

## 平成 29 年度 【分担】研究報告書

### 1. 松原 優里

「強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究」

担当責任者：中村 好一（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）

研究協力者：松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）

#### 研究要旨

全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎および体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

一次調査では、整形外科1116施設、リウマチ科290施設、小児科847施設、全体として26.5%の抽出率(2253施設/8488施設)で調査を行う。

2018年3月現在、自治医科大学倫理審査委員会で審査中である。4月から一次調査を開始し、5月から二次調査を開始予定である。

#### A. 研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班の一部として共同で実施する研究である。

ASの有病率は、海外と日本とで異なる。欧米ではSpAは0.5~1%で関節リウマチと同程度であるが、日本では10分の1以下と報告される。これにはHLA B27の保有率が関与している。本邦では、福田ら(1999年)がSpAは推定有病率0.0095%で、ASは68.3%と報告し、さらに藤田ら(2010年)はSpAの有病率は0.2%で、関節リウマチ(RA)の有病率0.2%と同程度と報告している。過去の調査では有病率が各々異なり、本邦におけるASの正確な患者数の推測はできていない現状がある。

さらに、ASに加え体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-ax SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-ax SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があり、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnon-ax-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は過去1年間の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)を対象とする。調査項目は、AS及びnon-ax-SpAの患者数である。はがきで対象施設となる医療機関(協力機関)へ送付し、回収する。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科とする。これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院の層は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1116施設、リウマチ科が290施設、小児科が847施設

である。全体として 26.5%の抽出率(2253 施設/8488 施設)とする。二次調査では、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受けの手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

#### **C . 研究結果**

2018年3月現在、本研究について自治医科大学倫理審査会で審議中であり、2018年4月より一次調査を開始、5月以降に二次調査を開始する予定である。

#### **D . 考察**

なし

#### **E . 結論**

なし

## 2. 松井 聖

日本脊椎関節炎学会における疫学調査について

担当責任者：松井 聖（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）

研究協力者：吉川卓宏、佐野 統（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）

### 研究要旨

本研究ではSpAの本邦でのより詳細な実態調査を行なう目的で全国的に、SpA患者の有病率を評価し、これら合併症を有する患者のSpAの臨床的表現型や治療などの疾病素因 / 関連因子を評価することを目的とする。本研究は、日本脊椎関節炎学会が中心となり、患者データベースを登録して行う多施設共同前向きコホート研究である。現在、登録頂いた症例で処理できた52例について検討した。その結果、炎症性背部痛は93.8%で認められ、関節炎・附着部炎は62.5%，44.0%であった。NSAIDsの反応性は84.8%と良好であった。また、BASDAIの平均は4.3と高い傾向であった。HLA-B27陽性群では、仙腸関節炎のX線所見が有意に差（91.7 vs 62.5%）と発症年齢の差（19.0【14.3-28.0】 vs 30.0【25.0-40.5】）が見られた。しかしながら、罹病期間では差（16.9【11.7-26.8】 vs 15.0【5.8-20.8】）はみられなかった。Akkoç Nらの報告ではHLA-B27陽性強直性脊椎炎症例は、陰性よりも発症年齢が早く、診断までの期間が短い。HLA-B27と強直や関節病変進行の関与については議論の余地のあるところである。今回の我々の報告では は共通するが、強直や関節病変の進行とHLA-B27の関係については更なる調査が必要である。

### A 研究目的

本研究ではSpAの本邦でのより詳細な実態調査を行なう目的で全国的に、SpA患者の有病率を評価し、これら合併症を有する患者のSpAの臨床的表現型や治療などの疾病素因 / 関連因子を評価することを目的とする。本研究は、日本脊椎関節炎学会が中心となり、患者データベースを登録して行う多施設共同前向きコホート研究である。

### B 研究方法

多施設共同前向きコホート研究である。本研究に関して同意の得られた患者の情報各施設で収集した後、連結匿名化を行い、データの収集を行う。二重連結匿名化することにより個人情報の匿名化を確保している。（収集する情報）収集する情報とは、以下に示す基本的患者情報（年齢・性別・発症年齢等）や、通常の診療過程で得られる病状・検査所見・薬歴等であり、以下に収集情報の項目を示す。

#### 1 選択基準

ASAS 分類基準に従い、体軸生脊椎関節炎に罹患している。

18 歳以上である。

質問票の質問を理解し回答を記入することができる。

文書による同意を取得した。

以上の質問にすべて「はい」と答えた患者のみを組み入れる。

#### 2 患者背景

喫煙状況、飲酒状況、学歴、結婚歴。

#### 3 SpA の特徴

診断

表現型

疾患活動性（ASDAS-CRP）

疾患重症度

治療歴および現在の治療

NSAIDs：脊椎関節炎評価検討国際学会のASAS-NSAIDスコア

4. SpA合併症

心血管疾患  
感染症  
がん  
骨粗鬆症  
消化器疾患  
慢性肺疾患

5. SpAの合併症に対する評価

健康状態の包括的評価  
機能状態、日常行動  
BASFI  
DASDAI  
勤務状況 (WPAI)  
QOL  
その他医学的な問題 (自己記入式合併症質問票)  
臨床検査は可能なときに実施する。

C. 研究結果

1 患者背景 (症例数 52 例解析 ; 兵庫医科大学 15 例、順天堂大学 30 例、篠ノ井総合病院 4 例、近藤リウマチ・整形外科 2 例、北海道大学 1 例) 登録時年齢 :  $42.9 \pm 11.1$  歳、症状が出現した年齢 : 27.0 歳【17.0-37.0】 診断までの期間 : 5.0 年【1.75-10.2】 登録時の罹病期間 :  $26.5 \pm 15.2$  歳、男女比:3.3:1 家族歴 : 8/50(16%)  
HLA-B27 24/48(50%), RF陽性0/48(0%), CRP 41/48(85.4%), mNY Xp 仙腸関節炎37/48(77.1%), MRI仙腸関節炎 13/48(27.1%), 炎症性腰背部痛45/48(93.8%), 関節炎45/48(62.5%), 付着部炎22/50(44.0%), ぶどう膜炎15/50(30%), 朝のこわばり 25/49(51%), Psoriasis 4/52(7.7%), IBD 4/50(8.0%), 先行感染症あり5/50(10.0%), NSAIDs反応良好 39/46(84.8%), CRP 0.9mg/dl【0.2-2.4】 ESR 14.0mm/h【7.0-40】  
BASDAI  $4.3 \pm 2.4$ , BASFI  $4.71 \pm 1.82$  であった。

2 HLA-B27 陽性群と陰性群の比較

HLA-B27陽性群では、仙腸関節炎のX線所見が有意に差 ( $91.7$  vs  $62.5$ ) と発症年齢の差 ( $19.0$ 【 $14.3-28.0$ 】 vs  $30.0$ 【 $25.0-40.5$ 】) が見られた。しかしながら、罹病期間では差 ( $16.9$ 【 $1.7-26.8$ 】 vs  $15.0$ 【 $5.8-20.8$ 】) はみられなかった。

3. その他の結果

炎症性背部痛は93.8%で認められ、関節炎・付着部炎は62.5%, 44.0%であった。NSAIDsの反応性は84.8%と良好であった。また、BASDAIの平均は4.3と高い傾向であった。

D. 考察

Akko<sub>c</sub> Nらの報告ではHLA-B27陽性強直性脊椎炎症例は、陰性よりも 発症年齢が早く、 診断までの期間が短い。 HLA-B27と強直や関節病変進行の関与については議論の余地のあるところである。今回の我々の報告では は共通するが、強直や関節病変の進行とHLA-B27の関係については更なる調査が必要である。

E. 結論

日本人のHLA-B27陽性強直性脊椎炎群では 発症年齢が早く、 診断までの期間が短いことが明らかになった。

### 3. 小林 茂人

担当者：小林茂人（順天堂大学医学部順天堂越谷病院内科）

#### 研究要旨

体軸性脊椎炎の診断の手引き（案）を作成するに当たり、基本となる問題点を確認した。ASAS基準は分類基準で有るため、この基準にあるチェックリストのみを用いて安易に診断してはならない。重要なことは、除外診断・鑑別診断を行い、症例検討を行い、診断を検証することが、誤診や不適切な治療を避けるために重要である。

#### A. 研究目的

体軸性脊椎関節炎(axial Spondyloarthritis:axSpA)の診断の手引きを作成するにあたり  
疾患概念の正しい理解は？ 診断基準と分類基準の違いは何か？ どのような診断方法によって診断することが正しいのか？ これまで経験されたさまざまな問題点を提示して、概念や問題点の理解を共有化することを本年度の目的とした。

#### B. 研究方法

これまでの欧米の文献や経験などから、たたき台となる要点を提起し、会議にて検討した。

#### C. 研究結果

強直性脊椎炎を含めた体軸性脊椎関節炎は本邦では希少疾患であるため、一般臨床医や分担研究者においても理解不足が認められた。度重なる討論にて疑問点が確認された。欧米間で概念や診断方法の相違が認められる。この両学派の意見・問題点をしっかり理解されていないこと、一般臨床医や分担研究者においても、経験不や理解の不足のため、情報を確認し、客観的に把握していなかったことも原因であると考えられる。診断のための手引き作成の方向は、今回の議論を基本にして、その内容(案)を検討して行くことが重要である。

#### D. 考案

本邦では頻度が少ないためにASやnr-axSpAに関する正しい理解の浸透が遅れていることと判明した。次年度は、方法を変えて、診療・治療の手引きを短期間にdraftを完成させることを目的とする。

また、「末梢性脊椎関節炎の診断・治療の手引き」の作成委員会（田村直人先生）との共同検討作業を行い、その整合性を検討する。

#### E. 結論

体軸性脊椎関節炎の正しい理解から、正しい診断・治療の普及を行わなければならない。

#### 4. 亀田 秀人

##### X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)

東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 亀田秀人

1. **概念**：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

##### 2. 診断基準案

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。  
乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群（掌蹠膿疱性骨関節炎）、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）  
または  
b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと診断して良い

注1) 炎症性背部痛の基準

## 種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. <sup>1</sup>	Rudwaleit et al. <sup>2</sup>	IBP experts (ASAS) <sup>3</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>発症時の年齢&lt;40歳</li> <li>背部痛の持続期間&gt;3ヶ月</li> <li>潜在性発症</li> <li>朝のこわばり</li> <li>運動により改善する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>朝のこわばり&gt;30分</li> <li>運動により改善し、安静では改善しない</li> <li>疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する</li> <li>交互に生じる臀部痛</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>発症時の年齢&lt;40歳</li> <li>潜在性発症</li> <li>運動により改善する</li> <li>安静では改善しない</li> <li>夜間の疼痛（起き上がると改善する）</li> </ul>
5項目中4項目に 合致すればIBP	4項目中2項目に 合致すればIBP	5項目中4項目に 合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;

2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78;

3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-788



### 注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

## 仙腸関節炎のX線所見のgrade判定(1966)

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常—
  - 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎:骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常—完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam. Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



### 注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義

原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる

1スライスに複数のシグナルが見られれば1スライスで判定可能

1スライスに単独のシグナルしか見られない場合は別スライスにおけるシグナルが必要（特にBの部位のシグナルには要注意）

(Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis* 2009)

### 3. nr-axSpAとASの比較

- HLA、併存症、臨床的活動性、TNF阻害療法反応性に差異がない  
異なるspectrumの疾患の混入は少ない
- nr-axSpA患者は2年で約10%がASとなる  
ASの初期・早期病態
- nr-axSpAは全体的にASより炎症反応が低値で女性が多い  
骨病変が進行しにくい亜型、一部は軽症例

(Boonen A, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:556-62)

### 4. nr-axSpAの課題

- 脊椎関節のXp所見は強直であっても不問（一般的には仙腸関節所見が先行）
- 片側仙腸関節のびらんや硬化像は許容
- 仙腸関節X線は読影が困難で、トレーニングで再現性向上せず
- MRI所見の過剰診断の懸念

(Deodhar A, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;75:791-4)

(Sieper J, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;68:ii1-ii44)



## 5. 田村 直人

体軸性乾癬性関節炎 関節専門家の立場から

担当責任者：田村直人（順天堂大学医学部膠原病内科学）

研究協力者：小林茂人、多田久里守

### 研究要旨

乾癬に伴う体軸性病変である体軸性乾癬性関節炎（axial psoriatic arthritis: axial PsA）の特徴について、強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis: AS）との相違を文献的に検討した。Axial PsA の特徴として、仙腸関節病変を欠くことがあり椎体の罹患もランダムで頸椎に多いこと、体軸性病変は非対称性あるいは片側性であること、靭帯骨棘（syndesmophytes）形成はASと比べて大きく垂直方向ではなく外側に突出すること（non-marginal, paramarginal）、椎体の方角化は少ないこと、などが認められた。Axial PsAとASは病変の出現部位、形態、進展様式などで多くの違いがあることから、異なる病態により形成される可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

乾癬は様々な関節病変をきたし、乾癬性関節炎と呼ばれる。末梢関節の罹患頻度が高いが、乾癬性関節炎の30 - 40%に仙腸関節や椎間関節など体軸性病変がみられaxial PsAとも呼ばれる。Axial PsAは、診断が遅れることもしばしばであり、現在は有効な治療薬が存在することからも早期診断が望まれる。一方で、ASを中心とした末梢関節病変よりも体軸性関節病変が優位な疾患は、axial SpAといわれ経過中に皮膚症状として乾癬を認めることがあるため混同しやすい。今回はaxial PsAの特徴について、ASとの相違を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究目的

乾癬性関節炎の体軸病変について文献的検索を行った。ASの脊椎病変との相違について検討した。

#### C. 研究結果

##### 1) axial PsAの頻度、特徴

axial PsAでは末梢性乾癬性関節炎に比べて、ASとの相関が高いMHC-クラスI分子であるHLA-B27の保有頻度が高く、逆にHLA-B27を有する乾癬患者では両側性の仙腸関節炎や脊椎病変を呈する率が高かった（Chung HY, et al. Ann Rheum Dis. 2011;70:1930-6, Jadon DR, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:701-7）。炎症性腰背部痛の頻度は15 - 19%で、非対称性仙腸関節炎は女性に多く（Bonifati C, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26:627-33、Queiro R, et al. Joint Bone Spine 2008; 75: 544-7）、体軸病変のみのPsAは7 - 17%存在することが報告されていた（Baraliakos X, et al. Clin Exp Rheumatol . 2015 Suppl 93:S31-5）。Oharaらによる報告では、体軸脊椎関節炎が少ない本邦におい

ても、体軸関節症状は431人中149人(34.6%)に、靭帯骨棘 (syndesmophytes) 形成は 40.9%に、改訂ニューヨーク基準を満たす仙腸関節炎は48.4%に認められている (Ohara Y, et al. J Rheumatol 2015;42;1439)。

## 2) 強直性脊椎炎との相違

画像的に、ASでみられる脊椎病変は仙腸関節病変が必発で両側性であるが、axial PsAでは約4分の1で仙腸関節に病変がみられず、また片側性であることも多い。表に両者の画像的な違いを示すが、ASのsyndesmophyteは垂直方向に形成され左右対称であるのに対して、体軸性脊椎関節炎ではより水平方向に突出して形成され脊椎の辺縁に沿わず (non-marginal)、非対称性である。ASでは通常、腰椎から病変が始まり頸椎へと上行するが、axial PsAの病変部位はランダムであり、頸椎の罹患頻度が高い。また、椎間関節罹患、骨びらんに伴う椎体の方形化、椎体骨の骨粗鬆症などはaxial PsAで少ない (Helilwell P S, et al. Ann Rheum Dis 1998;57: 135)。

表. 体軸性乾癬性関節炎と強直性脊椎炎の画像所見の違い

	体軸性乾癬性関節炎	強直性脊椎炎
仙腸関節炎	片側性 非対称性	必発で変化が強い 対称性
骨粗鬆症	少ない	多い
腰椎直線化	少ない	多い
椎間関節罹患	少ない	多い
方形化	少ない	多い
靭帯骨棘 syndesmophytes	大きく、水平方向に突出して 形成 (paramarginal, non-mar ginal) 部位はランダムで頸椎に多い	垂直方向に形成 (marginal) 下部椎体から上部椎体へと進展

## D. 考案

Axial PsAは、出現部位、形態、進展様式などASとの違いが多くみられ、全く異なる病態である可能性が示唆された。このことは、体軸性脊椎関節炎という分類を考えるうえで重要と考えられる。

## E. 結論

Axial PsAはASと異なる点が多数あり分類、診断、また病態を考える上で重要である。

(分担研究課題) 体軸性脊椎関節炎と鑑別除外すべき疾患：線維筋痛症に関する研究

## 6. 松本 美富士

研究協力者：松本 美富士（東京医科大学医学総合研究所客員教授）

### 研究要旨

線維筋痛症（fibromyalgia; FM）は脊椎関節炎（spondyloarthritis; SpA）の鑑別・除外すべき疾患としては重要であるが、両者が併存することも比較的頻度が高い。そこでSpAとFMの併存の頻度及び両疾患の鑑別、臨床的特徴、治療法などに関し、網羅的に検索し、統計学的評価を行った。

SpAにFMが併存する頻度は $16.6 \pm 7.0\%$ （95%CI：13.0, 20.0）であり、SpAにFMを併存するオッズ比は $9.1$ （95%CI：7.3, 11.2）であった。一方、FMにSpAが併存する頻度は $17.2 \pm 13.2\%$ 、オッズ比は $25.4$ （95%CI：7.9, 81.7）であった。両者の鑑別には圧痛部位のPower Doppler超音波検査と高感度CRP（hsCRP）値が有用である。SpAとFMとの併存例の臨床的特徴は、SpA単独例に比して、痛み、疲労感、抑うつ気分がより強く、ADL、QOLの低下が一層高度であった。SpAの各種重症度、活動性の評価指標がSpA単独例に比して悪く、自覚症状に対するTNF 阻害剤の効果も劣ることが確認された。FM併存SpAの治療とSpA単独例に比して治療・ケアに区別が必要かについてはエビデンスはないが、実臨床ではSpAの治療にFMの治療を上乗せすることが行われているのが現状である。

### A. 研究目的

SpAとFMは相互に誤診されるのみならず、しばしば同時に相互に併存する疾患であるが、本邦における実態は不明である。そこで、「体軸性脊椎炎診療の手引き」作成にあたって、海外における両疾患の鑑別すべき臨床的問題点および併存頻度、併存例の臨床的特徴ならびに治療法などに関し、網羅的に検索し、メタ分析あるいはシステマティックレビューを行った。

### B. 研究方法

PubMedおよび医学中央雑誌から、検索用語としてSpA、強直性脊椎炎（AS）、乾癬性関節炎（PsA）、腸炎関連関節炎、反応性関節炎（ReA）、線維筋痛症/線維筋痛症症候群（FM/FMS）、併存、併発、合併を用いた。これら検索用語でヒットした文献の要旨からSpAとFMとの併存に関する文献を採用した。併存率については母平均と信頼区間の推計、両疾患併存のオッズ比はCochrane Library提供のReview Managerを用いて推計し、併存例の臨床的特徴は定性的システマティックレビューを行った。

## C. 研究結果

### 1) SpAとFMとの併存率

SpAとFMの併存に関する文献が17件あり、すべて海外文献であった。調査対象のSpA, FMの有病率のデータがない場合は、対象集団の国・地域の既報の有病率を用いた。SpAにFMが併存する頻度は $16.6 \pm 7.0\%$  (95%CI: 13.0, 20.0) であり、そのオッズ比は9.1 (95%CI: 7.3, 11.2) であった。SpAの内訳ごとの検討では、ASにFMを併存に関する文献が8件あり、その頻度は $12.8 \pm 7.0\%$  (95%CI: 6.9, 18.7)、オッズ比は7.7 (95%CI: 6.0, 10.0)、女性ASについては3件の文献があり、併存頻度は $32.0 \pm 16.2$  (95%CI: 0, 72.2)、オッズ比は9.2 (3.1, 27.4) であった。PsAにFMを併存に関する文献は5件あり、併存頻度は $16.7 \pm 3.8\%$  (95%CI: 12.0, 21.4)、オッズ比は12.4 (7.8, 19.9) であった(表1)。一方、FMにSpAが併存に関する文献は4件あり、国内2件、海外2件であり、併存頻度は $17.2 \pm 13.2$  (95%CI: 0, 38.2)、オッズ比は25.4 (95%CI: 7.9, 81.7) であった(表2)。

表1 SpA集団におけるFM併存の頻度とオッズ比のメタ解析結果

集団	併存率(%)	95%CI	オッズ比	95%CI	文献数	報告年代
SpA	$16.6 \pm 7.0$	13.0, 20.0	9.1	7.3, 11.2	17	2007-2017
AS	$12.8 \pm 7.0$	6.9, 18.7	7.7	6.0, 10.0	8	2007-2017
AS(female)	$32.0 \pm 16.2$	0, 72.2	9.2	3.1, 27.4	3	2007-2010
PsA	$16.7 \pm 3.8$	12.0, 21.4	12.4	7.8, 19.9	5	2013-2017

CI: confidence interval, SpA: spondyloarthritis, AS: ankylosing spondylitis, PsA: psoriatic arthritis

表2 FM集団におけるSpA併存の頻度とオッズ比のメタ解析結果

集団	併存率(%)	95%CI	オッズ比	95%CI	文献数	報告年代
FM	$17.2 \pm 13.2$	0, 38.2	25.4	7.9, 81.7	4	2006-2017

CI: confidence interval, FM: fibromyalgia

### 2) SpAとFMとの鑑別点

FMの痛みを訴える部位や圧痛点多くが解剖学的に付着部に一致する部位であるが、FMではこのような部位に有意な病理形態学的変化は確認されていない。したがって、SpAの病態に重要な付着部炎とFMによる同部位などの圧痛部の画像所見が両疾患の鑑別に重要であり、実臨床の簡便さからPower Doppler超音波所見による炎症の有無が鑑別点となる。さらに、SpAは炎症性疾患であり、FMは現状では機能的疾患とされており、炎症を反映して高感度CRP (hsCRP) 値が両者の鑑別に参考となる。

### 3) SpAとFMとの併存例の臨床的特徴

SpAとFMとの併存例の臨床的特徴は、SpA単独例に比して、痛み、疲労感、抑うつ気分がより強く、ADL、QOLの低下が一層高度であった。SpAの各種重症度、活動性の評価指標がSpA単独例に比して併存例では高いスコアを示し、自覚症状に対するTNF 阻害剤の効果も劣ることが確認された。FM併存SpAの治療とSpA単独例に比して治療・ケアに区別が必要かについてはエビデンスがまったくないが、実臨床ではSpAの治療にFMの治療を上乗せすることが行われているのが現状である。

### D. 考察

SpAの診断にあたっていくつかの重要疾患があるが、そのなかでFMは本邦では馴染のないリウマチ性疾患であり、診断に有用な臨床的バイオマーカーがないことから過剰・過少診断・他疾患への誤診などにつながるとされている。さらに、両疾患は相互に併存することも古くから知られているが、本邦における事態はまったく不明であるのが現状である。そのような背景下で「体軸性脊椎関節炎診療の手引き」作成にあたってSpAとFMとの鑑別点、両疾患の併存率及び併存例の臨床的特徴などについて言及の必要性があることから、これらに関する網羅的文献検索を行ってガイドライン作成のglobal standardであるGRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システムに準じて行ったものである。両疾患に併存については、本邦での報告は限られており、ほとんどが海外の報告を用いたが、これら成績を用いる場合の問題点として以下の点があげられる。SpAは本邦での精度の高い有病率に関するデータがなく、一般には低いとされていること、FMについては本邦の有病率も欧米とほぼ同様であるとされているが、本邦リウマチ診療で扱われることが極端に低いこと、今回採用された文献でSpA、FMの分類基準・診断基準が同じでないこと、さらに採用された文献の多くでは両疾患の併存率の推計にあたって対照集団のSpA、FMの有病率の記載がないことなどである。これら問題点を踏まえてSpAがFMを併存する頻度、FMがSpAを併存する頻度を推計したところ、両疾患の併存頻度はそれぞれの一般人口の有病率よりはるかに高く、SpA患者がFMを併存する場合の方がFM患者がSpAを併存する頻度よりも高い結果であった。また、SpAをAS、PsAに分けて検討してもFM併存頻度に差はなく、むしろ女性AS患者の場合は約1/3の症例にFMが併存することが示された。FMはこれまでの報告から有病率は大きく女性にシフトしていることから当然である。

SpA、FMの鑑別に重要な点は、FM患者の痛みを訴える部位や圧痛点多くが解剖学的に付着部に一致する部位であるが、FMではこのような部位に有意な病理形態学的変化は確認されていない。したがって、SpAの付着部炎とFMによる同部位などの圧痛部の画像所見が両疾患の鑑別に重要であり、超音波画像やMR画像所見の報告があり、実臨床の簡便さからPower Doppler超音波所見による炎症の有無が鑑別点となる。さらに、SpAは付着炎、関節

炎が主病態である炎症性疾患であり、炎症を反映して各種臨床マーカーが炎症の評価に用いられる。一方、FMは現状では機能的疾患とされており、炎症を反映した臨床マーカーは基本的には正常である。したがって、高感度CRP（hsCRP）値が両者の鑑別に参考となる。

SpAとFMとの併存例の臨床的特徴について、これまでにいくつかの報告があるが、これら報告は二重盲検試験（RCT）に基ずく解析ではないので、メタ分析ができないため定量的システマティックレビューは困難であり、定性的システマティックレビューに依らざるを得なかった。その結果、SpA単独例に比して、痛み、疲労感、抑うつ気分がより強く、ADL、QOLの低下が一層高度であった。また、SpAの各種重症度、活動性の評価指標がSpA単独例に比して併存例では高いスコアを示す。これはSpAの各種評価指標が自覚症状の項目が多く含まれることから、併存例ではFMによる自覚症状が加わるために注意すべき点である。その結果、TNF 阻害剤の効果も併存例では自覚症状の改善が劣ることとなる。FM併存SpAの治療・ケアに関する報告はないため、エビデンスに基づく記載はできないが、実臨床ではSpAの治療にFMの治療を上乗せすることが行われているのが現状である。

## E. 結論

SpAとFMとは相互に高い頻度で併存することが確認された。両疾患の鑑別に超音波画像所見やhsCRP値などが重要である。併存例の臨床的特徴は、SpA単独例に比して、痛み、疲労感、抑うつ気分がより強く、ADL、QOLの低下が一層高度であった。併存例ではSpAの各種重症度、活動性の評価指標がSpA単独例に比して悪く、自覚症状に対するTNF 阻害剤の効果も劣る。さらに、併存S例の治療とケアに関するエビデンスがないが、実臨床ではSpAの治療にFMの治療を上乗せすることが行われている。

## 7. 岡本 奈美

(分担研究) 小児体軸性脊椎関節炎の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者：大阪医科大学医学科 小児科学 助教 岡本 奈美

### 研究要旨

本研究では、本邦における小児の体軸性脊椎関節炎の標準的診断・治療を目指した診療の手引きを策定した。小児リウマチ性疾患に関わる厚労科学研究班や日本小児リウマチ学会と連携体制を測り、早期診断・鑑別疾患の除外・成人期へのシームレスな移行を視野にいった手引きを目指した。

海外では成人・若年者とも共通の分類基準を用いていることから、成人同様 Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) の体軸性脊椎関節炎分類基準を基に作成された診断基準を用いる。本疾患は若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis: JIA) としての側面ももつため、治療アルゴリズムは左記の適応薬を中心に、保険診療に可能な限り則した内容とした。治療反応性・疾患活動性・機能障害の判定においても、体格上小児に適用できない一部の評価法を除き、成人同様のツールを用いる事とした

### A 研究目的

16歳の誕生日以前に発症した脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) を若年性脊椎関節炎 (juvenile SpA: JSpA) と定義する。これは比較的新しい概念であり、MRIの進歩により、早期の仙腸関節炎を同定できるようになった事、Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) の分類基準が公表された事から、小児においてもここ数年で本疾患が注目されるようになってきている。一方、新しい概念であるため、小児リウマチの分野においても疾患認識や適切な診断・治療の確立は途上の段階にあり、標準的な診断・治療基準の作成と普及が急務とされている。

JSpAは発症時、非特異的な末梢関節炎・付着部炎のみを認める事が多く、初期には一般血液検査や画像診断における

同定が困難で、熟練した診察技術を要するため適切な診断・治療がなされていない可能性も指摘されている。特に他国に比べ本邦では JSpA 分類基準と核となる HLA-B27 の保有率が低いため、本邦 JSpA 患者の実態に合わせた診療の手引きが必要である。

今回我々は、海外のコンセンサスおよび日本で行われた小児慢性関節炎患者の疫学調査並びに学会・文献報告を基に、診療の手引き策定を行った。策定の趣旨として「発症からまもない、特異的所見が乏しい若年者の病態に対応していること」「成人期にかけてシームレスに適応可能な手引きであること」「治療については可能な限り保険診療に則していること」を重視した。

## B 研究方法

平成28年度の本研究班調査結果では、成人のJSpA分類基準は本邦のJSpA患児においても有用であった。特に、ASAS分類基準に用いられているMRI所見は初期の仙腸関節病変を捉えるのに有用で、エックス線所見がまだ出現していない小児期では早期診断・早期治療介入の端緒となりうる。

海外では成人・若年者とも共通の分類基準を用いていることから、本邦においても成人と共通の診断基準を用いる事が適切と考えた。特に、JSpAは発症ピークが前思春期であり、その後の移行期医療を考えた場合、共通の基準を用いる事はスムーズな診療連携につながる。また、共通の基準を用いる事で、その後どのような経過を辿るのか（疾患の自然歴）、治療反応性は違うのか（病態の差異）、早期治療は予後を変え得るのか（window of opportunity）といった疾患調査にも有用である。そのため、研究班員との相互意見交換を行い、成人患者・小児患者両者で使用可能な診断基準を策定した。

（倫理面への配慮）

該当せず。

## C 研究結果（別紙参照、下記見出し数字はスライド番号に対応）

- 1) JSpA の定義について示した。
- 2) 椎体骨・仙骨・腸骨は 15～20 歳頃に成長が終了する。即ち、小児期においては脊椎の各成長段階を加味した画像診断が必要となるため、脊椎の成長について概要をのべた。
- 3) 海外並びに本邦での疫学を述べた。

HLA-B27 関連疾患である JSpA は、B27 保有率の低い本邦においては、欧米に比し有病率も低い（小児人口 10 万人あたり 0.16～0.5）。欧米では男児に多いが、本邦では男女差がないなど、人種差を認めた。発症年齢は欧米の報告と同様である。

- 4) 病態については HLA を中心とした自然免疫系活性化をベースに、感染症や付着部への外的ストレスが加わって発症すること、IL-22/IL-17 を中心に炎症による骨破壊・骨増殖が生じて強直に至ることなど、成人同様の機序が感がられている。発症時は末梢の関節炎・付着部炎から始まり、5～10 年の経過で体軸病変が出現するため、経過中の再評価が重要である。鑑別疾患についても述べた。
- 5) JSpA 全体では、約 1/4 が体軸性 SpA の定義を満たす。
- 6) 仙腸関節の MRI 所見は、JSpA では偽陽性が少なく、早期診断につながる有用な検査である。
- 7) 体軸性 JSpA は JIA（付着部炎関連関節炎）として治療方針が立てられる。米国リウマチ学会（ACR）勧告を基に、可能な限り日本における小児適応や JIA に対する保険適応を基に作成した。サラゾスルファピリジンは JIA の保険適応がないが、海外で多くの有効性と安全性が報告されており、採用した。
- 8) 評価方法では、Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index (BASDAI) と Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) は小児にも適応可能と報告



されている。疾患活動性の評価には、小児では Juvenile spondyloarthritis disease activity indices (JSpADA) を用いる。

#### D 考察

SpAは自己抗体陰性・炎症反応低値・初期には画像診断で捉えられないため、発症から診断まで数年かかる事もある。

Chenらの報告 (J Rheumatol. 2012;39:1013-1018) では、ASコホート調査の約12%が16歳未満発症であった。

小児期発症例では、初期に末梢関節炎・付着部炎が多く炎症性腰背部痛が少ないなど病態の差異は報告されているものの、基本的な病態は成人と共通していると考えられる。これら病態の差が、成長期の影響によるものなのか、早期発見された初期の病像を見ているのか、発症年齢による細かな病態の差異なのかは現時点では結論がでていない。小児期から成人期にかけての自然経過および早期治療による経過への影響を調査する事で、より適切な治療方針の選択と機能予後の改善が期待される。そのためには、小児・成人共通の基準を用いて早期診断・分類・評価を行う事が重要である。海外ではすでに、ASASのグループが共通基準により、JSpAと分類・管理する流れになっている。SpAは民族・地域により異なる点が多く、本邦における小児期から成人期にかけてのデータが必要と考え、海外同様、成人と共通の診断基準を用いる事とした。特に、ASASの体軸性SpA分類基準に採用されているMRI所見は初期の仙腸関節病変を捉える事が可能で、発症早

期の事が多い小児例においても診断に有用である。よって、ASASの体軸性SpA分類基準を主軸に、成人・小児共通の診断基準を作成した。今後は、この基準を基にシームレスな疫学調査を行い、MRI所見の推移と臨床所見との相関、X線所見の進行、HLAとの関連性などを確認する必要がある。

#### E 結論

本邦においても成人・小児共通の体軸性脊椎関節炎の診断基準を作成し、これに基づいた疫学調査・継続的調査が必要である。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1) 国内

<論文など>

- ・日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療ハンドブック2017. 編集代表(岡本奈美) . メディカルレビュー社. 大阪. 2017.4
- ・岡本奈美. 「JIAにおける抗TNF療法」リウマチ科 . 2017;58:265-271.
- ・岡本奈美. 「小児でみられる脊椎関節炎」 . 整形・災害外科 . 2017;60:1477-1486.
- ・岡本奈美. 小児膠原病-長期予後の改善と成人への移行を考える 3.若年性特発性関節炎 . 小児科 2017;58:441-450.
- ・岡本奈美. 小児臨床検査のポイント2017 「リウマトイド因子、抗CCP抗体」 . 小児内科 . 2017;49:増刊号 : 342-346.
- ・岡本奈美. 小児疾患の診断治療基準 改定5版 「若年性特発性関節炎(若年性関節リウマチ)」 . 小児内科 . 2018;50:増

刊号 ( in press ) .

- 岡本奈美 . 小児診療ガイドラインの読み解き方「リウマチ領域」. 小児内科 . 2018;50:847-851.
- 分担執筆 : 岡本奈美 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫性疾患に関する調査研究班編集 . 成人スチル病診療ガイドライン2017年度版 . 診断と治療社 . 東京 . 2017年 .
- 分担執筆 : 岡本奈美 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班編集 . 小児期シェーグレン症候群診療の手引き2018年版 . 羊土社 . 東京 . 2018年 .
- Toshihide Mimura, Yuya Kondo, Akihideohta, Masahiro Iwamoto, Akiko Ota, Nami Okamoto, Yasushi Kawaguchi, Hajime Kono, Yoshinari Takasaki, Shuji Takei, Norihiro Nishimoto, Manabu Fujimoto, Yu Funakubo Asanuma, Akio Mimori, Naoko Okiyama, Shunta Kaneko, Hiroyuki Takahashi, Masahiro, Yokosawa & Takayuki Sumida. Evidence-based clinical practice guideline for adult Still ' s disease. Modern Rheumatology. 2018: in press. DOI:10.1080/14397595.2018.1465633
- Tanaka T, Yoshioka K, Nishikomori R, Sakai H, Abe J, Yamashita Y, Hiramoto R, Morimoto A, Ishii E, Arakawa H, Kaneko U, Ohshima Y, Okamoto N, Ohara O, Hata I, Shigematsu Y, Kawai T, Yasumi T, Heike T. National survey of Japanese patients with mavalonate kinase deficiency reveals distinctive genetic and clinical characteristics. Mod Rheumatol. 2018;2:1-7.

## 2 ) 国外

- Shimizu M, Mizuta M, Yasumi T, Iwata N, Okura Y, Kinjo N, Umebayashi H, Kubota T, Nakagishi Y, Nishimura K, Yashiro M, Yasumura J, Yamazaki K, Wakiguchi H, Okamoto N, Mori M. Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017: doi: 10.1002/acr.23482. [Epub ahead of print]

H 知的所有権の出願・取得状況 ( 予定を含む )

- 1 ) 特許取得、 2 ) 実用新案登録とも、該当なし。

## 8. 辻 成佳

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

### SAPHO 症候群 疫学・診断

SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) 症候群は前胸壁や脊椎の無菌骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。1987年、フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寄らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulotic arthro-osteitis:PAO) の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つである。本症は付着部炎、脊椎炎、仙腸関節炎、乾癬様皮疹をしばしば認めることから、脊椎関節炎との関連が報告されている。

【疫学】SAPHO症候群に関する本邦での疫学報告は、我々の渉猟しえた範囲ではみあたらない。2000年の福田らによる脊椎関節炎の疫学調査では、強直性脊椎炎や乾癬性関節炎に加え掌蹠膿疱症やSAPHO症候群なども含めて脊椎関節炎としたうえで、その罹患率は0.48(人口10万人あたり)、有病率は0.095%としている。

【診断】SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の診断基準を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の診断基準を提示する。

### Inclusion Criteria

- 掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患
- 重症ざ瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
- 無菌性骨炎
- 慢性再発多巣性骨髄炎 (CRMO) 小児
- 炎症性腸疾患 (IBD) と関連する骨関節所見

### Exclusion Criteria

- 感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変 (DISHなど)
- ~ のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する

。

### SAPHO症候群の治療

SAPHO症候群の病態として、P2X7-IL-1 axisの調節不全 (Rheumatology 2010)、皮膚や骨組織におけるTNF 発現亢進 (Arthritis Rheum 2002)、末梢血でのTh17細胞の増加：IL-23/Th17 axisの関与 (Autoimmunity 2014) などが報告されており、一方、ざ瘡の原因であるP. acnesが自己炎症のトリガーである可能性も指摘されており、こ

れらが治療の標的となりうる。しかしながら、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

こうした現状を踏まえ、これまでにSAPHO症候群に対する有効性が示唆されている治療について、過去の文献をレビューし、特に抗菌剤、ビスホスフォネート、TNF阻害剤、扁桃摘出術、IL-23/IL-17阻害剤に着目し、整理した。さらに、我々が実際に施行している治療の中でもTNF阻害剤の有用性およびTNF阻害剤が不応であった場合のIL-17阻害剤の有用性について、少数例であるが検討した。

実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs (77%)、DMARDs (27%)、グルココルチコイド (23%)、TNF阻害剤 (16%)、ビスホスフォネート (11%)、抗菌剤 (5%) などの順となっている (Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

以前よりSAPHO症候群の骨病変部からP. acnesが培養されるという報告 (Autoimmun Rev 2009) があり、P. acnesの病態への関与が取りざたされている。最近の報告ではP. acnesが自己炎症のトリガーである可能性も指摘された (Joint Bone Spine 2017)。これらを背景に抗菌剤、特にアジスロマイシン、クリンダマイシン、ドキシサイクリンなどの有用性が報告されているが、抗菌剤中止により再燃傾向を認めるため、その効果は抗菌剤単独であれば限定的である可能性が指摘されている (Arthritis Res Ther 2009)。ビスホスフォネートについては骨吸収抑制、IL-1、IL-6、TNF 産生抑制、オートファジー誘導により効果を示すことが報告されており (Rheumatology 2004)、近年では抗菌剤とビスホスフォネートの併用療法が相乗効果をもたらす可能性も指摘されている (Joint Bone Spine 2017)。扁桃摘出術については、SAPHO症候群がIgA腎症などと並ぶ扁桃病巣疾患の一つであるとの考えから試みられており、扁桃摘出後1年までで約80%に掌蹠膿疱症皮疹および関節痛の改善を示す報告もなされている (口咽科 2016)。

TNF阻害剤の効果については近年、高い有効性を示す報告が増えている (Curr Rheumatol Rep 2016)。一方、IL-23/Th17を標的として治療の有効性については、一つのケースシリーズ報告 (Joint Bone Spine 2017) がなされているのみであり、今後の検討が望まれている。以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの制定には程遠く、日本人患者での検討が必要と考えられる。最後に、このような治療状況を踏まえ、少数例であるが、TNF阻害剤またはIL-17阻害剤を使用したSAPHO症候群の検討結果を示す。

【方法】2015～2017年にTNF阻害剤またはIL-17阻害剤を新規導入したSAPHO症候群8例 (TNF阻害剤8例、うち2例がIL-17阻害剤へ切り替え) について、TNF阻害剤およびIL-17阻害剤の有効性、継続性を後方視的に検討した。

【結果】患者背景は男女比1:1、TNF阻害剤導入時の年齢は59±6歳、罹病期間9±6年であった。HLA-B27は全例陰性であった。TNF阻害剤の内訳は、インフリキシマブ (IFX) 3例、アダリムマブ (ADA) 2例、ゴリムマブ (GLM) 3例で、併用薬はMTX 5例、IGU 2例、NSAIDs 8例、ビスホスフォネート 3例、抗菌剤 2例であった。すべての症例で、TNF阻害剤開始後に骨関節病変は速やかに軽快した。難治性であった皮膚病変も2例で寛解、4例で軽減を認め、有効性が確認された。皮膚病変が残存した症例では投与期間短縮を要した。一方、2例で掌蹠膿疱症皮疹の再燃、paradoxical reaction (PR) としての乾癬様皮疹出現を認め、TNF阻害剤 IL-17阻害剤への変更が必要であったIL-17阻害剤へ変更した2例は速やかに皮膚病変の改善消失を認め、まだ短期間であるが骨関節症状も抑制された状態を維持している。

【結論】SAPHO症候群において、TNF阻害剤は、特に骨関節病変に対して有効であり、労

働生産性、活動性など長期罹患により低下した患者のQOLを改善できる可能性がある。しかし、早期からの二次無効や、PRとしての皮疹を生じる症例も少なくない。一方、IL-17阻害剤は皮膚病変への高い有効性を示しており、骨関節病変に対する効果やその持続性については引き続き追跡していく必要がある。

#### SAPHO症候群疫学調査国際共同研究の提案について

脊椎関節炎の専門家学会ASASおよび乾癬性関節炎のエキスパートグループであるGRAPPA(乾癬・乾癬性関節炎研究および評価グループ)のメンバーであるTel Aviv大学教授Ori Elkayam医師と医員であるVika Furer医師が主導で、2017年7月 8月にかけて10分間で行ったGRAPPA - SAPHO症候群Web調査を行った。全世界からSAPHO症候群のExpert約100人が参加(内25名は当研究班)し、以下の調査項目に回答した。

・ 医師の専門分野・SAPHO症候群の全患者数・年間の新患者数・皮膚や関節病変の臨床像  
・ 診断時使用した画像診断の種類・過去のさまざまなSAPHO症候群類似疾患の診断基準でどの基準を使用しているか・胸鎖関節に超音波検査をするか?・骨生検を行ったか?・SAPHO症候群は、反応性関節炎・脊椎関節炎・乾癬性関節炎・その他どのようなサブタイプであると考えるか?・治療法について 等の調査項目について回答した。この調査の結果は現在解析中であるが、イスラエルのTel Aviv大学が主導でイスラエル国内のSAPHO症候群のレジストリを開始する計画が開始されており、今後この調査の内容が新たに行われるレジストリの参考になることは間違いない。この調査の開始以前の2017年6月に行われた欧州リウマチ学会(マドリッド)でイスラエル側からElkayam教授、Furer医師、日本側から班員である岸本暢将、辻成佳、谷口義典、西川浩文が参加し約30分間の今後の共同研究のミーティングを持ったことも同時に報告を行った。2018年4月に行われる日本リウマチ学会総会の国際シンポジストとしてFurer医師を召喚する予定であり、今後希少疾患であるSAPHO症候群の国際共同研究のステップと考えている。

#### 掌蹠膿疱症性骨関節炎の臨床研究 ~ SAPHO症候群レジストリ開始に先駆けて ~

SAPHO症候群の診断は、①重度の痤瘡に伴う骨関節病変、掌蹠膿疱症に伴う骨関節病変、骨肥厚症、慢性反復性多発性骨髄炎(CRMO)の1つを満たす症候群と定義している。また、掌蹠膿疱症については皮膚病変を合併する必要はない。1994年度にはKahn MF et al.により膿疱症性乾癬や尋常性乾癬に伴う骨関節変化を認める場合も“SAPHO”症候群の疾患範疇に加えることとなり、“SAPHO”症候群の疾患範囲が拡大した。現在の“SAPHO症候群”は、疾患の原因が明らかにされた新しい疾患概念ではなく、既知の疾患を集めて新しい線引きで疾患群を分類したことを理解する必要がある。掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO)は、SAPHO症候群の“真部分集合”にあたる疾患概念でありかつ、最小単位の疾患概念である。Nash P et al. は、Seronegative spondyloarthropathies : to lump or split?の中で、疾患概念について重要なことは、一定の均質性を有する患者集団での治療結果を知ることが可能でかつ、科学的な病態分析、臨床像、疫学的世界的な比較検討が出来ること、さ

らに病因解明とそれに基づく新しい治療方法の確立に役立つという利用価値が存在することである、と述べている。そのなかで、共通の表現型を持つ疾患群を大きな集合体として扱う“LUMPERS”と、個々の疾患の特異的表現型をとらえることのできる診断分類をする“SPLITTERS”の両方の考え方が必要になってくる。“LUMP”的検討の場合は、病因の共通性が類推される疾患群を適切に集合させることが大切である。“SPLIT”的検討の場合は、疾患の特異的症候や病態・治療法の確立が必要であり疾患としての最小単位概念が重要である。脊椎関節炎(Spondyloarthritis: SpA)における“LUMPERS”として“axial disease involvement, peripheral arthritis, enthesitis”が“SPLITTERS”として“強直性脊椎炎, 乾癬性関節炎”などが挙げられる。薬物療法の効果判定を行う場合には、まず“SPLIT”的立場が大切になると考える、例えばSAPHO症候群に対してNSAIDsが十分な効果を認めたと仮に判定した場合、SAPHO症候群に含まれるPAOに対する効果なのか、CRMOや尋常性乾癬に伴う骨関節炎に対する効果なのかは判定ができない。一方、近年脊椎関節炎(SpA)がaxial SpAとperipheral SpAに分類されたことでSpAの早期診断が可能となったことは、“LUMP”的検討が有効であった一例として挙げられる。本研究班の課題として、SAPHO症候群の“LUMPERS”的検討としては、今年度から開始予定の国際的SAPHO症候群レジストリに参加することであり、またそれに先駆けて“SPLITTERS”的検討としてPAOデータの集積・解析を行うことによりSAPHO症候群の病態解明に向けて検討を行う予定である。以下に2018年日本リウマチ学会総会での本研究班の発表内容を記載する。

【目的】掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の臨床的特徴および治療について検討する【方法】2017年1月～6月までの6か月間に直接診察可能であったPAO患者88例の多施設共同非介入後向き横断研究を行った。PAO診断はSonozaikiら(1981年)の基準を用いた。評価項目は、臨床的特徴、画像・血液生化学検査、治療法とした【結果および結論】受診時年齢 $55.4 \pm 10.5$ 歳、掌蹠膿疱症/PAO発症年齢はそれぞれ $44.4 \pm 12.3$ 歳、 $49.3 \pm 10.7$ 歳、発症様式は皮膚先行型/同時発症/関節先行型(66.7/25.6/7.7%)であった。臨床的特徴として疼痛関節は胸鎖関節33.0%、肩関節22.7%、距腿関節10.2%の順であり付着部炎はアキレス腱に最も多く21.4%存在した。ASDAS-CRPは平均 $1.4 \pm 0.8$ 、25%の症例に不十分な疾患活動性が残存していた。単純レ線は胸骨・胸鎖肋関節81.8%、脊椎33.0%、仙腸関節(NY以上)31.0%、末梢関節9.8%に骨変化を認めた。MRIは胸骨周囲76.9%、脊椎52.2%、仙腸関節65.2%に骨内輝度変化を認めた。骨シンチグラフィにて前胸部96.4%、脊椎23.6%、仙骨部30.9%に集積像を認めた。CRP  $0.35 \pm 0.52$ mg/dl、RF陽性率9.4%、ACPA陽性率5.1%であった。治療薬は第一選択薬(NSAIDs・ピオチン・抗菌薬)、第二選択薬(イグラチモド・スルファサラジン・MTX)が選択されていた。局所療法は外用療法64.8%、光線療法12.5%、手術療法は扁桃摘出術が18.6%に行われていた。