

### 5. 関節炎を呈する疾患の診断と治療の進歩

順天堂大学医学部膠原病内科

田村 直人

**Key words** : 関節炎, 関節リウマチ, 脊椎関節炎, 診断, 治療

#### はじめに

関節炎を呈する疾患は多岐に渡り, その鑑別は困難を伴うことも少なくない. 特に関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) や脊椎関節炎 (spondyloarthritis : SpA) では骨・軟破壊による関節機能障害をきたすが, 適切な治療介入はこの進行を抑制し得ることから, 早期診断と治療介入の重要性が増している. 近年の免疫学的病態の理解や画像診断技術の進歩によって早期診断が可能となり, さらに治療目標を設定して管理する治療戦略と分子標的治療薬により, 関節炎診療は「症状緩和」から「寛解・構造的寛解」を目指す時代へと移行している. 本稿では, RAおよびSpAを中心に, 診断と治療の進歩を概説する.

#### 1. 関節炎の診断について

感染や悪性腫瘍, その他の全身性疾患, 膠原病・リウマチ性疾患などの鑑別を行う. 膠原病・リウマチ性疾患では, 関節炎が初発症状となり得る疾患は多い. 関節外の病変にも注意することが必要である.

##### 1) 関節リウマチ

RAの本体は関節滑膜炎であり, 腱鞘滑膜炎も早期からみられる. 触診して関節の腫脹や熱感

があるか, 炎症を鋭敏に反映する圧痛があるかをみる. RAの病態形成について図1に示すが, 近年, 自己抗体陽性のRAでは, 臨床的には関節炎が発症する前の病期の存在が認識され, 前臨床期RA (preclinical RA)<sup>1)</sup>といわれている. 近年普及した関節超音波検査は簡便で侵襲もなく, より早期に関節を評価できる. RAでみられる血流増加を伴った関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎は診断に有用である. また, RAに特徴的である骨びらんも描出できる. MRI検査も, 関節滑膜炎, 腱鞘滑膜炎, 骨髄浮腫, 骨びらんなどRAの所見を得ることで早期診断に役立つ. 血清学的にはリウマトイド因子 (rheumatoid factor : RF) に加え, より特異性の高い抗シトルリン化ペプチド抗体 (anti-cyclic citrullinated peptide antibody : 抗CCP抗体) の測定により, 診断精度が飛躍的に向上した. さらに, 抗カルバミル化蛋白抗体 (anti-carbamylated protein antibody : 抗CarP抗体) や抗Peptidylarginine Deiminase (PAD) 4抗体<sup>2)</sup>などの新規自己抗体の発症前診断や予後予測への応用が期待されている.

一方で高齢発症 (late-onset) RA (LORA) が増加し, 臨床的な特徴も非高齢発症RAとは異なることが明らかとなっている. また, LORAはリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) との類似点が多く (表1), 鑑別困難な場合も少なくない. PMRは頻度の高いリウマチ性疾患のひとつであるが, 巨細胞性動脈炎 (giant

略歴は140頁に記載

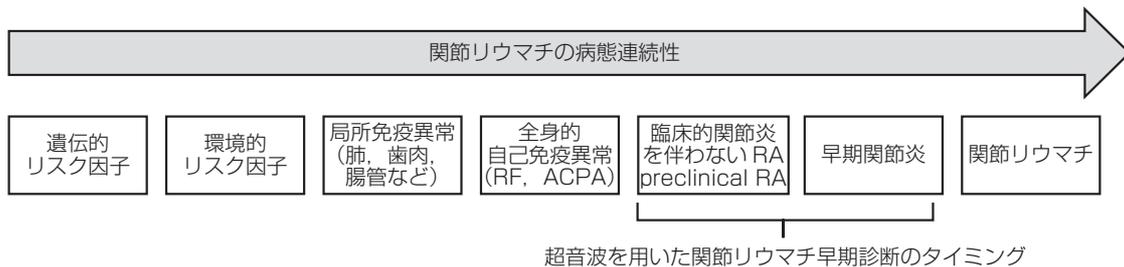


図 1. 関節リウマチの病態の進行

遺伝的リスク (HLA-DR4 など) に喫煙, 腸内細菌叢などの環境因子, エピジェノミックな要因が加わり, 局所免疫異常から全身的な自己免疫異常に進展し, RF (リウマトイド因子) や ACPA (抗シトルリン化蛋白抗体) が産生される。免疫異常は徐々に進展し, 臨床的には関節炎を伴わない preclinical な時期を経て, 診断未確定の関節炎となり, 関節リウマチとなる。

表 1. 高齢発症関節リウマチとリウマチ性多発筋痛症の特徴

高齢発症関節リウマチ (LORA)	リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
主体は肩周囲, 股関節周囲の疼痛	例外なく 50 歳以上で発症, 主体は関節滑膜炎
非高齢発症 RA より男性患者の比率が高い	女性が男性の 2 ~ 3 倍
急性発症のことがある	急性発症のことがある
非高齢発症 RA より大関節が侵される頻度が高い	末梢関節炎, 滑膜炎を伴うことがある
筋痛などの症状を認めることがある	肩周囲, 上腕, 殿部, 大腿などの筋痛
炎症反応が高値で貧血もよくみられる	炎症反応高値
リウマトイド因子, 抗 CCP 抗体の陽性率が低い	リウマトイド因子, 抗 CCP 抗体は陰性
病態は TNF $\alpha$ よりも IL-6 と関連している可能性がある	病態は IL-6 と関連
抗リウマチ薬による治療が原則	グルココルチコイドに対する反応性良好も再燃が多い
	巨細胞性動脈炎を合併することがある (5 ~ 10%)

cell arteritis : GCA) を合併することがあり, GCA-PMR spectrum という疾患概念も提唱されている<sup>3)</sup>。側頭動脈など頭蓋内血管, 大動脈とその分枝の血管炎がみられ, 虚血性視神経炎による失明や脳梗塞など重篤な合併症をきたすことがあるため注意が必要である。

## 2) 脊椎関節炎

SpA は, 体軸関節 (仙腸関節, 脊椎) および末梢関節に炎症をきたす疾患群の総称である (図 2)。乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis : PsA) は日本人乾癬患者の 10 ~ 15% にみられ, 末梢関節症状が優位であり, 末梢関節炎, 指趾炎, 腱付

着部炎がみられるが, 体軸関節炎がみられることも少なくない。また, 肥満や糖尿病, 冠動脈疾患など全身性合併症も多い。通常は皮膚や爪の乾癬がみられるが, 関節炎が先行することがある。乾癬の家族歴の問診や, 爪や手指, 隠れている皮疹がないかの診察が重要である。その他, 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎も末梢関節炎が多い。一方, 仙腸関節や脊椎病変が優位な体軸性 SpA には強直性脊椎炎ならびに仙腸関節の X 線変化がない, あるいは軽微な X 線基準を満たさない体軸性 SpA がある。主に若年者に慢性腰部痛がみられ, 運動で軽快, 安静で増悪するの

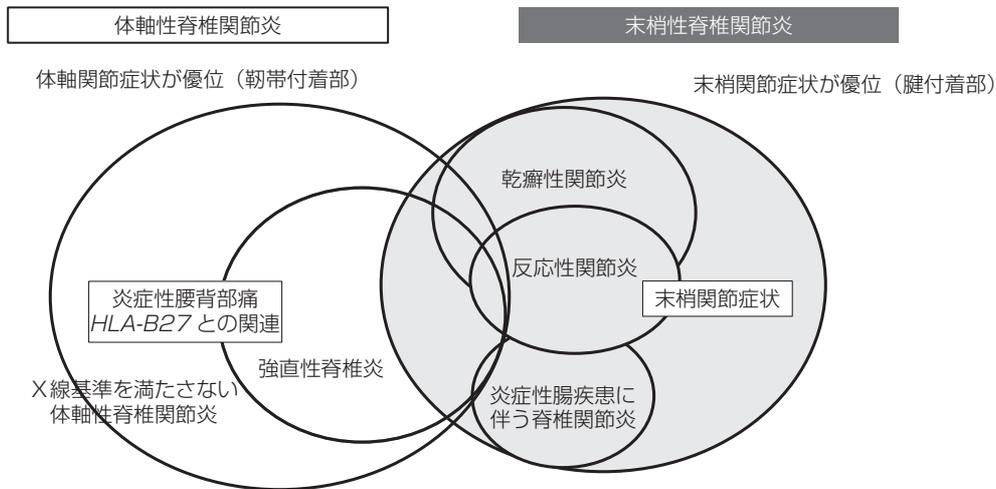


図 2. 脊椎関節炎の疾患群

が特徴で炎症性腰部痛と呼ばれる。末梢関節では股関節や肩関節などの大関節が罹患する。関節外病変として、前部ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬がある。HLA-B27との関連性が高いため、一般人口での頻度が低い日本人では比較的可成な疾患である。病変は仙腸関節から始まるため、同部位のMRI検査が特に早期の診断に重要である<sup>4)</sup>。SpAはRAと異なり、腱や靭帯の骨への付着炎が病態の根幹であり、IL-23/IL-17経路が病態形成に深く関与する。また、SpAでは骨びらんに加えて、骨新生がみられるのも特徴である。実臨床でSpAの診断に特異的なバイオマーカーはないが、体軸性SpAでは血清calprotectinの有用性が報告されている<sup>5)</sup>。

## 2. 関節炎治療の進歩

### 1) 関節リウマチ

RA治療では、メトトレキサート(methotrexate: MTX)の第一選択薬としての位置づけが確立し、生物学的製剤やヤヌスキナーゼ(Janus kinase: JAK)阻害薬など多くの分子標的抗リウマチ薬が登場した。さらに、疾患活動性を数値化して定期的に評価して寛解または低疾患活動性を目標に治療を是正するTreat to

Target (T2T)戦略が普及したことにより大きく進歩し、構造的関節破壊の抑制と機能予後の改善が可能となった。日本リウマチ学会による診療ガイドライン2024のRA薬物治療アルゴリズム<sup>6)</sup>を図3に示す。

また、近年注目されるのが、preclinical RAへの介入研究である。抗CCP抗体陽性かつ関節痛を有するリスク群(at-risk個体)を対象に、発症予防を目的とした臨床試験が進行している。代表的には、アバタセプト(CTLA4-IgG・Fc結合蛋白)を用いたARIAA試験<sup>7)</sup>、リツキシマブ(抗CD20抗体製剤)のPRAIRI試験<sup>8)</sup>、ヒドロキシクロロキン(抗マラリア薬)のStopRA試験<sup>9)</sup>などがあり、治療介入による発症遅延効果が報告されている。

一方、複数の分子標的治療薬を用いても目標達成が困難なDifficult-to-treat RA (D2T-RA)が新たな課題である。欧州リウマチ学会(European Alliance of Associations for Rheumatology: EULAR)は2021年にD2T-RAの定義を提示し、少なくとも2機序以上の生物学的製剤またはJAK阻害薬に抵抗性を示す例などを対象としており、RAの10%強がこれにあたることが報告されている<sup>10)</sup>。また、痛みについては、侵害受容体性疼痛

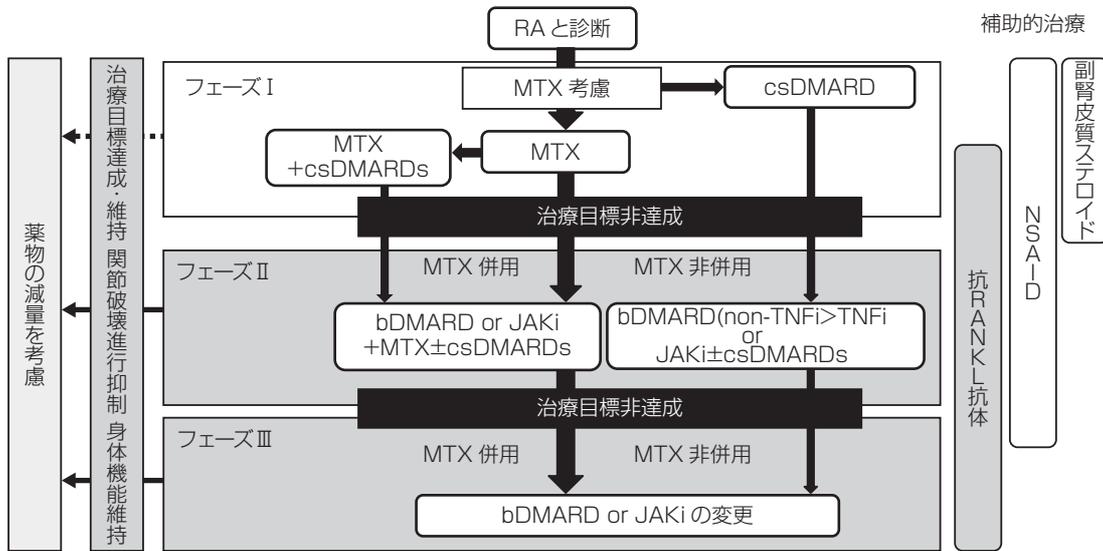


図3. 関節リウマチ治療アルゴリズム (日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂)  
 太い実線は強い推奨, 細い実線は弱い推奨, 点線はエキスパートオピニオンであることを示す。  
 MTX: メトトレキサート, csDMARD: 従来型合成抗リウマチ薬, bDMARD: 生物学的抗リウマチ薬,  
 JAKi: JAK阻害薬, TNFi: TNF阻害薬

表2. 脊椎関節炎の薬物治療

乾癬性関節炎	体軸性関節炎*
末梢関節炎にはMTXなどの抗リウマチ薬を使用してもよい	NSAIDsが第一選択薬 末梢関節炎にはSASPを使用してもよい
グルココルチコイドの全身投与は基本的に行わない, 関節内投与を行うことはある	
分子標的治療薬	
TNF阻害薬 (抗TNF $\alpha$ 抗体製剤) IL-17 阻害薬 (抗IL-17A抗体製剤, 抗IL-17A/IL17F抗体製剤, 抗IL-17 受容体A抗体製剤) IL-23 阻害薬 (抗IL-12/IL-23p40 抗体製剤, 抗IL-23p19 抗体製剤)** JAK阻害薬 (ウパダシチニブ)	TNF阻害薬 (抗TNF $\alpha$ 抗体製剤) IL-17 阻害薬 (抗IL-17A抗体製剤, 抗IL-17A/IL17F 抗体製剤, 抗IL-17 受容体A抗体製剤) JAK阻害薬 (ウパダシチニブ)
・乾癬に対してはIL-17 阻害薬, IL-23 阻害薬がTNF阻害薬よりも有効性が高い	・ぶどう膜炎や炎症性腸疾患が併存する場合は抗TNF抗体製剤を優先, 活動性の炎症性腸疾患がある場合はIL-17 阻害薬は使用しない ・乾癬症状が臨床問題になるようならIL-17 阻害薬を優先

\*体軸性脊椎関節炎には、「強直性脊椎炎」と「X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」がある

\*\*体軸性脊椎関節炎では, IL-23 阻害薬は有効ではない

MTX: メトトレキサート, SASP: サラゾルスルファピリジン

だけでなく, 神経症障害性疼痛や痛覚変調性疼痛も関与している場合も少なくないため, 社会心理学的要因などを含めた包括的マネジメント

が求められ, preclinical段階からD2Tに至るまでの連続的層別管理が重要である。

また, 層別化, 個別化医療に関する研究につ

いては、末梢血免疫細胞プロファイルと治療反応性の関連<sup>11)</sup>、関節滑膜の細胞種解析やマルチオミックス解析などによる層別化と治療反応性の関連<sup>12,13)</sup>などが報告されている。さらにはシングルセルRNA解析によるRA滑膜に重要な免疫細胞サブセットの同定が行われており<sup>14)</sup>、今後の進展が期待される。

## 2) 脊椎関節炎

SpAに関してはPsAの末梢関節炎に対してはMTXなどの抗リウマチ薬を用いる。効果不十分、あるいは非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)で効果不十分な指趾炎、付着部炎、体軸病変ではTNF阻害薬、IL-17あるいはIL-23阻害薬、JAK阻害薬ウパダシチニブなどが用いられる(表2)<sup>15)</sup>。IL-17阻害薬には抗IL-17A抗体製剤、抗IL-17A/IL-17F抗体製剤、抗IL-17受容体A抗体製剤がある。最近では、乾癬患者における生物学的製剤治療がPsA発症を減らす可能性が考えられている<sup>16)</sup>。

体軸性SpAでは、NSAIDsで効果不十分であれば、TNF阻害薬やIL-17阻害薬、あるいはJAK阻害薬ウパダシチニブを用いる。反復性ぶどう膜炎がある場合はTNF阻害薬、临床上、問題となる乾癬がある場合はIL-17阻害薬が優先される。炎症性腸疾患がある場合は増悪させる可能性があるためIL-17阻害薬は通常は使用しない。

### おわりに

関節炎を呈するリウマチ性疾患の診断と治療は、免疫学・画像診断・分子標的治療の発展により新たな段階に入った。T2T戦略の実践により多くの患者が寛解に到達する一方、preclinical RAの予防介入や高齢者RA、D2T-RAへの包括的対応が次の課題である。将来的には、層別化や個別化医療が進歩し、超早期からの発症抑制や難治化を防止する関節炎診療が期待される。

### 文 献

1) O'Neil LJ, et al : Rheumatoid Arthritis : The Continuum

of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. *J Rheumatol* 51 : 337-349, 2024.

2) Cappelli LC, et al : Anti-Peptidylarginine Deiminase 4 Autoantibodies and Disease Duration as Predictors of Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatol* 6 : 81-90, 2024.

3) Tomelleri A, et al : Disease stratification in GCA and PMR: state of the art and future perspectives. *Nat Rev Rheumatol* 9 : 446-459, 2023.

4) Maksymowych WP, et al : The Assessments in Spondyloarthritis International Society (ASAS) and Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) Revised Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis : Development and Validation in the Classification of Axial SpA Inception Cohort Study. *American College of Rheumatology Convergence*, Chicago, 2025, 0854.

5) Jarlborg M, et al : Serum calprotectin : a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 22 : 105, 2020.

6) 日本リウマチ学会 : 関節リウマチ診療ガイドライン 2024 改訂. 一般社団法人日本リウマチ学会編. 診断と治療社, 東京, 2024, 17.

7) Cope AP, et al : Abatacept in individuals at high risk of rheumatoid arthritis (APIPPRA) : a randomised, double-blind, multicentre, parallel, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. *Lancet* 403 : 838-849, 2024.

8) Gerlag DM, et al : Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis : the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis* 78 : 179-185, 2019.

9) Deane KD, et al : A phase 2 trial of hydroxychloroquine in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2025 (Online ahead of print).

10) Xie W, et al : Difficult-to-treat rheumatoid arthritis (part 1) : systematic review and meta-analysis on global prevalence. *Ann Rheum Dis* 2025 (Online ahead of print).

11) Kubo S, et al : Peripheral blood immunophenotypic diversity in patients with rheumatoid arthritis and its impact on therapeutic responsiveness. *Ann Rheum Dis* 84 : 210-220, 2025.

12) Artacho A, et al : The pretreatment gut microbiome is associated with lack of response to methotrexate in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 73 : 931 e42, 2021.

13) Nakajima S, et al : Synovial Tissue Heterogeneity in Japanese Patients With Rheumatoid Arthritis Elucidated Using a Cell-Type Deconvolution Approach. *Arthritis Rheumatol* 75 : 2130-2136, 2023.

14) Zhang F, et al : Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry. *Nat Immunol* 20 : 928-942, 2019.

15) Gossec L, et al : EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological

therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 83:706-719, 2024.  
16) Aronovich A, et al: Do Biologic Treatments for Psoriasis

Lower the Risk of Psoriatic Arthritis? A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol* 24: 865-873, 2023.

---