Ⅱ．分担研究報告-4．

令和元年度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
研究班分担研究報告書

体軸性脊椎炎診療の手引き
脊椎関節炎の歴史・概念、分類基準

分担研究者：小林 茂人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 特任教授）

研究要旨

脊椎関節炎(SpA)診療の手引き作成に関して、歴史、概念、分類基準に関する詳細な記載を行い、校正、編集が行われた。

A．研究目的

脊椎関節炎の正しい理解を目的とする。

B．研究方法

分担研究者が教科書を含めた多くの文献からこれまでに得た基本事項と意義を検討して、draft を記載して、班会議で討議した。厚労省研究班の手引きであるために、文章は簡潔明瞭にし、推定事項は除外した。他の担当者の分担で、誤りと思われる記載は論議して正した。副作用が懸念される事項は表現を注意して記載した

C．研究結果

1) 歴史

紀元２世紀にGalen(ギリシャ)が関節リウマチ(rheumatoid arthritis:RA)と鑑別して強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)を報告したとされている。1691年Conner(アイルランド)が脊椎・仙腸関節の骨病変に関する詳細な報告した。1824年Wenzel（ドイツ）により、報告された。ASとびまん性特発性骨増殖症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis：DISH)との解剖学的な鑑別が報告された。1850年にBrodie(英国)が虹彩炎を伴った活動性のASの症例報告が行った。19世紀になってStrumpell（1884年ドイツ）、Marie（1898年フランス）、Bechterew(1893年 ロシア)の３名の神経学者からASの臨床所見に関する報告が行われた。

ライター症候群は、1916年Hans Reiter（ドイツ）によって赤痢罹患後に起こった、1)無菌性関節炎、2)尿道炎、3)結膜炎の３徴を有する症例に起因する。しかし、ライターの報告の以前にも同様な報告があること、Reiterがナチ収容所での戦争犯罪に問われたことなどから、「反応性関節炎」の名称が使用されるようになった。乾癬と関節炎の合併の報告は1818年フランスより発表された。1956年Wright(英国)によって乾癬性乾癬炎の概念が報告された。IBDと関節炎の報告は1850年代から認められた。1963年のアメリカリウマチ学会（American Rheumatism Association: ARA)ではじめて”ankylosing spondylitis”の名称が提唱された。1974年Mollら（英国）によって”spondyloarthritis（SpA）”の概念が提唱され、”Seronegative spondyloarthropathies:SNSA)”の名称が使用されるようになった。

当初は、Mollらの分類では、臨床上の特徴からベーチェット病、Whipple病もSpAに分類されていた。しかし、HLA-B27との関連性が1973年にSchlosstein（米国）、Brewerton（英国）によって発表された。HLA-B27との関連性がないベーチェット病、Whipple病はSpAから除外された。

2) 概念

特徴は、

・体軸関節炎を伴う（その症状は炎症性腰背部痛）

・末梢性関節炎を伴う（下肢を中心に、非対称性、４か所以下の関節炎）
・付着部炎を伴う
・指趾炎を認める
・家族性発症が認められ、HLA-B27が重要である
・乾癬など、炎症性腸疾患、前部ぶどう膜炎などの関節外症状を認める。
分類は、
Assessment of spondyloArthritis international Society (ASAS)のによって(2009年)、1)仙腸関節と脊椎に関節炎が存在する体軸性脊椎関節炎(axial SpA)と2)末梢関節に優位な関節炎が存在する末脊椎関節炎(peripheral SpA)に大別される。
構成する疾患は、
・強直性脊椎炎
・X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
・乾癬性関節炎に伴う脊椎関節炎
・炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎
・反応性関節炎
・ 分類不能型脊椎関節炎
・若年発症の脊椎関節炎

3) 分類基準
1,診断と分類の相違
多くの医療従事者は、診断基準と分類基準を混同していることが国内外において知られている。ASASの分類基準が診断に使用されていることが、米国のSPARTANから報告されたため、この問題点をとくに詳細に報告した。

個々の症例を診断する際には、古くは疾患の理解・診断を目的とした診断基準が存在した(例：アメリカリウマチ協会：ARAによる1958年の関節リウマチの診断基準など)。しかし、さまざまな疾患の理解が進んだ現在では、診断基準に合致しない症例も数多く存在することが明らかになり、診断基準で規定できなくなった。このため疾患の診断は臨床医の判断に任せられ、新たな診断基準は作成されなくなった。
分類基準とは、研究目的のために臨床医が診断した症例の中から研究（疫学調査、臨床研究、臨床試験（治験）など）に使用するために、典型的な症例を抽出する必要がある。このための定義が分類基準であり（例：1987年のARAによる関節リウマチの分類基準）、個々の症例の診断をするためのものではない。
このためASASの分類基準やCASPARの分類基準を用いて診断するのではなく、鑑別・除外診断など多くの方法にて診断する作業が重要である。
2,さまざまな診断基準と分類基準
厚生労働省指定難病のASの診断基準、ASの分類基準（Rome、New York、mNew York)、ASの分類基準（Rome、New York、mNew York)、ASASの分類基準、CASPAR分類基準、反応性関節炎の分類基準について述べた。

D．考察
脊椎関節炎診療の手引き作成に関して、歴史、概念、分類基準に関する詳細な記載を行い、編集委員会の会議にて、校正、編集を行われ、より良いものが作成された。とくに診断と分類に関しては、他の疾患においても混同されていることが少なくないので、本研究の報告は極めて重要であると考えられる。

E．研究発表
1．論文発表

1) Yokoyama N, Kawasaki A, Matsushita T, Furukawa H, Kondo Y, Hirano F, Sada KE, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Matsui T, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Migita K, Kono H, Hasegawa M, Kobayashi S, Yamada H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Ozaki S, Tamura N, Takasaki Y, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Sato S, Sumida T, Tohma S, Takehara K, Tsuchiya N. Association of NCF1 polymorphism with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis but not with ANCA-associated vasculitis in a Japanese population. Sci Rep. 2019 Nov 8;9(1):16366. doi: 10.1038/s41598-019-52920-0.

2) Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T, Matsui K, Morita M, Suda M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsuji S, Haji Y, Rokutanda R, Yanaoka H, Cheung PP, Gu J, Kim TH, Luo SF, Okada M, López Medina C, Molto A, Dougados M, Kobayashi S, van

der Heijde D, Tomita T. Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World. J Rheumatol. 2019 Aug;46(8):896-903. doi:10.3899/jrheum.180412. Epub 2019 Feb 15.

3) Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.Ann Rheum Dis. 2019 Aug;78(8):1144-1146. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214263. Epub 2019 Feb 14.

4) Kurata A, Saito A, Hashimoto H, Fujita K, Ohno SI, Kamma H, Nagao T, Kobayashi S, Yamashina A, Kuroda M. Difference in immunohistochemical characteristics between Takayasu arteritis and giant cell arteritis: It may be better to distinguish them in the same age. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):992-1001. doi: 10.1080/14397595.2019.1570999. Epub 2019 Feb 18.

5) Ikumi K, Kobayashi S, Tamura N, Tada K, Inoue H, Osaga S, Nishida E, Morita A. HLA-B46 is associated with severe sacroiliitis in Japanese patients with psoriatic arthritis. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):1017-1022. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. Epub 2018 Dec 18.

6) Kishimoto M, Taniguchi A, Fujishige A, Kaneko S, Haemmerle S, Porter BO, Kobayashi S, Efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with active ankylosing spondylitis: 24-week results from an open-label phase 3 study (MEASURE 2-J).Mod Rheumatol. 2019 Jan 3:1-9. doi: 10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

7) Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. Mod Rheumatol. 2019 Nov;29(6):1007-1012. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. Epub 2018 Nov 1.

2**. 学会発表**

1) James Cheng-Chung Wei, Tae-Hwan Kim, Mitsumasa Kishimoto, Takuya Morishige, Naoki Ogusu, Shigeto Kobayashi. Effecacy and safety of brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor a monoclonal antibody, in patients with axial spondyloarthritis: a 16 week results of a phase 3, multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled study. Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2019, 78 (Suppl 2) 195; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6888

2) **多田 久里守, 小林 茂人, 林 絵利, 井上 久, 山路 健, 田村 直人. 脊椎関節炎**-2 **強直性脊椎炎患者の**X **線変化に関与する因子の解析.日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集** 63 **回** Page503.2019.03.

3) **岸本 暢将, 谷口 敦夫**, Porter Brian, Haemmerle Sibylle, **小林 茂人. 脊椎関節炎**-2 **日本人の活動性強直性脊椎炎患者を対象としたセクキヌマブ第** III **相試験** (MEASURE 2-J).**日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集** 63 **回** Page502. 2019.03.

4) **川崎 綾, 佐田 憲映, 平野 史生, 小林 茂人, 山田 秀裕, 古川 宏, 長坂 憲治, 杉原 毅彦, 鈴木 亜衣香, 山縣 邦弘, 住田 孝之, 當間 重人, 本間 栄, 尾崎 承一, 橋本 博史, 槇野 博史, 有村 義宏, 針谷 正祥, 土屋 尚之. 血管炎**(ANCA **関連血管炎**)-3 MUC5B **および** TERT **多型と** ANCA **関連血管炎における間質性肺**

炎合併の関連の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 63 回 Page497.2019.03.

5) 中原 真美, 小林 茂人, 木田 一成, 久保野 京子. 高齢関節リウマチ患者の抑うつ症状の調査研究. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 63 回 Page440(2019.03)

6) 小林 茂人. 体軸性脊椎関節炎の診療 体軸性脊椎関節炎(Axial SpA)の診療の問題点と注意点 Overview. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 63 回 Page242. 2019.03.

7) 林 絵利, 多田 久里守, 小林 茂人, 井上久, 山路 健, 田村 直人. 当院における SAPHO 症候群患者の解析.日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 63 回 Page809.2019.03.