

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）
研究報告書

**研究課題：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**

研究代表者：国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科
運動器バイオマテリアル学寄附講座准教授 富田哲也

研究要旨

H28年度は強直性脊椎炎全国診療体制の構築を行なった。小児期・成人期のスムーズな移行が行えるよう小児脊椎関節炎を検討した。疾患レジストリーについて検討した。H29年度は、わが国でのAS患者の実態把握のため、難病疫学班で確立された全国疫学調査マニュアル第3版に従い初めての全国レベルでの疫学調査をH30年度より実施するための準備を行った。対象医療機関の選定、一次、二次調査項目を決定した。ASの疾患レジストリー構築目的で先行している日本脊椎関節炎学会での疫学調査を検討し、課題を明らかにした。Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)の体軸性脊椎関節炎分類基準を基に的確な除外鑑別診断を行えるよう作成した診療の手引き（案）を作成した。特に鑑別すべき疾患として線維筋痛症を取り上げ解説した。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、若年性脊椎関節炎(juvenile SpA: JSpA)も含め小児期・成人期のスムーズな移行が行えるよう配慮した。ASの診断には仙腸関節の画像読影が大きなウェイトを占めるため仙腸関節の3次元構造と2次元画像を対比させ仙腸関節画像読影の参考資料にした。体軸性脊椎関節炎と混同あるいは誤診されることが多いSAPHO症候群の実態調査を開始した。SAPHO症候群として本邦での最も多いと考えられる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88症例の検討を行った。

A 研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis; AS)は、10代～30代の若年者に発症する原因不明で、体軸関節である脊椎・仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる疾患であり、進行期には脊椎のみならず四肢関節の骨性強直や関節破壊により重度の身体障害を引き起こす疾患である。進行性であり、発症後は生涯にわたり疼痛と機能障害が持続し、日常生活に多大な支障をきたす。様々な介助や支援が必要になり患者本人、家族の物理的、経済的、精神的負担は多大なものになる重篤な疾患である。骨強

直をきたす病態は解明されておらず、複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に、また青年期に発症することから、就学者では学業の継続に支障をきたし、就労者では労働能力の低下を来し労働経済学的にも大きな問題となっており、行政的にも重要な意味を有する。近年世界的に脊椎関節炎(Spondyloarthritis; SpA)という疾患概念で捉える方向性が示されている。SpAはASに代表される体軸性と乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎、分類不能脊椎関節炎などが含まれる末梢性に大別される。全国規模での疫学調

査はなく、末梢性SpAを含め実態は未だ不明である。以上我が国での背景に基づき、下記の項目を目的とした。

1. 難病の疫学研究班で確立された全国疫学調査法による、本邦でのASに代表されるSpAの正確かつ最新の疫学データ収集とその解析。
2. 本邦の実情に適合した的確かつ精度の高い診断基準を確立し、ASが中心となる体軸性SpAの客観的診断の標準化。ASは現在客観的な診断基準として1984年改訂ニューヨーク基準が用いられており、典型的なASが前提であるが、他の疾患が混入しているとの指摘があり、大きなウェイトを占める画像所見の標準化。
3. SpA診療ガイドライン策定。
4. SpAと鑑別が必要なSAPHO症候群の実態解明。

B 研究方法

全国疫学調査に関して平成 29 年度は厚生労働省難病疫学研究班で確立された全国疫学調査マニュアル第3 版に従い調査を行うことを決定した(中村、松原、富田)。対象医療施設の抽出、一次調査はがき、二次調査項目の質問票の作成を行った(中村、松原、富田、岡本、亀田、小林、田村、岸本、谷口、辻、多田、松本)。疾患レジストリーに関しては日本脊椎関節炎学会で先行して行われている登録状況を検討した(松井、佐野)。体軸性脊椎関節炎診療の手引きについては、ASAS 体軸性脊椎関節炎分類基準を基に鑑別、除外診断をリストアップすることで診断に使用できる方向性でまとめる方法を採用した(竹内、小

林、亀田、岸本、田村、多田、岡本、松本、森田、門野、谷口、辻、富田)。SAPHO 症候群についてはこれまでの歴史的検証(村田)、本邦で現状・課題の提起(辻、谷口、石原)を行い研究班参加施設で特に SAPHO 症候群に積極的に取り組んでいる4施設での患者背景分析を行った(岸本、辻、谷口、石原)。SAPHO 症候群は海外でも稀な疾患と考えられており、国際共同比較のためのアンケート調査を実施した(分担研究者全員)。

C 研究結果

- 1) 全国疫学調査：調査項目は、AS 及び X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non radiographic axial SpA) non-ax-SpA の患者数とした。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科とし具体的な施設数は、整形外科が1116施設、リウマチ科が290施設、小児科が847施設とした。全体として26.5%の抽出率(2253施設/8488施設)となった。一次調査、二次調査項目については図の通りである。
- 2) 日本脊椎関節炎学会での多施設共同前向きコホート研究：52例のSpAについて検討した。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。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。
- 3) 体軸性脊椎関節炎診療の手引き：AS

については1984年改訂NY基準を基に、さらにASAS体軸性脊椎関節炎ブル基準で提唱されたnon-radiographic axial SpAを含め、的確な除外・鑑別診断の必要な疾患について内科的疾患、整形外科的疾患、皮膚科的疾患をリストアップした。特に実臨床で鑑別が難しいとされる線維筋痛症については詳細に示した。また小児・成人期への移行をスムーズに行うためJSpAの観点から体軸性SpAについて示した。non-radiographic axial SpAに関しては未だ世界中でその自然経過や病態が明らかでなく、まず“X線基準を満たさない”という日本語を使用することにした。すなわち仙腸関節のX線所見が片側2度であればon-radiographic axial SpAに含まれる。画像読影精度向上のため仙腸関節3次元モデルから2次元画像を作成し具体的な3次元解剖に基づいた画像を提供することで読影の一助とした。

- 4) SAPHO症候群：本邦でのSAPHO症候群の疫学調査は我々の渉猟しえた範囲ではみあたらなかった。本邦でのSAPHO症候群は掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)が多く、積極的に診療している施設間でもその治療法の選択は異なっていた。SAPHO症候群疫学調査国際共同研究のアンケート調査には全世界からSAPHO症候群のExpert約100人が参加(内25名は当研究班)した。その解析結果はH30年度に発表される予定である。

D 考察

ASは2015年に国の指定難病に追加された。これまで全国規模での疫学調査が行われたことはなく本邦における患者数の把握など実態は不明である。今年度は厚生労働省難病疫学研究班で確立された全国疫学調査マニュアル第3版に従いH30年度に実施できるよう、調査内容等を議論し決定した。特にASASの分類基準が発表されて以降、的確な除外・鑑別を行わず診断に本分類基準を機械的に当てはめ日本のみならず世界中でover-, mis-diagnosisが問題となっている。本邦でも指定難病の臨床個人調査票には確認のため、鑑別診断ができていることを確認する欄が設けられているが、実際に正しく行なわれているか否かは不明である。全国疫学調査を実施するにあたり、的確な除外・鑑別診断をするべく調査項目を作成した。将来的に利用可能になるであろう臨床個人調査票との比較を行うことでAS診断における問題点も明らかにできると思われる。また本疫学調査ではnon-radiographic axial SpAについても取り上げることにした。

non-radiographic axial SpAに関しては世界的にもその自然経過や病態について不明で有り一定のコンセンサスが得られていない。現在日本も含め世界的にnon-radiographic axial SpAの新規薬剤の治験が行われており、将来の承認の可能性を見据え本邦でのnon-radiographic axial SpAの実態解明は必須と考えられる。H30年度以降の疫学調査の結果が期待される。

疾患レジストリーに関しては日本脊椎関節学会で実施されている研究を検討し

たが、前向きコホート研究で有り、かつデータ収集が紙ベースで事務局の作業負担が大きいことが課題としてあげられた。

H30 年以降、可能であれば AMED の難病プラットフォームとの連携の可能性を探る方向で疾患レジストリー構築を進めるべきと考えられた。

実臨床現場で体軸性脊椎関節炎診断の一助になるよう整形外科的、内科的、皮膚科的に除外・鑑別すべき疾患のリスト、さらには高頻度に混同される線維筋痛症、小児脊椎関節炎などを取り上げ体軸性脊椎関節炎診療の手引き(案)を作成した。H30 年度に細部の検討を行い、また H30 年度に作成予定の末梢性脊椎関節炎診療の手引きと合わせ、脊椎関節炎診療の手引きを公開する予定である。

SAPHO 症候群は脊椎関節炎と鑑別すべき疾患の一つである。研究班参加施設での preliminary な検討では掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulotic arthro-osteitis: PAO) が大多数であった。しかし治療法の選択は一貫せず、施設によってまちまちであった。海外では SAPHO 症候群は稀な疾患と考えられており、今後国際比較などを通じて実態解明と治療法の標準化が課題である

と考えられた。

E 結論

本邦における AS に代表される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>

・本邦における体軸性脊椎関節炎の現状と課題

第 27 回日本脊椎関節炎学会 (高知)

・脊椎関節 update 2017

-体軸性脊椎関節炎を中心に-

第 32 回日本臨床リウマチ学会 (神戸)

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。