症例報告

HLA-B27 陽性血清反応陰性脊椎関節炎に対しアダリムマブが有効であった 2 小児例

佐藤 知実^{*1}, 野澤 智^{*1}, 金高 太一^{*1}, 菊地 雅子^{*1}, 櫻井のどか^{*1}
山崎 和子^{*1}, 桃井 貴裕^{*2}, 生井 良幸^{*2}, 横田 俊平^{*1}

2 cases of HLA-B27-positive seronegative spondylarthritides in pediatric age treated with adalimumab

Tomomi SATO^{*1}, Tomo NOZAWA^{*1}, Taichi KANETAKA^{*1}, Masako KIKUCHI^{*1}, Nodoka SAKURAI^{*1},
Kazuko YAMAZAKI^{*1}, Takahiro MOMOI^{*2}, Yoshiyuki NAMAI^{*2} and Shumpei YOKOTA^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital

^{*2}Department of Pediatrics, Ohta Nishinouchi Hospital

(Accepted July 21, 2013)

summary

Seronegative spondyloarthritis is strongly correlated to HLA-B27, and in the long term, it causes limitations to the movements of vertebral joints. In recent years, the numbers of patients diagnosed with axial spondyloarthritis have increased due to the widespread use of magnetic resonance imaging (MRI) for diagnostic imaging. We report the cases of 2 pediatric patients diagnosed with axial spondyloarthritis, and whose disease activity was successfully controlled using adalimumab. In case 1, the patient was a 15-year-old boy. The onset of the disease was marked by neck pain; HLA-B27 was positive, and the MRI revealed sacroiliac arthritis. After being diagnosed with axial spondyloarthritis, he began receiving oral steroid therapy. Gradual recurrence was observed, and adalimumab treatment was initiated. In case 2, the patient was a 9-year-old boy. Bilateral pain was present in the shoulder joints, ankles, and knee joints. The patient was diagnosed with polyarticular juvenile idiopathic arthritis, and treatment using oral steroids, immunosuppressants and tocilizumab. The arthralgia disappeared, but at the age of 12 years, pain recurred in the sacroiliac joint and the Achilles tendon, the HLA-B27 was positive, and the MRI revealed sacroiliac arthritis. The condition was diagnosed as axial spondyloarthritis; adalimumab treatment was initiated. Adalimumab was effective in the treatment of axial spondylitis occurring in childhood.

Key words—seronegative spondylarthritides; ankylosing spondylitis; anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody; adalimumab; HLA-B27

抄 録

血清反応陰性脊椎関節炎は HLA-B27 と強い相関が見られる脊椎関節炎で長期の罹患により脊椎関節の運動制限を来す。小児期の血清反応陰性脊椎関節炎は脊椎関節痛を訴えず四肢の関節痛から発症することが多く診断が難しい。HLA-B27 陽性血清反応陰性脊椎関節炎と診断し、アダリムマブ投与により疾患活動性のコントロールを行うことができた 2 小児例を経験した。症例 1 は 15 歳男児。頸部痛で発症し、HLA-B27 陽性、MRI 検査で仙腸関節炎を認めた。血清反応陰性脊椎関節炎の診断でステロイドの内服を始め関節痛は消失したが、漸減により再燃しアダリムマブを導入した。症例 2 は 9 歳男児。両肩関節、両足関節、両膝関節に疼痛が出現し、多関節型若年性特発性関節炎と診断しステロイド、免疫抑制薬の内服を行ったが関節痛は改善しなかった。トシリズマブを導入し関節痛は消失したが、12 歳 6 か月時に仙腸関節とアキレス腱付着部に疼痛を認め、HLA-B27 陽性で、MRI 検査で左仙腸関節炎、アキレス腱付着部炎を認めた。血清反応陰性脊椎関節炎の診断でアダリムマブを導入し疼痛は消失した。小児期に発症した血清反応陰性脊椎関節炎に対しアダリムマブ投与は有効であった。

^{*1}横浜市立大学附属病院小児科

^{*2}太田西ノ内病院小児科

I. はじめに

血清反応陰性脊椎関節炎は中心性および末梢関節に関わる慢性関節炎でリウマトイド因子陰性、抗核抗体陰性であり、HLA-B27 と強い相関が見られる¹⁾。小児例は初期に成人で用いられる診断基準²⁾に合致することは少なく、当初は末梢関節炎で始まり、やがて脊椎炎や腰臀部関節炎などの中心性関節炎および付着部炎に移行する例も多い³⁾。

脊椎関節炎の典型的な病型は強直性脊椎炎であり、その他乾癬性関節炎、掌蹠囊胞性脊椎関節炎、腸炎性脊椎関節炎、反応性関節炎、ぶどう膜炎性関節炎、そしてこれらに属さない未分化型脊椎関節炎に分けられる。未分化型脊椎関節炎は分類不能の脊椎関節炎と呼ばれてきたが、近年 Magnetic Resonance Imaging MRI 画像診断の進歩により、軸性関節炎診断と診断される症例が増えている^{4,5)}。

脊椎関節炎に対する治療は、非ステロイド性抗炎症薬、スルファサラジン、ステロイドなどが用いられてきたが、脊椎関節の関節予後を改善することは困難であった⁶⁾。しかし、最近特に欧米では生物学的製剤治療が導入され、予後の改善が図られつつある。

血清反応陰性脊椎関節炎は我が国では罹患率が低く、小児期発症での発症はさらに稀である³⁾。しかし、本症は罹病期間が長期に渡ると脊椎関節の硬化や慢性疼痛を来とし、強直性脊椎炎の症状を呈し、患者の生活レベルを著しく阻害する¹⁾。

今回我々は、小児期発症の血清反応陰性脊椎関節炎 2 例に対し、アダリムマブを投与し効果的であったので報告する。

II. 症例報告

1. 症例 1

症例 1 は 14 歳男児。父方祖父が慢性関節リウマチに罹患している。14 歳 8 ヶ月時に胃腸炎症状があり、1 週間後から頸部痛が出現した。14 歳 9 ヶ月時より右仙腸関節、右肘関節、左母趾中足趾節間関節、趾節間関節に関節痛が出現した。骨盤部単純 MRI 検査では、T1 脂肪抑制で右仙腸関節に接する仙椎と腸骨に集積を認め、仙腸関節炎と診断した(図 1)。明らかなびらん、骨破壊は見られなかった。MRI 検査で仙腸関節炎、四肢関節の非対称性関節炎を認め、HLA-B27 陽性であり ASAS (Assessment in Ankylosing Spondylitis) 軸性脊椎関節炎分

図 1 骨盤部単純 MRI 検査 (症例 1) : T1 脂肪抑制。右仙腸関節に接する仙椎と腸骨に集積を認め、仙腸関節炎と診断した。明らかなびらん、骨破壊は見られなかった。

類基準^{4,5)}により、軸性脊椎炎と診断された。ブドウ膜炎や皮膚症状は見られなかった。

治療はイブプロフェン、サラゾピリン、メトトレキサートをを用いたが無効であった。14 歳 10 ヶ月時にプレドニゾロン 30 mg/日の内服を始め、関節痛は消失したが眼圧上昇が見られたため 14 歳 11 ヶ月時プレドニゾロンを 25 mg に減量したところ、1 週後に左膝関節の疼痛、腫脹を認めたため、精査加療目的で当科を紹介受診した。

非ステロイド系消炎鎮痛薬、サラゾピリン、メトトレキサートが無効でプレドニゾロンの減量が困難であり、生物学的製剤導入を目的に入院となった。

入院時現症：体温 36.8℃。胸腹部に異常所見なく発疹もなかった。左母趾中足趾節間関節、趾節間関節に腫脹、疼痛を認めた。左膝関節に腫脹と軽度の圧痛があり、右膝関節に腫脹軽度認めた。その他の関節に所見は認めず、アキレス腱、足底に圧痛はなかった。

入院時検査所見：血液一般検査で異常値は見られず、CRP は 1.57 mg/dl 軽度高値で、MMP-3 は 294.9 ng/ml と高値であった。クオンティフェロン検査は陰性であった。胸部単純 CT 検査、心臓超音波検査では異常所見は認めなかった。

経過：胸部単純 CT 検査、心臓超音波検査で異常はなく、血清反応陰性脊椎関節炎に対してアダリムマブ 40 mg/回皮下注射 (2 週間間隔) を開始することとした。1 週後の外来診察で左母趾中足趾節間関節、趾節間関節の腫脹、疼痛、左膝関節の圧痛と腫脹、右膝関節腫脹軽度はいずれも消失したことを確認し、炎症反応も陰性化した。プレドニゾロンを漸減し、15 歳 6 ヶ月時には内服を中止し、趣味の野球をできるようになった。

2. 症例 2

症例 2 は 9 歳男児。父方の祖母が関節リウマチに対してトシリズマブを投与されており、父には青年期より強い腰痛がある。

9 歳 5 か月時両肩関節、両足関節、両膝関節に疼痛が出現し、左膝関節痛が増強し 9 歳 11 か月時より 38℃ の弛張熱、左膝関節痛が続くため前医を受診し、左膝関節に著明な腫脹と熱感を認めた。ロキソプロフェンの内服を始めたが効果は部分的で、若年性特発性関節炎の疑いで当科紹介受診となった。

当初は多関節型若年性特発性関節炎（リウマチ因子陰性）の診断でメトトレキサート、プレドニゾロンの投与を行ったが関節痛は改善しなかった。10 才 4 か月時よりトシリズマブを導入され速やかに関節痛は消失した。以後プレドニゾロンを漸減し、11 歳 11 か月時にプレドニゾロンを一旦中止していた。しかし、約半年後から下腿前面上部の疼痛が出現し、12 歳 6 か月時転倒を契機に右股関節痛、腰痛が出現し、3 時間続く朝のこわばりを訴えるようになった。

外来受診時に両側の仙腸関節に圧痛があり、アキレス腱付着部に強い疼痛を訴えた。腰痛の訴えは強く歩行ができない程であったが、運動で軽快シ夕方よりも朝に強い傾向があった。腰部単純 MRI 検査で左仙腸関節に接する腸骨に T2 高信号があり、右腸骨には嚢胞状変化と周囲の脂肪組織に高信号を認めた。両足部単純 MRI 検査では、STIR 画像でアキレス腱付着部の踵骨部に淡い信号上昇を認め、少量の液体貯留を伴っており、アキレス腱付着部炎と診断した（図 2）。FDG-PET 検査では踵骨、脛骨遠位、脛骨付近に集積を認めた（図 3）。炎症性背部痛、関節炎、アキレス腱付着部炎、HLA-B27 陽性、MRI 検査で仙腸関節炎を認め、ASAS 軸性脊椎関節炎分類基準^{4,5)}により、軸性脊椎炎と診断した。強い疼痛が 3 ヶ月以上続き、歩行ができず通学できない状態であり、加療のため 12 歳 11 か月時当科入院となった。

入院時身体所見：意識清明、左足をかばい歩行はゆっくりであった。胸腹部に異常所見無く、皮膚に発疹は認めなかった。両仙腸関節、左股関節に強い疼痛があり、左膝関節に疼痛・腫脹はないものの、左膝下外側の筋付着部に圧痛を認めた。両側アキレス腱付着部に強い疼痛があったが発赤・腫脹は見られなかった。その他関節に発赤、腫脹、疼痛は認めなかった。Schober 試験は 3.5 cm で陽性であった。

図 2 右足部単純 MRI 検査（症例 2）：STIR。アキレス腱付着部の踵骨部に淡い信号上昇を認め、少量の effusion を伴っており、アキレス腱付着部炎と診断した。

図 3 FDG-PET 検査（症例 1）：踵骨、脛骨遠位、脛骨近位に集積を認めた

入院時検査所見：血液一般検査、生化学検査で異常値は見られず、炎症反応は陰性であった。クオンティフェロン検査は陰性であった。

経過：両側の股関節、左股関節、両アキレス腱関節の強い疼痛のため通常歩行ができない状態であり、関節、アキレス腱付着部に強い炎症があると考え、生物学的製剤の導入前に強い炎症をコントロールし強い疼痛を軽減する目的で入院時よりステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法施行数時間後には疼痛は軽減し、翌日にはアキレス腱の付着部に軽い圧痛を訴える以外は疼痛の訴えは無くなり、正常歩行が可能となった。ステロイドパル

ス療法 1 コース終了後、アダリムマブの皮下注射を導入し退院とした。以後外来でアダリムマブの投与を継続し、関節炎、付着部炎の再燃は見られず疼痛は消失し再び学校に通えるようになった。父も強い腰痛を訴えており、HLA-B27 陽性であった。

III. 考 察

血清反応陰性脊椎関節炎は、朝に強く運動で軽快する炎症性背部痛、アキレス腱や足底筋膜の付着部炎、ブドウ膜炎の合併を特徴とする疾患で、HLA-B27 と強く相関し、長期の罹患で強直性脊椎炎に至るとされている¹⁾。成人では強直性脊椎炎症例の 90% 以上は HLA-B27 陽性で、逆に HLA-B27 陽性成人の 1~2% が強直性脊椎炎を発症する¹⁾。日本人の HLA-B27 陽性率は 0.3% で欧米 (4~14%) や他の東アジア諸国 (5%) に比べて低く、強直性脊椎炎の有病率も 0.0065% と低い¹⁾。

このように本邦では血清反応陰性脊椎関節炎は罹患率が低く、さらに患者の多くが思春期や青年期に頸部や腰背部の痛み、関節の違和感といった非特異的な症状で発症し、初期にはレントゲン所見が乏しいため不定愁訴や疲労性の痛みとして見逃されることが多い⁷⁾。

血清反応陰性脊椎関節炎は早期に適切な治療がなされないと疼痛が慢性化し、脊椎関節の強い運動制限により日常生活で様々な障害を来す¹⁾。早期発見と適切な治療を必要とするが、末梢関節炎以外は抗リウマチ薬の反応は不良であり、従来の治療では患者の疼痛を取り除き関節予後を改善することは困難であった⁶⁾。

近年、関節リウマチに対する治療法として生物学的製剤が開発され、リウマチ診療に革命をもたらしたが、強直性脊椎炎についても TNF- α 阻害療法の有効性、安全性についての報告が欧米を中心に数多く見られる^{8~15)}。TNF- α 阻害薬にはインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブの 3 剤がある。強直性脊椎炎に対する TNF- α 阻害薬の効果はクラスエフェクトであり、年齢や生活環境によっていずれの製剤を用いるのかを選択できる¹⁶⁾。強直性脊椎炎の患者の仙腸関節には TNF- α mRNA が高濃度に存在するとされ¹⁷⁾、TNF- α 阻害薬投与により、強直性脊椎炎患者の関節滑膜における血管増性や炎症細胞浸潤が軽快する¹⁸⁾。

強直性脊椎炎に対し生物学的製剤が効果的である条件としては、年齢が若く、罹患期間が短く (10

年以下)、関節機能が保たれていること、HLA-B27 が陽性であること、TNF- α 阻害薬の初回投与であること、赤沈値や CRP の炎症反応が強いことが挙げられる⁶⁾。これらのうち症例 1 は全てを、症例 2 は炎症反応陽性以外の条件を満たしており、TNF- α 阻害薬による治療反応性は良いと予想された。実際、アダリムマブを投与後速やかに疼痛は改善し、患者の満足度は非常に高かった。

現在のところ強直性脊椎炎の脊椎関節痛に対しトシリズマブは有効ではないとされているが、末梢関節症状、眼症状、皮膚症状に対するトシリズマブの有効性は不明である¹⁹⁾。本症例では当初多関節型若年性特発性関節炎と診断されトシリズマブを導入され、2 年間関節炎の症状の再燃は認めなかった。脊椎関節炎の末梢関節症状に対しトシリズマブは有効である可能性がある。

血清反応陰性脊椎関節炎は本邦では罹患率が低く、初期には特異的な症状や検査所見が乏しい。さらに、小児期の脊椎関節炎は成人例と異なり発症時に腰痛や背部痛を認めることは稀で、症例 2 のように四肢を中心とした末梢関節の付着部炎が主体であることが多い。そのため、発症時に多関節型若年性特発性関節炎と診断されることが多く、診断は困難である^{3,19,20,21)}。しかし、血清反応陰性脊椎関節炎は長期間炎症がコントロールできない状態が続くと、強直性脊椎炎に至り、脊椎関節が硬化し関節の著明な可動域制限を来すため、患者の生活水準は著しく低下する。今回、小児期に発症した血清反応陰性脊椎関節炎 2 例に対し TNF- α 阻害薬を投与したところ、疼痛の訴えが著しく改善し、患者の生活レベルが向上した。小児期発症の血清反応陰性脊椎関節炎に対して TNF- α 阻害薬は効果的であると考えられた。長期的な関節予後や患者の Quality of Life の改善、安全性については今後更なる経過観察を必要とする。

文 献

- 1) 小林茂人：強直性脊椎炎．呼吸．**30**：712-718, 2011.
- 2) Linden, S., et al. : Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* **27** : 361-368, 1984.
- 3) 秋岡親司：小児脊椎関節炎の診断における若年性特発性関節炎の位置づけ．日本脊椎関節炎学会誌．**1**：1-6, 2012.

- 4) 浦野房三：脊椎関節炎の診断—強直性脊椎炎から軸性脊椎関節炎へ—。炎症と免疫。 **21** : 79–85, 2013.
- 5) 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.* **68** : 777–783, 2009.
- 6) 八田和大：強直性脊椎炎（AS）に対する生物学的製剤の有用性。 *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology.* **4** : 26–29, 2010.
- 7) 八木 満：強直性脊椎炎。医療。 **66** : 214–219, 2012.
- 8) Brandt, J., et al. : Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* **43** : 1346–1352, 2000.
- 9) Braun, J., et al. : Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis : an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **48** : 2224–2233, 2003.
- 10) Braun, J., et al. : Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum.* **54** : 1646–1652, 2006.
- 11) Davis, JC., et al. : Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* **48** : 3230–3236, 2003.
- 12) Gorman, JD., et al. : Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* **346** : 1349–1356, 2002.
- 13) Heijde, D., et al. : Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis : results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* **52** : 582–591, 2005.
- 14) Heijde, D., et al. : Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis : results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **54** : 2136–46, 2006.
- 15) 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.* **68** : 922–929, 2009.
- 16) McLeod, C., et al. : Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* **11** : 1–158, 2007.
- 17) Braun, J., et al. : Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **38** : 499–505, 1995.
- 18) Baeten, D., et al. : Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthropathy : histologic findings in eight patients from an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* **44** : 186–195, 2001.
- 19) Sieper, J., et al. : Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis : results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis.* **0** : 1–6, 2013
- 20) 秋岡親司, ほか：若年発症の脊椎関節炎の 4 例, 小児期の臨床像について。日本脊椎関節炎学会誌。 **3** : 77–83, 2011.
- 21) 和田靖之, ほか：小児期発症 HLA B27 related enthesopathy の男女例—精査による臨床像の違い—。臨床リウマチ。 **14** : 118–125, 2002.