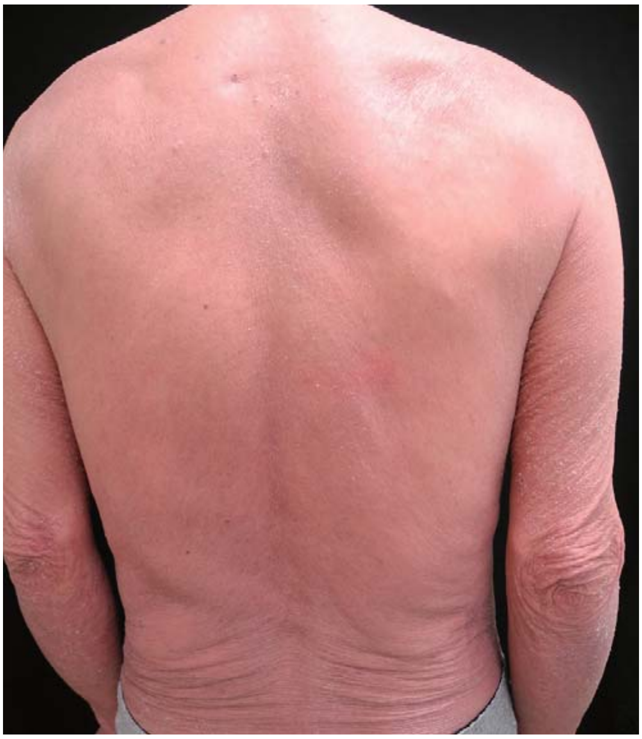
心尖部 3 腔断面図：拡張期の大動脈弁逆流ジェット

口絵 3　頭部乾癬〔p.64 参照〕

口絵 4　第 II 期梅毒〔p.64 参照〕

口絵 5　尋常性乾癬〔p.65 参照〕

口絵 6　滴状乾癬〔p.66 参照〕

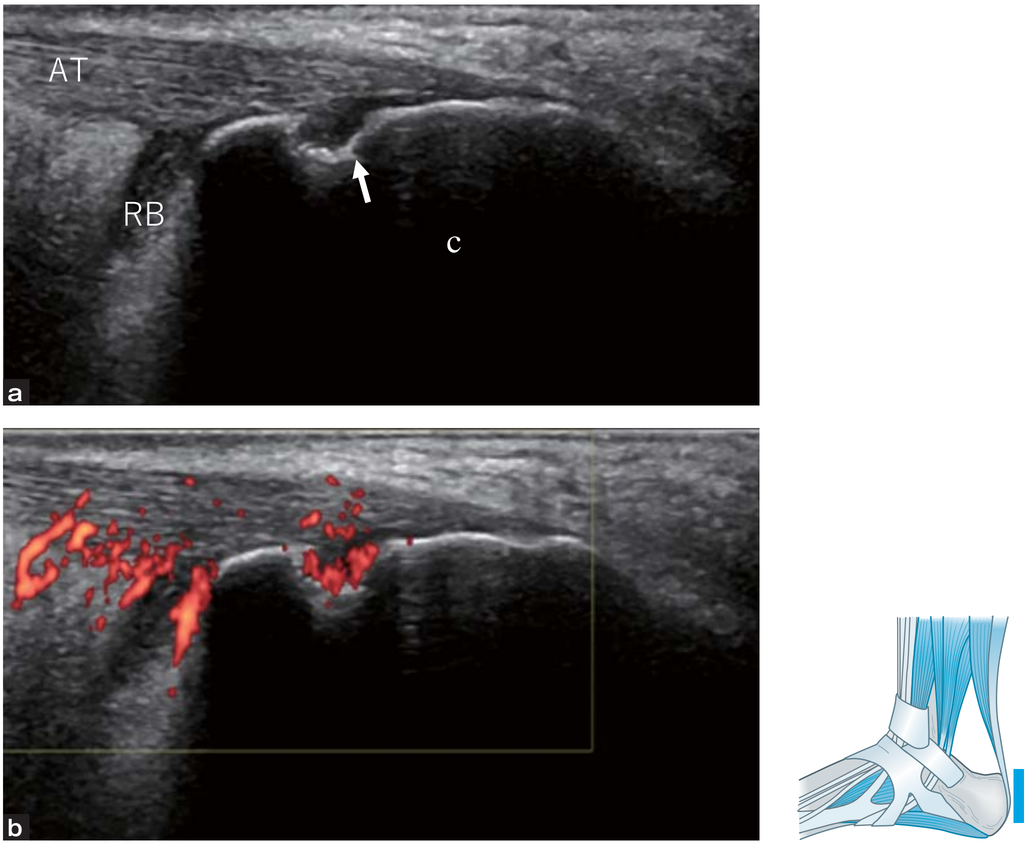


口絵 7　乾癬性紅皮症〔p.66 参照〕

口絵 8　膿疱性乾癬〔p.66 参照〕

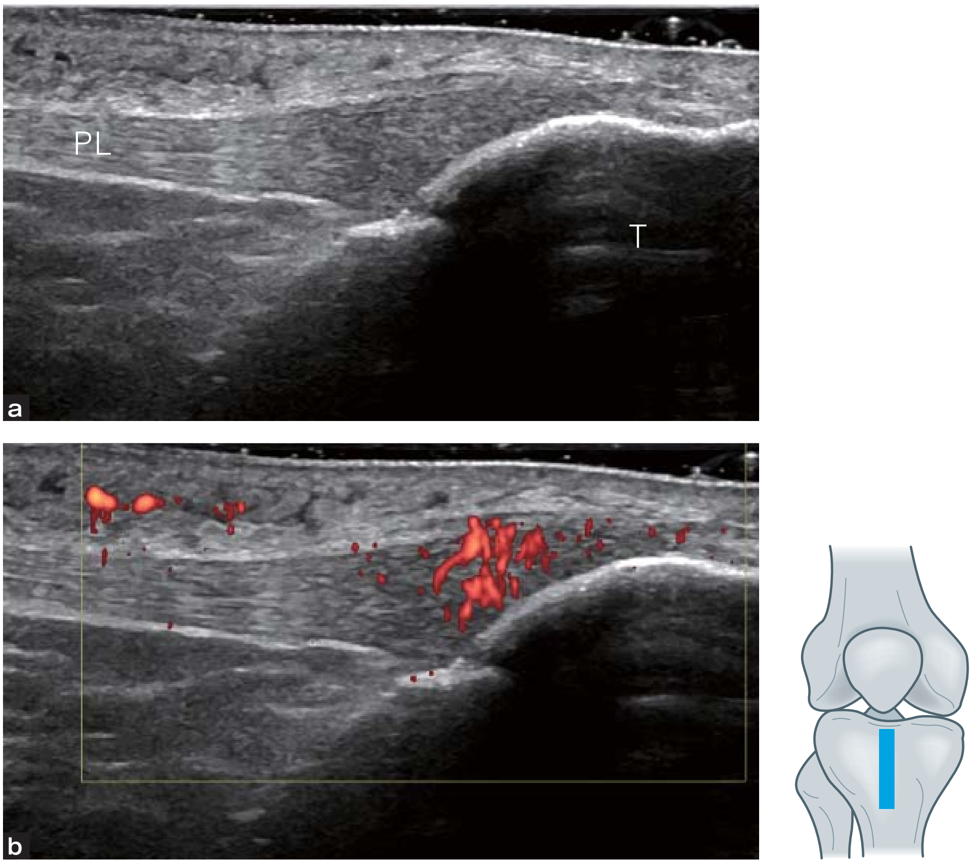
口絵 9　爪乾癬（爪母乾癬・爪床乾癬）〔p.67 参照〕

口絵 10　指趾炎〔p.69 参照〕



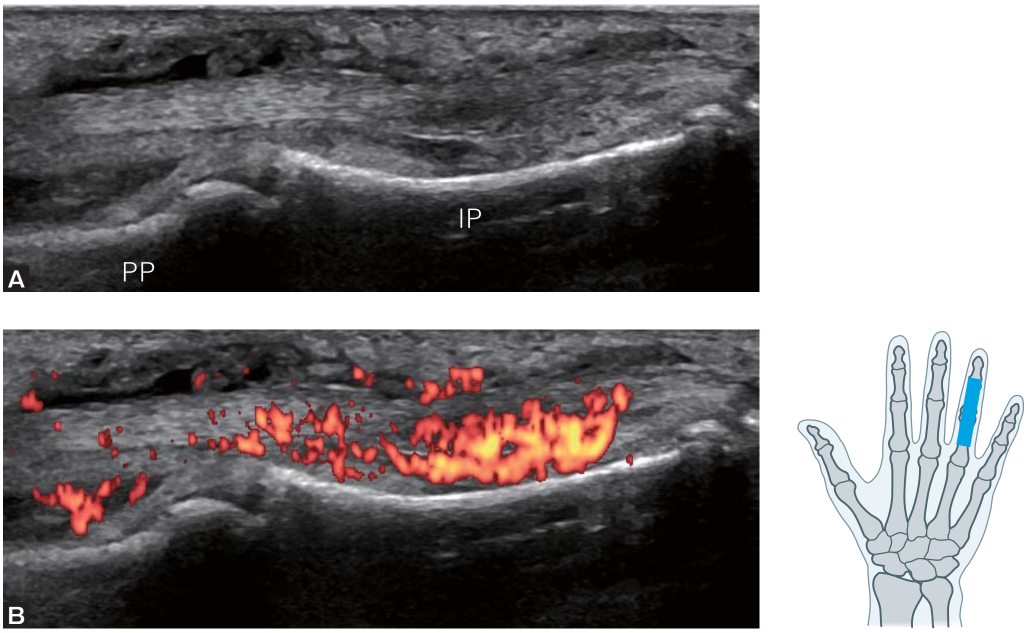
口絵 11　アキレス腱付着部のエコー所見〔p.72 参照〕

a：B モード．アキレス腱付着部にびらんを認める（白矢印）
b：パワードプラー（PD）．アキレス腱，滑液包，付着部に PD シグナルを認める
c：踵骨，AT：アキレス腱，RB：踵骨後部滑液包



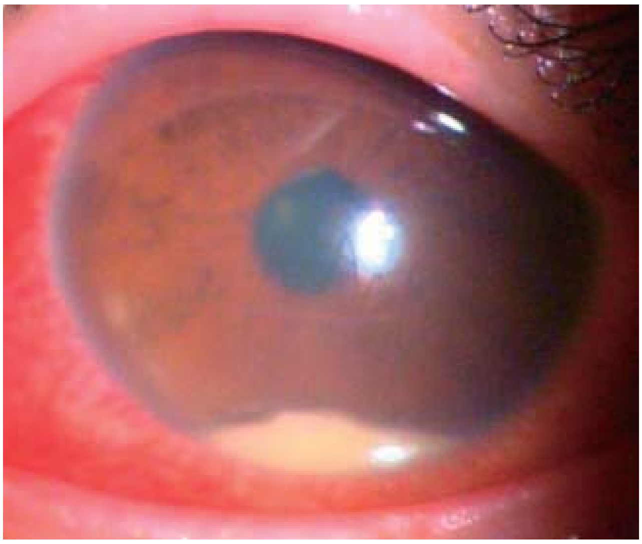
口絵 12　膝蓋靱帯付着部のエコー所見〔p.72 参照〕

a：B モード．膝蓋靱帯遠位の脛骨付着部の腫大を認める
b：パワードプラー（PD）．付着部に PD シグナルあり
PL：膝蓋靱帯，T：脛骨

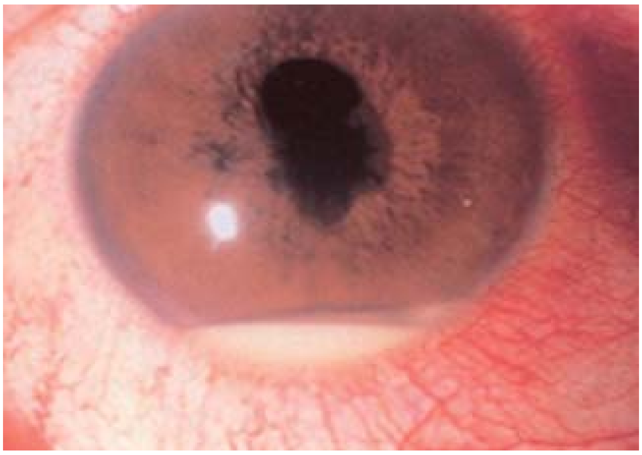


口絵 13　指趾炎（手指）のエコー所見〔p.73 参照〕

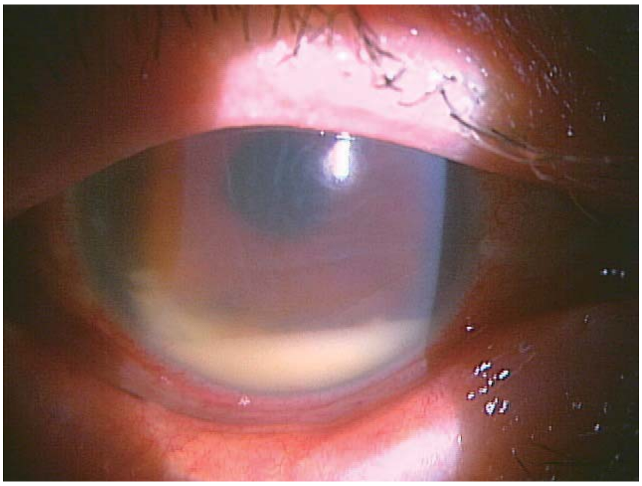
a：B モード．皮下浮腫と腱鞘滑膜の肥厚を認める
b：パワードプラー（PD）．腱鞘滑膜に PD シグナルを認める
IP：中節骨，PP：基節骨



口絵 14　**急性前部ぶどう膜炎の前眼部写真**〔p.127 参照〕
全周性の結膜毛様充血に前房蓄膿を認める．前房蓄膿は線維素から成り，その粘性により境界面が一部突出している．



口絵 15　**Behçet 病の前眼部写真**〔p.127 参照〕
Behçet 病のぶどう膜炎は漿液性であり，好中球主体の前房蓄膿はさらさらとしておりニボーを形成し体位変換で容易に移動する．



口絵 16　**真菌性眼内炎の前眼部写真**〔p.128 参照〕
口絵 14と同様に強い結膜毛様充血と前房蓄膿を認める．脊椎関節炎患者では治療により易感染性状態であることも多いため感染性ぶどう膜炎の鑑別が重要である．

執筆・協力一覧

編　集

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の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究」班

日本脊椎関節炎学会

編集委員会

研究代表者

冨田哲也

編集委員長

田村直人

編集委員（50 音順）

門野夕峰，亀田秀人，小林茂人，首藤敏秀，多田久里守，谷口義典，辻　成佳

執筆者（50 音順）

岩本直樹	長崎大学大学院医歯薬総合研究科先進予防医学共同専攻（第一内科）
大友耕太郎	慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病学
岡本奈美	大阪医科大学医学部小児科学
門野夕峰	埼玉医科大学病院整形外科・脊椎外科
亀田秀人	東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野
川上　純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学共同専攻（第一内科）
岸本暢将	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科
小林茂人	順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院
猿田雅之	東京慈恵会医科大学医学部内科学講座消化器・肝臓内科
首藤敏秀	千代田病院整形外科
竹内正樹	横浜市立大学医学部眼科学
多田久里守	順天堂大学医学部膠原病内科学講座
谷口敦夫	東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学
谷口義典	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科（第二内科）
田村直人	順天堂大学医学部膠原病内科学講座
辻　成佳	国立病院機構大阪南医療センターリウマチ・膠原病・アレルギー科
冨田哲也	大阪大学大学院医学系研究科運動器バイオマテリアル学
中島康晴	九州大学大学院医学研究院臨床医学部門外科学講座整形外科学分野
中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
松原優里	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
松本美富士	桑名市総合医療センター膠原病リウマチ内科
森　雅亮	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座
森田明理	名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚学
山村昌弘	岡山済生会総合病院内科リウマチ・膠原病センター

協力学会

日本リウマチ学会／日本整形外科学会／日本小児リウマチ学会

協　力

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「ベーチェット病に関する調査研究」班（研究代表者：水木信久）
厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（研究代表者：鈴木康夫）

CONTENTS

脊椎関節炎診療の手引き

略語一覧

略　語	欧　文	和　文
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
AS	ankylosing spondylitis	強直性脊椎炎
ASAS	assessment of spondyloarthritis international society	国際脊椎関節炎評価会
ASDAS	ankylosing spondylitis disease activity score	－
axSpA	axial spondyloarthritis	体軸性脊椎関節炎
BASDAI	Bath ankylosing spondylitis disease activity index	－
BASFI	Bath ankylosing spondylitis functional index	－
BASMI	Bath ankylosing spondylitis metrology index	－
CASPAR	classification criteria for psoriatic arthritis	－
DISH	diffuse idiopathic skeletal hyperostosis	びまん性特発性骨増殖症
DMARDs	disease–modifying anti-rheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
ESR	erythrocyte sedimentation rate	赤血球沈降速度
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group	-
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FM	fibromyalgia	線維筋痛症
IBD	inflammatory bowel diseases	炎症性腸疾患
ILAR	International League of Associations for Rheumatology	国際リウマチ学会
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JIA	juvenile idiopathic arthritis	若年性特発性関節炎
LEI	Leeds enthesitis index	－
MASES	Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score	－
MEI	Mander/Newcastle enthesitis index	－
mSASSS	modified stoke ankylosing spondylitis score	－
MTX	methotrexate	メトトレキサート
nr-axSpA	non-radiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
NSAIDs	non-steroidal anti inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PsA	psoriatic arthritis	乾癬性関節炎
pSpA	peripheral spondyloarthritis	末梢性脊椎関節炎
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
r-axSpA	radiographic axial spondyloarthritis	X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎
ReA	reactive arthritis	反応性関節炎
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
SASP	salazosulfapyridine	サラゾスルファピリジン
SNSA	seronegative spondyloarthropathies	血清反応陰性脊椎関節症
SpA	spondyloarthritis	脊椎関節炎
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	－
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
uSpA	undifferentiated spondyloarthritis	分類不能脊椎関節炎

A 総論

1 脊椎関節炎の歴史・概念

1 歴史

(1) 強直性脊椎炎および脊椎関節炎

紀元2世紀にGalen(ギリシャ)が関節リウマチ(RA)と鑑別して強直性脊椎炎(AS)を報告したとされている. 1691年にはConner(アイルランド)が脊椎・仙腸関節の骨病変に関する詳細な報告をし, 1824年Wenzel(ドイツ)が, ASとびまん性特発性骨増殖症(DISH)との解剖学的な鑑別を報告した. 1850年にBrodie(イギリス)が虹彩炎を伴った活動性のASの症例報告を行い, 19世紀になってStrumpell(1884年, ドイツ), Marie(1898年, フランス), Bekhterev(1893年, ロシア)の3名の神経学者がASの臨床所見に関する報告を行った[1]. 欧州では現在でもASの一般名として「Bechterew病」の呼称を使用している地域が存在する[2]. X線撮影は1895年に発表されたが, 1930年以降になってはじめてX線上の仙腸関節の病変がASにおいて重要であることが認識された.

米国ではASは, 乾癬性関節炎(PsA), 反応性関節炎(ReA), 炎症性腸疾患(IBD)に伴う脊椎関節炎(SpA)も含めて, RAの亜型(rheumatoid variantsまたはrheumatoid spondylitis)と考えられていた. 1963年の米国リウマチ学会(American Rheumatism Association : ARA)ではじめて"ankylosing spondylitis"の名称が提唱された. 1974年Mollら(イギリス)によって"spondyloarthritis(SpA)"の概念が提唱され,「血清反応陰性脊椎関節症(SNSA)」の名称が使用されるようになった.

当初は, Mollらの分類では, 臨床上の特徴からBehçet病, Whipple病もSpAに分類されていた. しかし, HLA-B27との関連性が1973年にSchlosstein(米国), Brewerton(イギリス)によって発表された. HLA-B27との関連性がないBehçet病, Whipple病はSpAから除外された.

SpAにおけるHLA-B27の意義を理解する上で重要な記載がある. 当初の研究では, 白人の健常者でのHLA-B27の保有者は8%で, ASではHLA-B27の保有者が90〜95%であった. IBDの症例では, 全体ではHLA-B27の保有率に健常者との差異はなかった. しかし, 体軸関節炎を有するIBDの症例では, HLA-B27を75%保有し, また, 末梢関節炎を有するPsAでは健常者とHLA-B27保有に差異は認めないが, 体軸病変を有するPsAでは同保有率が45%であったと報告されている[1].

(2) その他の脊椎関節炎

1830年にLyonsによって現在のReAやPsAが報告されたと考えられている.

Reiter症候群は, 1916年Reiter(ドイツ)によって報告された, 赤痢罹患後に起こった①無菌性関節炎, ②尿道炎, ③結膜炎, の3徴を有する症例に起因する. しかし, Reiterの報告の以前にも同様な報告があること, Reiterがナチスでの戦争犯罪に問われたことなどから,「反応性関節炎(ReA)」の名称が使用されるようになった[3].

乾癬と関節炎の合併の報告は1818年Ailbert(フランス)より発表された. 1956年Wright(イギリス)によってPsAの概念が報告され[4] 1974年にはBrewerton(イギリス)らによりHLA-B27との関連性が報告された[5].

IBDと関節炎の報告は1850年代から認められる. IBDとASの合併は1950年代から報告されており[6], 1974年にはMorris(米国)らによってHLA-B27との関連性が報告された[7].

2 概念

(1) 分類

SpAは, さまざまな疾患から構成される疾患全体のグループ名(総称), 分類名であり, 個々の疾患の診断名ではない. これは"spondyloarthropathies", "spondyloarthritides"など複数形の表現が使用されされてきたことから理解できる. 疾患の分類法の変化によって, SpAに含まれる疾患も多少の変化がある(表1)[8].

表 1　脊椎関節炎の分類

- 強直性脊椎炎（AS）
- X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）
- 乾癬性関節炎または乾癬を伴う脊椎関節炎（SpA associated with psoriasis or PsA）
- 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（SpA associated with Crohn's disease and ulcerative colitis）
- 反応性関節炎（ReA）
- 分類不能脊椎関節炎（uSpA）
- 若年発症の脊椎関節炎（juvenile-onset SpA）

〔Yu DT, et al.：Overview of the clinical manifestations and classification of spondyloarthritis. UpToDate, 2018. より一部改変（2019 年 10 月 30 日参照）〕

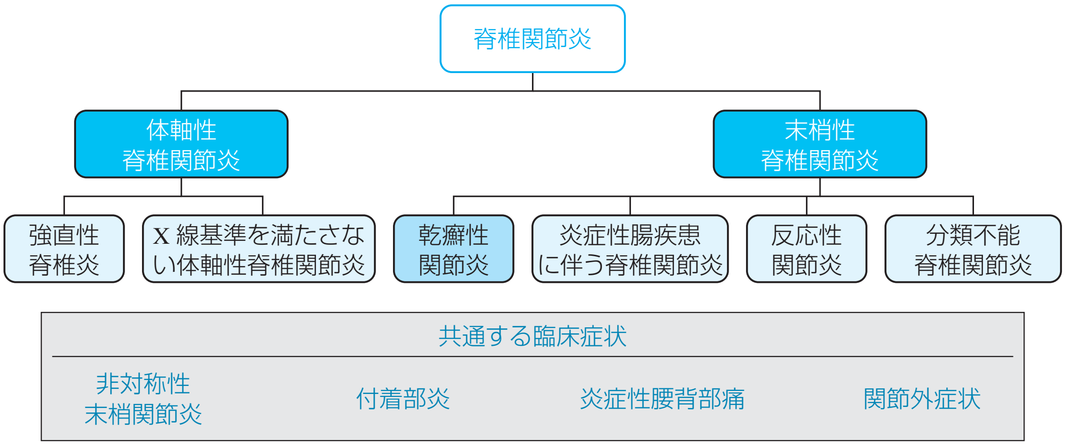


図　脊椎関節炎に含まれる疾患と特徴

（Han C, et al.：Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006；**33**：2167–2172. および Erbil J, et al.：Nonradiographic axial spondyloarthritis background and confounding factors of this new terminology：an appraisal. Clin Rheumatol 2015；**34**：407–411. および Zeidler H, et al.：The Assessment in Spondyloarthritis International Society（ASAS）classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general：the spondyloarthritis concept in progress. Ann Rheum Dis 2011；**70**：1–3. より一部改変）

表 2　関節リウマチとの鑑別のための特徴

- 末梢関節炎：下肢に，非対称性であることが多い．
- X 線上，仙腸関節炎を有する傾向があり，上行して脊椎炎になる．
- 血清のリウマトイド因子は陰性である．
- RA で認められる皮下結節やその他の関節外病変は認めない．
- 各疾患間に共通な関節外症状を認める（例；前部ぶどう膜炎，虹彩炎，乾癬など）．
- 明らかな家族内発症がある．
- HLA-B27 との関連性がある．

罹患する関節炎の分布の特徴から分類された国際脊椎関節炎評価会（ASAS）の分類基準（2009 年）[9]から，①仙腸関節と脊椎に関節炎が存在する体軸性脊椎関節炎（axSpA），②末梢関節に有意な関節炎が存在する末梢性脊椎関節炎（pSpA），に大別される（図）[10)11)12)]．

表 3　脊椎関節炎の各疾患に共通した特徴

- 体軸関節炎を伴う（その症状は炎症性腰背部痛）
- 末梢関節炎を伴う（下肢を中心に，非対称性，4 か所以下の関節炎）
- 付着部炎を伴う
- 指趾炎を伴う
- 家族内発症が認められ，HLA-B27 との関連性がある
- 乾癬，炎症性腸疾患，前部ぶどう膜炎などの関節外症状を認める．

uSpA や nr-axSpA はいずれも定義は存在するが国際的に確立された分類基準は存在しない．

（2）特徴

古くは RA との鑑別のため表 2 のように特徴が記載されていた[13)]．

最近ではSpAの各疾患に共通した特徴の記載になる（表3）.

文　献

1）Baker S, et al.：Introduction to the unifying concepts of spondyloarthropathy, including historical aspects of disease. Wiseman MH, et al.(eds.)：Ankylosing spondylitis and spondyloarthropathies. Mosby, 2006.

2）Q. 2. 昔からある病気なのですか？　強直性脊椎炎 療養の手引き．日本AS友の会ホームページ，http://www5b.biglobe.ne.jp/~asweb/QandA/tebiki/tebiki1.html#Q2

3）Panush RS, et al.："Retraction of the suggestion to use the term" Reiter's syndrome "sixty-five years later：the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation". Arthritis and Rheumatism. 2007；**56**：693-694.

4）Wright V：Psoriasia and arthritis. Ann Rheum Dis 1956；**15**：348.

5）Brewerton DA, et al.：HLA-B27 and arthropaties associated with ulcerative colitis and psoriasis. Lancet 1974；**1**：956-957.

6）Wright V, et al.：The arthritis of ulcerative colitis. Br Med J 1965；**2**：670-675.

7）Morris RI, et al.：HL-A-W27—A useful discriminator in the arthropathies of inflammatory bowel disease. N Engl J Med 1974；**290**：1117-1119.

8）Yu DT, et al.：Overview of the clinical manifestations and classification of spondyloarthritis. UpToDate, 2108.

9）Rudwaleit M, et al.："The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection". Ann Rheum Dis 2009；**68**：777-783.

10）Han C, et al.：Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006；**33**：2167-2172.

11）Erbil J, et al.：Nonradiographic axial spondyloarthritis background and confounding factors of this new terminology：an appraisal. Clin Rheumatol 2015；**34**：407-411.

12）Zeidler H, et al.：The Assessment in Spondyloarthritis International Society（ASAS）classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general：the spondyloarthritis concept in progress. Ann Rheum Dis 2011；**70**：1-3.

13）van der Linden S, et al.：Ankylosing spondylitis, Spondyloarthropathies. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th ed. Elsevier Saunders, 2005；1125-1141.

1 分類基準

1 診断と分類の相違

個々の症例を診断する際には，古くは疾患の理解・診断を目的とした診断基準が存在した（ARA による 1958 年の RA の診断基準など）．しかし，リウマチ性疾患の多くは，糖尿病の HbA1c のような診断のための精度の高い指標（gold standard）が存在しないことが多いため，診断基準に合致しない症例も数多く存在することが明らかになり，画一的な診断基準では規定できなくなった．このため疾患の診断は臨床医の判断に任せられるようになり，新たな診断基準は作成されなくなった[1)]．

分類基準とは，研究目的のために臨床医が診断した症例のなかから研究〔疫学調査，臨床研究，臨床試験（治験）など〕に使用するために，典型的な症例を抽出する必要があり[2)]，このための定義が分類基準である．分類基準は，個々の症例の診断をするためのものではない．診断と分類の相違を混同することなく，正しく理解する必要があることが指摘されている（図 1，表 1）[1)3)～6)]．

個々の症例の診断の際には，以下のことに留意する必要がある．

①成書に記載されている様々な徴候を広く，正しく理解すること．既存の分類基準はその基準の定義を十分に理解し，診断の参考にする．しかし，分類基準のチェックリストにそのまま当てはめて診断をすれば，誤診や過剰診断に繋がることを理解すること[3)～7)]．大きな理由は，分類基準には鑑別・除外診断がないためである．

②特に正しく理解した鑑別・除外診断を行うことが重要である．

③経験のある医師と詳細な症例の検討を行うことも大切である．

④最も適切と考えられる暫定的診断（working diagnosis）のもとに検査・治療を進め，経時的観察などの過程を経たうえで，診断する．AS では発症から診断まで数年を要することが知られている．診断には時間を要することが多い．このことは患者や家族によく話す必要がある．

⑤臨床徴候を再確認し，薬剤の有効性を評価して，診断の検証・再検討が必ず必要である．

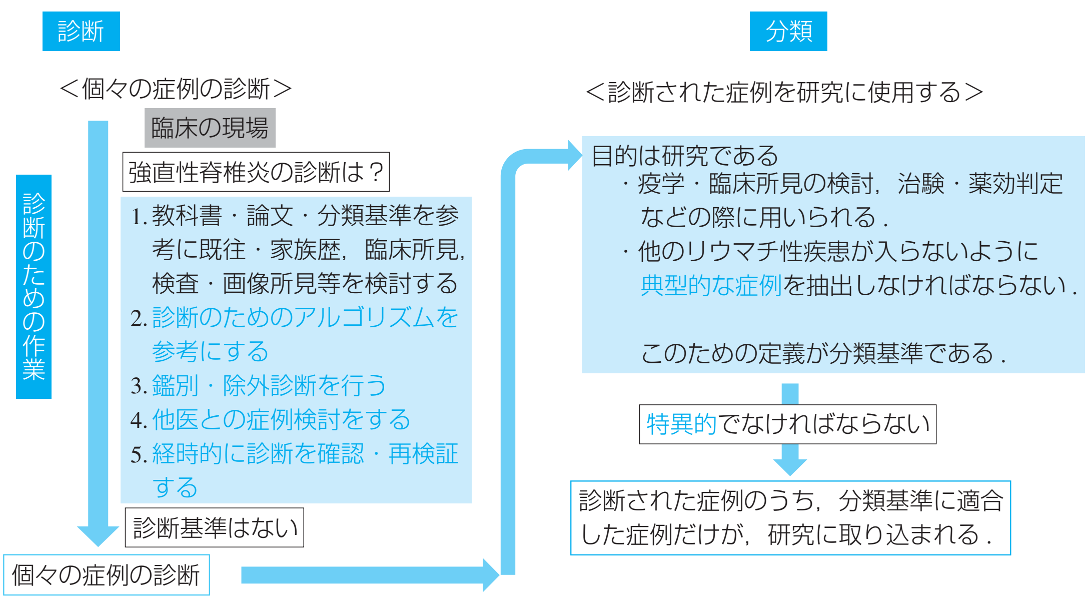


図 1　診断と分類の相違

〔小林茂人：強直性脊椎炎．今日の臨床サポート，2018．http://clinicalsup.jp/contentlist/424.html より一部改変（参照 2019/12/02）〕

表 1　診断基準と分類基準の相違

診断基準	分類基準
個々の症例の「診断の補助のため」に用いられる	すでに診断がされている症例に対して，臨床研究・治験などの「研究のため」に用いられる
個々の症例を対象とする	症例の集団を対象とする
様々な異なる特徴や重症度など多様性を持つ症例を広く反映する必要がある	研究間，地域間での比較ができるように，均一な集団を定義する必要がある．典型的な症例を抽出するため，分類基準に当てはまらない症例も存在する
高い感度が求められる（さまざまな症例を診断する必要がある）	高い特異度が求められる（誤診症例を除外する必要がある）
疾患の有病率などが異なるため，1 つの基準を異なる地域や人種では使用できない	1 つの基準を異なる地域，人種，民族間で使用できる
診断の信頼性について柔軟性がある（確実例，疑診例など）	基準を満たすか，満たさないかのどちらか
診断のための gold standard（例えば痛風における尿酸結晶）がある疾患で作成可能であるが，ない場合には作成困難である．	Gold standard があってもなくても作成できる
除外・鑑別疾患が附記される	除外・鑑別疾患の記載はない
複数な多段階的プロセスによって，時間をかけて診断が決定されるため，1 つの基準では診断することは難しい	1 つの基準で分類することができる

注意 1：診断基準と分類基準の相違に関する論文は混同して記載されているものもあるので注意が必要である．古くは 1987 年の ARA による RA の基準から分類基準に変わった．2014 年に ASAS の分類基準（2009 年）が診断のために使用されていることに対する注意点が報告された．分類基準と診断基準の相違を正しく理解し，言葉を使い分ける必要がある．

注意 2：Gold standard が存在しない多くの疾患では，感度と特異度の関係は，感度が高ければ，特異度が下がる，またはその逆の結果になる．理想的には感度・特異度ともに 100% に近い分類基準の作成が求められるが，分類基準の目的によって感度・特異度の数値は異なった結果になる．

（Aggrawal R, et al.：Distinctions between diagnostic and classification criteria. Arthritis Care Res（Hoboken）2015；**67**：891–897. および June RR, et al.：The Use asnd Abuse of diagnostic/classification critria. Best Pract Clin Rheumatol 2014；**28**：921–932. および Rudwaleit M, et al：The challenge of diagnostis and classification in early ankylosing spondylitis：do we need new criteria? Arthritis Rheum 2005；**52**：1000–1008. をもとに作成）

2　厚生労働省指定難病の強直性脊椎炎の診断基準

わが国では厚生労働省の多くの指定難病に対して診断基準が古くから使用されてきた．稀少難治性疾患の理解，診断の手助けの目的のほか，典型的な症例を抽出して，疫学や臨床研究，医療費給付を行う目的がある．

2015 年に厚生労働省の指定難病に AS が承認された[8]．厚生労働省の AS の診断基準を表 2 に示す．重症度基準を満足すれば，医療費給付が受けられる．いわゆる “classical AS” が対象疾患である．つまり，乾癬や IBD などに伴う axSpA や X 線基準を満たさない axSpA（nr-axSpA）は含まれない[9]．

3　強直性脊椎炎の分類基準（Rome 基準，New York 基準，改訂 New York 基準）

改訂 New York（NY）基準（表 3）[9]が有名である．診断基準と記載されていたが，分類基準として理解されている．Rome 基準と NY 基準は参考資料 1（p. 136）に掲載した．

4　脊椎関節炎の分類基準（ESSG，Amor，ASAS）

改訂 NY 基準では典型例や進行症例が適合する．これに対して，早期の症例，分類不能脊椎関節炎（uSpA）を取り込むことを目的にして ESSG（European Spondyloarthropathy Study Group），また，Amor（フランス）による SpA の分類基準が提唱された（図 2，表 4）[10),11]．

表 2　強直性脊椎炎の診断基準（厚生労働省）

＜診断基準＞
鑑別診断を除外した確実例（definite）を対象とする．
1．臨床症状
　a）腰背部の疼痛，こわばり（3 か月以上持続．運動により改善し，安静により改善しない）
　b）腰椎可動域制限（Schober 試験で 5 cm 以下）
　c）胸郭拡張制限（第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm 以下）
2．X 線所見（仙腸関節）（仙腸関節の斜位像も撮影して確認することが望ましい）
　両側の 2 度以上の仙腸関節炎，あるいは片側の 3 度以上の仙腸関節炎所見
　　0 度：正常
　　1 度：疑い（骨縁の不鮮明化）
　　2 度：軽度（小さな限局性の骨びらん，硬化，関節裂隙は正常）
　　3 度：明らかな変化（骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大，狭小化または部分的な強直）
　　4 度：関節裂隙全体の強直
＜診断のカテゴリー＞
Definite
　臨床症状の a），b），c）のうちの 1 項目以上＋X 線所見（仙腸関節）
Possible
　a）臨床症状 3 項目
　b）臨床症状なし＋X 線所見（仙腸関節）
＜鑑別診断＞
・強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎（乾癬性関節炎，反応性関節炎，炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎，分類不能型脊椎関節炎など）
・SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎
・関節リウマチ
・リウマチ性多発筋痛症
・びまん性特発性骨増殖症（DISH）
・硬化性腸骨骨炎
・変形性脊椎症・変形性仙腸関節症
・その他（化膿性疾患，悪性腫瘍など）

（van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.より一部改変）

表 3　強直性脊椎炎の改訂 New York 基準（1984 年）

1	臨床基準： ・運動によって改善するが，安静では改善しない，3 か月以上持続する腰痛およびこわばり ・矢状面および前頭面の両方における，腰椎の可動域制限 ・年齢および性別に応じた正常値と比較した，胸郭拡張制限
2	X 線検査基準： 仙腸関節炎（Grade2 以上で両側性または Grade3～4 で片側性）

X 線検査基準＋臨床基準の 1 項目以上を伴っていれば，強直性脊椎炎と診断確定する
（van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.）

（1）ASAS による体軸性脊椎関節炎の分類基準

国際脊椎関節炎評価学会（ASAS）によって，axSpA の分類基準（2009 年）が提唱された（図 5）[12]．この分類基準を詳細に理解するには各基準の定義を正しく知る必要がある[13]．各基準の定義を参考資料 2～5（p. 136）に掲載したので，参照されたい．

当初，この分類基準は，国内外にて診断基準と混同して理解されていた．前述のように，個々の症例に対してはリウマチ医が診断する．その後その症例が臨床研究や生物学的製剤の治験などに組み込まれる際に，この ASAS の分類基準を使用することが正しい筋道である．これに対して，この分類基準の項目に当てはめ

て，診断を行うと誤診に繋がる[3]．鑑別・除外診断の作業が行われないことにも起因する．問題となった注意点を**表 5** に記載した．

炎症性腰背部痛	または	滑膜炎 ・非対称性　または ・主に下肢に認められる

上記に加え，以下の項目のうち 1 つが認められる：

- 付着部炎（踵骨）
- 家族歴あり
- 乾癬
- Crohn 病，潰瘍性大腸炎
- 関節炎の発症前 1 か月以内の尿道炎／子宮頸炎または下痢
- 殿部痛（右および左殿部で交互に生じる）
- 仙腸関節炎

図 2　ESSG 分類基準

（Dougados M, et al.：The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991；**34**：1218–1227.）

（2）ASAS による末梢性脊椎関節炎の分類基準

ASAS による pSpA の分類基準が，2011 年に発表された（**図 4**）[14]．注意すべきことは，①「先行する感染症」は，ReA に関する泌尿器・消化管感染症を意味する．気管支炎や膀胱炎などの単なる感染症ではない，②「関節炎」は，axSpA の基準と異なり「滑膜炎」の記載はないが，単なる「関節の痛み」ではない，③付着部炎は，axSpA の基準と異なり，「踵」に限定されていない，である．各基準の定義を**参考資料 6〜9**（p.138）に掲載した．

（3）ASAS 基準の考え方

ASAS 基準の「axSpA」と「pSpA」の名称は，原則的には，個々の症例の疾患名ではなく，学問上の包括した分類名である〔「脊椎関節炎の歴史・概念」**図**（p.3）参照〕．基礎疾患の有無から SpA の各疾患に関して考えると，AS，nr–axSpA，ReA は “primary” や “idiopathic” に分類され，PsA，IBD に伴う SpA は基礎疾患を有するため，“secondary” の範疇に理解される．ReA では発症の原因となる微生物感染症が存在するが，これは

表 4　脊椎関節炎の Amor 分類基準

	スコア
A. 臨床症状 / 既往	
1. 夜間の疼痛（脊椎）または朝のこわばり	1
2. 非対称性の少関節炎	2
3. 殿部痛（左右は問わない） または 交互に生じる殿部痛	1 2
4. ソーセージ様の指または足趾（指趾炎）	2
5. 腱付着部炎（踵骨）	2
6. ぶどう膜炎	2
7. 関節炎の発症前 1 か月以内の尿道炎 / 子宮頸炎	1
8. 関節炎の発症前 1 か月以内の下痢	1
9. 乾癬，亀頭炎，炎症性腸疾患	2
B. X 線	
10. 仙腸関節炎（グレード 2 で両側性またはグレード 3 で片側性）	3
C. 遺伝的背景	
11. HLA-B27 陽性または AS，ReA，ぶどう膜炎，乾癬，または炎症性腸疾患の家族歴あり	2
D. NSAID に対する良好な反応	
12. NSAID に対して 48 時間以内に良好な反応を示す，または NSAID の中止後 48 時間以内に再発する	2

診断には 6 点以上が必要

（Amor B, et al.：Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990；**57**：85–89.）

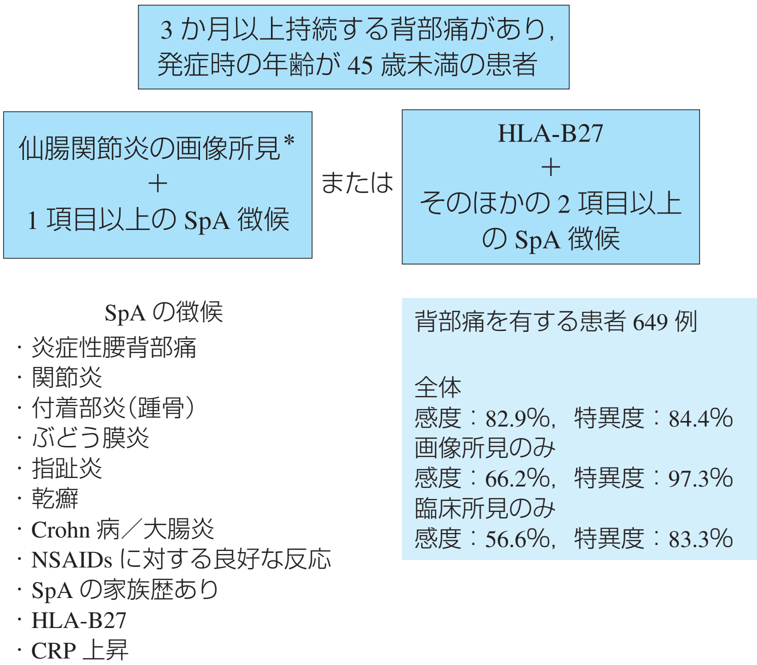


図 3　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準

*：仙腸関節炎の画像所見とは，①SpA に関連する仙腸関節炎を強く示唆する MRI 上の活動性（急性）の炎症，もしくは②改訂 NY 基準に基づいて確定した X 線検査陽性仙腸関節炎

（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

基礎疾患ではない．臨床上，axSpA（おもに AS と nr-axSpA を含む）の名称は広く使用されるようになった．一方，「pSpA」の範疇に分類される疾患は，基礎疾患に則した診断・治療・医療連携が重要であるために，臨床の現場では本来の診断名を使用することが適確である．包括的な分類名である「pSpA」を個々の症例の診断名として適用することは正しくない．診断がつかない症例では，「pSpA（PsA 疑い）」などの暫定診断（working diagnosis）を記載する．

5　乾癬性関節炎の分類基準

PsA の分類基準として，GRAPPA（Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis）によって発表された CASPAR 基準（2006 年）（表 6）[15]である．

6　反応性関節炎の分類基準

「1996 年国際反応性関節炎ワークショップ」にて診断基準が提唱された（表 7）[16]．診断基準と表記されているが，分類基準と考えてよい．

memo

「内科医は個々の症例を診断基準に当てはめることに終始して，診断が終わったら病気を診ない．つまり，Outcome を診ない」（七川歓次先生の言葉から）．膠原病・リウマチ性疾患では病態が経時的に変化して，診断が変わることも少なくない．このために注意する必要がある．axSpA では，徴候の発現に時間がかかることが少なくない．このため，暫定診断（working diagnosis）にて症例を経時的に診察することが重要である．

表 5　ASAS による体軸性脊椎関節炎の分類基準[*1]の注意点

1．本基準の重要な注意点
本基準は分類基準のため，記載されたチェックリストに合わせるだけで，個々の症例を診断することは誤りである[*2,*3]．
2．各項目に関する注意点
①関節炎は「医師によって確認された現在または過去の滑膜炎」と定義されている．単なる関節痛ではない．
②付着部炎は「踵の付着部炎で，アキレス腱または足底筋膜の付着部の圧痛や自発痛が現在存在する，または過去に存在していた」が定義である．
③NSAIDs の効果とは通常量の内服によって，24～48 時間に腰背部痛が改善または消失することである．改善するのは末梢関節痛でなく，腰背部痛である．
④CRP の上昇は，基準値を超える数値である．ただし，ほかの CRP 上昇となる原因を必ず除外する（炎症性腸疾患では腸疾患の活動性とともに CRP が上昇するため除外する）．
⑤MRI の骨髄浮腫は約 30% 非特異的に検出されることが報告されているので注意する．
⑥各項目の定義をよく検討することが重要であり，安易に当てはめてはならない．

わが国の AS 患者のこれまでの報告では，HLA-B27 保有率は 45～90% と一般人口の陽性率と比べ有意に高い

*1：van der Heijide D, et al.：2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2011；**70**：905-908.
*2：Deodhar A, et al.：The concept of axial spondyloarthritis：joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. Arthritis Rheumatol 2014；**66**：2649-2656.
*3：van der Heijde, et al.：2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；**76**：978-991.

関節炎 または 付着部炎 または 指趾炎

＋

1 項目以上の SpA 徴候
・ぶどう膜炎
・乾癬
・Crohn 病／大腸炎
・先行する感染症
・HLA-B27
・画像上の仙腸関節炎

または

そのほかの 2 項目以上の SpA 徴候
・関節炎
・付着部炎
・指趾炎
・炎症性腰背部痛（既往）
・SpA の家族歴あり

感度：77.8%，特異度：82.2%；266 例

図 4　末梢性脊椎関節炎の ASAS 分類基準
関節炎：通常では，主に下肢および/または非対称の関節炎，腱付着部炎：臨床的評価による，指趾炎：臨床的評価による
（Rudwaleit M, et al.：The Assessment of Spondylo Arthritis International Society classification oriteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25-31.）

表 6　CASPAR 分類基準

		点数
1	乾癬の証拠 現存する乾癬 乾癬の既往歴 乾癬の家族歴	2 または 1 または 1
2	乾癬性爪ジストロフィー 爪甲点状凹窩，爪甲離床症，過角化	1
3	リウマトイド因子の検査結果が陰性	1
4	指趾炎 現存する指全体の腫脹 指趾炎の既往歴	1 または 1
5	関節近傍部の骨 新生の画像所見 手／足の単純 X 線写真上の関節縁近傍における境界不明瞭な骨形成	1

PsA の CASPAR 基準を満たすためには，患者が炎症性関節疾患（関節，脊椎，または付着部）を有しており，これらのカテゴリーに基づくスコアが 3 点以上 でなければならない

CASPAR：classification criteria for psoriatic arthritis（Taylor W, et al.：Classification criteria for psoriatic arthritis：development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006；**54**：2665–2673.）

表 7　反応性関節炎の診断基準（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，少数関節炎（oligoarthritis） 2. 感染症の既往 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． 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． 除外項目 ・明らかな仙腸関節炎，細菌性関節炎，結晶誘発性関節炎，Lyme 病，レンサ球菌による反応性関節炎を除く．

反応性関節炎の診断には，HLA-B27 保有であることは必要ない．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）の存在や典型的な仙腸関節炎の臨床症状（炎症性腰痛，殿部痛，enthesitis，虹彩炎）の存在は必ずしも必要はないが，これらが存在する場合には記載する必要がある．

（Sieper J, et al.：Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23–26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. Ann Rheum Dis 1996；**55**：564–584.）

文　献

1）Aggrawal R, et al.：Distinctions between diagnostic and classification criteria. Arthritis Care Res（Hoboken）2015；**67**：891–897.

2）小林茂人，ほか：アメリカリウマチ学会による慢性関節リウマチの診断（分類）のための改訂基準（1987 年）についての検討．リウマチ 1989；**29**：97–104.

3）Deodhar A, et al.：The concept of axial spondyloarthritis：joint statement of the spondyloarthritis research and treatment network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to the US Food and Drug Administration's comments and concerns. Arthritis Rheumatol 2014；**66**：2649–2656

4）小林茂人：強直性脊椎炎．今日の臨床サポート，2018. http://clinicalsup.jp/contentlist/424.html（2019 年 12 月 6 日参照）

5）June RR, et al.：The Use asnd Abuse of diagnostic/classification critria. Best Pract Clin Rheumatol 2014；**28**：921–932.

6）Rudwaleit M, et al：The challenge of diagnostis and classification in early ankylosing spondylitis：do we need new criteria? Arthritis Rheum 2005；**52**：1000–1008.

7）Raychaudhuri S, et al.：The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun 2013；**48–49**：128–133.

8）強直性脊椎炎（指定難病 271）．難病情報センター，http://www.nanbyou.or.jp/entry/4847

9）van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.
10）Dougados M, et al.：The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991；**34**：1218–1227.
11）Amor B, et al.：Criteria of the classification of spondylarthropathies. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990；**57**：85–89.
12）Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.
13）Yu DT, et al.：Diagnosis and differential diagnosis of axial spondyloarthritis（ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis） in adults. UpToDate®, https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-axial-spondyloarthritis-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-in-adults（2019/07/25 アクセス）
14）Rudwaleit M, et al.：The Assessment of Spondylo Arthritis International Society classification oriteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25–31.
15）Taylor W, et al.：Classification criteria for psoriatic arthritis：development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006；**54**：2665–2673.
16）Sieper J, et al.：Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23–26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. Ann Rheum Dis 1996；**55**：564–584.

Column

“診断基準” と “分類基準”

～なぜ分類基準にそって，そのまま診断してはいけないのか？～

なぜ，“ 診断基準 ” と “ 分類基準 ” があるのか？　どちらでも “ 診断 ” につながるのであればどちらを用いて判断してもよいのでは？と思われてはいないだろうか．私達は毎日，患者さんの様々な症状・訴えから “ 診断 “ と “ 治療 ” を行っており，その “ 診断 ” には「確実にそうだ」と判断している場合と「おそらくそうだ」と考えながら治療を行っている場合がある．診断基準は個々の患者を診断するための基準であるが，診断のための明らかな基準が存在し，確実？（何事にも 100％はないため「？」を添えている）に診断が行える疾患と，そうでない疾患が存在することをまず理解する必要がある．

C 型肝炎の “診断” は HCV（hepatitis C virus）抗体価および HCV のコア抗原，HCV-RNA の 3 つの検査法を組み合わせることで最終診断がなされる．現在市販されている HCV 抗体検査試薬の偽陰性反応はほぼ 0％といわれており，HCV 検査陽性イコール HCV 感染と診断することが可能となる．このように陽性／陰性が明らかになる感度が著しく高い検査が存在する場合は，“ 診断基準 ” を満たせば “ 確実な診断 ” を行うことが可能となる．

一方，SpA を含めたリウマチ性疾患の多くは画一的ではなく，このような明確な基準がないため “ 診断基準 ” を作成することができない．これらの疾患では “分類基準 ” が定義されている．“ 分類基準 ” とは，臨床研究を行う場合に，すでに診断された疾患のなかから，その典型的な症例を抽出するための基準であり（p.5，**図 1** 参照），そのために特異度が高くなるように項目が設定されている．また，“ 分類基準 ” はその疾患について十分な知識を有し，鑑別診断やピットフォールをよく理解したエキスパートが用いることを想定して作られている．したがって，“ 分類基準 ” をそのまま診断に用いると，誤った診断を導く可能性がある．例えば，☒
ASAS，axSpA の分類基準について，“ 分類基準のみでの診断 ” では，“3 か月の腰痛・MRI 仙腸関節部の炎症像・SpA 徴候の 1 つ（CRP 高値）” から，化膿性仙腸関節炎を SpA と誤診する可能性がある．

診断基準がない疾患を診断するにあたっては，分類基準は臨床研究のための基準であることを理解したうえで診断の参考とし，個々の症例の “ 診断 ” においては，最新の医学情報を駆使して繰り返し鑑別疾患を除外することや，カンファレンスで実臨床からの経験を出し合い，多くの眼で検討するなど「完全ではない診断」の可能性を謙虚に補完することが大切である．

B 体軸性脊椎関節炎

1 体軸性脊椎関節炎の概念

体軸性脊椎関節炎（axSpA）は体軸関節である仙腸関節，脊椎の靱帯付着部に炎症をきたす疾患群である．時に末梢の付着部炎，関節炎も生じる．前部ぶどう膜炎，炎症性腸疾患（IBD），乾癬，心血管疾患など多彩な骨関節外症状を呈する．axSpA は 2009 年の ASAS 分類基準により定義され，さらに仙腸関節の X 線基準〔改訂 New York（NY）基準〕のために策定された改訂 NY 基準の X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎（r–axSpA）と X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr–axSpA）に大別される．体軸性脊椎関節炎（r–axSpA）の代表的疾患が強直性脊椎炎（AS）であり，r–axSpA は改訂 NY 基準により定義される AS と 90% 以上の一致性を示し，同一の疾患としての認識が可能と考えられている．AS では基本的に 45 歳以下で発症し，男性に多い．経年的に靱帯の骨化が進み体軸関節が強直に至る場合もある．HLA–B27 との強い関連が示されているが，HLA–B27 保有率が 0.3% とほかの国に比べ極端に低い日本ではまれな疾患と考えられており，AS は 2015 年より国の指定難病に追加された．一方 nr–axSpA は AS の前段階，あるいは軽症例と考えられている．すべての患者が経時的に X 線上体軸関節の構造破壊が進行するわけではなく，X 線上変化が認められない状態で経過することも多いとされる．nr–axSpA は女性に多い傾向にあり，HLA–B27 との関連も AS に比べると保有者の割合は低いとされるが，いまだに世界中で一定の見解は得られていない．

2 疫学

1 脊椎関節炎の疫学

SpA には，AS や乾癬性関節炎（PsA），IBD に伴う SpA など脊椎や仙腸関節，末梢関節に炎症をきたす疾患群が含まれる．SpA 有病率は東南アジアが 0.22% と最も低く，北極圏が 1.61% と最も高い[1]．SpA はさらに，脊椎病変を主体とする axSpA と末梢病変を主体とする pSpA とに分けられる．これらを明確に区別し有病率を調査した報告は少ないが，フランスでは，axSpA 有病率は 0.36%，pSpA 有病率は 0.12% との報告がある[2]．

一方，わが国では SpA に関する大規模な調査は少なく，SpA 有病率は 0.0095% と低い．男女比は 3：1 で男性に多く，平均発症年齢は男性 30 歳，女性 39 歳と報告されている[3)~6]．

（1）強直性脊椎炎

SpA と同様に，AS 有病率にも地域差がある．サハラ砂漠以南のアフリカでは AS 有病率は 0.02% と最も低く，東南アジアでは 0.07%，北アメリカでは 0.20%，ヨーロッパでは 0.25%，北極圏では 0.35% と最も高いと報告されている[1]．また，ASAS でまとめられた資料（図）のように，同じヨーロッパの国においても，有病率は異なる．同様に，同じ東アジア地域でも，AS 有病率は中国 0.25%，フィリピン 0.03%，マレーシア 0.24% と異なる[7]．AS 有病率は男性 0.31%，女性 0.12% と，男性の方が高く，平均発症年齢は 10 歳代後半から 40 歳との報告もある[8]．

1990 年代に行われたわが国の報告では，AS の推定有病率は 0.0065% とされている[3~6]．近年施行された全国調査（脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班）[9)10]では小児科・リウマチ科・整形外科が調査対象施設となり，推計患者数（95% 信頼区間）は 3,200 人（2,400–3,900）であった．15 歳以上の人口から推定すると，推定有病率は 0.0029% である．過去 30 年間で有病率はやや低下しているが，調査方法が異なるため，完全に比較をすることは難しい．今後も継続した調査が必要であると考えられる．

（2）X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

axSpA のうち，ASAS の「axSpA 分類基準」において X 線基準を満たさないものは nr-ax SpA に分類される．nr-axSpA の一部は将来 AS に移行する可能性がある[11]．海外での nr-axSpA の有病率は 0.35% で AS と同様であるが[12]，男女比は 1：2 で女性に多いとの報告もある[13]．また，IBP をきたした患者のうち，38.7% が IBP の基準をみたし，さらにその 29.1% が nr-axSpA に該当していたとの報告もある．これら IBP をきたした患者のうち，nr-axSpA の占める割合を地域ごとに比較

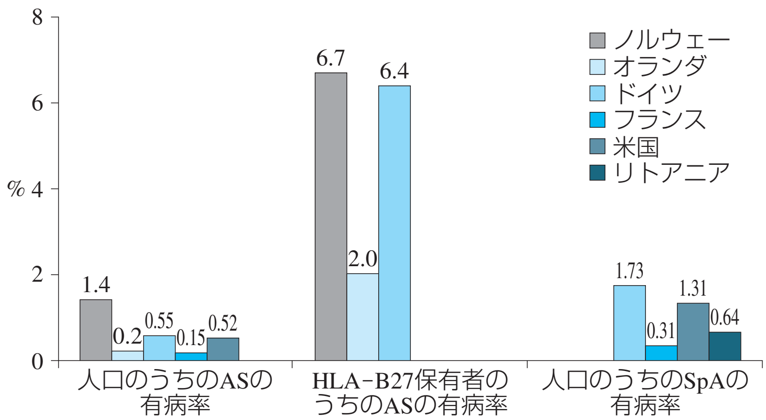


図 強直性脊椎炎およびすべての脊椎関節炎の有病率

すると，アジアが36.46％と最も高く，ヨーロッパが29.53％，ラテンアメリカが19.23％，アフリカが16.02％と最も低い[14)]．

これまで，わが国のnr-axSpAの有病率に関する大規模な調査はなく，近年施行されたわが国での全国調査では，推計患者数（95％信頼区間）は800人（530-1100）で，推定有病率は0.0007％である[9)10)]．nr-axSpAの疾患概念は，近年構築されたところであり，今後，概念の定着とともに有病率が変動する可能性があると考えられる．

2 海外との比較

わが国と海外でAS，nr-axSpAの有病率に差がある要因として，HLA-B27保有率が関連していると考えられる．海外ではAS患者のうち，61.5％にHLA-B27検査が施行され，うち82.8％が陽性であったと報告されている．また，nr-axSpA患者のうち，71.1％にHLA-B27検査が施行され，そのうち71.4％がHLA-B27を保有していたと報告される[14)]．一般人口におけるHLA-B27保有者率は米国では6.1％，中国では1.8％，わが国では0.3％と報告されており[15)16)17)]，ほかのアジア諸国と比較してもかなり低い数値である．これらの違いが，わが国と海外との有病率の差異に影響を及ぼしている可能性はある．しかし，わが国では，HLA-B27の検査をすべての患者に施行することは難しく，正確なHLA-B27保有率は不明である．また，図のようにHLA-B27保有者のうちASを発症するのは10％未満とされており，有病率の把握のためには今後も継続した調査が必要である．

文　献

1）Stolwijk C, et al.：Global Prevalence of Spondyloarthritis：A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. Arthritis Care Res 2016；**68**：1320-1331.

2）Costantion F, et al.：Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population；results of the GAZEL cohort. Ann Rheum Dis 2015；**74**：689-693.

3）冨田哲也，他：【膠原病診療update─診断・治療の最新知見─】主要疾患の診断・治療の進歩　強直性脊椎炎．日本臨床 2019；**77**：510-515.

4）Hukuda S, et al.：Spondyloarthropathies in Japan：nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. J rheumatol 2001；**28**：554-559.

5）福田眞輔，他：血清反応陰性関節炎患者の日本AS研究会第2回アンケート調査報告．日本リウマチ・関節外科学会雑誌 2000；**18**：167-176.

6）藤田　豊，他：わが国における脊椎関節炎の有病率．日本脊椎関節炎学会誌 2010；**2**：47-52.

7）Dean LE, et al.：Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology（Oxford）2014；**53**：650-657.

8）Shaikh SA：Ankylosing spondylitis：recent breakthroughs in diagnosis and treatment. J Can Chiropr Assoc 2007；**51**：249-260.

9）松原優里：強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究．冨田哲也，他：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業　脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究　平成29年度　総括・分担研究報告書.

10）難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル　第3版．http://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf（2019年6月28日参照）

11）Wang R, et al.：Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis：A Population-Based Cohort Study. Arthritis Rheumatol 2016；**68**：1415-1421.

12）Strand V, et al.：Prevalence of axial spondyloarthritis in United States rheumatology practices：Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria versus rheumatology expert clinical diagnosis. Arthritis Care Res 2013；**65**：1299-1306.

13）Boonen A, et al.：The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum 2015；**44**：556-562.

14）Burgos-Vargas R, et al.：The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices：a multinational, multicenter study. Arthritis Res Ther 2016；**18**：132.

15）Jone D, et al.：The Epidemiology of Back Pain, Axial Spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. Am J Med Sci 2013；**345**：431-436.

16）Shao LN, et al.：High-resolution HLA-A, -B and -DRB1 allele and haplotype frequencies in 7823 Han marrow donors of Liaoning province, China. HLA 2017；**89**：293-300.

17）Ikeda N, et al.：Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on family study. Tissue antigens 2015；**85**：252-259.

3 強直性脊椎炎

a 病因・病態

ASの経過はさまざまである（図1）[1)2)3)]が，その発症，進行の過程には，HLA−B27などの遺伝的要因，付着部のメカニカルストレスなどの環境要因，腸内細菌など様々な要因が関与している（図2）[4)]．すなわち，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病原体関連分子パターン（pathogen−associated molecular patterns：PAMPs）の移行などが相互連関し，局所の自然リンパ球におけるIL−17やTNFを含む炎症性サイトカインの産生を導く．これらのサイトカインのうち，可溶型TNFとIL−17は付着部炎などの炎症を強く促進して骨びらんが形成され，IL−17は引き続きIL−22などとともに骨新生による靱帯骨棘形成に関与すると考えられている[3)]．

1 遺伝的要因（HLA−B27を中心に）

ASの遺伝的要因としては，HLA−B27と強く関連していることが知られており，それ以上に支持されている遺伝的要因は現時点では存在しない．また，HLA−B27のトランスジェニックラットの研究でも，無菌状態下から有菌状態下の飼育に移行することで，ヒトのSpAと類似した末梢関節炎，脊椎炎，爪病変，腸炎などを発症することが知られている[5)]．このHLA−B27の役割については，大きく4つの可能性が考えられている．①HLA−B27が微生物または自己蛋白からの特定のペプチドをCD8陽性細胞へ提示し，炎症性免疫反応を活性化する．②HLA−B27がホモ二量体を形成し，キラー細胞免疫グロブリン様受容体（killer cell immunoglobulin−like receptor：KIR）を介してNK細胞やT細胞を活性化する．③細胞内でのHLA−B27のmisfoldingが小胞体ストレスを導き，小胞体ストレス応答が続き，骨髄球系細胞によるIL−23の過剰産生を導く．④

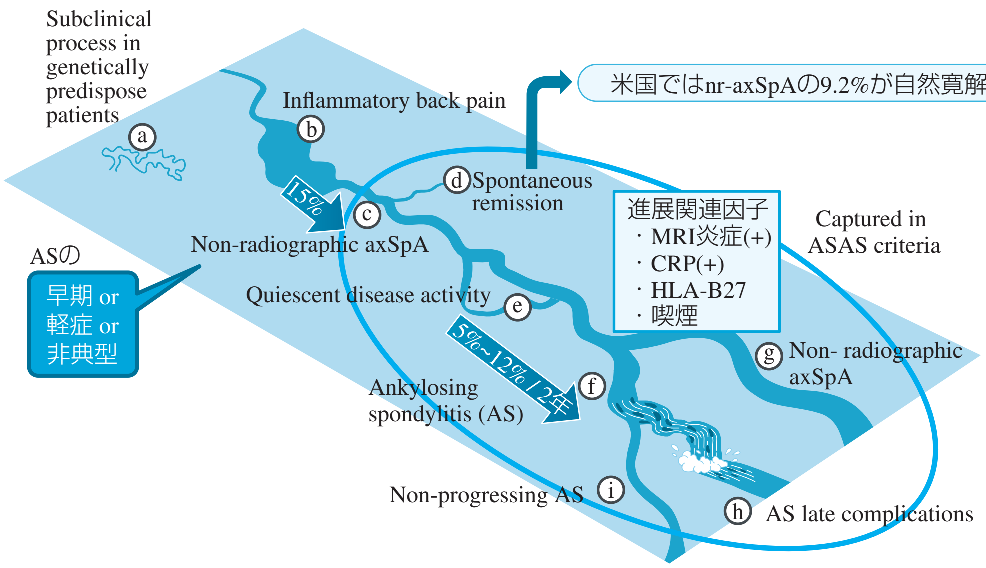


図1 強直性脊椎炎の自然史
ⓐサブクリニカルの段階（遺伝的要因のみ），ⓑ炎症性腰背部痛，ⓒX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr−axSpA），ⓓ自然寛解，ⓔ疾患安定期，ⓕ強直性脊椎炎（AS），ⓖnr−axSpA，ⓗ脊椎まで進行したAS，ⓘ非進行性AS（仙腸関節のみ）
＊：Deodhar A, et al：The term non−radiographie axial spondyloarthritis is much more important to classify than diagnose patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2016；**75**：791−794.

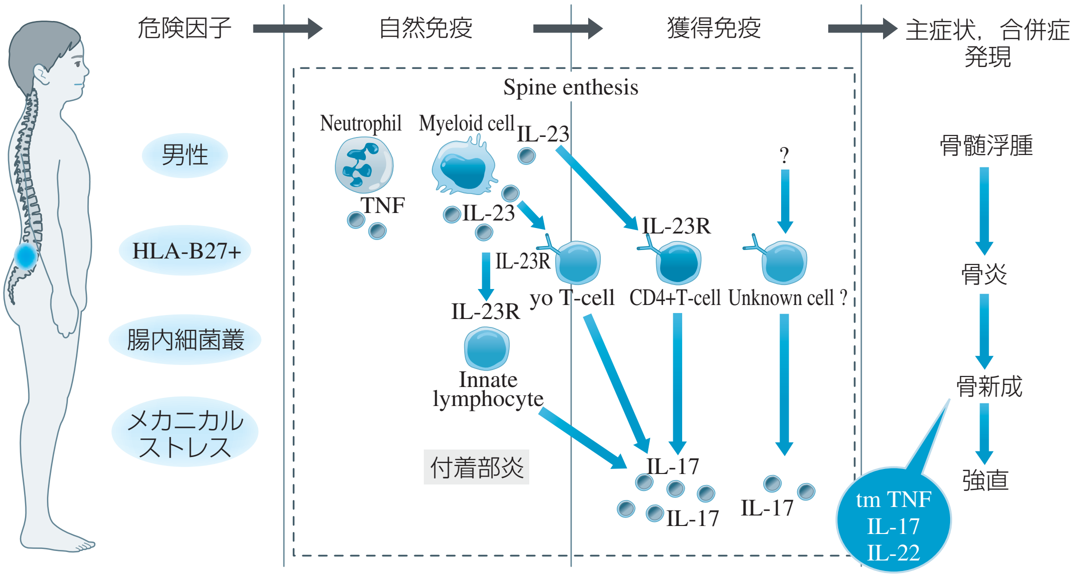


図 2　強直性脊椎炎の病態

（Watad A, et al.：The early phases of ankylosing spondylitis：emerging insights from clinical and basic science. Front Immunol 2018；**16**：2668.）

HLA-B27 が皮膚や腸管の細菌叢を調整し，Th17 細胞などの免疫細胞の極性を制御する．これらの HLA-B27 に関する仮説は完全に確立したものではない[6]．

しかしながら，HLA-B27 保有集団のうち 1.3～6.0% だけが AS を発症すると報告されている[1)2)]．近年，ほかの遺伝的要因として，小胞体ストレス関連蛋白である小胞体アミノペプチダーゼ 1（ERAP1）や IL-23/IL-17 連関の関連する分子をコードしている IL-23 受容体，IL-12 サブユニット β などの遺伝子多型なども報告されている[7]．

2 環境要因

（1）メカニカルストレス

AS 病態へ関与する環境要因として付着部におけるメカニカルストレスが重要である．マウスの研究においてメカニカルストレスが体軸やアキレス腱の付着部炎の発症に関与することが報告されている[8]．実際，ヒトの AS において，脊椎の骨新生は典型的には最もストレスのかかる前縦靱帯部位から始まる．

（2）腸内細菌の関与

近年，AS 患者において腸管の腸内細菌共生バランス失調を意味する dysbiosis を認めることが報告されている[9]．HLA-B27 とリンクしている腸管の dysbiosis は炎症性腸内細菌と抗炎症性腸内細菌のバランス失調を生み，Th17 pathway の活性化を促進し，それにより腸管壁の炎症を促進し，腸管上皮の透過性を亢進することが考えられている．さらに AS 患者で腸管由来の自然リンパ球 type 3（ILC3）が末梢血，滑液，骨髄などへ移行していることも報告されている[9]．このように，dysbiosis–腸管慢性炎症が AS 発症の引き金となっている可能性が指摘されている[9]．

3 強直性脊椎炎の骨病変の進展

靱帯付着部にメカニカルストレスなどの刺激が加わると炎症が起こり，プロスタグランジン E2 や VEGF などにより血管拡張，血管新生が促進して炎症細胞が付着部に浸潤する．とくに ILC3，γδT 細胞，MAIT 細胞などの自然リンパ球が注目されており，これらの細胞は付着部において TNF や IL-17 を産生して炎症は慢性化する．炎症は近傍の骨に波及してびらん性変化をもたらし，椎体では方形化（squiring）がみられるようになる．体軸関節のびらんは脂肪組織により修復され（backfill），その後に骨新生が起こり椎体では靱帯骨棘（syndesmophyte）が形成され強直に至る．骨新生は修復部位にみられやすく，IL-17，IL-22，Wnt シグナルとその抑制因子，さらに骨形成蛋白（bone morphogenetic protein：BMP）などが関与していると考えられ

る．膜貫通型TNFが骨新生に関与しているとの報告もある[10)]．脊椎病変は，ほとんど進行しない軽症例もあり30～40%が脊椎全強直に至るとされる．また，ある数年間で急速に強直が進行する場合も少なくないがその時期は個々で異なる．

文　献

1）Navarro–Compan V, et al.：Spondyloarthropathies：Sacroiliac joint radiographic progression–speed and determinants. Nat Rev Rheumatol 2016；**12**：380–382.
2）Baraliakos X, et al.：Unanswered questions in the management of axial spondyloarthritis：an opinion piece. Clin Rheumatol 2014；**33**：1359–1365.
3）Deodhar A, et al：The term non–radiographie axial spondyloarthritis is much more importnt to classify than diagnose patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2016；**75**：791–794.
4）Watad A, et al.：The early phases of ankylosing spondylitis：emerging insights from clinical and basic science. Front Immunol 2018；**16**：2668.
5）Hammer RE, et al.：Spontaneous inflamematory disease in transgenic rats expressing HLA–B27 and human beta 2m：an animal model of HLA–B27–associated human disorders. Cell 1990；**63**：1099–1112.
6）Sieper J, et al.：Axial spondyloarthritis. Nat Rev Dis Primers 2015；**9**：15013.
7）Gracey E, et al.：The ties that bind：skin, gut and spondyloarthritis. Curr Opin Rheumatol 2019；**31**：62–69.
8）Rizzo A, et al.：Role of subclinical gut inflammation in the pathogenesis of spondyloarthritis. Front Med（Lausanne）2018；**5**：63.
9）Jacques P, et al.：The role of mechanical stress in the pathogensis of spondyloarthritis and how to combat it. Best Pract Res Clin Rheumatol 2014；**28**：703–710.
10）Edwards CK 3rd, et al.：Soluble human p55 and p75 tumor necrosis factor receptors reverse spontaneous arthritis in transgenic mice expressing transmembrane tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheum 2006；**54**：2872–2885.

b　臨床症状/臨床検査

1　臨床症状

ASは仙腸関節や脊椎など，おもに体軸関節に炎症性傷害が起こる疾患で，IBPを臨床的特徴とする．末梢関節も障害されることがあり，また，ぶどう膜炎，IBD，乾癬，心血管障害などをしばしば併発する全身性疾患でもある．疾患の進行とともに，骨折，神経障害などの合併にも注意を要する．疾患活動期には，倦怠感，睡眠障害，微熱などの全身症状を認める．

AS患者では，仙腸関節や椎間関節の炎症を原因とする腰背部痛で初発することが多い．

（1）骨・関節症状

①背部痛・頚部痛

通常，潜行性に発症し，両側性かつ持続性であり，疼痛とともに硬直を認め，脊柱の可動域制限をきたす．疼痛発症時には片側性あるいは間欠性のこともある．早期は疼痛の変動が大きく，増強と軽快が繰り返し，体動困難を起こすほどの急性増悪疼痛を経験する症例も少なくない．

腰背部痛は殿部，腰部から次第に上行性に背部，頚部に進行する．胸椎，肋椎関節，胸肋関節が障害されると胸痛や胸郭拡張制限をきたし，頚椎に病変が及べば項部痛や頚部の可動域制限が起こる．

疼痛，硬直の原因は炎症であり，夜間や早朝に悪化し，運動により軽快する．このIBPを定義する基準がいくつか提唱されてきたが，2009年にASASにより発表されたIBP分類基準が現在頻用されている（表1）[1)]．健常人に身体酷使や損傷により急性発症する機械的腰背部痛との鑑別が重要である（表2）．IBPとは異なり，安静により軽快し，運動により悪化するが，多くは数週間の経過で疼痛は消失する．米国の一般人口を対象とした調査では，全体の19.2%で慢性腰背部痛を認め，5～6%でIBP症状を示した[2)]．しかし，ASを含むaxSpAはわずか0.9～1.4%であったことから，IBP自体がASに特異的というわけではない．

②姿勢，脊椎可動性障害

脊椎全体の骨性強直が徐々に進行すると，脊柱可動

表1　ASASの炎症性腰背部痛新基準

項目	基準	オッズ比
1	40歳未満の発症	9.9
2	潜行性発症	12.7
3	運動による改善あり	23.1
4	安静による改善なし	7.7
5	夜間の疼痛（起床による改善）	20.4

5項目のうち少なくとも4項目を満足すれば，炎症性腰背部痛に対する感度77.0%，特異度91.7%であった．

（Sieper J, et al.：New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain：a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）. Ann Rheum Dis 2009；**68**：784–788.）

表 2 炎症性腰背部痛と機械的腰背部痛

	炎症性腰背部痛	機械的腰背部痛
発症年齢	＜40 歳	全ての年齢（通常高齢）
発症様式	潜行性	急性
症状持続期間	≧3 か月	＜6 週間
朝のこわばり	≧30 分	＜30 分
夜間痛	通常あり	なし
運動の効果	改善	悪化
背部可動性	全方向で消失（進行期所見）	異常な屈曲
胸郭拡張性	減少（進行期所見）	正常
神経学的障害	まれ	起こりうる

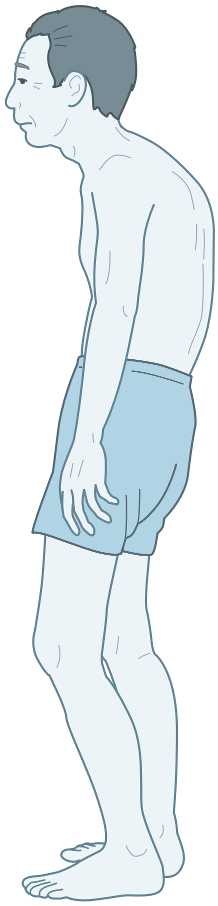


図 3 進行した強直性脊椎炎の姿勢異常

域は制限され，日常生活が障害されるようになる[3]．重症例では腰椎前彎が消失し，胸椎後彎症，頚部前屈位をきたし，姿勢異常が起こる（図 3）．

③末梢関節炎，付着部炎，指趾炎

体軸関節以外に股，膝，肩など四肢の大関節に，疼痛や運動制限が起こる．股関節痛や肩関節痛で発症する AS もある．股関節病変の存在は身体機能障害につながる．股関節の屈曲拘縮が進行すると，直立位を保つために，膝を屈曲させた強直性の歩行になる．AS の 25〜35% に股関節痛を認めるが，若年発症 AS では重症な股関節傷害を起こし，人工股関節全置換術が必要となる例が少なくない[4]．

AS 患者 147 名の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[5]．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，あっても一過性で，関節破壊をきたすことはない．

胸骨肋骨接合部，腸骨稜，坐骨結節，大転子，踵骨アキレス腱付着部，足底筋膜などの付着部に疼痛，こわばり，圧痛を生じる．アキレス腱付着部は腫脹も目立つ．付着部炎症状が初発症状の場合もあり，AS 患者 29% に付着部炎の早期既往があったとの報告もある[6]．指趾炎は AS 患者の 6% に出現する．

（2）骨・関節外症状

①急性前部ぶどう膜炎

AS では片側性の前部ぶどう膜炎（虹彩毛様体炎）（図 4）を突然発症し，再燃を繰り返す（表 3）．AS 患者の 1/4 程度にみられ[7]，一方で再発性片側性ぶどう膜炎の 50% は SpA に関連し[8]，AS 発症の症状のこともある．ぶどう膜炎合併の AS では 90〜100% が HLA-B27 を保有している[7]．眼痛・頭痛，羞明，霧視，眼球発赤，流涙などの症状をきたし，白内障，緑内障，虹彩後癒着，眼圧亢進，囊胞性黄斑浮腫，視力障害の原因になる．なお，眼症状は AS の関節炎の活動性や重症度とは相関しない．TNF 阻害薬の抗体製剤が有効である．

②炎症性腸疾患

AS 患者の半数は無症候性の小腸・大腸の粘膜炎病変を有し，Crohn 病あるいは潰瘍性大腸炎に合致する所見を呈する例もある[9]．AS 患者 4.1% に IBD 合併を認めたとの報告もある[6]．一方，IBD 患者の 1/3 程度に SpA あるいは類似症状・所見がみられる．IBD 合併 AS と HLA-B27 との関連は強くない．

③乾癬

AS 患者の 10% 程度に乾癬皮疹を認める[6)7]．乾癬合併 AS 患者では末梢関節炎症状が多く，体軸関節炎症状が重症である．乾癬合併 AS と HLA-B27 との関連は強くない．

④心理社会的状態

AS 患者では精神健康状態および社会経済状態に障害を認める．AS 患者の 10% 程度が線維筋痛症の診断基準を満足する[10]．

⑤心血管疾患

大動脈基部病変，大動脈弁閉鎖不全症（6〜10%）（図 5），急性冠動脈症候群，脳卒中，静脈血栓塞栓症，伝導障害（3〜33%）などの合併が多い[11]．大動脈基部（大動脈炎），弁尖，心室中隔などに硬化を伴う炎症が持続するためと推定されている．心血管リスクは一般人口より高く，特に脳卒中リスクは関節リウマチ（RA）患者同様に高い[12]．全身性炎症や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）使用などの関与が指摘されている．

⑥肺疾患

筋骨格疾患（胸壁・脊椎の可動域障害）と肺病変（間質性・結節性・実質性病変）により拘束性換気障害を呈する[13]．胸部 CT 検査では，モザイクパターン，胸膜下結節，実質内帯状影などの異常所見がみられる．AS 患者の 1.3〜15% に肺尖部肺線維症（図 6）を認め，無症候性が多い[14]．長期罹患と関連がある．線維性変化は喫煙とともに自然気胸のリスクになる．

（3）合併症による症状

①骨粗鬆症・骨折

骨粗鬆症は発症 10 年以内に顕在化し，長期罹患や疾患活動性の高い患者では半数以上に認める．AS 患者の脆弱性椎体骨折リスクは非 AS 患者の 2 倍以上で，椎体骨折の生涯頻度は 5〜15% にのぼる[15]．骨折は頚椎下部に多く，伸展骨折が多い．

図 4　強直性脊椎炎に合併した再発性の急性前部ぶどう膜炎〔口絵 1，p.ii〕

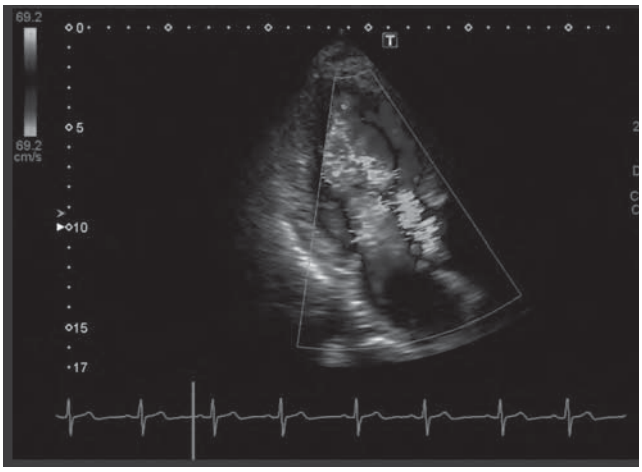


図 5　強直性脊椎炎に合併した大動脈弁閉鎖不全症〔口絵 2，p.ii〕
心尖部 3 腔断面図：拡張期の大動脈弁逆流ジェット

表 3　リウマチ性疾患に合併するぶどう膜炎

疾患	発症	偏側性	病変部位
HLA-B27 保有 脊椎関節炎	突発性	片側性	前部
乾癬性関節炎・炎症性腸疾患 （HLA-B27 非保有）	潜行性	両側性	後部
若年性特発性関節炎	潜行性	両側性	前部
サルコイドーシス	突発性	片側性	前部
Behçet 病	突発性	片側性	汎ぶどう膜炎

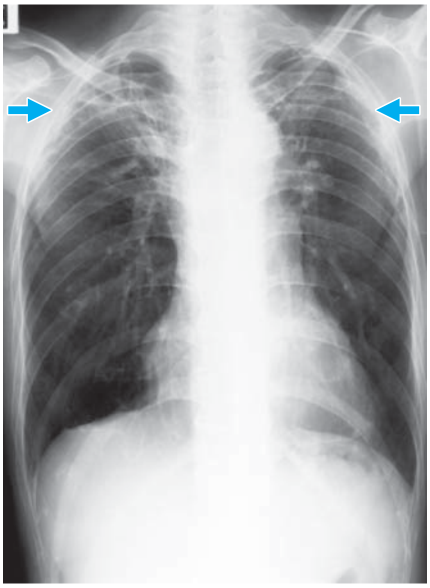


図6　強直性脊椎炎に合併した肺尖部肺線維症

②神経症状

椎体骨折で脊髄神経が圧迫され，神経障害が起こる．AS 患者の脊髄損傷リスクは一般人口の 11 倍以上である[15]．頚髄が多く，受傷時症状は軽症であるが，次第に重症化する（対麻痺，四肢麻痺）．また，特発性環軸椎亜脱臼も多く，前方亜脱臼が大部分である．まれではあるが，癒着性くも膜炎（くも膜囊胞）による馬尾症候群が起こる．

③腎疾患

AS 患者の 8% 程度に蛋白尿や血尿が検出される[16]．非特異的糸球体障害，IgA 腎症，アミロイド腎を認めることがあるが，まれである．

2 臨床検査

AS に特異的な臨床検査はない．疾患活動期には急性相反応物質の増加を認める．*HLA-B27* 遺伝子検査は AS を含めた SpA 全体と関連が強く，AS 診断に有用である．

(1) 炎症反応（急性相反応物質）

活動性のある AS 患者の 50～75% で，赤血球沈降速度（ESR）亢進や CRP 増加を認める．しかし，活動性 AS 患者でも正常値を示すこともあり，疾患活動性とは必ずしも相関しない場合もある．軽度の正球性貧血を認める．骨由来アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase：ALP）が一部患者（13%）で上昇し，AS の活動性，仙腸関節・脊椎の構造破壊，骨密度低下との関連が推察されている[17]．IgA 高値を呈する例もある．活動性に関連して HDL コレステロールは低下する．

(2) *HLA-B27* 遺伝子

AS 発症と密接な関連がある[18][19]．*HLA-B27* 遺伝子には 100 以上のサブセットがあり，そのうちの一部が疾患感受性遺伝子として働く．欧米では AS 患者の 80～95% が HLA-B27 を保有しており，わが国でも高いと推定されている．HLA-B27 保有者の 10% 未満に AS を発症する．そのほか，*HLA-B60* 遺伝子が発症に関与する（1.5 倍）．

(3) マトリックスメタロプロテイナーゼ-3

マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 が AS を含む SpA の診断の補助になり，臨床診断後は疾患活動性や関節障害進行の予測因子となりうるとの報告がある[20]．

文　献

1) Sieper J, et al.：New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain：a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）. Ann Rheum Dis 2009；**68**：784–788.
2) Weisman MH：Inflammatory back pain：the United States perspective. Rheum Dis Clin North Am 2012；**38**：501–512.
3) Carette S, et al.：The natural disease course of ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1983；**26**：186–190.
4) Vander Cruyssen B, et al.：Hip involvement in ankylosing spondylitis：epidemiology and risk factors associated with hip replacement surgery. Rheumatology（Oxford）2010；**49**：73–81.
5) Sampaio-Barros PD, et al.：Primary ankylosing spondylitis：patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. J Rheumatol 2001；**28**：560–565.
6) de Winter JJ, et al.：Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis：a meta-analysis. Arthritis Res Ther 2016；**18**：196.
7) Stolwijk C, et al.：Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis：a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015；**74**：65–73.
8) Muñoz-Fernández S, et al.：Clinical manifestations of axial spondyloarthritis（ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis）in adults. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006；**20**：487–505.
9) Leirisalo-Repo M, et al.：High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1994；**37**：23–31.

10) Wendling D, et al.：Spondyloarthritis and fibromyalgia：interfering association or differential diagnosis? Clin Rheumatol 2016；**35**：2141–2143.
11) Ozkan Y：Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. J Clin Med Res 2016；**8**：427–430.
12) Eriksson JK, et al.：Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2017；**76**：364–370.
13) Berdal G, et al.：Restrictive pulmonary function is more prevalent in patients with ankylosing spondylitis than in matched population controls and is associated with impaired spinal mobility：a comparative study. Arthritis Res Ther 2012；**14**：R19.
14) Quismorio FP Jr：Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. Curr Opin Pulm Med 2006；**12**：342–345.
15) Chaudhary SB, et al.：Management of acute spinal fractures in ankylosing spondylitis. ISRN Rheumatol 2011；**2011**：150484.
16) Lee SH, et al.：Renal involvement in ankylosing spondylitis：prevalence, pathology, response to TNF–a blocker. Rheumatol Int 2013；**33**：1689–1692.
17) Kang KY, et al.：Increased serum alkaline phosphatase levels correlate with high disease activity and low bone mineral density in patients with axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum 2015；**45**：202–207.
18) Busch R, et al.：HLA associations in inflammatory arthritis：emerging mechanisms and clinical implications. Nat Rev Rheumatol 2019；**15**：364–381.
19) Zhu W, et al.：Ankylosing spondylitis：etiology, pathogenesis, and treatments. Bone Research 2019；**7**：22.
20) Maksymowych WP, et al.：Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2007；**56**：1846–1853.

C　画像検査

AS の画像診断の基本は仙腸関節の単純 X 線像を用いた改訂 New York 基準[1]が基本とされている．一方，ASAS の「axSpA の分類基準」[2]においては，単純 X 線に異常像が出現する前に MRI を用いての早期診断を行い，AS の前段階としての axSpA を診断することで，axSpA から AS への発症を予測する研究や治療介入による進行予防が可能かどうかの研究が行われている．

SpA の主病態は，靱帯および腱と骨・骨膜との“付着部炎”であり[3]，この付着部炎に始まるさまざまな病状の画像評価を適切に行うことにより“AS 診断”の精度をさらに上昇させることが可能となる．

1　仙腸関節の解剖

ASAS の「axSpA の分類基準」における Imaging Arm において“仙腸関節”の単純 X 線像および MRI 像の評価は重要である．この評価を適切に行うためには“仙腸関節の解剖”を立体的に理解することが大切である．

図 7 のように仙腸関節は V 字状の関節面を有し，関節面前下方は滑膜関節を形成する一方，後方は骨間靱帯結合を形成している．この立体像を理解するために 2 次元画像と 3 次元画像の対応図を示す（図 8～図 13）．仙腸関節頭側は非常に小さい接触面積であることがわかる．また尾側にいくにつれて関節面が広がって行く

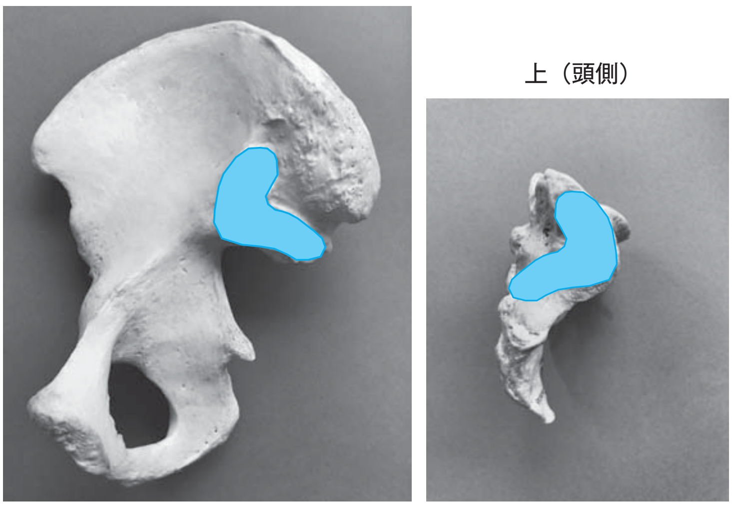
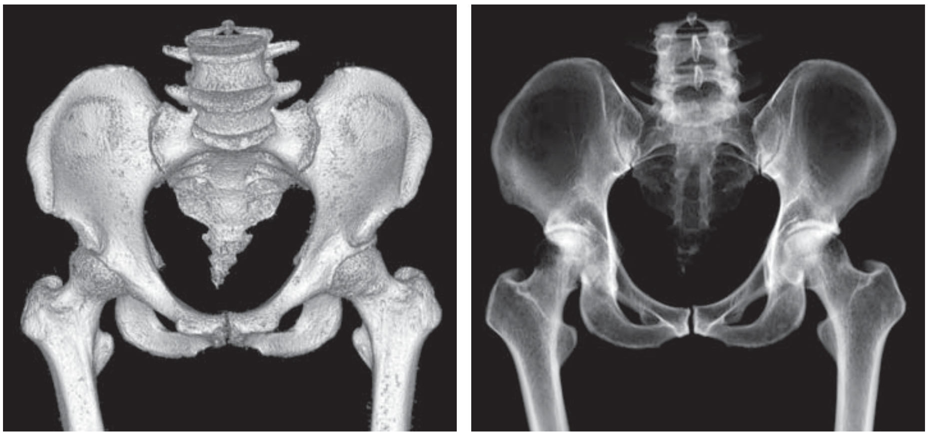


図 7　仙腸関節の関節面
自治医科大学　杉本英治先生ご提供



3 次元画像　　2 次元化画像

図 8　同一症例の 2D–3D での比較

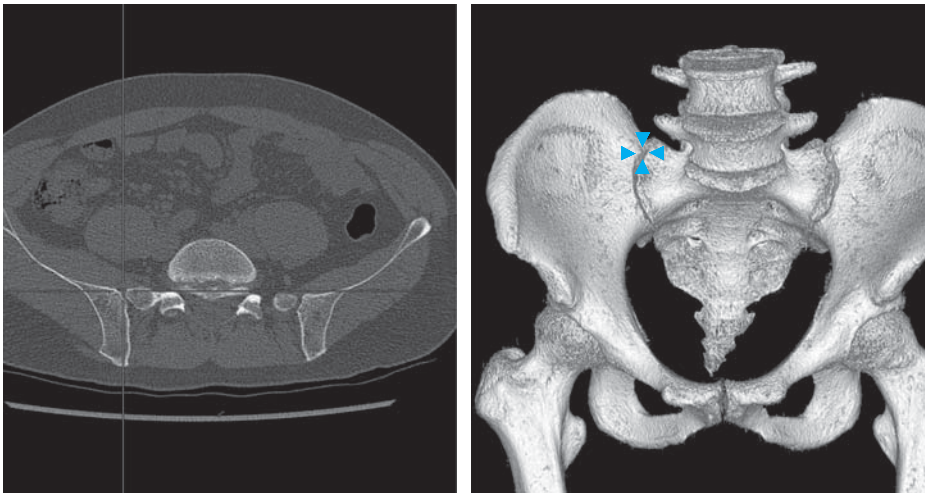


図 9　仙腸関節における 2D–3D での比較①（頭側）

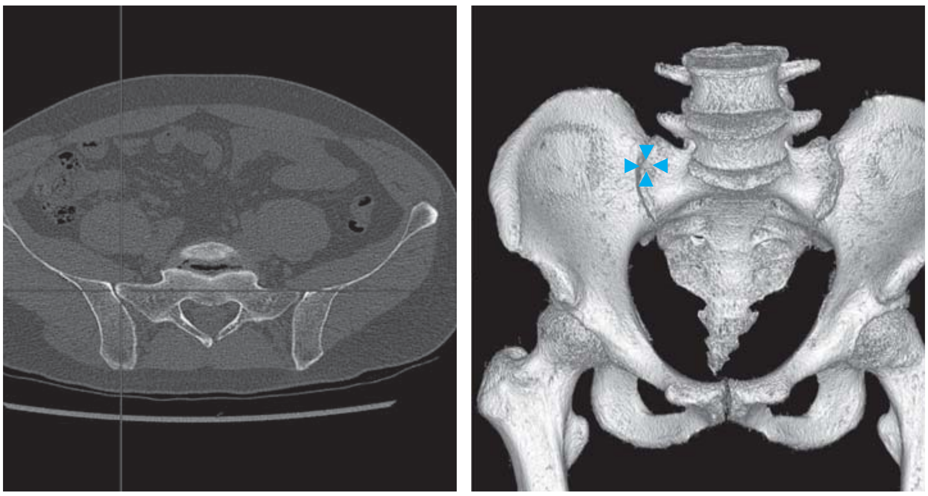


図 10　仙腸関節における 2D–3D での比較②

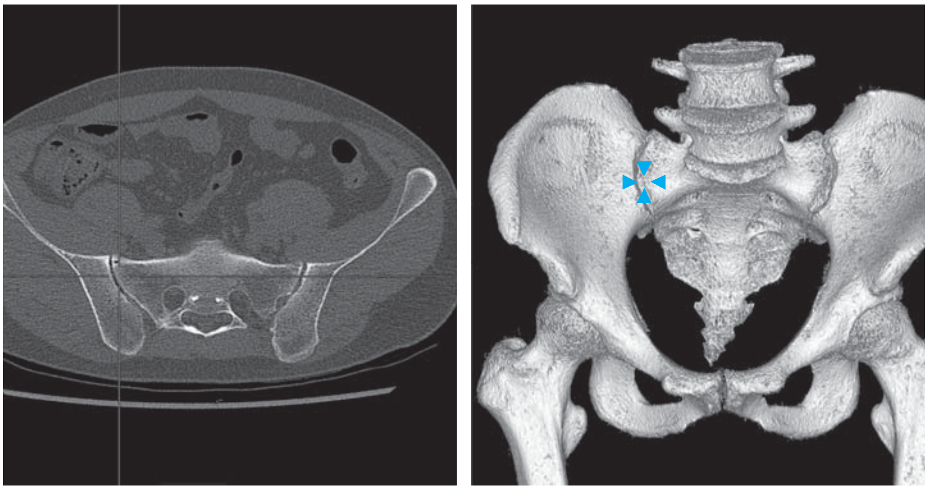


図 11　仙腸関節における 2D–3D での比較③（中間）

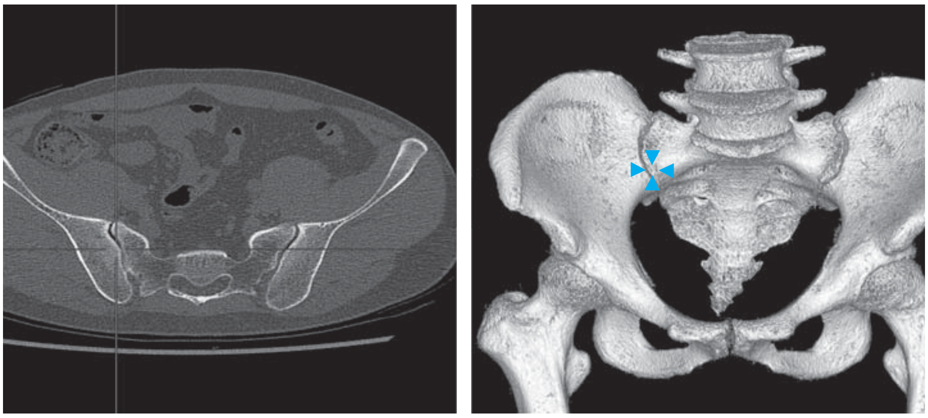


図 12　仙腸関節における 2D–3D での比較④

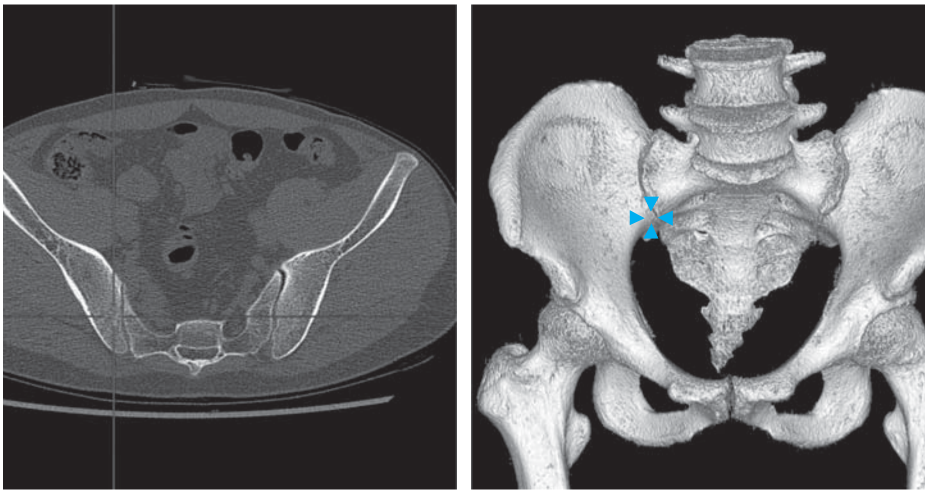


図 13　仙腸関節における 2D–3D での比較⑤（尾側）

ことと，中央でS字状の関節面になっていることがわかる．

2 単純X線像

単純X線像の診断において重要な点は，仙腸関節と脊椎の靱帯棘の特徴を確認することである．

（1）仙腸関節

ASの改訂New York（NY）基準に，重要な3つの臨床症状の一つに加えて，仙腸関節の単純X線の異常所見が必須項目として記載されている．改訂NY基準では，仙腸関節の関節面での変化がgrade 0から4に分類されており，両側grade 2以上または片側grade 3以上の所見を認められると仙腸関節炎陽性（基準Ⅱを満た

表4　改訂NY基準（X線のgrade基準）

grade 0	正常
grade 1	疑わしい変化
grade 2	軽度の仙腸関節炎（関節裂隙の変化を伴わない限局的な骨侵食や硬化）
grade 3	中等度の仙腸関節炎（骨侵食，硬化，裂隙の拡大や狭小化，部分的な強直を伴う）
grade 4	完全な強直

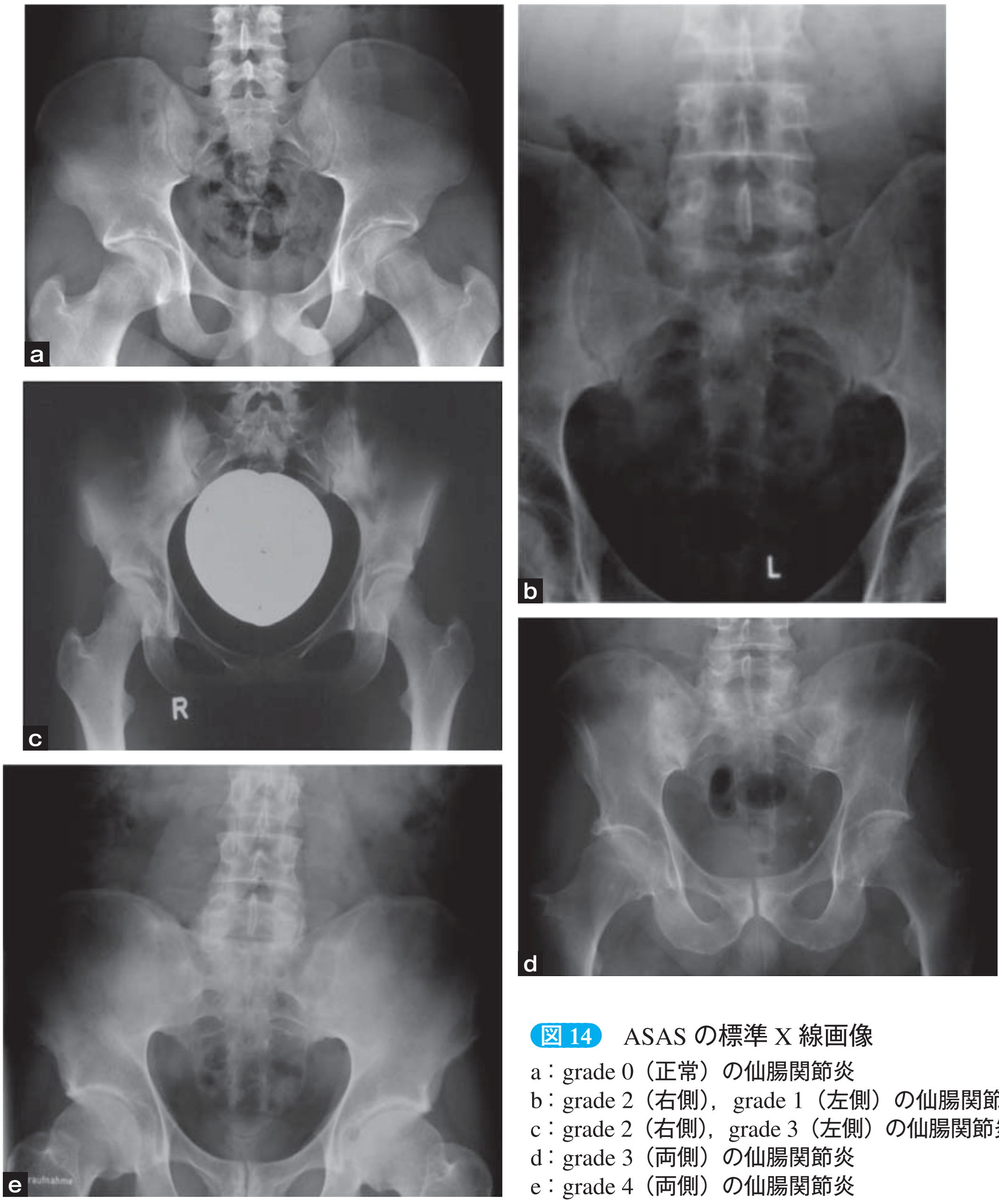


図14　ASASの標準X線画像
a：grade 0（正常）の仙腸関節炎
b：grade 2（右側），grade 1（左側）の仙腸関節炎
c：grade 2（右側），grade 3（左側）の仙腸関節炎
d：grade 3（両側）の仙腸関節炎
e：grade 4（両側）の仙腸関節炎

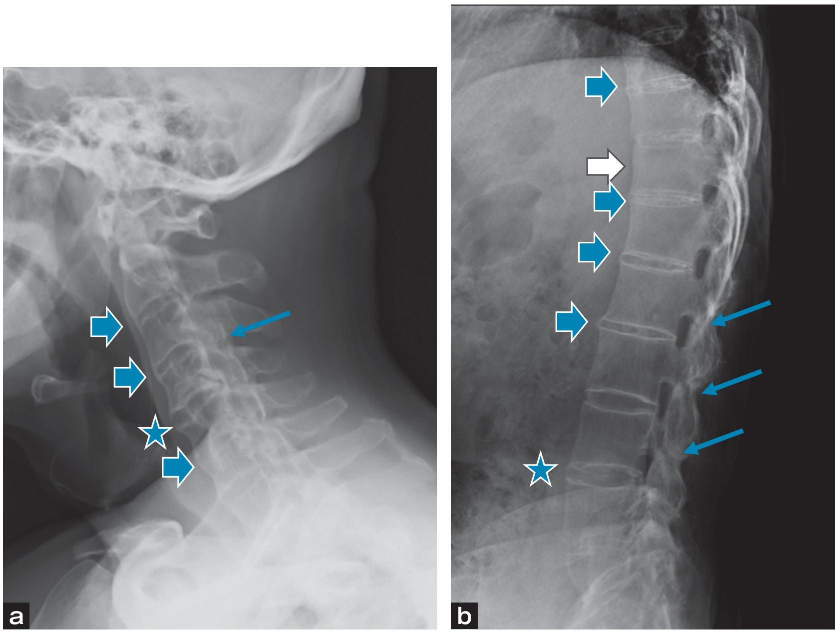


図 15　強直性脊椎炎の単純 X 線像
a：頚椎，b：胸腰椎
椎間関節の癒合（→），方形化（squaring，⇨）および靱帯骨棘（➡）を認める．
頚椎前方 C4/5 間および腰椎前方 L4/5 間には進行中の靱帯骨棘（★）を認める

す）と判断される．“改訂 NY 基準”の評価基準を表 4 に示す．

単純 X 線の grade 画像評価については ASAS の標準 X 線像（日本脊椎関節炎学会監訳）が公表されているので参考にされたい（図 14）[4]．

（2）脊椎・靱帯棘

SpA の主病態は，靱帯および腱と骨・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（図 15）．

単純 X 線での，靱帯棘の AS，PsA，びまん性特発性骨増殖症（DISH），変形性脊椎症について鑑別シェーマを図 16 に示す．

3 MRI 像

（1）仙腸関節

MRI においての仙腸関節の“活動性炎症病変の定義”は，軟骨下骨髄浮腫，骨炎の存在が必須である（表 5）．一方，仙腸関節の滑膜炎，関節包炎または付着部炎のみの存在は活動性仙腸関節炎に適合するが，その診断には“十分ではない”[5]．

①MRI における活動性炎症の判断

・骨髄浮腫・骨炎

STIR 像，T2 強調像（脂肪抑制）もしくは造影剤増強脂肪抑制 T1 強調像にて高信号を呈し，T1 強調像では低信号である（図 17）．しかしその他の病変（転移性骨腫瘍，感染，骨折など）やアスリート，出産後でも同様の兆候が出現することがある（図 18）．

・滑膜炎

造影剤増強脂肪抑制 T1 強調像にて高信号である．STIR 像では判別が困難である．

・関節包炎

仙腸関節の前方および後方の関節包部に及ぶ．特に前方では腸骨および仙骨の骨膜と連続して広がる．

・付着部炎

STIR 像もしくは造影剤増強脂肪抑制 T1 強調像にて骨間靱帯（仙腸関節後方）において高信号を呈し骨髄内および軟部組織に広がることがある．

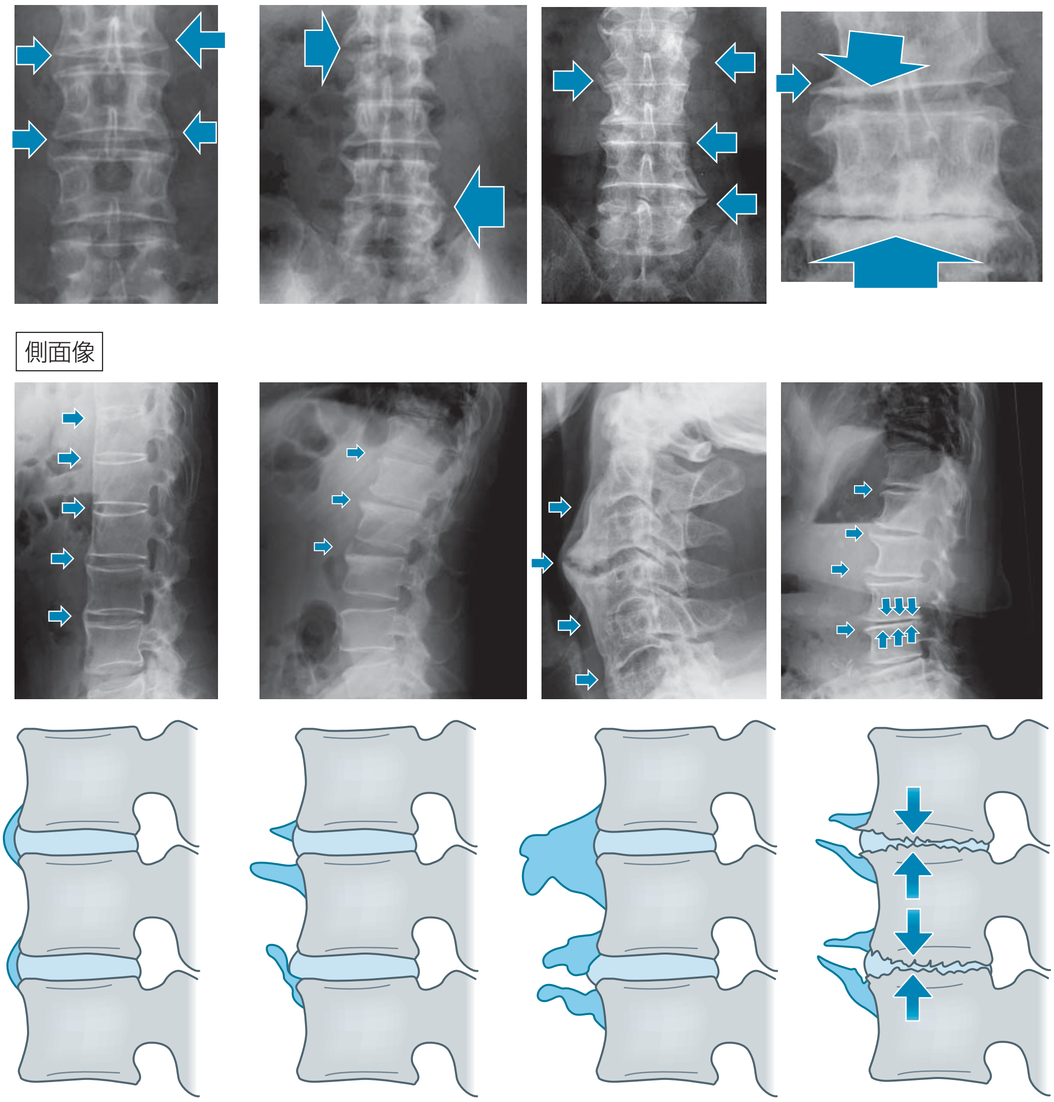
②MRI における構造変化の判断

MRI において過去の炎症を示唆する構造的病変（軟骨下硬化，骨硬化，骨びらん，脂肪沈着，強直や骨架橋）は通常 T1 強調像にて確認する．しかし骨病変の評価は CT の評価が優れる．

靱帯棘		骨増殖症	骨棘
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

正面像

側面像



椎体間は保持される

椎間の狭小化(不均一)

細く均一
上下方向性あり

太さ・方向性は まちまち

marginal

Non-marginal

marginal

Chunky shape
(ずんぐりした形状)

4 つ以上連続椎体
椎間関節・仙腸関節は正常

図 16

表 5　ASAS による axSpA の仙腸関節 MRI 陽性の所見

1）STIR・T2 脂肪抑制像による骨髄浮腫所見もしくは T1 脂肪抑制像における炎症像
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 連続するスライスにおける異常信号の存在 もしくは 1 スライスに異なる部位の異常信号

2）より

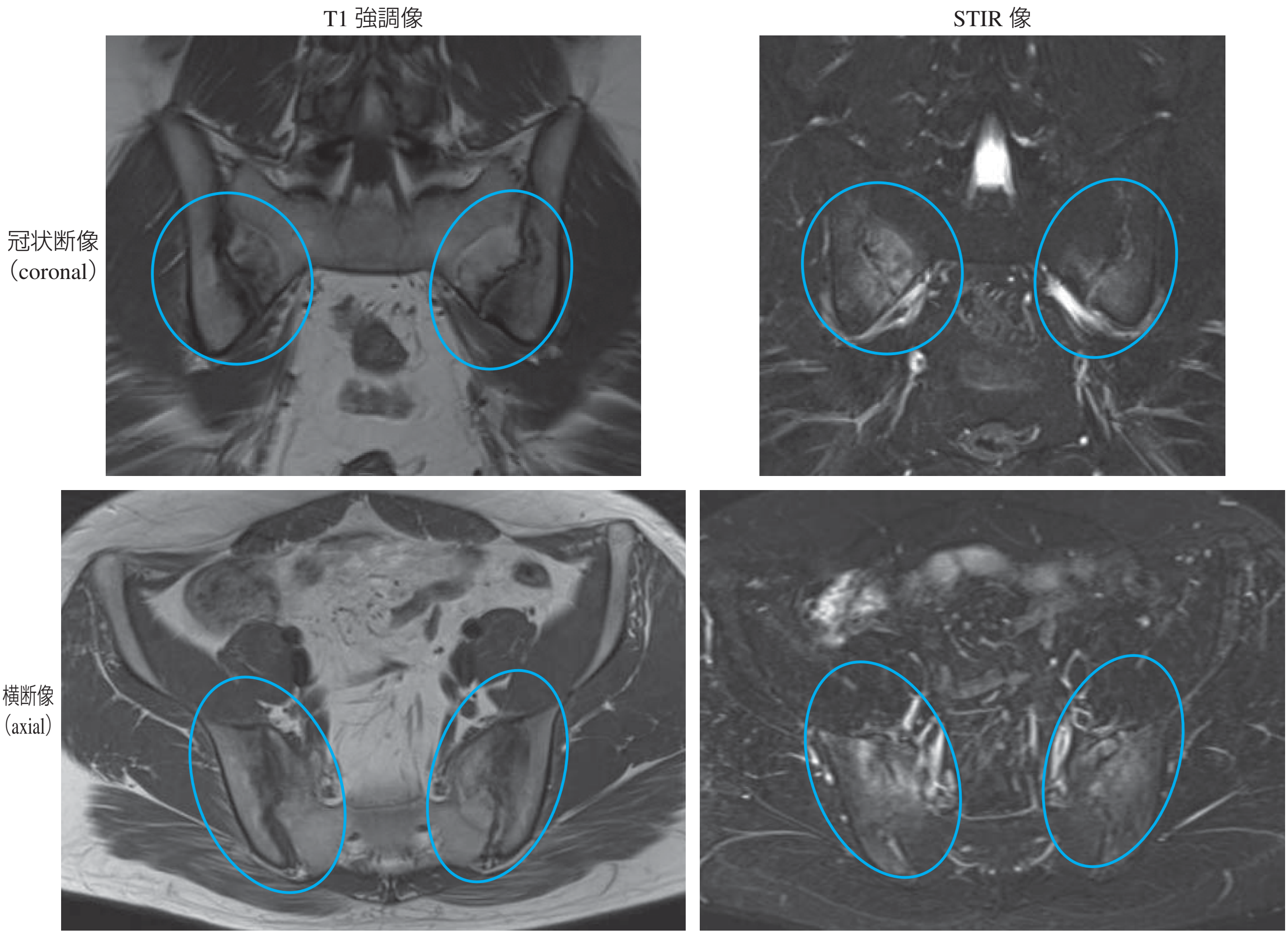


図 17　MRI（仙腸関節炎）
同一スライスに STIR 像にて高輝度信号，T1 強調像にて低輝度信号を認める

・軟骨下硬化・骨硬化

T1，STIR，造影 T1 にて低信号として描出される．SpA による軟骨下骨硬化は仙腸関節面から少なくとも 5 mm 以上の広がりがあることが報告されている（図19）[5]．

・骨びらん

関節辺縁の骨欠損が多く，骨びらんが融合すると仙腸関節面の偽拡張像として認められる．

・脂肪沈着

T1 強調像にて高輝度信号として描出される（図 20）．原因として炎症により脂肪酸エステル化が生じることにより関節周囲の骨髄領域に認められる[5]．また，骨びらんが脂肪変性で埋められることがある．

ただし，加齢による脂肪変性があり鑑別には注意が必要である．

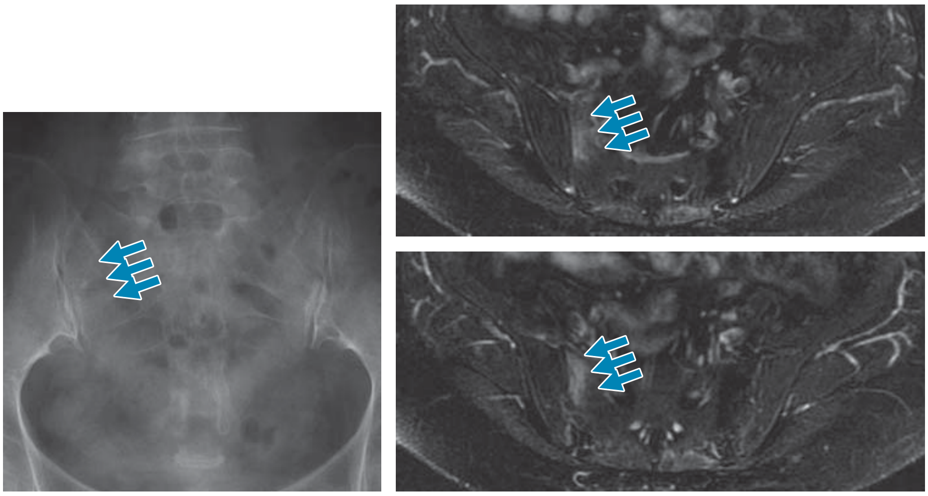


図 18　右仙骨不全骨折

MRI T2 強調脂肪抑制像，2 スライス連続で病変あり

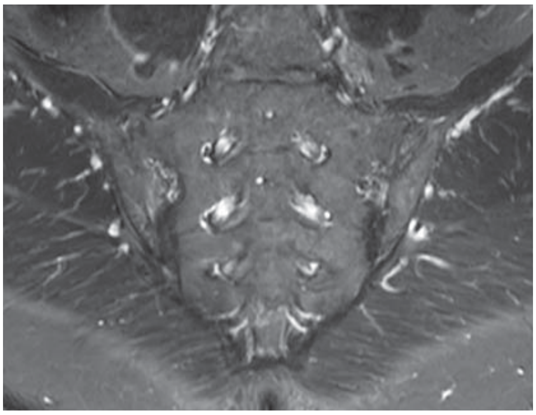


図 19　MRI 両仙腸関節・骨硬化像

STIR 像にて，両仙腸関節から 5 mm 以上の範囲が低輝度信号を呈し，骨硬化を認める．

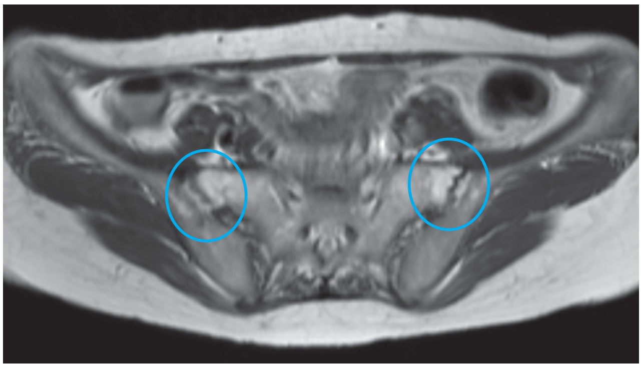


図 20　MRI 仙腸関節・脂肪変性

仙腸関節部に T1 強調像にて高輝度信号を認め，脂肪変性と考えられる

・骨強直

すべての撮像シーケンスにて低信号として描出される．

（2）脊椎炎・靱帯棘

axSpA の MRI による脊椎炎の定義（ASAS/OMERACT 2012）は，“3 か所以上に前部あるいは後部脊椎炎が存在すること”である[6]．

また，若年成人の脊椎の隅角部での脂肪変性所見は axSpA を示唆する（図 21，図 22）[6]．この所見は，骨びらんの修復所見とされ，脂肪変性の部位に靱帯骨棘形成がみられやすいとされている．しかし，MRI による脊椎炎の評価は，ASAS による axSpA 分類基準には含まれない．

近年，Whole body MRI にて脊椎炎を評価する試みが行われている（図23）[7]．

4 CT

CT は骨病変の描出に優れている．一方で X 線被曝量が多く，また SpA における炎症性病変の描出は MRI に劣るため，日常診療で用いられることは少ない．

5 関節エコー

仙腸関節および脊椎炎の描出に関節エコーが用いられることは少ない．近年，仙腸関節に対する関節エコーの報告が散見されるが標準化には至っていない．

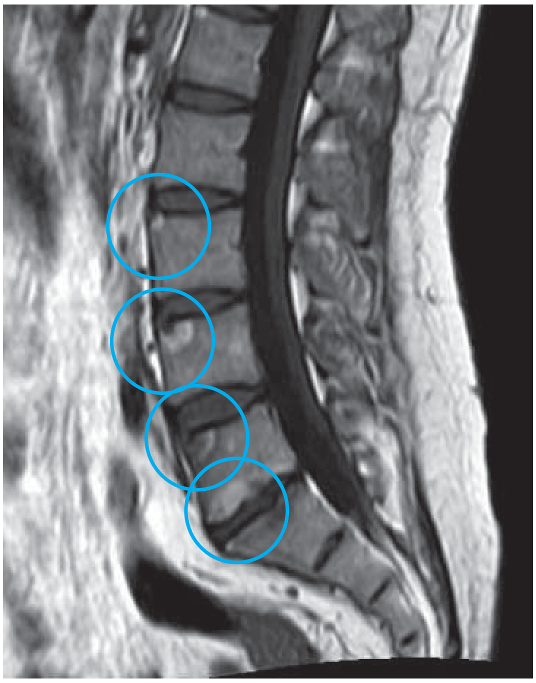


図 21　MRI T1 強調像
脊椎隅角部，脂肪変性

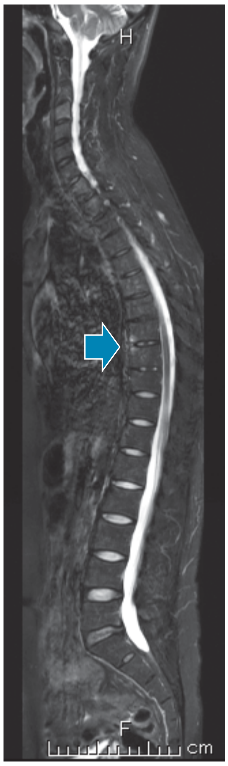


図 23　MRI 強直性脊椎炎（全脊椎）・STIR 像
腰椎Th８，Th９の椎体隅角部にSTIR像にて
高輝度変化を認め，骨髄浮腫・骨炎と診断できる

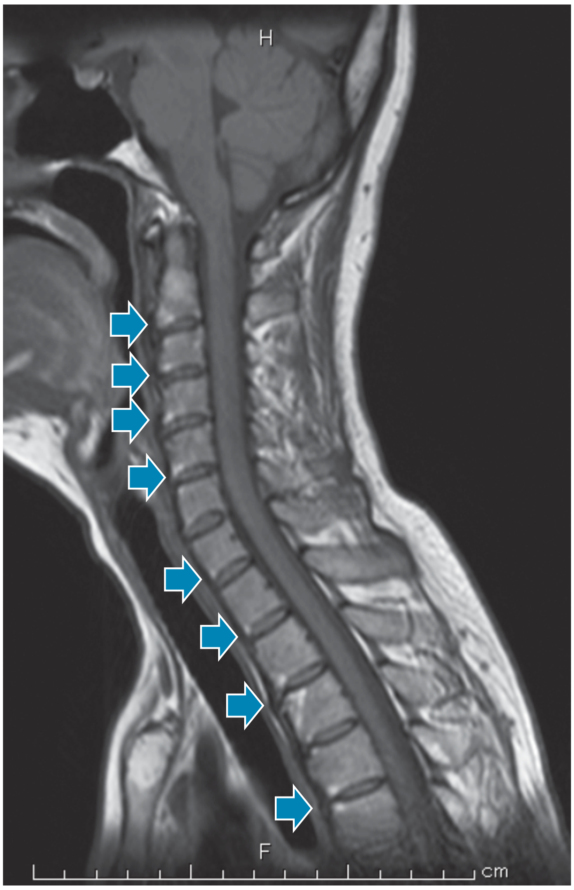


図 22　MRI 頚胸椎・椎体隅角部の脂肪変性
頚胸椎隅角部に T1 強調像にて高輝度信号を認め，脂肪変性と考えられる

まとめ

AS の画像診断には単純 X 線・MRI が主に用いられる．

単純 X 線像においては，仙腸関節での変化を解剖学的に理解することと，脊椎での靱帯棘，骨増殖症，骨棘の鑑別を行うことが必要である．

MRI 像においては，仙腸関節での関節面での軟骨下骨髄の信号変化と脊椎椎体の隅角部での信号変化の意義を理解することでより正確な診断へとつながると考える．

文　献

1）van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.
2）Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.
3）Schett G, et al.：Enthesitis：from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol 2017；**13**：731–741.
4）日本脊椎関節炎学会　ホームページ　http://www.spondyloarthritis.jp/index.html
5）Rudwaleit M, et al.：Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging（MRI）for classification of axial spondyloarthritis：a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. Ann Rheum Dis 2009；**68**：1520–1527.
6）Hermann KG, et al.：Descriptions of spinal MRI lesions and

definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis：a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. Ann Rheum Dis 2012；**71**：1278–1288.
7）Appel H, et al.：Whole–body magnetic resonance imaging evaluation of widespread inflammatory lesions in a patient with ankylosing spondylitis before and after 1 year of treatment with infliximab. J Rheumatol 2007；**34**：2497–2498

d 診断

AS の診断は 1984 年改訂 New York（NY）基準（表 6）を参考に行う[1]．AS では仙腸関節や脊椎などの炎症に起因する IBP が主症状で，加えて腰椎可動性の低下，胸郭拡張の制限をきたすことが臨床基準としてあげられている．

腰背部の疼痛やこわばりは自覚症状の確認が中心となる．後述するが鑑別診断を考慮しながら確認する．腰椎可動域測定（Schober 試験）は，患者が直立した状態で上後腸骨棘を結ぶ線ならびに 10 cm 頭側に印をつけ，前屈した際に 2 点がどれだけ伸びたかを計測する．2 回実施して結果のよい計測値を採用する．Schober 試験で 5 cm 以下のとき，腰椎可動域制限ありと判断する（図 24）．胸郭拡張測定は両手を頭上に置いた状態で第 4 肋間での胸囲を測定し，深呼吸をして最大呼気時と

表 6　強直性脊椎炎の分類基準（1984 年改訂 New York 基準）

1．臨床症状
　a．腰背部の疼痛，こわばり（3 か月以上持続．運動により改善し，安静により改善しない）
　b．腰椎可動域制限（Schober 試験で 5 cm 以下）
　c．胸郭拡張制限（第 4 肋骨レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm 以下）
2．X 線所見（仙腸関節）
　両側の 2 度以上の仙腸関節炎，あるいは一側の 3 度以上の仙腸関節炎所見

0 度：正常
1 度：疑い（骨縁の不鮮明化）
2 度：軽度（小さな限局性の骨のびらん，硬化，関節裂隙は正常）
3 度：明らかな変化（骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大，狭小化または部分的な強直）
4 度：関節裂隙全体の強直

確実例：臨床症状の 1 項目以上と X 線所見を満たす
疑い例：a）臨床症状 3 項目を満たす
　　　　b）臨床症状はないが，X 線所見を満たす

（van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.）

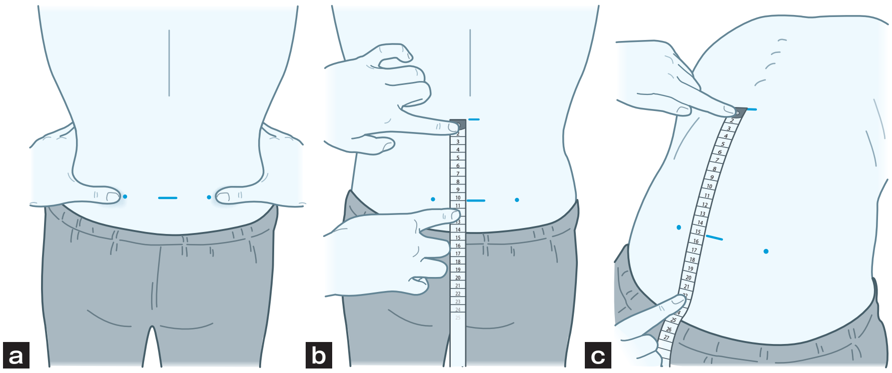


図 24　腰椎可動域測定（Schober 試験）
a：患者が直立した状態で上後腸骨棘を結ぶ線に印をつける
b：先ほどの線の 10 cm 頭側に印をつける
c：前屈した際に 2 点がどれだけ伸びたかを計測する
（Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68** Suppl 2：ii1–44.）

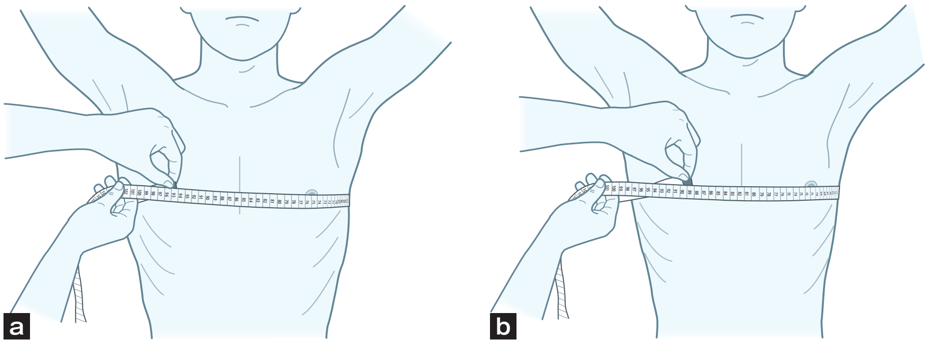


図 25　胸郭拡張測定
両手を頭上に置いた状態で，第 4 肋間の胸囲を測定する
最大吸気時（a）と最大呼気時（b）との胸囲差を測定する
（Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68** Suppl 2：ii1–44.）

表 7　難病指定を受けるうえで除外すべき疾患

- 強直性脊椎炎以外の脊椎関節炎（乾癬性関節炎，反応性関節炎，炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎など）
- SAPHO 症候群・掌蹠膿疱症性骨関節炎
- 関節リウマチ
- リウマチ性多発筋痛症
- 強直性脊椎骨増殖症，びまん性特発性骨増殖症
- 硬化性腸骨骨炎
- 変形性脊椎症・変形性仙腸関節症

表 8　脊椎関節炎でみられる臨床症状

- 炎症性腰背部痛（仙腸関節炎や脊椎炎に起因する）
- 末梢関節炎
- 付着部炎
- 指趾炎
- 乾癬
- ぶどう膜炎
- 炎症性腸疾患

詳細は，「b．臨床症状」の項（p. 21）を参照.

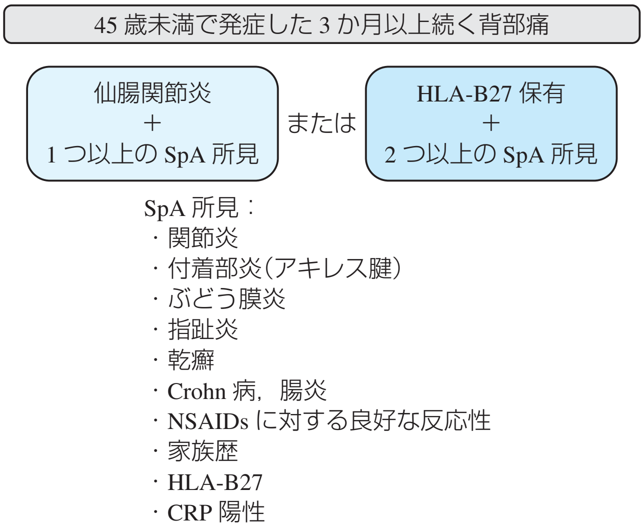


図 26　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準
詳細は，「4．X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」（p.43）を参照
（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final section. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

最大吸気時の胸囲差を測定する．2 回実施して結果のよい計測値を採用する．胸囲の差が 2.5 cm 以下のとき，胸郭拡張制限ありと判断する（図 25）[2]．

X 線所見としては，単純 X 線撮影骨盤正面像で仙腸関節炎の評価を行う．必要に応じて斜位像や CT を参考にする．臨床症状の 1 項目以上と X 線所見を満たす場合を確実例とし，X 線所見を満たさないが臨床症状 3 項目を満たす，または臨床症状はないが X 線所見を満たす場合を疑い例と判断する．難病指定を受けるためには，類似した症状を呈する疾患群を鑑別除外することが前提となっている（表 7）．

1984 年改訂 NY 基準にあるように，AS の主症状は IBP だが，ほかにみられる症状としては股関節などの四肢の関節炎，アキレス腱や大腿四頭筋の膝蓋骨付着部などの付着部炎，ソーセージ様に腫脹する指趾炎など関節関連症状に加えて，乾癬（皮疹や爪病変），虹彩炎などのぶどう膜炎，IBC（Crohn 病や潰瘍性大腸炎）など関節外症状があげられる（表 8）．

AS の前段階として nr-axSpA（図 26）が提唱されているが，腰背部痛に加えて診療科横断的な多彩な症状，画像所見を考慮しながら総合的に診断を行ってい

く．詳細は「4．X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」（p. 43）を参照．AS や nr-axSpA の診断に迷う場合には，新たな症状の出現，治療薬に対する反応性などその後の臨床経過を把握しながら，診断が適切か否か見直す[3]．

1 病歴聴取の注意点

主症状である炎症性背部痛と，一般的な腰背部痛（腰痛，肩こりなど）と見極めることに重点をおく．一般的な背部痛の多くは，器質的異常はみられず筋緊張が強いことが原因で，「安静にしていると楽で動くと痛い」ことが多い．AS でみられる IBP では逆に「安静にするとつらくて動いているほうが楽」と訴えることが多い（表 9）[4]．

問診する際にこれらの情報を聞き取ることが必要だが，きわめて主観的症状である疼痛を正確に理解するためには，なるべくオープンクエスチョンで患者自身の言葉で痛みを表現してもらうことが望まれる．例えば，「以前から痛くありませんでしたか？」「朝，痛みがつらいですか？」「日中は楽ですか？」などのような「はい，いいえ」で答えられるクローズドクエスチョンは避け，「痛いと感じるようになったのはいつ頃からですか？」「痛みはどういったときにつらくなりますか？」「痛みは 1 日の生活のなかでどう変わりますか？」と問診する．極端な例をあげれば，一般的な背部痛の患者に対して医療者が「じっとしていると痛いですか？」と聞くと，患者は「（じっとしていても）痛いです」と答えてしまい，症状の変化を誤って捉えてしまいかねない．

SpA 症状（表 8）についても，いきなり 1 つひとつ確認していくのではなく，まずは「背部痛以外に気になることはありますか？」などと聞いて，患者自身の言葉から全体像を把握することが望まれる．背部痛以外に何も訴えがなかったら，念のために確認する意味で皮膚，眼，消化器症状などについて質問していく．

背部痛に加えて，四肢の違和感やしびれなど神経症状も訴える場合には，AS は考えにくく椎間板ヘルニア，腰部脊柱管狭窄症，頚髄症など整形外科疾患を考える．

表 9　ASAS による炎症性背部痛の定義

· 40 歳までに発症
· 潜行性の発症
· 運動によって改善する
· 安静によって改善しない
· 夜間痛（起床すると改善）

（Sieper J, et al.：New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain：a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）. Ann Rheum Dis 2009；**68**：784–788.）

2 診察の仕方と注意点

診察では背部痛の部位を客観的に把握することが重要である．仙腸関節では，腸骨が関節後方に張り出しているため，仙腸関節部を直接押して圧痛の有無を確認することはできない（図 27）[5]．しかしながら仙骨部を手掌で押したり，腸骨を押したりすることで，仙腸関節に力学的ストレスを加えることができる．これらの手技によって疼痛が誘発されれば，仙腸関節の圧痛ありと判断する．脊椎では，触診できる付着部である棘突起を中心に確認する（図 28）[6]．棘突起上に圧痛があれば付着部炎の存在を疑うが，傍脊柱筋に圧痛があれば筋膜性の腰背部痛などを疑う．関節近傍でも圧痛点の部位を考えることで，関節炎，付着部炎の判断につなげる．骨の形態を考えながら，関節裂隙に圧痛があれば関節炎を疑い，付着部に圧痛があれば付着部炎を疑う（表 10）．

3 鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

（1）臨床症状

① 腰背部痛

慢性背部痛を訴える患者は多く，肩こり，腰痛症，椎間板ヘルニア，腰部脊柱管狭窄症などでも疼痛を訴える．しびれなどの神経症状も訴える場合には，AS は考えにくく整形外科的な疾患をまず考える．がんの脊椎転移など腫瘍性疾患や化膿性椎間板炎，化膿性脊椎炎，結核性脊椎炎など感染性疾患でも背部痛を訴える．症状だけでは鑑別が難しい疾患としては線維筋痛症（FM）がある．FM はリウマチ性疾患に合併することが知られているが，一般的には患者自身の疼痛など

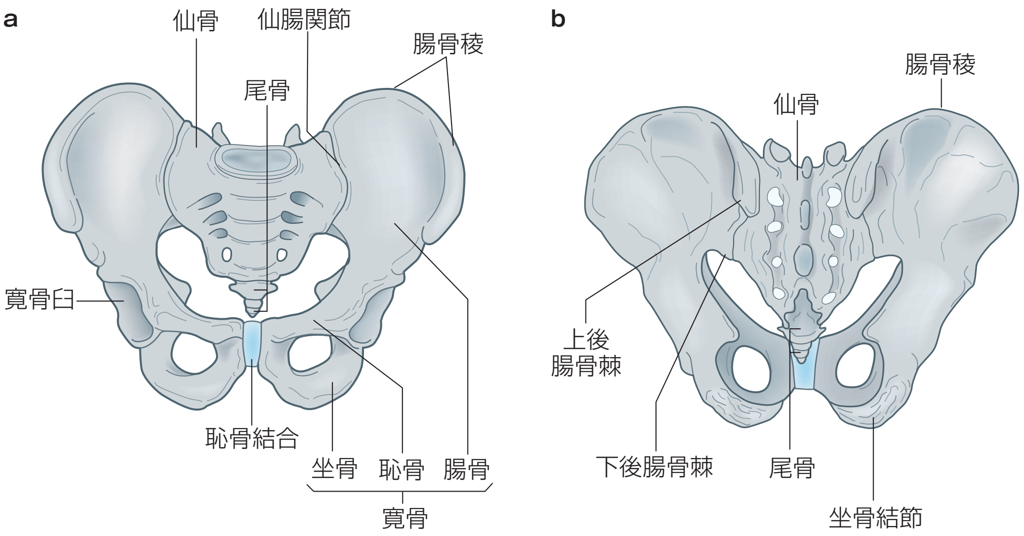


図 27　骨盤外観

a：前からみた骨盤外観，b：後ろからみた骨盤外観

（F. H. マティーニ，ほか：第 7 章骨格系：付属肢骨格．牛木辰男，ほか（訳），井上貴央（監訳）：カラー人体解剖学 構造と機能：ミクロからマクロまで．西村書店，2003：141–166.）

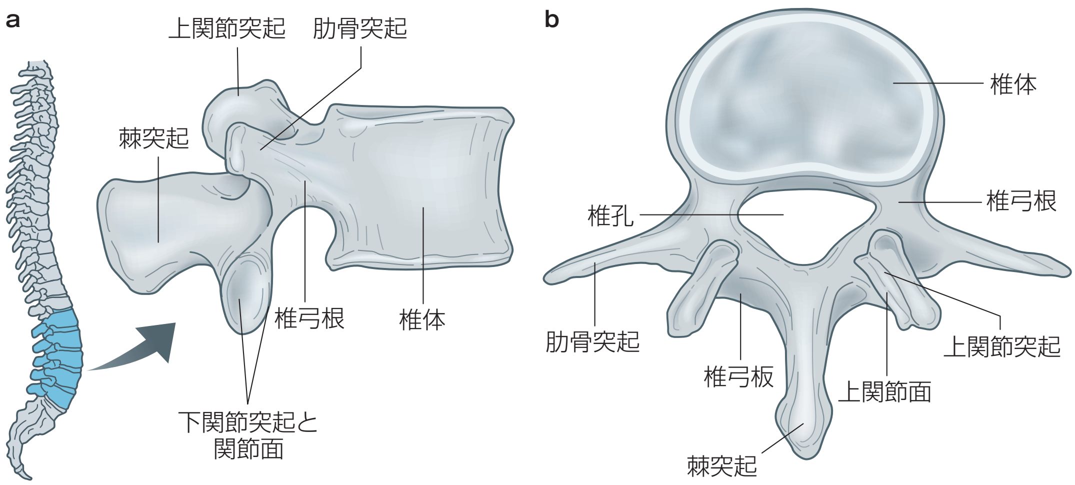


図 28　脊椎外観

a：横からみた脊椎外観，b：頭側からみた脊椎外観

（F. H. マティーニ，ほか：第 6 章骨格系：軸骨格．牛木辰男，ほか（訳），井上貴央（監訳）：カラー人体解剖学 構造と機能：ミクロからマクロまで．西村書店，2003：101–140.）

表 10　圧痛点の部位

・脊椎では，付着部なのか？それとも筋肉なのか？ ・関節では，付着部なのか？それとも関節裂隙なのか？

主観的所見が中心で，客観的所見が乏しい機能的疾患と考えられている．採血検査や X 線検査，MRI 検査などで AS を示唆する所見がみられたら FM は除外する一方で，客観的所見が乏しければ FM を念頭において診療をすることが望ましい〔コラム 線維筋痛症（p.109）を参照〕．hypermobility 症候群では関節弛緩性のために可動域が大きすぎるがゆえに慢性背部痛を呈する（表 11）．

② 末梢関節炎

AS でも脊椎以外の関節炎を呈することがあるが，末梢関節炎をきたす疾患としては，変形性関節症（OA），RA，結晶誘発性関節炎，全身性結合組織病（全身性エリテマトーデス，Sjögren 症候群，混合性結合組織病，多発性筋炎，全身性強皮症，全身性血管炎な

表 11　臨床所見からみた鑑別診断

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
末梢関節炎をきたす疾患	変形性関節症，関節リウマチ（RA），全身性結合組織病（全身性エリテマトーデス，Sjögren 症候群，混合性結合組織病，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，リウマチ性多発筋痛症，RS3PE 症候群，感染性疾患（ウィルス性，細菌性：淋菌，結核，非結核性抗酸菌症など）

ど），結晶誘発性関節炎などが挙げられる．AS は若年発症であることから，比較的高齢発症である OA と鑑別する．RA では手足などの小関節罹患が多いこと，血清反応が陽性のことが多い点が AS とは異なる．結晶誘発性関節炎は，単発性であること，好発年齢や好発部位などから鑑別していく．末梢関節炎でも感染性関節炎の除外を忘れないようにする（表 11）．

（2）画像所見

AS では付着部炎が主病態の 1 つである点に注目する．関節外である付着部炎は当初は骨形成反応を引き起こすが，関節内に波及すると滑膜炎による骨吸収反応を引き起こす．AS の初期には単純 X 線撮影では所見はみられず，まずは MRI の STIR 画像で高信号となる骨髄浮腫がみられる．その後，付着部で骨形成反応が起きて骨硬化を生じたり，靱帯骨棘を形成したりする．関節内では滑膜炎による骨吸収反応がみられ，びらんを生じる．骨化が進行すると靱帯骨棘が連続して強直を呈する．こうした一連の過程から表 12 にあるような疾患を鑑別する必要がある．

仙腸関節は複雑な局面を有する関節であり，X 線画像の読影は容易ではなく，3 次元的な解剖を意識する必要がある（図 27）．X 線画像で関節裂隙とみえる部分の頭側は靱帯結合であり軟骨面は存在しないため，骨びらんがみられることはなく，骨硬化や靱帯骨棘がみられる．一方で尾側は軟骨面を有するため，軟骨下骨の硬化像や骨びらんなどがみられる．また脊椎強直に伴い，骨盤が後傾する結果として腸骨がとがった耳のように映り，閉鎖孔が大きく映る．脊椎では椎間板線維輪や前縦靱帯に沿ってほぼまっすぐに骨化が進行していく．棘突起の間を結ぶ棘上靱帯や棘間靱帯が骨化すると，正面像では棘突起をつなぐように線状にみえる．側面像では椎間関節の癒合がみられる（図 29～31）．

表 12　画像所見からみた鑑別診断

- ・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
- ・硬化性腸骨骨炎
- ・外傷
- ・感染性疾患
- ・腫瘍性疾患

高齢者に多い変形性脊椎症では椎間板変性を伴い椎間板高が減少し，内軟骨骨化を反映して骨棘が水平方向に進展していくことが多い．PsA や掌蹠膿疱症性骨関節炎の脊椎病変では上下方向だけでなく，やや横方向にも骨棘が進展していくが，椎間板高が保たれている．X 線画像だけで鑑別することは難しく，皮膚所見が重要なポイントとなる（図 32，図 33）．DISH では，細胞増殖を伴う骨棘形成が特徴的である．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（図 34）[7]．仙腸関節は奥行きのある局面であるため，正面像では仙腸関節はある程度の幅をもって映る．硬化性腸骨骨炎では腸骨側のみに硬化像がみられ，仙骨側には所見がみられないが，X 線画像では判断が難しく，CT や MRI など 3 次元画像所見を用いて鑑別できる（図 35）．

MRI 画像では T1 強調画像で低信号，STIR 画像で高信号となる骨髄浮腫が炎症を示唆する所見として重要であるが，あくまでも炎症の存在を示唆する所見であって，炎症の原因がわかるわけではない．上記疾患に加えて，骨折などの外傷，感染性疾患，腫瘍性疾患は必ず鑑別して除外する．

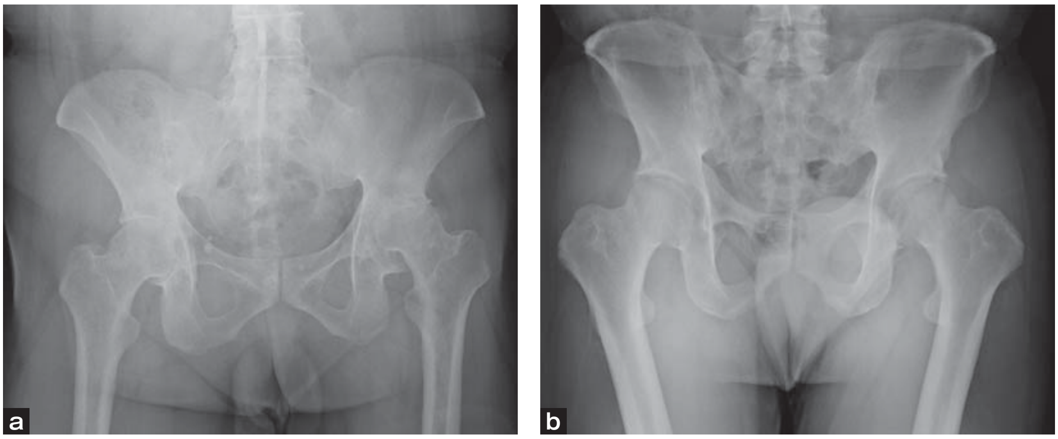


図 29　強直性脊椎炎（骨盤正面像）

a：40 代男性，罹病期間 15 年．両側の仙腸関節で 4 度の強直がみられる．左股関節破壊がみられる

b：40 代男性，罹病期間 10 年．両側の仙腸関節で 3 度の関節破壊がみられる．骨盤後傾により腸骨がとがってみえ，閉鎖孔が大きくみえる

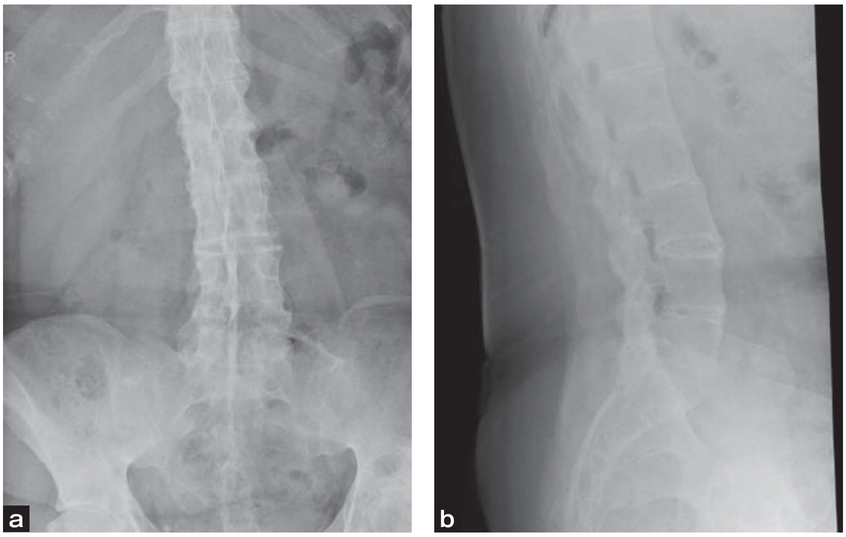


図 30　強直性脊椎炎（腰椎）

40 代男性，罹病期間 15 年

a：正面像．棘上靱帯や棘間靱帯が骨化して線状にみられる

b：側面像．椎体間が保たれたまま，まっすぐ強直している

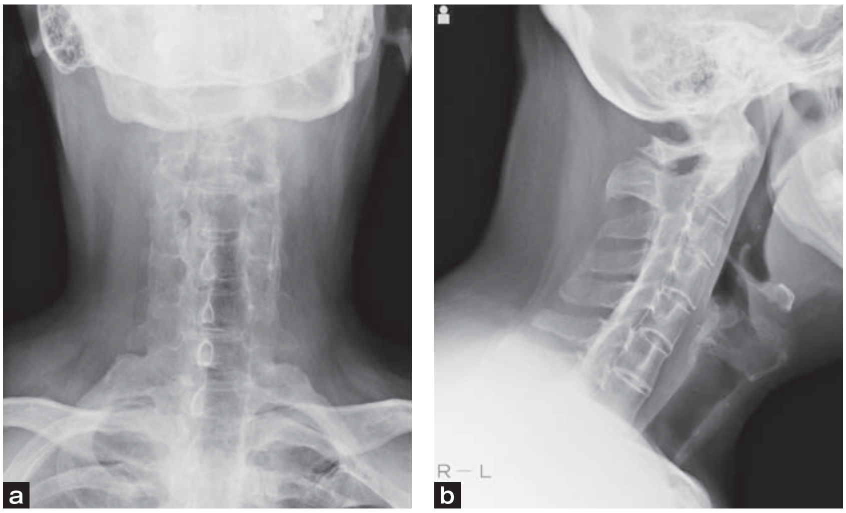


図 31　強直性脊椎炎（頸椎）

40 代男性，罹病期間 15 年

a：正面像

b：側面像．椎間関節の癒合がみられる

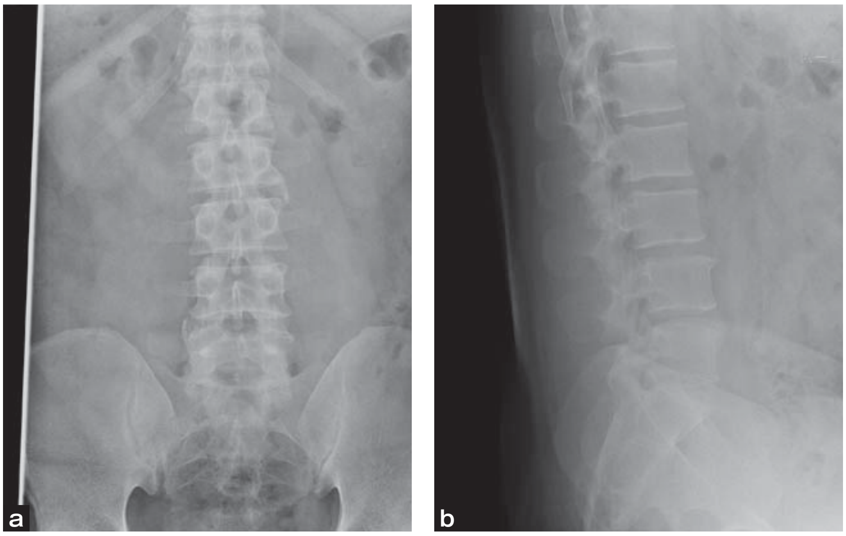


図 32　乾癬性関節炎（腰椎）

30 代男性，罹病期間 8 年

a：正面像．左 T12/L1，左 L2/3，右 L4/5 で，ややずんぐりとした靱帯骨棘形成がみられる．仙腸関節は保たれている

b：側面像．L3/4 で靱帯骨棘形成がみられる

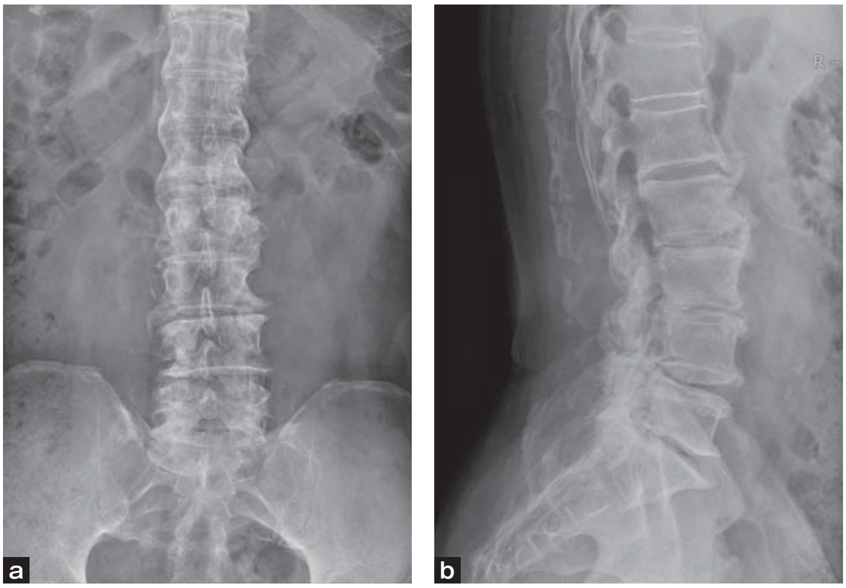


図 33　掌蹠膿疱症性骨関節炎（腰椎）

60 代男性，罹病期間 30 年

a：正面像．T11 から L2 にかけてずんぐりとした靭帯骨棘形成がみられ癒合している．仙腸関節は保たれている

b：側面像．やや厚みをもった靭帯骨棘形成がみられ癒合している

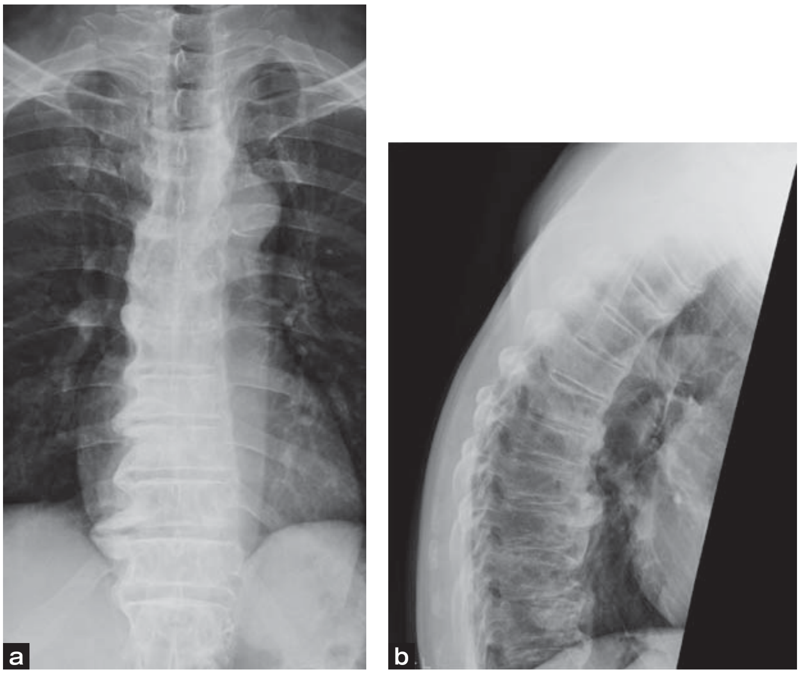


図 34　びまん性特発性骨増殖症（腰椎）

70 代男性．腰部脊柱管狭窄症による下肢痛のため受診したところ，症状とは関係なく判明

a：正面像．中下位胸椎で右側優位に骨増殖性がみられ，癒合している

b：側面像．前縦靭帯の肥厚と骨化がみられ，癒合している

図 35　硬化性腸骨骨炎（骨盤正面像）
20 代女性，産後から殿部痛が持続している．仙腸関節は保たれながら，腸骨側に強い硬化像がみられる

文　献

1）van der Linden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.
2）Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；68 Suppl 2：ii1–44.
3）Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.
4）Sieper J, et al.：New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain：a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）. Ann Rheum Dis 2009；**68**：784–788.
5）F. H. マティーニ，他：第 7 章骨格系：付属肢骨格．牛木辰男，他（訳），井上貴央（監訳）：カラー人体解剖学 構造と機能：ミクロからマクロまで．西村書店，2003：141–166.
6）F. H. マティーニ，他：第 6 章骨格系：軸骨格．牛木辰男，他（訳），井上貴央（監訳）：カラー人体解剖学 構造と機能：ミクロからマクロまで．西村書店，2003：101–140.
7）Mader R, Et al.：Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis：clinical features and pathogenic mechanisms. Nature reviews Rheumatology 2013；**9**：741–50.

4 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎

1 概念と診断ガイダンス

axSpAは2009年のASAS分類基準[1]により定義され，さらに仙腸関節のX線基準（ASのために策定された改訂NY基準[2]のX線基準）を満たす体軸性脊椎関節炎（r-axSpA）と，同基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（nr-axSpA）に大別される．r-axSpAは改訂NY基準により定義されるASと90%以上の一致性を示し，同一の疾患としての認識が可能と考えられていることから，nr-axSpAはaxSpAからASを除いたものと理解される．

ここで，axSpAはPsA，IBDに伴う関節炎，反応性関節炎（ReA）などの一部を含むことから，nr-axSpAを診断名とすると複数のSpAの診断重複が生じることになる．国際的にはASやnr-axSpAを診断名とせず，axSpAのみを診断名とする方向性も提唱されているが，現在わが国ではASが指定難病であり，複数の治療薬がASやPsAなどの適応を有することから，nr-axSpAはほかのSpA疾患やその類縁疾患が除外されたものと定義する必要がある（表1）．

2 X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の位置付けと問題点

ASやaxSpAの診断が容易でなく，従来は発症から平均で7〜9年経過してから診断されていたため，axSpAの診断時に約半数がASである．しかし発症時には全例がX線基準を満たさないと推定される．ただし，経過を追っても全例がASに進展するわけではなく，進展のリスク因子として男性，CRP高値，HLA-B27保有があげられている[4]．それ以外は合併・併存症，臨床的疾患活動性，TNF阻害薬に対する治療反応性などにおいてASとnr-axSpAの間に差異はなく，したがって両者はaxSpAという同一（スペクトラム）の疾患とみなされている．ただし，一部の臨床試験においては，nr-axSpAのほうが治療反応性が不良と報告されており，他疾患が混入しやすいことが懸念されている．

2年間の経過観察でnr-axSpA患者の10〜20%がASに進展することからも，nr-axSpAにはASの早期病態としての側面があることは確実であるが，ASに進展しないサブグループが存在し，進展しない理由として，①自然軽快する一過性の病態，②臨床的軽症例，③臨床的には軽症でないがX線画像上の進行に乏しい症例，などがあげられる．

欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）ではaxSpAが正しく診断されれば一過性の病態は少なく，X線の進行よりも疼痛による臨床的疾病負担を重視する立場から，アダリムマブ（2012年），セルトリズマブペゴル（2013年），エタネルセプト（2014年），ゴリムマブ（2015年）をnr-axSpAの適応でも承認し

表1 わが国におけるnr-axSpAの診断ガイダンス案

1）45歳未満で発症し3か月以上の背部痛があり，炎症性腰背部痛のいずれかの基準（図）[3)4)5)]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（掌蹠膿疱性骨関節炎），びまん性特発性骨増殖症，線維筋痛症，心因性腰痛症，変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）．
3）改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（表2）[6)]で「両側の2度以上あるいは片側の3度以上」の基準を満たさない．
4）a）仙腸関節のMRI所見陽性（表3）[7)]．
　または
　b）HLA-B27保有かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え，関節炎，踵の付着部炎，ぶどう膜炎，指趾炎，NSAIDs反応性良好，SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める．
上記1)〜4）のすべてを満たす場合に，nr-axSpAと診断してよい

Calin A, et al.[*1]	Rudwaleit M, et al.[*2]	IBP 専門医（ASAS）[*3]
・発症時の年齢＜40 歳 ・背部痛の持続時間＞30 分 ・潜在性発症 ・朝のこわばり ・運動により改善する	・朝のこわばり＞30 分 ・運動により改善し，安静では改善しない ・疼痛のため，睡眠時間の後半に覚醒する ・交互に生じる殿部痛	・発症時の年齢＜40 歳 ・潜在性発症 ・運動により改善する ・安静では改善しない ・夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5 項目中 4 項目に合致すれば IBP	4 項目中 2 項目に合致すれば IBP	5 項目中 4 項目に合致すれば IBP

図　炎症性腰背部痛の基準

*1：Calin A, et al.：Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977；**237**：2613–2614.

*2：Rudwaleit M, et al.：Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis：a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006；**54**：569–578.

*3：Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68** Suppl 2：ii1–44.

表 2　仙腸関節 X 線の grade 判定基準（1966）

Grade 0	正常
Grade 1	疑わしい変化
Grade 2	軽度の異常： 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや骨化領域
Grade 3	明らかな異常： 以下の 1 つまたは複数の項目を含む中等度または進行した仙腸関節炎 骨びらん，硬化，関節裂隙の拡大，狭小化または部分的な強直
Grade 4	重度の異常： 完全な強直

（Bennett PH, et al.：Population studies of the rheumatic diseases; proceedings of the third international symposium, New York, June 5th–10th, 1966. International Congress Series 1966；**148**：456–457.）

ていた．一方，アメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）では nr–axSpA の自然経過が十分に明らかでないことや過剰診断の懸念のため，1 年間のプラセボ対照臨床試験を指示し[5]，C–AXSPAND 試験[6]でその要請に応えたセルトリズマブペゴルが 2019 年 3 月に初めて nr–axSpA の治療薬として FDA で承認された．

nr–axSpA はあくまで仙腸関節の X 線画像基準によって決定され，基準未満の仙腸関節 X 線変化（例えば片側の grade 2）は許容されること，AS ではほかの SpA 疾患と異なり通常は仙腸関節から腰椎，胸椎，頚椎へと上行性に進展するとはいえ，脊椎関節の X 線画像変化は問わないことにも留意が必要である[7]．

表 3　仙腸関節の MRI 所見陽性の定義

1）STIR や T2 脂肪抑制画像で骨髄浮腫の所見，または T1 脂肪抑制画像で骨髄のガドリニウム造影効果
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 RGW, et al.：Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis：update by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis 2016；**75**：1958–1963.）

文　献

1）Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.
2）van der Kinden S, et al.：Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York Criteria. Arthritis Rheum 1984；**27**：361–368.
3）Calin A, et al.：Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977；**237**：2613–2614.
4）Rudwaleit M, et al.：Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis：a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. Arthritis Rheum 2006；**54**：569–578.
5）Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68** Suppl 2：ii1–44.
6）Bennett PH, et al.：Population studies of the rheumatic diseases; proceedings of the third international symposium, New York, June 5th–10th, 1966. International Congress Series 1966；**148**：456–457.
7）Lambert RGW, et al.：Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis：update by the ASAS MRI working group. Ann Rheum Dis 2016；**75**：1958–1963.
8）Sieper J, et al.：Systematic review of clinical, humanistic, and economical outcome comparisons between radiographic and

non–radiographic axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum 2017；**46**：746–753.
9）Deodhar A, et al.：The concept of axial spondyloarthritis. Joint statement of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network and the Assessment of SpondyloArthritis international Society in response to US Food and Drug Administration's comments and concerns. Arthritis Rheum 2014；**66**：2649–2656.
10）Deodhar A, et al.：A fifty–two–week, randomized, placebo–controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2019；**71**：1101–1111.
11）Deodhar A, et al.：The term "non–radiographic axial spondyloarthritis" is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2016；**75**：791–794.

5 臨床評価の指標

ASにおいて，疾患の活動性や機能障害を定量化するための指標が各種開発され，実臨床や臨床治験で使用されている．疼痛の程度や血清学的炎症マーカー，付着部炎の有無，脊椎関節の機能や構造，全般的機能障害など，各評価対象に対応した指標がある（表1）．活動性・疼痛の評価として，患者のVAS（visual analogue scale）によるBASDAI（Bath ankylosing spondylitis disease activity index）が頻用されるが，近年患者のVASに採血項目のCRPまたはESRを組み合わせたASDAS（ankylosing spondylitis disease activity score）も用いられるようになった．付着部は複数存在するが，代表的部位の炎症をスコア化したMASES（Maastricht ankylosing spondylitis enthesitis score），SPARCC（Spondyloarthritis Research Consortium of Canada）enthesitis index，LEI（Leeds enthesitis index）などが使用される．脊椎関節の構造と機能の計測指標として，BASMI（Bath ankylosing spondylitis metrology index）があり，X線画像の評価法としてmSASSS（modified stokes AS spine score）がある．ADLなど機能評価項目として患者のVASによるBASFI（Bath ankylosing spondylitis functional index）がある．新しい総合的健康指標として，ASASによる健康指標（ASAS健康指標）が公開されている．

現時点でnr-axSpAを対象とする臨床指標はないが，ASに用いられるこれらの指標を便宜的に用いることが多い．

以下，各項目について概説する．

1 疾患活動性の指標

（1）BASDAI

5主徴6項目の患者自身の自己評価（VAS）による指標である[1]．各項目について0〜10（cm）で測定し，下記の計算式で点数化する（オリジナル論文はVAS（10 cmスケール）表記だが，ASASにおいて「VASよりも0から10点の点数スケールが望ましい」と表記されたことから，本項ではこちらの点数スケールを紹介した．これはVAS（10 cmスケール）の使用を妨げるものではない）（参考資料10，p.140）．

BASDAI＝0.2×｛①＋②＋③＋④＋0.5×（⑤＋⑥）｝

（2）ASDAS

患者のVASおよび血液検査のCRPまたはESRを組み合わせてスコア化する評価法である（図1）[2]．VASの1)〜4)の4つの質問のうち，3つについては上述のBASDAI（質問2，3，6）と同じ質問である．採血検査はCRPを推奨しており，ESRは代替とされている．ASASのホームページにWeb上およびスマートフォンのアプリによる計算ツールが公開されており使用可能である（https://www.asas-group.org/clinical-instruments/asdas-calculator/）．

・ASDASによる疾患活動性の分類

ASDASでは導出された数値に応じて，疾患活動性を分類するカットオフ値を設定しており，1.3未満は非活動性疾患，2.1未満は中疾患活動性，3.5未満は高

表1　体軸性脊椎関節炎における臨床評価指標

対象	方法	評価指標
疾患活動性・疼痛（こわばり・不快感）	VAS	BASDAI，ASDAS
血清学的炎症マーカー	CRP，ESR，（MMP-3）	ASDAS
付着部炎	診察，（超音波検査，MRI）	MEI，MASES，SPARCC enthesitis index，LEIなど
関節構造/機能の障害	診察（計測），X線画像，MRI	BASMI（実測），mSASSS（X線画像），SPARCC MRI SSS（MRI）
全般的機能障害	VAS，質問票	BASFI，ASAS HI

1）過去1週間の頚部，背部，殿部の痛みは全体的にどの程度でしたか？

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

なし　　　　　　　　　　　　　　　　　　　非常に重度

2）過去1週間，朝のこわばりは起きてからどのくらい持続しましたか？

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

0　　　　　　　　　　1　　　　　　　　　　2時間以上

3）過去1週間のリウマチ性疾患は平均してどの程度の活動性でしたか？

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

活動性なし　　　　　　　　　　　　　　　　非常に活動性

4）過去1週間の頚部，背部，殿部以外の関節の痛みや腫脹はどの程度でしたか？

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

なし　　　　　　　　　　　　　　　　　　　非常に重度

5）ＣＲＰ（mg/L）（または赤血球沈降速度(mm/h)）？　※単位に注意（日本ではmg/dL）

[　　　　] mg/L（mm/h）

図1　ASDAS質問票

（Lukas C, et al：. Development of an ASAS–endorsed disease activity score（ASDAS）in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009；**68**：18–24.）

疾患活動性，3.5以上を超高疾患活動性，となっている（p.51，図1）[3]．また，ASDAS改善の差Δ≧1.1を「臨床的に重要な改善（Clinically Important Improvement；CII）」，Δ≧2.0を「大幅な改善（Major Improvement；MI）」，逆に0.9以上の悪化を「臨床的に重要な悪化（Clinically Important Worsening；CIW）」と定義した．

2　付着部炎の指標

付着部は身体に多数存在するため，すべてを網羅的に評価することは時間的制約から困難なことが多い．1987年にManderらが報告したMEI（Mander/Newcastle enthesitis index）は66か所の腱付着部について，それぞれ程度に応じて0～3点で評価する方法だが，以後，より簡便な方法がいくつか開発された．本項ではこのうち各種臨床治験で頻用されているMASES，SPARCC enthesitis index，LEIを紹介する（図2）[4]．

(1) MASES

MASESは2003年に報告された腱付着部の評価法であり，評価部位は13か所で，各部位について0（なし）または1点（あり）で評価する（最大13点）[5]．

(2) SPARCC enthesitis index

SPARCC enthesitis indexは，カナダの研究グループにより提唱された付着部炎の評価方法[6]．16か所について0または1点で評価する．脊椎は含まれないが，比較的位置を確認しやすい部位が選択されている．

(3) LEI

LEIは，おもにPsAに対する治験において使用された付着部炎の評価指標であり，評価する部位が6か所

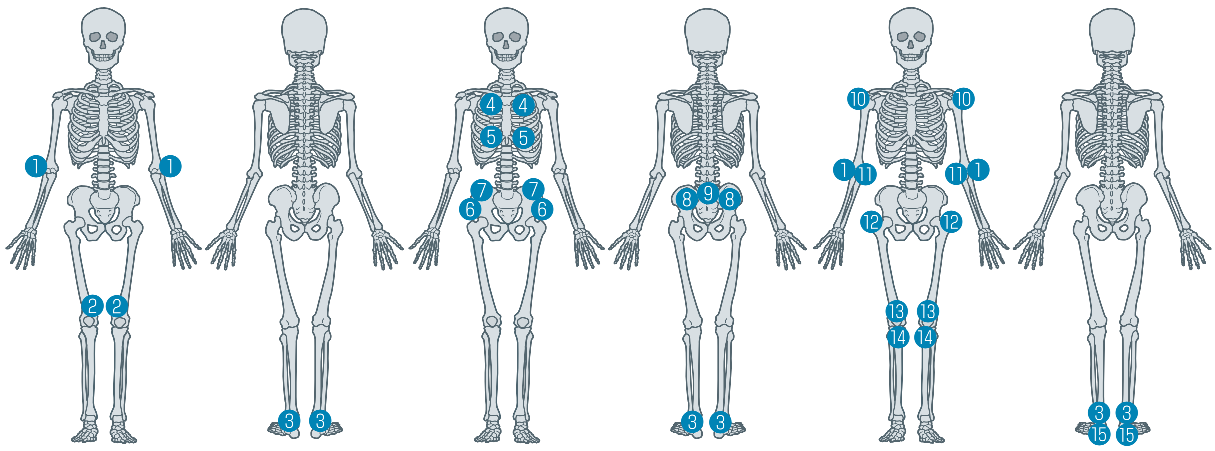


図 2　LEI，MASES，SPARCC における付着部炎の評価部位

①上腕骨の外側上顆，②大腿骨の内側顆，③アキレス腱近位付着部，④第 1 肋軟骨，⑤第 7 肋軟骨，⑥上前腸骨棘，⑦腸骨稜，⑧上後腸骨棘，⑨第 5 腰椎棘突起，⑩上腕骨大結節の棘上筋停止部，⑪上腕骨の内側上顆，⑫大転子，⑬膝蓋骨の大腿四頭筋停止部，⑭膝蓋骨/脛骨結節の膝蓋靭帯付着部，⑮足底筋膜付着部

（Mease PJ, et al：Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. J Rheumatol 2017；**44**：599–608.）

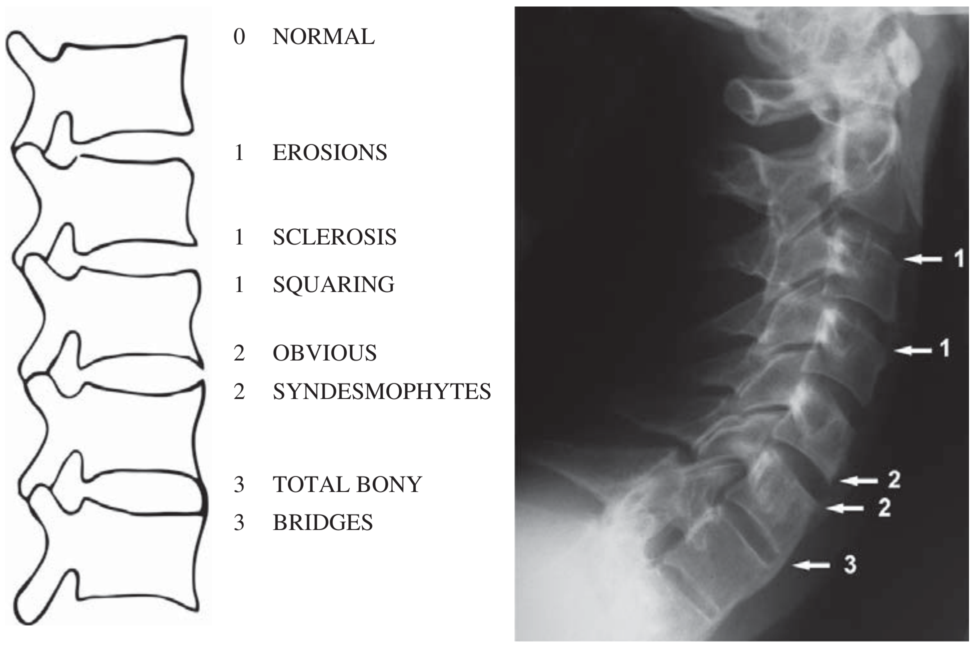


図 3　mSASSS

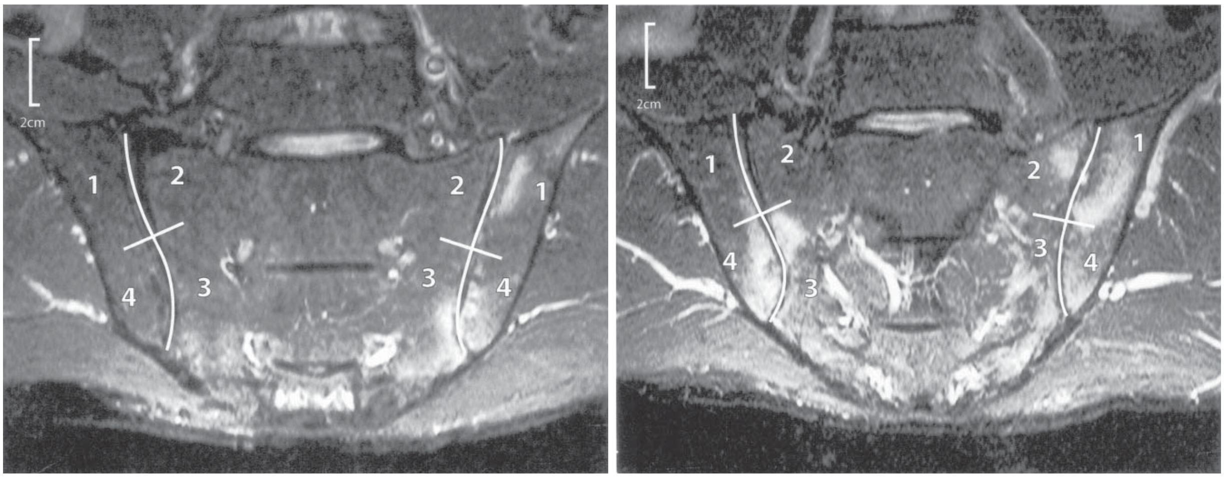
（Sieper J, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68**：ii1–ii44.）

と少ないことが特徴だが，いくつかの検証がなされ有用性が確認されている[7)].

3 脊椎機能および構造の指標

（1）BASMI

主に脊椎の可動性を評価するための指標であり，5 項目についてメジャー，分度器を用いて患者の脊椎可動域を測定する[8)]．各項目 0～2 点で評価し，5 項目の



a　　b

図 4　SPARCC MRI sacroiliac joint structural score（SSS）
STIR 法で撮像された左右仙腸関節を含む冠状断で，6 枚の連続したスライスを用いる．1 スライスごとに左右の仙腸関節をそれぞれ 4 分割し，骨髄浮腫像を点数化する（最大 8 点）．さらに左右関節に強信号，1 cm 以上の深さがあればさらに 1 点ずつ加算し（最大 4 点加算），1 スライスあたり 0〜12 点，6 スライスで最大 72 点となる．
a ：右 1，左 3＋1（強信号）合計 5 点．b ：右 2＋1（深さ），左 4＋1（深さ）合計 8 点
（Maksymowych WP, et al.：Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2005；**53**：703–709）

合計点は最大 10 点となる（参考資料 11，p.141）．

（2）mSASSS

mSASSS は X 線画像評価法の一つとして頻用されている（図 3）[9)10)]．頚椎 12 か所（C2 下端〜Th1 上端）＋腰椎 12 か所（Th12 下端〜S1 上端）について各 0〜3 点で評価する（0 点＝正常，1 点＝erosion：びらん，sclerosis：硬化，squaring：方形化，2 点＝syndesmophyte：靱帯骨棘，3 点＝total bony bridging：骨性架橋，最大 72 点）．脊椎病変の画像的経時的変化を定量化でき，治療効果判定の指標としても用いられる．

（3）SPARCC MRI sacroiliac joint structural score

SPARCC MRI sacroiliac joint structural score（SSS）は仙腸関節炎の程度を MRI によって定量化することを目的とした評価法であり，2005 年に発表され[11)]，2015 年に暫定的な Validation が行われた[12)]．これまで疾患活動性を画像的に定量化する方法は少なく，VAS による評価法にくらべて，客観性や再現性の面で MRI による画像評価法は優れている．現在，AS の臨床治験における治療効果判定などにも用いられているが，経済性や汎用性が今後の課題である．スコアリング方法の詳細については原著を参照されたい（図 4）[11)]．

4　全般的機能の指標

（1）BASFI

患者の日常生活における全般的な機能評価として用いられる[13)]．ADL 動作について 10 項目の VAS（0〜10 cm）を患者に記載してもらうことで評価する．BASFI は各 VAS の平均点（最大 10 点）である（オリジナル論文は VAS（10 cm ケール）表記だが，ASAS において「VAS よりも 0 から 10 点の点数スケールが望ましい」と表記されたことから，本項では点数スケールを紹介した．これは VAS（10 cm スケール）の使用を妨げるものではない）（参考資料 12，p.143 を参照）．

（2）ASAS 健康指標

機能，障害，健康の国際分類基準に沿って開発された 17 の質問項目によって，患者の全般的な健康状態を 0〜17 点で評価する[14)]．痛み，感情機能，睡眠，性機能，機動性，セルフケア，および地域生活のカテゴリーに対応する項目が含まれる．無回答が 3 点まで有効であり，無回答があった場合下記の式で補正する．日本語訳が一般公開されておりこちらを用いることが可能である（参考資料 13，p.143）．

$$ASAS\ 健康指標 = \frac{合計点}{(17-無回答数)} \times 17$$

5 ASAS 20，ASAS 40 改善基準

主に治療効果判定に用いる改善基準の指標である[15)16)]．①患者の全般評価（ASDAS 質問 3 に相当），②疼痛（BASDAI 質問 2 もしくは ASDAS 質問 1），③機能（BASFI），④炎症（BASDAI 質問 5 と 6 の平均），の 4 領域についてベースラインと比較する．ASAS 20，ASAS 40 の定義は下記の通りである．

・ASAS 20 改善基準：4 領域のうち少なくとも 3 領域で 20％以上および 1 点以上（0〜10 点スケール）の改善を認め，かつ，残りの領域の 20％以上および 1 点以上（0〜10 点スケール）の悪化が無い場合．

・ASAS 40 改善基準：4 領域のうち少なくとも 3 領域で 40％以上および 2 点以上（0〜10 点スケール）の改善を認め，かつ，残りの領域の悪化が無い場合．

文　献

1）Garrett S, et al.：A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis：the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994；**21**：2286–2291.

2）Lukas C, et al.：Development of an ASAS–endorsed disease activity score（ASDAS）in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009；**68**：18–24.

3）Machado P, et al.：Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score（ASDAS）：defining cut–off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis 2011；**70**：47–53

4）Mease PJ, et al.：Performance of 3 Enthesitis Indices in Patients with Peripheral Spondyloarthritis During Treatment with Adalimumab. J Rheumatol 2017；**44**：599–608.

5）Heuft–Dorenbosch L, et al.：Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2003；**62**：127–132.

6）Maksymowych WP, et al.：Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）Enthesitis Index. Ann Rheum Dis 2009；**68**：948–953.

7）Healy PJ, Helliwell PS：Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis：assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2008；**59**：686–691.

8）Jenkinson TR, et al.：Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis（AS）：the Bath AS Metrology Index. J Rheumatol 1994；**21**：1694–1698.

9）Creemers MC, et al.：Assessment of outcome in ankylosing spondylitis：an extended radiographic scoring system. Ann Rheum Dis 2005；**64**：127–129.

10）J Sieper, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68**：ii1–ii44.

11）Maksymowych WP, et al.：Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2005；**53**：703–709.

12）Maksymowych WP, et al.：Development and Preliminary Validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Magnetic Resonance Imaging Sacroiliac Joint Structural Score. J Rheumatol 2015；**42**：79–86.

13）Calin A, et al.：A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis：the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994；**21**：2281–2285.

14）Kiltz U, et al.：Development of a health index in patients with ankylosing spondylitis（ASAS HI）：final result of a global initiative based on the ICF guided by ASAS. Ann Rheum Dis 2015；**74**：830–835.

15）Anderson JJ, et al.：Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short–term improvement in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2001；**44**：1876–1886.

16）Brandt J, et al.：Development and preselection of criteria for short term improvement after anti–TNF alpha treatment in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004；**63**：1438–1444.

6 治　療

a 治療目標と治療方針

AS の治療はその疼痛やこわばりをはじめとする様々な症状をコントロールすることと，靱帯骨棘の進行による強直の抑制を目標とすることであり，最終的には機能を維持し QOL を最大限とすることである（表 1）[1]．

具体的な治療の目標を定めるにあたっては，疾患活動性の指標である BASDAI または ASDAS（図 1）により評価を行い，BASDAI は 4 未満を，ASDAS は 2.1（low grade activity）未満を目指す．治療による脊椎の骨化進行抑制と ASDAS はよく相関するとされ，予後予測の指標と考えられる[2]．骨化進行の予測因子としては，ASDAS が高値のほかに，CRP 陽性，既存の靱帯骨棘の存在，喫煙などが報告されている[3]．このASDAS を用いた treat-to-target（T2T）も作成が進められている．

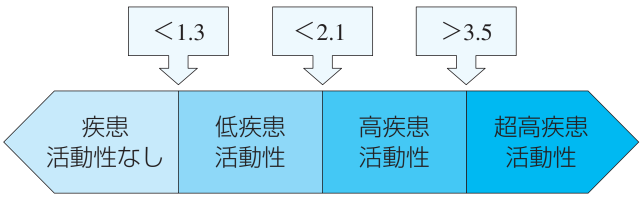


図 1　ASDAS による疾患活動性の分類

治療方針を決定するにあたっては，治療を行う医師と患者の間で共通認識を持ち決定することが必要であり，患者の重症度（疾患活動性や脊椎の強直の度合い），関節外症状や合併症の有無，心理社会的背景，経済性などを考慮すべきである．

b 患者教育・運動療法

この疾患による将来的な不安の軽減は重要であり，疾患により生じる様々な症状や機能障害，経過・予後について説明し，日常生活指導を行う．

喫煙は AS の予後に影響を与えることが明らかであり，喫煙者と非喫煙者では，喫煙者のほうが骨化が進行しやすいことは証明されている（オッズ比 2.75）[3]．そのため AS と診断した際には必ず禁煙指導も行うべきである．

運動療法は，一般的に筋力の維持・増強や柔軟性の改善，適度な疲労による心地よい睡眠，心臓・血管系への適度な負荷などの効果が見込まれるが，AS 患者ではそれ以外に，症状の緩和，関節可動域や姿勢の維

表 1　体軸性脊椎関節炎のマネジメントにおける包括的な原則

	包括的な原則	同意評価（平均±SD）	同意評価 ≧8 の割合（%）
1	体軸性脊椎関節炎（axSpA）は多岐にわたる症状を伴うことが考えられる重篤な疾患で，通常はリウマチ専門医のもとでの集学的な管理が必要である．	9.9±0.31	100
2	axSpA の治療における第一の目標は，症状および炎症のコントロール，構造的破壊の進行抑制，機能の維持／正常化，および社会参加によって，健康関連の QOL を最大化することである．	9.8±0.47	100
3	axSpA 患者の最適な治療を行う際には，非薬物療法と薬物療法を組み合わせた治療が必要である．	9.8±0.47	100
4	axSpA の治療は最適なケアを目指すべきであり，患者とリウマチ専門医が共通の意思決定に基づいて行われなければならない．	9.4±0.91	93
5	axSpA は個人および社会の大きな費用負担を生じるため，治療にあたるリウマチ専門医は，これら全てを考慮して axSpA の管理を行わなければならない．	9.3±1.17	90

（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）

持といった効果も期待できる．どのような運動療法を行うかは患者の状態で判断するが，どの運動も軽い状態から始めて徐々に負荷を上げていく．

実際の AS に適した運動，ストレッチについては，日本脊椎関節炎学会ホームページ内の「AS 患者さんのための体操教室」(http://www.spondyloarthritis.jp/common/ing/pamphlet.pdf）を参照されたい．

C 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 年に国際脊椎関節炎評価学会（assessment of spondyloarthritis international society：ASAS）が AS のマネジメントに関する推奨を作成し[4]，2010 年に update[5]，さらに 2016 年には axSpA のマネジメントとして update している（表 2，図 2）[1]．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．また副腎皮質ステロイドは関節局所への投与は行うことがあるが，経口での全身投与は推奨されていない．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．体軸病変については NSAIDs で効果不十分（目安として BASDAI が 4 以上，または ASDAS が 2.1 以上）の場合，生物学的製剤の投与が考慮される．生物学的製剤としては，TNF 阻害薬であるインフリキシマブおよびアダリムマブがわが国では 2010 年に承認され，2018 年 12 月に IL−17 阻害薬であるセクキヌマブが，2019 年 11 月にイキセキズマブがそれぞれ AS に対して承認された．

生物学的製剤の優先順位としては，臨床試験によるエビデンスが多い TNF 阻害薬から開始すべきとされている[6]．TNF 阻害薬効果不十分例に対しては，1 次無効の場合は IL−17 阻害薬への切り替え，2 次無効の場合は，もう一方の TNF 阻害薬への切り替えが推奨されている（図 3）[7]．しかし，IL−17 阻害薬に関するエビデンスが増加していることから，今後は両者の優劣性はなくなる可能性がある．寛解および低疾患活動性達成後の生物学的製剤の減量・中止に関して現時点で明らかなエビデンスはない．

nr−axSpA の治療については，確立された治療のガイドラインは存在しておらず，現時点では AS に準じた治療が行われているのが実際である．わが国では 2020 年 3 月の時点で，nr−axSpA に対して生物学的製剤は承認されていない．

（1）薬物療法各論

①NSAIDs

NSAIDs の効果が機械的腰痛（mechanical back pain）に比べて高いこと（70〜80% の患者で有効）は AS における特徴のひとつである[8]．NSAIDs の種類については，ジクロフェナク，ナプロキセン，セレコキシブ，イブプロフェンなど，（アスピリン以外の）ほとんどの NSAIDs が有効性を示す．また，NSAIDs が AS による脊椎の靱帯骨棘の進行を抑制するという報告があるが[9]，継続使用群と疼痛時のみ使用群の RCT では差がないと報告されている[10][11]．また，NSAIDs による骨化進行抑制効果は，CRP が上昇している症例で特に大きいとの報告がある[12]．通常，副作用の観点から，NSAIDs は疼痛に応じて使用される．クローン病や潰瘍性大腸炎を有する患者では，NSAIDs 投与による消化管障害，特に小腸潰瘍をきたすことがあるため，NSAIDs 投与にあたっては慎重に検討し，減量を行ったり，できるだけ長期の投与を避けたりすることが望ましい．

②DMARDs

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[13]．SASP は，関節リウマチでは 1g，潰瘍性大腸炎では 4g まで投与が認められているが，脊椎関節炎に対しては未承認である．MTX[14]，レフルノミド[15] は AS の体軸および末梢関節病変に対して無効であり，これらも AS に対して未承認である．

③副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロ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[16]が，合併症のリスクがあり頻回に行うべきではない．炎症性腸疾患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には，少量のステロイドを短期間使用することを考慮しても良い．

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及び症状（体軸性，末梢性，関節外症状） ・併存疾患及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NSAIDを最大用量まで使用すべきである． ・NSAID に対する反応が良好な患者は，NSAID を止めると症状が出る場合，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．	ステロイド局所投与：2 ステロイド全身投与：5	ステロイド局所投与：B ステロイド全身投与：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 DMARDs（bDMARDs） ・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，bDMARDs 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，bDMARDs 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%

（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）

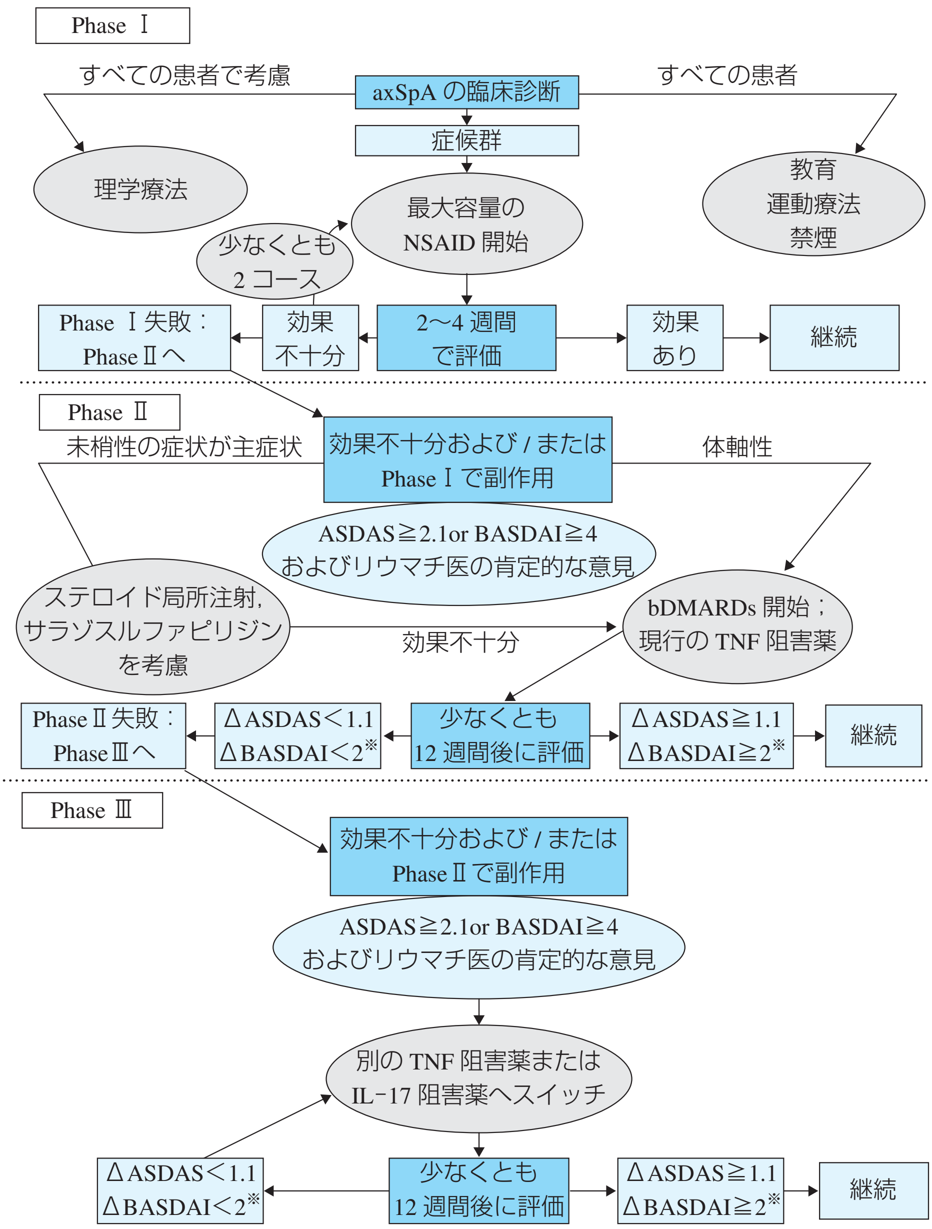


図 2　ASAS/EULAR の axSpA のマネジメントに関する推奨に基づいたアルゴリズム

④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 以上である場合に TNF 阻害薬の投与を検討する（図 4）[1]．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である．

TNF 阻害薬の投与により，脊椎あるいは末梢の関節の疼痛やこわばりなどの症状が軽減し，これに伴い BASDAI や ASDAS は低下する．MRI での炎症所見（骨髄浮腫など）も改善される[17)18)]．そしてその有効性は，すでに進行した例よりも早期例で高いとの報告がある[19)]．しかし，TNF 阻害薬投与により寛解を達成した後の TNF 阻害薬中止は再燃率が高く困難である[20)21)]．

一方，nr-axSpA では，約半数が TNF 阻害薬の中止が可能であったとの報告がある[22)]．また，TNF 阻害薬は 2 次無効がみられることがあり，抗製剤抗体が効果減少と関係があるとされている[23)24)]．しかし RA とは異なり，MTX 併用と非併用で有効性に差はない[25)]．

AS に対する TNF 阻害薬の有効性は，若年者，短い罹病期間，CRP が上昇している症例で高いとされ[26)27)]，これらが存在する場合にはよい適応である．

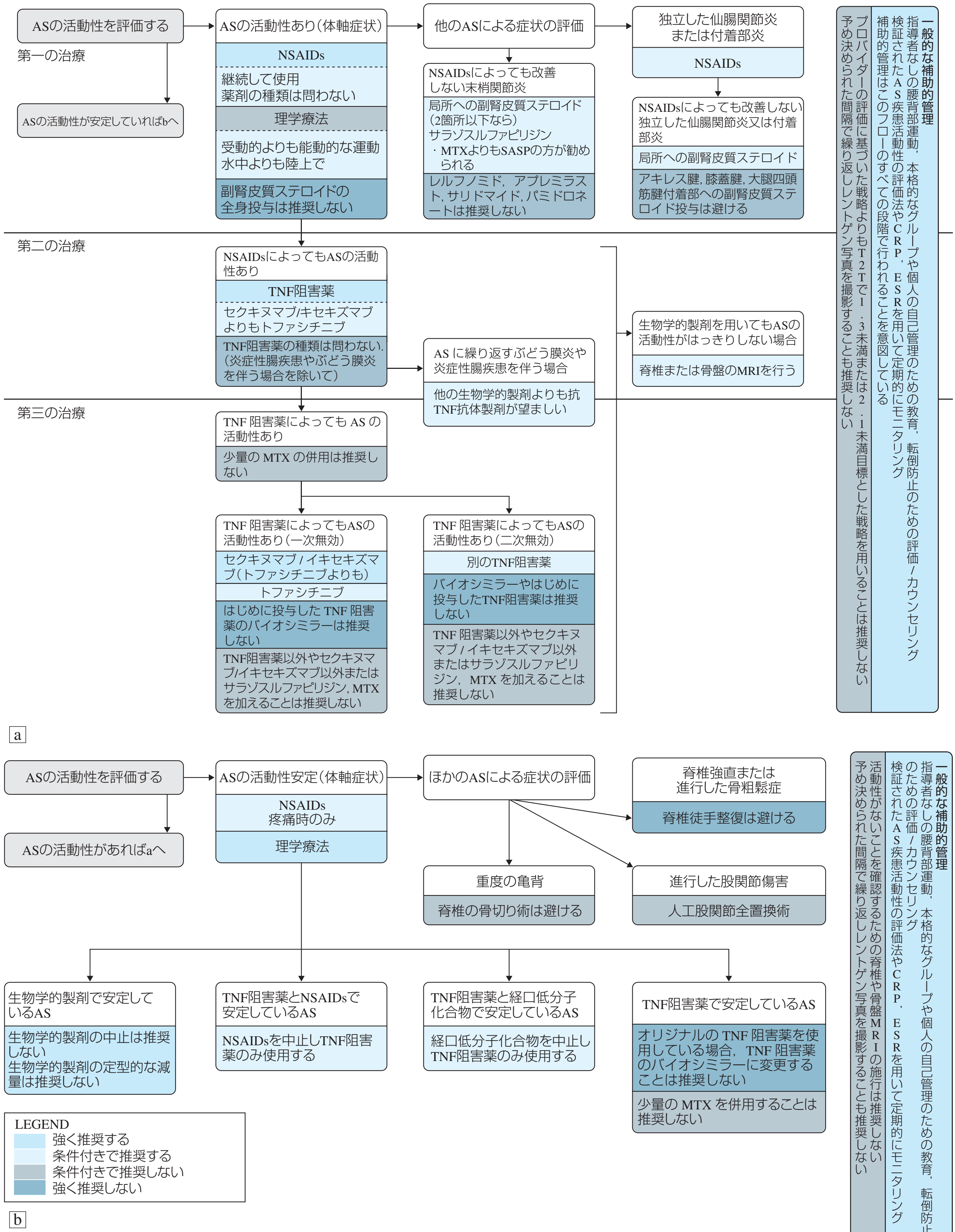


図 3 SR/SAA/SPARTAN による強直性脊椎炎治療の推奨

a：活動性の AS に対する治療の推奨

b：安定している AS に対する治療の推奨

（Ward MM, et al.：2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2019；**71**：1599–1613.）

リウマチ専門医による体軸性脊椎関節炎の診断

および

CRP 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
・NSAIDs を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合
末梢性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み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を試みるも効果不十分な場合

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

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

*：X 線学的仙腸関節炎が陽性の場合，TNF 阻害薬および IL-17 阻害薬が必須となる

骨病変については，TNF 阻害薬は 2 年後の骨化進行を抑制しないが[28)29)]，より長期の使用，さらに早期からの使用による骨化進行抑制が報告されている[30)].

IL-17 阻害薬であるセクキヌマブおよびイキセキズマブの有効性も，TNF 阻害薬と同様に投与早期からみられ，長期にわたって持続する[31)~33)]．IBD を有する患者では，IL-17 阻害薬投与により腸炎を悪化させる可能性があり[34)]注意が必要である．また，IL-17 阻害薬は TNF 阻害薬で効果不十分な症例にも一定の効果を示す．

その他の生物学的製剤である T 細胞共刺激調節薬アバタセプト[35)]，IL-6 阻害薬トシリズマブ[36)]やサリルマブ[37)]，IL-12/23p40 阻害薬ウステキヌマブ[38)]，IL-12/34p19 阻害薬リサンキズマブ[39)]，CD-20 抗体リツキシマブ[40)]は，いずれも有効性は認められていない．

⑤ヤヌスキナーゼ阻害薬

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬の AS に対する有効性が報告され[41)]，さらに選択的 JAK1 阻害薬ウパダシチニブ，フィルゴチニブの AS に対する有効性が示されている[42)43)].

d　外科治療

AS 患者では股関節の罹患率が高く，進行した場合には人工股関節全置換術が有用である．脊椎については，強直した脊椎の可動域を改善させるような外科的治療法はない．後彎位での強直による前方注視障害に対してや美容的な目的で脊椎骨切後方固定術を施行することもあり，これにより心理社会的側面も含め著明な QOL の改善が認められる症例もある．ただし，強直した脊椎は非常にもろく，固定が困難なこともあるため，一般的には推奨されていない．

強直した脊椎は柔軟性を欠き骨折による脊髄損傷をきたすことがある．AS 患者に対する運動療法でも注意が必要であり，特に広範囲に強直があるものの一部分のみ強直していない場合，前屈をするたびに同じ部位に負荷がかかり，骨折から偽関節様病変（Andersson lesion）をきたすことがある．胸腰椎移行部に起こることが多く，後方の脊髄の損傷をきたすこともあるため，このような症例では前屈の運動を避け後方固定術を行うことがある．

memo

AS 患者診療における注意点

脊椎の高度な強直（＝竹様脊椎）は 30～40% 程度にみられ，頚椎の伸展制限によりコップで水を飲む，うがいをするなどの動作が困難となり，胸腰椎の後彎変形により仰臥位が困難となって不眠を訴えることが多い．また，頷き動作ができず，上目遣いになることや，椅子に反り返って座ることにより，他人からその人格を誤解されるという AS 特有の心理社会的な悩みもある．また，脊椎の回旋障害により振り向けないため，自動車運転をはじめ，日常生活上での衝突・転落・転倒などの危険性が増し，強直に至っていない場合でも，その柔軟性を失った脊椎は軽微な受傷機転で容易に骨折を起こす．さらに，脊椎骨折の場合には，一般人に比べて脊髄損傷の併発の危険性がより高いことも知られている．転倒や衝突，あるいは重いものを持った際に，ときには単に急激な動作をした後でさえも，いつもとは異なる強さや性質の

疼痛を訴える場合には，骨折・脱臼の発生を疑い，単純 X 線だけでなく必要なら CT，MRI 検査を行う． AS 患者の骨粗鬆症に対する治療としては，確立した方向性を示したものはなく，いくつかの報告のみである．エビデンスのある治療としては，TNF 阻害薬投与により疾患活動性を改善させることが骨密度の上昇にもつながるとの報告がある[1)]．実際には，ビスホスホネートは AS 患者の骨粗鬆症薬として使われることが多い[2)]．

また，脊椎強直のある症例では手術や麻酔にあたって注意が必要である．クモ膜下腔もしくは硬膜外腔への穿刺・注入による麻酔は困難な場合があり，全身麻酔に際しての気管内挿管時や気道確保のために無理に頚椎を後屈させようとすると頚椎骨折，場合により頚髄損傷を来す可能性がある．事前に主治医や麻酔医に AS 特有の問題点・注意事項を知らせておく必要がある．また救急医療現場での受療機会の準備として，患者本人が AS であることや頚椎の強直があるため無理な気道確保などを行わないように注意することを記したカードの携行をさせることが推奨される．「日本 AS 友の会」では入会時に緊急時の注意を記したカードを配布しており，また手術の際の注意点を記した主治医への書類も用意している（日本 AS 友の会：http://www5b.biglobe.ne.jp/~as-web/tomonokai/JASC.html）．

1) Visvanathan S, et al.：Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and associations with bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2009；68：175-182.

2) Sidiropoulos PI, et al.：Evidence-based recommendations for the management of ankylosing spondylitis: systematic literature search of the 3E Initiative in Rheumatology involving a broad panel of experts and practising rheumatologists. Rheumatology (Oxford) 2008；47：355-361.

文 献

1) van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS–EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；**76**：978–991.
2) Ramiro S, et al.：Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis：12–year longitudinal data from the OASIS cohort. Ann Rheum Dis 2014；**73**：1455–1461.
3) Poddubnyy D, et al.：Baseline radiographic damage, elevated acute–phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. Arthritis Rheum 2012；**64**：1388–1398.
4) Zochling J, et al.：ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2006；**65**：442–452.
5) Braun J, et al.：2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2011；**70**：896–904.
6) van der Heijde D, et al.：2016 update of the ASAS–EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017；**76**：978–991.
7) Ward MM, et al.：2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019；**71**：1599–1613.
8) Song IH, et al.：Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal anti–inflammatory drugs. Arthritis Rheum 2008；**58**：929–938.
9) Wanders A, et al.：Nonsteroidal anti–inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis：a randomized clinical trial. Arthritis Rheum 2005；**52**：1756–1765.
10) Kroon F, et al.：Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2012；**71**：1623–1629.
11) Sieper J, et al.：Effect of continuous versus on–demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine：results from a randomised multicenter trial（ENRADAS). Ann Rheum Dis 2012；**75**：1438–1443.
12) Poddubnyy D, et al.：Effect of non–steroidal anti–inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis：results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. Ann Rheum Dis 2012；**71**：1616–1622.
13) Chen J, et al.：Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochran Database Syst Rev 2005；2：CD004800.
14) Chen J, et al.：Methotrexate for ankylosing spondylitis. Cochran Database Syst Rev 2006；4：CD004524
15) van Denderen JC, et al.：Double blind, randomized, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005；**64**：1761–1764.
16) Braun J, et al.：Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloar-

thropathy with sacroiliitis：clinical outcome and follow up by dynamic magnetic resonance imaging. J Rheumatol 1996；**23**：659–664.
17）Braun J, et al.；ASSERT study Group：Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab：results of a multicenter, double–blind, placebo–controlled magnetic resonance imaging study. Arthritis and Rheumatism 2006；**54**：1646–1652.
18）van der Heijde D, et al.：Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years：long–term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis 2009；**68**：922–929.
19）Haibel H, et al.：Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondyloarthritis without radiographically defined sacroiliitis. Results of a twelve–week randomized, double–blind, placebo–controlled trial followed by an open–label extension up to week fifty–two. Arthritis Rheum 2008；**7**：1981–1991.
20）Brandt J, et al.：Long–term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. Rheumatology（Oxford）2005；**44**：342–348.
21）Baraliakos X, et al.：Clinical response to discontinuation of anti–TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. Arthritis Res Ther 2005；**7**：R439–444.
22）Landewe R, et al.：Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non–radiographic axial spondyloarthritis（ABILITY–3）：a multicenter, randomized, double–blind study. Lancet 2018；**392**：134–144.
23）de Vries MK, et al.：Decreased clinical response to infliximab in ankylosing spondylitis is correlated with anti–infliximab formation. Ann Rheum Dis 2007；**66**：1252–1254.
24）de Vries MK, et al.：Decreased clinical response to adalimumab in ankylosing spondylitis is associated with antibody formation. Ann Rheum Dis 2009；**68**：1787–1788.
25）Mulleman D, et al.：Infliximab in ankylosing spondylitis：alone or in combination with methotrexate? A pharmacokinetic comparative study. Arthritis Res Ther 2011；**13**：R82–86.
26）Rudwaleit M, et al.：Prediction of a major clinical response（BASDAI 50）to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2004；**63**：665–670.
27）Rudwaleit M, et al.：Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1250 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2009；**36**：801–808.
28）van der Heijde D, et al.：Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2008；**58**：3063–3070.
29）van der Heijde D, et al.：Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis Res Ther 2009；**11**：R127.
30）Haroon N, et al.：The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 2013；**65**：2645–2654.
31）Pavelka K, et al.：Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis：a randomized, double–blind phase 3 study, MEASURE 3. Arthritis Res Ther 2017；**19**：285–295.
32）Doudhar A, et al.：Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C–reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy：2–year data from the MEASURE 2 study. Clin Exp Rheumatol 2019；**37**：260–269.
33）Dougados M, et al.：Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomized, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis（COAST V and COAST W）. Ann Rheum Dis 2019;［Epub ahead of print］.
34）Hohenberger M, et al.：Interleukin–17 inhibition：role in psoriasis and inflammatory bowel disease. J Dermatolog Treat 2018；**29**：13–18.
35）Song IH, et al.：Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept：an open–label, 24–week pilot study. Ann Rheum Dis 2011；**70**：1108–1110.
36）Sieper J, et al.：Assessment of short–term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis：results of randomised, placebo–controlled trials. Ann Rheum Dis 2014；**73**：95–100.
37）Sieper J, et al.：Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis：results of a Phase Ⅱ, randomised, double–blind, placebo–controlled study（ALIGN）. Ann Rheum Dis 2015；**74**：1051–1057.
38）Deodhar A, et al.：Three multicenter, randomized, double–blind, placebo–controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. Arthritis Rheum 2019；**71**：258–270.
39）Baeten D, et al.：Risankizumab, an IL–23 inhibitor, for ankylosing spondylitis：results of a randomized, double–blind, placebo–controlled, proof– of concept, dose–finding phase 2 study. Ann Rheum Dis 2018；**77**：1295–1302.
40）Song IH, et al.：Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker–naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed：a twenty–four–week clinical trial. Arthritis Rheum 2010；**62**：1290–1297.
41）Van der Heijde D, et al.：Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis：a phaseⅡ, 16–week, randomized, placebo–controlled, dose–ranging study. Ann Rheum Dis 2017；**76**：1340–1347.
42）van der Heijde D, et al.：Efficacy and safety of upadacitinib in patient with active ankylosing spondylitis（SELECT AXIS 1）: a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, phase 2/3 trial. Lancet 2019；［Epub ahead of print］.
43）van der Heijde D, et al.：Ixekizumab, an interleukin–17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease–modifying anti–rheumatic drugs（COAST–V）：16 week results of a phase 3 randomised, double–blind, active–controlled and placebo–controlled trial. Lancet 2018；**392**：2378–2387.

C 末梢性脊椎関節炎

1 乾癬性関節炎

a 概念

乾癬は臨床的には浸潤と肥厚を伴う紅斑と鱗屑を主徴とし，病理組織学的には表皮細胞の異常増殖，表皮内への好中球浸潤，表皮・真皮上層へのT細胞浸潤と樹状細胞の活性化，血管の増生が認められる疾患の総称である．乾癬の皮疹には尋常性乾癬，滴状乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症があり，関節炎を伴う場合には関節症性乾癬と呼ばれていた．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，5〜10% では関節炎の先行発症も見られるため，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）というやや広い概念が国際的に普及しており，わが国における呼称も皮膚科医とリウマチ医の合意のもとでPsAに変更されている．

PsA患者の3割近くに何らかの体軸病変が認められること，強直性脊椎炎（AS）より低いもののHLA-B27との関連性も認められることから，脊椎関節炎（SpA）の1疾患であり，多くの患者では末梢関節炎が体軸関節炎よりも優位であることから疾患としては末梢性脊椎関節炎（pSpA）に区分されている．

b 疫学

乾癬の発症平均年齢は30代後半である[4]．PsAの好発年齢は40代だが，どの年齢でも発症しうる（図1）．皮疹先行型（約8割）が多いが，関節炎先行型（約1割）もあり関節リウマチ（RA）の鑑別疾患として重要である．男女比は海外では1：1[1]であるがわが国では1.5：1と男性に多い[2)3]．

欧米では一般人口の2〜3% に乾癬がみられ，乾癬患者の最大で約40% に関節炎を合併するといわれ非常に頻度の高い疾患である．日本では乾癬の頻度は欧米の10分の1，関節炎合併はアジア諸国で乾癬患者の約5%，わが国の報告では1% 前後とされ，まれな疾患と考えられてきた[1),3)〜5]．しかし，昨今食生活の欧米化とともにその乾癬の有病率も増加していると考えられ，PsAの有病率も増加していると考えられる．

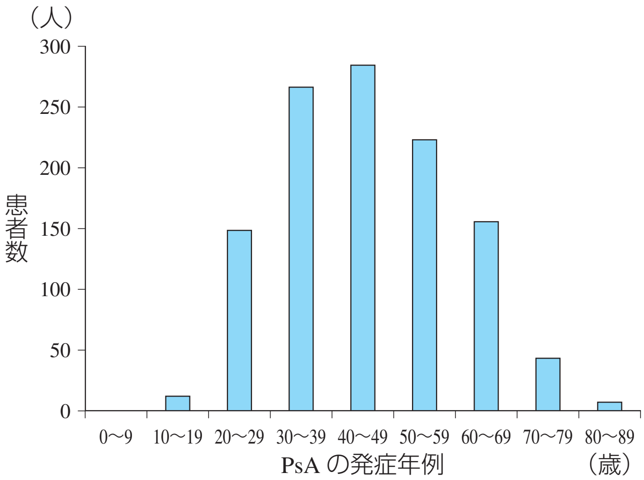


図1　PsA発症年齢分布

（Kawada A, et al.：A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci 2003；**31**：59–64.）

（1）わが国乾癬患者における乾癬性関節炎の有病率

わが国の専門医による多施設調査では，調査の結果，乾癬患者3,021名中PsA患者は431名で，施設間平均PsA有病率は14.3%，最大20.4% であり欧米の乾癬におけるPsAの有病率の報告[6]と同等であった．また2016年に日本皮膚科学会から報告された調査では，新規に乾癬を診断された患者において10.5%（95% 信頼区間，7.9–13%）にPsAが認められ[7]，これらの報告をふまえるとわが国における乾癬患者におけるPsAの有病率は10〜15% と考えられる．関節炎の分布は対称性多数関節型（RA類似型）が約60% で多く，次いで非対称性関節炎型（少数指趾型）30% であり，いずれにおいてもDIP関節に病変を有することが多くRAとの鑑別に重要である．また，PsA発症時に皮膚病変が先行していることが70〜80% と圧倒的に多く，同時発症や関節炎先行型がそれぞれ10〜15% であり，少〜多関節炎を認める患者で乾癬があれば，まずPsAを考える．

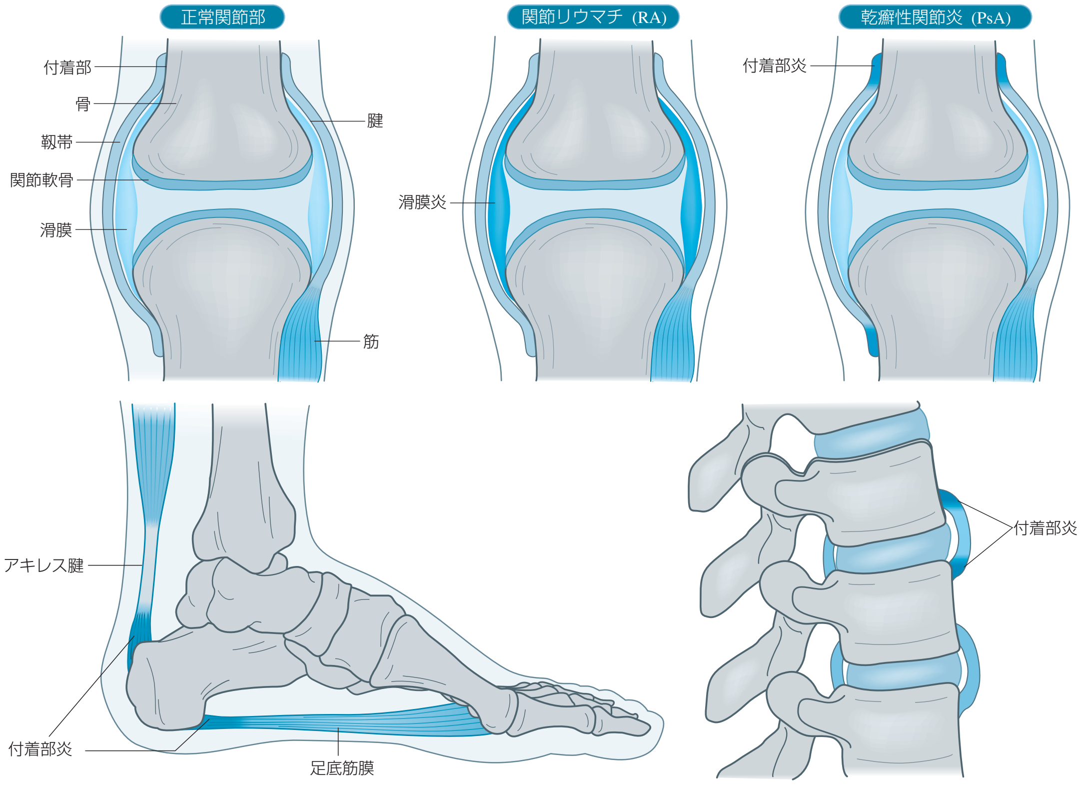


図 2　付着部炎と滑膜炎の違い

参考文献

1）Gladman DD：Psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1998；**24**：829–844.
2）Ohara Y, et al：Prevalence and clinical characteristics of psoriatic arthritis in Japan. J Rheumatol 2015；**42**：1439–1442.
3）古江増隆，他（編）：ここまでわかった　乾癬の病態と治療．中山書店，2012；102.
4）Tam LS, et al：Psoriatic arthritis in Asia. Rheumatology 2009；**48**：1473–1477.
5）Kawada A, et al：A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. J Dermatol Sci 2003；**31**：59–64.
6）Villani AP, et al.：Prevalance of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients：Systematic review and meta–analysis. J Am Acad Dermatol 2015；**73**：242–248.
7）Yamamoto T, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. J Dermatol 2016；**43**：1193–1196.

C　病因と病態

Schett らの報告[1]では，皮膚の Köbner 現象と同様，PsA では機械的刺激のかかる付着部に炎症が惹起され，RA とは異なり，滑膜炎は二次的に引き起こされる（図 2）．したがって，PsA 患者ではその約半数に付着部炎や，腱や靱帯が指趾骨とこすれることで発生する指趾炎を認める．また，指趾周囲の側副靱帯や腱の付着する DIP 関節付近に付着部炎が起き，爪母に炎症が波及し起こる爪の異常は PsA 患者の 70％で認められ特徴的である．PsA では体軸病変も前述の報告では 40％の患者に認められるが，この病変も椎間板外側の線維輪が椎体の終板に付着する部位の炎症であり，同様に付着部炎である．

これら付着部の微小トラウマに対する自己炎症反応には，IL–23 の産生と，それに反応して IL–17A，IL–22 や TNF–α を産生する免疫細胞が重要となる．それが間葉系の幹細胞を刺激することで，骨増殖因子である副甲状腺ホルモン関連ペプチド（parathyroid hormone –related peptide：PTHrP），Wnt シグナル，骨形成因子（bone morphogenetic proteins：BMPs）などを介して同部位に骨新生が起き，指趾では傍関節の骨新生像として，椎体では靱帯骨棘（syndesmophytes）として PsA に特徴的な画像所見を呈する．炎症の進行にともない滑膜，骨軟骨に病変が及び，骨びらん（融解）をきたす．一方，RA では滑膜炎がはじまりであり，付着部炎，指趾炎，体軸関節炎（脊椎病変や仙腸関節炎），爪病変を合併することはほとんどなく，画像所見でも骨びらんはあるが骨新生像は通常認められない．

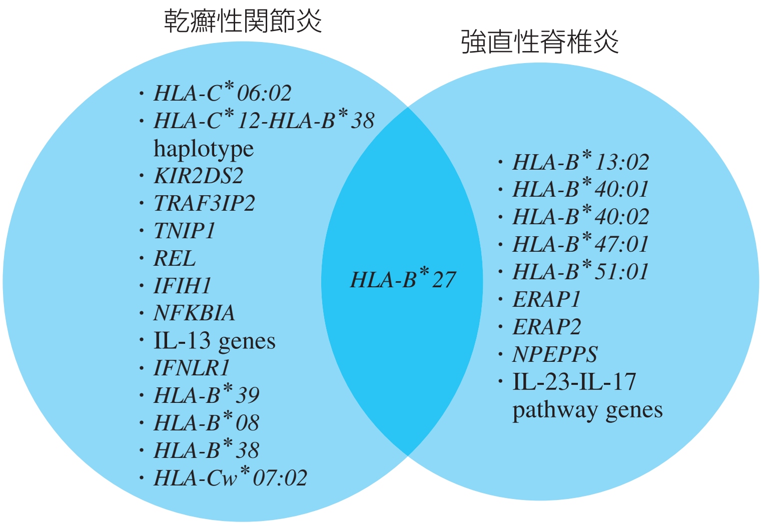


図 3　乾癬性関節炎と強直性脊椎炎の遺伝的素因

（Feld J, et al.：Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis：a critical comparison. Nat Rev Rheumatol 2018；**14**：363–371.）

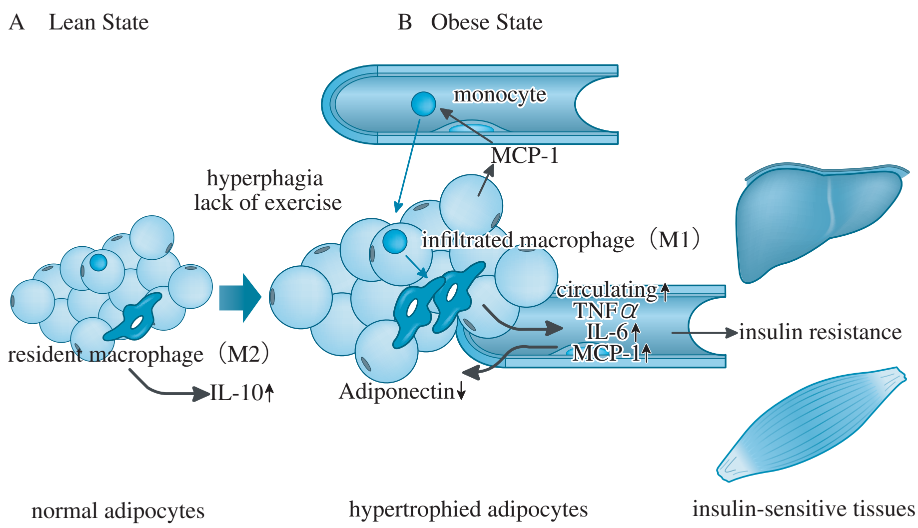


図 4　肥満と炎症の関連性

脂肪組織内では炎症を引き起こすM1マクロファージが増え，さまざまな炎症性サイトカインが放出されインスリン抵抗性を引き起こす

（Tateya S, et al.：Recent advances in obesity–induced inflammation and insulin resistance. Front Endocrinol（Lausanne）2013；4：93.）

（1）遺伝的素因との関連

多因子遺伝性疾患であり，疾患感受性遺伝子の存在があり，遺伝的素因も重要である（図 3）[2]．アイスランドからの報告では，PsA 患者の第一親等，第二親等の親族の PsA 発症リスク比はそれぞれ 39，12 で，同国からの RA 患者の報告における第一親等，第二親等の RA 発症リスク比はそれぞれ 4.38，1.95 であり，PsA 患者において PsA の家族歴は非常に重要である[3)4)]．

（2）肥満との関連

乾癬患者に肥満が多いことは以前から指摘されており[5)]，肥満が乾癬および PsA の危険因子と考えられている．また，乾癬の病態と肥満，さらには代謝性疾患，特にメタボリックシンドロームとの関連性が明らかになってきた（図 4）[6)]．“More than skin deep”といわれ乾癬の皮疹のように目に見える炎症とともに，脂肪細胞を主体とする目に見えない炎症からインスリン抵抗性，血管内皮細胞障害，動脈硬化を促進し，虚血性心

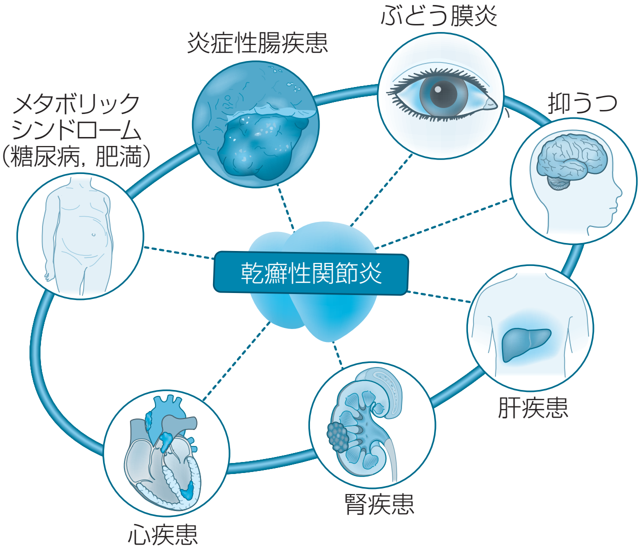


図 5　乾癬・乾癬性関節炎に多い合併症・併存症

疾患のリスク増大をもたらすという，皮膚から全身性疾患へと病態としてつながっている．「乾癬マーチ」として知られる概念である．

（3）病態に関連する合併症・併存症について

乾癬，PsA に多い合併症・併存症を図 5 に示す．SpA の遺伝的背景に伴い付着部炎と病態が重なる虹彩炎（前部ぶどう膜炎），大動脈弁閉鎖不全，上記肥満と炎症に起因する脂肪肝，メタボリックシンドローム，心疾患以外にも，炎症性サイトカインや疾患によるストレスなどさまざまな原因が考えられるうつ病まで，日常診療において診療科連携を行っていく．

文　献

1）Schett G, et al：Enthesitis：from pathophysiology to treatment. Nat Review Rheumatol 2017；**13**：731–741.
2）Feld J, et al.：Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis：a critical comparison. Nat Rev Rheumatol 2018；**14**：363–371.
3）Karason A, et al.：A strong heritability of psoriatic arthritis over four generations -- the Reykjavik Psoriatic Arthritis Study. Rheumatology（Oxford）2009；**48**：1424–1428.
4）Grant SF, et al.：The inheritance of rheumatoid arthritis in Iceland. Arthritis Rheum 2001；**44**：2247–2254.
5）多田弥生．乾癬とメタボリックシンドローム．Pharma Medica 2015；**33**：27–30.
6）Tateya S, et al.：Recent advances in obesity–induced inflammation and insulin resistance. Front Endocrinol（Lausanne）2013；4：93.

表 1　PEST

PEST は，以下の 5 つの質問からなる．

- 関節が腫れたことはありますか？
- 医師から関節炎があると言われたことはありますか？
- 手足の爪にくぼみや穴があいたような症状はありますか？
- かかとに痛みはありますか？
- はっきりとした理由はないが，手足の指に腫れや痛みはありましたか？

はい or いいえで回答し，5 点中 3 点以上で PsA を疑う．
（GH Ibrahim, et al.：Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument：the Psoriasis Epidemiology Screening Tool（PEST）questionnaire. Clin Exp Rheumatol 2009；**27**：469–474.）

d　臨床症状

1　皮膚・爪症状

PsA では，早期徴候として，アキレス腱や足底部の痛みや腫れ，殿部や腰部の痛み（炎症性腰背部痛），指趾炎，朝のこわばりがあり，さらには爪の点状陥凹や爪甲剝離（爪乾癬），被髪頭部の紅斑や鱗屑（頭部乾癬）などの症状は，PsA の発症との関連のある皮疹部位であり，早期診断のきっかけとなる．PsA の徴候を見逃さず，早期診断につなげることが重要である．早期診断には，PEST（psoriasis epidemiology screening tool），PASE（psoriatic arthritis screening and evaluation）などのスクリーニングツールが簡便，有用である（表 1）[2]．

乾癬皮疹の範囲が広いほど，PsA の合併率が高くなるとされる[3]一方で，PsA の患者全体をみた場合には，乾癬皮疹の範囲が狭いか，ほとんどない（頭部乾癬のみ）場合もあるので，診断は容易ではなく，個疹の特徴や分布，配列などの皮疹の見た目（視診）だけからではなく，皮膚生検を要する場合もある．皮膚生検では，乾癬の特徴的な病理組織像が得られる場合もあるが，非典型的な場合でも，除外診断と臨床像から，総合的に乾癬と診断することがある．

（1）乾癬の鑑別診断

①脂漏性皮膚炎

臨床像は乾癬に類似するが，脂漏性皮膚炎では脂漏部位に限定され，全身にはおよばない．頭部乾癬との

図 6　頭部乾癬〔口絵 3, p. ii〕

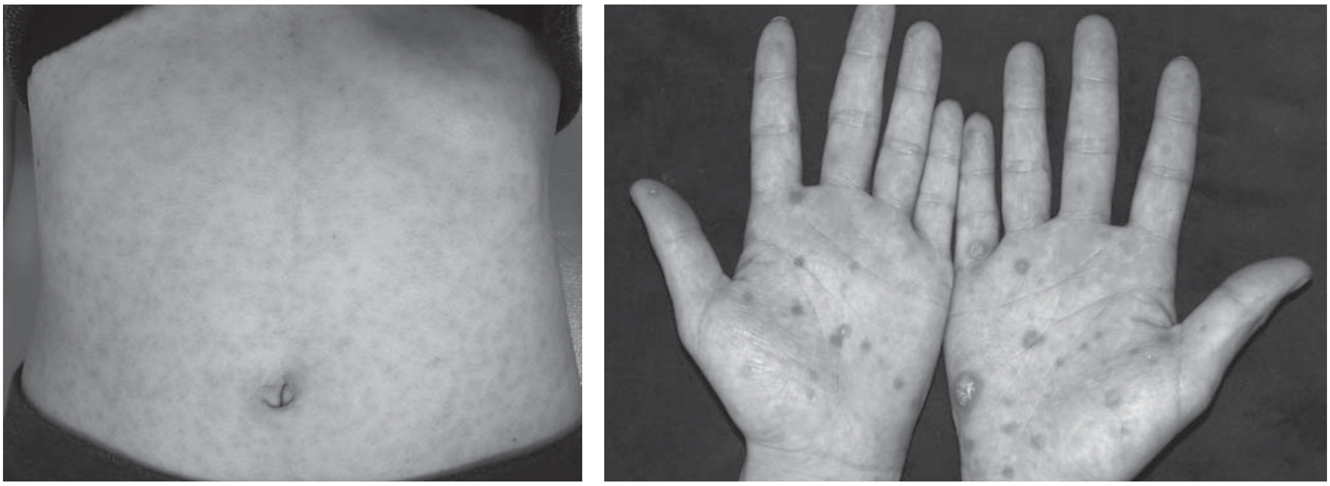


図 7　第 2 期梅毒〔口絵 4, p. iii〕

鑑別は非常に難しく，両者の中間となる sebopsoriasis という診断をつけることがある．脂漏性皮膚炎との違いは，乾癬では，被髪頭部を超えることと，耳介後部や前額部などで鱗屑を伴う紅斑がみられることである．なお，乾癬の病勢が強いときは，鱗屑のサイズが大きい．少なくとも，脂漏性皮膚炎に比べれば大きい（図 6）．

②貨幣状湿疹

紅斑と鱗屑以外に紅色丘疹や水疱がみられ，多彩な病変を認める．瘙痒が強いのも特徴である．鱗屑のできかたが一様ではなく，痂皮がみられることもある．皮疹の分布をみながら個疹をみていくことで，気づく場合が多い．

③梅毒（2 期梅毒疹）

体幹の皮疹は，分布，個疹とも乾癬に酷似する．掌蹠に乾癬類似の皮疹をみたら，梅毒血清反応検査を行うことが勧められる（図 7）．

④類乾癬

色素沈着や皮膚萎縮を伴うことが多く鱗屑が軽度，病理組織学的な鑑別が必要である．

⑤ジベルばら色粃糠疹

初発疹から広がる際に，乾癬に類似した病変になる

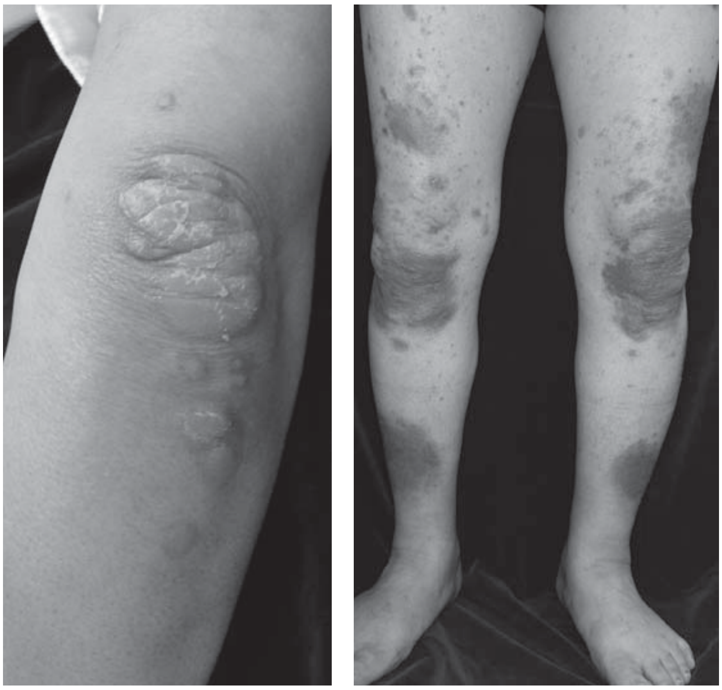


図8　尋常性乾癬〔口絵 5，p. iii〕

が，背部ではクリスマスツリー状になり，分布が異なること，鱗屑が軽微であること，また経過も 1～2 か月で消退傾向になることなどに違いがある．一部の症例では，慢性化して，皮疹が消えないこともある．

⑥皮膚 T 細胞性リンパ腫

皮膚 T 細胞性リンパ腫（cutaneous T cell lymphoma：CTCL，菌状息肉症）はまれなリンパ腫である．個疹や分布から鑑別できることが多いが，まれであるため，念頭におかれていないことが多い．また，CTCL も紅皮症化する場合があり，乾癬性紅皮症とは視診のみでの鑑別は困難であり，皮膚生検が必要である．乾癬による紅皮症の臨床的特徴としては，CTCL と比べ鱗屑が粗大であり，落屑が著明である．乾癬性紅皮症に対しての全身療法は生物学的製剤が第 1 選択となるが，CTCL に対して生物学的製剤を使用した場合，症状はむしろ悪化するか，不変となる．生物学的製剤に対して治療抵抗性を示す場合，診断が正しいのかどうかの再検討が必要である．免疫抑制剤も，CTCL の症状を悪化させる可能性がある．光線療法は乾癬および CTCL の症状を軽快させるが，反応性や経過をみる必要がある．

（2）乾癬皮疹の特徴・病型

乾癬の病型の理解として基本の 5 型としての尋常性乾癬，滴状乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，PsA があり，同じ皮疹型といってもバリエーションがかなりあり，非典型例も存在する．病型を考えたうえでの鑑別診断は重要である．皮疹は，紅斑，丘疹，局面，浸潤，鱗屑，膿疱がみられ，それが組み合わせとなり，好発部位，分布などの特徴があって，それぞれの病型が形成される．典型的なものは比較的診断が容易であるが，非典型的であったり，掻破，薬剤，治療などで修飾が加わったりすると診断は難しくなる．それでも，好発部位である頭部，肘，膝などをみることで乾癬を疑うことは十分に可能なはずである．

①尋常性乾癬（図 8）

尋常性乾癬は乾癬全体の約 90% を占める．頭部，肘，膝から発症することが多い．頭部のなかでも後頭部，側頭部が多く，鱗屑が多いことで気づくが，脂漏性皮膚炎との鑑別が難しい．紅色丘疹が融合して，紅色局面を形成していく．固着するように大きな局面を形成するタイプから，やや動きのあるような直径 1～3 cm 大の紅色局面がみられるものもある．表面の鱗屑は，未治療であったり，病勢が強い場合，銀白色で固着するが，雲母状にめくれる．また，雲母状の鱗屑をめくっていくと点状の血液滴がみられる（Auspitz 現象）．どの患者でもみられるわけではないが，病勢が強い（活動性が高い）ときにみられる．一見正常にみえ

図 9　滴状乾癬〔口絵 6，p.iv〕

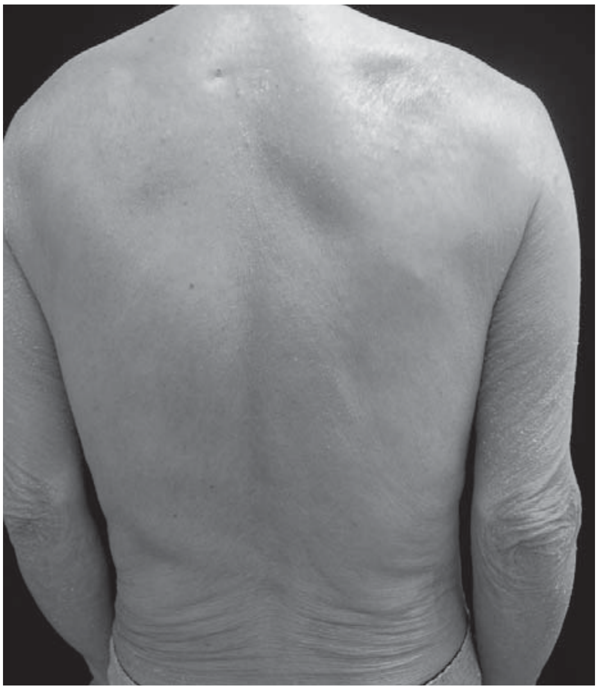


図 10　乾癬性紅皮症〔口絵 7，p.iv〕

るところをこすることで生じる Köbner 現象は，すべての乾癬患者に生じるわけではなく，約 50% 程度に生じる．同様に，最近では瘙痒がある患者が増えてきたが，皮疹の範囲が広範囲であるにも関わらず，瘙痒があまりない患者も存在する．基本的な皮疹構築である紅斑，丘疹，局面，浸潤，鱗屑と好発部位，分布の特徴を理解して，尋常性乾癬を疑うようにする．

②滴状乾癬（図 9）

体幹や四肢に，2〜3 mm から 1 cm 程度の鱗屑をともなう紅色丘疹，紅色局面がみられる．乾癬のうち約 4% を占める．比較的若い世代に多く，上気道炎，扁桃腺炎などの細菌感染症や病巣感染症に関連することが多い．1〜3 か月で，すべての皮疹が自然に消退するような場合もあるが，慢性に経過して，尋常性乾癬に移行する場合もある．このタイプで PsA がみられることは少ない．

③乾癬性紅皮症（図 10）

乾癬性紅皮症は乾癬の皮膚症状が全身に広がり，紅皮症化（体表面積の 80% 以上）したものをいう．尋常性乾癬や膿疱性乾癬から移行することが多いが，PsA と膿疱性乾癬との間を移行し非典型的な経過をたどるものもある．この 2 つのパターン以外に，*CARD14* のヘテロ変異をもつ患者のなかに，毛孔性紅色粃糠疹の紅皮症か，もしくは乾癬の紅皮症かの判断ができない

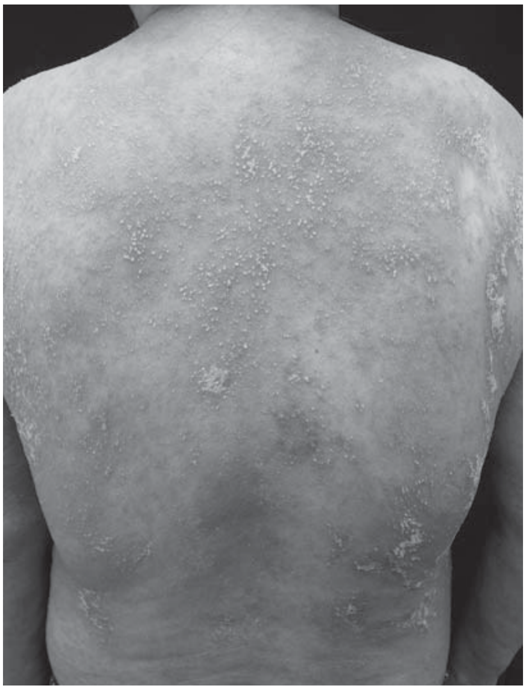


図 11　膿疱性乾癬〔口絵 8，p.iv〕

場合がある[5]．非常に短い期間で，尋常性乾癬や膿疱性乾癬の皮疹がなく，いきなり紅皮症化する症例をまれに経験することがある．

④膿疱性乾癬（図 11）

発熱や全身倦怠感，悪寒などとともに，全身に紅斑を生じ，粃糠様もしく落葉状の落屑を伴い，無菌性膿

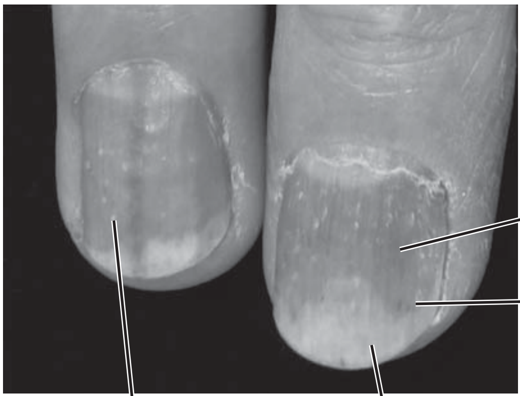


図 12　爪乾癬（爪母乾癬・爪床乾癬）〔口絵 9，p.iv〕

疱が多発する．病勢が強ければ，さらに膿疱が融合し，膿海を形成する．その後，びらんもしくは剝脱していく．病勢が強ければ，剝脱した部分からも新たな膿疱が新生し，周囲にも拡大していく．尋常性乾癬がなく，何かの誘因（特定されない場合もある）で，紅斑が拡大し，同時に膿疱がでるようなタイプは，発熱等に対する対処療法を行うことで数日から数週で自然によくなる場合もあれば，拡大が止まらず，生物学的製剤を必要とする場合もある．一旦皮疹がまったくない状態になってから，数か月～半年程度で同様のエピソードを繰り返す場合や，数年に 1 回，繰り返す場合がある．尋常性乾癬の経過中に全身性の膿疱をきたしたものは，von Zumbusch が 1910 年に報告した急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch タイプ），現時点では急性型として分類される．汎発型の分類は，①急性型（von Zumbusch タイプ），②疱疹状膿痂疹，③稽留性肢端皮膚炎の汎発型，④小児汎発性膿疱性乾癬，である．一般的に膿疱性乾癬の罹患歴の長い症例には，PsA を伴いやすい．

(3) 爪乾癬の特徴

爪乾癬は爪母の病変である爪母乾癬と，爪床の病変である爪床乾癬に分類される．爪母乾癬には，点状陥凹，横線，爪粗造，白色爪，赤色爪半月，爪甲縦溝，爪甲粗造化，爪甲白斑などが含まれる．爪床乾癬には爪甲剥離，線状出血，油滴，爪甲下角質増殖などが含まれる（図 12）．点状陥凹は，円形脱毛症でもみられることがあるが，上記の爪母，爪床の病変が組み合わさっている場合は，爪乾癬と考えてもいい．

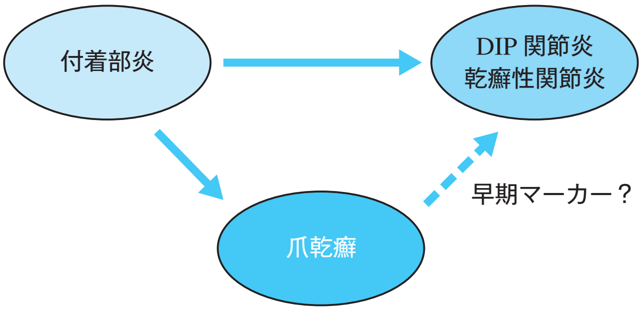


図 13　爪乾癬と PsA の関連

爪乾癬は，乾癬の初発症状であることがある．乾癬の典型的な皮疹はなく，頭部乾癬の範囲が狭くみられることがあり，爪乾癬のみの場合は診断が難しい．最近では，DIP 関節の付着部炎のため，爪乾癬を生じるとも考えられており，爪乾癬の存在が，PsA の早期をとらえている可能性がいわれるようになった（図 13）．さらには，爪乾癬を NAPSI（nail psoriasis severity index）という方法で点数化する．NAPSI では，爪を 4 分割し，爪母乾癬と爪床乾癬にわけて，病変があれば 1 点，なければ 0 点として，1 つの爪に対して，最高 8 点となる．手指，足趾とも行うと，合計の最大が 160 点となる．仙腸関節炎のグレードと比較したところ，NAPSI が高いことと仙腸関節炎があることに関連があることが明らかとなった[6]．

2　関節症状

手指に腫脹と疼痛を伴う関節炎は，関節炎のパターンとして，定型的関節炎型（DIP 型：遠位指節間関節の腫脹や疼痛），非対称性関節炎型（少数指趾型），対称性多数関節型（RA 類似型），脊椎炎（体軸性関節）型，ムチランス型（関節変形が顕著な重症型）の 5 型に分けられ，1973 年「Moll & Wright criteria」として知られている[7)8)]．しかし，経過に伴い病型が移行する場合や，オーバーラップする場合がほとんどであるため最近では必ずしもこの分類を使用しない．

(1) 末梢関節炎

わが国では非対称性関節炎型（少数指趾型）が多いと報告されていたが，皮膚科医/リウマチ専門医の連携による報告では欧米と同様に対称性多数関節型（RA 類似型）が多いため，RA や変形性関節症（OA）との鑑別が重要となる．特に OA では Heberden 結節と呼ば

表 2　PsA と OA の鑑別のポイント

	PsA	OA
好発部位	DIPs，PIPs 関節	DIPs，PIPs 関節
他のヒント	付着部炎，指趾炎	第一 CMC 関節や第一 MTP 関節病変
X 線所見	骨びらんと関節近傍の骨新生	中心性骨びらん，骨のう胞，骨硬化像
骨びらんの特徴	Mouse-ear サイン（図 14）	Gull-wing（カモメ様）サイン（図 14）
Diagnostic proof	皮膚乾癬に滑膜炎＋/ー指趾炎または付着部炎を伴う	画像診断 治療反応しない

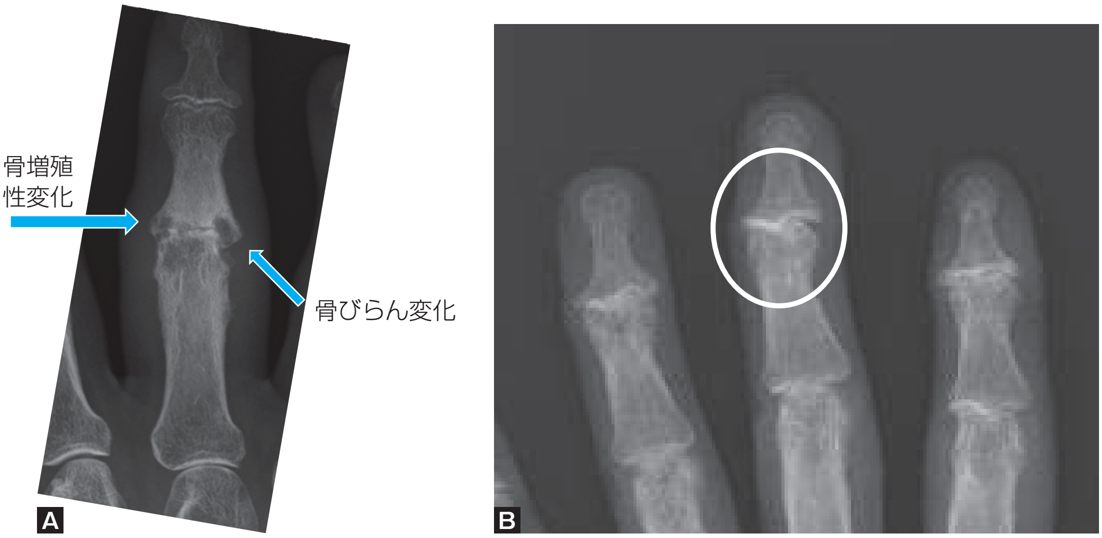


図 14　Mouse-ear サインと Gull-wing サイン
A：Mouse-ear sign，B：Gull-wing sign

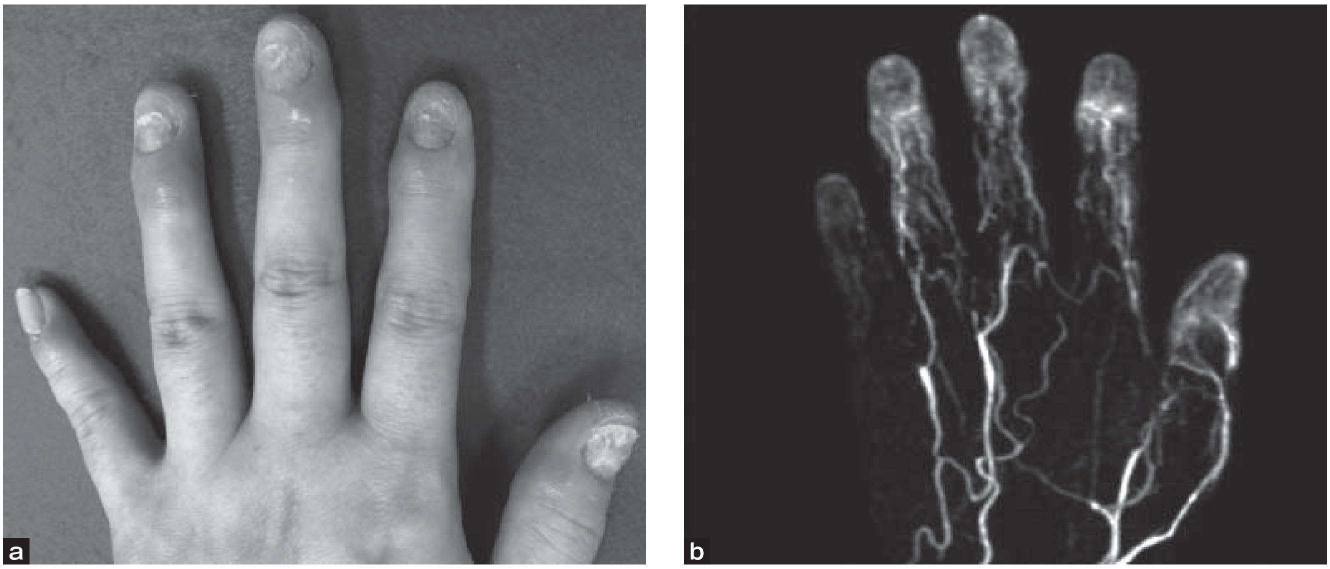


図 15　指先付着部，爪母，関節全体の炎症所見（synovial-entheseal complex）
a：臨床所見，b：Gd 造影 MRA 像
（Rokutanda R, et al.：Magnetic resonance angiography in psoriatic arthritis of the hand. J Rheumatol 2012；**39**：1700.）

図 16 指趾炎〔口絵 10，p.Ⅴ〕

れる DIP 関節病変がみられ PsA と合併することも多く，その鑑別は重要である．表 2 に参考所見を示す[9]．

(2) 体軸関節炎

体軸関節とされる仙腸関節や脊椎およびその近傍組織付着部の病変も，欧米の報告[10]では 25～70% と高頻度に認められ，典型的な強直性脊椎炎（AS）と異なり頚椎や胸椎に単発性に病変がみられることもある．体軸病変は AS と同様の X 線像を呈することもあるが，通常仙腸関節病変は両側性であるが左右非対称性で，脊椎の靱帯骨棘（syndesmophyte）は marginal ではなく水平方向に延びるため，びまん性特発性骨増殖症（DISH）や頚椎症，腰椎症との鑑別も重要となる．体軸関節病変を認める場合やムチランス型では関節破壊が高度で著しい機能不全を生じるため，日常生活での障害が極めて大きいことが知られている．AS，RA 同様強直や関節破壊が進行すると不可逆的な変化が生じる．

(3) 付着部炎

付着部炎は PsA 患者の約半数で認められ，腱，靱帯，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[11]．好発部位は，荷重のかかる踵部（アキレス腱付着部や足底腱膜付着部）に加え，膝周囲，また骨盤周囲であるが，全身どの部位にも生じうる．同様の機序で手指の DIP 関節，手指伸筋腱・屈筋腱付着部，爪母を含む synovial–entheseal complex（図 15）に炎症が起こることが知られる[12]．

(4) 指趾炎

指全体がソーセージ様に腫脹する指趾炎（図 16）は約半数の患者に診られる症状で，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．

文 献

1) AB Gottlieb, et al.：Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. J Dermatolog Treat 2006；**17**：279–287.
2) GH Ibrahim, et al.：Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument：the Psoriasis Epidemiology Screening Tool（PEST）questionnaire. Clin Exp Rheumatol 2009；**27**：469–474.
3) JM Gelfand et al.：Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 2005；**53**：573–577.
4) 清水宏：あたらしい皮膚科，第 2 版．中山書店，2011：265–271.
5) BG Craiglow, et al.：CARD14–associated papulosquamous eruption：A spectrum including features of psoriasis and pityriasis rubra pilaris. J Am Acad Dermatol 2018；**79**：487–494.
6) K Ikumi, et al.：HLA–B46 is associated with severe sacroiliitis in Japanese patients with psoriatic arthritis. Mod Rheumatol 2018, doi:10.1080/14397595.2018.1538590. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14397595.2018.1538590（2019 年 8 月 13 日参照）.
7) Wright V：Psoriasis and arthritis. Ann Rheum Dis 1956；**15**：348.
8) Moll JM, et al.：Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973；**3**：55–78.
9) PsA vs Erosive OA. RheumNow on Tuesday, Oct 09, 2018.
10) Feld J, et al.：Axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis：a critical comparison. Nat Rev Rheumatol 2018；**14**：363–371.
11) Ritchlin CT, et al.：Psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017；**376**：957–970.
12) Rokutanda R, et al.：Magnetic resonance angiography in psoriatic arthritis of the hand. J Rheumatol 2012；**39**：1700.

e 画像検査

PsA の画像検査としては，進行性の関節破壊を経時的に描出できる点や，簡便性，安価であることより従来から単純 X 線がその中心をなしている．しかしながら，近年より高解像度であり炎症性病変も検出できる MRI や関節エコーの有用性が明らかとなり，PsA 診療での診断および治療効果判定においてその役割が高まってきている．PsA における画像診断で注意すべき

図 17　乾癬性関節炎の末梢関節病変
“pencil in cup 変形”（➡）や強直（- - ➜）を認める.

点としては，PsA の画像所見では RA や OA との類似所見など非特異的なものが多い点があげられる．画像所見のみで PsA と他疾患を鑑別できるわけではないが，PsA の主病態が付着部炎であることを念頭において読影することで PsA を強く疑うことができる．ここでは PsA の各種画像診断の現状について述べる.

1 単純 X 線

単純 X 線は解像度でほかの画像検査に劣るものの，簡便に安価で行える検査であり，PsA の蓄積された骨変化を検出する手法として広く用いられている．特徴的な骨変化は骨びらんと骨増殖性変化であり，骨増殖性変化がみられる点が RA の骨変化と大きく異なる．また，RA とのほかの鑑別点としては，DIP 関節を主体とした分布である点や，RA での初期関節変化として認められる傍関節性骨粗鬆症が PsA では軽微な点があげられる.

（1）骨増殖性変化

PsA でみられる関節近傍の骨新生は発症早期から出現することがあり，CASPAR 分類基準の項目の 1 つにもあげられている[1]．骨新生の部位としては OA で認められる関節辺縁の骨棘（marginal osteophyte）と異なり，関節辺縁より少し離れた関節包や靱帯付着部に認められ，不整な隆起，刷毛状，棘状の変化や骨軸に沿った骨膜反応をきたし，骨膜反応により初期には毛羽立ってみえることが多い．骨新生は骨幹部にもみられることがあり，骨膜反応や骨内での骨増殖性変化を反映し，X 線では骨皮質の肥厚，骨硬化として認められる.

（2）骨びらん

骨びらんは関節辺縁部のいわゆる bare area（関節軟骨と関節包付着部間で関節軟骨の被覆がない領域）から起こる．骨びらんと骨新生が進行すると，骨びらんによる先細りと，対側の骨増殖性変化による“pencil in cup 変形”とよばれる特徴的な変形を生ずる（図 17）[2]．その他の関節変形として，RA と同様に初期には関節裂隙狭小化がみられ，進行期には関節強直や関節亜脱臼がみられる.

単純 X 線による関節破壊のスコアリングとして頻用されているのは，RA の関節破壊スコアリングとして確立している modified Total Sharp スコアを基にした Sharp−van der Heijde modified method for PsA であり，骨びらんと関節裂隙狭小化をスコア化することができる[3]．また，その他に関節破壊と骨増殖を別々に評価しスコアリングするものとして，PsA Ratingen スコア（参考資料 14）がある[4].

（3）体軸病変の単純 X 線所見

PsA の体軸病変は臨床的には AS と類似点が多く，画像所見についても同様である．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，

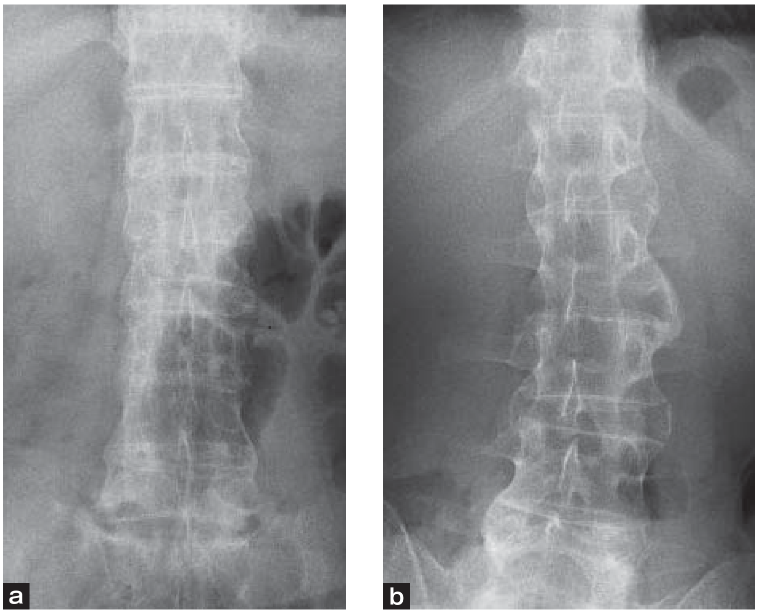


図 18　a：強直性脊椎炎，b：乾癬性関節炎の背椎病変
AS に比べ PsA の靱帯骨棘（syndesmophyte）は非対称性で比較的太く，不均一である

表 3　各疾患での背椎病変の特徴

	靭帯骨棘，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		
AS	細く均一	上下方向への方向性あり	あり	なし	
PsA	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	

強直が認められる．また，仙腸関節炎の検出力は X 線よりも MRI が優れており，X 線で仙腸関節の変化が明らかでない場合や早期病変では AS と同様に MRI の施行が推奨される．背椎病変においても AS と同様に骨増殖，靱帯骨棘（syndesmophyte）が認められる．このように AS と類似点は多いが相違点として，病変の分布があげられる．すなわち，AS での仙腸関節炎，背椎病変が左右対称性に起こるのに対し，PsA では非対称性（図 18）である．また，表 3 に 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背椎病変の特徴をまとめた．

2 CT

CT は骨の検出に優れており，骨構造を明瞭に描出でき，骨びらん，骨棘などを X 線よりも高感度，高解像度で描出することができる．高解像度 CT を用いた RA や OA との比較研究では，RA では U 形の骨びらんが多くみられることに対し，PsA では Ω 形の骨びらんがみられることや，PsA でみられる骨棘は OA と比し橈側および腱付着部位でおもに認められることが明らかとなっている[5)6)]．また，体軸病変については X 線では検出できない程度の仙腸関節の硬化やびらん，関節裂隙狭小化も検出することができる．しかしながら，炎症性病変は検出できない点と放射線被曝の観点から関節エコーなどその他の画像診断に劣り，PsA の画像診断としては末梢病変，体軸病変ともに日常臨床ではあまり用いられない．

3 エコー

PsA では関節内の炎症（滑膜炎）だけでなく，関節

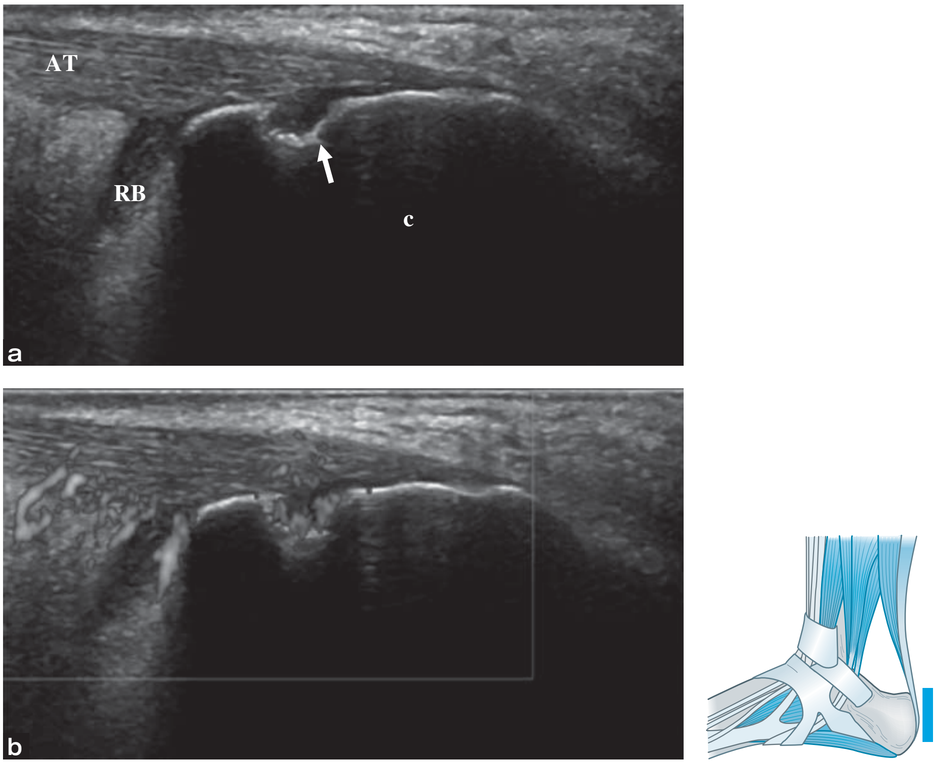


図 19　アキレス腱付着部のエコー所見〔口絵 11，p. v〕

a ：B モード．アキレス腱付着部にびらんを認める（➡）

b ：パワードプラー（PD）．アキレス腱，滑液包，付着部に PD シグナルを認める

c ：踵骨，**AT**：アキレス腱，**RB**：踵骨後部滑液包

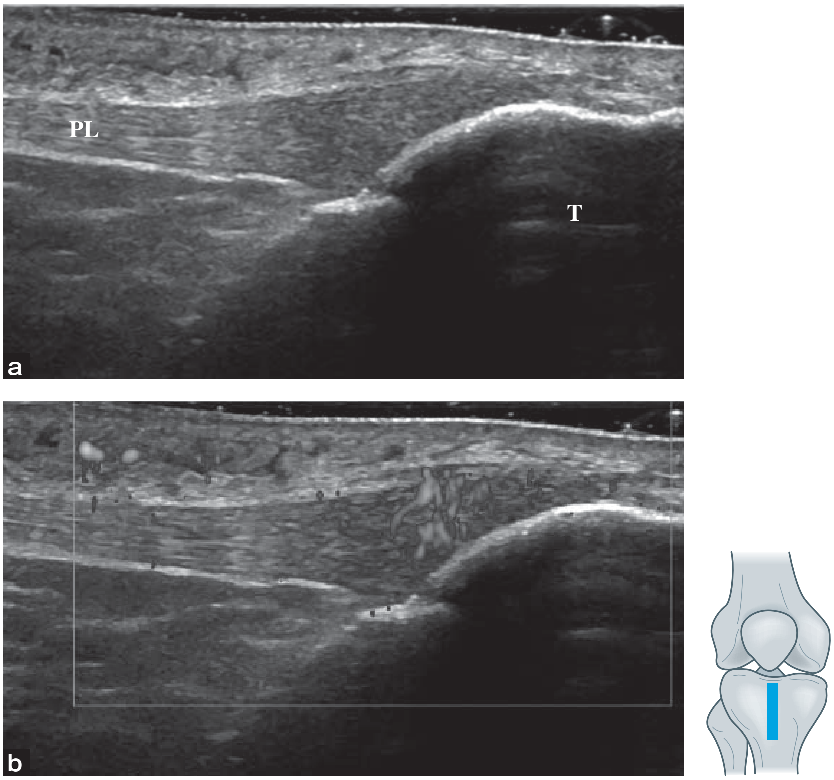


図 20　膝蓋靱帯付着部のエコー所見〔口絵 12，p. vi〕

a ：B モード．膝蓋靱帯遠位の脛骨付着部の腫大を認める

b ：パワードプラー（PD）．付着部に PD シグナルあり

PL：膝蓋靱帯，**T**：脛骨

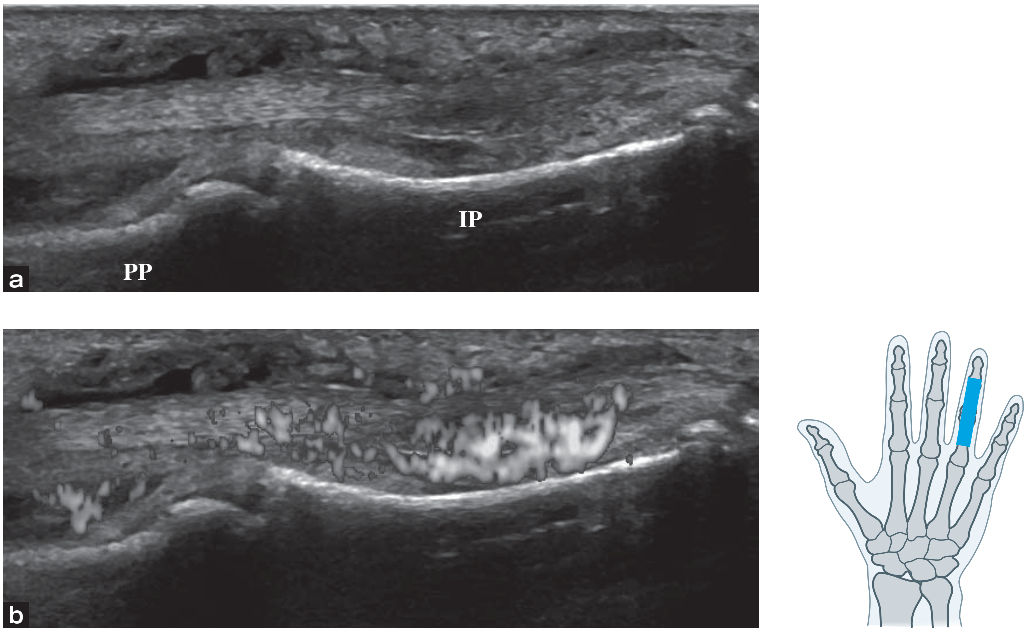


図 21　指趾炎（手指）のエコー所見〔口絵 13，p. vi〕
a ：B モード．皮下浮腫と腱鞘滑膜の肥厚を認める
b ：パワードプラー（PD）．腱鞘滑膜に PD シグナルを認める
IP：中節骨，**PP**：基節骨

外の炎症（付着部炎，腱炎，腱鞘滑膜炎）も認められる．エコーはこれらの炎症を臨床所見よりも感度よく検出できる．しかし，エコーで認められる滑膜炎は，RA などほかのリウマチ性疾患でも認められるため特異的な所見ではない．PsA も含めた pSpA はさまざまな部位で付着部炎が検出されることが特徴であり（図 19，図 20），PsA においても付着部炎や軟部組織など関節外の炎症が多く認められ，RA との鑑別に有用と考えられている[7]．SpA におけるエコーの付着部病変の定義は以下の通りである．B モードでは，付着部の肥厚（thickening of enthesis），低エコー（hypoechogenicity），線維性構造の消失（loss of fibrillary structure），びらん（erosion），石灰化（calcification），付着部骨棘（enthesophyte）が観察され，ドプラーモードでは付着部における血流シグナルが観察される．付着部骨棘は，必ずしも SpA に特異的な所見ではなく，長期間のメカニカル・ストレスによる付着部への荷重でも起こる[8]．付着部におけるドプラーシグナルは SpA に比較的特異的であり，pSpA の診断に有用と考えられている[9]．OMERACT（Outcome Measures in Rheumatology）のエコーグループは，コンセンサスにもとづいてスコアリングシステムを提唱した[10]．このなかで，エコーにおける付着部炎は，骨皮質から 2 mm 以内の骨への挿入部における腱の低エコーもしくは肥厚があり活動性があればドプラーシグナルを示すと定義され，付着部骨棘と石灰化は構造的損傷として定義された．また，PsA で認められる指趾炎は，エコーではおもに屈筋腱の腱鞘滑膜炎として観察される（図 21）．そのほかにも関節滑膜炎，皮下の浮腫や腫脹，伸筋腱周囲炎が観察されることがある．また，関節エコーにおける滑膜炎や付着部炎は PsA 診療において診断のみならず治療モニタリングについても有用とされている[11]．一方，DAPSA（disease activity in psoriatic arthritis），DAS（disease activity score）28，CPDAI（composite psoriatic disease activity index）などの臨床指標とエコー所見との解離なども報告されており[12,13]，PsA の診療において，実臨床におけるエコーの活用法に関するエビデンスはまだ不足しており，さらなる研究が必要である．

4　MRI

PsA 末梢関節炎に対して，MRI では滑膜炎，付着部炎，傍関節の炎症，骨髄浮腫，骨びらん，骨増殖といった全ての解剖学的構造物の病変を検出できる[14]．特に骨内部の炎症，つまり骨髄浮腫（骨炎）を検出できることが，最大の利点である（図 22①）．ただし，滑膜

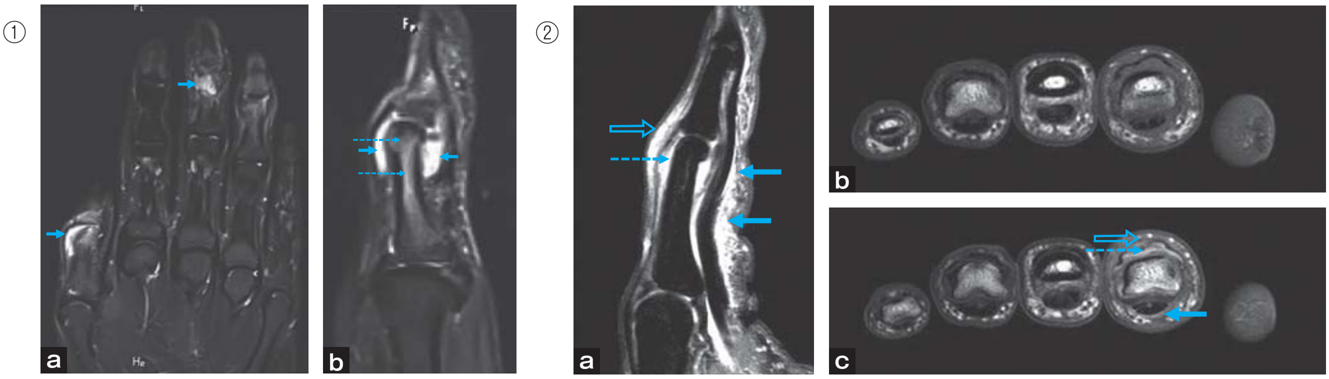


図 22　乾癬性関節炎患者の手指 MRI

①：(a) 手（STIR，冠状断），(b) 第 1 指 IP 関節（STIR，矢状断）．滑膜炎（→）および骨髄浮腫（-------→）

②：第 2 指の指炎（a：STIR，矢状断．b，c：T1 強調像，造影前後，横断）．傍関節軟部組織の炎症（⇨），滑膜炎（-----→），屈筋腱鞘滑膜炎（→）

（Felbo SK, et al.：Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis：contributions to diagnosis, follow–up, prognosis and knowledge of pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2018；**36** Suppl 114：24–34. より一部改変）

炎や腱鞘滑膜炎の適切な評価には造影が必要であること，撮像範囲が限定されるなど利便性が低いことが欠点である．上記病変は PsA 特異的ではないが，PsA では RA と比較して付着部炎や傍関節の炎症を認めることが多い．また，高解像度 MRI の検討により PsA でみられる指趾炎は，腱鞘，滑車（pulley），側副靱帯などの炎症，つまり指趾全体の多発付着部炎であることがわかった（図 22②）[15]．PsA の病変は Deep Köbner 現象の一つと考えれるため，メカニカル・ストレスを受けやすい解剖学的部位に炎症を起こす．スコアリングシステムとしては，OMERACT グループより RA の RAMRIS（RA magnetic resonance imaging score）に対応して PsA では PsAMRIS が提唱されている[16]．PsAMRIS は MCP，PIP，DIP 関節を評価し，滑膜炎，骨髄浮腫，骨びらんに合わせて腱鞘滑膜炎，骨増殖をスコアリングする．ただし，スコアリングの煩雑さと MRI の利便性の低さから，日常診療のモニタリングには用いにくい．体軸病変である仙腸関節炎，脊椎炎などの検出に関しては，骨髄浮腫を中心とした炎症を評価できる MRI の有益性は極めて高い．最近では，Whole–body MRI の応用が検討されており，体軸病変と末梢病変を検出されるだけでなく，無症候性炎症（subclinical inflammation）の意義が注目されている[17]．

文　献

1）Taylor W, et al.：Classification criteria for psoriatic arthritis：development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006；**54**：2665–2673.

2）Wassenberg S：Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2015；33 Suppl. **93**：S55–59.

3）van der Heijde D, et al.：Psoriatic arthritis imaging：a review of scoring methods. Ann Rheum Dis 2005；64 Suppl. 2：ii61–64.

4）Wassenberg S, et al.：A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. Z Rheumatol 2001；**60**：156–166.

5）Finzel S, et al.：A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011；**70**：122–127.

6）Simon D, et al.：Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2016；**75**：660–666.

7）Fournie B, et al.：Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power–doppler study versus rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2006；**73**：527–531.

8）Freeston JE, et al.：Is there subclinical synovitis in early psoriatic arthritis? A clinical comparison with gray–scale and power Doppler ultrasound. Arthritis Care Res（Hoboken）2014；**66**：432–439.

9）D'Agostino MA, et al.：Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler：a cross–sectional study. Arthritis Rheum 2003；**48**：523–533.

10）Balint PV, et al：Reliability of a consensus–based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis：an OMERACT US initiative. Ann Rheum Dis 2018；**77**：1730–1735.

11）Naredo E, et al.：Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies：response to therapy of entheseal abnormalities. J Rheumatol **2010**：37：2110–2117.

12）Husic R, et al.：Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2014；**73**：1529–1536.

13）Michelsen B, et al.：Ultrasonographic evaluation in psoriatic arthritis is of major importance in evaluating disease activity.

表 4　CASPAR 分類基準

		点数
1	乾癬の証拠 　現存する乾癬 　乾癬の既往歴 　乾癬の家族歴	 2 または 1 または 1
2	乾癬性爪ジストロフィー 　爪甲点状凹窩，爪甲離床症，過角化	1
3	リウマトイド因子の検査結果が陰性	1
4	指趾炎 　現存する指全体の腫脹 　指趾炎の既往歴	 1 または 1
5	関節近傍部の骨 新生の画像所見 　手/足の単純 X 線写真上の関節縁近傍における境界不明瞭な骨形成	1

PsA の CASPAR 基準を満たすためには，患者が炎症性関節疾患（関節，脊椎，または付着部）を有しており，これらのカテゴリーに基づくスコアが 3 点以上でなければならない

CASPAR：classification criteria for psoriatic arthritis

（Taylor W, et al.：Classification criteria for psoriatic arthritis：development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006；**54**：2665–2673.）

Ann Rheum Dis 2016；**75**：2108–2113.

14）Felbo SK, et al.：Imaging in peripheral and axial psoriatic arthritis：contributions to diagnosis, follow–up, prognosis and knowledge of pathogenesis. Clin Exp Rheumatol 2018；36 Suppl **114**：24–34.

15）Tan AL, et al.：D. High–resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath–related enthesitis. Ann Rheum Dis 2015；**74**：185–189.

16）Ostergaard M, et al.：The OMERACT psoriatic arthritis magnetic resonance imaging scoring system（PsAMRIS）：definitions of key pathologies, suggested MRI sequences, and preliminary scoring system for PsA Hands. J Rheumatol 2009；**36**：1816–1824.

17）Poggenborg RP, et al.：Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by ‘head–to–toe’ whole–body MRI and clinical examination. Ann Rheum Dis 2015；**74**：823–829.

f　診断と鑑別診断

1　病歴聴取の注意点

乾癬や関節炎を含めた家族歴の聴取，乾癬が肥満に関連し，高血圧・糖尿病・脂質異常症，さらには心血管障害のリスクが高いことが知られているため[1)]，合併症・併存症の十分な聴取が必要である．現在乾癬の皮疹が見られなくても既往を十分に確認し，乾癬の発症時期を確認する．

関節症状のスクリーニングには問診票が有用であり，PASE（参考資料 15）や PEST〔d 臨床症状 表 1（p.63）参照〕が考案されている[2)]．これらには体軸関節の症状と末梢関節の症状が含まれているため，網羅的聴取が可能となる．

2　診察の仕方と注意点

皮膚の診察では手足のみならず体幹や頭皮，前額部，耳介などに注意し，可能なら殿裂部の診察も行う．関節は圧痛・腫脹の有無，変形や関節可動域を確認する．評価関節は RA で推奨されている 68 関節に加えて，両拇指の手根中手関節，第 2～5 趾の DIP 関節を評価し，さらに頚椎の可動域（特に回旋），仙腸関節の圧痛，腰椎可動域制限の有無（ASAS の推奨する腰椎可動域試験では両側後上腸骨棘を結ぶ中央点とその 10 cm 上方の点との距離が前屈により何 cm 増加するかをみるが[3)]，同様の中央点から 10 cm 上方の点と 5 cm 下方の点の 15 cm の距離が前屈により何 cm 増加するかをみる方法もある．増加が 5 cm 以下で腰椎可動域制限あり），胸郭拡張制限（第 4 肋間レベルで最大呼気時と最大吸気時の胸囲の差が 2.5 cm 以下で胸郭拡張制限あり）の有無などを調べる．付着部炎の有無は，少なくとも両踵のアキレス腱付着部，上腕の外側上顆，大腿の内側上顆の圧痛の有無を調べる〔Leeds enthesitis index：LEI，B 体軸性脊椎関節炎 5 臨床評価の指標 図 2 参照（p.48）〕が[4)]，可能なら診断時には関節エコー

表 5 乾癬性関節炎の鑑別診断と診断のポイント

	乾癬性関節炎	強直性脊椎炎	関節リウマチ	変形性関節症	痛風
性差	男性：女性＝1.5：1	男性に多い	女性に多い	手足膝は女性に多い	男性に多い
好発年齢	壮年	若年	中高年	中高年	中高年
好発末梢関節部位	DIP 関節	股関節	手・PIP・MCP・MTP 関節	DIP・PIP・膝関節	第 1 趾 MTP 関節
仙腸関節	非対称性	対称性	なし	なし	なし
脊椎関節	頚椎・腰椎など，非対称性	腰椎から上行性，対称性	環軸関節	下位頚椎・腰椎	なし
付着部炎	末梢と体軸	体軸中心	まれ	なし	なし
皮膚病変など	乾癬，爪病変	なし	リウマトイド結節	なし	痛風結節
炎症反応	正常～中等度	正常～中等度	軽度～高度	正常～軽度（膝）	軽度～高度
自己抗体	通常は陰性	なし	抗 CCP 抗体，RF	なし	なし
HLA との関連	Cw6，B27	B27	DR4	なし	なし

で同部位（またはそのうちの有痛部位）における炎症所見の有無を確認することが望ましい．指趾炎の有無は末梢関節診察時に必ず確認する．

3 臨床検査

以前は SpA が RA と区別して血清反応陰性脊椎関節症（SNSA）[5] と呼称されたように，通常はリウマトイド因子（RF）が陰性であり，抗シトルリン化ペプチド抗体や抗核抗体も陰性である．赤血球沈降速度（ESR）値や高感度で測定した血清 CRP 値は正常上限を超えることが多いが，著明高値となることは少なく，しばしば正常範囲内である．併存症に応じて血糖値やコレステロール値，肝機能などの生化学検査に異常を認める．

4 鑑別すべき疾患と診断・鑑別のポイント

PsA も多くのリウマチ性疾患と同様に，原因不明で決定的な臨床・検査所見がなく，臨床像も多彩であるため，診断基準は存在せずに表 4 に示す分類基準（CASPAR 基準）[6] のみが策定されている．したがって，診断に際して CASPAR 基準は参考となるが，十分な鑑別診断が必要である．

鑑別すべき疾患として，RA や皮膚筋炎，全身性エリテマトーデスなどの膠原病，OA，他の SpA 疾患，痛風が代表的である（表 5）．AS は若年男性に好発し，病変が仙腸関節から腰椎，胸椎，頚椎と上行性に進行することと，末梢関節では股関節が罹患しやすいことが特徴である．仙腸関節や脊椎関節の X 線画像上における変化は PsA よりも対称性かつ高度に進行しやすい．

RA は中高年の女性に好発し，手関節や PIP，MCP，MTP 関節に対称性関節炎を認めることが多い．体軸関節では胸鎖関節と環軸関節にしばしば滑膜炎を認めるが，仙腸関節炎は生じない．肘の前腕伸側などの擦過部位にリウマトイド結節をしばしば生じ，抗 CCP 抗体や RF が 60～80% の患者で陽性となり，特に抗 CCP 抗体の特異性は 90% 以上である．CRP や ESR の増加も一般に PsA より高度である．

OA は荷重部位に生じやすく，診察では骨性の隆起が特徴的（DIP 関節では Heberden 結節，PIP 関節では Bouchard 結節と呼ばれる）にみられる．自己抗体は認めず，手の OA では炎症反応も認めないが，膝などの大関節罹患では炎症反応が陽性となることもある．

痛風は中高年男性の第 1 趾 MTP 関節に好発し，高尿酸血症を伴う．高尿酸血症が長期持続した患者の一部にはリウマトイド結節と部位や性状が異なる痛風結節が生じる．

通常は感染症が先行する反応性関節炎（ReA）とは別に，梅毒性関節炎や HIV 感染症は皮疹も含めて重要な鑑別疾患であり，同様に皮膚リンパ腫も必ず鑑別しなければならない．膿漏性角化症（keratoderma blennorrhagica）もときに乾癬同様の皮疹を呈する．爪病変は爪白癬との鑑別が不可欠である．

▶▶▶文　献

1）Ritchlin CT, et al.：Psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017；**376**：957–970.
2）Karreman MC, et al.：Performance of screening tools for psoriatic arthritis：a cross–sectional study in primary care. Rheumatology 2017；**56**：597–602.
3）Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2009；**68**：ii1–ii44.
4）Mease P：Measures of psoriatic arthritis：Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index（PASI）, Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI）, Modified Nail Psoriasis Severity Index（mNAPSI）, Mander/Newcastle Enthesitis Index（MEI）, Leeds Enthesitis Index（LEI）, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score（MASES）, Leeds Dactylitis Index（LDI）, Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index（DLQI）, Psoriatic Arthritis Quality of Life（PsAQOL）, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue（FACIT–F）, Psoriatic Arthritis Response Criteria（PsARC）, Psoriatic Arthritis Joint Activity Index（PsAJAI）, Disease Activity in Psoriatic Arthritis（DAPSA）, and Composite Psoriatic Disease Activity Index（CPDAI）. Arthritis Care Res（Hoboken）2011；**63** Suppl 11：S64–S85.
5）Moll JM, et al.：Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 1973；**3**：55–78.
6）Taylor W, et al.：Classification criteria for psoriatic arthritis. Development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006；**54**：2665–2673.

表 6　DAPSA と SDAI の比較

・DAPSA＝SJC66＋TJC68＋PtGA＋pain＋CRP
・SDAI＝SJC28＋TJC28＋PtGA＋EGA＋CRP

SJC：swollen joint count, TJC：tender joint count, PtGA：patient global assessment, EGA：evaluator's global assessment
（Schoels M, et al.：Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2010；**69**：1441–1447.）

表 7　DAPSA による疾患活動性の評価

寛解	≦4
低活動性	＞4～≦14
中等度活動性	＞14～≦28
高活動性	＞28

（Kerschbaumer A, et al.：Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018；**32**：401–414. および Schoels M, et al.：Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2010；**69**：1441–1447.）

g　臨床評価の指標

PsA でも treat–to–target（TIT）に基づく治療方法が有効であることが示されている．TIT に基づいた治療では疾患活動性の評価が必要である．また，PsA では新薬の開発がさかんであり，その評価を行ううえでも疾患活動性の評価法が重要である．一方，PsA は関節炎だけでなく，皮膚病変，爪病変，付着部炎，指趾炎を含む．また，関節炎も末梢関節炎と体軸病変がある．個々の症例が全ての病変を持つわけではなく，皮膚病変が広範囲で重度の場合もあれば認められない場合すらある．このため PsA をどう評価するかは複雑な課題といえる．

1　末梢関節炎評価

PsA の関節罹患は少～多関節罹患であり，DIP 関節罹患も多い．したがって，DAS（disease activity score）で用いられる 28 関節では評価としては不十分であり，米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）コアセットで用いられている 68/66 関節評価が要求される[1]．これには手指 DIP 関節，肩鎖関節，胸鎖関節，顎関節，中足部，足趾 PIP 関節が含まれる．RA の評価で MTP 関節や足関節を含まない評価が成り立っているのは，この部位の痛みが関節炎以外によることも多く，関節腫脹と浮腫の見分けも必ずしも容易ではないからである[2]．しかし PsA では足部のみに関節炎が限局することも少なくない．

DAS28 や SDAI（simplified disease activity index）は RA の疾患活動性の評価に用いる指標である．PsA における同様の指標に DAPSA（disease activity index for psoriatic arthritis）がある[3]．DAPSA と SDAI の計算式を表 1 に示す．DAPSA は PsA の末梢関節炎を評価する指標と考えてよい．DAPSA はもともと ReA の疾患活動性の指標として開発された DAREA（disease activity index for reactive arthritis）に基づく指標である．RA で用いられる SDAI，CDAI，DAS28 が 28 関節評価であるのに対して，DAREA は ReA に用いるために股関節や MTP 関節も評価対象である．もともと患者疼痛評価や患者全般評価は 3 ポイントの評価であったが，

DAPSA では VAS スケール（cm）を用いることになっている（表 6）[3]．各評価項目の数字を重み付けなく加え，4 以下であれば寛解である（表 7）[2)3)]．

2 付着部炎

付着部炎は SpA の根底にある病態ではないかと考えられている．局所の痛みや圧痛があり，腫脹を伴うことがある．Mander entheseal sites は AS の付着部の評価法で 66 か所を評価するが，ここから SpA の付着部炎がよくみられる部位を両側 3 箇所ずつに選択したものが LEI である[4]．重みづけは行わず，スコアは 0～6 点に分布する．

SPARCC（Spondyloarthritis Research Consortium of Canada）enthesitis score では両側 8 箇所ずつを評価する〔B．体軸性脊椎関節炎 5．臨床評価の指標 図 2（p.48）参照〕[5]．これは 0～16 点に分布する．評価法としては LEI で十分との意見もある[2]．

表 8 MDA 基準

Tender joint count ≦1
Swollen joint count ≦1
PASI≦1 or BSA ≦3
Patient pain VAS ≦15
Patient global actiyity VAS ≦20
HAQ ≦0.5
Tender entheseal points ≦1

7 項目中 5 項目を満たせば MDA と分類される．

（Coates LC, et al.：Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis：a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis 2010；**69**：48–53.）

3 指趾炎

指趾炎のある指趾数を合計する方法，あるいはこれらに圧痛で重み付けをする方法などがある．LDI（the leeds dactylitis instrument）は罹患指趾の疼痛とともに指趾の周径を測定する方法である．単に罹患指趾数を合計するよりも有用であるとされる．しかし，原法は煩雑であり，罹患指趾数の合計や重みづけする方法も採用されている．

4 体軸病変

AS の評価法である BASDAI（bath ankylosing disease activity index）が用いられている．BASDAI では体軸以外の部位の疼痛や疲労，朝のこわばりの評価がふくまれるが，これらは末梢関節炎にも影響され．したがって，末梢関節炎のみの PsA でも高いスコアが出る可能性がある[1]．ASDAS（ankylosing spondylitis disease activity score）でも BASDAI の一部と評価項目が重なっている[1]．PsA では体軸病変がある場合，末梢関節炎を同時に生じていることが多いので，BASDAI や ASDAS を用いた PsA の体軸病変の評価の解釈は慎重に行うべきである．

5 複合的評価指標

PsA は評価すべきドメインが多いために複合的評価指標が開発されている．これらの一部には当然皮膚の

表 9 CPDAI の評価項目

ドメイン	評価方法	
	ドメイン固有の疾患活動性評価	disability あるいは QOL
末梢関節炎	66SJC，68TJC	HAQ
皮膚病変	PASI	DLQI
付着部炎	LEI	HAQ
指趾炎	digit score	HAQ
体軸病変	BASDAI	ASQoL

digit score：罹患指趾数，DLQI：dermatology life quality index，ASQoL：ankylosing spondylitis quality of life

（Mumtaz A, et al.：Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011；**70**：272–277.）

表 10 各複合的評価指標で評価する病変

	関節炎	付着部炎	指趾炎	体軸病変	皮膚病変
MDA	○	○			○
CPDAI	○	○	○	○	○
AMDF	○				○
PASDAS	○	○	○		

（Kerschbaumer A, et al.：Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018；**32**：401–414. をもとに作成）

評価指標を含むものがある．皮膚病変の評価指標としては PASI（psoriasis area and severity index），BSA（body surface area）score がある（参考資料 16）．PASI は全身を頭部，体幹，上肢，下肢に分け，皮疹の紅斑，浸潤，落屑の程度と病巣の広がりを評価する方法である．BSA は体表の何 % が罹患しているかを示す指標である．BSA では手掌のサイズを 3% 未満は軽度，10% を超えると重度とされる．

MDA（the minimal disease activity criteria）は寛解～低疾患活動性であるかどうかの指標であり，PsA における Treat-to-Target の指標としても用いられる（表 8）[6]．多くのドメインを比較的容易に評価できる点が利点である．皮膚病変は PASI あるいは BSA でよい．BSA では 3 以下が基準であるので，皮膚病変が手掌 3 個分の広さが基準となりリウマチ医にもわかりやすい．MDA は骨病変の進行との関連することが示されている．しかし，MDA は，寛解から高疾患活動性までの全ての活動性を連続的に評価できない．このような評価が可能な方法には CPDAI（the composite psoriatic disease activity index，表 9）[7]，PASDAS（the psoriatic disease activity score，参考資料 17），AMDF（arithmetic mean of desirability function，参考資料 18）[8] がある．CPDAI は 5 つのドメインを評価するが，たとえば関節炎については腫脹あるいは圧痛関節数が 4 個以下の場合，HAQ か 0.5 未満であれば「mild（1 点）」，0.5 以上であれば「moderate（2 点）」と評価される．各々の項目について身体 QOL をあわせて評価する必要がある．これらの複合的評価指標の評価範囲は各々異なっている（表 10）[2]．PASDAS と AMDF はゴリムマブの PsA に対する治験データを用いた検討で治療効果の識別が良好であったことが報告されている[9]．

表 11 乾癬性関節炎の合併症・併存症

- 心血管疾患
- 肥満
- 糖尿病
- 骨粗鬆症
- 肝疾患
- 腎疾患
- 不安，うつ

（Moltó A, et al.：Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018；**32**：390–400.）

6 乾癬性関節炎の評価について

PsA では多面的な評価が必要である．ひとつの薬剤で考えても，一定の投与量で末梢関節炎は改善しているが皮膚は改善に乏しいこともある．このような疾患の特性を考えると，ある複合性評価指標が有意に改善したという場合に，どの部分に最も効果があったのかを慎重に評価する必要がある[2]．

文 献

1）Tucker LJ, et al.：Assessing disease activity in psoriatic arthritis：A literature review. Rheumatol Ther 2019；**6**：23–32.
2）Kerschbaumer A, et al.：Disease activity assessment in patients with psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018；**32**：401–414.
3）Schoels M, et al.：Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2010；**69**：1441–1447.
4）Healy PJ, et al.：Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis：assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2008；**59**：686–691.
5）Maksymowych WP, et al.：Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada（SPARCC）Enthesitis Index. Ann Rheum Dis 2009；**68**：948–953.
6）Coates LC, et al.：Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis：a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis 2010；**69**：48–53.

表 12　乾癬性関節炎と心血管疾患

	MACE*2	心筋梗塞
抗リウマチ薬なし*1	1.24（1.03–1.49）	1.36（1.04–1.77）
抗リウマチ薬あり*1	1.17（0.95–1.46）	1.36（1.01–1.84）

*1：ハザード比（95% 信頼区間）
*2：MACE（major adverse cardiovascular events）：心筋梗塞，脳血管事故，心血管死亡

（Ogdie A, et al.：Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis：a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015；**74**：326–332.）

表 13　関節リウマチ，乾癬，乾癬性関節炎における心血管疾患古典的リスク因子の保有

	関節リウマチ	乾癬	乾癬性関節炎
高血圧	18.6	16.6	19.9
糖尿病	6.2	6.3	7.8
脂質異常症	9.9	10.4	11.6
肥満	4.4	3.8	6

年齢と性で標準化した有病率（%）で示す

（Radner H, et al.：Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. Arthritis Care Res（Hoboken）2017；**69**：1510–1518.）

7）Mumtaz A, et al.：Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2011；**70**：272–277.
8）Helliwell PS, et al.：The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis（GRACE project）. Ann Rheum Dis 2013；**72**：986–991.
9）Helliwell PS, et al.：Comparison of composite measures of disease activity in psoriatic arthritis using data from an interventional study with golimumab. Arthritis Care Res（Hoboken）2014；**66**：749–756.

h 合併症・併存症

乾癬性関節炎（PsA）では末梢あるいは体軸関節および関節周囲組織に慢性炎症が起こる．このために末梢関節炎，脊椎炎，指趾炎，付着部炎などが生じる．関節外病変としては皮膚（乾癬），前部ぶどう膜炎などがある．これらは PsA の臨床徴候のひとつである．これらとは別に PsA の患者には表 11 に示す疾患あるいは病態が生じる．これらの疾患は PsA 患者の生命予後，アウトカムの指標，治療薬の選択にも影響を与えうる[1]．

1 心血管疾患とメタボリックシンドローム

PsA 患者の生命予後は一般集団よりも悪いという報告がある．Wong らはトロント大学の PsA 専門クリニックに 1978 年から 1993 年までに登録された PsA 患者 428 名を一般集団と比較し，標準化死亡比が 1.62（95% 信頼区間 1.21–2.12）であることを報告した．この報告では心筋梗塞などの循環器系の死亡が 36.2% と最も多かったが，一般集団と比較した場合では差がなく，呼吸器疾患による死亡（21.3%）が有意に高かったとしている[2]．香港の 37 の公的機関の病院に登録された PsA 患者でも標準化死亡比が有意に高いことが示されている．この報告では呼吸器疾患による死亡は 4.9% にしか認められていない[3]．一方，地域住民を対象にした調査では心血管疾患，呼吸器疾患，悪性疾患，感染症による死亡は関節リウマチ（RA）でいずれも有意に高かったのに対して，PsA では有意差はなかったと報告されている．住民調査では大学病院の専門クリニックに比べて疾患の重症度が多様であり，軽症例も多く含まれることが異なる結果が得られている要因のひとつと考えられる．スウェーデンのヴェステルボッテン県（人口約 25 万人）での調査では 464 名の PsA 患者が登録され，全死亡の標準化死亡比に有意差はなかったものの，循環器疾患による死亡は有意に高かった[4]．関節炎の疾患活動性，体軸と末梢関節がともに罹患していることがリスク因子となっており，関節病変の強さが循環器疾患による死亡と関連していることが示唆されている．また住民調査であっても疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）で治療されていない PsA では主要心疾患イベント（major adverse cardiovascular events：MACE，ここでは心筋梗塞，脳血管事故，心血管疾患死）が一般集団よりも有意に高く，心筋梗塞は DMARDs による治療の有無にかかわらず有意に発症しやすかったとの報告もある（表 12）[5]．このように PsA と心血管疾患には密接な関連がある．

PsA の患者には心血管疾患の古典的リスク因子が集積しやすい．Radner らはおのおの 1〜3 万名弱の RA，乾癬 PsA のコホートを対象に併存症の調査を行った[6]．この報告における心血管疾患のリスク因子としての高血圧，糖尿病，脂質異常症，肥満の有病率を表 13 に示す．PsA は RA や乾癬とほぼ同等の頻度でこれらのリスク因子を保有している．年齢と性別で標準化した罹患率は乾癬患者の集団を標準にした場合，RA

表 14 皮膚病変の有無と乾癬性関節炎におけるメタボリックシンドローム

	メタボリックシンドロームの頻度
乾癬のある乾癬性関節炎	40.48%
乾癬のない乾癬性関節炎	13.16%

(Caso F, et al.：Metabolic syndrome in psoriatic arthritis：the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. Clin Rheumatol 2018；**37**：579-586.)

は糖尿病，脂質異常症，肥満は乾癬よりも有意に低く，高血圧は有意に高かった．これに対して PsA は 4 つのリスク因子のいずれもが乾癬よりも高かった．したがって，PsA はこれらの代表的な心血管疾患のリスク因子を RA，乾癬よりも多く持つといえる．

これらの古典的リスク因子に加えて，PsA の患者はメタボリックシンドロームの有病率が高い．Mok らは特定の 5 か月間に外来を受診した RA，AS，PsA 患者においてメタボリックシンドロームの有病率を調査した．この検討では PsA のみが対照群と比較してメタボリックシンドロームの有病率が有意に高かった[7]．PsA におけるメタボリックシンドロームの保有のリスク因子には喫煙，QOL とともに PsA の疾患活動性が関与している．一方，乾癬のある PsA と乾癬のない PsA (psoriatic arthritis sine psoriasis) ではメタボリックシンドロームは前者で有意に高い．したがって，PsA におけるメタボリックシンドロームには皮膚病変も関与している（表 14）[8]．PsA と関節炎のない乾癬を比較するとアディポネクチンの濃度は前者で高値であったことが示されている（表 15）[9]．PsA，乾癬では肥満が多く，脂肪細胞が産生するアディポカインには IL-6 や TNF，レプチンが含まれる．アディポネクチンは善玉アディポカインと言われるが，免疫系にも作用する．レプチンは単球を増殖させ，TNF，IL-6 などの産生を促進する．関節においては炎性に作用することも示されている[9]．

2 骨粗鬆症

PsA は RA よりも骨粗鬆症が少ないが，BMI で補正するとその差は消失したとの報告がある[10]．しかし，最近では PsA の骨密度は低下していないとする報告が多い[11)12]．一方，Ogdie らは 9,788 例の PsA を対象に骨折のリスクを検討し，PsA ではすべての骨折リスク

表 15 乾癬性関節炎と乾癬の血中アディポネクチン濃度

	血清アディポネクチン濃度*
乾癬性関節炎	2.01±0.58
乾癬	1.83±0.60

*：両群には有意差が認められた（P=0.005）．なお，データは mg/mL で示す

(Eder L, et al.：Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. Ann Rheum Dis 2013；**72**：1956-1961.)

が高いことを示した[13]．Zhu らは PsA では 3 次元骨密度が低く，皮質骨の多孔化率が高いことを示している[14]．PsA では骨密度よりも骨質の低下があり，このことが骨折リスクの上昇と関連している可能性があるが，今後の検討が必要とされている．

3 腎疾患

乾癬に慢性腎臓病が多いとの報告がある．PsA については，PsA を含む SpA のなかで eGFR 60 未満が 16% であり，疾患活動性との関連はないが心血管疾患の有無との関連が認められている[10]．

4 肝疾患

乾癬で非アルコール性脂肪肝が多い．乾癬のなかで関節炎があると非アルコール性脂肪肝の有病率が最も高くなる．非アルコール性脂肪肝があるとメタボリックシンドローム，脂質異常症などの合併も増加する[15]．

5 うつ，不安

うつや不安は PsA 患者の 22.2～36.6% に認められ，乾癬のみの症例に比べて頻度が高い．これらは患者の QOL や疼痛スコアにも影響する．PsA の治療でこれらは改善しうる一方で，うつや不安を認識して適切に他科依頼を行うことが重要である．

まとめ

Scarpa らは psoriatic disease という疾患概念を提唱している[16]．Psoriatic disease のなかの皮膚病変が乾癬であり，関節炎が PsA に相当する．Psoriatic disease には

皮膚病変と関節炎だけではなく，腸管病変，脂質異常，メタボリックシンドロームも含まれている．PsA の診療においては心血管疾患やメタボリックシンドロームも psoriatic disease のひとつであるとの認識が重要である．

文　献

1）Moltó A, et al.：Comorbidities in spondyloarthritis including psoriatic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018；**32**：390–400.
2）Wong K, et al.：Mortality studies in psoriatic arthritis：results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. Arthritis Rheum 1997；**40**：1868–1872.
3）Mok CC, et al.：Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. Arthritis Rheum 2011；**63**：1182–1189.
4）Juneblad K, et al.：Disease Activity and Increased Risk of Cardiovascular Death among Patients with Psoriatic Arthritis. J Rheumatol 2016；**43**：2155–2161.
5）Ogdie A, et al.：Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis：a population–based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015；**74**：326–332.
6）Radner H, et al.：Incidence and prevalence of cardiovascular risk factors among patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, or psoriatic arthritis. Arthritis Care Res（Hoboken）2017；**69**：1510–1518.
7）Mok CC, et al.：Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. Arthritis Care Res（Hoboken）2011；**63**：195–202.
8）Caso F, et al.：Metabolic syndrome in psoriatic arthritis：the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross–sectional study. Clin Rheumatol 2018；**37**：579–586.
9）Eder L, et al.：Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. Ann Rheum Dis 2013；**72**：1956–1961.
10）Husni ME：Comorbidities in psoriatic arthritis. Rheum Dis Clin North Am 2015；**41**：677–698.
11）Gulati AM, et al.：Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis：data from the Nord–Trøndelag Health Study 3. RMD Open 2017；**3**：e000413.
12）Gulati AM, et al.：Osteoporosis in psoriatic arthritis：a cross–sectional study of an outpatient clinic population, RMD Open 2018；**4**：e000631.
13）Ogdie A, et al.：The risk of fracture among patients with psoriatic arthritis and psortasis：a population based study. Ann Rheum Dis 2017；**76**：882–885.
14）Zhu TY, et al.：Density, structure, and strength of the distal radius in patients with psoriatic arthritis：the role of inflamation and cardiovascular risk factors. Osteoporos Int 2015；**26**：261–272.
15）Ogdie A, et al.：Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2015；**27**：118–126.
16）Scarpa R：New insights into the concept of psoriatic disease. J Rheumatol Suppl. 2012；**89**：4–6.

i　治療

1　治療目標と治療方針

PsA 患者の治療目標は，関節・付着部症状の改善，構造的破壊の予防，身体機能および社会参加の正常化を通じて，健康に関する QOL を最大化することである．その目標達成のために PsA を早期に診断して治療介入を行うことが求められている[1~6]．

PsA の 2015 年欧州リウマチ学会（EULAR）推奨（5 原則・10 推奨）を表 16 に記載する[7]．あわせて，2019 年の EULAR 推奨（草案）における改訂のポイントを表 17 に示す．

（1）早期診断・治療

EULAR による活動性関節炎の治療開始の目標は 3 か月以内とされている[7]．

（2）Treat to Target：治療目標設定の必要性

PsA の治療目標として GRAPPA（Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis）の提唱する最小疾患活動性（minimal disease activity：MDA）や DAPSA での低疾患活動性（low disease activity：LDA）が目標として推奨されている[8),9]．詳細は「g. 臨床評価の指標」（p. 76）を参照．

（3）Tight control：厳格な治療コントロールの必要性

MDA を目標とした tight control 群と，通常診療の standard 群で，治療効果の比較が行われた早期の PsA 患者を対象とした TICOPA trial において tight control 群が有意に疾患活動性が改善されたことから，治療の時間軸を厳しく設定して，治療強化を行うことが推奨されている[5]．

（4）合併症・併存症のスクリーニングと治療

骨粗鬆症，糖尿病，メタボリックシンドローム，脂肪肝，冠状動脈疾患，うつ病，高尿酸血症などは PsA に高頻度で存在する．これらの合併症・併存症は健康状態や治療選択に影響を与えるため，スクリーニングおよび専門家による治療が必要である．

表 16　EULAR 推奨（2015 年）

5 つの原則

A	PsA は不均一で潜在的に重度の疾患で，集学的治療を必要とする．
B	PsA 患者の治療は最良の治療を目指すべきであり，有効性，安全性，費用などを考慮して，患者とリウマチ医の共有意思に基づかなければならない．
C	リウマチ医は PsA 患者の筋骨格徴候を主に治療するべき専門家である．臨床的に皮膚病変がある場合はリウマチ医と皮膚科医が協力して診断および管理をするべきである．
D	PsA 患者の治療の第一の目標は，症状の管理，構造的破壊の予防，機能および社会参加の正常化を通じて，健康に関する QOL を最大化することである．これらの目標を達成するためには炎症の沈静化が重要な要素である．
E	PsA 患者を診療する場合，関節外病変，メタボリックシンドローム，心血管疾患およびその他の合併症を考慮するべきである．

10 の推奨

1	定期的な診察と適切な治療の調整によって，寛解あるいは最低/低疾患活動性に至るよう目指すべきである．
2	PsA 患者では NSAIDs によって筋骨格徴候と症状を緩和することができる．
3	末梢関節炎を有する患者，特に腫脹関節数が多い場合や，炎症や血沈/CRP 高値，臨床的に関連する関節外症状を伴い構造的破壊がある場合は，csDMARDs を早期段階で考慮すべきである．皮膚症状を有する者ではメトトレキサート（MTX）が望ましい．
4	ステロイド局所注射は PsA の補助療法として考慮されるべきである．全身性ステロイドは最低有効量で注意して使用してもよい．
5	末梢関節炎を有し少なくとも 1 つの csDMARDs で効果が不十分であれば，生物学的製剤（通常は TNF 阻害薬）による治療を開始すべきである．
6	末梢関節炎を有し少なくとも 1 つの csDMARDs で効果が不十分で，TNF 阻害薬が適切でなければ，IL-12/23 または IL-17 経路を標的とする生物学的製剤を考慮してよい．
7	末梢関節炎を有し少なくとも 1 つの csDMARDs による効果が不十分で，脊椎関節炎が適切でなければ，PDE4 阻害薬のような標的合成 DMARDs を考慮してよい．
8	活動性の腱炎や指趾炎があり，NSAIDs またはステロイド局所注射の効果が不十分であれば，生物学的製剤（現状では TNF 阻害薬）による治療を考慮するべきである．
9	主に体軸性疾患を有し，それが活動性であり NSAIDs の効果が不十分であれば，生物学的製剤（現状では TNF 阻害薬）による治療を考慮するべきである．
10	生物学的製剤に適切に応答しなければ，ほかの TNF 阻害薬への変更を含む別の生物学的製剤への変更を考慮するべきである．

（Gossec L, et al.：European League Against Rheumatism（EULAR）recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies：2015 update. Ann Rheum Dis 2016；**75**：499–510.）

表 17　EULAR 推奨（草案，2019 年）における改訂点

重要な改訂点	ドメイン	治療薬の選択
PsA の症状を４つのドメインに区分けして考える．	多関節型	NSAIDs→csDMARDs→bDMARDs→JAK 阻害薬（わが国では未承認）→アプレミラスト csDMARDs：MTX が第 1 選択，そのほかには SASP と LEF が推奨 bDMARDs：TNF 阻害薬，IL-17 阻害薬，IL-12/23 阻害薬は関節症状に対し有効．しかし，皮膚病変が強い場合には IL-17 阻害薬と IL-12/23 阻害薬を推奨
	単～少関節型	単～少関節型ではほぼ多関節型と同じであるが，csDMARDs 効果不十分例にはアプレミラストも考慮する．
	付着部炎	NSAIDs やステロイド局注を行う． 効果不十分の場合は csDMARDs→bDMARDs と移行する．
	体軸性病変が主症状	NSAIDs→bDMARDs 通常は TNF 阻害薬であるが，皮膚病変が強い場合は IL-17 阻害薬を考慮する．

2019 年 6 月 EULAR 学会にて PsA 治療に関する推奨草案が提示された．2015 年推奨に対して大きな変化が認められているため，参考までに供覧する．ただし，この EULAR2019 推奨草案は 2019 年 11 月時点で publish されていないため最新情報を各自確認していただきたい．

（5）チーム医療の必要性

PsA には，上記④の合併症併存症が多く，多面的に対応するため“チーム医療“が重要となる．チーム医療の形態は，職種間で定期的な意思疎通が行われ，医療者の個々の役割・機能は固定する“interdisciplinary team model”型や多職種間の相互乗り入れで治療を行い，その医療者は状況に応じて役割が変動する“trans-disciplinary team model”型が求められている[10]．

2 患者教育・運動療法

PsA 患者に対して日常生活習慣の指導が必要である．特にメタボリックシンドローム・心血管疾患を併存する場合が多く，体重管理・食事指導・軽～中等度の運動習慣・禁煙指導を行うことが重要である．

（1）患者教育

患者は，自身の症状や病気に対する精神的・肉体的ストレスの影響や“心血管リスクの増加“を適切に管理することの重要性について認識する必要がある．

投薬内容，定期的な疾患活動性のモニタリングおよび治療の副作用について指導する必要がある．

（2）運動，理学療法，および作業療法

理学療法・作業療法において，適切なリハビリテーションプログラムを指導されるとともに変形・拘縮予防のための関節保護についての教育が必要である．

（3）減量指導・栄養カウンセリング

肥満とメタボリックシンドロームはPsAに多発する併存症であり，これらは治療反応性を低下させる可能性がある[11]．このため食生活について管理栄養士の適切なカウンセリングを受ける必要がある．

3 治療薬の選択と各薬剤の位置づけ

（1）薬剤治療の一般論

関節・脊椎病変と皮膚病変に対しリウマチ医・整形外科医は皮膚科医ととも治療を行うことが重要である．関節炎・脊椎炎に対してはNSAIDsが第一選択で，活動性が高い場合はMTXなどDMARDsを追加する．効果不十分の場合はTNF阻害薬・IL-12/23阻害薬・IL-17A阻害薬・IL-17受容体A阻害薬・経口ホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害薬などが治療選択される．

MTX，生物学的製剤を投薬する前には，各種感染症や悪性腫瘍のスクリーニングが必要である．検討すべき感染症は①活動性感染性，②潜在性結核，③HBV，④深在性真菌症，⑤重症感染症のリスク因子（高齢，肺疾患の存在，ステロイド使用など）がある．また，悪性腫瘍の検討を必要に応じて行う．

（2）各薬剤の位置づけ

主な国際的PsA治療ガイドラインとしてGRAPPA，EULAR，ACRによる推奨がある．またわが国においては，皮膚科学会から「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019年版）」がすでに発売されているが，さらに乾癬性関節炎診療ガイドライン作成委員会，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した診療ガイドライン策定に関する研究」班（朝比奈班）による「乾癬性関節炎診療ガイドライン」が公表されている．

①GRAPPA 治療推奨（2015）

乾癬およびPsAに対して末梢関節炎，体軸性病変，指趾炎，付着部炎，乾癬皮膚，爪病変の6つのドメインについて概説されている[13]．

GRAPPAによるPsAの治療ガイドライン（2015年）は図23に示す．

②EULAR 治療推奨（2015）

5つの原則，10の推奨および治療のアルゴリズムが概説されている．治療アプローチにおける末梢関節炎，体軸性病変，指趾炎，付着部炎，併存疾患の治療について概説されている[7]．

EULARによるPsAの治療ガイドライン（2015年）は図24に示す．

2019年のEULAR学会にて次回の改訂草案が示された．重要な改訂点は，PsAの臨床症状を4つのドメインに区分けして治療方法を推奨したことである．4つのドメインは①多関節型，②単・少関節型，③付着部炎，④体軸性病変，とされる．

③ACR 治療推奨（2018）

ACRおよび国際乾癬財団（National Psoriasis Foundation：NPF）により発表された．重症乾癬皮疹と重症PsAの定義を作成し，治療方法をシェーマ化してい

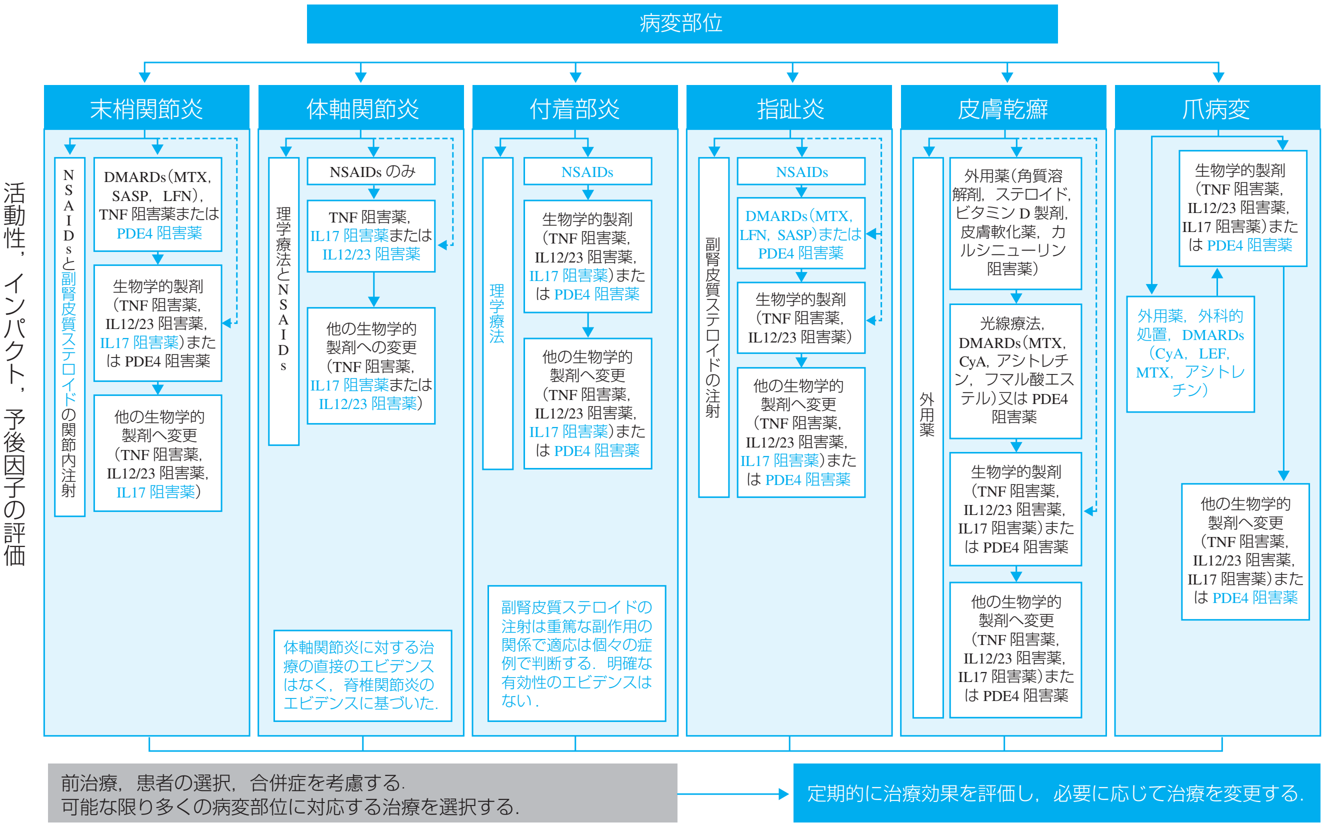


図 23　GRAPPA による乾癬性関節炎の治療ガイドライン（2015 年）

MTX：メトトレキサート（わが国適応外），SASP：サラゾスルファピリジン（わが国適応外），LEF：レフルノミド（わが国適応外），CyA：シクロスポリン，アシトレチン（わが国未発売），フマル酸エステル（わが国未発売）

青文字：条件付の推奨（承認外あるいはエビデンスが抄録のみ），⟶ 標準的な治療　‐‐‐‐→ 迅速な治療

（Coates LC, et al.：Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016；**68**：1060–1071.）

る．PsA の第一選択薬が TNF 阻害薬であることが特徴的である[14]．

④日本皮膚科学会乾癬生物学的製剤検討委員会作成の乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019 年版）[15]

皮膚科医における生物学的製剤導入施設（国内 603 施設）の学会承認制を採択している．

PsA に対する生物学的製剤の適応として，既存治療抵抗性の関節症状を有し，QOL が高度に障害されている患者としている．

特記すべきは，ガイダンスの中で“副作用が発現しやすい患者への注意事項および安全対策マニュアル”が紙面全体の 56％を占めており安全への配慮がなされていることである．また，2016 年関節症性乾癬という名称に関して日本皮膚科学会・日本リウマチ学会・日本整形外科学会の 3 学会の合議により“乾癬性関節炎（関節症性乾癬）”と両者を併記する申し合わせについても記載されている．

⑤乾癬性関節炎診療ガイドライン

このガイドライン作成を行った朝比奈班は，皮膚科医，内科領域リウマチ医，整形外科領域リウマチ医，放射線科医など多岐にわたる診療科の研究班員により構成されている．本ガイドラインの特徴は，治療薬やその他の治療方法に関するエビデンスの収集を行い，海外からの複数の PsAの治療ガイドラインを参考に，国内の事情に合わせた PsA　治療に関して，clinical question（CQ）による推奨を行っている点である．

4　薬剤治療の各論

（1）NSAIDs

PsA の軽度の炎症症状の抑制に役立ち，また脊椎炎の疼痛と骨硬直を軽減する可能性を有するというコンセンサスがある．ただし，PsA 患者における無作為化

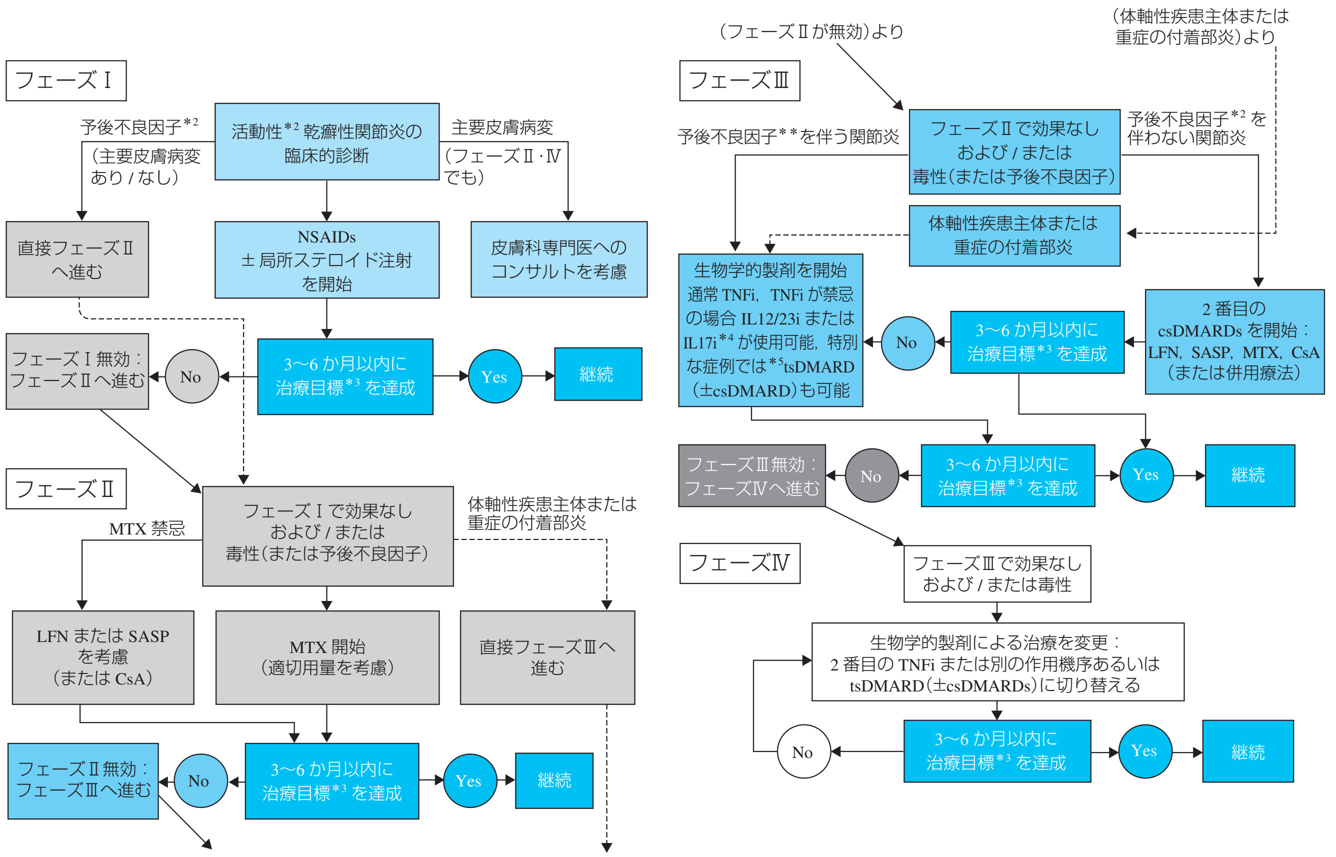


図 24　EULAR による乾癬性関節炎の治療ガイドライン（2015 年）

*　：乾癬は多様な疾患であるため，この図がすべての状況にあてはまるわけではない．
*2：活動性疾患：1 か所以上の関節炎，疼痛付着部，指趾炎，炎症性潰瘍
予後不良因子：活発な関節炎の罹患関節数（5 関節以上）または疾患活動性による機能障害，急性期反応物質の上昇，指趾炎などの関節外症状
*3：治療目標とは臨床的寛解をいう．しかし，臨床的寛解が困難な場合においては低活動性とする．
臨床的寛解とは乾癬性関節炎の症候がない状態．
*4：末梢関節炎があり，少なくとも 1 つの csDMARD に効果不十分で TNF 阻害薬が適応ではない患者．
脊椎病変主体の場合，活動性付着部炎および/または指趾炎の場合，csDMARD は必要ない一生物学的製剤を使用し，TNF 阻害薬が優先される．
*5：末梢関節炎があり，少なくとも 1 つの csDMARD に効果不十分で生物学的製剤が適応でない患者．
LFN：レフルノミド，SASP：サラゾスルファピリジン，CsA：シクロスポリン，csDMARD：従来型疾患修飾性抗リウマチ薬，tsDMARD：分子標的型 DMARD（トファシチニブ），TNFi：TNF 阻害薬，IL12/23i：IL–12/23 阻害薬，IL17i：IL–17 阻害薬
MTX，LFN，SASP，tsDMARD は国内では乾癬性関節炎に未承認
（Gossec L, et al.：European League Against Rheumatism（EULAR）recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies：2015 update. Ann Rheum Dis 2016；**75**：499–510.）

試験のエビデンスは限定的である[16]．心血管リスクが憂慮される PsA において，NSAIDs の長期使用は推奨できない．また消化管潰瘍を軽減するため NSAIDs は COX–2 選択的 NSAIDs であるセレコキシブなどが推奨される．

（2）メトトレキサート

わが国において 2018 年 11 月乾癬・PsA に対して保険収載され使用が可能となった．MTX は毎週 1 回経口投与で 16 mg まで投与可能である．MTX の副作用対策として葉酸（週 1 回 5 mg）の併用が勧められる．MTX 療法を開始する前に，血液生化学検査を含む日常的な臨床検査を受けて肝機能，ウイルス性肝炎を確認する必要がある．さらには胸部 X 線写真で既存の肺疾患を確認し，必要な予防接種を行う．これらの併存疾患を有する患者における肝線維症のリスクの増加を考慮す

ると，可能であれば肥満および/またはⅡ型糖尿病患者における MTX の使用は避けるべきとの報告がある[17]．

PsA での MTX の治療有効性を裏付けるデータは少ないが，国際的に最も一般的に使用されている csDMARDs である．EULAR および GRAPPA の推奨として MTX は csDMARDs での第一選択薬として提示されている[7)13]．

PsA における MTX 唯一のランダム化比較試験(MIPA 試験)[18]があるが，MTX がプラセボに対して優位性を示せていない．原因として高いドロップアウト率，長期の組み入れ期間が臨床結果に影響を及ぼしたため MTX を否定すべきでないとの専門家の意見がある．

MTX に対する臨床症状の反応は通常，治療開始後 3 か月以内に起こることが多く，6〜8 週間の間，MTX 最大投与量/週に反応しない患者は，より長期間の治療に反応する可能性は低いと考えられている．

5 生物学的製剤

(1) TNF 阻害薬

アダリムマブ，インフリキシマブ，エタネルセプト（わが国未承認），セルトリズマブペゴル（わが国未承認），およびゴリムマブ（わが国未承認）の 5 つの TNF 阻害薬は多くの国々で PsA に使用することができる．各薬剤間での関節炎に対する治療効果の大きな差は認めない．

抗 TNF 薬による治療を開始する前には必ず，潜伏結核（TB）のスクリーニングが必要であり，既往がある場合は，通常予防的抗結核治療を必要とする．多発性硬化症の一等親血縁者の患者では，TNF 阻害薬は禁忌である．

PsA 患者における TNF 阻害薬の有効性は，メタアナリシスおよび複数の臨床試験で詳しく報告されている[19]．プラセボと比較して，アダリムマブ，ゴリムマブ，およびセルトリズマブペゴルにおいては TNF 阻害薬による単独療法は MTX 単独療法より優れていた[20]．

継続率については，いくつか報告がある．例えば DANBIO registry において最初の TNF 阻害薬で治療された 764 人の PsA 患者の継続中央値は 2.9 年，ACR50 達成率は 45% であった．ベースライン時の CRP の増加は，良好な治療反応と継続的な治療の両方と関連していた[21]．

臨床徴候および症状の改善に加えて，これらの薬剤はまた，個々の試験からのデータによって示されるように，骨破壊の進行を減少させる．1,110 名の患者を対象とした 5 件のランダム化試験のメタアナリシスにより，プラセボを投与された患者と比較して，治療 24 週目に TNF 阻害薬（エタネルセプト，アダリムマブ，インフリキシマブ，ゴリムマブ）による治療を受けた PsA 患者において，有意に骨破壊の進行を抑制できた（TNF 阻害薬 15%，プラセボ 31%）[22]．

5 つの TNF 阻害薬とそれぞれの投与方法は以下の通り．

①インフリキシマブ

0，2，6 週間目に 5 mg/kg を静脈内注入し，その後 8 週間ごとに 5 mg/kg を投与する．10 mg/kg までの増量または 4 週間隔までの短縮は可能である．MTX の併用が推奨される．ヒト/マウスのキメラ抗 TNF 抗体である．

②アダリムマブ

2 週間に 1 回，40 mg 皮下投与する（初回は 80 mg であり，効果不十分の場合 80 mg への増量可能）．ヒトモノクローナル抗 TNF 抗体である．MTX との併用を考慮する．

③セルトリズマブ・ペゴル

初回投与量は 400 mg（2 回の 200 mg 注射として皮下投与）である．初回投与後 2 および 4 週間後にこの用量を繰り返す．隔週に 1 回 400 mg で維持するが，症状安定後には 1 回 200 mg を 2 週間隔，もしくは 4 週ごとに 400 mg で治療することもできる．ヒト化抗 TNF モノクローナル抗体の PEG 化 Fab フラグメントである．

④エタネルセプト（わが国未承認）

週 1 回の皮下注射として 50 mg を投与する．TNF に結合する二量体 p75 TNF-α 受容体 Fc フラグメント融合タンパク質である．

⑤ゴリムマブ（わが国未承認）

毎月 1 回皮下注射で 50 mg を投与する．ヒトモノクローナル抗 TNF 抗体である．

(2) IL-17 阻害薬

①セクキヌマブ

ヒト抗 IL-17A モノクローナル抗体．皮下注射で，

通常0，1，2，3，および4週目に300 mg（海外では150 mg）を負荷し，その後4週間ごとに300 mg（海外では150 mg）を投与する．治療後3〜4か月以内に最大の治療効果を示す．

活動性PsA患者397人を対象とした多施設共同第3相無作為化試験では，セクキヌマブがプラセボより関節と乾癬症状と所見および身体機能と生活の質（QOL）の有意な改善を達成した[23]．セクキヌマブ（300 mg，150 mg，75 mg，プラセボを皮下投与）を最初の4週間は毎週，その後4週間ごとに投与において24週目にACR20反応（54，51，29，15%）とプラセボより有意な効果を認めた．この効果は52週までの持続が確認されている．

606人の患者を対象としたランダム化試験で臨床効果および骨破壊抑制効果が示された[22]．セクキヌマブ（10 mg/kgの3回負荷用量，その後75 mgまたは150 mg/用量のいずれかの皮下投与）を受けた患者は，プラセボを受けた患者と比較してACR20，50，70反応率が有意に高かった（31%，35%，7% vs 17%，19%，2%）．この試験ではプラセボと比較して骨破壊の進行を有意に減少させ，付着部炎および指趾炎の頻度を減少させた．

②イキセキズマブ

抗IL−17Aモノクローナル抗体である．皮下注射で，初回160 mg，2〜12週は80 mgを2週間隔で投与する．以後は80 mgを4週間隔で投与し，12週の時点で効果不十分の場合は2週間隔での投与の継続が可能である．

いくつかの臨床試験でPsAに対する有効性が示されている[24]．

活動性PsA患者417人（多くはDMARDs無効例）を対象とした無作為化試験では，イキセキズマブ（最初は160 mg，その後2週間毎もしくは4週間ごとに80 mg）がプラセボよりACR20を達成する可能性が高かった．24週目に著効し（62%，58%，30%），アダリムマブ（2週間ごとに40 mg，皮下注射）に対する非劣性を達成した．同時にイキセキズマブは，プラセボと比較してX線上骨破壊の進行を減少させ，乾癬性皮膚疾患を改善した．

TNF阻害薬不応の活動性PsA患者363人を対象とした別のランダム化試験では，イキセキズマブ（最初は160 mg，その後皮下注射で2または4週間ごとに80 mg，24週目判断）はプラセボより有意にACR20を達成した（48%，53%，20%）[24]．

③ブロダルマブ

ブロダルマブは抗IL−17A受容体阻害薬であり，皮下注射，210 mgを0，1，2週投与後は以後2週間隔にて投与する．PsAでの臨床効果改善の報告がある[25]．

ブロダルマブの活動性PsAを対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験では，プラセボ，ブロダルマブ140または280 mgを0週，1週および2週，その後2週間隔で12週間皮下投与し，その後，280 mg（すべての被験者が24週終了時点で210 mgに変更）を2週間隔で継続投与した．投与12週後のACR20の割合は，140 mg群36.8%，280 mg群39.3%でありプラセボ群18.2%で，投与24週後では140 mg群51%，280 mg群64%でありプラセボ群44%で，プラセボ群に対して有意差を認めた．

（3）IL−12/23 p40阻害薬

ウステキヌマブ

免疫細胞への受容体の結合を妨げる，IL−12およびIL−23の共有p40サブユニットに対するヒトモノクローナル抗体であり，乾癬とPsAに適応がある．投与方法は，皮下注射（初回，4週間後，その後12週間ごとに45 mgを投与する．効果不十分の場合90 mgへ増量可）である．

PSUMMIT1試験では，NSAIDsまたは従来のDMARDs（TNF阻害薬使用なし）不応の活動性PsA患者615人に対して，0週目にウステキヌマブ（90または45 mg）またはプラセボのいずれかに無作為に割り付け，16週目に，圧痛と腫脹の両方の関節数が少なくとも5パーセント以上改善しなかった患者は，90 mg，45 mg，プラセボの順で有意差を認めた[26]．有効性は52週でのACR評価（90 mg，45 mg，プラセボ vs 50%，42%，23%）においても維持されていた．

上記と同様のデザインを用いた別の第3相無作為化試験（PSUMMIT2試験）においてTNF阻害薬無効患者の58%に有意な改善を認めた[27]．

PSUMMIT1試験とPSUMMIT2試験の組み合わせデータにて，ベースラインから24週目までのプラセボと比較して骨破壊の進行が統計的に有意に減少して（van der Hejide Sharp score：0.4 vs 1.0）さらに52週においても維持されていた[28]．

(4) IL23p19 阻害薬

①グセルクマブ

グセルクマブはIL-23のp19タンパク質サブユニットを標的とする抗IL-23特異的モノクローナル抗体である．皮下注射で，100 mgを初回，4週後に投与し，以後は8週間隔で投与する．活動性PsAおよびプラーク乾癬の患者149人を対象とした無作為化第2相試験では，24週目にACR20達成率がプラセボと比較して（58% vs 18%：95%信頼区間25.3-54.1）有意差を認めた[29]．さらに44週間の治療継続においても忍容性が良好で，感染を含む有害事象の発生率は2つのグループで同様であった．

この薬は，わが国において掌蹠膿疱症への保険適応が2018年に認められている．

②リサンキズマブ

2019年5月にわが国にて保険収載されたヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体である．皮下注射で，150 mgを初回，4週後に投与し，以降は12週間間隔で投与する．患者の状態に応じて1回75 mg投与も可．

リサンキズマブのPsAに対する臨床効果は国際共同第Ⅱ相臨床試験（M16-002試験）においてACR20達成率はリサンキズマブ150 mg群がプラセボ群と比較して有意に改善していた〔60% vs 36%（p＜0.005）〕．またmTSSのベースラインからの変化量についてはリサンキズマブ150 mgと75 mg群/プラセボ群の比較にて，有意に抑制していた〔−0.2 vs 0.6（p＜0.05）〕[30]．

6 その他

(1) アプレミラスト

おもに軽症のPsAにおいてアプレミラスト（ホスホジエステラーゼ-4阻害薬）が使用される．しかし，アプレミラストの関節損傷の予防能力は確立されていない．

使用上の注意点はクレアチニンクリアランスが30 mL/分未満と推定される患者では，1日1回投与量を30 mgに減らすことが推奨される．

代表的な臨床試験では，活動性PsA患者504人を対象とした第3相無作為化試験では，PsAの臨床効果の長期評価（PALACE-1）試験で，アプレミラスト（20または30 mg，1日2回）の方がプラセボより有意（16週目のACR20達成率30，40，19%）に改善した．その延長試験にて52週間継続した患者で有益性が持続し（ACR20達成率55%および63%），皮膚乾癬の重症度および身体機能を含む二次的転帰についても臨床効果が維持された[31]．PALACE-1試験における最も一般的な副作用は，下痢や吐き気を含む軽度の胃腸症状であった．

(2) サラゾスルファピリジン

SASPは末梢関節炎や指趾炎に対しては有効性が示されている一方で，脊椎病変，付着部炎への有効性は示されていない[32),33]．またわが国では保険適用外である．

(3) シクロスポリン

シクロスポリンは，カルシニューリン阻害薬であり分割用量で2.5〜5 mg/kg/日を投与する．臨床効果はやや遅く3〜4か月かかることが多いといわれており，副作用としての腎毒性は重要であり腎機能と血圧を厳密に監視する必要がある．

PsAに対するシクロスポリンの有効性は，関節炎の改善を示唆する非対照研究がある[34]．

(4) JAK阻害薬（ヤヌスキナーゼ阻害薬）（わが国未承認）

①トファシチニブ

ヤヌスキナーゼ（JAK）の経口阻害薬であるトファシチニブは，JAK3およびJAK1を主に阻害する．

トファシチニブの主な臨床試験にはcsDMARDs不応患者に対するOral Psoriatic Arthritis Trial［OPAL］Broaden試験[35]とTNF阻害薬不応患者に対するOPAL Beyond試験[36]がある．

OPAL Broaden試験では，活動性PsA422人の患者に対してトファシチニブ（5 mgを1日2回，10 mgを1日2回）またはアダリムマブ（2週間ごとに40 mgを皮下注射）は，治療3か月後のプラセボと比較して優れた効果をもたらした（それぞれACR20 50，61，52対33%）[35]．

活動性PsAに対してTNF阻害薬不応の395人の患者ランダム化第3相試験（OPAL Beyond）では，トファシチニブ（5 mgまたは10 mgを1日2回）は3か月でプラセボに比較して有意な治療効果を認め，ACR20はトファシチニブ5 mg，10 mg，プラセボについてそれ

それ 50，47，24％であった[36]．

②フィルゴチニブ（選択的 JAK1 阻害薬）

フィルゴチニブは，PsA，RA，IBD，SpA に対する臨床効果が期待されている選択的JAK1 阻害薬である．

フィルゴチニブによる活動性 PsA への臨床効果は，少なくとも 1 つの csDMARD に対して不応患者 131 人の多施設第 2 相無作為化試験で評価され，既存療法にフィルゴチニブ（200 mg を 1 日 1 回経口）を追加する場合，16 週目にプラセボと比較して ACR20 を達成する割合が高くなったとの報告がある（フィルゴチニブ対プラセボは 80％，33％，95％CI 30.2–59.6）[37]．

（5）グルココルチコイド

経口グルココルチコイドの使用は，紅皮症または膿疱性乾癬を発症する可能性の増加と関連しているため推奨されていない[38)39]．

また腱実質部へのグルココルチコイドの注入は，腱の断裂の危険があるため推奨されていない．

（6）顆粒球単球吸着療法

顆粒球単球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorption apheresis：GMA）は，2019 年に保険収載された治療法である．活性化した顆粒球と単球の除去による関節炎の改善効果を認める．GMA（週 1 回，5 回）研究において ACR20 達成率 65％ と報告がある．PsA に対する補助治療法の一つとして検討できる[12]．

文　献

1）Coates LC, et al.：The TICOPA protocol（TIght COntrol of Psoriatic Arthritis）：a randomised controlled trial to compare intensive management versus standard care in early psoriatic arthritis. BMC Musculoskelet Disord 2013；**14**：101.

2）Olivieri I, et al.：Advances in the management of psoriatic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2014；**10**：531–542.

3）Coates LC：Treating to target in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2015；**27**：107.

4）Kavanaugh A, et al.：Radiographic Progression of Patients With Psoriatic Arthritis Who Achieve Minimal Disease Activity in Response to Golimumab Therapy：Results Through 5 Years of a Randomized, Placebo–Controlled Study. Arthritis Care Res（Hoboken）2016；**68**：267.

5）Coates LC, et al.：Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis（TICOPA）：a UK multicentre, open–label, randomised controlled trial. Lancet 2015；**386**：2489.

6）Van den Bosch F, et al.：Clinical management of psoriatic arthritis. Lancet 2018；**391**：2285–2294.

7）Gossec L, et al：European League Against Rheumatism（EULAR）recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies：2015 update. Ann Rheum Dis 2016；**75**：499–510.

8）Gossec L, et al：Management of psoriatic arthritis in 2016：a comparison of EULAR and GRAPPA recommendations. Nat Rev Rheumatol 2016；**12**：743–750.

9）Schoels MM, et al.：Disease activity in psoriatic arthritis（PsA）：defining remission and treatment success using the DAPSA score. Ann Rheum Dis 2016；**75**：811–818.

10）鷹野和美：チームケア論—医療と福祉の統合サービスを目指して．ぱる出版，2008；4–35.

11）Di Minno MN, et al.：Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. Ann Rheum Dis 2014；**73**：1157.

12）Kanekura T, et al.：Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis：Efficacy of a non–drug intervention for patients refractory to pharmacologics. J Dermatol 2017；**44**：1353–1359.

13）Coates LC, et al.：Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016；**68**：1060–1071.

14）Singh JA, et al.：Special Article：2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Care Res（Hoboken）2019；**71**：2–29.

15）大槻マミ太郎，他：乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス（2019 年度版）日本皮膚科学会マニュアル．日皮会誌 2019；**129**：1845–1864.

16）Sarzi–Puttini P, et al.：The role of NSAIDs in psoriatic arthritis：evidence from a controlled study with nimesulide. Clin Exp Rheumatol 2001；**19**：S17.

17）Rosenberg P, et al.：Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. J Hepatol 2007；**46**：1111.

18）Kingsley GH, et al.：A randomized placebo–controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology（Oxford）2012；**51**：1368.

19）Saad AA, et al.：Risks and benefits of tumor necrosis factor–alpha inhibitors in the management of psoriatic arthritis：systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. J Rheumatol 2008；**35**：883.

20）Heiberg MS, et al.：The comparative effectiveness of anti–TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis：6–month results from a longitudinal, observational, multicentre study. Ann Rheum Dis 2007；**66**：1038.

21）Glintborg B, et al.：Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti–tumor necrosis factor α therapy：results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum 2011；**63**：382.

22）Goulabchand R, et al.：Effect of tumour necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis：a systematic review and meta–analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2014；**73**：414.

23）McInnes IB, et al.：Secukinumab, a human anti–interleukin–17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis

（FUTURE 2）：a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial. Lancet 2015；**386**：1137.
24）McInnes IB, et al.：Secukinumab, a human anti–interleukin–17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis（FUTURE 2）：a randomised, double–blind, placebo–controlled, phase 3 trial. Lancet 2015；**386**：1137.
25）Mease PJ, et al.：Brodalumab, an anti–IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. N Engl J Med 2014；**370**：2295.
26）McInnes IB, et al.：Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis：1 year results of the phase 3, multicentre, double–blind, placebo–controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013；**382**：780.
27）Ritchlin C, et al.：Efficacy and safety of the anti–IL–12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non–biological and biological anti–tumour necrosis factor therapy：6–month and 1–year results of the phase 3, multicentre, double–blind, placebo–controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis 2014；**73**：990.
28）Kavanaugh A, et al.：Ustekinumab, an anti–IL–12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis：results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double–blind, placebo–controlled PSUMMIT–1 and PSUMMIT–2 trials. Ann Rheum Dis 2014；**73**：1000.
29）Nash P, et al.：Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors：results from the 24–week randomised, double–blind, placebo–controlled period of the SPIRIT–P2 phase 3 trial. Lancet 2017；**389**：2317.
30）関節症性乾癬における国際共同第Ⅱ相 t 臨床試験（M16–002：1311.5）．厚生労働省承認時評価資料.
31）Kavanaugh A, et al.：Longterm（52–week）results of a phase Ⅲ randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol 2015；**42**：479.
32）Ravindran V, et al.：A systematic review and meta–analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti–rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2008；**67**：855–859.
33）Clegg DO, et al.：Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study, Arthritis Rheum 1996；**39**：2013–2020.
34）Salvarani C, et al.：A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001；**28**：2274–2282.
35）Mease P, et al.：Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. N Engl J Med 2017；**377**：1537–1550.
36）Gladman D, et al.：Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. N Engl J Med 2017；**377**：1525–1536.
37）van der Hejide D, et al.：Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis（EQUATOR）：results from a randomised, placebo–controlled, phase 2 trial. Lancet 2018；392：2367.
38）Goodfield M：Skin lesions in psoriasis. Baillieres Clin Rheumatol 1994；**8**：295.
39）Kay L, et al.：Therapy for psoriatic arthritis：Sometimes a conflict for psoriasis. Br J Rheumatol 1998；**37**：234.

2 反応性関節炎

a 概　念

1 定　義

1916年，ドイツのReiterが赤痢菌（*Shigella*）による血性下痢の後に関節炎，非淋菌性尿道炎，結膜炎の三徴をきたした若いドイツ将校の症例を報告し，Reiter症候群と名付けた．その後，赤痢菌以外にもサルモネラ（*Salmonella*），カンピロバクター（*Campylobacter*），エルシニア（*Yersinia*），クラミジア（*Chlamydia*）などの感染後に関節炎が起こる症例が報告された．1969年，Ahvonenらにより反応性関節炎（ReA）という疾患概念が提唱され，関節以外の部位の微生物感染症後に起こる無菌性・非化膿性関節炎と定義された[1]．

後に，Reiterが第二次世界大戦中にナチスに深く関与したこと，決して最初にReAを報告したのではなかったこと（Leroy–Fiessinger–Reiter症候群が妥当であろうこと）など[2)3)]から，Reiter症候群という名称は使われなくなり，ReAと呼ばれている．

ReAという名前は，微生物感染症後に起こる無菌性・非化膿性関節炎を意味することから，しばしば漠然と使用されてきた．レンサ球菌感染後反応性関節炎（post–streptcoccal reactive arthritis：PSRA）やLyme病なども，その発生機序からは感染後に発症したReAともしばしば考えられ，ReAの定義が混乱していた時期もあった．

このような状況を鑑みて，1999年のReAに関する国際ワークショップにおいて，ReAはHLA–B27やSpA症候を伴った，泌尿生殖器感染や腸管感染，一部気道感染などを起こす微生物が関与した関節炎のみに限定することが提唱された．さらには，感染性関節炎を除き，その他の感染後の非化膿性関節炎は感染症関連関節炎（infection–related arthritis）と呼称することも提唱された[4)5)]．

2 疫　学

HLA–B27保有率の高い，おもに北欧におけるReAのいくらかの検討が存在する．オスロにおける検討では，クラミジア感染後や腸炎後のReAの発症率は100,000名対4～5名と報告され，フィンランドにおける検討でも同様の結果であった[6)7)]．また，赤痢菌，サルモネラ，カンピロバクター，エルシニアに感染した患者群を質問票や臨床検査によってフォローアップした検討によると，感染患者の7～12%がReAを発症し[8)～11)]，他の検討も同様の結果を示した[12)]．

また，クラミジアは最も地域差があるとされている．2016年のシステマティックレビューによると，クラミジア感染患者のなかで3～8%が性行為関連のReAを発症することが報告された[13)]．日本においては，クラミジア感染患者123名のうち1名（0.8%）だけがReAを発症したことが報告されている[14)]．興味深いことに，インドでの8,145名を対象にした検討によると，ReAの症例は認められず，ReAの有病率は0%とされている[15)]．

このように，ReAの病原菌や発症率，有病率は地理的要因に依存する．

3 病因・病態

いまだ十分に解明されたものではないが，これまでReAの病態においてHLA–B27の役割が注目されてきた．この根拠として，ReA患者の50～80%がHLA–B27を保有しているという報告[16)]があげられる．ReA患者におけるHLA–B27保有率には幅があるが，HLA–B27保有の一般人口においてReAの高い発症率が認められる傾向にある．さらに，HLA–B27を保有するReA患者は，保有しない患者に比し，より重く急性の経過を辿りやすく，関節外症候も伴いやすく，さらに症状の慢性化をきたしやすい[17)]．

一方，HLA–B27を保有していない群もReAを発症するという事実から，微生物学的要因の役割に注目し

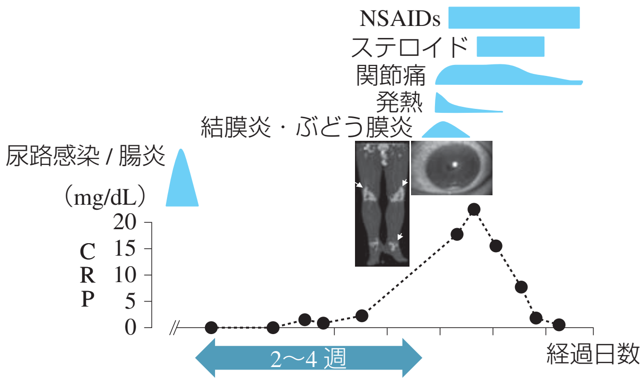


図 1　臨床経過（反応性関節炎の典型例）

た研究もある．サルモネラによる ReA 患者を対象とした最近の研究によると，サルモネラ外膜の蛋白が，滑膜の免疫細胞での IL-17/IL-23 産生を刺激し，関節炎を発症する可能性が提示された[18]．また，Gerard らは，4 名の慢性 ReA 患者の滑膜組織において，生菌は存在しないが，（mRNA 分泌できる）代謝的に活性の *Chlamydia trachomatis* が存在することを報告した[19]．*Heat shock protein-60* 遺伝子の発現の差が，これら微生物蛋白の持続に影響を与える可能性も報告されており[20]，さらなる病態解明が待たれる．

b　臨床症状・臨床検査

1　臨床症状

ReA の発症は，通常，急性発症である．典型的な症例では，先行感染の 2〜4 週間後に非対称性の少関節炎，結膜炎，ぶどう膜炎，尿道炎などをきたす（図 1）．ReA 患者の少なくとも半数は，全ての症状が 6 か月以内に消失する．そして，ほとんどの患者において，症状は 1 年以内に消失する[5,21]．以下に詳細を示す．

（1）先行感染

ReA を起こしうる泌尿生殖器感染や腸管感染の特徴的な症状・症候は下痢や尿道炎である．先行感染は臨床的に無症候であったり，（血液学的）検査によってだけ同定されたりすることもある[6]．1999 年の ReA に関する国際ワークショップ[4,5]において提唱された ReA の先行感染としての泌尿生殖器感染や腸管感染，一部気道感染などを起こすおもな微生物を示す（表 1）．

他の ReA をきたす細菌として，気道感染の原因菌である *Chlamydophila pneumoniae*，腸炎の原因菌である *Escherichia coli*，さらに膀胱癌に対する膀胱内注入療法として用いるウシ結核菌である BCG も ReA のまれな原因[22]として報告されている（表 1）．

表 1　反応性関節炎に関連する病原微生物

好発するもの
消化器系の病原体
Salmonella species
Campylobacter jejuni and *Campylobacter coli*
Yersinia enterocolitica and *Yersinia pseudotuberculosis*
Shigella flexneri；less commonly, *Shigella sonnei* or *Shigella dysenteriae*
Clostridioides difficile
生殖器の泌尿器系の病原体
Chlamydia trachomatis
Mycoplasma species
呼吸器系の病原体
Chlamydophila pneumoniae
報告レベルのもの
Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guérin（BCG）
Enterotoxigenic Escherichia coli

（2）筋骨格症候・症状

ReA の末梢病変として，典型的には下肢優位の単関節炎〜少関節炎を生じることが多い．関節炎は数週から 6 か月程度続くが，多くは一過性であり治癒する．しかし，約 15〜50% は再発性である．関節炎のみならず付着部炎を伴うこともあり，アキレス腱や足底腱膜の付着部に疼痛，腫脹，熱感をみることもある．膝や上肢の付着部炎も認めることがある．さらにソーセージ指として知られている指趾炎も約 40% の患者に発症する[23]．

ReA の体軸病変は末梢病変に比べると少ない．約 20% に仙腸関節炎を認め，慢性化した症例には脊椎炎（腰椎＞胸椎，頚椎）を認めることもある[23]．

（3）関節外症状

ReA の関節外症状はまれではない．経過中に，特にクラミジア感染に続発して無菌性尿道炎，子宮頚管炎が約 60% にみられるとされ，男性では軽度の排尿困難や粘液性膿性の尿道分泌物がみられ，前立腺炎，精巣上体炎，連環状亀頭炎をきたすこともある．女性では排尿困難，腟分泌物，化膿性子宮頚管炎および腟炎が

併発することもある[24].

眼病変としては片側性または両側性の結膜炎を認めることが多いが，ほかに上強膜炎，前部ぶどう膜炎，角膜炎なども認めることがあり多彩である．眼病変は時に機能的に予後不良となることもあるため，重度の発赤，疼痛，羞明などがみられる場合は速やかに眼科受診を勧める必要がある[24].

粘膜皮膚病変としては，口腔潰瘍，膿漏性角化症，まれに結節性紅斑などがみられる．

心症状としては，大動脈弁閉鎖不全，心ブロック，心膜炎などが報告されている[25].

2 臨床検査

(1) 血液・関節液検査

RA のように関節痛や関節腫脹を訴えて受診することが多いが，通常，RF や抗核抗体は陰性である．ReA の急性期には炎症反応の上昇（CRP 上昇，血沈亢進など）がみられる．ReA 患者の 50～80% が HLA-B27 を保有しており，陽性所見は参考になる．

感染チェックテストの感度はしばしば 50% 以下であるが，先行感染を確認することは最も重要である．泌尿生殖器感染に続発する ReA を疑う場合は，特に早朝尿，さらには尿道分泌物や腟分泌物のクラミジアの培養，PCR や血清抗体価の測定を行う．腸炎に続発する ReA を疑う場合は，便培養を行い，赤痢菌，サルモネラ，カンピロバクター，エルシニアなどの検索を行う[26].

関節穿刺による滑液分析では 10,000～50,000/HPF の白血球を認め，好中球優位の所見が認められることが多い．ReA 患者の関節液中の菌体成分または DNA の存在が報告されているが，生菌は存在しないため細菌培養は陰性である[26].

(2) 画像検査

X 線所見としては，軟部組織腫脹またはアキレス腱や足底腱膜などの付着部の骨増殖などがみられる．慢性 ReA 患者では仙腸関節のびらん像や硬化像などを認めることがあり，片側性であることが多い．脊椎の X 線所見としては，AS と異なり，脊椎の長軸に対して水平方向に伸びる骨増殖を認め，非対称性であることが多い[26].

エコーや MRI 所見としては末梢の滑膜炎や付着部炎を認める．仙腸関節・脊椎 MRI では仙腸骨や脊椎の骨髄浮腫所見を認める[26].

c 診断と鑑別診断

ReA の診断は，各所見のパターンとほかの疾患の鑑別・除外に基づく臨床診断である．唯一の確実な診断テストはなく，また，1996 年の基準〔「2 分類基準」表 7（p.11）参照〕はあるが，診療基準として確立したものではない．最も重要なことは，病歴を十分に評価したうえで，引き金となる先行感染を同定することである．鑑別すべき疾患を十分に鑑別・除外し，臨床的特徴を評価したうえで臨床診断できる（表 2）[27].

ReA と鑑別を要する急性の単関節炎または少関節炎の鑑別診断は幅広い（表 3）[26]．図示するような代表的な疾患を症状・症候や所見のパターンによって鑑別・除外したうえで，ReA は臨床診断されるべきである．

d 治　療

ReA の適切な管理として，先行感染や関節，関節外症状などをターゲットに治療を考慮していかなければならない．

1 先行感染の治療

まず，先行感染の治療エビデンスは，その感染タイプによって異なる．腸炎に続発の ReA では，腸炎に対する抗菌薬治療は原則的に無効であり，エビデンスは存在しない[28]．対照的に，クラミジアによる ReA では抗菌薬治療は有益であるかもしれない[29]．その治療期間については議論が尽きないところであるが，ドキシサイクリン，リファンピシン，アジスロマイシンによる抗生剤併用療法群は 17/27 名（63%）に，プラセボ群は 3/15 名（20%）に関節症状の改善効果をもたらした．さらに，抗菌薬併用群では 22% が寛解に至ったのに対し，プラセボ群では 0% であり，抗菌薬治療の有効性が示唆された[29]．クラミジア感染による ReA では，いわゆるピンポン感染を防ぐために，セックスパートナーにも抗菌薬治療を行うことが重要である．

表 2　臨床診断までのアルゴリズム

① 古典的な臨床的特徴： 　非対称性少関節炎，下肢優位 　付着部炎 　関節外症状（尿道炎，結膜炎，ぶどう膜炎，皮疹など） ＋*Salmonella*，*Campylobacter*，*Yersinia*，*Shigella*，*Chlamydia* 感染の証明 または ReA 関連として以前に報告されたほかの微生物による感染の証明 （例えば　*C. difficile*，*Mycobacterium bovis* BCG） ② 急性関節炎（単関節炎を含む）and/or 体軸（仙腸関節，脊椎）の炎症 ＋ReA 関連の微生物による感染の証明 ③ ①の古典的な臨床的特徴 ＋6 週間以内の下痢または尿道炎/子宮頸管炎（感染は証明されなくても）

除外すべき疾患を十分に除外したうえで，下記①～③のいずれかを満たす場合に臨床診断しうる．

（Gaston JS：Reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. Firestein GS, et al.（eds.）：Kelley's Textbook of Rheumatology. Elsevier saunders 2012；1221–1231.）

2　急性関節炎の治療

急性関節炎に対する初期治療としては，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による疼痛管理が主となる[26]．患者の多くは自然治癒することから，NSAIDs の 2 週間投与で十分な可能性がある．NSAIDs が無効もしくは効果不十分な場合には，ステロイドの関節内注射を考慮すべきである．NSAIDs やステロイド関節内注射に反応しないとき，多関節炎を認めるときには，ステロイドの全身投与が行われる．ステロイドの全身投与についても，その投与量や治療期間について十分なデータは存在しないが，軽症例に対してはプレドニゾロン（prednisolone：PSL）20 mg/日，中等～重症例に対しては PSL 40 mg/日くらいから開始され，速やかに減量されることが多い．NSAIDs やステロイドに反応しない急性 ReA 患者に対してはサラゾスルファピリジン（SASP）やメトトレキサート（MTX）などの DMARDs が用いられる[26]．

3　慢性関節炎の治療

慢性関節炎に対する治療としては，基本的に DMARDs が用いられる．ReA 患者の多くに腸管炎症所見を認めることや腸炎が引き金になることなどを考慮すると，SASP の使用は理にかなっていると考えられる．実際，慢性 ReA 患者のプラセボ対照前向き研究において，SASP（62%）はプラセボ（47%）に比し，有意な症状改善効果を示した[30]．MTX は NSAIDs，ステロイド，SASP が不応であるときに SASP の代用として使用されている．ReA において MTX 使用を支持する研究データは存在しないが，末梢関節病変を伴った AS において使用されることがあり，その使用経験に基づいている[26]．付着部炎や指趾炎を有する慢性 ReA 患者に NSAIDs が不十分であった場合や，慢性関節炎に対して SASP や MTX 最大量を 3～4 か月使用しても効果不十分の場合には TNF 阻害薬が考慮される．TNF 阻害薬の有用性は症例報告やケースシリーズに基づくものに限られる[31]．一方，IL–6 阻害薬であるトシリズマブが有効であった ReA も報告されている．

表 3　反応性関節炎の診断において鑑別・除外すべき疾患

・播種性淋菌感染（泌尿生殖器症状，関節炎）
・ウイルス性腸炎（下痢，関節炎）
・Whipple 病（急性少関節炎または慢性多関節炎）
・炎症性腸疾患：Crohn 病，潰瘍性大腸炎（下痢，関節炎）
・Behçet 病
・結晶誘発性関節炎
・Lyme 病
・レンサ球菌感染後関節炎 Poststreptococcal arthritis

（Schmitt SK. Reactive arthritis. Infect Dis Clin North Am 2017；**31**：265–277.）

4　関節外症状の治療

口腔潰瘍に対してはステロイド口腔内軟膏を，膿漏性角化症などの皮疹にはステロイド外用薬を使用する．前部ぶどう膜炎に対してはステロイド点眼薬を使用し，抵抗例にはステロイド全身投与や TNF 阻害薬が試みられることがある[26]．

5　予　後

ReA 患者のほとんどは 6～12 か月以内に完全寛解もしくは完全寛解に近い状態に至る．25～50% の症例が再燃や再治療を要しうる．さらに約 15～20% の症例が慢性化し，継続治療を要する．これら慢性患者の一部は AS や IBD の症候や症状を発症する．HLA–B27 保有

患者は慢性化しやすく，さらにX線学的変化を伴った慢性SpAに移行する傾向がある[26)33)]．

e その他の反応性関節炎

レンサ球菌感染後反応性関節炎

レンサ球菌による咽頭炎に伴いリウマチ熱（ARF）（表4）[34)]が5〜14歳の小児に生じる．成人でも，レンサ球菌の上気道感染に起因した関節炎が起こるが成人ではARFの関節炎とは様相が異なる．すなわち，①ARFでは移動性関節炎であるが，PSRAでは非移動性である，②咽頭炎から関節炎の発症はARFでは2〜3週であるがPSRAではそれよりも短い，③関節炎に対してARFではアスピリンが著効するが，PSRAでは著効しない，という特徴がある[35)]．また，ARFで認める弁膜症など心炎や舞踏病はPSRAではほとんど認められない．環状紅斑や腹痛はPSRAでも生じることがある．ARFとPSRAの異同は明確ではないが，ARFの診断基準に合致する症例はARFに準じた治療を行う必要がある．PSRAではLime病，RAなどの鑑別が重要である[36)]．

日本からの報告[37)]では，①レンサ球菌が起炎菌として同定できない症例も約40%存在する，②抗菌薬やNSAIDs治療が無効の際，扁桃に存在する微小膿瘍を扁桃摘出にて切除することによって，完治することが多い[38)]，③HLA-B39，B61(40)を保有する症例が多い[3)]，という．古くは七川らが，「亜急性関節リウマチ」として報告した（表5）[39)]．その臨床的特徴はPSRAであることが明らかになった．

陰性の関節炎の診断・治療には本症を必ず考慮する必要がある．

表5 亜急性関節リウマチの特徴

1. 男：女＝1：2，20〜30歳に多い．
2. 感染症，特に扁桃腺炎の消退期に関節炎が現れる．
3. 多発性関節炎であって，数週から2年間継続する．
4. 少数関節炎型であって，膝，足に多い．肘，手首は少ない．
5. 関節外罹患はない．心臓はおかされない．
6. Waalar-rose試験，RA試験は陰性である．ASLOは上昇していることがあるが，経過の途中で陰性化する．
7. X線所見の変化はない．

（七川観次，他：亜急性関節リウマチについて．臨整外；2：907-914.）

表4 急性リウマチ熱の診断と特徴

疾患のポイント
○急性リウマチ熱とは，A群レンサ球菌感染2〜3週後に続発する全身性炎症性疾患である．罹患率に性差はなく，5〜15歳に好発する． ○抗菌薬で発症予防可能な疾患であり（エビデンス），先進国での発生は激減し，わが国での年間患者数は17例にすぎない（2009年，小児慢性特定疾患治療研究事業に登録）．
診断
○Jonesの改定診断基準（2015）の以下の項目で診断を行う． ●主症状：移動性多発性関節炎，心炎（顕性，不顕性），舞踏病，輪状紅斑，皮下結節 ●副症状：多発関節痛，発熱≧38.5℃，赤沈値≧60 mm/時また CRP≧3.0 mg/dL，心電図PR時間延長 ●先行するA群レンサ球菌感染の証明（咽頭培養，迅速反応，A群レンサ球菌関連抗体） ●先行するA群レンサ球菌感染が証明され，かつ主症状2項目以上，または主症状1項目＋副症状2項目以上があればリウマチ熱である可能性が高い． ●中・高侵襲地域では，緩和した基準が用いられる． ○再発は，先行するA群レンサ球菌感染症に，主症状2項目以上，または主症状1項目＋副症状2項目以上，または副症状3項目以上があれば判断される． ○わが国ではリウマチ熱の発生はまれであり，診断にあたっては慎重な判断が求められる． ●A群レンサ球菌先行感染の証明：ASO単回320 IU/mL以上または2週間隔の抗体価4倍以上の増加． ●関節炎：大関節（膝，足，手，肘など）に好発し，小関節（指）や体軸関節（頸椎や股関節）はまれである．関節炎部位は1〜2日で移動し，アスピリンが劇的に奏効する． ●輪状紅斑：リウマチ熱に特徴的だが短時間で消退することが多い． ●舞踏病：急性期に遅れて発症することが多い．

（武井修治：急性リウマチ熱．永井良三（監）：今日の臨床サポート．エルゼビアジャパン HP https://clinicalsup.jp/contentlist/157.html より引用）

memo

ReA は本来は「Reiter 症候群」の疾患名を意味する．一方，ReA は以前より「細菌感染症に伴う非化膿性関節炎の発症機序」を表した名称であった．近年，Reiter 症候群以外の ReA が明らかになった．①レンサ球菌の上気道炎に伴う ReA（PSRA），②BCG による膀胱癌治療に伴う ReA などである．これらの疾患は，ReA ではなく，「感染症関連関節炎（infection-related arthritis）」と呼ぶことが提唱された[4)5)]が，発症機序の観点から ReA の名称が慣例的に使用されている．

memo

HIV 感染患者の 5％に関節痛がみられ，HIV が流行しているアフリカ諸国（コンゴなど）では，AIDS 患者に起きる関節炎が，血清反応陰性の非化膿性関節炎（通常，膝や足首の下肢中心の少数関節炎型）の 60％を占めるという．症例の多くは HLA-B27 を保有していない．

一方，HIV 感染者に ReA や uSpA，まれには PsA を呈する患者も報告されている．HIV 陽性者に発症した ReA では，性行為感染症（Chlamydia trachomatis 感染）との関連を指摘されている．HIV 感染者の ReA では HLA-B27 保有率が 80～90％と高い．

参考文献

・Reveille JD, et al.：Rheumatic Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection. Firestein GS, et al.(eds.)：Kelley's Textbook of Rheumatology, 9th ed. Elsevier 2012；1851–1864.
・Kishimoto M, et al.：Syphilis mimicking Reiter's syndrome in an HIV–positive patient. Am J Med Sci 2006；**332**：90–92.

文　献

1）Ahvonen P, et al.：Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acta Rheumatol Scand 1969；**15**：232–253.
2）Wallace D, et al.：Should a war criminal be rewarded with eponymous distinction?：the double life of Hans Reiter(1881–1969). J Clin Rheumatol 2000；**6**：49–54.
3）Keynan Y, et al.：Reactive arthritis—the appropriate name. Isr Med Assoc J 2008；**10**：256–258.
4）Sieper J, et al.：Report on the Fourth International Workshop on Reactive Arthritis. Arthritis Rheum 2000；**43**：720–734.
5）Braun J, et al.：On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. J Rheumatol 2000；**27**：2185–2192.
6）Kvine TK, et al.：Reactive arthritis：incidence, triggering agents and clinical presentation. J Rheumatol 1994；**21**：115–122.
7）Savolanien E, et al.：Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population：results from the Kuopio 2000 arthritis survey. J Rheumatol 2003；**30**：2460–2468.
8）Hannu T, et al.：Campylobacter–triggered reactive arthritis：a population–based study. Rheumatology（Oxford）2002；**41**：312–318.
9）Hannu T, et al.：Reactive arthritis attributable to Shigella infection：a clinical and epidemiological nationwide study. Ann Rheum Dis 2005；**64**：594–598.
10）Hannu T, et al.：Reactive arthritis following an outbreak of Salmonella typhimurium phage type 193 infection. Ann Rheum Dis 2002；**61**：264–266.
11）Hannu T, et al.：Reactive arthritis after an outbreak of Yersinia pseudotuberculosis serotype O：3 infection. Ann Rheum Dis 2003；**62**：866–869.
12）Townes JM, et al.：Reactive arthritis following culture–confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minesota and Oregon：a population–based study. Ann Rheum Dis 2008；**67**：1689–1696.
13）Denison HJ, et al.：The incidence of sexually acquired reactive arthritis：a systematic literature review. Clin Rheumatol 2016；**35**：2639–2648.
14）Okamoto H：Prevalence of Chlamydia–associated reactive arthritis. Scand J Rheumatol 2017；**46**：415–416.
15）Joshi VL, et al.：Is there an urban–rural divide? Population surveys of rheumatic musculoskeletal disorders in the Pune region of India using the COPCORD Bhigwan model. J Rheumatol 2009；**36**：614–622.
16）Sieper J：Pathogenesis of reactive arthritis. Curr Rheumatol Rep 2001；**3**：412–418.
17）Leirisalo M, et al.：Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA–B27. Arthritis Rheum 1982；**25**：249–259.
18）Chaurasia S, et al.：Recombinant salmonella typhimurium outer membrane protein A is recognized by synovial fluid CD8 cells and stimulates synovial fluid mononuclear cells to produce interleukin（IL）–17/IL–23 in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. Clin Exp Immunol 2016；**185**：210–218.
19）Gerard HC, et al.：Chlamydia trachomatis is present and metabolically active during the remitting phase in synovial tissues from patients with chronic chlamydia–induced reactive arthritis. Am J Med Sci 2013；**346**：22–25.
20）Carter JD, et al.：Chlamydia and chronic arthritis. Ann Med 2012；**44**：784–792.
21）Garcia Ferrer HR, et al.：Potential risk factors for reactive arthritis and persistence of symptoms at 2 years：a case–control study with longitudinal follow–up. Clin Rheumatol

2018；**37**：415–422.
22）Taniguchi Y, et al.：Frequency of reactive arthritis, uveitis, and conjunctivitis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy：A 20–year. Two–centre retrospective study. Joint Bone Spine 2017；**84**：637–638.
23）Collantes E, et al.：Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain：description of the first national registry（REGISPONSER）extended report. Rheumatology（Oxford）2007；**46**：1309–1315.
24）Kiss S, et al. Long–term progression, prognosis, and treatment of patients with recurrent ocular manifestations of Reiter's syndrome. Ophthalmology 2003；**110**：1764–1769.
25）Cosh JA, et al.：Proceedings：Cardiac lesions in Reiter's syndrome and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 1975；**34**：195.
26）Schmitt SK. Reactive arthritis. Infect Dis Clin North Am 2017；**31**：265–277.
27）Gaston JS：Reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthritis. Firestein GS, et al.（eds.）：Kelley's Textbook of Rheumatology 9th edition. Elsevier Saunders, 2012；1221–1231.
28）Barber CE, et al.：Antibiotics for treatment of reactive arthritis：a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2013；**40**：916–928.
29）Carter JD, et al.：Combination antibiotics as a treatment for chronic chlamydia–induced reactive arthritis：a double–blind, placebo–controlled, prospective trial. Arthritis Rheum 2010；**62**：1298–1307.
30）Clegg DO, et al.：Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis（Reiter's syndrome）. A Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheum 1996；**39**：2021–2027.
31）Meyer A, et al.：Safety and efficacy of anti–tumor necrosis factor alpha therapy in ten patients with recent–onset refractory reactive arthritis. Arthritis Rheum 2011；**63**：1274–1280.
32）Tanaka T, et al.：Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti–interleukin–6 receptor antibody, tocilizumab. Arthritis Rheum 2009；**61**：1762–1764.
33）Hannu T, et al.：Reactive arthritis or post–infectious arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol 2006；**20**：419–433.
34）武井修治：急性リウマチ熱．永井良三（監）：今日の臨床サポート．エルゼビアジャパン．HP https://clinicalsup.jp/contentlist/157.html
35）De Cunto CL, et al.：Prognosis of children with poststreptococcal reactive arthritis. Pediatr Infect Dis J 1988；**7**：683.
36）Steer A, et al.：Poststreptococcal reactive arthritis. UptoDATE. May 2019.（https://www.uptodate.com/contents/acute-rheumatic-fever-clinical-manifestations-and-diagnosis?sectionName＝Poststreptococcal%20reactive%20arthritis&search＝Poststreptococcal%20reactive%20arthritis&topicRef＝8046&anchor＝H13&source＝see_link#H13）
37）Kobayashi S, et al.：Reactive arthritis–induced by tonsillitis. Otolaryngol 1996；**523**：206–211.
38）Mackie SL, et al.：Poststreptococcal reactive arthritis：what is it and how do we know? Rheumatology（Oxford）2004；**43**：949.
39）七川歓次，他：亜急性関節リウマチについて．臨整外 1967；**2**：907–914.

Column

BCG による反応性関節炎

1 概念

1. 膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入療法

膀胱癌に対する治療として，ウシ結核菌である Bacillus Calmette-Guérin（BCG）の膀胱内注入療法が知られている．膀胱癌に対する BCG 膀胱内注入の臨床効果は1976年の Morales らによって初めて報告され[1]，上皮内癌や high grade の筋層非浸潤性膀胱癌の治療として欠かせない標準的な治療法とされている．

BCG 膀胱内注入療法は，生理食塩液と混合した BCG 溶液を膀胱内にカテーテルで注入し 2 時間ほど保持するよう努める．欧米で推奨されている投与方法は，週 1 回，6 週間投与であるが，わが国では週 1 回 8 週間投与が多い[2]．

2. BCG 膀胱内注入療法の作用メカニズム

本療法の明確な作用メカニズムは解明されていないが，具体的には，①膀胱粘膜の Toll-like 受容体が BCG 表面に発現しているリポ多糖やリポ蛋白質を認識し，樹状細胞やマクロファージを活性化し，腫瘍細胞の攻撃を行っている，②BCG 自体が腫瘍細胞の中に入り，その抗原が膜表面に提示されると，Th1 優位の細胞性免疫が賦活化され腫瘍が攻撃される，③腫瘍細胞の中に入った BCG により一酸化窒素の産生促進が起こり，一酸化窒素による DNA 損傷が起こる，などが考えられている[3]．

3. BCG 膀胱内注入療法の副作用／合併症

本療法の副作用／合併症として，排尿時痛（30%），頻尿（30%），血尿（15%），膀胱刺激症状（5%），膿尿（3%）などが生じる．重大なものとしては，播種性 BCG 感染，間質性肺炎，全身性過敏性反応，萎縮膀胱，異所性 BCG 感染などがある．

4. BCG 膀胱内注入療法による反応性関節炎の疫学

本療法の副作用／合併症としても，ReA を生じることが知られている．欧米では，BCG 膀胱内注入療法後の ReA の発症頻度は約 0.5〜1% とされている[4)5]．わが国では約 2% の頻度で認めると報告されている[6]．

男女比は 3：1 と男性に多いとされ，年齢による差はない．ReA 発症までの BCG 膀胱内注入回数は 4〜6 回程度とされ，その発症時期は，最後の BCG 膀胱内注入療法から 2 週以下が 90% と最も多い[4]．しかしながら，初回投与での ReA 発症例も認めることがあり，外来での注意深い問診，診察が必要とされる．さらに，近年，BCG 膀胱内注入療法の投与回数は変更せずに 1 回投与量を減量（イムノブラダー® を 80 mg から 40 mg に減量）することがあるが，減量投与でも頻度はいまだ明確でないが，ReA の発症を認めるため注意が必要である[6)7]．

2 臨床症状

典型的な発症形式，症状としては，前述したように BCG 膀胱内注入を 4〜6 回施行している時点で排尿時痛が出現し，ReA 発症前最後の BCG 膀胱内注入から 1〜2 週間後より関節炎，結膜炎，ぶどう膜炎などを認めるようになる（図）．関節炎は手，膝，足関節などに起こり，特に下肢優位となり，50% が多関節炎，40% が少関節炎，10% が単関節炎をきたす．さらに少関節炎では非対称性の分布をとる．付着部炎やソーセージ指として知られる指趾炎も呈する．

約 40% が結膜炎と関節炎の同時発生を認め，結膜炎が関節炎に先行したものが約 30%，関節炎の後に結膜炎を発症したものが約 10%，発症時期不明のものが約 20% である[4)5)7]．

3 診断と鑑別診断

BCG 膀胱内注入療法による ReA の診断も，古典的 ReA と同様，各所見のパターンとほかの疾患の鑑別・除外に基づく臨床診断である．唯一の確実な診断テストはなく，また確立した診断基準も存在しない．最も

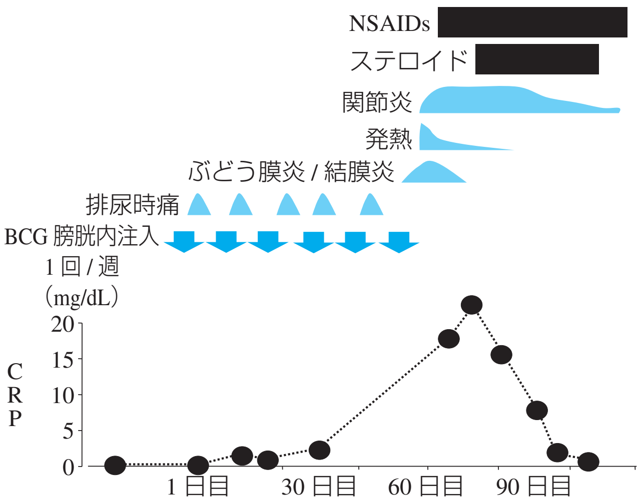


図 iBCG-ReA の典型例の臨床経過

重要なことは，BCG 膀胱内注入療法を施行時には副作用として ReA を常に念頭におき，または，出現した症状を十分に評価したうえで，引き金となる BCG 膀胱内注入療法について十分に問診することである．疾患を十分に鑑別，除外し，臨床的特徴を評価したうえで臨床診断を行う．

鑑別すべき代表的な疾患については「反応性関節炎 C 鑑別診断」(p.93) を参照されたい．

4 治療

治療として第 1 にすべきことは，BCG 膀胱内注入療法の中止である．

結膜炎，ぶどう膜炎に対しては，初期からのステロイド点眼薬が推奨される．難治的であればステロイドの内服投与が考慮される．

関節炎，付着部炎に対しては，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が第 1 選択である．症状が重篤な場合や NSAIDs 無効例には，ステロイド内服投与（プレドニゾロン 10〜20 mg／日）を行う．BCG 療法後であることから，抗結核薬であるイソニアジドを併用する症例もある．NSAIDs やステロイド不応症例，慢性化する症例にはサラゾスルファピリジン（SASP），メトトレキサート（MTX）などが用いられる場合もある．基本的に，これらの治療で多くは寛解するが，慢性持続性の関節炎へ移行する症例も報告されており，最低 3 か月の治療が望ましい[4)5)7)]．

参考文献

1) Morales A, et al.：Intracavitary Bacillus Calmette–Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976；**116**：180–183.
2) 松本一宏ほか：BCG 膀胱内注入療法の up to date. 泌尿器外科 2015；**28**：1165–1171.
3) Redelman–Sidi G, et al.：The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer—a current perspective. Nat Rev Urol 2014；**11**：153–162.
4) Lamm DL, et al.：Complications of bacillus Calmette—Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. J Urol 1986；**135**：272–274.
5) Bernini L, et al.：Reactive arthritis induced by intravesical BCG therapy for bladder cancer：our clinical experience and systematic review of the literature. Autoimmun Rev 2013；**12**：1150–1159.
6) Taniguchi Y, et al.：Frequency of reactive arthritis, uveitis, and conjunctivitis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy：A 20–year. Two–centre retrospective study. Joint Bone Spine 2017；**84**：637–638.
7) Taniguchi Y, et al.：Clinical characteristics of Japanese patients with reactive arthritis following intravesical BCG therapy for bladder cancer. Mod Rheumatol 2015；**25**：161–163.

3 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎

潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC），Crohn 病（Crohn's disease：CD）に代表される IBD は，わが国でも患者数が増加し，2014 年末に UC は 18 万人を超え，CD も 4 万人を超えて，今も増加し続けている．IBD は腸炎症状が主症状であるが，全身疾患であることから，UC では約 20～50%，CD では約 40～60% に全身や局所に多彩な腸管外合併症を認める．それらの合併症のうち，SpA などの関節障害は頻度が高く，かつては 35% と報告されてきた．近年ではそこまで高くはなく 5～7% 程度と報告され，“axSpA” と “pSpA” に分類されている．axSpA は，腸管病変の病勢とは関連せず慢性的に進行することがあり，末梢関節炎は腸管病変の病勢と相関がみられることが多く，数週間～数か月で自然軽快することが多い．

101

a 概念

1 炎症性腸疾患とは？

先進国で急増する UC, CD に代表される IBD は，わが国においても患者数が増加している．UC はおもに 20 歳代で発症し，「主として粘膜を侵し，しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義され[1]，慢性に腹痛や下痢，粘血便を伴う難治性の炎症性腸管障害である．病変が直腸から全周性かつ連続的に上行性（口側）に広がる性質をもつのが特徴で，一般的には病変の拡がりから「全大腸炎型」,「左側大腸炎型」,「直腸炎型」,「右側あるいは区域性大腸炎」に分類し，また臨床的な重症度により「軽症」,「中等症」,「重症」,「激症」に分類して治療方法を決定している．一方 CD は，口から肛門までの全消化管に発生し得る原因不明の肉芽腫性 IBD で，若年者に多く，消化管内に浮腫や潰瘍が出現することで，下痢，血便，腹痛などを認める．再燃と寛解を繰り返す過程で，慢性炎症が長期化すると腸管の狭窄や瘻孔，膿瘍などの合併症から生活の質（quality of life：QOL）を著しく低下させるため，疾患の病型や臨床経過，活動性を適切に評価して治療戦略を立てることが重要となる．具体的には CD では，病変範囲から「小腸型」,「小腸大腸型」,「大腸型」に分類し，病勢から「軽症」,「中等症」,「重症」に分類し，さらに狭窄，瘻孔，穿孔，癒着など「腸管あるいは腸管外の合併症」の有無を加味して，治療方針の決定を行う．実際には，UC も CD も，基準薬として 5-ASA 製剤（メサラジン）にて治療を開始し，効果不十分であれば副腎皮質ステロイドを投与して対処する．ステロイドの効果が効果不十分あるいは無効な場合には，血球除去療法の併用や，TNF 阻害薬，各種免疫調節薬に切り替え治療を行う．

2 炎症性腸疾患における合併症としての関節・骨病変とは

IBD 診療でよく認められる合併症として，関節炎だけでなく，結節性紅斑や壊疽性膿皮症などの皮膚障害，ぶどう膜炎などの眼障害があり，全身に認められる．関節炎に関して，病態・病勢に伴う合併症としての関節炎もあれば，TNF 阻害薬など IBD の治療薬に伴う関節炎もあり，ときに診断に苦慮する．

一般的に IBD 診療で経験する関節炎は，膝関節や足関節など末梢関節に炎症をきたす pSpA が主体である．脊椎や仙腸関節といった体軸に生じる axSpA の場合もある．IBD に合併することがある AS は，axSpA の一部として扱われ，3 か月以上と緩徐に発症し，運動で改善するが，安静では改善しない腰痛や殿部痛が特徴とされている．慢性炎症が続くと，脊椎が強直し，腰の前屈や後屈などの動作ができなくなり，QOL を著しく低下させる．

b 臨床症状・臨床検査

1 臨床症状

IBD に伴う関節炎では，その発症メカニズムや病因

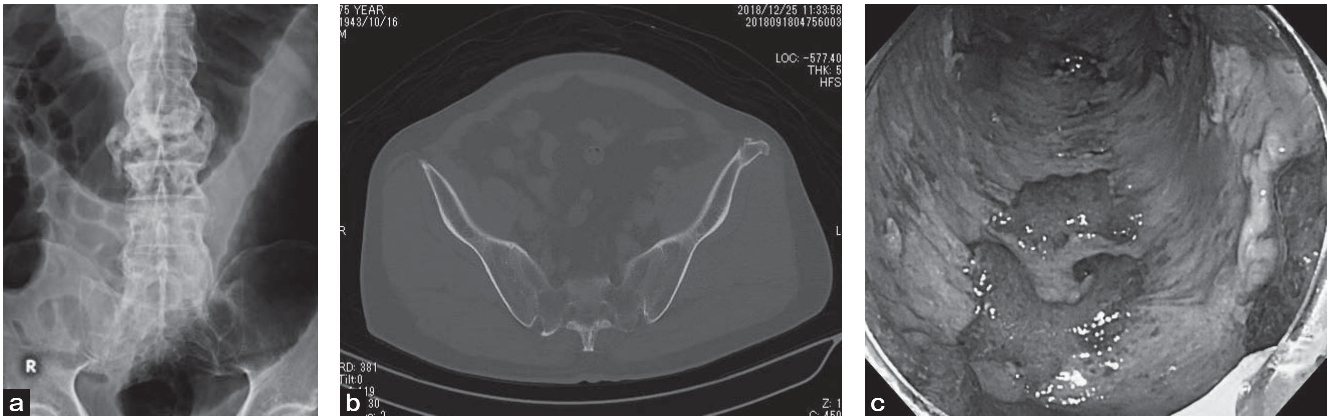


図 1　潰瘍性大腸炎に合併した体軸性脊椎関節炎〔口絵 14，p.vii〕
a：腹部 X 線写真，b：腹部 CT（骨条件），c：下部消化管内視鏡（下行結腸）

論はまだまだ不明な点が多いが，一般的に UC に伴う関節炎は腸管病変と同時に悪化することが多く，CD に伴う関節炎は腸管病変の病勢とは必ずしも一致しないといわれている．

頑固に繰り返す殿部痛や，朝に強い腰背部痛，全身のこわばりとして自覚された場合には「axSpA」を疑う必要があり，この場合には，仙腸関節炎単独の場合と，仙腸関節炎から AS に進展した場合の両方がありうる．

主たる関節症状が膝関節か足関節で，左右非対称性で移動性に少数（一般的に 5 関節未満）の関節が侵されている場合は，pSpA を疑う必要がある．この pSpA では，RA とは異なり関節の破壊を伴わず不可逆性の変化も生じないことが特徴で，RA との鑑別は可能である．しかし，左右対称性に膝関節や足関節に症状を認め，さらに手指関節などの 5 関節以上にわたって生じる多発関節炎の場合には，腸管病変の活動性と必ずしも相関せず，数年間持続することもあり，同じ pSpA でも異なる病態・予後と考えられ注意が必要である．

2　検査所見

axSpA と pSpA のいずれでも，血液検査では，末梢血白血球数の増加，ESR の亢進，血清 CRP の陽性化が見られることが多い．ただし，これらの炎症所見は，IBD 自体の病勢に伴っても変化・上昇することがあり，血液検査だけで活動度を評価するのは難しいことがある．また，pSpA では，前述した関節の破壊を伴わないのが RA とは異なる特徴とされるが，血液検査では RF や抗シトルリン化ペプチド抗体は陰性であることも特徴的である．

また，axSpA では，X 線では著明な腸管の拡張像と，第 2，第 3 腰椎に骨増殖像を認める（図 1a），CT において仙腸関節や肋椎関節に癒合所見，椎間板周囲靱帯の骨化を認める（図 1b）．MRI では，脊椎において骨性癒合所見と，椎体の前縦靱帯と後縦靱帯の骨化により脊柱が竹状に変化した状態（bamboo spine）を認め，仙腸関節においては対称性の癒合，骨びらん，造影 MRI では軟骨下骨の信号変化（浮腫・脂肪変性・硬化）を認め，さらに関節間隙や軟骨下骨の一部に造影効果を認めるなど，CT より詳細な所見を指摘することができる（図 2a，図 2b）．

さらに全身ガリウムシンチグラフィも有用で，足関節などの末梢の関節に帯状の高集積を認める（図 3）．

C　診断と鑑別診断

1　合併症としての関節・骨病変の実際

IBD に伴う関節症状は，かつて 35% と高率に合併するとも報告されてきたが，詳細な検討はされていなかった．わが国における合併としての関節炎の検討としては，櫻井らが施行した2013年の九州地区におけるアンケート調査[2]があり，UC 3,499 名のうちの 5.5%，CD 2,227 名のうちの 6.3% に関節炎の合併を認めたと報告している．2018 年に厚生労働科学研究費難治性疾患政策研究事業の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」における合併症・副作用対策プロジェクトの

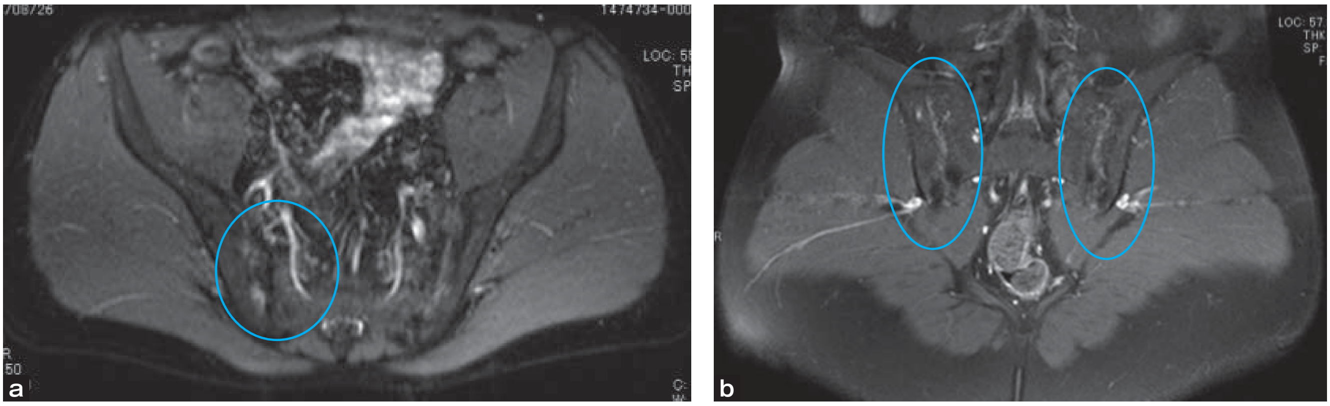


図 2 Crohn 病に合併した仙腸関節炎

a，b：仙腸関節造影 MRI

右仙腸関節には癒合，びらん，軟骨下端の信号変化（浮腫・脂肪変性・硬化）が認められ，関節裂隙や軟骨下骨の一部に造影効果を伴っている

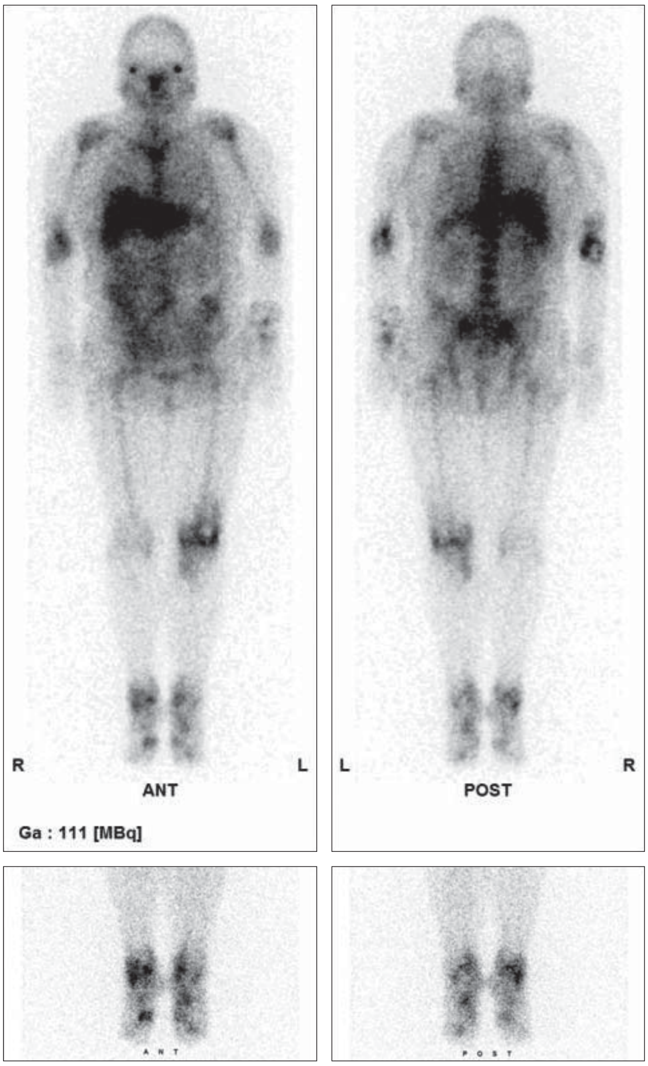


図 3 炎症性腸疾患に合併した末梢性脊椎関節炎患者の全身ガリウムシンチグラフィ

「炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査」で行われた，全国主要 IBD 診療施設計 49 施設の専門医に対するアンケート調査[3]では，IBD 診療において 98% の施設で関節症状の合併を経験し，UC 23,503 名のうちの 6.8%，CD 14,474 名のうちの 5.8% に関節症状を認めた（図 4）．

体軸病変では，上述した 2018 年のアンケート調査[3]において，IBD 総数 37,977 名のうち 0.14% にあたる 55 名に仙腸関節炎を認めた（10 万名あたり 0.37 名相当）．

pSpA に関しては，既報において UC における合併頻度は 4〜35% と高く，とくに全大腸炎型で合併が多いとされていたが[4]，2018 年のアンケート調査では，図 4 に示すように 5.3% に留まった[3]．CD では 12〜39% との報告があるが，同調査では 4.2% と既報よりも低率であった[3]．

2 治療の現状と問題点

IBD に伴う関節炎の治療に関しては，2016 年に発表された ECCO（European Crohn's and Colitis Organisation）のガイドライン[5]に明記されている．まず axSpA について，①リウマチ専門医と共同で管理する必要があること，②集中的な理学療法が効果的であること，③短期の NSAIDs は効果的だが長期治療は推奨されないこと，④SASP および MTX は効力が限られていること，⑤TNF 阻害薬は NSAIDs に対して不耐性または難治性に対して有効であること，としている．さらに，pSpA に関しては，①根本の腸の炎症の治療が pSpA 治療に

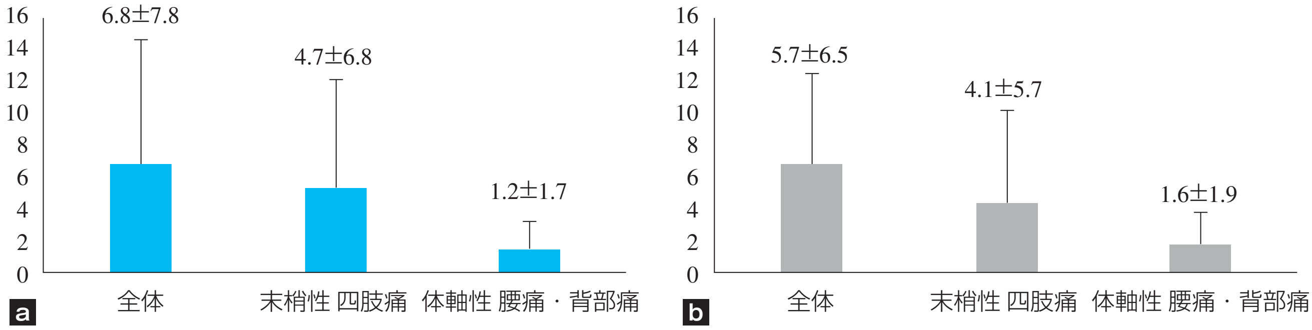


図 4　炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査（2018 年 7 月実施）

a：潰瘍性大腸炎における関節症状，b：Crohn 病における関節症状

（猿田雅之：総括：合併症・副作用への対策プロジェクト「炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査（一次調査）」．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 30 年度　総括・分担研究報告書，2019.）

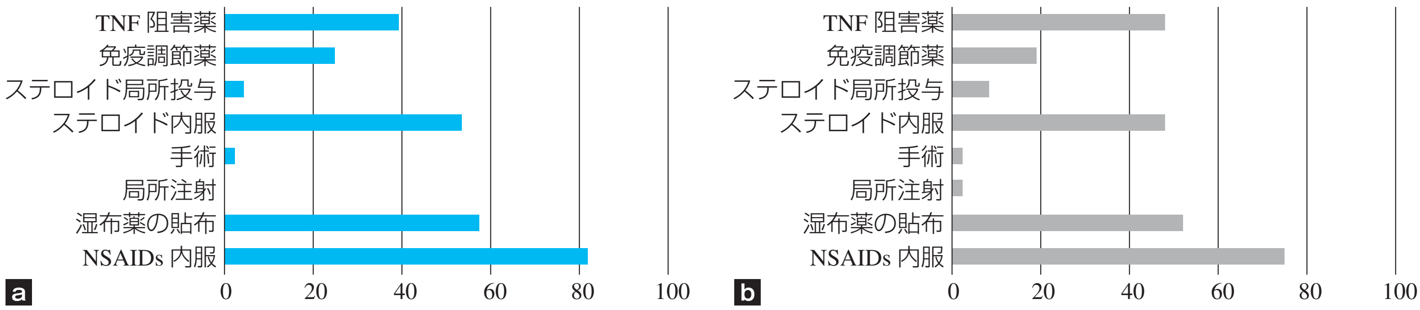


図 5　炎症性腸疾患における骨・関節合併症に対する治療法の実際

a：潰瘍性大腸炎の関節症状の治療内容，b：Crohn 病の関節症状の治療内容

（猿田雅之：総括：合併症・副作用への対策プロジェクト「炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査（一次調査）」．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 30 年度総括・分担研究報告書，2019.）

も十分であること，②症状を緩和するために短期 NSAIDs または局所ステロイド注射が使用可能であること，③短期経口コルチコステロイドは効果的ではあるが可能な限り速やかに中止すること，④持続性関節炎では SASP と MTX は有効性があるかもしれないこと，⑤TNF 阻害薬は治療抵抗性の症例には適切かつ有効であること，を掲げている．

わが国では，これまで IBD の合併症としての関節炎を標的とした治療検討は行われていないため，実際にどの薬がよく効くのかはわかっていない．現段階では，AS をはじめとした axSpA では，NSAIDs などの鎮痛薬や理学療法に加え，TNF 阻害薬も有効であることから IBD の病勢も鑑みて投与される．pSpA では初期治療として，NSAIDs が用いられ効果的だが，漫然とした長期使用は IBD の腸管病変の再燃や増悪を誘発する可能性があり，最低減の期間に留めるべきである．

2018 年の研究班によるアンケート調査[4]では，axSpA と pSpA をわけずに治療に関して質問したところ，図 5 に示すように，ステロイド内服（UC 45%，CD 47%）だけでなく，NSAIDs（UC 82%，CD 73%）や TNF 阻害薬（UC 38%，CD 47%），免疫調節薬（UC 24%，CD 18%）と多種の薬剤が用いられていることが判明した．今後 IBD に伴う SpA に対しては，消化器内科と関節専門医の連携による正しい診断，治療が行われるようになることが望まれる．

memo

IBD に対する感冒薬や NSAIDs の処方

各種抗炎症・解熱鎮痛薬や総合感冒薬などの NSAIDs が混入している薬剤は，そのほとんどの添付文書において，UC および CD の患者に対し

ては慎重投与の項目に挙げられ，「病態を悪化させることがある」と記載されている．さらに，大規模の前向き検討はなく明確なエビデンスは存在しないが，米国での 60 人の IBD 患者(UC24 人，CD36 人)を対象とした症例対照研究[1)]において，NSAIDs の IBD の増悪あるいは新規発症に対するオッズ比は 20.3（95% 信頼区間 2.6-159.7）と報告されたことから，長年にわたり IBD に NSAIDs の使用は推奨されないとされてきた．

しかし，近年の検討では，月 5 回以上の NSAIDs やアセトアミノフェンの投与は CD の再燃に関与するものの UC には関係なく，さらに短期間の投与であれば CD も UC も再燃に関与しないとも報告されている[2)]．

また，COX2 阻害薬であれば比較的安全であるとの報告もされ[3)]，まだまだ不明な点も多い．

実際，研究班のアンケート[4)]でも，関節炎の治療に NSAIDs の使用をするという回答は，UC の 82%，CD の 73% と非常に高率になっている．現段階では，IBD 活動期の投与や長期間投与は避けるべきであるものの，寛解期に短期間で最低限量の投与であれば，投与初期に注意深い経過観察が必要であるものの比較的安全に投与できると考えられている．

文　献

1）Felder JB, et al.：Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease：a case–control study. Am J Gastroenterol 2000；**95**：1949–1954.
2）Long MD, et al.：Role of Nonsteroidal Anti–Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. J Clin Gastroenterol 2016；**50**：152–156.
3）Kefalakes H1, et al.：Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti–inflammatory drugs：myth or reality? Eur J Clin Pharmacol 2009；**65**：963–970.
4）

文　献

1）Rutter AG. Submucous telangiectasis of the colon. Lancet 1956；**271**：1077–1079.
2）櫻井俊博，他：炎症性腸疾患の腸管外合併症．胃と腸，2013；**48**：591–600.
3）猿田雅之：総括：合併症・副作用への対策プロジェクト「炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査(一次調査)」．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成 30 年度総括・分担研究報告書，2019.
4）福西成男：IBD に合併する関節症状とその対策．IBD Research 2009；**3**：33–36.
5）Harbord M, et al.：The First European Evidence–based Consensus on Extra–intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. J Crohn’s Colitis 2016；**10**：239–254.

4 分類不能脊椎関節炎

1 概念・疫学

SpA のうち，AS や PsA，ReA，IBD に伴う SpA などのいずれのサブタイプの SpA にも当てはまらないものが分類不能 SpA（uSpA）とされる[1)].

uSpA には①確実な SpA ではあるが発症後早期のため臨床像が出揃ってないもの，②古典的な臨床像が長期経過しても揃わない不完全型の SpA，などが含まれる[2)].

uSpA の概念は 1983〜84 年頃から提唱されており，体軸症状が主体のものと末梢症状が主体のものの両方が uSpA に含まれてきた．しかし，SpA を axSpA と pSpA に分ける ASAS の分類が 2009 年に提唱され，体軸が主体の SpA のうち AS を除いたものを nr–axSpA に分類し，体軸症状が主体の uSpA は nr–axSpA と同等とする考え方が欧州を中心に普及してきた．この分類に基づくと uSpA は pSpA に位置づけられ（図 1）[3)]，従来 uSpA に含まれていた体軸症状が主体の uSpA と区別するために，末梢性 uSpA と表現される．しかしながら，例えば，45 歳未満発症の NSAIDs が著効する慢性の IBP が主訴で，付着部炎，CRP 陽性なども認めるが，画像上の仙腸関節炎所見を認めず，HLA–B27 は保有していないなど，ASAS の axSpA の分類基準を参考にしても，あるいは他稿で提唱されている nr–axSpA の診断ガイダンス案（p.43 表 1 参照）を用いても nr–axSpA とは診断できかねるような例を nr–axSpA 疑いとするのか，あるいは体軸症状が主体であるが暫定診断として uSpA とするのかは議論の余地がある．いずれにしても経過観察を要するという点では意見の一致をみるであろう．このように uSpA の概念自体がいまだ議論されているところである[4,5)].

わが国における uSpA の有病率は明らかでないが，欧米においては 0.7〜2.0% とされ，SpA 全体に占める uSpA の割合は 16〜35% で，AS についで多いとの報告が多い[6)]．性差に関しては，女性がやや多いとする報告や男性が多いとする報告など一定しない．

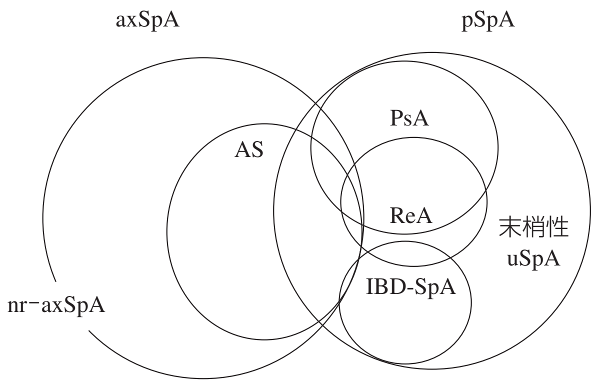


図 1　脊椎関節炎の新しい分類

axSpA には AS と nr–axSpA が含まれる．pSpA には PsA，ReA，IBD に伴う関節炎（IBD–SpA）のほか uSpA が含まれる．近年は体軸症状が主体の uSpA のうち体軸性 SpA の基準に合致するものは nr–axSpA と判断されるようになったため，uSpA は末梢性 SpA に位置づけられるようになった．

（Raychaudhuri SP, et al.：The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun 2014；**48–49**：128–133. より一部改変）

memo

いずれのサブタイプの SpA も症状や所見が出揃う前の発症後早期には，uSpA の段階を経る可能性がある．指趾炎で乾癬の家族歴がある患者が乾癬を発症してない時点で来院し，pSpA と判断されるが PsA の CASPAR 分類基準を満たさない場合は，暫定診断で uSpA としておき（これを PsA sine psoriasis とする考えかたも可能であるが），のちに乾癬を発症するなどした時点で PsA と判断するのが適当である．また，早期の段階で uSpA と判断した患者が経過中に IBD を発症し IBD に伴う SpA と判断されることもある．また不顕性感染のために診断されていないクラミジアによる ReA が uSpA に高頻度に含まれているとの報告もある[7)].

2 臨床症状・臨床経過

体軸症状としてはIBP，殿部痛，頸部痛などが，末梢症状としては末梢関節炎や付着部炎，指趾炎などがある．末梢関節炎は下肢の大関節に多く，典型的には左右非対称で1〜3関節の単ないし少関節炎が多い．末梢関節炎は体軸症状に先行したり，同時発症あるいは遅れて出現したりすることもある．付着部炎はアキレス腱や足底腱膜の踵骨付着部や膝蓋腱付着部が多いが，脊椎を含むいずれの付着部にも起こりうる．

関節外症状としては，急性前部ぶどう膜炎，結膜炎，皮膚粘膜病変，心疾患などが脊椎や関節症状に先行して出現することもある．

HLA-B27保有率は報告によってばらつきはあるが42〜86%とされる．CRPやESRは多くは基準値内であるが高値の症例もある．

uSpAを長期観察した報告は少ないが，末梢関節炎，踵の痛み，ぶどう膜炎，ESR亢進などに慢性の腰背部痛を大多数が併発した88例のuSpA症例を長期観察した報告[8)]では，10年後に追跡できた54症例のうち32例（59%）がASのNew York（NY）分類基準を満足したという．一方，12例（22%）の症例は他の診断（PsA，脊椎変性疾患，線維筋痛症など）に至り，10例（17%）はuSpAまたはSpA疑いのままであった．

また，111例のuSpA症例を長期観察した報告[9)]では，2〜10年で27例（24.3%）がASに，そして3例（2.7%）がPsAに進展したが，一方で25例（22.5%）は寛解に至った．多変量解析でASへの進展に関連する予測因子はHLA-B27と殿部痛であった．同報告におけるuSpAの2〜10年後のアウトカムを図2に示す．

このようにuSpAは経過中にほかのサブタイプのSpA等が明らかになっていく例が多いこと，また自然寛解する症例も少なからずあることを常に念頭におきながら，慎重に経過観察することが重要である（図3）．

memo

「undifferentiated」は，英和辞典の多くで「未分化な」や「未分化型の」などの訳が記載されているが，これはがんや細胞の分化に関してよく用いられる表現である．一方，英英辞典には，“something which is undifferentiated is not split into parts, or has different parts but you cannot tell the difference between them”（ロングマン現代英英辞典），“not divided or able to be divided into different elements, types, etc. : not differentiated”（Merriam-

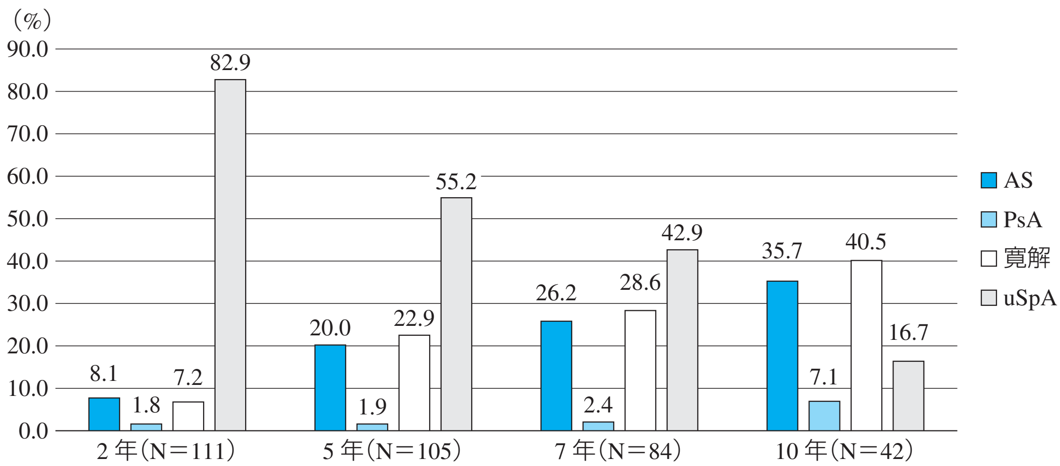


図2 分類不能脊椎関節炎の予後（111例の分類不能脊椎関節炎を長期観察した報告より）

10年後までの各時点でASと診断された例と寛解に至った例はほぼ同じ割合で，一部はPsAの診断に至っている．いずれの割合も経時的に増加している．一方，uSpAの状態を維持した例の割合は年を追うごとに減少し10年後には16.7%であった．

（Sampaio-Barros PD, et al. Undifferentiated spondyloarthritis：a longterm followup. J Rheumatol 2010；**37**：1195-1199. より一部改変）

Webster Dictionary）など「区別されない」,「分類できない」の意味の記載がある．uSpA における「undifferentiated」は，ほかの SpA サブタイプにはその時点で「分類できない」SpA という意味で用いられる．

3 診　断

uSpA の診断のための確立された基準はない．末梢関節炎（多くは下肢優位，非対称性の少関節炎），付着部炎，指趾炎，仙腸関節炎，脊椎炎，IBP，乾癬，IBD，先行する感染（尿道炎，子宮頸管炎または感染性腸炎など），前部ぶどう膜炎，HLA-B27 保有，家族歴などの SpA の特徴のうち，関節や脊椎の症状を含む複数の特徴を有し，鑑別すべき疾患（他稿を参照）が除外できSpA と考えられるが，axSpA や PsA，IBD-SpA，ReA などその他のいずれのサブタイプの SpA にも分類できないものが uSpA と判断される．

uSpA の診断の前提である SpA と診断するうえで，European Spondylarthropathy Study Group（ESSG）基準や Amor 基準あるいは ASAS の pSpA の分類基準は，いずれも診断の参考にすることはできる．これらはいずれも uSpA を包含した基準である．しかしながら，いずれも分類基準であり，診断基準ではないことは注意すべきである．分類基準は疫学調査や臨床研究のために均一な疾患群を特定するために用いるのにはよいが，実臨床での診断に用いるには必ずしも十分なものではない．ましてや，分類基準をチェックリストのように用いて，陽性所見を当てはめるだけで簡単に診断することは問題である．早期診断を意識するあまり過剰診断にならないように注意しなければならない．エコーなど画像検査で付着部炎所見を認めるのみで uSpA と安易に診断してはならない．uSpA の診断には除外診断を含む総合的な判断と，多くの場合，経過観察が必要である．

4 治　療

uSpA の治療に関するエビデンスは乏しい．実臨床で用いられている治療の多くは AS や PsA などの成績からその効果が類推され用いられているものである[1)6)]．わが国で保険適用されている薬剤はない．NSAIDs は第 1 選択の薬剤として用いられる．末梢関節炎や腱鞘滑膜炎に対しては csDMARDs，なかでも MTX や SASP などが，単独あるいは併用で使われる．また，ステロイドの局所注射は，単ないし少関節炎，付着部炎，滑液包炎，腱鞘滑膜炎に有効なことがある．TNF 阻害薬は，従来の治療に抵抗する例で考慮されるが，uSpA の自然経過（図 3）を念頭において治療法を考える必要がある．

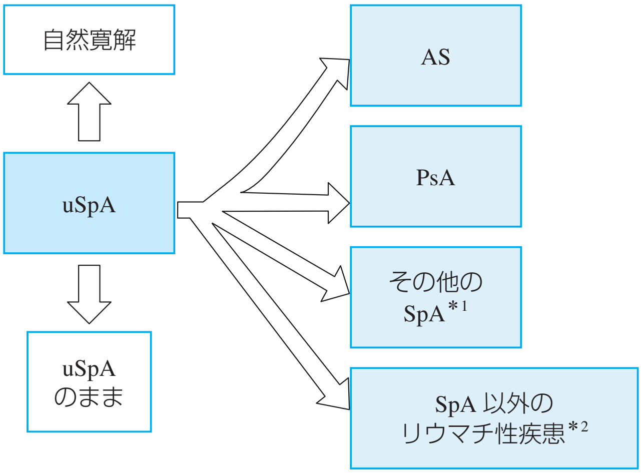


図 3　分類不能脊椎関節炎の自然経過
*1：ReA，IBD に伴う SpA など
*2：RA など

文　献

1）Gaston JSH：Reactive arthritis and undifferentiated spondylitis. In：Firestein GS, et al（eds）. Kelly's Textbook of Rheumatology. 9th edition Philadelphia：Elsevier Saunders 2013, Chapter **76**：1221–1231.
2）Burgos–Vargas R：Undifferentiated spondyloarthritis：a global perspective. Curr Rheumatol Rep. 2007；9：361–366.
3）Raychaudhuri SP, et al.：The classification and diagnostic criteria of ankylosing spondylitis. J Autoimmun 2014；**48–49**：128–133.
4）Yu DT, et al.：Clinical manifestations and diagnosis of peripheral spondyloarthritis in adults. Up To Date Mar 07, 2018.（http://www.uptodate.com 2019 年 9 月参照）
5）Deodhar A, et al.：Is undifferentiated spondyloarthritis a discrete entity? A debate. Autoimmun Rev 2018；**17**：29–32.
6）Zochling J, et al.：The current concept of spondyloarthritis with special emphasis on undifferentiated spondyloarthritis. Rheumatology（Oxford）2005；**44**：1483–1491.
7）Carter JD, et al.：Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondylarthritis. Arthritis Rheum 2009；**60**：1311–1316.
8）Mau W, et al.：Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10–year fol-

lowup. J Rheumatol 1988；**15**：1109–1114.
9）Sampaio–Barros PD, et al. Undifferentiated spondyloarthritis：a longterm followup. J Rheumatol 2010；**37**：1195–1199.

Column

線維筋痛症

線維筋痛症（FM）は，身体の広範な部位の慢性疼痛とともに多彩な不定愁訴的な身体，精神・神経症状を呈する比較的頻度の高い機能性リウマチ性疾患である．FM の慢性疼痛には，少なからず腰背部痛とともに各種付着部に一致した圧痛を含めた痛みを訴えることがあり，FM と SpA は相互に誤診の対象疾患となる．さらに，両疾患が相互に併存することは古くから知られており，適正な SpA 診療に当たって FM に対する理解が重要である．そこで，SpA の重要な鑑別疾患として FM を Evidence Based Medicine の観点から解説する．

1 線維筋痛症とは

1. 疾患概念

FM は運動器の痛みとこわばりを主症状とすることから，リウマチ性疾患の一つであり，痛みと強いこわばり以外に多彩な身体的，精神・神経学的随伴症状を呈し，身体診察や一般的臨床検査，画像検査で異常を見出せない原因不明の難治性の疾患である．しかし，最近の慢性疼痛の病態研究から，FM においても脳内ミクリグリアの活性化[1]が確認され，いわゆる（中枢神経系の）脳内神経炎症（neuroinflammation）が病態形成に重要であるとされている．

2. 疫学的所見

わが国における FM の有病率（1.7%）は海外（約 2%）とほぼ同様であり，女性優位（男女比は 1：4.7）である．定型的リウマチ性疾患である RA（0.7〜1%）に比して高く，中年女性（推定発症年齢 43.8 歳）に好発する比較的頻度の高い疾患である．当然，小児および高齢者発症もみられる．

3. 臨床症状と臨床検査・画像検査所見

慢性の広範囲疼痛（chronic widespread pain：CWSP）と強いこわばりが，FM に共通の重要な徴候であり，随伴症状として多彩な不定愁訴的な身体的，精神的・神経的徴候を広く訴える（表 1）．臨床徴候に人種差は基本的にない．

FM は器質的疾患より，機能的疾患の要素が大きく，身体所見として圧痛点の存在とアロディニア（異痛症）以外異常なく，一般的臨床検査（生理学的検査を含む）および画像所見に明らかな異常のないことが特徴である．

2 線維筋痛症の診断

1. 疾患分類・診断基準

FM には SpA と異なって，臨床的バイオマーカーがないことから，疾患分類・診断には症状あるいは臨床所見の組み合わせである操作的基準によらざるを得ない．

FM の分類基準（表 2）として ACR の基準（1990 年基準）[2]が国際的に用いられており，身体の広範囲な慢性（3 か月以上）疼痛に加えて，解剖学的に定義化された身体の部位 18 か所のうち 11 か所以上に圧痛点を確認することからなる（図 1）．感度（88.4%），特異度（81.1%）とも優れている．

診断基準として 2010 年に ACR から診断予備基準（2010 年基準）[3]が提案された（図 2）．この基準は疼痛以外の FM に重要な臨床徴候を積極的に取り入れており，プライマリケア医をも対象として作成され，疾患重症度を臨床徴候重症度（symptom severity：SS）で評価することを提唱し，経時的に使用できる．2010 年基準は以下の 3 項目からなる．すなわち，①定義化された慢性疼痛の広がり〔広範囲疼痛指数（widespread pain index：WPI）〕が一定以上あり，かつ SS スコアが一定以上あること，②臨床徴候が診断時と同じレベルで 3 か月間は持続すること，③慢性疼痛を説明できるほかの疾患がないこと，この 3 項目を満たす場合に FM と診断できるとするものである．

2010 年基準は 1990 年基準にとってかわるものでなく，各項目は医師による問診などの診察所見として評価すべきであり，患者自身が質問票的に使用して診断すべきものでないことが示されている．2010 年基準の

表 1 わが国線維筋痛症の臨床徴候出現頻度（N＝257 例）

臨床徴候	出現率
疼　痛	
全身痛	91.7%
関節痛	82.0%
筋肉痛	70.9%
他の軟部組織痛	47.2%
リウマチ膠原病様症状	
こわばり	63.7%
乾燥症状	49.3%
手の腫脹	23.8%
口内炎	22.4%
発　熱	17.6%
皮膚瘙痒	17.5%
レイノー現象	12.9%
皮　疹	10.9%
光線過敏	9.8%
身体症状	
疲　労	90.9%
腹部症状	44.2%
便通異常	43.1%
身体の冷感	32.5%
動　悸	30.1%
身体のほてり	26.8%
呼吸苦	24.3%
体重変動	23.7%
いびき	19.1%
アレルギー症状	17.1%
膀胱炎症状	
頻　尿	15.0%
残尿感	15.0%
排尿痛	10.3%
咳　嗽	16.3%
嚥下痛	12.2%
さ　声	11.0%
生理痛	13.0%
月経困難症	22.3%

臨床徴候	出現率
神経症状	
頭重感・頭痛	72.1%
しびれ感	64.8%
めまい	44.6%
浮遊感	25.4%
羞　明	15.8%
手根管症候群	5.5%
精神症状	
睡眠障害	73.1%
不安感	64.3%
抑うつ気分	60.5%
焦燥感	41.1%
集中力低下	38.7%
健　忘	18.5%
睡眠時無呼吸	7.8%
意識障害	2.0%
頭重感・頭痛	
頭　痛	66.2%
緊張性頭痛	37.0%
血管性頭痛	6.0%
偏頭痛	57.0%
頭重感	33.8%
全身痛	
右上半身	89.9%
左上半身	81.9%
右下半身	91.4%
左下半身	79.1%
体軸部	59.7%
関節痛	
膝	64.4%
肩	63.5%
肘	49.5%
手　指	45.2%
足	44.7%
股	44.2%
足　趾	29.8%
胸　鎖	19.2%
顎	16.3%

（松本美富士，他：本邦線維筋痛症の臨床疫学像解明に関する研究．厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「関節リウマチの先端的治療に関する研究」平成 16 年度研究報告書．2005，49–52.）

わが国の有用性は 1 施設での報告がある[4)]．

2. 鑑別疾患

体軸部の痛みが FM の 59.7%（表 1）にみられ，様々な部位の付着部痛，圧痛が確認されることから，FM 症例が SpA と誤診されることが多い．わが国の厚労省研究班による検討では，FM が SpA と誤診される頻度は 10.1% であった（表 3）．しかし，SpA では各種臨床的バイオマーカーが存在することから，SpA が FM と誤診される頻度については報告がないが，FM が SpA と誤診されるより，少ない頻度であると推測される．SpA 診療にあたって FM の疾患概念の正しい理解は必

表 2 線維筋痛症の分類基準（アメリカリウマチ学会 1990）

1. 広範囲にわたる疼痛の病歴
　定義：広範囲とは右・左半身，上・下半身，体軸部（頚椎，前胸部，胸椎，腰椎）
2. 指を用いた触診により，18 か所の圧痛点のうち 11 か所以上に疼痛を認める
　定義：両側後頭部，頚椎下方部，僧帽筋上縁部，棘上筋，第 2 肋骨，肘外側上顆，殿部，大転子部，膝関節部

指を用いた触診は 4 kg の圧力で実施（術者の爪が白くなる程度）
圧痛点の判定：疼痛の自覚でなく，患者自身が疼痛の表現（ことば，態度）

判定：広範囲な疼痛が 3 か月以上持続し，上記の両基準を満たす場合
　第 2 の疾患が存在してもよい．

（Wolfe F, et al.：The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia：report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990；**33**：160–172. より作成）

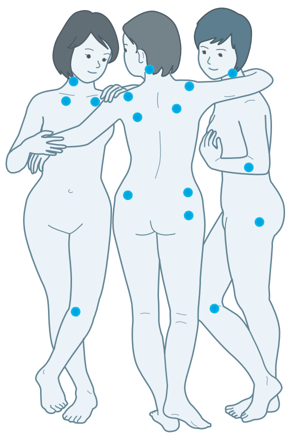
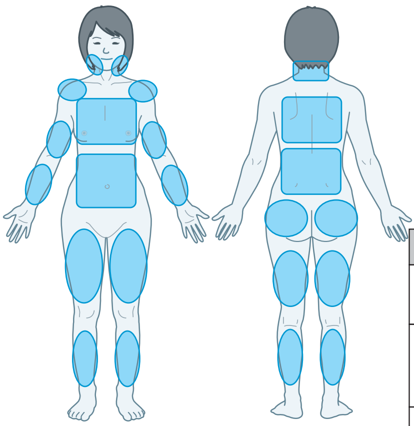


図 1 線維筋痛症の分類のための圧痛点（アメリカリウマチ学会 1990）

（Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al：The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia：report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990；**33**：160–172.）

WPI：19 か所 過去 1 週間の 疼痛範囲数		
顎	右	左
肩	右	左
上　腕	右	左
前　腕	右	左
胸　部		
腹　部		
大　腿	右	左
下　腿	右	左
頸　部		
背　部	上	下
殿　部	右	左
WPI 合計：　　　　点		



SS 症候	問題なし	軽　度	中等度	重　度
疲労感	0	1	2	3
起床時不快感	0	1	2	3
認知症状（思考・記銘力障害）	0	1	2	3
合計：　　　　点				

SS 一般的な身体症候		0：なし	1：少数	2：中等度	3：多数
筋肉痛	過敏性腸症候群	疲労感・疲れ	思考・記憶障害	筋力低下	頭　痛
腹　痛 腹部けいれん	しびれ・刺痛	めまい	睡眠障害	うつ症状	便　秘
上部腹痛	嘔気	神経痛	胸　痛	視力障害	発　熱
下　痢	ドライマウス	かゆみ	喘　鳴	レイノー現象	蕁麻疹
耳鳴り	嘔　吐	胸やけ	口腔内潰瘍	味覚障害	けいれん
ドライアイ	息切れ	食欲低下	発　疹	光線過敏	難　聴
あざができやすい	抜け毛	頻　尿	排尿痛	膀胱痙攣	
合計　：症候　　点　＋　身体症候　　点＝　　点					

以下の 3 項目を満たすものを線維筋痛症と診断する
WPI 7 以上＋SS5 以上または WPI 3 ～ 6＋SS 9 以上
少なくとも 3 か月症候が続く
他の疼痛を示す疾患ではない

図 2　線維筋痛症の診断予備基準（アメリカリウマチ学会 2010）

わが国では身体症候：1：少数（1～5），2：中等度（6～20），3：多数（21～41）とする

広範囲疼痛指数（widespread pain index，WPI：0～19 点），臨床徴候重症度（symptom severity，SS：0～12 点）（メンタル系の症状が 0～9 点，自律神経系の調整障害を反映している諸症状に 0～3 点）を医師による評価を行い，WPI≧7，かつ SS≧5，または WPI：3～6 かつ SS≧9 を認め，これらの症状が少なくとも 3 カ月以上続き，ほかの疼痛を示す疾患がない場合に線維筋痛症と診断するものである．

（日本線維筋痛症学会・AMED 線維筋痛症研究班編：線維筋痛症診療ガイドライン 2017．日本医事新報社，2017：108.）

表 3　線維筋痛症確定診断までの臨床診断名，疑診名（N＝149）

うつ病，うつ反応	80.5%	（120 例）
睡眠障害	75.3	（112）
診断不明	64.4	（96）
骨粗鬆症	52.3	（78）
心身症・神経症	45.7	（68）
変形性関節症	42.3	（63）
リウマチ性多発筋痛症	39.6	（59）
身体表現性障害（慢性疼痛性障害，身体化障害）	37.6	（56）
多発性筋炎	28.9	（43）
詐　病	28.2	（42）
慢性疲労症候群	24.1	（36）
関節リウマチ	21.5	（32）
脊椎関節炎（SpA）	10.1	（15）
複合性局所疼痛症候群（CRPS type 1）	8.1	（12）
アロディニア	6.4	（9）
その他	52.3	（78）

（松本美富士，他：本邦線維筋痛症の臨床疫学像解明に関する研究．厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「関節リウマチの先端的治療に関する研究」平成 16 年度研究報告書．2005，49–52．より一部改変）

須といえよう．

3. 脊椎関節炎と線維筋痛症の鑑別診断のポイント

SpA，FM は前提として，器質的リウマチ性疾患か機能的リウマチ性疾患であることが重要であり，SpA の付着部炎と FM の圧痛点には画像所見が有用であり，臨床検査で ESR の軽度亢進，高感度 CRP（high sensitive CRP：hsCRP）の上昇の有無を確認する．FM の分類・診断には ACR1990 年基準と 2010 年基準の両者の併用が重要である（表 4）．

3　脊椎関節炎の分類・診断基準と線維筋痛症

SpA の分類・診断基準はいくつかあるが，自験 FM 症例に当てはめてみると，Amor 分類基準（1990 年）では 14.9%，ESSG 分類基準（1991 年）では 0%，PsA

表 4　脊椎関節炎・線維筋痛症の鑑別診断のポイント

1）前　提 ・脊椎関節炎 　免疫炎症による病理形態学的に特徴づけられ，遺伝的背景の明らかな器質的リウマチ性疾患 ・線維筋痛症 　現時点では機能的リウマチ性疾患であり，病理形態学的な特徴はなく，病態として痛みの中枢性感作が成立しているとされている．最近の分子イメージングによる脳画像解析から，脳内ミクリグリアの活性化病態（脳内神経炎症：neuroinflammation）が注目されている 2）鑑別診断 ・線維筋痛症圧痛点と付着部炎 　圧痛点陽性箇所の MR 画像，Power Doppler 超音波画像などで炎症を反映する 　所見が確認された場合は，FM を一応除外 ・臨床検査所見：軽微な炎症所見の確認 　ESR 亢進，高感度 CRP（hsCRP）上昇は FM を除外 ・分類/診断基準 　FM の診断に臨床的バイマーカーなく，自覚症状の組み合わせによる操作的基準であることから，複数の基準（ACR 1990 年基準，2010 年基準）で評価

ACR：アメリカリウマチ学会

基準（1979 年）では 28.6%，AS の改訂 NY 基準（1981）の definite では 0%，probable は 10.2%，ReA 基準（1999 年）では 0% であった（表 5）．このように画像所見，ESR，CRP，HLA-B27 等が必須でない場合には，機械的に分類・診断基準を当てはめると，疑陽性として FM が入りこむことを示している．

なお，最近国際的に広く使われている ASAS 分類基準（2009）[5]の FM 症例での疑陽性率に関する報告はないが，axSpA では 0% であり，pSpA では付着部炎を圧痛のみで判定すると一部の症例が疑陽性となりうることが推測される．

表 5　自験線維筋痛症症例の各種脊椎関節炎分類基準適合度の検討

分類基準	頻度（%）	症例数（名）
Amor 基準（1990）	14.9	24/161
ESSG 基準（1991）	0	0/161
AS-NY 改訂基準（1981）		
definite	0	0/161
probable	10.2	12/118
PsA 基準（1979） 　関節炎先行型（possible）	28.6	46/161
ReA 関節炎基準（1999）	0	0/66

ESSG：European spondyloarthritis study group，AS：強直性脊椎炎，PsA：乾癬性関節炎，NY：New York，ReA：反応性関節炎

4　脊椎関節炎と線維筋痛症の併存

1. 併存頻度

基本的には SpA と FM はまったく異なった疾患・病態であるが，両疾患が相互に併存することが知られている．国内外で両疾患の併存率の報告がいくつかあり，両疾患の有病率よりはるかに高い数値で報告されている．そこで，これら報告のメタ解析を行うと（表 6），SpA の FM 併存率は 16.6%（オッズ比 9.1）であり，SpA の各疾患内訳で AS では女性症例がより併存頻度が高く，PsA は SpA 全体と同様である．

一方，FM に SpA の併存についての報告は少ないが，併存率は 17.2%（オッズ比 25.4）とやはり高いことを示している．

2. 併存例の臨床的特徴と治療

SpA と FM の併存に関する症例・対症研究は少なく，メタ解析が困難である．併存例の臨床的特徴は SpA と FM の病態が重なり，身体の痛み，疲労感，抑うつ気分が，より強く，ADL/QOL が一層低下することである．SpA の活動性・重症度の評価指標は併存例では悪く，自覚症状に対する生物学的製剤（TNF 阻害薬）の効果が劣り，過剰治療の傾向がある．

一般に，併存例の FM は併存疾患の軽快により FM 症状も軽快するとされているが，SpA/FM 併存例の治療についてランダム化比較試験やメタ解析あるいはシステマティックレビューの報告はない．現状では，併存症例の治療・ケアは SpA 治療に FM 治療の追加が一

表 6　脊椎関節炎・線維筋痛症併存のメタ解析

集　団	併存率（%）	95% 信頼区間	オッズ比*1	95% 信頼区間	解析文献数*2	報告年代
1）脊椎関節炎集団における線維筋痛症併存の頻度とオッズ比						
脊椎関節炎（N＝4,760）	16.6±7.0	13.0，20.2	9.1	7.3，11.2	17	2007–2017
強直性脊椎炎（N＝3,370）	12.8±7.0	6.9，18.7	7.7	6.0，10.0	8	2007–2017
強直性脊椎炎（女性例）（N＝209）	32.0±16.2	0，72.2	9.2	3.1，27.4	3	2007–2010
乾癬性関節炎（N＝1,106）	16.7±3.8	12.0–21.4	12.4	7.8，19.9	5	2013–2017
2）線維筋痛症集団における脊椎関節炎併存の頻度とオッズ比						
線維筋痛症（N＝725）	17.2±13.2	0，38.2	25.4	7.9，81.7	4	2006–2017

表 7　脊椎関節炎・線維筋痛症併存の臨床像と治療・ケア

1）併存例の臨床的特徴
・症状（疼痛，疲労感，抑うつ気分など）が，SpA 単独例より強く，ADL，QOL の一層低下
・各種疾患活動性，重症度指標が，SpA 単独例より悪い（構成項目の多くが自覚症状による）
・活動性・重症度指標が高いため，過剰治療の傾向がある
・自覚症状に対する TNF 阻害薬の効果は単独例より劣る

2）併存例の治療およびケア
・併存疾患のある二次性 FM では，併存疾患の治療により FM 徴候も軽快するとされているが，SpA では不明
・ランダム化比較試験を含む高いエビデンスの治療・ケアはない
・FM の治療（薬物療法，非薬物療法）の追加が一般的に行われているのが現状

般的である（表 7）.

引用文献

1）Nakatomi Y, et al.：Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis：an 11C–(R)–PK11195bPET study. J Nucl Med 2014；**55**：944–950.
2）Wolfe F, et al：The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia：report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum 1990；**33**：160–172.
3）Wolfe F1, et al.：The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res（Hoboken）2010；**62**：600–610.
4）Usui C, et al.：The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale：reliability and validity. Mod Rheumatol. 2012；**22**：40–44.
5）Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of Spondyloarthritis International Society classification cricriteria for axial spondyloarthritis（part Ⅰ）：classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis 2009；**68**：770–776.
6）Rudwaleit M, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011；**70**：25–31.

参考文献

・日本線維筋痛症学会 AMED 線維筋痛症研究班：線維筋痛症診療ガイドライン 2017．日本医事新報社，2017.

D 小児の脊椎関節炎

若年性脊椎関節炎

1 概念・定義

16 歳未満発症の脊椎関節炎（SpA）患者を若年性脊椎関節炎（juvenile SpA：JSpA）と呼ぶ．同様に，16 歳未満発症の強直性脊椎炎（AS）患者は若年性強直性脊椎炎（juvenile AS：JAS），16 歳未満発症の乾癬性関節炎（PsA）は若年性乾癬性関節炎（juvenile PsA：JPsA）と呼ぶ[1)2)]．なお，“小児” の定義は国・地域・法令などによって異なるが，わが国の医薬品添付文書上の “小児” は “15 歳未満” とされており，上記定義とは異なる点に注意する．

現在小児の慢性関節炎については，若年性特発性関節炎（JIA）の国際リウマチ学会（ILAR）分類が用いられている[3)]．JSpA に相当する “PsA” “付着部炎関連関節炎” の定義を表 1 に[3)4)]，JSpA と JIA の関係性を図 1 に示す．JAS は “付着部炎関連関節炎” に内包される．図 1 のように，JIA 分類と JSpA の分類は重ならないため，成人期にかけてのスムースな診療と病態理解のため，近年は JSpA の概念を用いる[5)]．

2 疫学

HLA-B27 関連疾患であり，JSpA も有病率には人種差・地域差を認める．また，診断まで長期間を要する疾患であり，小児期に発症してもその時点では診断されていない症例も多い．わが国における発症から診断までの期間は，SpA で 5.8±7.8 年[6)]～10 年[7)]，AS で 6.7 年である[8)]．

北米の JSpA 有病率は小児 10 万人あたり 1.44～2.1 人で[9)10)]，わが国では JIA の “PsA” と “付着部炎関連関節炎” を合わせて小児 10 万人あたり 0.16～0.5 人の有病率である[11)12)]．一方，欧米 SpA 患者のうち 16 歳未満発症者の割合は 8～50%[13)]で，わが国では AS 患者（有病率 6.5 人/10 万人[6)]）のうち 20 歳未満発症者の割合

表 1 若年性特発性関節炎の乾癬性関節炎，付着部炎関連関節炎の定義

分類	定義	除外項目
乾癬性関節炎	以下のいずれか 1）乾癬を伴った関節炎 2）少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例 （A）指趾炎 （B）爪の変形（点状凹窩，爪甲剥離など） （C）親・同胞に乾癬患者	B，C，D，E
付着部炎関連関節炎	以下のいずれか 1）関節炎と付着部炎 2）関節炎または付着部炎を認め，少なくとも以下の 2 項目以上を伴う例 （A）現在または過去の仙腸関節圧痛または炎症性腰仙痛 （B）HLA-B27 保有 （C）6 歳以上発症の男児 （D）急性（症候性）前部ぶどう膜炎 （E）親・同胞に右記の罹患：強直性脊椎炎，付着部炎関連関節炎，炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎，反応性関節炎（Reiter 症候群），急性前部ぶどう膜炎	A，D，E

A：患児あるいは親・同胞の，乾癬罹患または乾癬既往
B：6 歳以上発症の HLA-B27 保有男児
C：患児あるいは親・同胞の，次の罹患：強直性脊椎炎，付着部炎関連関節炎，炎症性腸疾患に伴う仙腸関節炎，Reiter 症候群，急性前部ぶどう膜炎
D：3 か月以上あけて少なくとも 2 回以上リウマトイド因子（RF）陽性
E：全身型

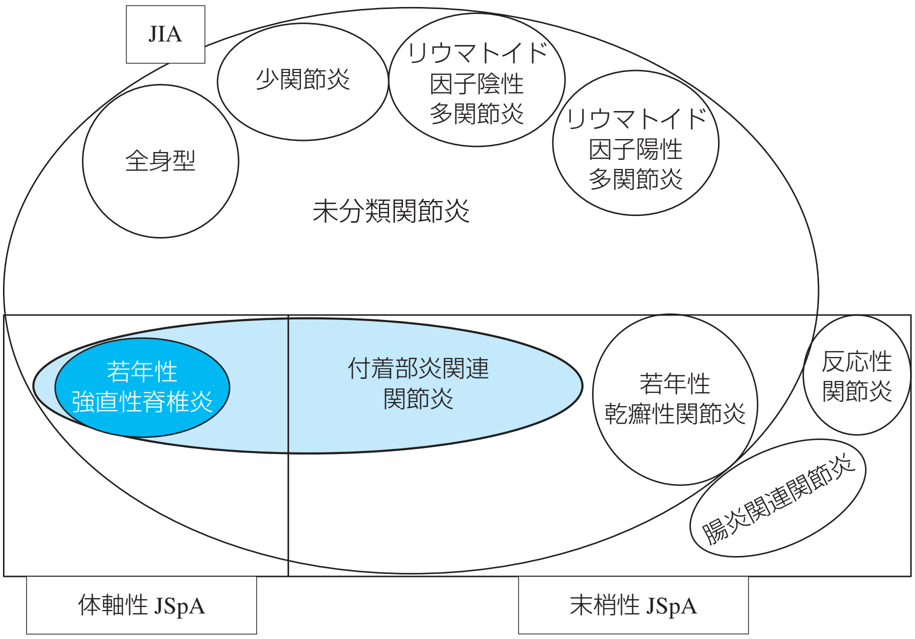


図 1　若年性脊椎関節炎と若年性特発性関節炎の概念図

JIA は ILAR 分類に，JSpA は ASAS 分類にしたがって作成．
JIA には 7 つの病型が含まれる．未分類関節炎は 6 病型のいずれにも属さないものである．付着部炎関連関節炎（JAS を内包する），PsA，未分類関節炎の一部が JSpA に含まれる．JIA の ILAR 分類は厳格な除外項目があるため，例えばリウマトイド因子陽性の PsA 症例や，乾癬の家族歴がある付着部炎関連関節炎症例は未分類関節炎に分類される．また，腸炎関連関節炎や反応性関節炎（ReA）は JIA には含まれないなど，JIA 分類で JSpA を分類することはできない．

は 35% と報告されている[8]．欧米では AS の有病率（0.5～19%）と小児期発症者の割合（8.6～11%）から，JAS の有病率は 0.01～0.09% と算定されている[1)5)]．わが国の JIA 患者の調査では JAS の有病率は小児 10 万人あたり 0.028 人である[12]，小児期にはまだ AS の病態が完成していないことが示唆される．

診断時年齢は，“PsA” が欧米では幼児期と思春期の二峰性で，わが国では同 14.5（12.3～16.5 歳），“付着部炎関連関節炎” が欧米では 10～13 歳がピーク（2.8～17.6 歳）で，わが国では中央値（四分位）10.8 歳（8.4～13.2 歳）[1)2)12)]であった．わが国では発症から診断までの期間平均（± SD）は “PsA” が 1.69 ± 2.13 年，“付着部関連関節炎” が 0.86 ± 1.27 年と，比較的早期に診断されている[12]．

性差は，“PsA” は欧米では女児約 60% で，わが国では全例男児，“付着部炎関連関節炎” が欧米では男児に 1.4～8 倍多く，わが国では差なしと，差異がある[1)2)12)]．

3 病態

(1) 脊椎の成長[14]

脊椎はヒトの関節の中でも最も最後に完成する部位である．そのため，関節が完成するまでは体軸関節炎症状が現れにくいと考えられる．以下に各部位の成長過程を述べる．

①椎体

胎生期に発生した一次骨化核により椎弓・椎体が形成され，生後 3～6 歳ごろまでに原型ができあがる．二次骨化核は思春期に現れ，棘突起および左右横突起の先端，上下終板の環状骨突起の 5 か所に存在する．二次骨化核は棘突起・横突起では 16 歳ごろに出現し，25 歳までに融合する．環状骨突起では 14 歳ごろに出現し，25 歳ごろに融合する．

②仙骨

通常の一次骨化核に加え，L1–3 の前仙骨孔の前外側にも合計 6 か所の骨化核が出現する．これらは肋骨への分化能を有する椎骨原基である．生直後は，仙骨は椎間板に隔たれているが，思春期になると上下終板の

環状骨突起端が出現し，まずL4–5から結合し始める．18～20歳頃に側方の骨端軟骨板が仙骨翼と耳状面を形成し，20代半ばに仙骨が完成する．

（2）遺伝的要因と環境要因

JSpAの原因は不明で，SpAと同様の病態が推測されている[1]．すなわち，遺伝的な基礎を持つ個体に，腸管・泌尿生殖器感染症やdysbiosis，付着部局所の機械的ストレスなどの環境因子が加わって発症すると考えられる．遺伝的因子ではHLA-B27の関与が大きく，欧米ではJASにおけるHLA-B27保有率は90%である．わが国のまとまったデータはないが，単施設におけるHLA-B27保有率はJSpAの17.4%，JASの33%であった[15]．HLA-B27保有AS患者の子が男児であれば，子がASを発症する確率は5～10%であり，その男児もHLA-B27保有であれば発症確率は20%になる．その他，*IL-23R*，*ERAP1*など自然免疫にかかわる遺伝子多型との関連が知られている[1]．

4 臨床症状・臨床検査

小児患者は末梢性，分類不能型が多い[16]．発症時の症状で多いのは，末梢関節炎と肘・膝・足首周囲の付着部炎で（表2）[1)17]，末梢関節炎は下肢大関節に多いが，小関節にも認める．腰背部痛は初期には認めず，経過中5～10年ほどして出現する[16]．JAS患児で発症時に体軸の痛みや可動域制限を認めたのは24%のみであった[1]．JPsAでは30～50%にDIP関節炎を認める．

付着部炎は若年発症者で22%，年長発症者で57%に認め，アキレス腱，膝，股関節，肘などに認める[2]．付着部炎の痛みは時に急性発症し，日常生活への影響が大きい．指趾炎は20～40%に認め[2]，幼児期発症に多く[18]，無症状のこともある[2]．

JPsAでは乾癬皮疹を40～60%に，爪所見を50～80%に認め，爪所見が決め手となる[2]．爪の点状陥凹はDIP関節炎を示唆する．

欧米ではぶどう膜炎を「PsA」の3～7%（わが国5%）に，「付着部関連関節炎」の10～15%（わが国0%）に認める[1,2,12]．急性前部ぶどう膜炎が多く，若年発症・抗核抗体陽性（160倍以上）・HLA-B27保有は発症リスクとなる[1,2]．

表2　小児における付着部炎好発部位（診察部位）

部位	付着部
足・足趾	アキレス腱付着部（踵骨） 足底筋膜付着部（踵骨・中足骨頭・第5中足骨基節部）
膝	大腿四頭筋腱膝蓋骨付着部（膝蓋骨） 膝蓋下靱帯付着部（膝蓋骨，脛骨粗面）
骨盤	股関節伸展筋群付着部（大転子） 縫工筋付着部（前上腸骨棘） 後上腸骨棘 腹筋付着部（腸骨稜） 薄筋・内転筋付着部（恥骨結合） ハムストリング付着部（坐骨結節）
脊椎	第5腰椎棘突起
上肢	屈筋群付着部（上腕骨内側上顆） 伸筋群付着部（上腕骨外側上顆） 棘上筋付着部（上腕骨大結節）
胸	胸肋結合（1番目と7番目）

（Tse SML, et al.：Chapter 19 Enthesitis related arthritis. In：Petty RE, et al.（eds.）：Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed, Elsevier, 2015：238–255.）

末梢関節炎が強い場合赤血球沈降速度（ESR），CRPなど炎症反応やマトリックスメタロプロテアーゼ-3（MMP-3）が軽度高値となるが，正常のこともある．わが国の調査における診断時の検査所見（平均値）は，“PsA”が血沈36.5±44.6 mm/時，CRP 3.6±6.3 mg/dL，MMP-3 200.1±214 ng/mLで，JIAの“付着部炎関連関節炎”がESR 27.8±31.4 mm/時，CRP 1.3±2.1 mg/dL，MMP-3（小児標準値＜15 ng/mL）81.2±126 ng/mLであった[12]．

5 画像検査

末梢関節炎の画像所見はJIAの少関節炎・多関節炎と同様である[1,2]．

脊椎病変の画像検査は成人同様単純X線で行うが，変化がでるまで数年要するため初期には有用でない[1]．CTは仙腸関節病変の同定に有用だが，被曝侵襲性の問題から使用は最低限に留める．早期から変化が現れることと，侵襲性の低さから脊椎病変の評価にはMRIが有用である．若年者では脊椎・仙腸関節周囲の赤色髄比率が多く，MRIでの偽陽性が少ない[19]．MRIで仙腸関節付近に骨髄浮腫があれば陽性尤度比は10.5で，さらに滑膜増強を伴えば19.5となる[20]．HLA-B27保有かつCRP陽性の慢性関節炎小児に，MRIで活動性

仙腸関節炎を認めれば，無症状でも仙腸関節炎を疑う必要がある[21].

付着部炎でも，進行すれば単純 X 線で骨びらんや靱帯骨棘がみられ，特に JAS では成人発症例より多い（成人 4.6% に対し JAS 26%）[1]．近年では発症早期のエコーの有用性が報告されている．付着部の肥厚・層構造の乱れ・パワードプラー陽性などの所見を認め，“付着部炎関連関節炎”の 70% で陽性となる[1].

指趾炎では単純 X 線で指趾骨全体の肥大・軟部組織の腫脹を認め，MRI ならびにエコーでは屈筋腱の腱鞘滑膜炎が高頻度に認められ，関節炎・軟部組織浮腫などの要素と複合して指趾炎を呈していると考えられている[22].

6 診断と鑑別診断

SpA の臨床所見，末梢関節炎・仙腸関節炎・付着部炎の画像所見，炎症反応や HLA など血液検査所見から総合的に判断し，鑑別すべき疾患を除外して診断する．

小児期 SpA における臨床所見の特徴は，「炎症性腰背部痛（IBP）は少ない」「乾癬の皮疹より関節炎先行が半数ある」「乾癬の皮疹がなく爪所見のみのことがある」などである．炎症性腸疾患（IBD）に伴う SpA のスクリーニングには便潜血検査や便中カルプロテクチン検査を行う．初期には，腹部症状が乏しいことや便潜血が陰性のこともあり，後者が有用である．末梢関節炎のみの例や関節炎先行例は，少関節炎あるいはリウマトイド因子（RF）陰性多関節炎と診断される場合がある[1,2]．慢性関節炎を呈する疾患では，皮膚や爪の観察・付着部の触診・定期の画像検査など，長期的に丁寧な経過観察が重要である．その他鑑別疾患には，Behçet 病，Sjögren 症候群，スポーツ外傷・骨端症（Osgood-Schlatter 病，野球肘，テニス肘，足底腱膜炎，腰椎分離症など），若年性線維筋痛症，神経障害性疼痛，身体表現性障害などがある．

各分類基準について述べる（表 3）．改訂 New York（NY）基準は初期病変が主体となる JSpA 患者全体からみると満足率が低い[1]．Amor 基準や ESSG（European Spondyloarthropathy Study Group）基準は感度・特異度ともに高い[23]．末梢性が多い小児では末梢性国際脊椎関節炎評価会（ASAS）基準は感度・特異度ともに高

表 3　各分類基準の感度，特異度，Kappa 値[23)〜25)]

分類基準	感度（%）	特異度（%）	Kappa 値
ESSG 基準	93.8	63.8	0.577
Amor 基準	98.2	82.7	0.778
末梢性 ASAS 基準	91.2	75.3	0.646
体軸性 ASAS 基準	34.5	100	0.375
ILAR 分類（JIA）付着部炎関連関節炎	79.6	74.3	0.610
ILAR 分類（JIA）乾癬性関節炎	58〜70.9	－	－

く，体軸性 ASAS 基準は特異度が高い[23]．JPsA では，ILAR 分類は条件が厳格すぎるため，感度が 58〜70.9%[24)25)] と低い．小児における CASPAR（classification criteria for psoriatic arthritis）基準の有用性は未確立であるが，北米のレジストリーにおける感度は 59.8%[25] と低かった．

JSpA の分類基準は，小児の特徴に則した感度・特異度の優れたもので，かつ成人と同じ病態を内包し，ひとつながりの疾患として分類できるものが理想的である[5]．今後の病態・治療反応性や予後研究のためには，小児〜成人を同じ基準を用いて分類し，レジストリー研究を継続していく必要がある．わが国においては，小児例も成人例と共通の診断・分類基準を適用する（前項を参照）．

7 治療

治療は，適応の関係から基本的に JIA の治療に準ずる．わが国では「若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017」[4] を参照する．関節型 JIA の治療アルゴリズムを図 2a に示す．15 歳未満の小児に適応のある非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）はイブプロフェン（30〜40 mg/kg，最大 2,400 mg/日）とナプロキセン（10〜20 mg/kg，最大 1,000 mg/日）のみである．胃腸障害予防のため，胃粘膜保護薬を併用する．NSAIDs 抵抗例では疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）を追加する．

JIA に適応のある従来型 DMARDs はメトトレキサート（MTX）のみである．MTX は 5〜10 mg/m^2/週を空腹時に 1 回投与とし，肝障害や悪心など副作用出現時は葉酸（MTX の 25〜50% の量）の翌日補充や，制吐剤の併用を考慮する．MTX 不応例では生物学的製剤を追加するが，関節型 JIA に適応のある生物学的製剤

D

小児の脊椎関節炎

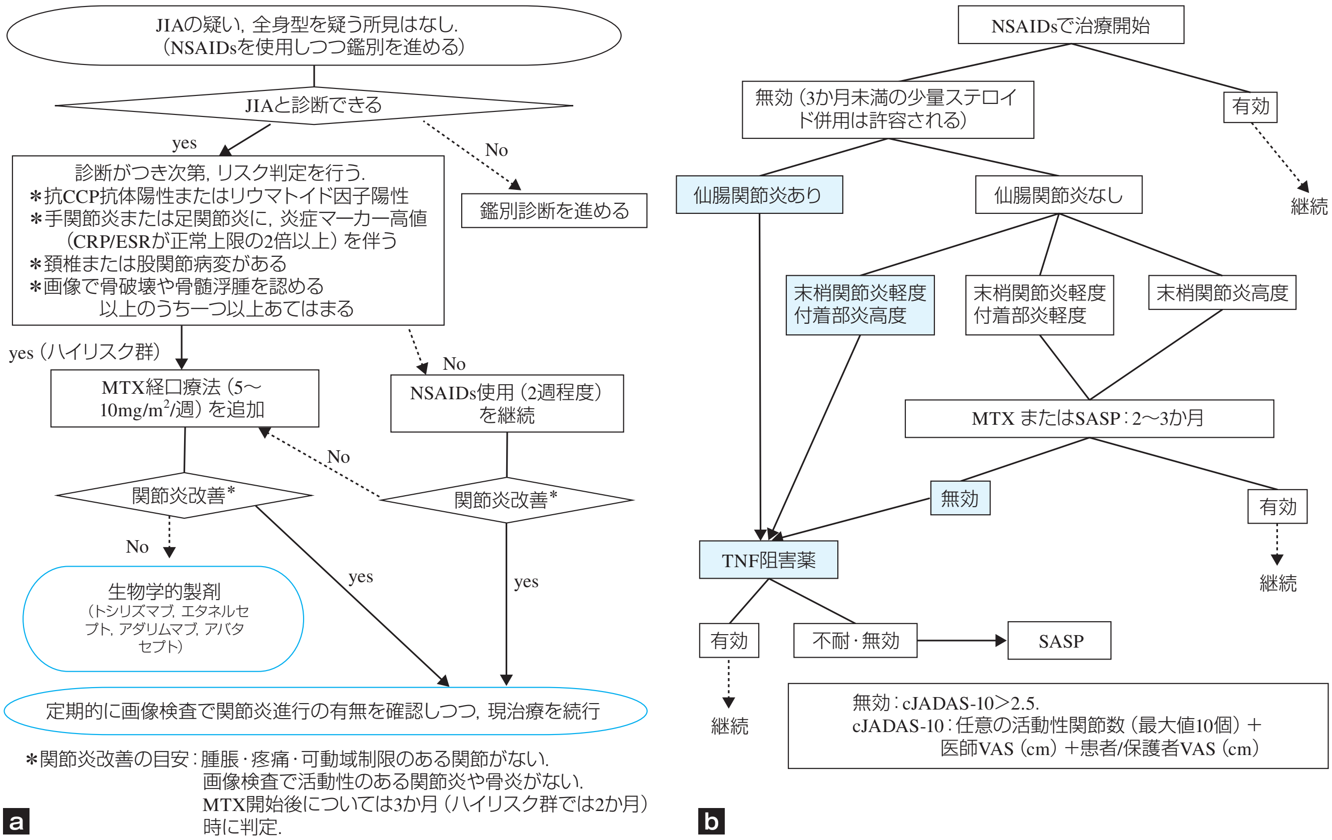


図 2 治療アルゴリズム

a：若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015 における関節型 JIA 治療アルゴリズム．JSpA は JIA に含まれる概念であるため，基本的に JIA の治療アルゴリズムに従う．ただし本アルゴリズムは末梢関節炎をおもに治療対象としている．

b：付着部炎関連関節炎 JIA の治療アルゴリズム（ACR の JIA 治療ガイドライン 2019）．仙腸関節炎・付着部炎をターゲットにした治療推奨を述べている．

cJADAS：clinical juvenile arthritis disease activity score，VAS：visual analogue scale，SASP：サラゾスルファピリジン，MTX：メトトレキサート

（一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会：若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017．メディカルレビュー社，2017．および Ringold S, et al.：2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis：Therapeutic approaches for non–systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. Arthritis Care Res（Hoboken）2019；**71**：846–863.）

はトシリズマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，アバタセプトの 4 剤である．

仙腸関節炎・付着部炎に対しては，薬剤選択の優先順位が異なる．2019 年に米国リウマチ学会（ACR）から非全身型 JIA 治療ガイドラインが発表され，仙腸関節炎・付着部炎に対する治療推奨が示された[26)]（表 4，図 2b）．仙腸関節炎・付着部炎・指趾炎に対する TNF 阻害薬の有効性は確立しており，第 1 選択となる（エタネルセプト，アダリムマブ）[27)]．また，末梢病変に対するサラゾスルファピリジン（SASP，40〜50 mg/kg/日で最大 2,000〜3,000 mg/日）は MTX と同等の推奨度である（保険適用外）[1)]．

DMARDs の効果出現までの少量グルココルチコイド使用は許容され，プレドニゾロン換算 0.1〜0.2 mg/kg/日を 1 日 1 回投与し，3 か月以内に中止する．

8 経過と予後

当初は体軸病変・炎症性腰痛が少なく，発症 5〜10 年後から出現し始める（19〜90%）[17)]．そのため，青年期になって診断されることが多く，未診断・未治療期間が長い（図 3）[16)]．

また，成人に比べ小児例では modified stoke AS spinal score（mSASSS）の進行が緩徐[28)]とされているが，青年期に入れば経過は成人発症例と大きく変わらなくなる．

表 4　ACR の非全身型若年性特発性関節炎治療ガイドライン 2019　仙腸関節炎・付着部炎の推奨文

	仙腸関節炎	推奨度
PICO C. 1	NSAIDs の使用	強
PICO C. 2	NSAIDs 無効例に対する TNF 阻害薬併用	強
PICO C. 3	NSAIDs 無効・TNF 阻害薬不耐/無効例に対するサラゾスルファピリジン併用（必要に応じて）	弱
PICO C. 4	NSAIDs 無効例に対して MTX 単独使用しないこと（末梢関節炎に対しての使用や，TNF 阻害薬の中和抗体出現予防の使用は可）	強
PICO C. 5	NSAIDs 無効例に対する治療強化中の少量グルココルチコイド bridging therapy（＜3M，必要に応じて）	弱
PICO C. 6	NSAIDs 無効例に対するグルココルチコイド仙腸関節注射（状況に応じて）	弱
PICO C. 7	機能障害リスク者に対する理学療法（必要に応じて）	弱
	付着部炎	推奨度
PICO D. 1	NSAIDs の使用	強
PICO D. 2 PICO D. 3	NSAIDs 無効例に対する TNF 阻害薬併用（必要に応じて）；TNF 阻害薬禁忌例，軽症の付着部炎例，末梢関節炎が強い症例では MTX またはサラゾスルファピリジンをトライする価値がある	弱
PICO D. 4	NSAIDs 無効例に対する治療強化中の少量グルココルチコイド bridging therapy（＜3M，必要に応じて）	弱
PICO D. 5	機能障害リスク者に対する理学療法（必要に応じて）	弱

PICO：The Patient/Population, Intervention, Comparison, and Outcomes

表 5　若年性脊椎関節炎における評価ツール

指標	成人	小児
疾患活動性（進行度）	ASDAS	Juvenile spondyloarthritis disease activity indices（JSpADA）
疾患活動性（重症度）	BASDAI	BSDAI
日常生活障害度	BASFI	BASFI
可動域評価	BASMI	左記適応不可（体格が異なるため）
機能障害・治療反応性	ASAS/OMERACT core set	左記適応不可（体格が異なるため）
構造的進行度（画像）	mSASSS	年長児は mSASSS 適応

JSpADA 評価項目	スコア（点，0〜8）
活動性関節炎数	0 関節＝0，1〜2 関節＝0.5，3 関節以上＝1
活動性付着部炎数	0 部位＝0，1〜2 部位＝0.5，3 部位以上＝1
患者による疼痛評価 VAS（0〜10）	0＝0，1〜4＝0.5，5〜10＝1
ESR または CRP 上昇	正常＝0，基準値上限の 2 倍以下＝0.5， 基準値上限の 2 倍超＝1
朝のこわばり 15 分以上	なし＝0，あり＝1
臨床的仙腸関節炎 （右記のうち少なくとも 2 つを認める：圧痛，Patrick test または FABER test 陽性，炎症性腰背部痛）	なし＝0，あり＝1
ぶどう膜炎	なし＝0，あり＝1
Modified Schober test で可動域 20 cm 未満	正常＝0，異常＝1

（Weiss PF, et al.：Juvenile spondyloarthritis：a distinct form of juvenile arthritis. Pediatr Clin North Am 2018；**65**：675–690.）

D

小児の脊椎関節炎

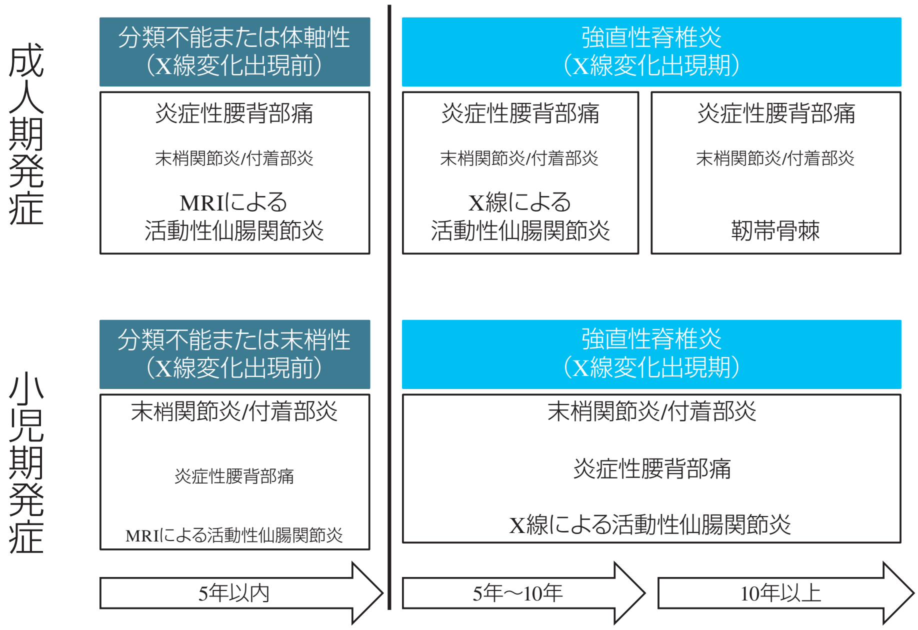


図 3　成人期発症・小児期発症脊椎関節炎における経過の違い

小児期発症では末梢病変が多く，体軸病変は臨床症状・画像所見ともに遅れて出現する．しかし，10 年以上が経過すると成人期発症例とほぼ同様の経過になっていくと考えられている．各所見の文字の大きさは，頻度の違いを示す．

（Burgos Vargas R：The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis：A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. Pediatric Rheumatol 2012；**10**：14.）

小児期における疾患活動性の評価は，体軸病変が寡少ないことから，成人と異なる JSpADA というツールを用いる（表 5）[29]．0.8 以上の変化があれば，改善または悪化と判断する．重症度を示す BASDAI，BASFI は小児でも使用可能である．機能障害，構造障害の評価ツールは，体格の違いから小児期には使用できないが，思春期以降になれば評価可能である．

JSpA の患者の無治療寛解率は 5 年の観察期間で 20% 以下であり，自然寛解の可能性は少ない[30]．治療によって寛解，非疾患活動性を達成する率は 18〜44% で，研究により対象の背景が異なるものの，総じて高くない[1]．また，およそ 15 年で 29〜39% が改訂 NY 基準を満たす AS になること，罹患年数と BASFI の悪化，所得の低さが相関することなどが報告されており[1]，早期発見・早期治療介入・疾患活動性の監視が重要である．

近年，小児期発症慢性疾患患者に対する移行期医療が課題となっている．成人期に達した患者は，リウマチ・膠原病内科や整形外科など成人診療科に転科して診療を続けていくが，社会的・身体的・心理的に小児から成人へと変革を迎える患者がスムースに移行を迎えられるよう，多職種が関わり専門的な支援が必要である．そのため疾患知識や自立（率）的生活管理など，患者・家族に対する教育だけでなく，成人診療科の医師・看護師・薬剤師・ソーシャルワーカー・カウンセラー・事務など，患者に関わる各部署が小児期の特徴を知り，関わることが理想的である．

文　献

1）Tse SML, et al.：Chapter 19 Enthesitis related arthritis. In：Petty RE, et al.（eds.）：Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed, Elsevier, 2015：238–255.
2）Nigrovic PA, et al.：Chapter 20 Juvenile psoriatic arthritis. In：Petty RE, et al.（eds.）：Textbook of pediatric rheumatology. 7th ed, Elsevier, 2015：256–267.
3）Petty RE, et al.：International League of Associations criteria for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis：second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004；**31**：390–392.
4）一般社団法人日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会：若年性特発性関節炎診療ハンドブック 2017．メディカルレビュー社，2017.
5）Corbert RA, et al.：Classification of juvenile spondyloarthritis：enthesitis related arthritis and beyond. Nat Rev Rheumatol 2010；**6**：477–485.
6）Hukuda S, et al.：Spondyloarthropathies in Japan：nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing

Spondylitis Society. J Rheumatol 2001；**28**：554–559.
7）Kishimoto M, et al.：Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis in Japan in comparison with other regions of the world. J Rheumatol 2019；46：doi：10.3899/jrheum.180412.
8）Nakashima Y, et al.：Delayed diagnosis of ankylosing spondylitis in a Japanese population. Mod Rheumatol 2016；**26**：421–425.
9）Denardo BA et al.：Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England. J Rheumatol 1994；**21**：1553–1561.
10）Malleson PN et al.：The incidence of pediatric rheumatic diseases：results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. J Rheumatol 1996；**23**：1981–1987.
11）武井修治：小慢データを利用した若年性特発性関節炎JIA の二次調査．厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業法制化後の小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価・情報提供に関する研究，2008；102–113.
12）岡本奈美：若年性特発性関節炎（JIA）の診療ガイドライン作成に関する研究．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいた診療ガイドラインの策定に関する研究，2017；13–33.
13）Hajjaj–Hassouni N, et al.：Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008；**22**：709–723.
14）Bono CM, et al.：Chapter 1 Development of the spine. Herkowitz HN, et al.(eds.)：The Spine. 6th edition, Elsevier, 2011：2–14.
15）岡本奈美，ほか：当科における若年性脊椎関節炎の臨床像および HLA の検討(会議録)．第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会＝The 61st Annual General Assembly and Scientific Meeting of the Japan College of Rheumatology：プログラム・抄録集．日本リウマチ学会，2017：591.
16）Burgos Vargas R：The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis：A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. Pediatr Rheumatol 2012；**10**：14.
17）Ramanathan A, et al.：Update on juvenile spondyloarthritis. Rheum Dis Clin n Am 2013；**39**：767–788.
18）Ravelli A, et al.：The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2015；**33**（Suppl. 93）：S40–S43.
19）Moore SG, et al.：Pediatric musculoskeletal MR imaging. Radiology 1991；**179**：345–360.
20）N Herregods, et al：Diagnostic value of MRI features of sacroiliitis in juvenile spondyloarthritis. Clin Radiol 2015；**70**：1428–1438.
21）Weiss PF, et al.：Assessment of sacroiliitis at diagnosis of juvenile spondyloarthritis by radiography, magnetic resonance imaging, and clinical examination. Arthritis Care Res（Hoboken）2016；**68**：187–94.
22）Bakewell CJ, et al.：Ultrasound and magnetic resonance imaging in the evaluation of psoriatic dactylitis：status and perspectives. J Rheumatol 2013；**40**：1951–1957.
23）Adrovic A, et al.：The performance of classification criteria for juvenile spondyloarthropathies. Rheumatol Int 2017；**37**：2013–2018.
24）Stoll ML, et al.：Comparison of Vancouver and International League of Associations for Rheumatology Classification Criteria for juvenile psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2008；**59**：51–58.
25）Zisman D, et al.：The juvenile psoriatic arthritis cohort in the CARRA registry：clinical characteristics, classification, and outcomes. J Rheumatol 2017；**44**：342–351.
26）Ringold S, et al.：2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis：Therapeutic approaches for non–systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. Arthritis Care Res（Hoboken）2019；**71**：846–863.
27）Katsicas MM, et al.：Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. Pediatr Rheumatol Online J 2016；**14**：17.
28）Kim TJ, et al.：Comparison on radiographic progression for 5 years between juvenile onset ankylosing spondylitis and adult onset ankylosing spondylitis：an observational study of the Korean SpondyloArthropathy Registry（OSKAR）data. Clin Exp Rheumatol 2016；**34**：668–672.
29）Weiss PF, et al.：Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. Arthritis Care Res（Hoboken）2014；**66**：1775–1782.
30）Weiss PF, et al.：Juvenile spondyloarthritis：a distinct form of juvenile arthritis. Pediatr Clin North Am 2018；**65**：675–690.

E その他

1 脊椎関節炎の眼病変

自己免疫や自己炎症の異常による全身疾患で眼球に炎症をきたし眼病変を伴うことは少なくない．角膜や水晶体などの透光体を介することで，眼科科的検査により前房内，硝子体，網膜血管などの組織の詳細な観察が可能である．眼科的検査で得られる特徴的な眼炎症所見は全身疾患の診断の根拠となりうる．

（1）ぶどう膜

ぶどう膜とは虹彩，毛様体，脈絡膜の総称である．虹彩は水晶体の前面に位置し瞳孔径を変えることにより網膜に入る光量を調節する働きを持つ．毛様体は虹彩根部後方，脈絡膜の前方に連続して位置しており，前房を還流する房水の産生や，毛様体筋の収縮により水晶体を凸状にすることで焦点を近方化する働きを担う．網膜の外方，強膜の内方に位置し眼球壁の中層である脈絡膜には豊富な血流により，網膜外層の栄養や，眼球内温度の恒常性に関与する．

脊椎関節炎（SpA）をはじめとする全身性炎症疾患では，眼にも炎症が生じることがあるが，ぶどう膜はその豊富な血流という特徴がゆえに眼炎症の主座となりやすい．そのため，ぶどう膜炎とは狭義には虹彩，毛様体，脈絡膜の炎症を指すが，広義のぶどう膜炎は眼全体の炎症を含む概念である（図 1）．

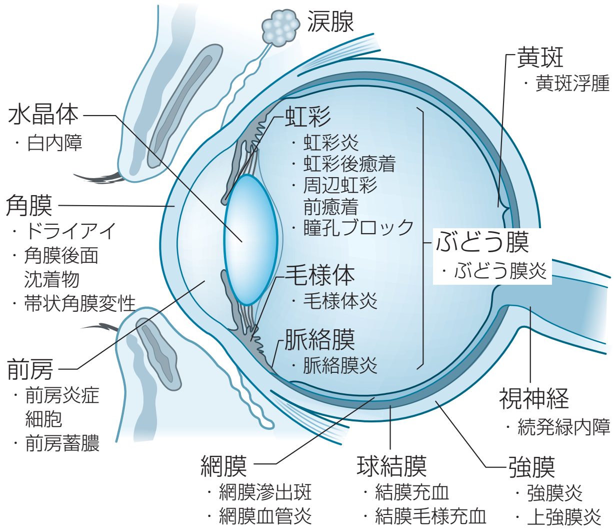


図 1　眼球の構造とぶどう膜炎による所見

（2）ぶどう膜炎の分類

ぶどう膜炎ではまず原因が感染によるものか（感染性ぶどう膜炎），それ以外（非感染性ぶどう膜炎）に大別される．SpA や炎症性疾患の眼病変としてのぶどう膜炎は非感染性ぶどう膜炎であり，以降はぶどう膜炎を非感染性ぶどう膜炎とする．ぶどう膜炎は眼の炎症の総称であるため，その特徴により原因疾患を診断し治療しなければならない．

ぶどう膜炎には炎症の部位により分類される．前眼部に存在する虹彩，毛様体に生じる炎症を前部ぶどう膜炎，毛様体扁平部や毛様体ひだ部を中心として周辺の網脈絡膜や硝子体に起きるぶどう膜炎を中間部ぶどう膜炎，網脈絡膜や視神経，後部強膜といった後眼部を炎症の主座とするぶどう膜炎を後部ぶどう膜炎とする．眼球内の炎症は一つの部位に限らず，同時に複数の部位から炎症が生じることや，強い炎症が他の部位に波及してみられることもある．炎症が前眼部から後眼部と眼球全体にみられるものを汎ぶどう膜炎という．

また，ぶどう膜炎では原因疾患によって炎症の性状に特徴がみられる．マクロファージやリンパ球が主体となる炎症ではマクロファージが類上皮細胞に変化することで肉芽腫を形成し，これを肉芽腫性ぶどう膜炎と呼ぶ．一方，好中球を主体とする炎症では，炎症細胞は凝集せずに眼球内に散在する．これを非肉芽腫性ぶどう膜炎という．

2 脊椎関節炎の眼病変

（1）病態

SpA では眼病変としてぶどう膜炎を呈する．ぶどう膜炎の炎症は，ヘルパー 1T（Th1）細胞やヘルパー 17T（Th17）細胞が産生する TNF，IL-17，IL-23，IL-6 をはじめとする炎症性サイトカインによって引き起こされると考えられてきた[1)2)]．ゲノムワイド関連解析研究では，ぶどう膜炎を呈する疾患の感受性遺伝子が報告されている．特に，SpA と同様に MHC クラス 1 分

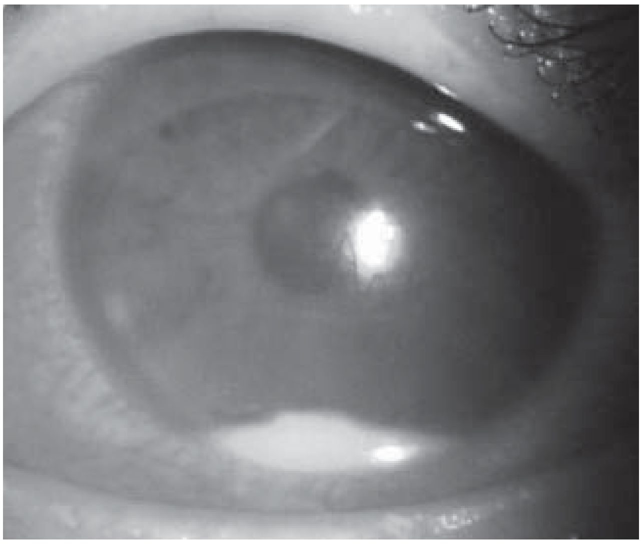


図 2　急性前部ぶどう膜炎の前眼部写真〔口絵 14, p. vii〕
全周性の結膜毛様充血に前房蓄膿を認める．前房蓄膿は線維素から成り，その粘性により境界面が一部突出している．

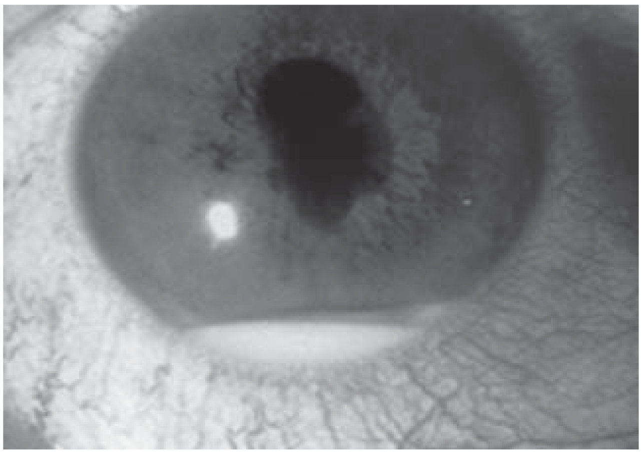


図 3　Behçet 病の前眼部写真〔口絵 15, p. vii〕
Behçet 病のぶどう膜炎は漿液性であり，好中球主体の前房蓄膿はさらさらとしておりニボーを形成し体位変換で容易に移動する．

子が疾患に強く相関する Beçhet 病では炎症性腸疾患（IBD），乾癬性関節炎（PsA），強直性脊椎炎（AS）と複数の感受性遺伝子を共有している[3]．なかでも，IL23R 領域は IBD，PsA，AS だけでなく，フォークト-小柳-原田病やサルコイドーシスでも同定されている[4]．IL23R は Th17 細胞表面に発現する IL-23 受容体をエンコードし，IL-23 をリガンドとして Th17 の恒常性の維持や IL-17 の産生に関与している[5]．疾患を超えて共通する遺伝子領域が同定されたことは，ぶどう膜炎の病態を理解するうえで非常に重要な意義を持つ．

（2）急性前部ぶどう膜炎

SpA では様々な眼病変を呈するが，とりわけ AS 患者にみられる急性前部ぶどう膜炎（acute anterior uveitis：AAU）は特徴的である．2009 年におこなわれた日本眼炎症学会の全国調査では，わが国におけるぶどう膜炎の原因疾患では AAU の頻度はサルコイドーシス，フォークト-小柳-原田病に次いで 3 位（6.6%）となっている[6]．これはサルコイドーシスとフォークト-小柳-原田病とともにわが国のぶどう膜炎の 3 大原因疾患と呼ばれる Behçet 病を超える頻度であり，AAU の眼科診療現場での重要性は高まっている．

AAU の発症には SpA と同様に HLA-B27 との関連が知られている．わが国の HLA-B27 保有率は 0.3% 程度であり，欧米人に比べると保有率は高くない．SpA 患者においても HLA-B27 保有患者では HLA-B27 を保有していない患者に比べて AAU の頻度が高い（それぞれ 22.7% と 9.7%）[7]．AAU の症状は突然に自覚する充血，眼痛，視力低下であり，通常片眼性である．細隙灯検査では前眼部の強い炎症が観察され，典型例では前房蓄膿がみられる（図 2）．AAU による前房蓄膿は粘性の高い線維素の蓄積によるものであり，Behçet 病のさらさらとした前房蓄膿（図 3）と違って眼位による前房蓄膿の移動は起こりづらい．また感染性眼内炎でも片眼性の強い充血，眼痛，前房蓄膿を伴うこともあり鑑別を要する（図 4）．前房内の激しい炎症により虹彩後面が水晶体前面と癒着する虹彩後癒着がみられる．虹彩後癒着が全周に及ぶと瞳孔閉鎖となり，毛様体で産生された前房水が線維柱帯に排出される流出路が遮断され（瞳孔ブロック）眼圧が上昇する．激しい前眼部炎症とは対照的に中間部および後眼部に炎症が及ぶことはあまりなく，硝子体混濁や網膜血管炎などは通常みられない．

（3）上強膜炎，強膜炎

強膜は角膜と連続して眼球外膜を構成する白色の膜組織であり，眼球の構造維持を担う．強膜表層に炎症が起きたものを上強膜炎，深在性の血管にまで炎症がみられるものを強膜炎と呼び，その部位により前部強膜炎，後部強膜炎に，また炎症の性状によりびまん性，結節性，壊死性に分類される．強膜炎では充血に加えて強い疼痛を伴うことが特徴である．強膜炎は SpA だ

E
その他

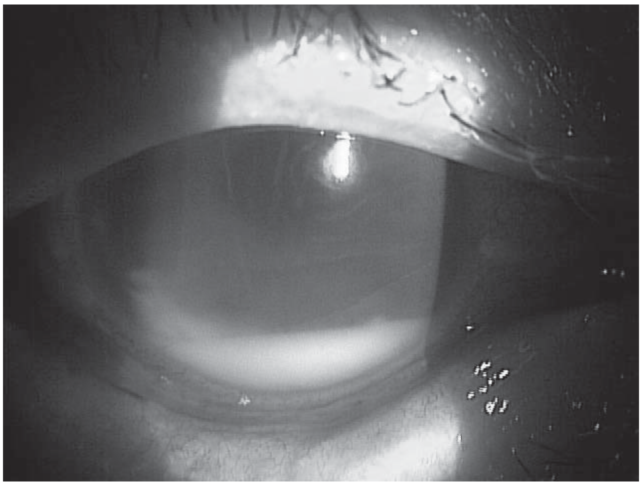


図4　真菌性眼内炎の前眼部写真〔口絵16，p. vii〕
図2と同様に強い結膜毛様充血と前房蓄膿を認める．脊椎関節炎患者では治療により易感染性状態であることも多いため感染性ぶどう膜炎の鑑別が重要である．

けでなく，ほかのリウマチ領域の全身性疾患と関連することが多く，関節リウマチや多発血管炎性肉芽腫症，再発性多発軟骨炎などに合併することが知られている[8]．

3 各論

（1）強直性脊椎炎

前述のようにAS患者の特徴的な眼病変としてAAUが挙げられる．SpA患者の最大40%の患者がAAUを発症し，また，AAU患者の最大50%がそのフォローアップ中にSpAの診断基準を満たすという報告もあり，SpAとAAUは非常に関連が深い[9]．

（2）反応性関節炎

反応性関節炎（ReA）の最も頻度の高い眼病変は結膜炎である[10]．続いて前部ぶどう膜炎がみられるが，そのほかにも角膜炎，強膜炎，視神経乳頭浮腫，網膜血管炎の報告もある．

（3）乾癬性関節炎

PsAの患者の前向き研究ではその9.1%に虹彩毛様体炎がみられた[11]．そのほか，PsAの眼病変には結膜炎，上強膜炎，網膜血管炎の報告があり[12]，その臨床像はIBDの眼病変と似ており，女性に多く慢性で自覚症状を伴わない，両側性，前眼部および中間部ぶどう膜炎とされる[13]．

（4）炎症性腸疾患

ぶどう膜炎はIBD患者の0.5〜3.5%にみられると報告されており，性差では女性に多く，眼病変を合併したIBDの54.6%，Crohn病の81.8%が女性であった[14]．IBDにおける最も頻度の高い眼病変である上強膜炎は（2〜5%），IBDの病勢と関連が深いと考えられており，腸管の病勢が強い時期に発症し，また腸管に対する効果的な治療により上強膜炎も改善することも多い[14]．

4 臨床経過と治療

（1）局所療法

SpAによる眼病変の治療では，リウマチ専門医と連携し全身性の治療と局所治療を並行して行う必要がある．非感染性ぶどう膜炎の治療はベタメタゾン等の副腎皮質ステロイド薬の局所投与が基本となる．また，虹彩後癒着の解除および予防には散瞳薬であるトロピカミド，フェニレフリンによる瞳孔管理が重要である．炎症所見が強い症例では，デカドロンやトリアムシノロンアセトニドの結膜下注射またはテノン囊下注射を行うこともある．眼局所投与の免疫抑制薬としてシクロスポリンおよびタクロリムス点眼があるが，いずれも春季カタルのみの適応となっており，ぶどう膜炎には認可されていない．

（2）全身療法

局所治療のみでは治療困難な難治性のぶどう膜炎では副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬の内服を行う．生物学的製剤ではTNF阻害薬はASのぶどう膜炎にも効果があるとされている[15]．わが国では眼科領域においてTNF阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブが認可されている．インフリキシマブはBehçet病による難治性の網脈絡膜炎への適応に限られており，一方，2016年に保険収載されたアダリムマブは既存治療で効果不十分な非感染性の中間部，後部または汎ぶどう膜炎が適応となっている．

SpAの眼病変においても既存治療で炎症コントロールの難しい症例では，アダリムマブの投与を検討する．ただし，強膜炎や前部ぶどう膜炎単独ではアダリムマブの適応とはならない．

(3) 副腎皮質ステロイド局所治療の副作用

SpA の眼病変の治療において副腎皮質ステロイドが局所治療の基本となる．点眼による全身への作用はごくわずかであり，副腎皮質ステロイドの内服によって引き起こされる，全身の易感染性，高血糖，高血圧，満月様顔貌，ステロイド精神病といったさまざまな副作用は眼局所投与ではほとんどみられない．しかし，副腎皮質ステロイド局所投与では注意すべき副作用がある．1 つ目は眼局所の易感染性である．副腎皮質ステロイドの結膜下やテノン囊下注射を繰り返す症例では病原体に対する生体防御が局所的に弱まるため，時に細菌や真菌による感染性眼内炎に至ることがある．2 つ目はステロイド白内障である．副腎皮質ステロイドの長期投与ではステロイド白内障を生じる．ステロイド白内障は加齢性白内障に比べて視力に影響しやすく進行も早い．3 つ目はステロイドによる眼圧上昇である．ステロイド点眼薬の投与を続けると眼圧が上昇する症例が一定数存在しており，これをステロイドレスポンダーと呼ぶ．眼圧上昇の機序としては，線維柱帯に細胞外マトリックスが沈着することで房水流出路が障害されるためであると考えられおり，副腎皮質ステロイドの点眼の中止で眼圧は正常化することが多い[16]．ステロイドレスポンダーでは眼圧上昇の問題から副腎皮質ステロイド点眼の中止が余儀なくされることもあり，眼炎症のコントロールが困難となる．その際は，副腎皮質ステロイド，免疫抑制薬の内服などを検討する．

(4) 予後

SpA の AAU では急性期の強い前眼部炎症によって半数近くの症例で視力が低下するが，炎症の改善とともにほとんどの症例で視力は改善する．そのため，視力予後は悪くないが，続発緑内障，併発白内障による視機能低下に注意を要する[17]．

◆まとめ

SpA ではさまざまな眼病変を呈し，その眼所見が診断の根拠となりうる．AAU や強膜炎では充血や眼痛，霧視など比較的症状を自覚しやすいが，PsA や IBD では自覚症状に乏しく潜行性に眼炎症が生じていることもある．そのため，SpA 患者では症状の有無にかかわらず眼科医による診察を受けることが望ましく，眼病変による不可逆的な視機能低下に至らないよう早期発見および適切な治療が望まれる．

文　献

1) Amadi–Obi A, et al.：TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL–2 and inhibited by IL–27/STAT1. Nat Med 2007；**13**：711–718.
2) Caspi RR：A look at autoimmunity and inflammation in the eye. J Clin Invest 2010；**120**：3073–3083.
3) Takeuchi M, et al.：Dense genotyping of immune–related loci implicates host responses to microbial exposure in Behcet's disease susceptibility. Nat Genet 2017；**49**：438–443.
4) 竹内正樹，ほか：ゲノムから迫るぶどう膜炎の発症メカニズム．あたらしい眼科 2017；**34**：945–951.
5) Iwakura Y, et al.：The IL–23/IL–17 axis in inflammation. J Clin Invest 2006；**116**：1218–1222.
6) 日本眼炎症学会ぶどう膜炎診療ガイドライン作成委員会：ぶどう膜炎診療ガイドライン．日本眼科学会雑誌 2019；**123**：635–696.
7) Wakefield D, et al.：What is new HLA–B27 acute anterior uveitis? Ocul Immunol Inflamm 2011；**19**：139–144.
8) Erkanli L, et al.：Clinical features, prognosis, and treatment results of patients with scleritis from 2 tertiary eye care centers in Turkey. Cornea 2010；**29**：26–33.
9) Khan MA, et al.：Acute Anterior Uveitis and Spondyloarthritis：More Than Meets the Eye. Curr Rheumatol Rep 2015；**17**：59.
10) Lee DA, Barker SM, et al.：The clinical diagnosis of Reiter's syndrome. Ophthalmic and nonophthalmic aspects. Ophthalmology 1986；**93**：350–356.
11) Niccoli L, et al.：Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis：a prospective, follow up study. Int J Rheum Dis 2012；**15**：414–418.
12) Abbouda A, et al.：Psoriasis and Psoriatic Arthritis–Related Uveitis：Different Ophthalmological Manifestations and Ocular Inflammation Features. Semin Ophthalmol 2017；**32**：715–720.
13) Rosenbaum JT：Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. Clin Rheumatol 2015；**34**：999–1002.
14) Troncoso LL, et al.：Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease：A review. World J Gastroenterol 2017；**23**：5836–5848.
15) Mitulescu TC, et al.：Advances in the treatment of uveitis in patients with spondyloarthritis– is it the time for biologic therapy? Rom J Ophthalmol 2018；**62**：114–122.
16) Kubota T, et al.：Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. J Glaucoma 2006；**15**：117–119.
17) Loh AR, et al.：Incidence rates and risk factors for ocular complications and vision loss in HLA–B27–associated uveitis. Am J Ophthalmol 2010；**150**：534–542.

2　脊椎関節炎診療における診療科間の連携

1　診療科間連携の必要性

SpA においては，①患者の初診科が様々であり診断の遅れにつながる可能性があること，②SpA 患者の経過中に関節外病変を認める可能性があること，③関節外病変自体により治療方針が決定されることがあること，などから，診療科間での連携が非常に重要である．

2　脊椎関節症状における診療科間連携

末梢関節炎で発症した SpA の成人患者は，通常，リウマチ科ないしは整形外科を受診するが，体軸性 SpA（axSpA）の主症状である腰背部痛患者のほとんどは整形外科が窓口となる．若年者の腰背部痛では炎症性腰背部痛の有無について診察し，もし SpA が疑われた場合には必要に応じてリウマチ医へ紹介してもらうよう院内や地域の整形外科にあらかじめアナウンスしておければよい．また，乾癬やぶどう膜炎患者において関節症状，腰痛がみられた場合も速やかに関節病変の評価が必要である．

3　主要な関節外病変と診療科間連携

SpA の診療においては関節外病変に対する注意が必要である．axSpA の主な関節外症状として，ぶどう膜炎，乾癬，IBD があり，PsA でもぶどう膜炎や IBD を伴うことがある．ReA では結膜炎などの眼症状がみられる．PsA では心血管系合併症にも留意する．

リウマチ医からみると，これらの関節外病変の存在が SpA 自体の診断に必要な場合が少なくない．また，既知の SpA 患者においては，これら関節外病変の診断，活動性の評価，治療方針決定のために，各診療科の専門医による診療が必要となる．特にリウマチ科と皮膚科，眼科との連携の頻度は高く，これらの診療科からリウマチ科への紹介は SpA の診断や関節病変の評価，治療方針決定などが目的となる．治療に関して，難治性，反復性ぶどう膜炎を有する SpA に対しては生物学的製剤としては TNF 阻害薬が使用される．また，IBD を有する SpA に対する IL-17 阻害薬の投与は腸病変を悪化させる可能性があることに留意する．

4　その他の診療連携

ReA はクラミジアによる尿道炎が原因となることがある一方，膀胱がんの筋層非浸潤性がんで施行される BCG 膀胱内注入では ReA がみられることがある．また，レンサ球菌感染後の ReA では扁桃摘出を考慮することがあり耳鼻咽喉科との連携が必要となる．

5　診療科間連携のポイント

以下のことを念頭において診療科間の連携を進める．

①各診療科への SpA の疾患概念の啓発．

②患者に有益となるような診断，病態評価および治療方針およびその説明についての共有．

③治療や経過観察における役割分担の確認．

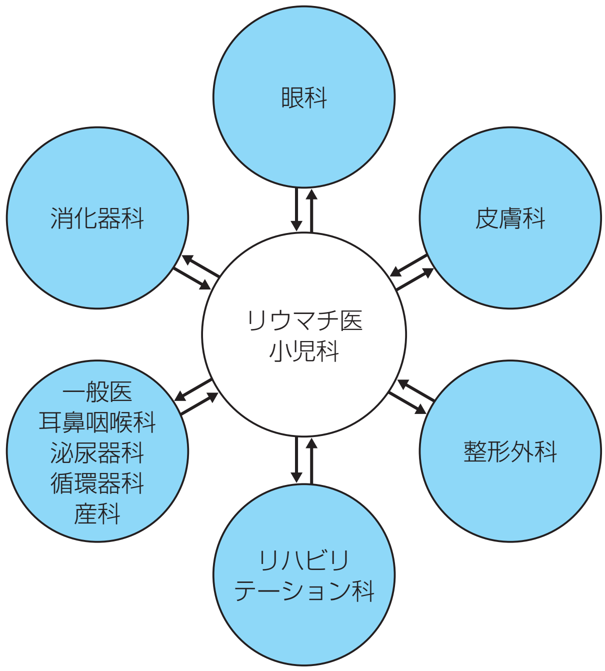


図　SpA の診療科連携

可能であればSpA患者に関する定期的なカンファレンスや情報交換を行うことが理想である.

付録

治療薬一覧

表　治療薬一覧

一般名	製品名	適応疾患					作用機序	投与方法
		強直性脊椎炎	乾癬性関節炎	ぶどう膜炎	炎症性腸疾患	若年性特発性関節炎		
疾患修飾性抗リウマチ薬								
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン® など	×	×	×	○（潰瘍性大腸炎）	×	抗リウマチ薬	経口
メトトレキサート	リウマトレックス® など	×	○	×	×	○	免疫抑制薬（葉酸代謝拮抗薬）	経口
免疫抑制剤								
シクロスポリン	ネオーラル® など	×	○	○	×	×	免疫抑制薬（カルシニューリン阻害薬）	経口
その他								
アプレミラスト	オテズラ®	×	○	×	×	×	PDE4 阻害薬	経口
生物学的製剤								
インフリキシマブ	レミケード® など（インフリキシマブBSはPsA，IBD のみ）	○	○	×	○	×	TNF 阻害薬（キメラ型モノクローナル抗体）	点滴投与
アダリムマブ	ヒュミラ®	○	○	○	○	○	TNF 阻害薬（ヒト型モノクローナル抗体）	皮下注射
ゴリムマブ	シンポニー®	×	×	×	○	×	TNF 阻害薬（ヒト型モノクローナル抗体）	皮下注射
エタネルセプト	エンブレル®	×	×	×	×	○	TNF 阻害薬（ヒト型可溶性 TNF 受容体）	皮下注射
セルトリズマブ・ペゴル	シムジア®	×	○	×	×	×	TNF 阻害薬（ペグヒト化モノクローナル抗体 Fab 断片製剤）	皮下注射
セクキヌマブ	コセンティクス®	○	○	×	×	×	IL-17A 阻害薬（ヒト型モノクローナル抗体）	皮下注射
イキセキズマブ	トルツ®	○	○	×	×	×	IL-17A 阻害薬（ヒト化モノクローナル抗体）	皮下注射
ブロダルマブ	ルミセフ®	×	○	×	×	×	IL-17A 阻害薬（ヒト型IL-17A受容体モノクローナル抗体）	皮下注射
ウステキヌマブ	ステラーラ®	×	○	×	○（Crohn 病）	×	IL-12/23 p40 阻害薬（ヒト型モノクローナル抗体）	皮下注射
グセルクマブ	トレムフィア®	×	○	×	×	×	IL-23 p19 阻害薬（ヒト型モノクローナル抗体）	皮下注射
リサンキズマブ	スキリージ®	×	○	×	×	×	IL-23 p19 阻害薬（ヒト化モノクローナル抗体）	皮下注射
アバタセプト	オレンシア®	×	×	×	×	○	T 細胞選択的共刺激調節剤（CTLA4-IgFc融合蛋白）	点滴投与
トシリズマブ	アクテムラ®	×	×	×	×	○	IL-6 阻害薬（ヒト化 IL-6 受容体モノクローナル抗体）	点滴投与

上記は，2019 年 12 月 21 日現在，わが国でそれぞれの疾患に承認されているもの，または海外で承認されているものであり，未承認の薬剤については，使用を推奨するもの

<table>
<tr><th></th><th>投与量／投与間隔／増量・短縮</th><th>注意事項</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>（関節リウマチ）消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること．通常，1 日投与量 1 g を朝食および夕食後の 2 回に分割経口投与する．
（潰瘍性大腸炎）通常，1 日 2〜4 g を 4〜6 回に分服する．症状により，初回毎日 8 g を用いても差しつかえない．この場合 3 週間を過ぎれば次第に減量し，1 日 1.5〜2 g を用いる．ステロイド療法を長期間継続した症例については，2 g を併用しながら，徐々にステロイドを減量することが必要である．</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，1 週間単位の投与量を 6 mg とし，1 週間単位の投与量を 1 回または 2 〜 3 回に分割して経口投与する．分割して投与する場合，初日から 2 日目にかけて 12 時間間隔で投与する．1 回または 2 回分割投与の場合は残りの 6 日間，3 回分割投与の場合は残りの 5 日間は休薬する．これを 1 週間ごとに繰り返す．なお，患者の年齢，症状，忍容性および本剤に対する反応等に応じて適宜増減するが，1 週間単位の投与量として 16 mg を超えないようにする．</td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）4〜8 週間投与しても十分な効果が得られない場合にはメトトレキサートとして 1 回 2〜4 mg ずつ増量する．増量する前には，患者の状態を十分に観察し，増量の可否を慎重に判断すること．
（関節症状を伴う若年性特発性関節炎）成人の方が小児に比べ忍容性が低いとの方向があるので，若年性特発性関節炎の 10 歳代半ば以上の年齢の患者等の投与量については特に注意すること．</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，1 日量 5 mg/kg を 2 回に分けて経口投与する．効果がみられた場合は 1 か月ごとに 1 日 1 g/kg ずつ減量し，維持量は 1 日量 3 g/kg を標準とする．なお，症状により適宜増減する</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，以下の通り経口投与し，6 日目以降は 1 回 30 mg を 1 日 2 回，朝夕に経口投与する．
<table>
<tr><th>1 日目</th><th colspan="2">2 日目</th><th colspan="2">3 日目</th><th colspan="2">4 日目</th><th colspan="2">5 日目</th><th colspan="2">6 日目以降</th></tr>
<tr><td>朝</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td></tr>
<tr><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td><td>30 mg</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>（強直性脊椎炎）通常，インフリキシマブとして，体重 1 kg あたり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 6〜8 週間の間隔で投与を行うこと．
（乾癬/乾癬性関節炎）通常，インフリキシマブとして，体重 1 kg あたり 5 mg を 1 回の投与量とし点滴静注する．初回投与後，2 週，6 週に投与し，以後 8 週間の間隔で投与を行うこと．なお，6 週の投与以後，効果不十分または効果が減弱した場合には，投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である．これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う．1 回の体重あたりの投与量の上限は，8 週間の間隔であれば 10 mg，投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする．また，最短の投与間隔は 4 週間とする．</td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）初回，2 週，6 週投与までは 10 mg/kg などへの増量投与は行わないこと．また，増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため，感染症の発現には十分注意すること．本剤による効果が全く認められない場合や，増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（強直性脊椎炎）通常，アダリムマブとして 40 mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40 mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる．
（乾癬/乾癬性関節炎）通常，アダリムマブとして初回に 80 mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40 mg を皮下注射する．なお，効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる．</td><td>（強直性脊椎炎）治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．
（乾癬/乾癬性関節炎）治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（関節リウマチ）通常，ゴリムマブとして 50 mg を 4 週に 1 回，皮下注射する．なお，患者の状態に応じて 1 回 100 mg を使用することができる．
（潰瘍性大腸炎）通常，ゴリムマブとして初回投与時に 200 mg，初回投与 2 週後に 100 mg を皮下注射する．初回投与 6 週目以降は 100 mg を 4 週に 1 回，皮下注射する．</td><td>2020年3月時点で，日本においては脊椎関節炎に対して未承認</td></tr>
<tr><td></td><td>（関節リウマチ）通常，エタネルセプトとして 10 mg〜25 mg を 1 日 1 回，週に 2 回，または 25〜50 mg を 1 日 1 回，週に 1 回，皮下注射する．
（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）通常，小児にはエタネルセプトとして 0.2〜0.4 mg/kg を 1 日 1 回，週に 2 回皮下注射する．小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25 mg）を上限とすること．</td><td>2020年3月時点で，日本においては脊椎関節炎に対して未承認</td></tr>
<tr><td></td><td>（関節リウマチ）通常，セルトリズマブ・ペゴルとして，1 回 400 mg を初回，2 週後，4 週後に皮下注射し，以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する．なお，症状安定後には，1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる．
（乾癬性関節炎）通常，セルトリズマブ・ペゴルとして，1 回 400 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する．症状安定後には，1 回 200 mg を 2 週間の間隔，または 1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる．</td><td>治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（強直性脊椎炎）通常，セクキヌマブとして，1 回 150 mg 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．
（乾癬/乾癬性関節炎）通常，セクキヌマブとして，1 回 300 mg 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．また，体重により，1 回 150 mg を投与することができる（体重 60 kg 以下の患者では 1 回 150 mg の投与を考慮すること）．</td><td>治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（強直性脊椎炎）通常，イキセキズマブとして 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する．
（乾癬/乾癬性関節炎）通常，イキセキズマブとして初回に 160 mg を皮下投与し，2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し，以降は 1 回 80 mg を 4 週間隔で皮下投与する．なお，12 週時点で効果不十分な場合には，1 回 80 mg を 2 週間書くで皮下投与できる．</td><td>投与開始から 12 週以降に 2 週間隔投与で治療反応が得られた場合は，4 週間隔投与への変更を検討すること．なお治療反応は，通常投与開始から 20 週以内に得られる．20 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．また 4 週間隔投与へ変更後に効果不十分となった患者に対する投与間隔短縮の有効性は確立していない．</td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，ブロダルマブとして 1 回 210 mg 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．</td><td>治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる．12 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，ウステキヌマブとして 1 回 45 mg を皮下投与する．初回投与およびその 4 週後に投与し，以降 12 週間隔で投与する．ただし，効果不十分な場合には 1 回 90 mg を投与することができる．
（クローン病）ウステキヌマブの点滴静注製剤を投与 8 週後に，通常，ウステキヌマブとして 90 mg を皮下投与し，以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する．なお，効果が減弱した場合には，投与間隔を 8 週に短縮できる．</td><td>（乾癬性関節炎）治療反応が得られない場合，投与開始から 28 週以内には増量を含めた治療計画を再考すること．また，増量を行っても十分な治療反応が得られない場合，本剤の投与継続を慎重に再考すること．
（クローン病）8 週間隔への投与間隔短縮は，本剤の皮下投与中に効果が減弱した患者に対し，本剤の皮下投与開始から 8 週以降に行うことができる．本剤の投与間隔を短縮しても 16 週以内に治療効果が得られない場合，．投与を継続しても効果が得られない可能性があることから，本剤の投与継続の必要性を検討すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，グセルクマブとして 1 回 100 mg を初回，4 週後，以降 8 週間隔で皮下投与する．</td><td>治療反応は通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（乾癬/乾癬性関節炎）通常，リサンキズマブとして 1 回 150 mg を初回，4 週後，以降 12 週間隔で皮下投与する．なお，患者の状態に応じて 1 回 75 mg を投与することができる．</td><td>治療反応は通常投与開始から 16 週以内に得られる．16 週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）通常，アバタセプトとして 1 回 10 mg/kg を点滴静注する．初回投与後，2 週，4 週に投与し，以後 4 週間の間隔で投与を行うこと．ただし，体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg，体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること．</td><td>（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）若年性特発性関節炎のうち全身型若年性関節炎については，全身症状に対する有効性及び安全性は確立していないので，全身症状が安定し，多関節炎が主症状の場合に投与すること．</td></tr>
<tr><td></td><td>（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎）通常，トシリズマブとして 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する．</td><td></td></tr>
</table>

ではない．必ず各薬剤の添付文書を参照し，適切に使用すること．

付録

付　録

参考資料

参考資料 1　Rome 基準，New York 基準

a：Rome 基準, 1961

Clinical criteria	
1	Low back pain and stiffness for more than 3 months, not relieved by test
2	Pain and stiffness in the thoracic region
3	Limited motion in the lumber spine
4	Limited chest expansion
5	History or evidence of iritis or its sequelae
Radiologic criterion	
6	Roentgenogram showing bilateral sacroiliac changes characteristic of ankylosing spondylitis（this would exclude bilateral osteoarthritis of the sacroiliac joints）
	Definite ankylosing spondylitis if：
1	Grade 3 or 4 bilateral sacroiliitis with at least one clinical criterion
2	At least four clinical criteria

b：New York 基準, 1966

Diagnosis	
1	limitation of motion of the lumber spine in all three planes：anterior flexion, lateral flexion, and extension
2	Pain at the dorsolumbar junction or in the lumber spine
3	Limitation of chest expansion to 2.5 cm or less measured at the level of the fourth inter costal space
Grading of radiographs	
Normal. 0；suspicious, 1；minimal sacroiliitis, 2；moderate sacroiliitis, 3；ankylosing, 4	
	Definite ankylosing spondylitis if：
1	Grade 3 or 4 bilateral sacroiliitis with at least one clinical criterion
2	Grade 3 or 4 unilateral or grade 2 bilateral sacroiliitis with clinical criterion 1 or with both clinical criteria 2 and 3
Probable ankylosing spondylitis	
	Grade 3 or 4 bilateral sacroiliitis with no clinical criteria

参考資料 2　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細 I

体軸性脊椎関節炎の臨床徴候	定義
炎症性腰背部痛（IBP）	専門医による IBP：以下に示す 5 項目の指標のうち 4 項目が認められる： 1．発症時の年齢＜40 歳 2．潜在性発症 3．運動により改善する 4．安静では改善しない 5．夜間の疼痛（起き上がると改善する）
NSAID に対する良好な反応	非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の通常量を投与後，24～48 時間後に背部痛が認められなくなるか，顕著に改善する

（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part II）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

参考資料 3　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細Ⅱ

体軸性脊椎関節炎の臨床徴候	定義
関節炎	医師により診断された過去または現存する滑膜炎
指趾炎	医師により診断された過去または現存する指趾炎
付着部炎	踵骨の腱付着部炎：過去または現存する踵骨のアキレス腱または足底筋膜付着部の，検査時に認められる自発痛または圧痛
乾癬	医師により診断された過去または現存する乾癬
炎症性腸疾患	医師により診断された過去または現存するクローン病または潰瘍性大腸炎
ぶどう膜炎	眼科医により確認された過去または現存する前部ぶどう膜炎

（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

参考資料 4　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細Ⅲ

体軸性脊椎関節炎の臨床像または臨床検査上の特徴	定義
家族歴	以下の項目のいずれかを有する血縁者がいる 1）母親，父親，姉妹，兄弟，子ども 2）母方および父方に祖父母，叔母，叔父，姪および甥 （a）強直性脊椎炎 （b）乾癬 （c）ぶどう膜炎 （d）反応性関節炎 （e）炎症性腸疾患
HLA–B27	標準的な検査技術で検査結果にて保有を示す
CRP の亢進	CRP 濃度の上昇をもたらすほかの原因を除外後に，背部痛が認められる状態で CRP が正常値の上限を上回る

（Rudwaleit M, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25–31.）

参考資料 5　体軸性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細Ⅳ

体軸性脊椎関節炎の画像の特徴	定義
X 線所見による仙腸関節炎	改訂 New York 基準に基づいて両側性でグレード 2～4 または片側性でグレード 3～4
MRI による仙腸関節炎	脊椎関節炎に関連する仙腸関節炎を示唆する明確な骨髄浮腫/骨炎を伴う仙腸関節の活動性炎症性病変

（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

参考資料 6 末梢性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細 I

判定基準	定義
関節炎	医師によって臨床的に診断された SpA と一致する現存する末梢関節炎（通常では非対称性および/または主に下肢に発生する）
付着部炎	医師によって臨床的に診断された現存する付着部炎
指趾炎	医師によって臨床的に診断された現存する指趾炎

（Rudwaleit M, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25–31.）

参考資料 7 末梢性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細 II

末梢脊椎関節炎の特徴	定義
炎症性腰背部痛（IBP）の既往	リウマチ専門医の判断による IBP の既往 この項目では，IBP の既往のみを考慮する．現存する IBP（および同時に発現している末梢症状）が認められる患者では，体軸性 SpA の ASAS 分類の基準を適用すべきである
関節炎	医師によって臨床的に診断された過去または現存する SpA と一致する末梢関節炎（通常では非対称および/または主に下肢に発生する）
付着部炎	付着部炎：過去または現存する付着部炎の検査時に認められた自発痛または圧痛 全ての部位の付着部炎が罹患する可能性がある一方で，体軸性 SpA の ASAS 分類基準では踵骨の付着部炎のみを考慮している

（Rudwaleit M, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25–31.）

参考資料 8 末梢性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細 III

末梢性脊椎関節炎の特徴	定義
ぶどう膜炎	眼科医により確認された過去または現存する前部ぶどう膜炎
指趾炎	医師により診断された過去または現存する指趾炎
乾癬	医師により診断された過去または現存する乾癬
炎症性腸疾患	医師により診断された過去または現存する Crohn 病または潰瘍性大腸炎
先行する感染症	関節炎/付着部炎/指炎の発症前 1 か月以内の尿道炎/子宮頸炎または下痢

（Rudwaleit M, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis 2011；**70**：25–31.）

参考資料 9 末梢性脊椎関節炎の ASAS 分類基準に使用されている項目の詳細Ⅳ

末梢性脊椎関節炎の特徴	定義
家族歴	以下の項目のいずれかを有する血縁者がいる． 1）母親，父親，姉妹，兄弟，子ども 2）母方および父方の祖父母，叔母，叔父，姪および甥 （a）強直性脊椎炎 （b）乾癬 （c）急性ぶどう膜炎 （d）反応性関節炎 （e）炎症性腸疾患
HLA-B27	標準的な検査技術で検査結果にて保有を示す
仙腸関節炎の画像所見	改訂ニューヨーク基準に基づいて単純 X 線撮影写真で両側性でグレード 2～4 または片側性でグレード 3～4 の仙腸関節炎が認められる，または ASAS で合意された定義に基づいて MRI 上で活動性仙腸関節炎が認められる

（Rudwaleit M, et al.：The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis（part Ⅱ）：validation and final selection. Ann Rheum Dis 2009；**68**：777–783.）

付録

参考資料 10　BASDAI

この1週間の状態を記入してください.

①　疲労はどの程度でしたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

全くない　非常に強い

②　首，腰，背中，殿部の全体的な痛みはどの程度でしたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

全くない　非常に強い

③　関節（首，背中，腰以外）の痛みや腫れはどの程度でしたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

全くない　非常に強い

④　触れたり押さえたりすると痛む部位の不快さはどの程度でしたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

全くない　非常に強い

⑤　朝のこわばり（指，四肢，腰背部などどこでも）の強さはどの程度でしたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

全くない　非常に強い

⑥　朝のこわばりは起床後どのくらい続きましたか？

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

0時間　30分　1時間　1時間半　2時間

（Garretts, et al. J. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis：the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol 1994；**21**：2286–2291.）

参考資料 11 BASFI

この1週間の状態を記入してください.

① 靴下やタイツを介助や補助具なしで履く

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

② 腰を曲げて床のペンを補助具なしで拾う

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

③ 高い棚に手助けや補助なしで手が届く

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

④ 肘掛のない椅子から手をついたり，介助なしで立ち上がる

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑤ 床に仰向けの状態から介助なしで立ち上がる

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑥ 10分間支えなしで楽に立っていられる

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑦ 手すりや杖を使わずに12～15段の階段を上がる

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑧ 身体をねじらずに首だけ回して肩越しに後方を見る

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑨ 体操，庭仕事，スポーツをする

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

⑩ 家庭や職場で終日動いたり働いたりする

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

簡単 全くできない

（Calin A, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis：the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. J Rheumatol 1994；**21**：2281–2285.）

付録

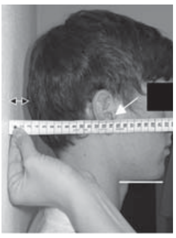
参考資料 12　BASMI

	0	1	2
A.　壁から耳珠までの距離	15 cm＜	15～30 cm	＞30 cm
B.　腰椎可動域制限（modiried Schoder）	＞4 cm	2～4 cm	2 cm＜
C.　頚部回旋	＞70°	20°～70°	20°＜
D.　側屈方向の脊椎可動域制限	＞10 cm	5～10 cm	5 cm＜
E.　内顆間距離	＞100 cm	70～100 cm	70 cm＜

脊椎の可動性を評価するための指標であり，各項目 0～2 点で 5 項目の合計点（最大 10 点）で評価する．

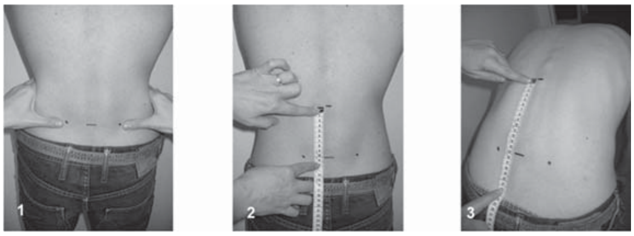
A.　耳珠―壁距離

踵部（かかと）と背中を壁に付け，顎を引いてできるだけ後頭部を壁に近づける．壁と耳珠部（耳の前のでっぱり）との間の距離を測定する（2 回測定し，少ない方の距離で，左右の平均を cm で記録する）．



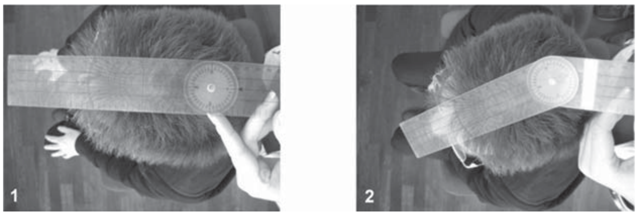
B.　腰椎前屈

患者は直立し上部腸骨棘の高さとその 10 cm 上の部分に印をつける．前屈後 2 つの印の間の距離を測定し 10 cm からの増加分を cm で記録する（Schober 試験）．



C.　頚椎旋回

患者は椅子に座り，検者は角度計を鼻のラインに合わせる．首を左に回し，初めのラインと新しいラインの角度を測定する．右も同様に行い左右の回旋角度の平均値を度数で記録する．

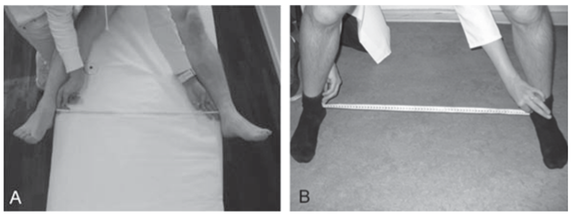


D.　腰椎側屈

踵部（かかと）と背中を壁に付けて立ち，直立の状態での床から指先までの距離と左に体を曲げた時の床から指先までの距離の差を測定する．その際に膝を曲げたり踵を浮かせたり，肩や殿部を動かしたりしないこと．右でも同様に測定し，左右の平均値を cm で記録する．

E.　内顆間距離

患者は横になり（A），または立った状態で（B），膝を伸ばしたまま足をできるだけ広げ，左右の内果（内くるぶし）の間の距離を測定し cm で記録する．



（Sieper J, et al.：The Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）handbook：a guide to assess spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2009；**68**；ii1–ii44．および ASAS ホームページ https://www.asas-group.org/より転載）

参考資料 13　ASAS 健康指標

ASAS 健康指標

日付：

氏名：

あなたのリウマチ性疾患を考慮して，今現在のあなたに最もあてはまる回答にチェックを 1 つ付け，すべての質問にお答えください．（「リウマチ性疾患」という言葉には，強直性脊椎炎などのあらゆる形態の脊椎関節炎が含まれます）．

1. 痛みにより通常の活動が時々できなくなる．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
2. 長時間たっているのが難しい．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
3. 走るのが困難である．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
4. トイレの使用が困難である．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
5. 疲れ果てることがよくある．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
6. 身体的努力が必要なことをする気があまり起こらない．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
7. 性に対する興味がなくなった．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
   - □ 該当しない，回答したくない
8. 私の車のペダルを操作するのが難しい．
   - □ そう思う
   - □ そう思わない
   - □ 該当しない，私は運転ができない（または運転をしない）

Developed by Assessment of SpondyloArthritis International Society（ASAS）

（次頁に続く）

ASAS 健康指標

9.　人とコミュニケーションを取るのが難しい.

- □ そう思う
- □ そう思わない

10.　屋外の平坦な地面を歩くことができない.

- □ そう思う
- □ そう思わない

11.　集中するのが難しい.

- □ そう思う
- □ そう思わない

12.　運動能力が理由で旅行に出かけるのに制限がある.

- □ そう思う
- □ そう思わない

13.　いら立つことがよくある.

- □ そう思う
- □ そう思わない

14.　洗髪をするのが難しい.

- □ そう思う
- □ そう思わない

15.　リウマチ性疾患が原因で経済的な変化があった.

- □ そう思う
- □ そう思わない

16.　夜によく眠れない.

- □ そう思う
- □ そう思わない

17.　困難を克服できない.

- □ そう思う
- □ そう思わない

ご回答ありがとうございます.

Developed by Assessment of SpondyloArthritis International Society（ASAS）

参考資料 14　psoriatic arthritis Ratingen score

評価部位
両手足 40 関節（DIP 関節：8，IP 関節：2，PIP 関節：8，MCP 関節：10，手関節：2，足趾 IP 関節：2，MTP 関節：8） それぞれの関節で骨破壊と骨増殖を評価し，それぞれ 5 段階，4 段階でスコアリングする．
骨破壊スコア（destruction score）
0：正常 1：1 mm 以上で関節表面の 10% をこえない骨びらん 2：関節表面の 11～25% の骨びらん 3：関節表面の 26～50% の骨びらん 4：関節表面の 51～75% の骨びらん 5：関節表面の 75% 以上の骨びらん
骨増殖スコア（proliferation score）
0：正常 1：骨表面から測定し 1～2 mm の骨新生，骨表面から区別できない場合は元の骨の直径の 25% を超えない増加 2：2～3 mm の骨新生もしくは 25–50% の増加 3：3 mm 以上の骨新生もしくは 50% 以上の増加 4：骨性強直

（Wassenberg S, et al.：A method to score radiographic change in psoriatic arthritis. Z Rheumatol 2001；**60**：156–166. をもとに作成）

参考資料 15　PASE

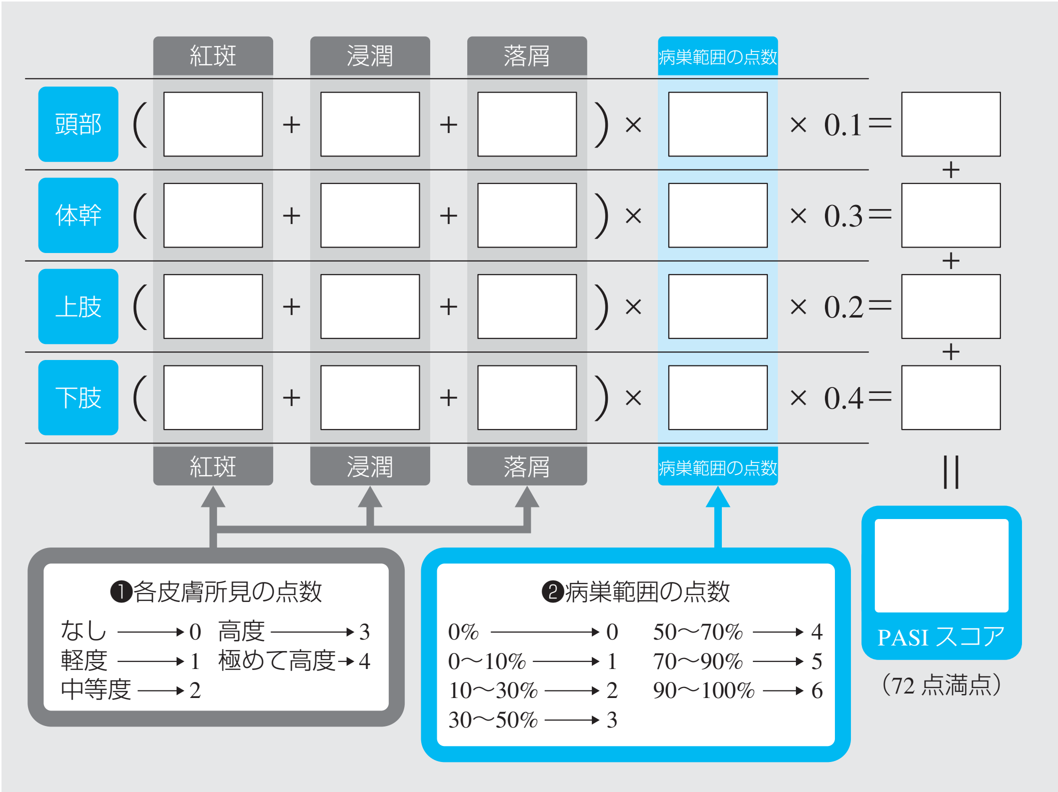
症状に関する質問	全く そう思わない（1 点）	そう思わない（2 点）	どちらとも いえない（3 点）	そう思う（4 点）	強くそう思う（5 点）
1. 1 日中，疲れを感じる．					
2. 関節が痛む．					
3. 背中が痛む．					
4. 関節が腫れてきた．					
5. 関節に熱感がある．					
6. 時々，手足の全体の指が腫れて，ソーセージ様になっている．					
7. 関節の痛みが 1 つの関節から他の関節に移動するように感じる（例えば，2～3 日，手首の関節に痛みがあったが，その後は膝の関節が痛くなったなど）．					
	症状スコアの合計（総症状スコア）		点		

日常活動能力に関する質問	全く そう思わない（1 点）	そう思わない（2 点）	どちらとも いえない（3 点）	そう思う（4 点）	強くそう思う（5 点）
8. 関節の状態が仕事に影響を与えているように感じる．					
9. 関節の状態が身の回りの動作に影響を与えている（例えば，洋服の着用や歯磨きなど）．					
10. 時計や指輪の装着が困難であった．					
11. 車の乗り降りが困難であった．					
12. 以前と同じように活動ができない．					
13. 起床後，2 時間以上，こわばりを感じる．					
14. 朝が最も調子の悪い時間帯である．					
15. 1 日の中で，普通に働けるようになるまで 2～3 分かかるときがある．					
	日常活動能力スコアの合計（総機能スコア）		点		

総症状スコア ＋ 総機能スコア ▶ 総 PASE スコア　　点

PASE：psoriatic arthritis screening and evaluation
（Dominguez PL, et al.：Validity, reliability, and sensitivity–to–change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. Arch Dermatol Res 2009；**301**：573–579.）

参考資料 16　PASI



PASI：psoriasis area and severity index

参考資料 17　PASDAS の計算

((0.18×√*physical global VAS*)
＋(0.159×√*patient global VAS*)
－(0.253×√*SF36・PCS*)
＋(0.101×LN（Swollen joint count＋1))
＋(0.048×LN（Tender joint count＋1))
＋(0.23×LN（Leeds Enthesitis Count＋1))
＋(0.37 LN（tender dactylitis count＋1))
＋(0.102×LN（CRP+1))＋2)＊1.5

（Helliwell PS, et al.：The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis（GRACE project）. Ann Rheum Dis 2013；**72**：986–991.）

参考資料 18　AMDF の評価項目

Swollen joint count（0〜66）
Tender joint count（0〜68）
VAS patient global（0〜100）
VAS patient skin（0〜100）
VAS patient joints（0〜100）
HAQ（0〜3）
PASI（0〜72）
PsAQoL（0〜20）

（Helliwell PS, et al.：The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis（GRACE project）. Ann Rheum Dis 2013；**72**：986–991.）