

## 総合研究報告

### 厚生労働科学研究費補助金 (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

疫学調査では今年度は2次調査による強直性脊椎炎(AS)およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)者患者像の解析を開始した。回収率は49.8%で、AS230人/nr-axSpA84人が解析された。ASの男女比は3:1で推定発症年齢は男性28歳、女性37歳であった。HLA-B27保有率は男性66.0%、女性26.5%であった。一方nr-axSpAの男女比は1:1で、推定発症年齢は男女ともに32歳であった。HLA-B27保有率は男性32.4%、女性8.3%であり、ASに比べ低いことが明らかとなった。脊椎関節炎診療の手引きの製本化を行った。小児期・成人期のスムーズな移行が行えるよう配慮した。さらに多彩な臨床症状にも対応するようベーチェット病に関する調査研究班、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班にも協力いただき、また関連学会でのパブリックコメントも実施した。AMED難病プラットフォームと連携した疾患レジストリは完成し、現在IRB申請中である。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、昨年度解析した臨床像を基にPAOの診断・治療ガイドライン策定にむけた検討を開始した。さらに国際共同研究として実施したイスラエルとのSAPHO症候群の比較検討を実施した(論文投稿中)。2つの患者会の協力のもと、初めての市民公開講座を2019/9に実施した。

#### 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。世界的には体軸性脊椎関節炎は強直性脊椎炎(AS)およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)に分類し、nr-axSpAについては仙腸関節X線での構造変化があるか否かの相違のみであり、臨床的症候はASと差がなく、積極的な治療対象となると考えられてきている。我が国でのASおよびnr-axSpAの患者背景、臨床像を明らかにすることを今年度の目的とした。

- 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およびnr-axSpA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。
- 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

対象は、2018年9月に施行された一次調査報告患者数(AS1173人/nr-SpA333人)のうち、最近3年間(2015年1月1日から2017年12月31日)に確定診断された症例とした。2018年10月から二次調査を開始し、男女の割合・推定発症年齢・家族歴の有無・HLA-B27 保有率・臨床症状・レントゲン所見・薬物療法の効果・重症度・特定疾患医療費受給者申請の有無などについてそれぞれ男女別に比較をした(中村、松原、富田)。

体軸性および末梢性脊椎関節炎診療の手引きに引きの製本化を行った。多彩な臨床症状にも対応するようペーチェット病に関する調査研究班、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班にも協力を依頼した。現時点での本邦での実情に併せかつ世界的な知見も織り込みながら、最終案を班会議で討議した(班員全員)。さらに編集委員会で査読した(田村、亀田、岸本、多田、岡本、森、森田、門野、谷口、辻、小林、富田)。その上で各関連学会(日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本整形外科学会、日本小児リウマチ学会)でのパブリックコメントを実施した。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った(辻、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、昨年度の臨床データ解析より、診断・治療ガイドライン策定に向けての検討を開始した(岸本、辻、谷口、石原、小林里、大久保、富田)

## C 研究結果

- 1) 全国疫学調査：回収率は49.8%(235施設のうち117施設から回答)で、AS230人/nr-SpA84人が二次調査の解析対象となった。これらは、一次調査報告者数の約

20～25%に相当する

ASでは、男女比は3:1、調査時の平均年齢(平均±標準偏差)は男性47.2±17.5歳、女性50.9±16.6歳であった。推定発症年齢の中央値は、男性28歳・女性37歳で、男性の方が低値であった。

HLA-B27 保有率は全体の33%(76人)で、検査未実施者が37%(86人)にみられた。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27 保有率は55.5%(76人)であった。男女別では、男性66.0%(64人)、女性26.5%(9人)であった。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性81.6%/女性94.7%)・末梢関節炎(男性41.7%/女性52.6%)・付着部炎(男性27.6%/女性52.6%)は女性の方が多く、腰背部可動域制限(男性73.0%/女性56.1%)と、関節外症状(男性24.5%/女性14.0%)は男性の方が多かった。胸郭拡張制限は男性29.4%/女性33.3%とほぼ同様であった。レントゲン所見については、竹様脊椎(男性62.3%/女性33.3%)は男性に多く、2度以上の仙腸関節炎像(男性87.7%/女性75.4%)と3度以上の仙腸関節炎像(男性68.1%/女性63.2%)についてはやや男性が多いものの、大きな違いを認めなかった。一方、MRI 仙腸関節炎像(男性39.5%/女性50.9%)と、MRI 脊椎関節炎像(男性19.0%/女性35.1%)は、女性の方に多く所見がみられた。鑑別では、86%が鑑別可能との回答が得られたが、9%は除外不可であった。

治療内容については、非ステロイド性抗炎症薬(NASAIDs)実施者の割合は、男性89.8%/女性92.9%で、有効性は男性84.9%/女性76.6%で、いずれも高値であった。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARS)は男性43.2%/女性51.8%に実施され、有効性は男性38.3%/女性37.9%といずれも低値であった。生物学的製剤は、男性59.5%/女性65.5%に実施され、アダリムマブの有効性は男性92.0%/女性89.7%、インフリキシマブの有効性は男性95.8%/女性81.8%といずれも高値であった。

重症度については、「BASDAI スコアが4以上かつCRP1.5以上に該当する者」は男性35.6%/女性38.6%で、「BASMI スコア5以上に該当する者」は男性40.5%

/女性 42.1%と男女で大きな差を認めなかった。また、「脊椎レントゲン上連続する2椎体以上に強直を認める者」は男性56.4%/女性28.0%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある者」は男性9.8%/女性1.8%と男性の方が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」については、男性8.0%/女性7.0%と大きな差はみられなかった。

特定疾患医療費受給者の割合は男性57.1%/女性70.2%と女性の方が高値であった。

nr-SpAの男女比は1:1で、調査時年齢は男性38.5±19.2歳/女性40.4±14.0歳であった。推定発症年齢の中央値は男女ともに32歳であった。HLA-B27保有率は全体の16.7%(14人)で、検査未実施者は28.6%(24人)であった。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27保有率は全体で23.7%であった。男女別では、男性32.3%(11人)、女性8.3%(2人)と男性の方がHLA-B27保有率が高値であった。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性79.1%/女性94.7%)・胸郭拡張制限(男性4.7%/女性23.7%)・末梢関節炎(男性55.8%/女性65.8%)・付着部炎(男性39.5%/女性57.9%)・関節外症状(男性2.3%/女性13.2%)など多くの症状について女性の方が多く、腰背部可動域制限(男性27.9%/女性26.3%)のみが男女でほぼ同様の割合であった。

レントゲン所見を有する者の割合はASと比較すると大きく低下し、竹様脊椎(男性11.6%/女性7.9%)、両側の2度以上の仙腸関節炎像(男性9.3%/女性13.2%)、一側の3度以上の仙腸関節炎像(男性14.0%/女性10.5%)といずれも大きな男女差はみられなかった。一方、MRI所見を有する者の割合は仙腸関節炎像(男性58.1%/女性65.8%)において、男女ともにASよりも高値であった。脊椎椎体関節炎像(男性9.3%/女性23.7%)は、女性の方に多く所見がみられたが、ASよりも低値であった。鑑別では、49%が鑑別可能であるが、44%が除外不可と回答していた。

治療内容については、NSAIDs 実施者

は、男性95.3%/女性84.2%で、有効性は男性61.0%/女性56.3%であり、ASよりも低値であった。DMARSは、男性51.2%/女性52.6%に実施され、有効性は男性45.5%/女性45.0%とASよりも高値であった。生物学的製剤は、男性44.2%/女性47.4%に実施され、アダリムマブの有効性は男性94.1%/女性80.0%であった。インフリキシマブは男性2人・女性4人に実施され、すべて有効であった。重症度については、「BASDAIスコアが4以上かつCRP1.5以上に該当する者」は、男性39.5%/女性26.3%で、「BASMIスコア5以上に該当する者」は男性18.6%/女性18.4%と男女差がほぼ同様であった。また、「脊椎レントゲン上連続する2椎体以上に強直を認める者」は男性11.6%/女性5.3%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある者」は男性2.3%/女性5.3%と男性の方が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」は、男性は該当者がなく0%で、女性5.3%であった。特定疾患医療費受給者の割合は男性25.6%/女性34.2%と女性の方が高値であった。

- 2) 脊椎関節炎診療の手引き:体軸性、末梢性、小児脊椎関節炎につき最終案を班会議で議論し、内容につき決定した。さらに編集委員会で査読し、診療の手引きとして一貫性や表現の統一につき修正を行った(田村、亀田、岸本、多田、岡本、森、森田、門野、谷口、辻、小林、富田)。その上で各関連学会でのパブリックコメントを実施し、コメントに対する修正を可能な限り実施した(田村、富田)。2020年5月末刊行予定である。
- 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った。各疾患毎に登録すべき項目の最終決定および画像取り込み精度を確認した。現在倫理委員会申請中であり、承認後速やかに登録開始できる準備を整えた。
- 4) SAPHO症候群:本邦での掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)の臨床像の解析の結果、強直性脊椎炎のように体軸関節の骨強直が進行するタイプが存在することが明らかとなった。

またこれらの患者では生命予後には影響がないものの、日常生活における就労・就学に多大な肉体的・精神的負担があり、かつ一定の診断基準・治療ガイドラインも存在していないことが明らかとなった。イスラエルとの国際拳動研究解析結果をまとめ国際雑誌に投稿した。

#### 5) 市民公開講座

AS友の会、PPP community の2つの患者団体の協力を得て 2019/9/15 に AS と PAO を取り上げ一般市民向けの講演会を大阪で実施した。最新の疾患情報、治療法など専門医からの講演と患者立場での医療への要望な質問などを議論する2部構成で実施した。

### D 考察

二次調査で AS および nr-ax SpA の臨床像が明らかとなった。AS の推定発症年齢について、中国では男性 27.8 歳、女性 33.0 歳と男性の方が早期であったと報告されており、その傾向は本調査と同様であった。一方、AS における HLA - B27 保有率は、中国では 88.8% と高い。本調査では、AS 患者のうち 60% に HLA - B27 検査が施行され、うち 55.4% が HLA-B27 を保有、また、nr-axSpA 患者のうち、70% に HLA-B27 検査が施行され、うち 23.7% が HLA-B27 を保有していた。家族歴も中国では 20.8% と高く、これらは、HLA - B27 保有率の違いが大きく関与していると考えられる。わが国では、HLA-B27 の検査を全ての患者に施行することは難しく、正確な HLA-B27 保有率は不明であり、今後も継続した調査が必要である。

また、臨床症状について、これまでの報告では AS では、一般的には男性の方が重症であるとされているが、本研究では重症度について女性と大きな差がみられなかった。この背景として、女性の調査時年齢が若年から高齢まで広範囲であることが考えられる。つまり、更年期障害などの影響を受け、女性の重症度が見かけ上、上昇している可能性が想定された。そこで、推定発症年齢が 45 歳未満の女性のみを抜き出し、重症度について再解析した。この場合、「BASMI スコア 5 以上に該当する者」は 27.8%、「脊椎レントゲン上連続する2椎体以上に強直を認めるもの」は 11.1%と

BASDAI 以外の項目すべてにおいて、推定発症年齢が 45 歳未満の女性の場合にはより低値となった。よって、従来通り、男性の方が女性よりも重症度が高い可能性があると考えられた。

本邦で初めて nr-ax SpA の臨床像が明らかになり、本内容は脊椎関節炎診療の手引きにも反映させることができた。推定患者数が 800 人と少なく、今後 nr-ax SpA に対する新規治療薬が承認されることが予想されている。実臨床現場で、違う疾患が入り込むことのないように脊椎関節炎診療の手引き中に nr-ax SpA 診療ガイドラインを示せた意義は大きいと考えられた。

診療の手引きについては RCT 等による本邦でのエビデンスがほとんど存在しない状況であり、Minds 準拠のガイドラインにはなっていない。今後本邦からの様々な情報発信が行われることを期待している。

また脊椎関節炎診療の手引き作成に当たってはご自身が AS 患者でもある医師に研究協力者として参画していただき、患者目線からの意見も取り入れながら、作成した。さらに来年度以降関連学会、患者会の協力のもと Q&A 集を作成していく予定である。

SAPHO 症候群については、我々骨関節専門医が診療を担っている疾患の大多数は PAO であり、さらに PAO の中に体軸関節の強直が進行するタイプが存在することが明らかになった。今後診断・重症度分類・治療ガイドラインの整備が急務と考えられ令和 2 年度で PAO に関する診断・治療ガイドラインの骨子を作成する予定である。

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たレジストリ構築は完了した。倫理委員会承認後速やかに登録できる環境は整えた。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。

市民公開講座は参加者からは好評をいただき、令和 2 年度は東京で AS 友の会、PPP community の協力を得ながら開催予定であり、引き続き一般市民への疾患啓蒙活動を継続する。

### E 結論

難病である AS に代表される脊椎関節炎

の本邦での実態が少しずつ解明され始めてきた。今後も引き続き疫学調査により、実態解明を継続し、本邦の実情の即した治療指針の修正、および成果を実臨床で診療に携わる医療関係者に浸透するよう活動することが重要である。さらに一般市民への難病である AS に代表される脊椎関節炎の疾患啓蒙を継続することが重要であると考えられた。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1. 著書

- 1) **富田 哲也**, 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎, *Pharma Medica*, 37(12), 63-65, (株)メディカルレビュー社, 2019/12
- 2) **富田 哲也**, 辻 成佳, 玉城 雅史, 早期末梢性脊椎関節炎に対するゴリムマブの有用性, *リウマチ科*, 63(1), 科学評論社, 2020/1
- 3) **富田 哲也**, 強直性脊椎炎に対する厚生労働省難病研究班の取組み, *らくちん*, 31 号, 4-15, 日本 AS 友の会, 2020/1

### 2. 論文

- 1) Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi A, Kaneko Y, Tsuji S, Kobayashi S, **Tomita T**, Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World. *J Rheumatol*, 49(8), 896-903, 2019/8
- 2) Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Østergaard M, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H, Bessette L, **Tomita T**, Leung A, Hojnik M, Gallo G, Li X, Adams D, Carlier H, Sieper J; Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. ; COAST-X Study Group. *Lancet*. 2020 Jan 4;395(10217):53-64. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32971-X
- 3) Dougados M, Wei JC, Landewé R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, Maksymowych WP, Ermann J, Walsh JA, **Tomita T**, Deodhar A, van

der Heijde D, Li X, Zhao F, Bertram CC, Gallo G, Carlier H, Gensler LS, Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 176-185, 2020/2

### 3 学会発表

- 1) **Tomita T**, Marzo-Ortega H, Mysler E, Lisse J, LONG-TERM SAFETY OF IXEKIZUMAB IN PATIENTS WITH RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTRITIS/ANKYLOSING SPONDYLITIS: AN INTEGRATED ANALYSIS OF COAST-V AND COAST-W, European Congress of Rheumatology, Madrid, 2019/6
- 2) **Tomita T**, Therapeutic potential of the IL-17A vaccine in rheumatic diseases, International Workshop "National priorities in fighting the intractable diseases, Russia, 2019/8
- 3) **富田 哲也**, non-radiographic(X線基準を満たさない)axialSpA の本邦での現状, 第 63 回日本リウマチ学会総会, 京都, 219/4
- 4) **富田 哲也**, 松原 優里, 中村 好一, 強直性脊椎関節炎全国疫学調査, 第 132 回中部日本整形外科災害外科学会, 三重, 2019/4
- 5) **富田 哲也**, 体軸性脊椎関節炎における TNF の重要性, 第 92 回日本整形外科学会学術集会, 横浜, 2019/5
- 6) **富田 哲也**, 体軸性脊椎関節炎治療の最前線, 第 5 回日本骨免疫学会, 沖縄, 2019/6
- 7) **富田 哲也**, 脊椎関節炎に対する IL-17A 阻害薬の開発, 第 19 回日本 Men's Health 医学会, 大阪 2019/7
- 8) **富田 哲也**, 松原 優里, 中村 好一, 日本における SpA 診断の現状と課題, 第 29 回日本脊椎関節炎学会 学術集会, 大阪, 2019/9
- 9) **富田 哲也**, 松原 優里, 中村 好一, 体軸性脊椎関節炎全国疫学調査, 第 29 回日本脊椎関節炎学会 学術集会, 大阪, 2019/9
- 10) **富田 哲也**, 脊椎関節炎に対する IL/23 阻害薬, 第 34 回日本整形外科学

別添 3

- 会基礎学術集会，神奈川，2019/10
- 11) **富田 哲也**，本邦における体軸性脊  
椎関節炎の診断の現状と課題，第30回  
日本リウマチ学会 中国・四国支部学術  
集会，岡山，2019/12

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