

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

分担研究報告書（令和元年度）

合併症・副作用対策プロジェクト 内科系 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

研究分担者 猿田雅之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授

研究要旨：炎症性腸疾患（IBD）診療で経験する強直性脊椎炎を含む関節症状は、脊椎関節炎によるものとして扱われ、主に脊椎や仙腸関節といった体軸関節や、膝関節や足関節など末梢関節に炎症を来す疾患の一群とされている。この脊椎関節症状は、かつて 35%と高率に合併するとされたが、本邦で 2013 年に行われた九州地区のアンケート調査では、潰瘍性大腸炎（UC）の 5.5%、クローン病（CD）の 6.3%に認めたと報告され、以後の詳細な検討はされていない。そこで、IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎（AS）など）の実態調査（一次調査）を「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班」（富田班）と共に行い検討した。その結果、UC の 6.8%、CD の 5.7%に合併症としての関節症状を経験し、既報と類似する結果となった。仙腸関節炎を 1.4%（55 名）に認め、更に抗 TNF- 抗体製剤に基づくと考えられる Paradoxical reaction の関節症状も 1.0%（38 名）に認め、ただ実際には、関節症状のある IBD 患者の全てが整形外科などの専門診療科を受診している訳ではなく、また仙腸関節炎を内科や外科のみで正しく診断することは困難であり、疫学を正確に把握することは困難でもある。今後、二次調査により詳細な精査を進めることが求められる。

共同研究者

猿田雅之、櫻井俊之（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科）

富田哲也（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）

一次調査協力施設：

東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座、広島大学内視鏡診療科、東北大学消化器内科、東北大学総合外科、順天堂大学小児科、大阪急性期・総合医療センター、鹿児島大学消化器内科、インフュージョンクリニック、東京女子医科大学消化器・一般外科、大阪医科大学小児科、愛知医科大学消化管内科、筑波大学消化器内科、岩手医科大学消化管内科、防衛医科大学校消化器内科、札幌医科大学消化器内科、浦添総合病院、関西医科大学消化器肝臓内科、横浜市立大学、順天堂大学医学附属浦安病院、北里大学北里研究所病院、福岡赤十字病院、京都府立医科大学、東京山手メディカルセンター、札幌厚生病院、東京医科歯科大学消化器内科、滋賀医科大学消化器内科、九州大学消化器内科、兵庫医科大学、若草第一病院消化器内科、福岡大学筑紫病院外科、横浜市立市民病院炎症性腸疾患科、兵庫医科大学炎症性腸疾患外科、岡山大学消化器内科、東近江総合医療センター、旭川医科大学消化器内科、新潟大学消化器内

科、北里大学消化器内科、慶應義塾大学消化器内科、東北労災病院大腸肛門外科、自治医科大学消化器内科、大阪大学消化器内科、大阪市立十三市民病院、大阪市立大学消化器内科、千葉大学消化器内科、福岡大学筑紫病院消化器内科、いづろ今村病院消化器内科、久留米大学消化器内科部門、東京大学医科学研究所附属病院外科

A. 研究目的

IBD 診療で経験する強直性脊椎炎を含む関節症状は、脊椎関節炎によるものとして扱われ、主に脊椎や仙腸関節といった体軸関節や、膝関節や足関節など末梢関節に炎症を来す疾患の一群とされている。この脊椎関節症状は、かつて 35%と高率に合併するとされたが、わが国で 2013 年に行われた九州地区のアンケート調査で、潰瘍性大腸炎（UC）の 5.5%、クローン病（CD）の 6.3%に認めたと報告され、以後の検討はされていない。そこで、IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査（一次調査）を「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班」(富田班)とともに検討することを目的に本研究を計画した。

B. 研究方法

多施設共同後ろ向き研究

1. 対象

・難治性炎症性腸管障害の調査研究班に所属する施設 116 施設に一次調査書類を送付した。

2. 評価項目

1) IBD と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査):

(1)UC の患者数

(2)CD の患者数

(3)IBD 診療における末梢性脊椎関節炎 (pSpA、四肢痛)・体軸性脊椎関節炎 (axSpA、腰痛、背部痛)の合併を経験の有無と頻度

(4) UC での合併率

(4-1)UC での関節炎/関節障害の場所 (複数回答可)

(4-2)治療の有無と内容 (複数回答可)

(4-3)基本的に関節炎/関節障害の主たる治療を行う科

(4-4)関節炎/関節障害は治療に随伴性か否か

(4-5)治療関連性の場合、その治療内容

(5) CD での合併率

(5-1)CD での関節炎/関節障害の場所 (複数回答可)

(5-2)治療の有無と内容 (複数回答可)

(5-3)基本的に関節炎/関節障害の主たる治療を行う科

(5-4)関節炎/関節障害は治療に随伴性か否か

(5-5)治療関連性の場合、その治療内容

(6)仙腸関節炎の合併の有無

(7)抗 TNF- 抗体製剤による paradoxical reaction としての関節障害の経験の有無

3. 評価方法

郵送にて各施設へ一次調査書類を送付し、書面にて回答を回収した。

C. 研究結果

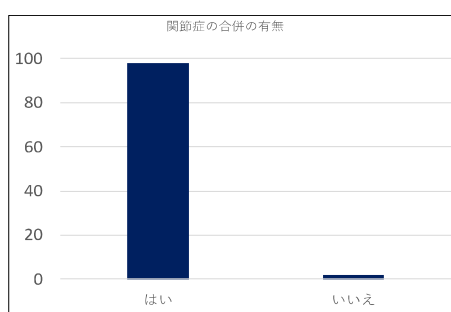
・一次アンケート送付施設：116 施設

・有効回答：49 施設、回答率：42.2%

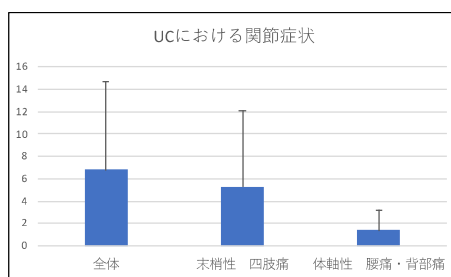
(1)UC 患者数総計：23503 人

(2)CD 患者数総計：14474 人

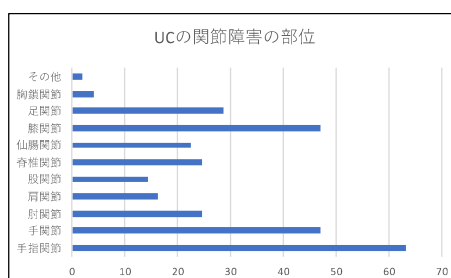
(3)関節症合併の有無：有り 98%、無し 2%



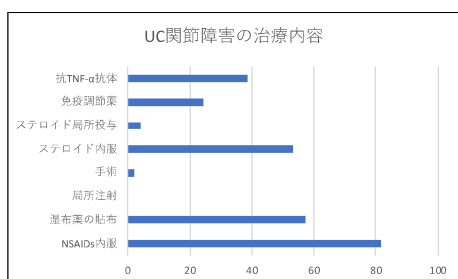
(4)各施設の UC の関節症状合併率の平均：全体 $6.8 \pm 7.8\%$ 、pSpA $4.7 \pm 6.8\%$ 、axSpA $1.3 \pm 1.7\%$ であった。



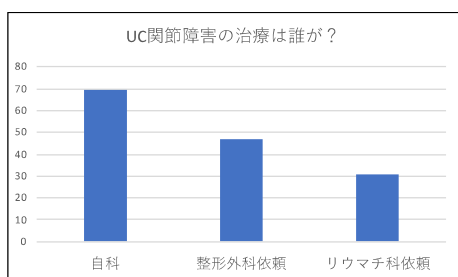
(4-1)UC における関節障害の部位別では、手指関節と手関節、膝関節の経験が高率であった。



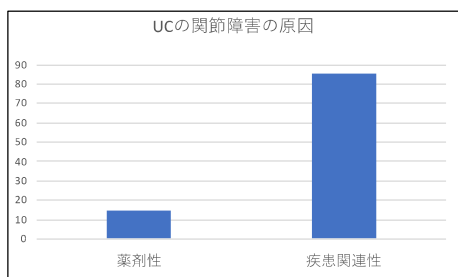
(4-2)UC に伴う関節障害の治療方法としては、NSAIDs の内服で対応している施設が多く、82% を占めた。さらに湿布薬の使用率も高く、対症療法を行われることが多いことが判明した。その他、IBD 自体の病勢制御目的にステロイドや抗 TNF- 抗体の使用も認められた。



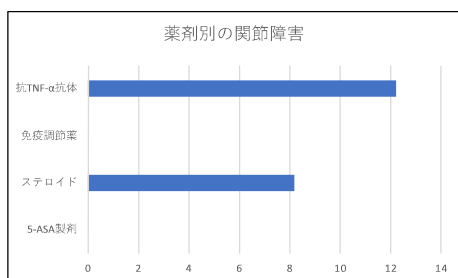
(4-3)関節症状の治療は、主に診療科がそのまま加療していることが多く(70%)、整形外科やリウマチ科に依頼しているのは半数以下であることが判明した。



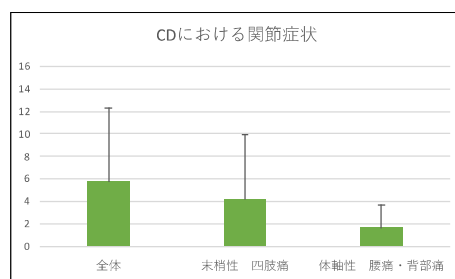
(4-4)UCでの関節障害の原因は、疾患活動性に伴うものが多く、薬剤性と思われる原因は14%にとどまると回答があった。



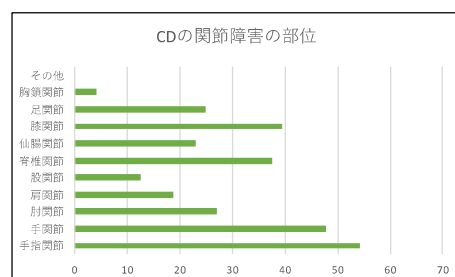
(4-5) 薬剤性の関節障害の原因としては、抗TNF-抗体やステロイドがあり、免疫調節薬や5-ASA製剤の関節障害は報告がなかった。



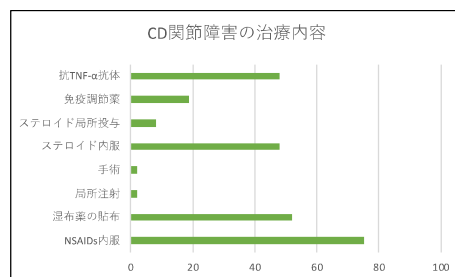
(5)各施設のCDの関節症状合併率の平均：全体 $5.7 \pm 6.5\%$ 、pSpA $4.2 \pm 5.7\%$ 、axSpA が $1.6 \pm 2.0\%$ であった。



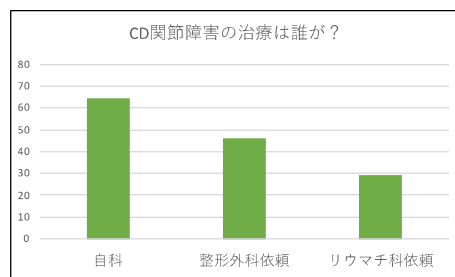
(5-1)CDにおける関節障害の部位別では、UCと同様、手指関節と手関節、膝関節の経験が高率であったが、CDでは、脊椎関節の障害の経験がUCと比較して多い傾向があった。



(5-2) CDに伴う関節障害の治療方法としては、UCと同様、NSAIDsの内服で対応している施設が最も多く73%を占めた。さらに湿布薬の使用率も高く、UCでもCDでも対症療法を行われることが多いことが判明した。その他、IBD自体の病勢制御目的にステロイドや抗TNF-抗体の使用も認められた。

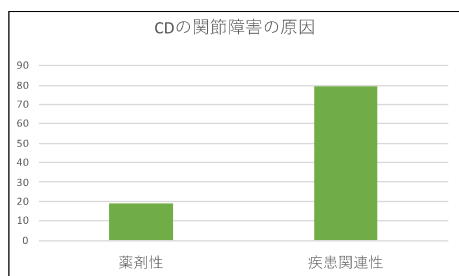


(5-3) 関節症状の治療は、主に診療科がそのまま加療していることが多く(63%)、整形外科やリウマチ科に依頼しているのはUCの同様、半数以下であることが判明した。

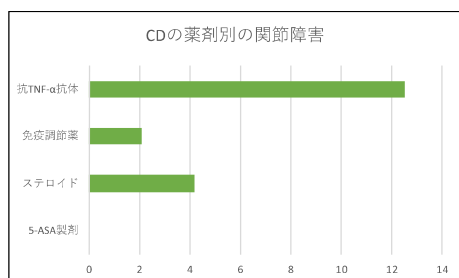


(5-4) CDでの関節障害の原因は、疾患活動性

に伴うものが多く、薬剤性と思われる原因は18%にとどまると回答があった。



(5-5) 薬剤性の関節障害の原因としては、抗 TNF- 抗体やステロイドがあがり、一部で免疫調節薬によるものも経験されていた。



(6) 仙腸関節炎に関しては、IBD 全体の 0.14%(55 名)で経験されていた。

(7) 抗 TNF- 抗体製剤に伴う paradoxical reaction としての関節障害は、IBD 全体の 0.1%(38 名)で経験されていた。

D. 考察 :

- ・ 今回の全国 IBD 診療施設の専門医に対するアンケート調査で、UC の 23503 人、CD の 14474 人のうち、UC の 6.8%、CD の 5.7% に合併症としての関節症状を経験していた。この数字は、2013 年に行われた九州地区のアンケート調査の UC の 5.5%、CD の 6.3% と概ね同率であった。

- ・ 関節障害を pSpA と axSpA に分類すると、pSpA の方が多いことが判明し、axSpA で認めることの多い仙腸関節炎は、欧米の報告に比し低い 0.14%(55 名)に留まった。

- ・ 関節障害に関して、主治医が疾患活動性と関連すると判断すると治療強化としてステロイドや抗 TNF- 抗体製剤を選択している傾向が見られ、一方で一過性あるいは軽症と判断すると、専門家に依頼するよりも先に

NSAIDs の内服や湿布薬などの対症療法が選択されることが多いと思われた。

- ・ 薬剤性の関節障害も一部で経験され、原因薬剤としてステロイドと抗 TNF- 抗体製剤が挙がり、抗 TNF- 抗体製剤の場合、paradoxical reaction 的に IBD の治療反応性と異なるかたちで出現しているものもあることが判明し、さらなる検討が必要と考えられた。

E. 結論 :

- ・ IBD 診療において、関節障害は UC でも CD でもほぼ同率に発生していることが判明した。薬剤関連性や paradoxical reaction として発生するものもあり、さらなる精査が必要であり、二次調査の実施が求められる。

- ・ 今後、「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班」(富田班) と協議の上、二次調査を進めていくことが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 : なし

2. 著書 :

猿田雅之、富田哲也 . 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 . 脊椎関節炎診療の手引き . in press.

猿田雅之 . IBD に合併する関節炎 . IBD Research 13(3) : 138-144, 2019.

丸山友希、猿田雅之 . 【実地内科医のための潰瘍性大腸炎診療 ABC】治療 腸管外合併症とその対処 . 診断と治療 107(7)819-824, 2019.

3. 学会発表

猿田雅之 . 炎症性腸疾患関連脊椎関節炎 . 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

多施設研究班．東京．2019.12.15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

- 1 . 特許取得 : 該当なし
- 2 . 実用新案登録 : 該当なし
- 3 . その他 : 該当なし