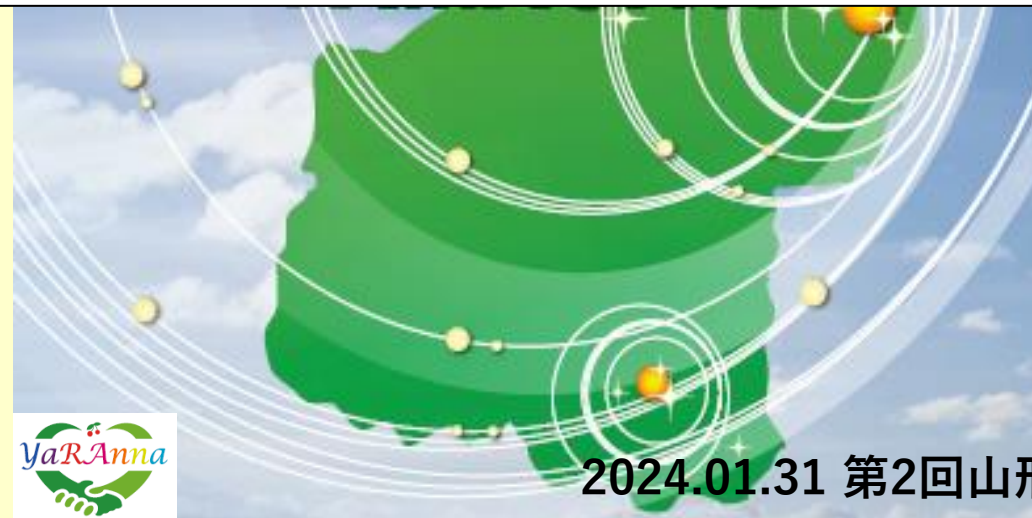




強直性脊椎炎の病態と診断、治療について

山形大学医学部附属病院 リハビリテーション部

高窪祐弥



2024.01.31 第2回山形大学難病診療連携センター研修会

本日の内容

1. 脊椎関節炎・強直性脊椎炎とは
2. 脊椎関節炎の基礎的な話題
3. 最新の脊椎関節炎治療
4. 他科連携の重要性





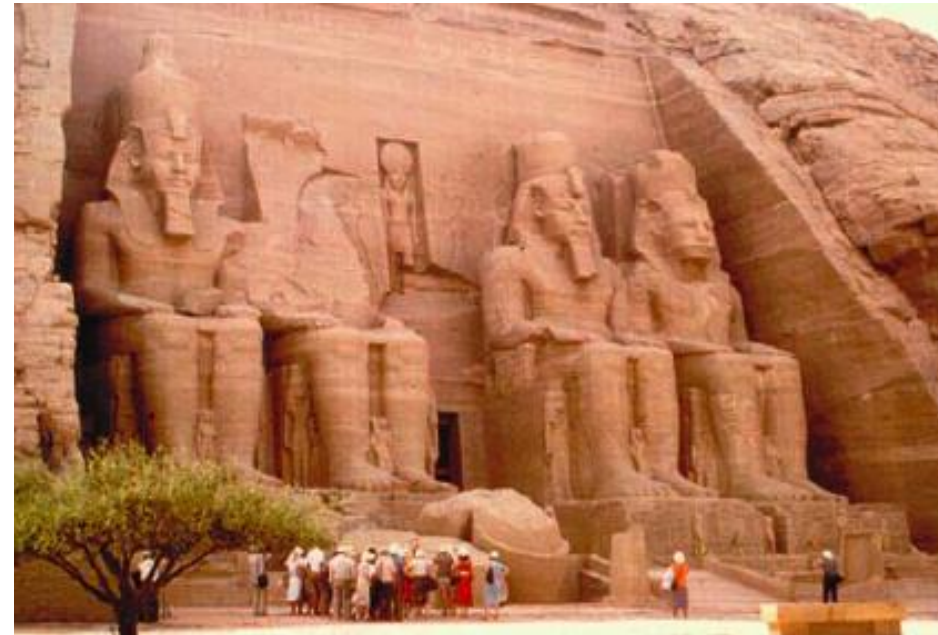
“ 脊椎関節炎 ” (Spondyloarthritis : “ SpA ”)

- 血清反応陰性脊椎関節症 (SNSA) から *SpA* へ -

ORIGINAL ARTICLE

Ernst Feldtkeller · Ernst-Martin Lemmel
Anthony S. Russell

Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt





“ 脊椎関節炎 ” (Spondyloarthritis : “ SpA ”)

さまざまな疾患から構成される疾患全体の総称

個々の疾患の診断名ではない



【症例】 **36歳 男性**

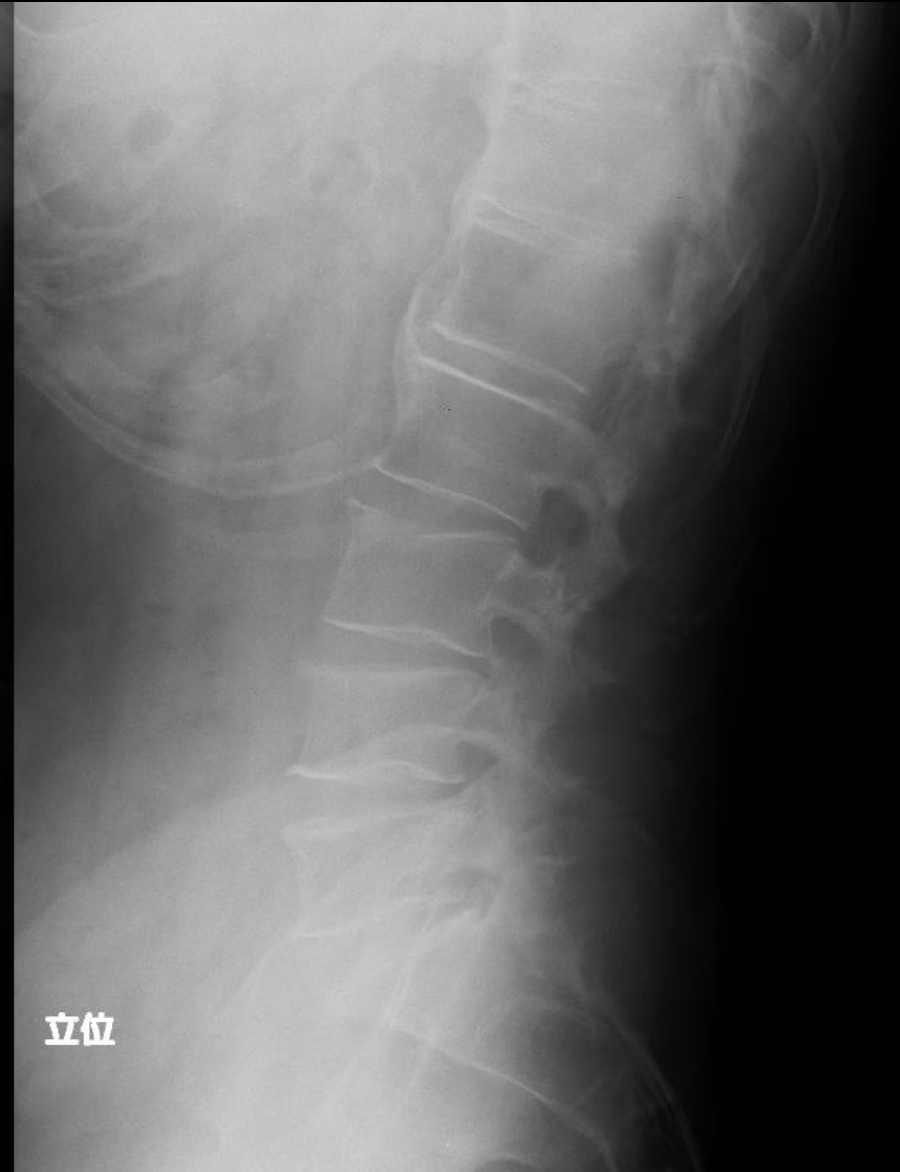
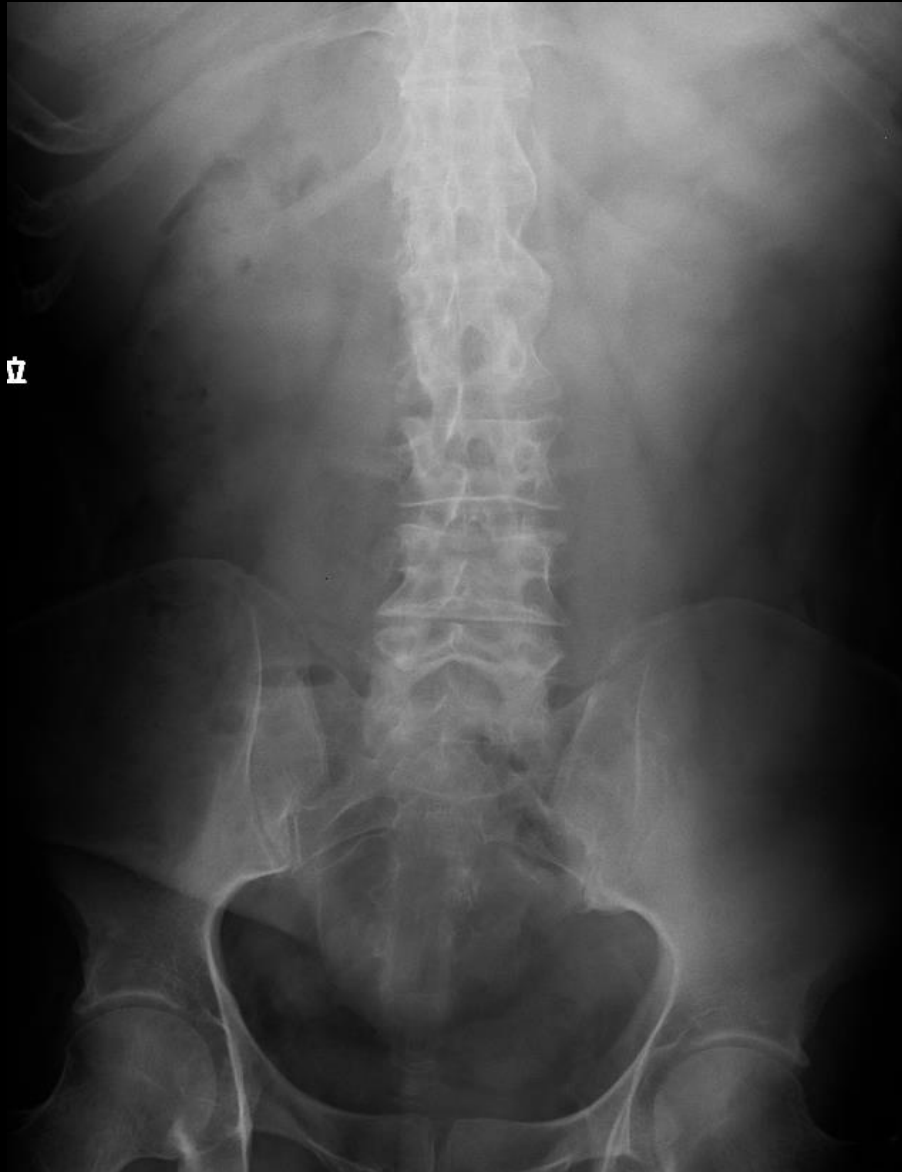
【主訴】 **腰痛**

【既往歴】 **X-10年 虫垂炎**
 X-5年 扁桃炎
 X-5年 外斜視

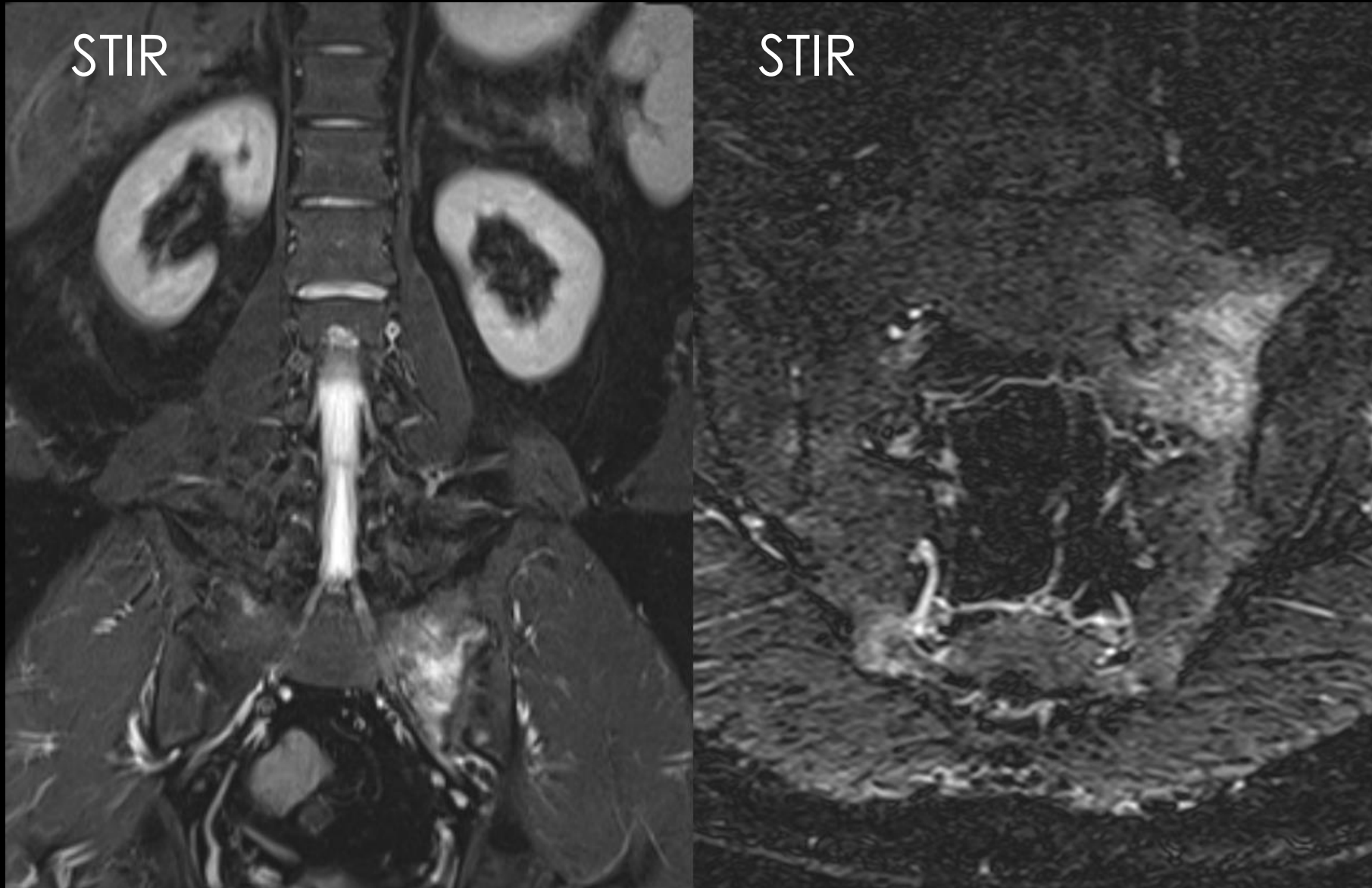
【家族歴】 **父親**

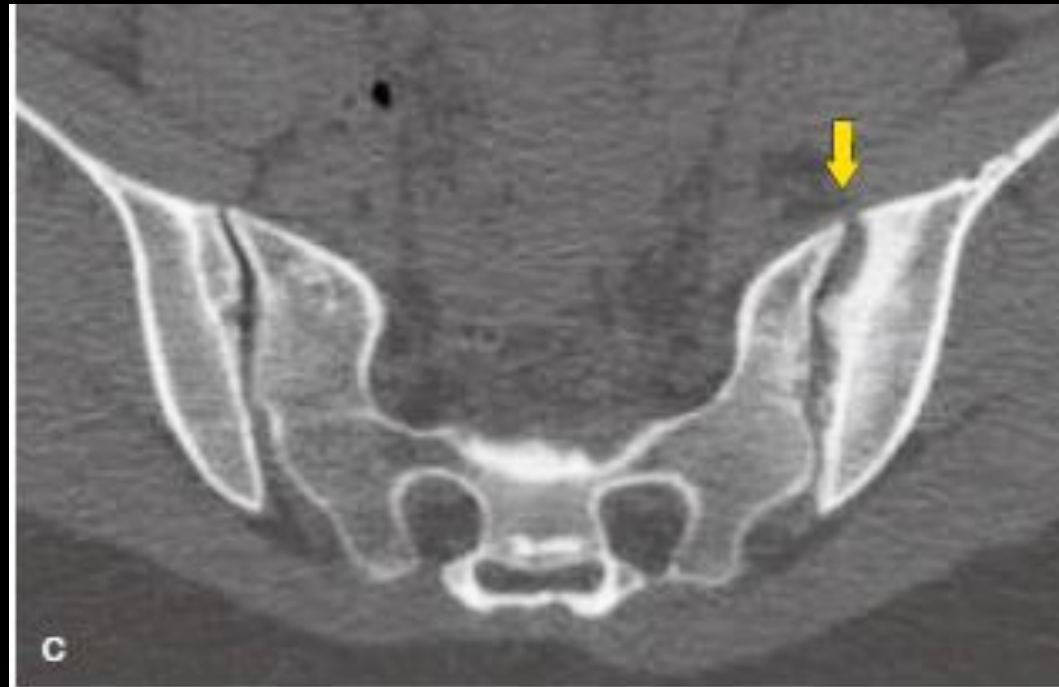
「背骨がつながっている(詳細不明)」

◆前医初診時 腰椎単純X線写真



◆前医初診時 腰椎単純MRI

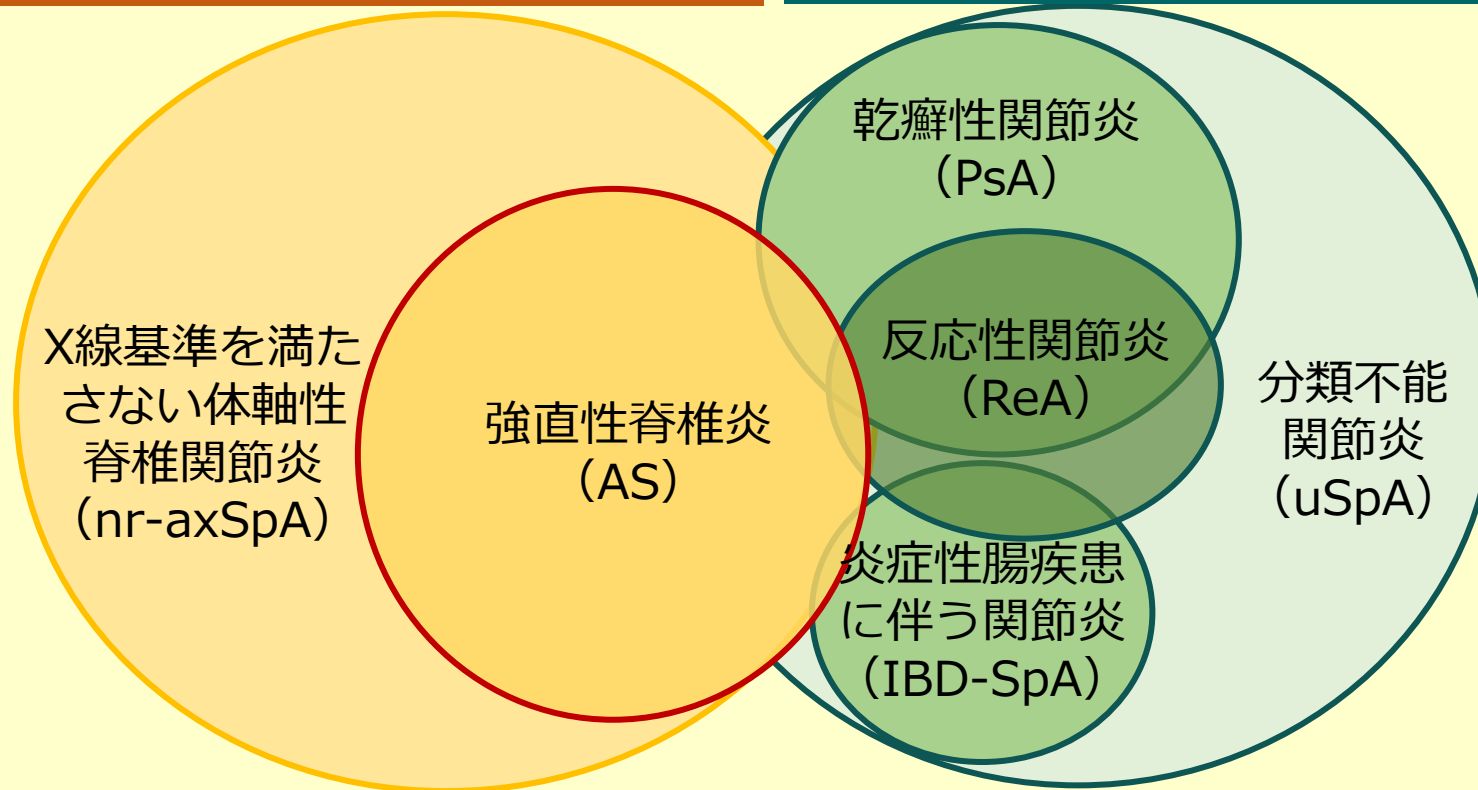




脊椎関節炎の疾患スペクトラム

体軸性脊椎関節炎 (axSpA)

末梢性脊椎関節炎 (pSpA)



SpA 共通の臨床的特徴

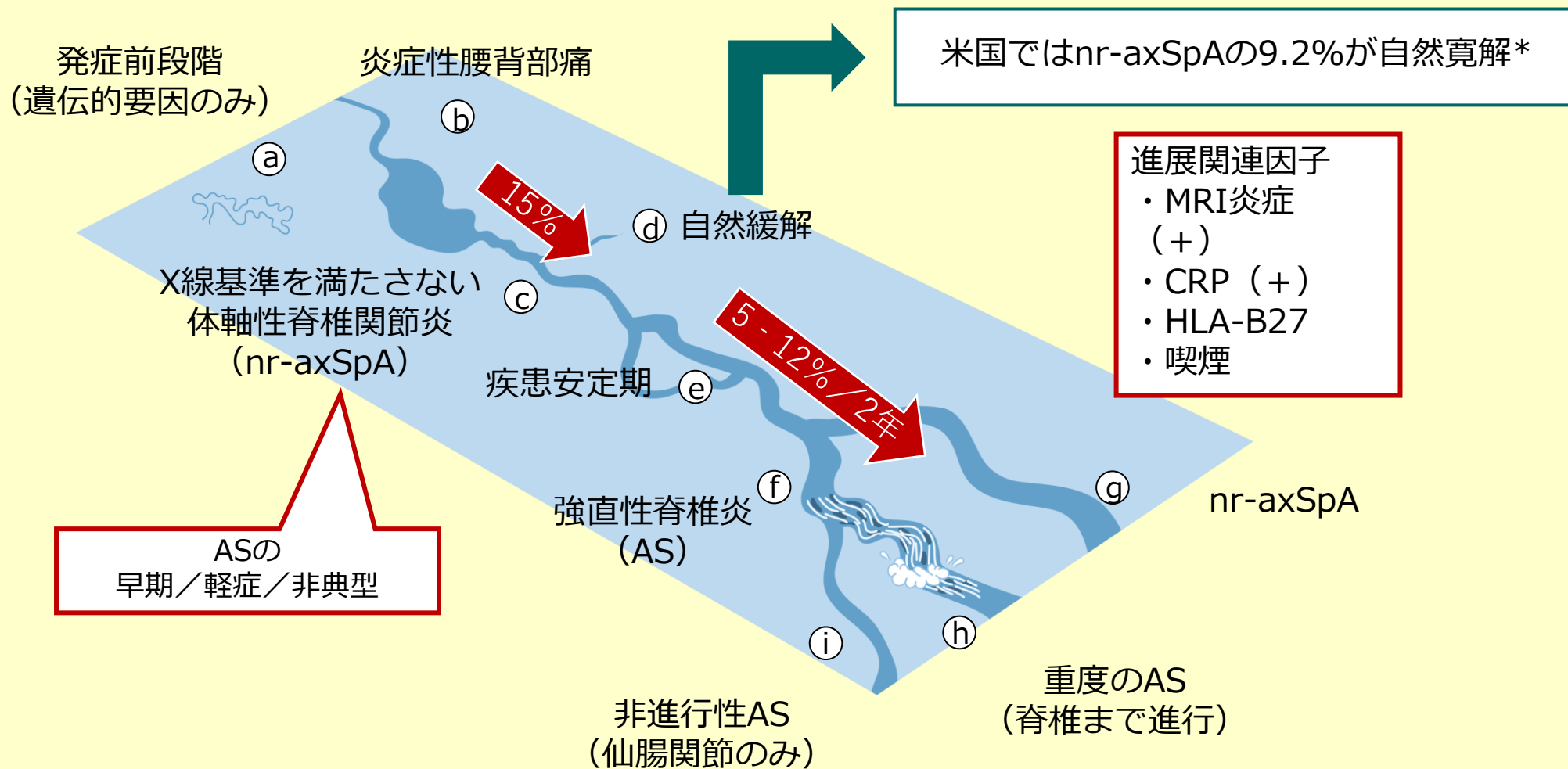
非対称性
末梢関節炎

付着部炎

炎症性背部痛

関節外病変

体軸性脊椎関節炎の自然史



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

Neha Garg et al, Reprinted from Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 28(5)

強直性脊椎炎 改訂ニューヨーク基準

1) 臨床基準

- a) 運動で改善し、安静で改善しない、3か月以上持続する腰痛
- b) 前屈方向、側屈方向の両方における腰椎可動域制限
- c) 年齢、性別によって補正した正常値と比較した胸郭拡張制限

2) X線基準

両側のgrade2以上の仙腸関節炎、あるいは片側のgrade3～4の仙腸関節炎

- (1) 確実例：X線基準と1項目以上の臨床基準を満たす場合
- (2) 疑い例：X線基準を満たさないが臨床基準3項目を満たす場合
X線基準を満たすが臨床基準が1つもみられない場合

体軸性脊椎関節炎のASAS分類基準

3 か月以上持続する背部痛があり、かつ発症年齢 4 5 歳未満の患者

画像所見による仙腸関節炎
+
1 つ以上のSpA臨床徴候

または

HLA-B27保有
+
2 つ以上のSpA臨床徴候

仙腸関節炎の画像所見

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

SpAの臨床徴候

- 炎症性背部痛
- 関節炎
- 踵の付着部炎
- ぶどう膜炎
- 指趾炎
- 乾癬
- クローン病/大腸炎
- NSAID s が著効する
- 家族歴にSpAが存在する
- HLA-B27保有
- CRPの上昇

強直性脊椎炎 改訂ニューヨーク基準

1) 臨床基準

- a) 運動で改善し、安静で改善しない、3か月以上持続する腰痛
- b) 前屈方向、側屈方向の両方における腰椎可動域制限
- c) 年齢、性別によって補正した正常値と比較した胸郭拡張制限

2) X線基準

両側のgrade2以上の仙腸関節炎、あるいは片側のgrade3～4の仙腸関節炎

- (1) 確実例：X線基準と1項目以上の臨床基準を満たす場合
- (2) 疑い例：X線基準を満たさないが臨床基準3項目を満たす場合
X線基準を満たすが臨床基準が1つもみられない場合

脊椎関節炎の鑑別疾患

- ・ 化膿性疾患
- ・ 関節リウマチ
- ・ SAPHO症候群
- ・ 硬化性腸骨骨炎
- ・ 変形性仙腸関節症
- ・ リウマチ性多発筋痛症
- ・ びまん性特発性骨増殖症
- ・ 変形性脊椎症
- ・ 悪性腫瘍

分類基準の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

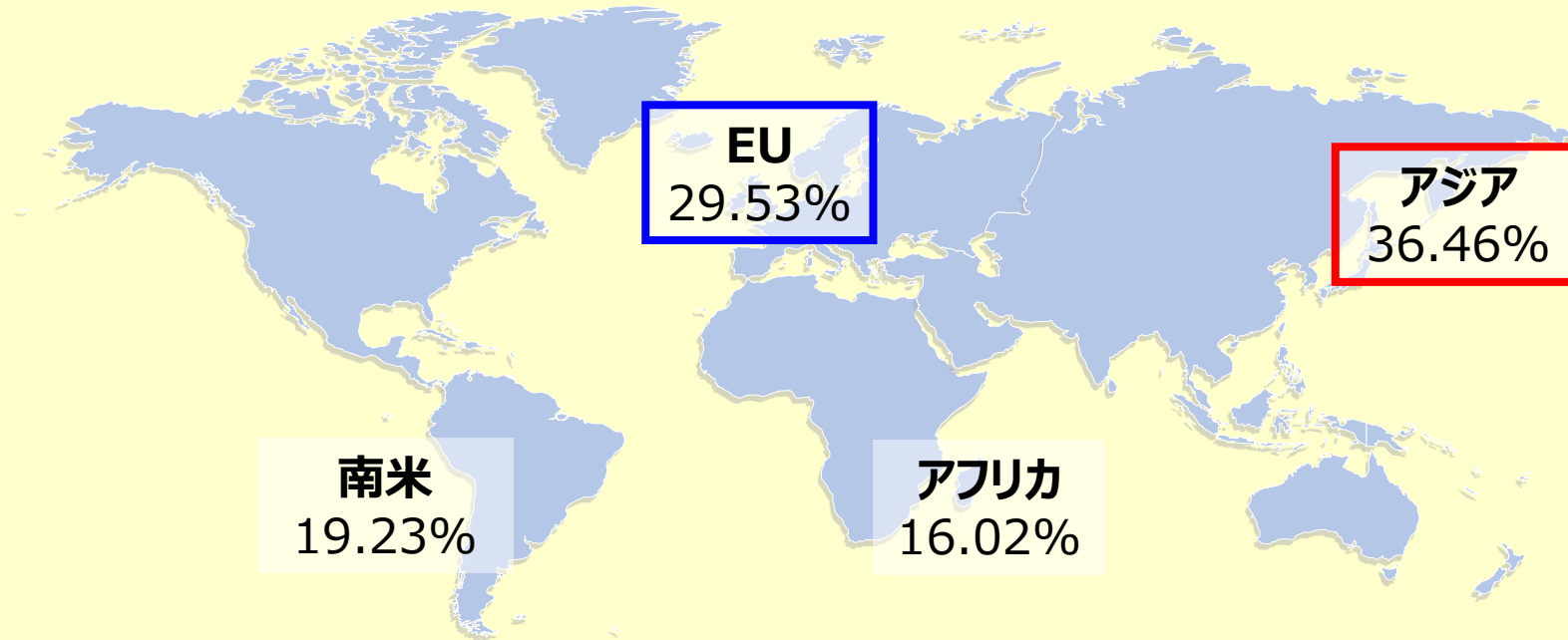
経験豊富な臨床医が総合的に診断することが重要

van der Linden S, et al. AR 1984 ;27: 361-368

Ikeda N, et al. Tissue Antigens. 2015 Apr;85(4):252-259

van der Heijde D, et al. Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):978-991

炎症性腰背部痛患者におけるnr-axSpAの有病率¹



疫学が十分に確立されていない要因¹⁻⁵

- | | | |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">・ バイオマーカーの欠如・ MRIの入手可能性 | <ul style="list-style-type: none">・ 進行が遅い・ 診断の遅れ | <ul style="list-style-type: none">・ 誤診・ 基準・ 疾患の不均一性 |
|--|---|---|

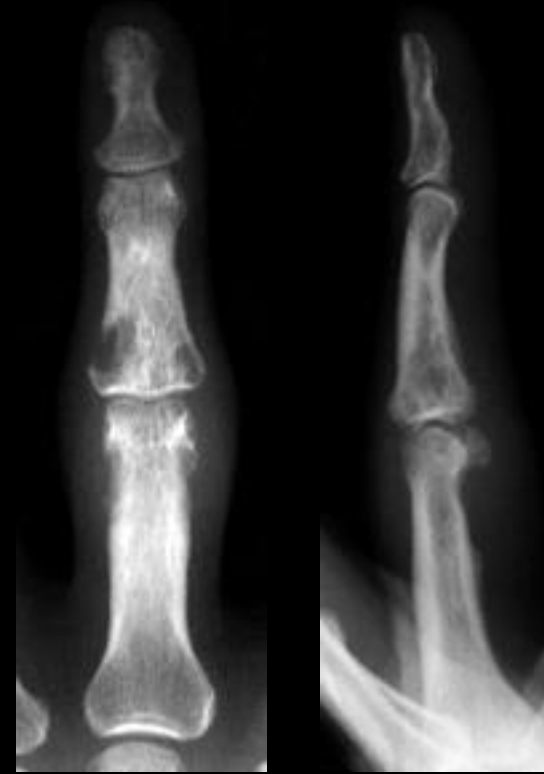
1. Burgos-Varga R, et al. Arthritis Res The. 2016;18(1):132; 2. Poddubnyy D, et al. Annals Rheum Dis. 2017;76(Suppl 2):921; 3. Feldtkeller E, et al. Rheumatol Int 1981;32(1):61e6; 4. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. 2016;75(5):791-4; 5. Malaviya AN, et al. Int J Rheumatol. 2017;2017:1824794.



乾癬 (Psoriasis)

尋常性乾癬に伴う骨関節症





潰瘍性大腸炎 (UC)



潰瘍性大腸炎

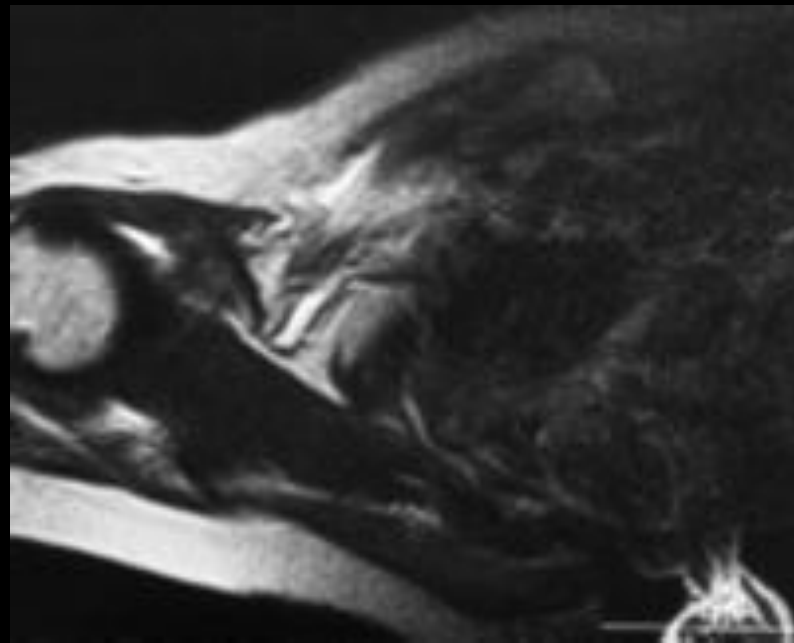
+ 尋常性乾癬

28歳 女性

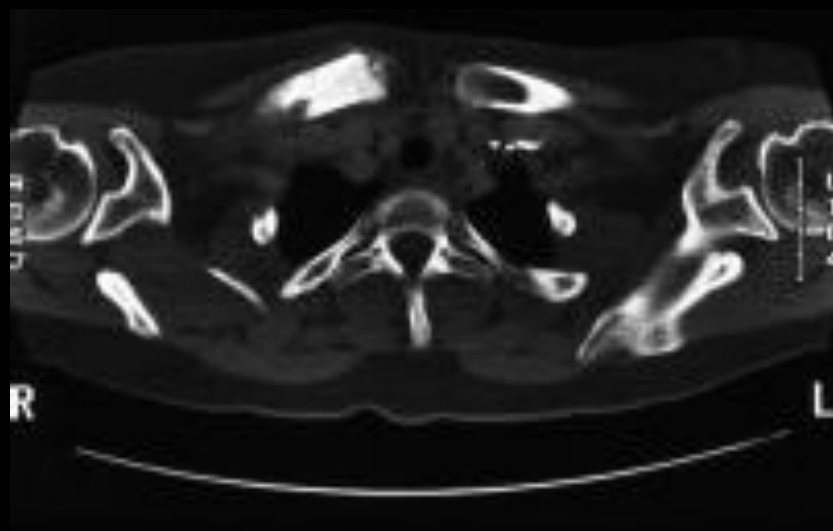
歯科矯正中、顎骨骨切り後感染症の既往

Infected related arthritis





SAPHO 症候群





掌蹠膿疱症性骨關節
(PAO)

各疾患における疾患活動性の指標と治療目標、臨床所見の比較

	乾癬性関節炎	強直性脊椎炎	関節リウマチ
疾患活動性の指標	ACRコアセット ¹⁾ PASDAS ^{2, 3)} DAPSA ^{4, 5)}	BASDAI ⁶⁾ ASDAS ⁷⁾	DAS 28 ⁸⁾ SDAI ⁹⁾ CDAI ⁹⁾
治療目標	最小疾患活動性 (MDA) 低疾患活動性 (LDA) ¹⁰⁾	BASDAI <4 ASDAS <2.1	寛解 (Remission) または低疾患活動性 (LDA) ¹¹⁾
臨床所見 ¹²⁾	好発末梢関節部位	DIP関節	股関節
	仙腸関節	非対称性	対称性
	脊椎関節	頸椎・腰椎など、 非対称性	腰椎から上行性、 対称性
	付着部炎	末梢と体軸	体軸中心
	皮膚病変など	乾癬、爪病変	乾癬、壊疽性膿皮症
			手・PIP・MCP・MTP 関節
			なし
			環軸関節
			まれ
			リウマトイド結節

1)Felson DT, et al.: Arthritis Rheum. 1995; 38 (6) : 727-735. 2)Helliwell PS, et al.: Ann Rheum Dis. 2013; 72 (6) : 986-991. 3)Helliwell PS, et al.: Ann Rheum Dis. 2018; 77 (3) : 467-468. 4)Schoels M, et al.: Ann Rheum Dis. 2010; 69 (8) : 1441-1447. 5)Kerschbaumer A, et al.: Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018; 32 (3) : 401-414. 6)Garrett S, et al.: J Rheumatol. 1994; 21 (12) : 2286-2291. 7)Lukas C, et al.: Ann Rheum Dis. 2009; 68 (1) : 18-24. 8)Prevoo ML, et al.: Arthritis Rheum. 1995; 38 (1) : 44-48. 9)Aletha D, Smolen J.: Clin Exp Rheumatol. 2005; 23(5 Suppl 39): S100-108. 10)日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・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, 編: 脊椎関節炎診療の手引き2020, p84, 東京, 2020, 診断と治療社. 11)Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 631-637. 12)日本脊椎関節炎学会, 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の疫学調査・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, 編: 脊椎関節炎診療の手引き2020, p78, 東京, 2020, 診断と治療社.より抜粋作成

変形性関節症と体軸性脊椎関節炎の鑑別ポイント

類似点 ● 頚椎・腰椎の症状および所見

鑑別ポイント

	変形性関節症	脊椎関節炎
好発年齢	中高年	若年（体軸性） 壮年（乾癬性関節炎）
臨床症状/所見	皮膚病変なし 付着部炎なし 仙腸関節炎なし 好発末梢関節部位：DIP, PIP, 膝関節 第1 CMC関節や第1 MTP関節病変	指趾炎、踵の付着部炎 乾癬（乾癬性関節炎の場合） 仙腸関節炎
検査所見	HLA-B27との関連なし	HLA-B27との関連あり
画像所見	骨びらのgull-wing（カモメ様）サイン 辺縁部骨棘あり <u>脊椎の椎間板高が狭小化</u>	ずんぐりした靱帯骨棘形成（乾癬性関節炎の場合） 上下方向の靱帯骨棘形成（強直性脊椎炎の場合） <u>椎間板高は保たれる</u> 仙腸関節炎の所見あり

DIP: distal interphalangeal, PIP: proximal interphalangeal, CMC: carpometacarpal, MTP: metatarsophalangeal

脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P30, P70, P78を参考に作成

びまん性特発性骨増殖症と体軸性脊椎関節炎の鑑別ポイント

類似点¹⁾、³⁾ ● 腱・靱帯付着部の骨化

鑑別ポイント¹⁾、²⁾、³⁾、⁴⁾

	びまん性特発性骨増殖症	脊椎関節炎
好発年齢	<u>50歳以上（加齢とともに増加）</u>	若年～壮年
臨床症状/所見	<u>無症状のことが多い</u>	炎症性腰背部痛（IBP）、仙腸関節炎 指趾炎、踵の付着部炎 ぶどう膜炎、炎症性腸疾患
検査所見	特異的なものなし	CRP上昇 HLA-B27と関連あり
画像所見	なだらかな起伏のある前縦靱帯の骨化 <u>仙腸関節所見なし</u>	靱帯骨棘の形成 仙腸関節の骨びらん、骨硬化、骨性強直

1) 岡田英次朗ほか：関節外科. 2020；39（4）：432-439.

2) 森 幹士ほか：日本臨牀. 2020；78（8）1385-1389.

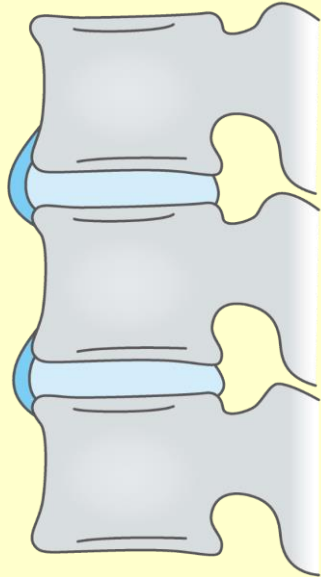
3) 脊椎関節炎診療の手引き2020, 診断と治療社, P30

4) Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2006;65:1251-2

脊椎関節炎および類似疾患のX線画像の特徴

靱帯棘

強直性脊椎炎

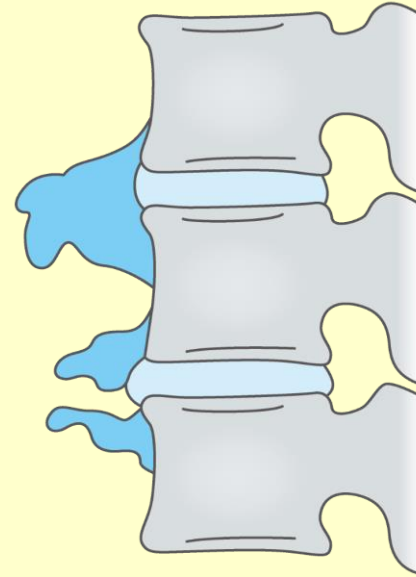


細く均一・上下方向性あり

marginal

骨増殖症

びまん性特発性骨増殖症



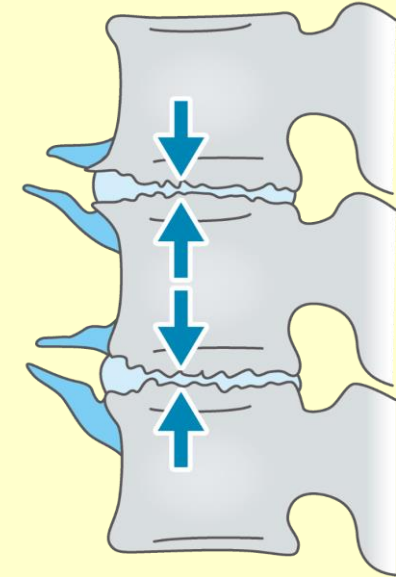
太さ・方向性は、まちまち

Non-marginal

Chunky shape
(ずんぐりした形状)

骨棘

変形性脊椎症



椎間の狭小化（不均一）

marginal

4つ以上連続椎体
椎間関節・仙腸関節は正常

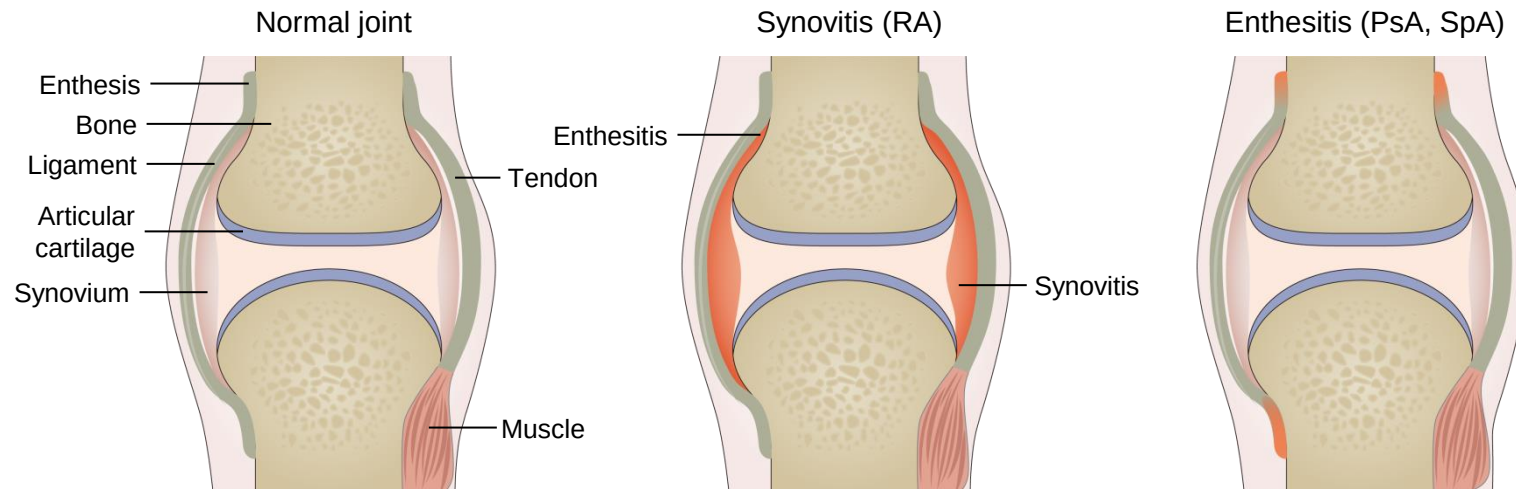
本日の内容

1. 脊椎関節炎とは・強直性脊椎炎とは
2. 脊椎関節炎の基礎的な話題
3. 最新の脊椎関節炎治療
4. 他科連携の重要性

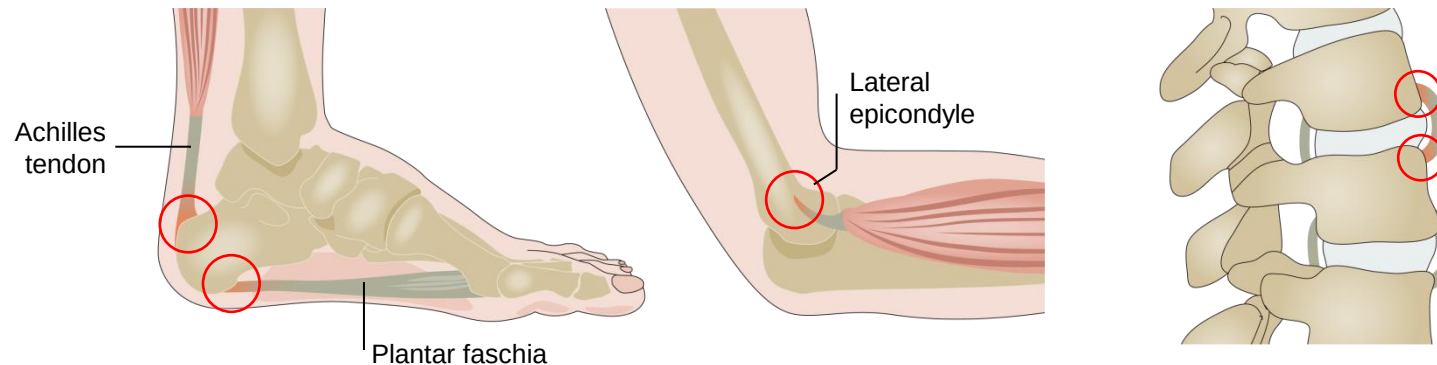


Enthesitis (付着部炎) versus synovitis (滑膜炎)

a Synovial and enthesal structures in the joints

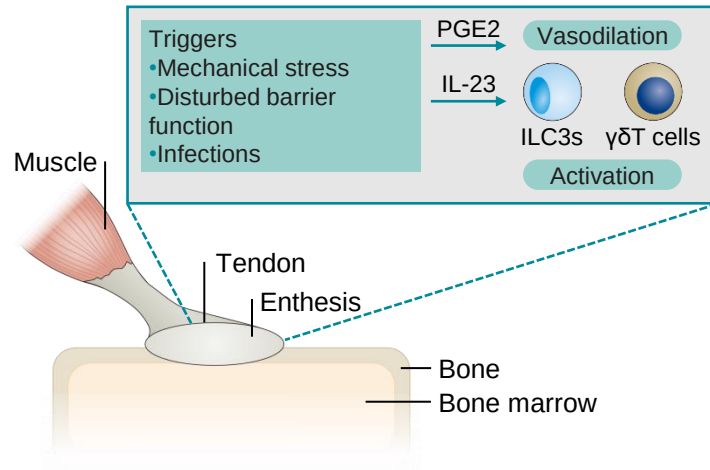


b Enteses distant from joints

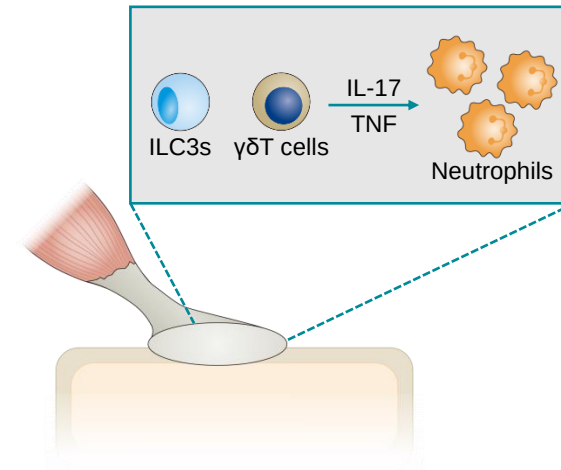


付着部炎の発生メカニズム

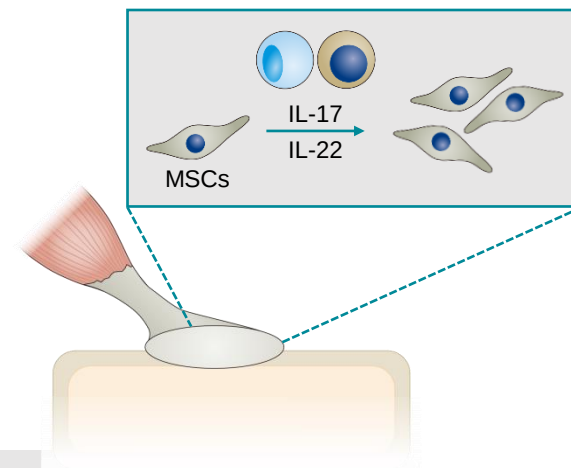
a Mechanosensation and immune activation



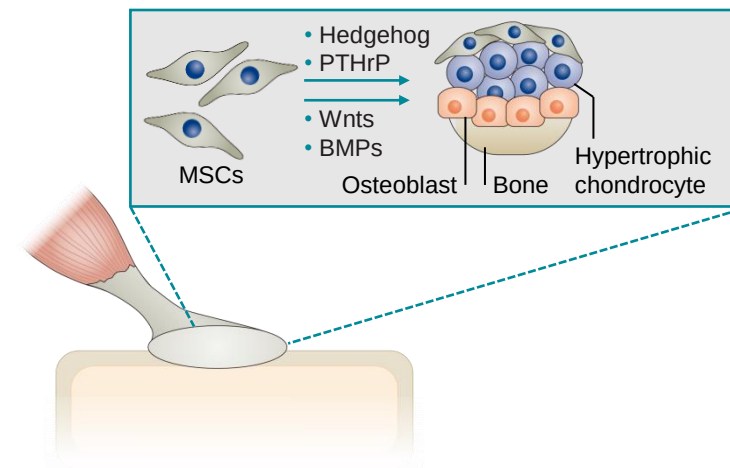
b Innate inflammatory response



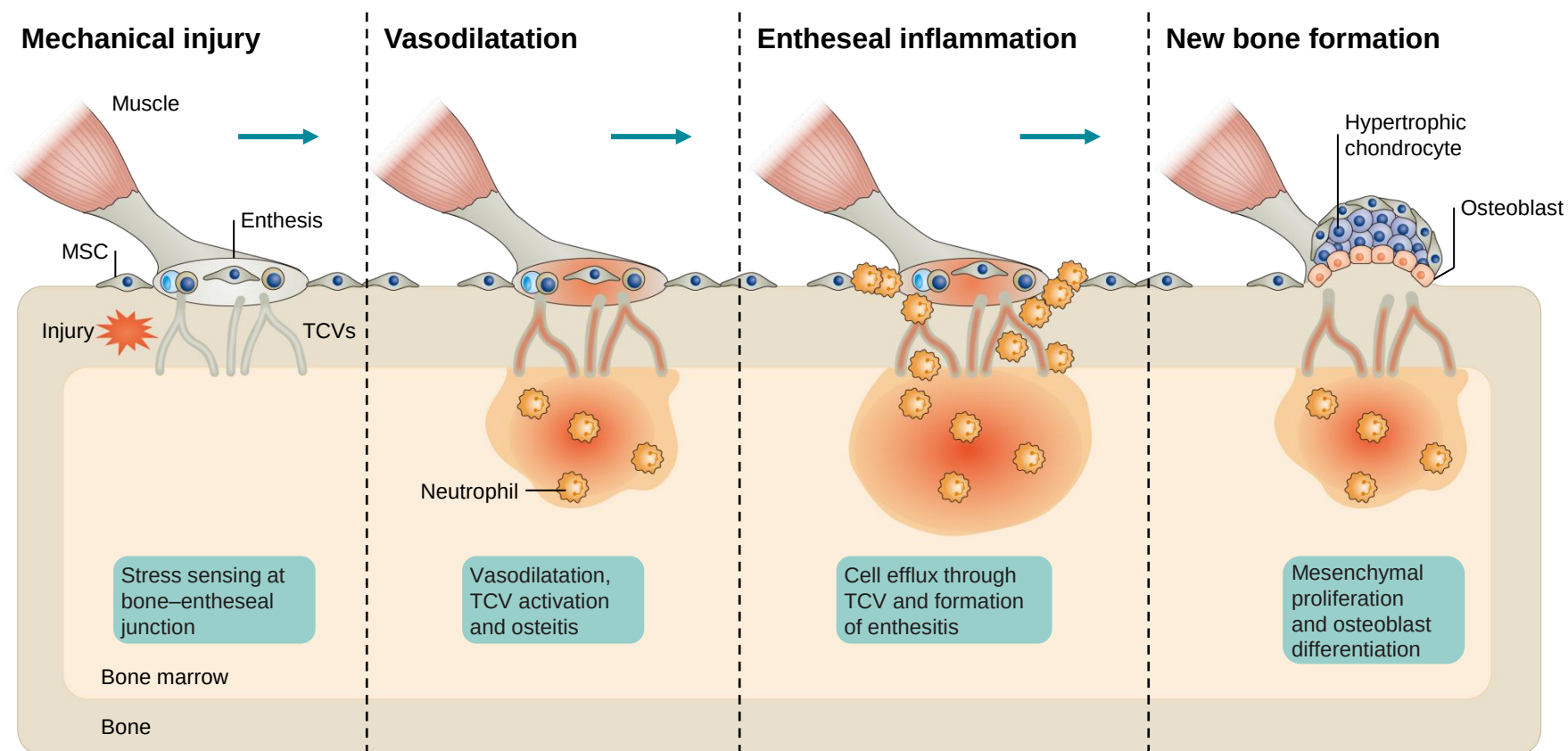
c Mesenchymal proliferation



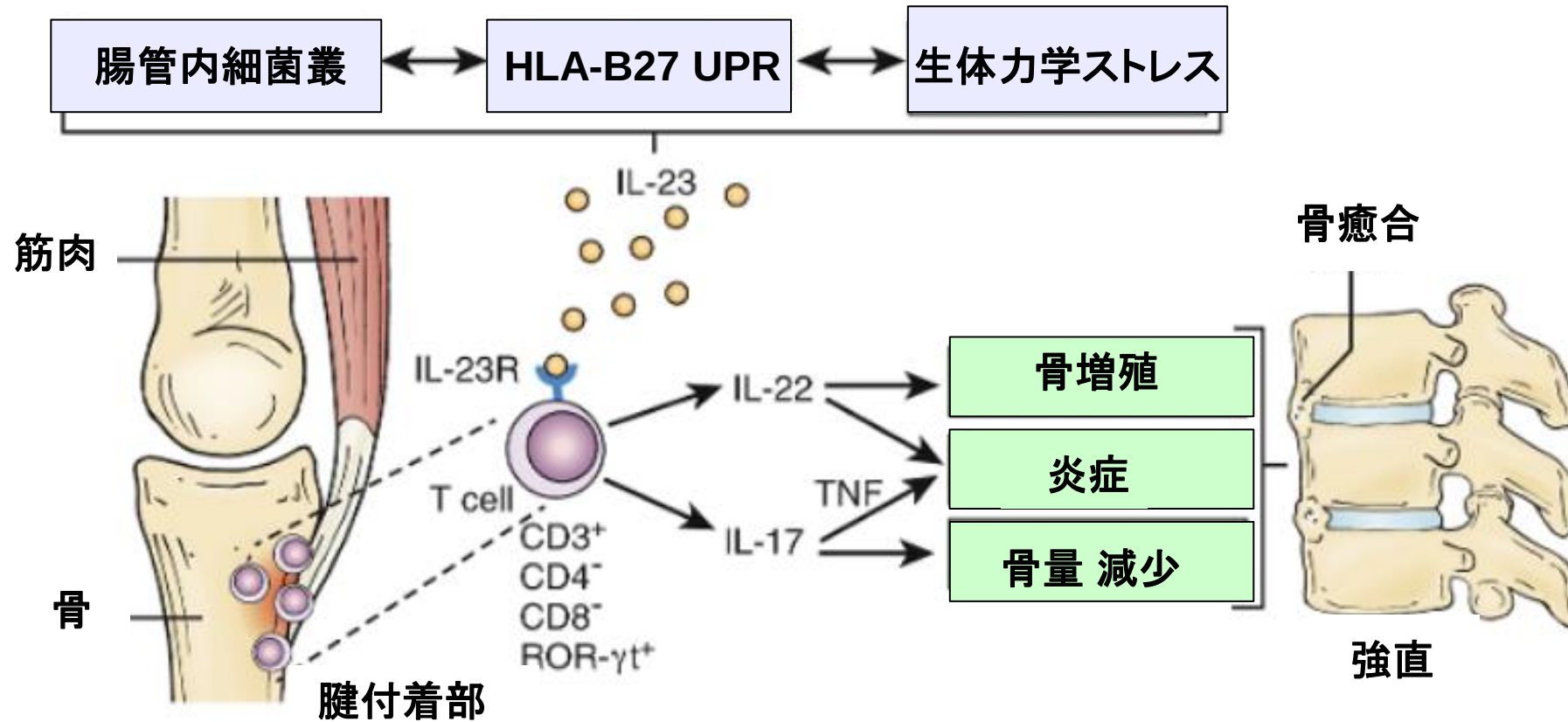
d New bone formation



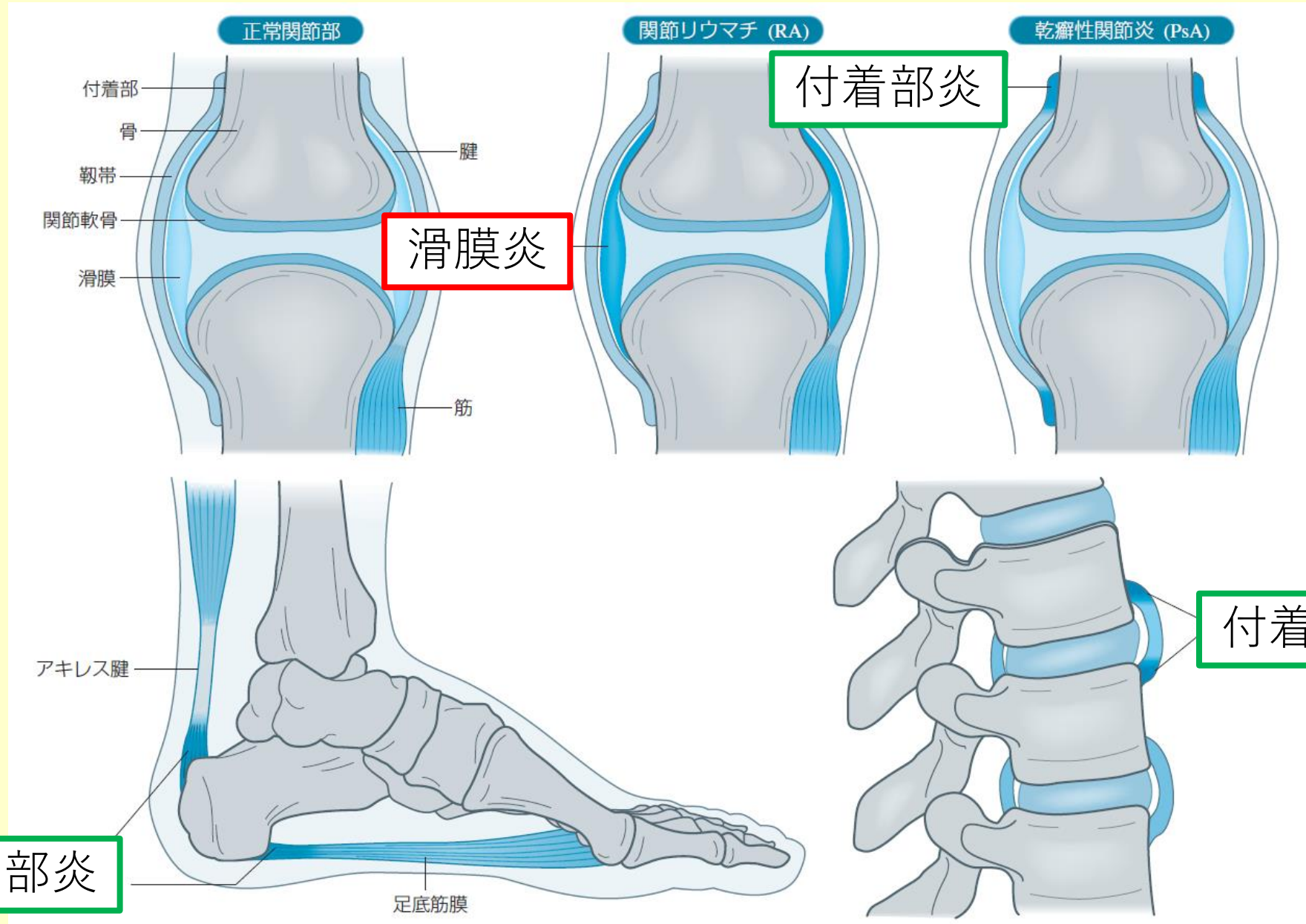
付着部炎の解剖学的微小変化



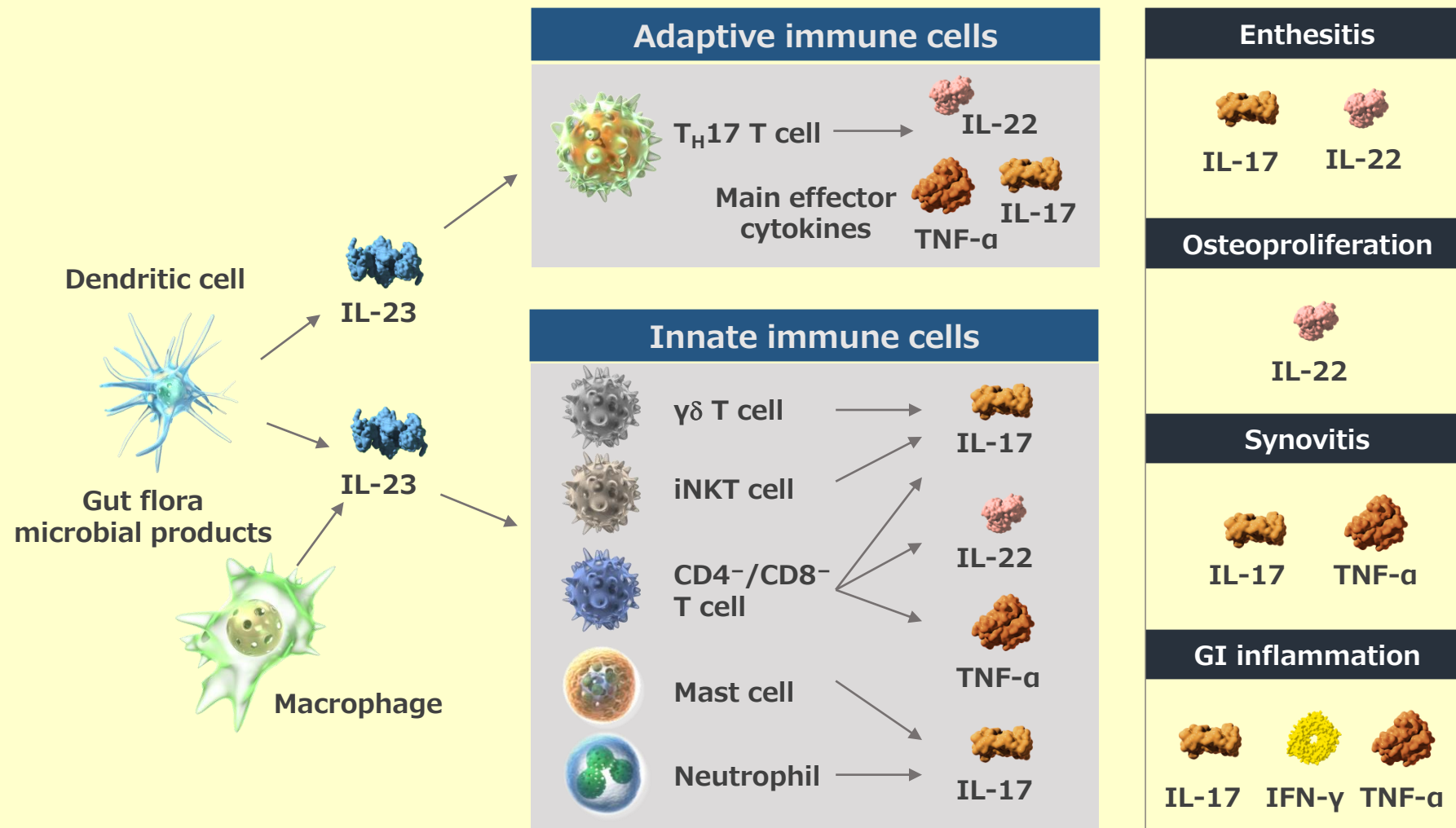
IL-23 誘導性付着部局在 T 細胞による脊椎関節炎病態の形成



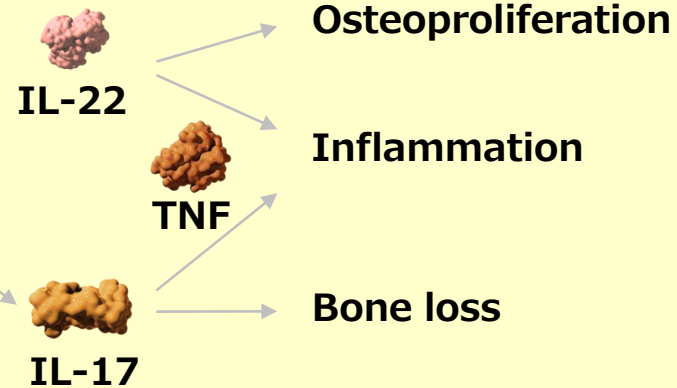
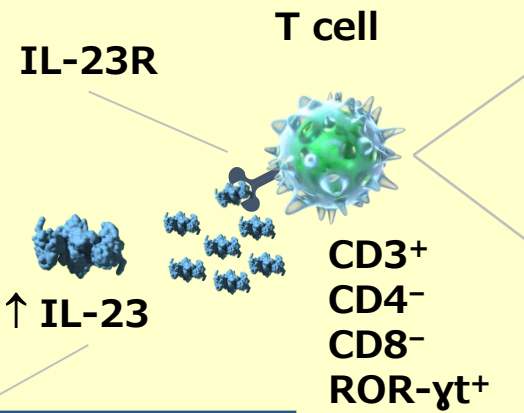
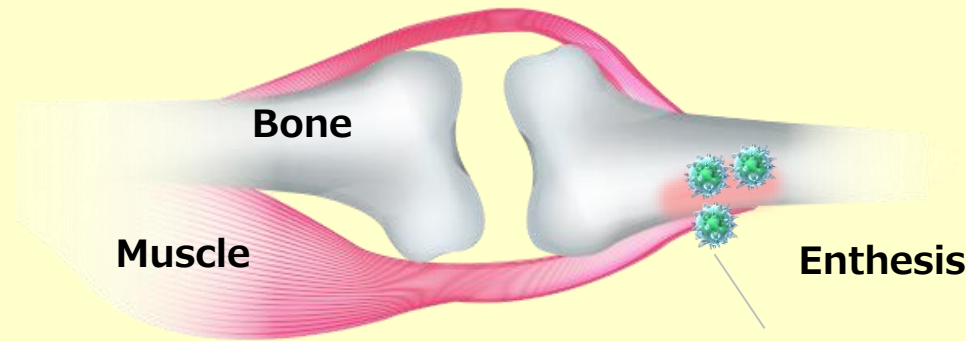
付着部炎と滑膜炎の違い



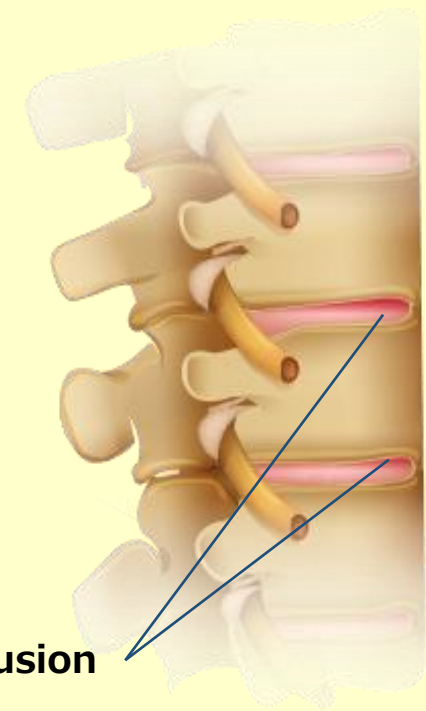
AS発症の関わる自然免疫、獲得免疫における IL-17, TNF- α , and IL-22産生



SpAモデルマウスにおける 付着部炎



Ankylosis



Factors

- Gut microbiome
- HLA-B27 UPR
- Biomechanical stress
- IL-36

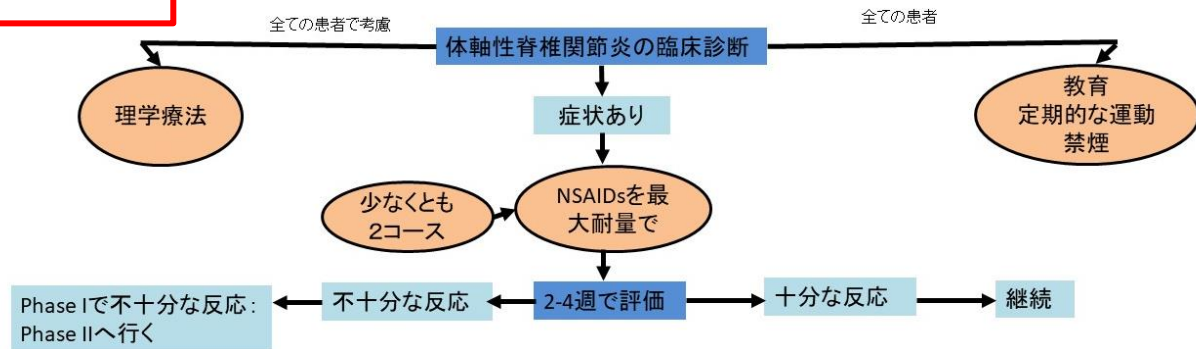
本日の内容

1. 脊椎関節炎とは・強直性脊椎炎とは
2. 脊椎関節炎の基礎的な話題
3. 最新の脊椎関節炎治療
4. 他科連携の重要性

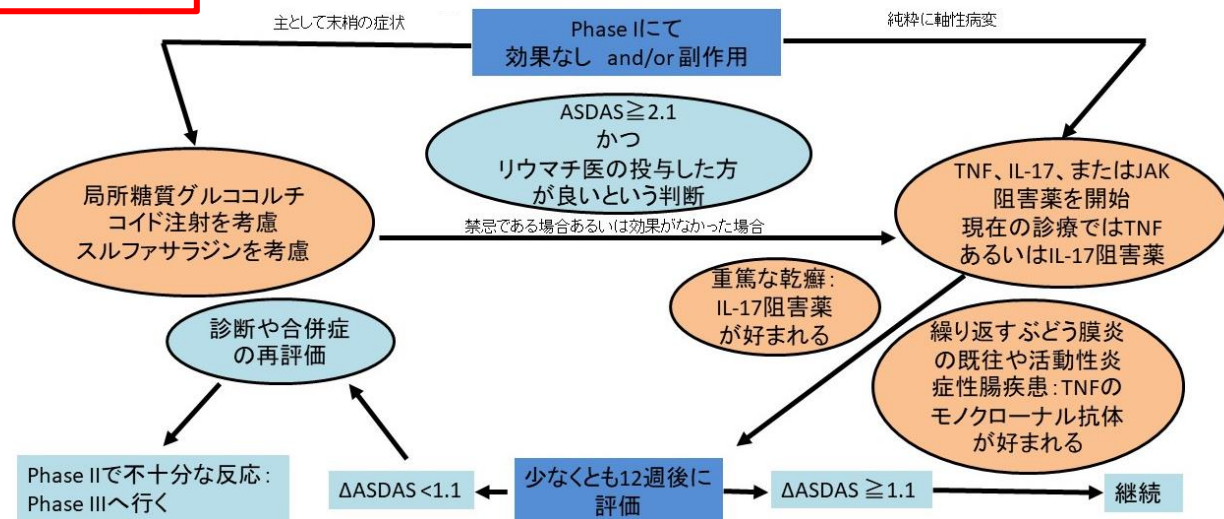


EULAR 2022 体軸性脊椎関節炎治療推奨アルゴリズム

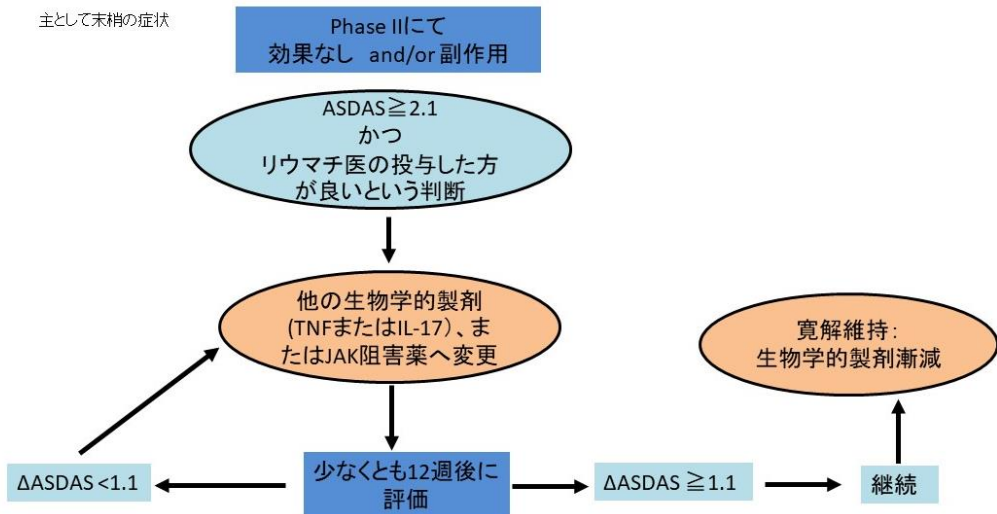
Phase 1



Phase 2

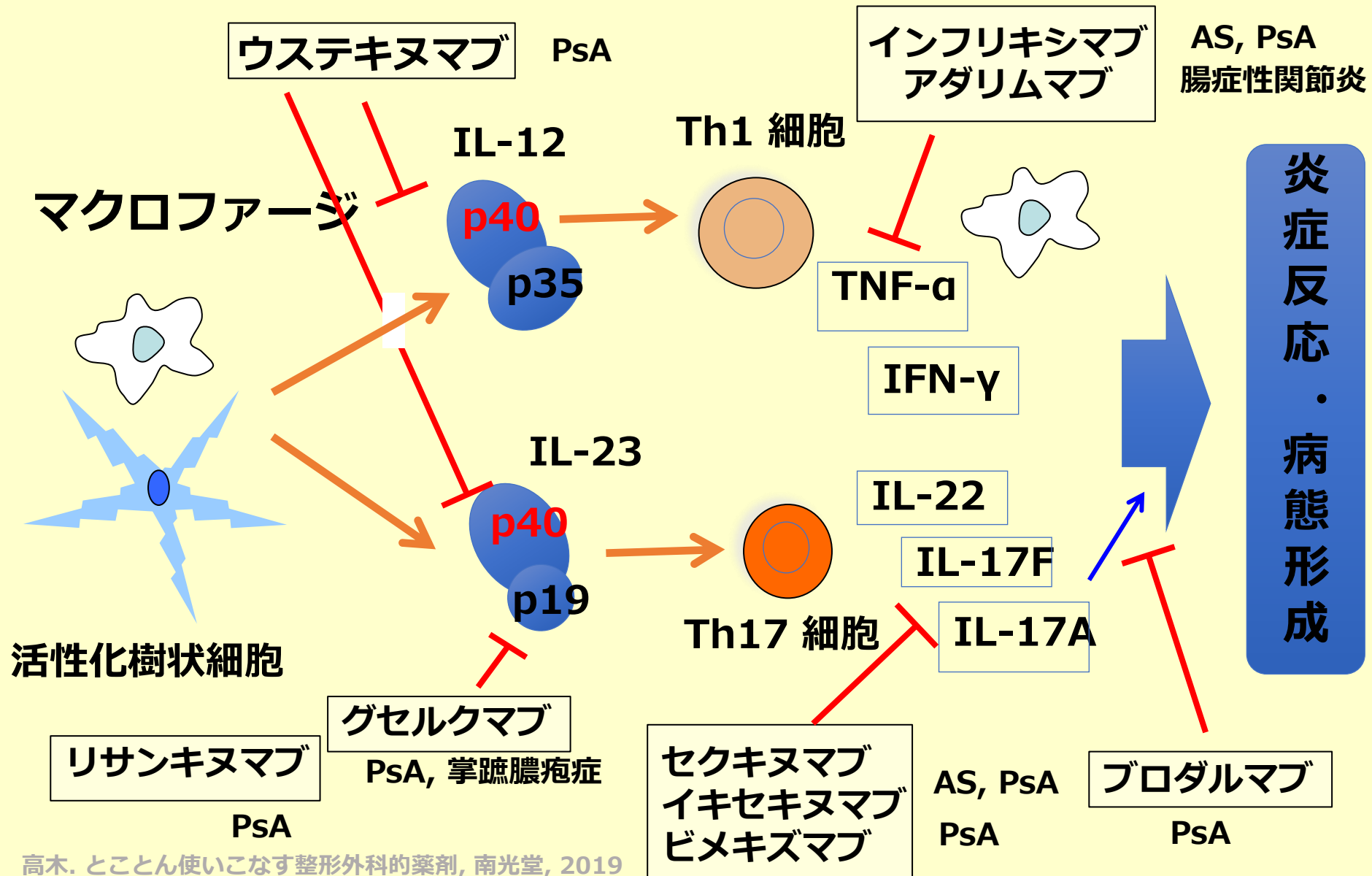


Phase 3



IL-23 / IL-17 IL-12 / Th1 経路に対する治療標的

ビメキズマブ



当科の SpA と PAO に対する BIO 使用例

BIO 投与例	32 例	(女 21, 男 11)
SpA の内訳	AS 12 例、 PsA 11、 nx-SpA 7、 PAO 2	
BIO の内訳	ADA 21 例、 SEC 5、 IFX 3、 CZP 1、 IXE 1、 GUS 1	

症例 70歳 (AS発症 24歳、導入時 64歳) 男性 HLA B27+

2015 (64歳)

SASP 1000mg + ジクロフェナック



CRP 1.3
BASDAI 7.2

2020 (69歳)

ADA 40mg/2W + SASP 1000mg



CRP 0.3
BAS-DAI 3.2

本日の内容

1. 脊椎関節炎とは・強直性脊椎炎とは
2. 脊椎関節炎の基礎的な話題
3. 最新の脊椎関節炎治療
4. 他科連携の重要性

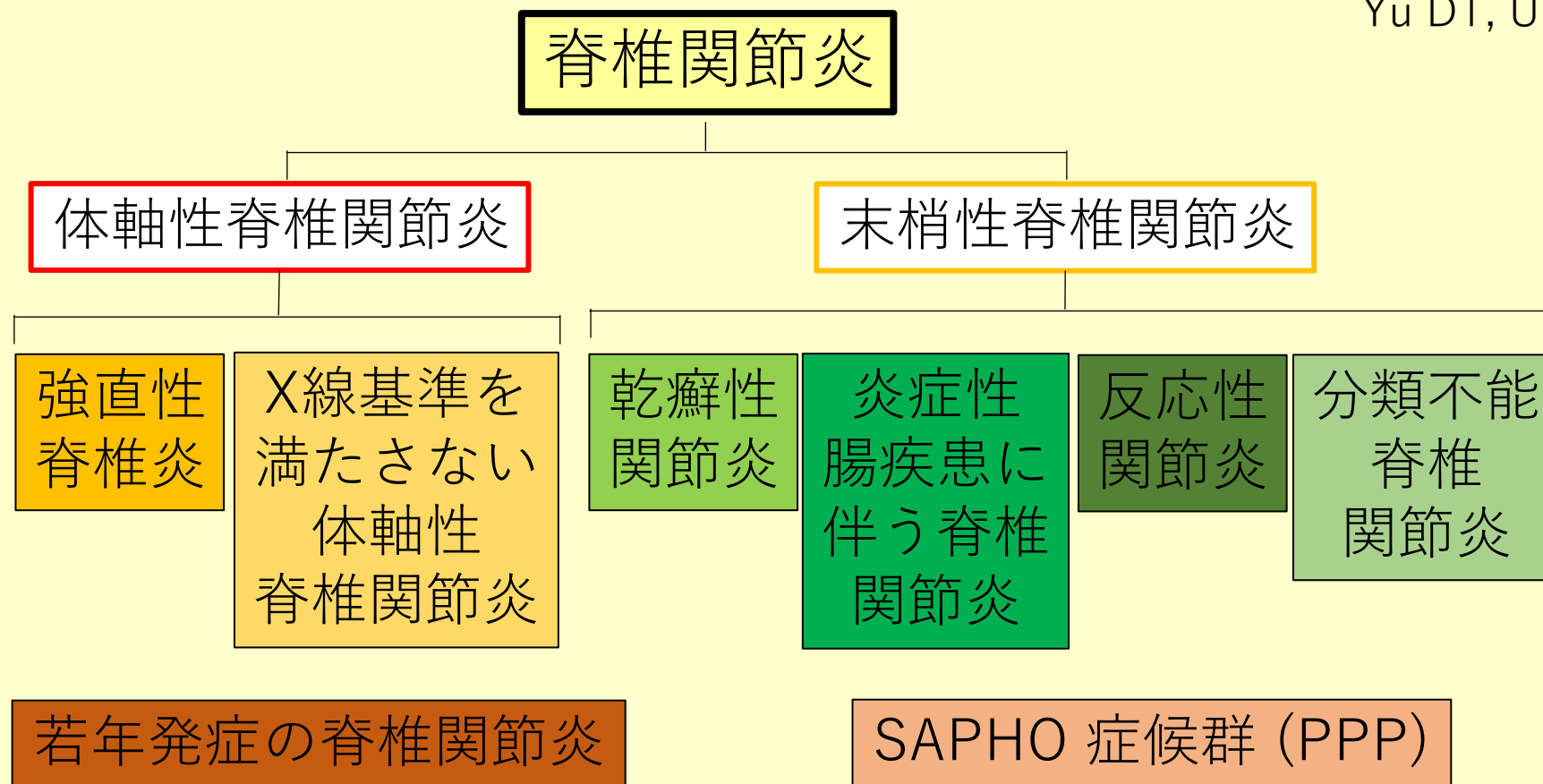


SpA (spondyloarthritis、脊椎関節炎)

- ・ SpA (spondyloarthritis、脊椎関節炎)

さまざまな疾患から構成される疾患全体の総称 –umbrella disease–

Yu DT, UpToDate, 2018



- ・ SpA有病率 日本 0.0095% (北欧 1.61%)

冨田ら, 日本臨床, 2019
Stolwijk C, Arthr Care Res, 2016

- ・ 厚生労働省研究班大規模多施設研究

推定有病率 0.0029%

松原ら, 研究班報告書, 2017

- ・ 45歳未満にほとんど発症

Hukuda S, J Rheumatol, 2001
藤田ら, 日本脊椎関節炎誌, 2010

わが国の平均発症年齢 男 30歳、女 39歳

- ・ ASの診断 10年前 発症から8-10年後

Barnett R, Rheumatol, 2020

現在 6年以内まで短縮

当科のSpA 診断時平均年齢 40.7歳 (17-68)

BIO導入までの期間 平均 7.4年 (1-42)

早期診断・早期治療の重要性

SpA治療の今後

骨変化に対する効果

- ・ csDMARDsの長期投与によって骨変化は抑制されない

McGonagle D, Curr Rheumatol Rep, 2002

- ・ 抗TNF剤の4年以上の使用で骨変化が抑制される可能性が報告

Pedersen SJ, Scan J Rheumatol, 2018

Park JW, Arthritis Rheumatol, 2019

- ・ 適応のある BIO + JAK

国内未承認

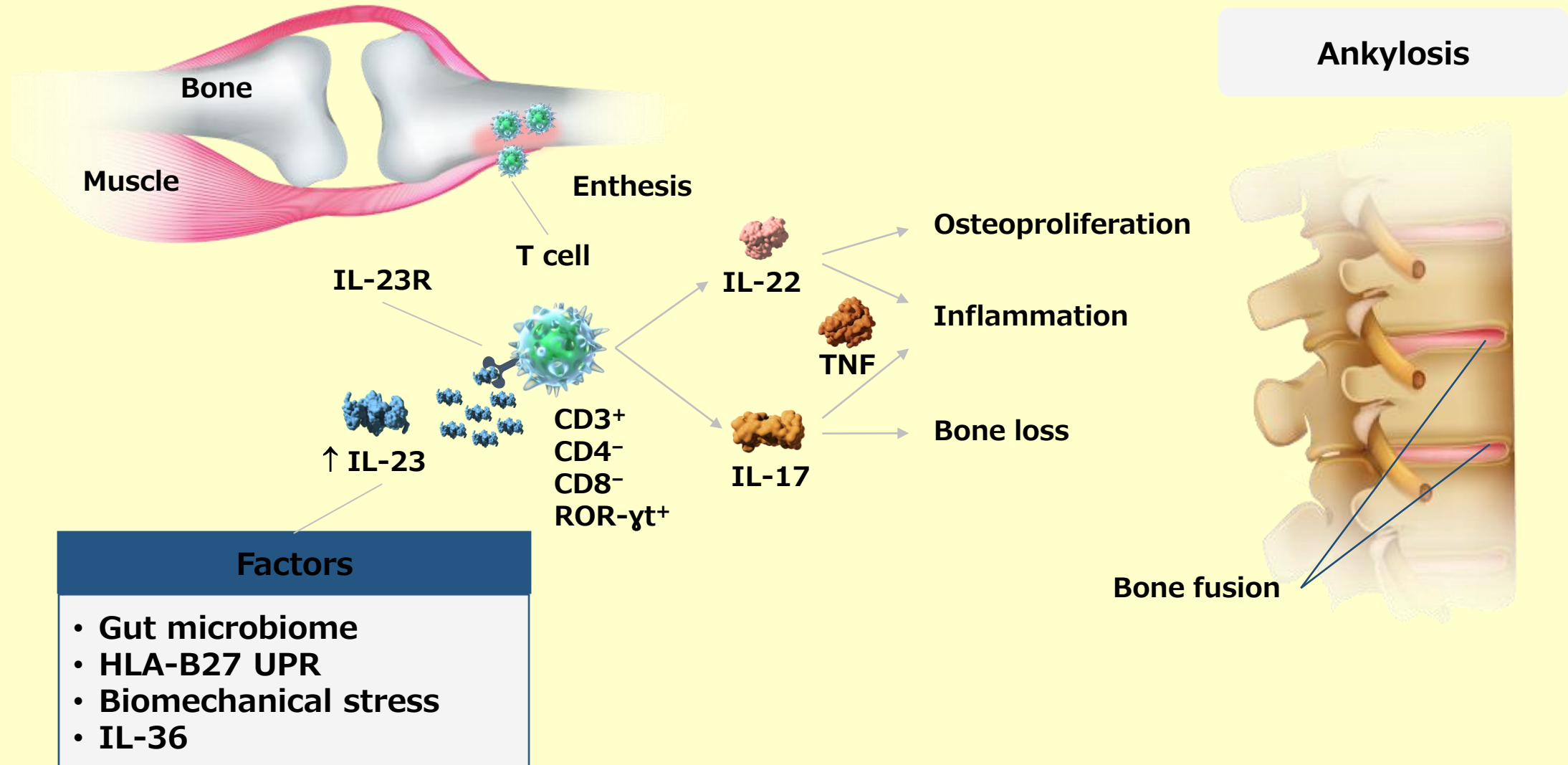
AS . . . 抗 IL-17剤, 抗 TNF剤, (JAK阻害剤#)

PsA . . . 抗 IL-17剤, 抗 TNF剤, JAK阻害剤, (抗 IL-23剤#)

Schett G, Nat Rev Rheumatol, 2020

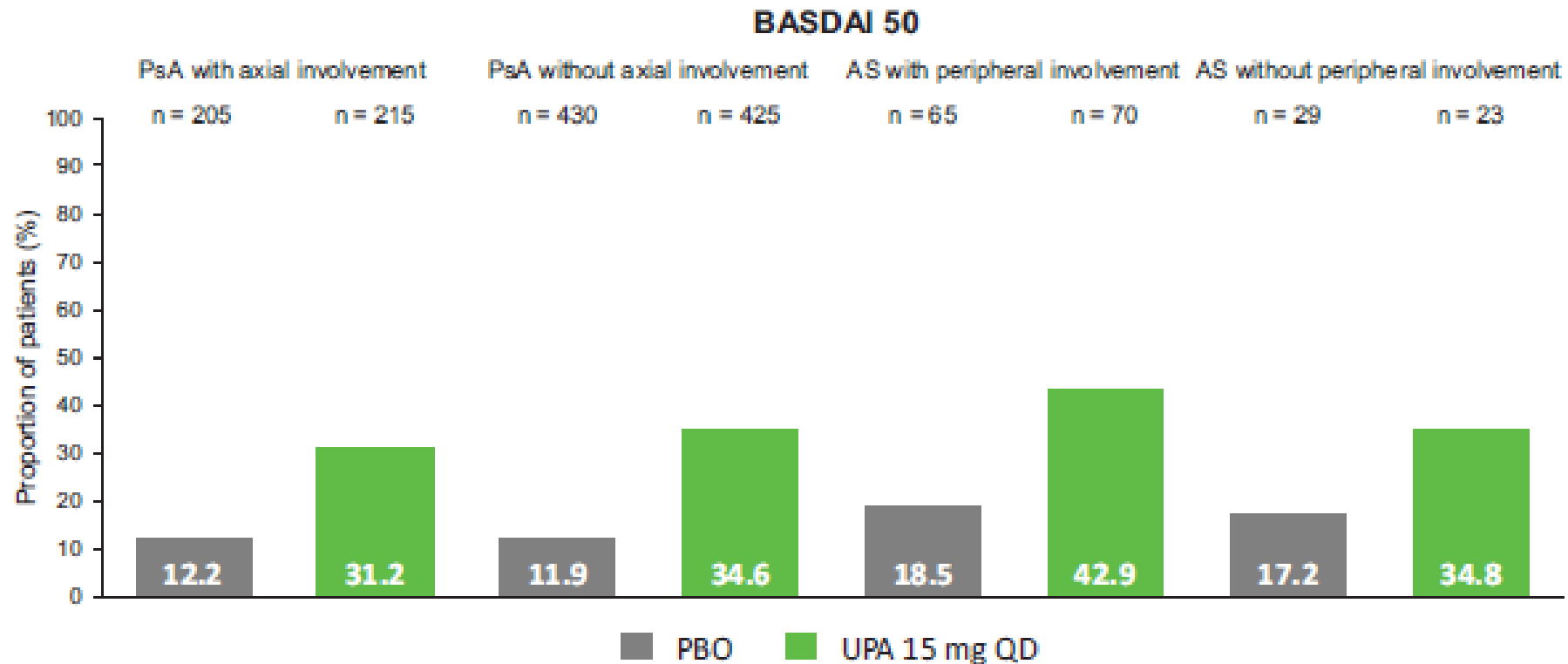
Romao VC, Semi AR, 2020

SpAモデルマウスにおける 付着部炎



Comparison of Axial and Peripheral Manifestations in Patients With Psoriatic Arthritis and Ankylosing Spondylitis in Upadacitinib Clinical Trials

Xenofon Baraliakos¹, Atul Deodhar², Roberto Ranza³, Simona Rednic⁴, Francesco Ciccia⁵, Fabiana Ganz⁶, Tianming Gao⁶, Apinya Lertratanakul⁶, In-Ho Song⁶, Andrew Östör⁷, Laura C Coates⁸



JAK阻害剤

In your patient with chronic back pain, tick all the symptoms that apply to determine the likelihood of axial spondyloarthritis

整形外科

Inflammatory type of back pain

☐

膠原病内科

Heel pain (enthesitis)

☐

皮膚科

Peripheral arthritis

☐

眼科

Dactylitis

☐

Iritis or anterior uveitis

☐

消化器内科

Psoriasis

☐

IBD (Crohn's disease or ulcerative colitis)

☐

Positive family history of axial SpA, reactive arthritis, psoriasis, IBD or anterior uveitis

☐

Good response to NSAIDs

☐

脊椎関節炎の疾患スペクトラム

体軸性脊椎関節炎 (axSpA)

末梢性脊椎関節炎 (pSpA)

膠原病内科

呼吸器内科

腎臓内科

消化器内科

耳鼻咽喉科

整形外科

眼科

皮膚科

X線基準を満たさない体軸性
脊椎関節炎
(nr-axSpA)

強直性脊椎炎
(AS)

乾癬性関節炎
(PsA)

反応性関節炎
(ReA)

炎症性腸疾患
に伴う関節炎
(IBD-SpA)

分類不能
関節炎
(uSpA)

山形地区
関節リウマチ 病診連携ネットワーク

YARANNA network

Yamagata Area Rheumatoid Arthritis Neo Noticeable Associated Network

やらんなネット



早期診断・早期治療

二人主治医制導入へ！
円滑な連携

他科連携の重要性

ご清聴ありがとうございました



2024.01.31 第2回山形大学難病診療連携センター研修会