

症例

エルシニア腸炎後反応性関節炎の 1 例

八坂寛久¹⁾、高橋広喜²⁾、中川孝²⁾

1) 丸森町国民健康保険丸森病院 内科

2) 国立病院機構仙台医療センター 総合診療科

抄録

症例は 58 歳男性。当院受診の 3 週間前に感染性腸炎と診断され他院に入院となった。便培養からは *Yersinia enterocolitica* が陽性となった。セフトリアキソン点滴にて腸炎は速やかに改善し退院となったが、入院中より手、肘、膝関節に疼痛が出現した。多関節炎の精査目的に当科へ紹介となった。診察では両手、両肘、両膝関節に圧痛を認めた。血液検査にて炎症反応ならびに肝胆道系酵素の上昇を認めたが、各種自己抗体は陰性だった。手関節 MRI では手関節周囲の滑膜、腱鞘、靱帯の肥厚・造影効果を認め、Ga シンチでは両側手関節に集積亢進を認めた。HLA-B27 は陰性だった。病歴よりエルシニア腸炎後の反応性関節炎を疑い、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) による疼痛コントロールを開始した。手関節の疼痛は軽快したが、両膝、両足関節の疼痛が悪化し、歩行困難となった。サラゾスルファピリジン (SASP) やトラマドール (TRM) の追加にても症状緩和を得られず、プレドニゾロン (PSL) 内服を開始した。PSL 開始直後より関節痛は著明に改善した。その後、症状の再燃を来すことなく PSL は漸減中止できた。反応性関節炎は血清反応陰性脊椎関節炎に分類され、*Yersinia enterocolitica* 等の特定の細菌による感染症に続発する急性関節炎であり、HLA-B27 陽性者に多いとされている。NSAIDs による鎮痛のみで軽快することも多いが、難治性の関節炎を呈する症例ではステロイドが有効である可能性がある。今回エルシニア腸炎後反応性関節炎の 1 例を経験したので報告する。

キーワード：反応性関節炎、エルシニア腸炎

(2022 年 3 月 25 日受稿、2022 年 4 月 18 日受理、連絡先：八坂寛久・〒981-2152 宮城県伊具郡丸森町鳥屋 27 丸森町国民健康保険丸森病院内科)

1. はじめに

反応性関節炎は、細菌感染に続発する急性関節炎であり、HLA-B27 陽性者に多いことが知られている。欧米と比較して日本人は HLA-B27 陽性率が低く、その報告は少ない。今回、エルシニア腸炎後に難治性の多関節炎を来し、ステロイド内服により改善を得られた反応性関節炎の一例を経験したので報告する。

2. 症例

症 例：58 歳 男性

主 訴：多関節痛

既往歴：55 歳 大腸ポリープ

生活歴：喫煙 20 本 / 日 40 年間、飲酒 ビール 1,000mL / 日

家族歴：特になし

現病歴：当院受診の 3 週間前、他院で感染性腸炎と診断され入院加療が行われた。便培養からは *Yersinia enterocolitica* が陽性となった。抗菌薬点

滴により腸炎は速やかに改善したが、入院後より手関節、肘関節、膝関節に疼痛が出現した。多関節痛の精査加療目的に当科へ紹介となった。

初診時現症：身長 179cm、体重 67kg、BMI21、体温 36.7℃、血圧 112/60mmHg、心拍数 72 回 / 分、SpO2 98% (room air)。表在リンパ節腫脹なし。

呼吸音清、心音整、雑音なし。腹部平坦・軟、圧痛なし。四肢浮腫なし。右手関節発赤・腫脹・熱感・圧痛あり。左手関節、両肘関節、両膝関節に圧痛あり。皮疹なし。

血液検査所見：WBC 14,700/ μ L、CRP 4.5 mg/dL と炎症反応上昇、肝胆道系酵素 (AST 46 IU/L、ALT 51 IU/L、ALP 403 IU/L、 γ -GTP 112 IU/L) の軽度上昇を認めた。リウマトイド因子、抗核抗体、抗 CCP 抗体の上昇は認めなかった。HLA-B27 は陰性だった (Table 1)。

WBC	14700/ μ L	TP	6.9g/dL	CRP	4.5mg/dL
Neu	78.1%	Alb	3.7g/dL	ESR	23mm/h
Lymph	16.6%	AST	46IU/L	Ferritin	358ng/mL
Mono	4.6%	ALT	51IU/L	RHF	5未満IU/mL
Eosino	0.4%	LDH	187IU/L	C3	142mg/dL
Baso	0.3%	ALP	142IU/L	C4	28mg/dL
RBC	474 $\times 10^4$ / μ L	γ GTP	112IU/L	CH50	84IU/mL
Hb	14.6g/dL	BUN	12mg/dL	MMP-3	38.9ng/mL
MCV	90fL	Cre	0.58mg/dL	抗核抗体	< 40倍
MCH	30.8Pg	Na	141mEq/L	抗CCP抗体	< 0.6
MCHC	34.1	Cl	105mEq/L		
Plt	28.7 $\times 10^4$ / μ L	K	4.4mEq/L	HLA-B27	陰性
PT-INR	1.02	UA	4.0mg/dL		
APTT	27.5秒				
D γ イマー	1.5 μ g/mL				

Table 1 入院時血液検査成績

入院時画像所見：前医での CT 検査では回盲部付近の炎症所見を認めたが、当院入院時の造影 CT 検査では軽減していた (Figure 1)。下部消化管内視鏡検査では回盲部に非特異的な小びらんを認めた。Ga シンチでは両側手関節に集積亢進を認めた。手関節 MRI では手関節周囲の腱鞘、靱帯、滑膜の肥厚・造影効果を認めた (Figure 2)。

入院後経過：手関節の症状・炎症所見は入院後自然に軽快した。一方で、両足関節痛、両膝関節の疼痛が悪化し歩行に困難を来すようになった。病歴よりエルシニア腸炎後の反応性関節炎を疑い、NSAIDs による鎮痛を開始した。その後、SASP や TRM の

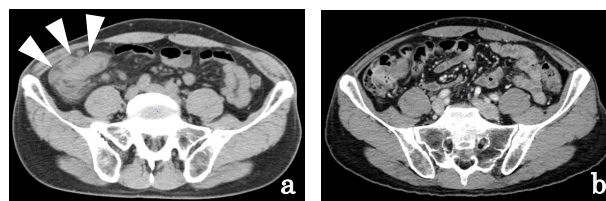


Figure 1：腹部 CT (a: 前医入院時 / b: 当院入院時)
a: 回盲部壁肥厚・周囲脂肪組織濃度上昇を認めた (矢頭)
b: 回盲部炎症所見は改善していた

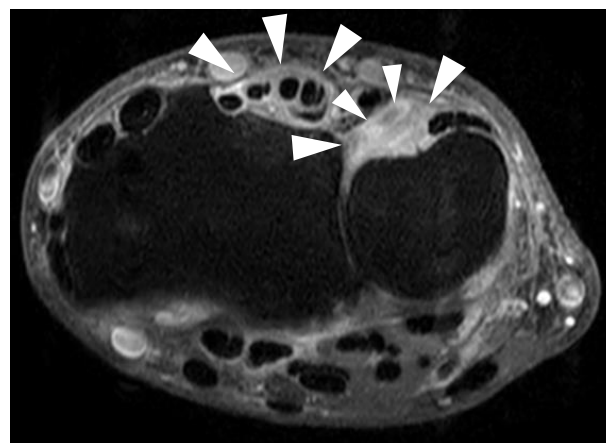


Figure 2：手関節 MRI
腱鞘・靱帯・滑膜の肥厚、造影効果を認めた (矢頭)

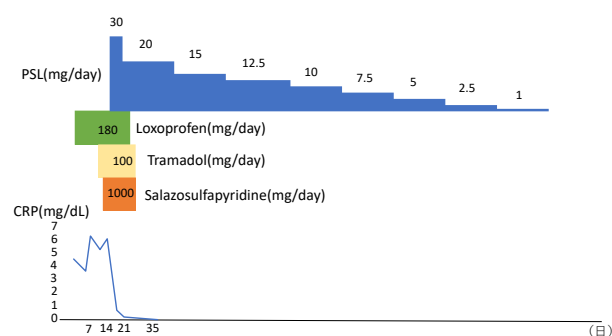


Figure 3：入院後経過

内服を追加するも十分な疼痛コントロールを得られなかった。PSL (30mg/ 日) 内服を開始したところ、直後より関節痛の著明な改善を認め、経過良好で退院となった。外来で PSL の漸減を行い、症状の再燃なく約 7 ヶ月で内服終了した (Figure 3)。

3. 考察

反応性関節炎は、消化管や泌尿生殖器の細菌感染に続発する急性関節炎であり¹⁾、脊椎関節炎に分類される²⁾。脊椎関節炎は体軸関節を主体とするも

のと末梢関節を主体とするものに分類され、反応性関節炎は後者に属する。国際脊椎関節炎評価学会より脊椎関節炎の分類基準が示されている (Table 2)。反応性関節炎に特異的な所見はなく、診断は経過、症状、検査所見などから総合的に行う。診断基準として確立したものはないが、1999 年の第 4 回国際反応性関節炎ワークショップで提唱された基準が用いられることが多い。この基準に従うと、特徴的な関節症状に加えて、反応性関節炎との関連が知られる細菌による先行感染を証明することで反応性関節炎と診断できる (Table 3)³⁾。ただし、関節炎発症

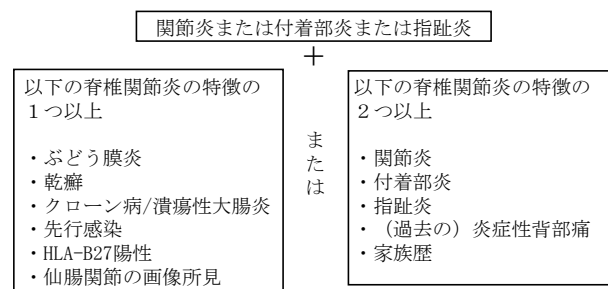


Table 2 末梢性脊椎関節炎の分類基準 (Rudwaleit M, et al. 2011 より作成)

大基準

1. 典型的な末梢性関節炎（3項目のうち2項目）
非対称性
単関節炎または少関節炎
下肢
2. 前駆感染症状（2項目のうち1項目）
大腸炎（1日以上続く下痢、関節炎発症の3日～6週間前）
尿道炎（1日以上続く無尿/膿尿、関節炎発症の3日～6週間前）

小基準 (2項目のうち1項目)

1. 誘因となった感染の証明
尿、尿道/頸管スワブ、便からの培養陽性
2. 持続的な滑膜感染の証明
免疫染色またはPCR陽性

確定診断：大基準1と2、および小基準を満たす
疑い診断：大基準1と2を満たし小基準を満たさない/大基準の1と小基準の1項目以上を満たす

Table 3 反応性関節炎の診断基準 (Selmi C,et al. 2014 より作成)

著者	報告年	年齢	性別	罹患関節	エルシニアの同定	HLA-B27	治療
関ら ⁷⁾	1999	25	男	両肩/両膝/両足関節/ 右足趾/左アキレス腱	血清抗体価上昇	陽性	NSAIDs/SASP
永井ら ³⁾	2001	26	女	両膝/両肘/両足関節	回盲部頸上皮膚芽種 より推定	陰性	扁桃摘出
杉江ら ⁹⁾	2012	20代	男	両膝	便培養陰性/ 血清抗体価上昇	N/A	抗菌薬
Hondaら ¹⁰⁾	2017	24	男	左膝/左足関節	便培養陽性	陽性	抗菌薬/NSAIDs/ SASP/PSL/MTX
高村ら ¹¹⁾	2018	19	男	腰椎/全身	血液培養陽性	N/A	抗菌薬/PMX
自験例	2022	58	男	両手関節/両肘/ 両膝/両足関節	便培養陽性	陰性	NSAIDs/SASP/ TRM/PSL

NSAIDs: 非ステロイド性抗炎症剤、SASP: サラゾスルファピリジン、PSL: プレドニゾロン
MTX: メトトレキサート、PMX: エンドトキシン吸着療法、TRM: トラマドール

Table 4 関節炎を伴うエルシニア感染症の本邦報告例^{7)~11)}

時まで感染が持続している例は多くなく、先行感染の証明にはまず注意深い問診が必要である。自験例は、前医にて便培養で *Yersinia enterocolitica* 感染が既に確定しており、エルシニア腸炎に続発する下肢優位の関節炎という典型的な病歴から反応性関節炎と診断した。自験例の関節症状は、上肢から下肢へと罹患関節が移動する遊走性の経過を示した。また、膝関節では腱付着部の疼痛を認め、手関節MRI検査では滑膜炎に加えて腱鞘・靭帯の炎症所見を呈した。これらは脊椎関節炎に見られる特徴であり、滑膜炎の炎症を主とする関節リウマチとの鑑別のポイントとなった。

エルシニア感染症は人獣共通感染症で、家畜やペットなど多くの動物に感染する。ヒトへの主な感染経路は飲食物を介した経口的な感染であり、特に豚肉による感染が多い。主な症状は発熱、下痢、嘔吐、腹痛である。腹痛は右下腹部に生じることが多く、しばしば虫垂炎との鑑別を要する⁴⁾。自験例では腸炎発症時に回盲部に著明な炎症所見を認めたが、当院受診時には消化器症状は消失し、回盲部の炎症所見も軽快していた。

反応性関節炎の患者では、HLA-B27 の陽性率が高いことが知られているが自験例は陰性だった。*Shigella*、*Yersinia*、*Chlamydia* 属が誘因の場合の HLA-B27 陽性率は 60 ～ 85%、他の病原微生物の場合には約 50% かそれ以下と言われている⁵⁾。HLA-B27 は民族による差が大きく、欧米人で頻度が高い一方、アジア人では比較的少ない⁶⁾。そのため、本邦における反応性関節炎の報告は多くない。医学中央雑誌で検索を行ったところ、エルシニア感染症に関節炎を合併した症例の報告は 5 件のみだった (Table 4)^{7) 8) 9) 10) 11)}。ここには前述の反応性関節炎の診断基準を満たさないものも含まれるが、エルシニア感染が多様な関節症状と臨床経過をとり得ることが示唆される。

反応性関節炎の発症メカニズムは未解明の部分が多いが、起因菌、サイトカイン、遺伝的素因(HLA)、腸内細菌が関係しているとされる¹²⁾。起因菌として知られるものの多くは、粘膜から侵入し、細胞内で増殖できるという特徴を持つ。反応性関節炎患者の関節液から起因菌の抗原、DNA、リ

ポ多糖が検出されたという報告があり、初期感染巣から移動した抗原が関節で T 細胞を活性化して炎症性サイトカインが分泌され、関節炎が起こるという機序が想定されている¹³⁾。HLA-B27 は起因菌の細胞内での増殖に促進的に作用したり、感染期間を延長する作用があるとされ、反応性関節炎の重症化、慢性化に関与すると言われている¹⁴⁾。反応性関節炎患者における腸内細菌共生バランスの乱れを指摘する報告があり¹⁵⁾、同じく脊椎関節炎に分類される炎症性腸疾患・乾癬に伴う関節炎とともに、腸内細菌叢と関節炎発症との関連にも関心が高まっている。

反応性関節炎に対する治療は、主に NSAIDs、ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) であり、近年では生物学的製剤が有効であったとする報告も増えている¹²⁾。一方、起因菌に対する抗菌薬治療は関節炎には有効でないとされている¹⁶⁾。自験例は NSAIDs、TRM、SASP の併用で疼痛をコントロールできず、ステロイドの内服を開始したところ、直後より関節痛の著明な改善を得られた。その後、症状の再燃を来すことなくステロイドを減量中止することができた。

4. 結語

エルシニア腸炎後の反応性関節炎の 1 例を経験した。腸炎に続発する関節炎の症例では、反応性関節炎を鑑別にあげる必要がある。難治性の関節炎にはステロイドの内服により改善を得られる可能性がある。

本症例の要旨は第 24 回日本病院総合診療医学会学術総会 (2022 年 2 月、東京、Web) にて報告した。

本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

5. 文献

- 1) Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, et al. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum.*

- 2002;46:319-27
- 2) Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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
- 3) Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:546-549
- 4) Rosner BM, Stark K, Weber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001-2008. *BMC Public Health.* 2020;10:337
- 5) 川合眞一：反応性関節炎．日本内科学会雑誌 2010;99:2447-2452
- 6) Hayes KM, Hayes RJP, Turk MA, et al. Evolving patterns of reactive arthritis. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2083-8
- 7) 関江里子，小林茂人，安部雅男，他：Yersinia enterocolitica 感染後に発症した反応性関節炎の 1 例．内科 1999;83:787-788
- 8) 永井立夫，田中良一，磯部秀之，他：扁桃摘出にて軽快した腸炎合併反応性関節炎の 1 例．関東リウマチ 2001;35:79-89
- 9) 杉江岳彦，高橋裕司，宮崎恒起，他：関節炎症状が先行したエルシニア腸炎の 1 例．岐阜赤十字病院医学雑誌 2012;24:11-14
- 10) Honda K, Iwanaga N, Izumi Y, et al. Reactive arthritis caused by *Yersinia enterocolitica* enteritis. *Inte Trn Med.* 2017;56:1239-1242
- 11) 高村さをり，前田友子，千葉明日香，他：Yersinia enterocolitica の感染後に反応性関節炎が疑われた一症例．越谷市立病院年報 2018;42:109-111
- 12) Ibtissam B, Abdelgahni KB, Rostom S, et al. Reactive arthritis: update. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2020;26:1-9
- 13) Singh A.K., Misra R. Aggarwal A. Th-17 associated cytokines in patients with reactive arthritis / undifferentiated

- spondyloarthropathy. Clin. Rheumatol. 2011;30: 771-776
- 14) Antoniou AN, Lenart I, Kriston-Vizi J, et al. Salmonella exploits HLA-B27 and host unfolded protein responses to promote intracellular replication. Ann Rheum Dis. 2019;78:74-82
- 15) Manasson J, Shen N, Ferrer HRG, et al. Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2018;70:242-54
- 16) Barber CE, Kim J, Inman RD, et al. Antibiotics for reactive arthritis :a systematic review and meta-analysis. J Rheumatol. 2013;40:916-928