

## 総合研究報告

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：強直性脊椎炎に代表される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

わが国での強直性脊椎炎(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9月より実施した。AS患者は3800人、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者は880人と推定された。2次調査を継続している。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。今年度は末梢性脊椎関節炎について検討した。炎症性腸疾患関連脊椎関節炎はIBD患者の約6%に認められた。難病プラットフォームと連携し疾患レジストリ構築の準備を行った。脊椎関節炎、SAPHO症候群で登録項目を決定した。ASでは診断に大きなウェイトを占める仙腸関節の画像も登録できるよう準備した。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。SAPHO症候群では掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)PAOが主体と考えられる本邦での治療確立のためPAOの治療の本邦での報告例を収集し、レビュー解析した。

#### 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9月より一次調査をH30年10月より二次調査を施行した対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、全国病院データをもとに、病床数により層化した。整形外科1108施設、リウマチ科289施設、小児科824施設を対象とし、全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456)で調査を行った。(中村、松原、富田)。昨年度検討した体軸性脊椎関節炎診療の手引きに引き続き今年度は、末梢性脊椎関節炎診療の手引きにつき検討した。末梢性脊椎関節炎の中にも体軸性症状を呈するものがあり、ASAS末梢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班会議で討議し、手引きの概要について検討した。分担研究者が編集委員長となる編集委員会を編成し、さらに具体的な内容について討議した。(田村、亀田、岸本、多田、岡本、森田、門野、谷口、辻、小林、富田)。我が国で患者数が増加している乾癬性関節炎に関しては朝比奈班と連携し検討した(亀田、岸本、森田、辻、富田)。炎症性腸疾患関連脊椎関節炎については鈴木班と共同でアンケート調査を実施した(富田)。難病プラットフォームと連携し脊椎関節炎、SAPHO症候群の疾患レジストリ構築を行うことに決定した。難病プラットフォームとの面談を経てそれぞれの疾患登録項目を決定した。特に強直性脊椎炎に関しては診断の重要なウェイトを占める画像をDICOMデータで登録できるよう準備を進め

た(富田)。SAPHO症候群については本邦で圧倒的に頻度の高いPAOについて本邦での治療内容についてレビュー解析をおこなった。(岸本、辻、谷口、石原、小林里)

## C 研究結果

1) 全国疫学調査：一次調査では、「2017年の1年間(2017年1月1日～2017年12月31日)の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)で疑い例を含む」を対象とした。回収率は整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった。

2) 脊椎関節炎診療の手引き：対象をリウマチ医、整形外科医、一般内科医、研修医・専攻医など広く対象とすることが確認された。記載内容については、大きく分けて、体軸性脊椎関節炎、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎、その他とし各論として、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎などを含むこととした。また、疾患概念や病態、疫学、診断や鑑別診断の注意点、治療の考え方、治療薬などについて記載することとした。体軸性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎はこれまで進めてきた記載内容を組み込むことが確認された。鈴木班と共同で実施した炎症性腸疾患関連脊椎関節炎調査では、延べ37000人の炎症性腸疾患患者が対象となり約6%に関節炎が併存していることが明らかになった。

3) 疾患レジストリ構築：脊椎関節炎、SAPHO症候群とも難病プラットフォームと連携して疾患レジストリ構築を行うことに決定した。難病プラットフォーム面談の上、それぞれの疾患について登録項目を決定した。さらに脊椎関節炎で診断に重要な仙腸関節画像をDICOMデータで登録することで、画像読影を共有できるシステム作りを行った。

4) SAPHO症候群：骨関節専門家が診療する、本邦でのSAPHO症候群は掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthroosteitis: 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。まずは SAPHO 症候群に対する治療として、今年度は、特に生物学的製剤に焦点をあてて、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO 症候群に対する TNF 阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し 93.3%の、皮膚病変に対し 72.4%の、それぞれ有用性が報告されてきた (Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23 阻害剤の有用性としては、まだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に 40～60%の有用性が報告されている (Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、レビュー解析された結果が今年度に報告された。骨関節病変および皮膚病変への治療反応性は、それぞれ TNF 阻害剤 (93.3%、72.4%)、IL-1 阻害剤 (85.7%、28.5%)、IL-23 阻害剤 (60%、50%)、IL-17 阻害剤 (37.5%、57.1%) であり、現状での TNF 阻害剤の優位性が示唆された (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

#### 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った。今回の全国疫学調査一次調査で推計された患者数は AS3200 人、nr-SpA800 人であったが、この数値についてこれまでの報告数と比較をする。AS の有病率は福田ら (1999 年) が SpA は推定有病率 0.0095% で、彼らの症例のうち AS は 68.3% を占めていたと報告し、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。また、AS は HLA-B27 との関連が指摘されている。日本人の HLA-B27 陽性者数は 0.3% で、これらのうち、AS 発症者は 10% 未満と推測される。よって、人口動態統計から得られた 15 歳から 65 歳までの日本人口 7600 万人と 65 歳以上 3500 万人の合計 1 億 1100 万人にこれらを換算すると、約 4400 人の患者数が推測される。本研究での推計患者数は診療科間の重複率が未修正であり、正確に比較す

ることはできないが、HLA から予測された推計値と比較しても大きな違いはないといえる。

nr-SpA の推計では、乾癬や潰瘍性大腸炎などに伴うものを除外した上での推計であることを考慮する必要がある。

脊椎関節炎診療ガイドラインについては、昨年まで考案された体軸性脊椎関節炎の内容に加えて、今年度末梢性脊椎関節炎について検討され、脊椎関節炎全般を網羅した診療の手引き作成が提案、計画され、発展した形となった。手引き作成のための編集委員会が研究班と日本脊椎関節炎学会との共同で組織化・編成され、委員会が開催されており作成が開始されている。末梢性脊椎関節炎の代表疾患である炎症性腸疾患関連脊椎関節炎については 1990 年代の教科書的には体軸関節炎は腸疾患の活動性と関連せず、末梢性関節炎は腸疾患の活動性と関連して出現するとされている。本邦では炎症性腸疾患患者数が増加しており、また生物学的製剤による治療介入も広く行われているが、今回の調査結果では関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今後 2 次調査を実施しさらに詳細に解析を進める必要がある。

SAPHO 症候群については、世界的にみても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いのが現状である。またさまざまな疾患の集合体である SAPHO 症候群を対象としたものであり、PAO が主体と考えられる本邦での治療確立のためには不十分であることが想定され、日本人患者での検討が必要と考えられる。

疾患レジストリに関して脊椎関節炎、SAPHO 症候群とも難病プラットフォームを利用して構築することに決定した。特に AS は HLA B-27 との関連が強く示唆される疾患であるが、本邦での AS 疾患関連遺伝子検索等 AMED プロジェクトと連携して解析されることが期待される。

#### 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、これを基づいた疫学調査・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 >

1. van der Heijde D1, Cheng-Chung Wei J2, Dougados M3, Mease P4, Deodhar A5, Maksymowych WP6, Van den Bosch F7, Sieper J8, **Tomita T**9, Landewé R10, Zhao F11, Krishnan E11, Adams DH11, Pangallo B11, Carlier H11; COAST-V study group. · Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. [Lancet](#). 2018 Dec 8;392(10163):2441-2451. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31946-9. Epub 2018 Oct 22.
2. Kishimoto M1, Yoshida K1, Ichikawa N1, Inoue H1, Kaneko Y1, Kawasaki T1, Matsui K1, Morita M1, Suda M1, Tada K1, Takizawa N1, Tamura N1, Taniguchi A1, Taniguchi Y1, Tsuji S1, Haji Y1, Rokutanda R1, Yanaoka H1, Cheung PP1, Gu J1, Kim TH1, Luo SF1, Okada M1, López Medina C1, Molto A1, Dougados M1, Kobayashi S1, van der Heijde D1, **Tomita T**1. · Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World. *J Rheumatol*. 2019 Feb 15. pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412. [Epub ahead of print]
3. **富田哲也**, 脊椎関節炎として診た乾癬性関節炎 - 体軸性関節炎を中心に -, 日本皮膚科学会雑誌, 2018 128 巻, 5号, 1014 頁
4. 辻成佳 岸本暢将 森田明理 **富田哲也**, SAPHO 症候群, リウマチ科, 科学評論社, 59 巻, 2018, 554-560 頁

< 発表など >

1. Present issues in Japanese patients with SpA and SAPHO syndrome, 口

頭(シンポジウム), 富田哲也, 第 62 回日本リウマチ外科学会総会, 2018/4 国内.

2. 脊椎関節炎の診断 - 体軸性脊椎関節炎を中心に -, 口頭, 富田哲也, 第 91 回日本整形外科学会学術集会, 2018/5 国内.
3. 脊椎関節炎として診た乾癬性関節炎 - 体軸性関節炎を中心に -, 口頭(シンポジウム), 富田哲也, 第 117 回日本皮膚科学会総会, 2018/5 国内.
4. Confirmation of HLAB27 Transgenic Rats as a spondyloarthritis model, ポスター発表, Tomita T, Hayashi H, Tamaki M, Ishibashi T, Nakagami H. 18 26TH ANNUAL MEETING, 2018/9 国外.
5. 乾癬性関節炎を取り巻く現状 - 体軸性関節炎を中心に -, 口頭(シンポジウム), 富田哲也, 第 33 回日本臨床リウマチ学会, 2018/11 国内.
6. エンテソパチーの鑑別, 口頭(教育研修講演), 富田哲也, 第 33 回日本臨床リウマチ学会, 2018/11 国内.
7. Current Anti-TNF Therapy and the Therapeutic Potential of the IL-17A Vaccine in Ankylosing, 口頭, Tomita T, Tokyo-Moscow international Medical Forum, 2018/11 国内
8. 生活習慣病を標的とした新規治療ワクチンの実用化研究, 口頭(シンポジウム), 中神 啓徳 第 22 回日本ワクチン学会学術集会, 2018/12/8 国内.
9. 強直性脊椎炎全国疫学調査の進捗状況, 口頭, 松原優里, 中村好一, 富田哲也, 平成 30 年度難病疫学研究班「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 班会議ならびに研究成果報告会, 2018/12 国内.
10. 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