

． 分担研究報告-12.

令和元年度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 研究班分担研究報告書

脊椎関節炎診療の手引き（末梢性脊椎関節炎）

分担研究者：谷口義典（高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科）

反応性関節炎

a. 定義

1999年の反応性関節炎（reactive arthritis, ReA）に関する国際ワークショップにおいて、ReAはHLA-B27や脊椎関節炎（Spondyloarthritis, 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、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。

b. 病因・病態

未だ充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。この注目根拠として、ReA患者の50～80%がHLA-B27を保有しており、またHLA-B27保有率の高い一般人口において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来しやすい。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。また、Gerardらは、4人の慢性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。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する可能性も報告されており、さらなる病態解明が待たれる。

c. 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（泌尿生殖器感染や腸管

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、尿道炎などを来す。ReA患者の少なくとも半数は全ての症状が6ヶ月以内に消失する。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。

2) 臨床検査

通常、リウマトイド因子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。

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、更には尿道分泌物や膣分泌物のクラミジア*Chlamydia*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。

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。

X線所見としては、軟部組織腫脹または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/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、強直性脊椎炎と異なり、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。超音波や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。

d. 診断と鑑別診断

ReAの診断において重要なことは、病歴を十分に評価した上で、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上で臨床診断できる。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。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・除外した上で、ReAは臨床診断されるべきである。

e. 治療

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、腸炎に対する抗生剤治療は原則的に無効であり、エビデンスは存在しない。対照的に、クラミジアによるReAでは抗生剤治療は有益であるかもしれない。doxycycline、rifampin、azithromycinによる抗生剤併用療法群は17/27例（63%）に、placebo群は3/15例（20%）に関節症状の改善効果を示し、抗生剤併用群では22%が寛解に至ったのに対し、placebo群では0%であり、有効性が示唆された。クラミジア感染によるReAではピンポン感染を防ぐために、セックスパートナーにも抗生剤治療を行うことが重要である。

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、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）による疼痛管理が主となる。患者の多くは自然治癒することから、NSAIDsの2週間投与で充分であるかもしれない。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時や多関節炎を認める時にはステロイドの全身投与が行われる。軽症例に対してはプレドニゾロン(PSL)20mg/日、中等～重症例に対してはPSL40mg/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患者に対してスルファサラジン（SSZ）やメトトレキサート（MTX）などの疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）が用いられる。

3) 慢性関節炎の治療

慢性ReA患者を対象とした報告では、SSZ（62%）はplacebo（47%）に比し、有意な症状改善効果を示した。MTXはNSAIDs、ステロイド、SSZが不応である時にSSZの代用として使用されている。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SSZやMTX最大量を3～4ヶ月使用しても効果不十分の場合にはTNF阻害剤が考慮される。一方、IL-6阻害剤であるTocilizumabが有効であったReAも報告されている。ReA患者の関節ではTh17細胞が増加しており、IL-6やIL-1はTh17細胞の誘導に関与しており、Tocilizumabはこの点にも効果を発揮するかもしれない。

4) 予後

ReA患者のほとんどは6～12ヶ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する。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強直性脊椎炎や炎症性腸疾患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。

< 学会発表 >

Ogasawara M, Taniguchi Y, Karashima T, Yoshinaga Y, Inotani S, Nishikawa H, Kobayashi S, Kishimoto M, Terada Y: The characteristics, trend of frequency and outcome of reactive arthritis in Japanese patients with bladder cancer following intravesical BCG therapy. APLAR 2019. Apr 9-11, 2019 Brisbane, Australia.