

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)

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

(H28-難治等(難)-一般-028)

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 富田哲也

(大阪大学医学部)

平成 29 (2017) 年 3 月

目次

.研究班 班員名簿

.総括研究報告

研究代表者 富田哲也

.分担研究報告

1. 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

富田 哲也（研究代表者）

2. 難病疫学研究の進め方：プリオン病の疫学研究を例に

中村 好一（分担研究者）

3. 小児の脊椎関節炎の調査・診療ガイドライン策定に関する研究

岡本 奈美（分担研究者）

4. 脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診断ガイドライン策定を
目指した大規模多施設研究

小林 茂人（分担研究者）

5. 体軸性脊椎関節炎の多施設共同前向きコホート研究

松井 聖（分担研究者）

6. 乾癬性関節炎における体軸関節病変の検討

森田 明理（分担研究者）

.成果発表

「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診断ガイドライン策定を
目指した大規模多施設研究」

：研究班 班員名簿

研究代表者：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）

研究分担者：亀田 秀人（東邦大学医学部 内科学講座膠原病学分野）
竹内 勤（慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病学）
松井 聖（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）
渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野）
松野 博明（東京医科大学医学総合研究所）
中村 好一（自治医科大学 疫学・公衆衛生学・保険統計学）
杉本 英治（自治医科大学 放射線医学講座）
岡本 奈美（大阪医科大学 小児科学）
森田 明理（名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学）
高木 理彰（山形大学医学部整形外科学講座）
岸本 暢将（聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター）
西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門）
川上 純（長崎大学病院 第一内科）
中島 康晴（九州大学 整形外科）
門野 夕峰（埼玉医科大学病院 整形外科・脊椎外科）
中島 利博（東京医科大学医学総合研究所 運動器科学研究部門）
小林 茂人（順天堂大学医学部附属 順天堂越谷病院 内科）
田村 直人（順天堂大学医学部附属順天堂病院 膠原病・リウマチ内科）
山村 昌弘（岡山済生会総合病院 リウマチ・膠原病センター）

研究協力者：辻 成佳（大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科）
後藤 仁志（大阪市立総合医療センター 糖尿病内科・総合診療科）
谷口 義典（高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科）
多田 久里守（順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病リウマチ内科）
佐野 統（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）
石原 陽子（東京医科大学医学総合研究所 運動器科学研究部門）
八田 和大（天理よろず相談所病院 総合内科）
吉永 泰彦（倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター）
松本 美富士（東京医科大学医学総合研究所）

村田 紀和 (大阪行岡医療大学 リウマチ科)

首藤 敏秀 (社会医療法人 泉和会 千代田病院 リウマチ科・整形外科)

井上 久 (順天堂大学整形外科・スポーツ診療科)

厚生労働省科学研究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）
総合研究報告書

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 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 富田哲也 准教授

研究要旨

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やSAPOH症候群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、本研究では目的を以下の5点におく。

- 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。
分析疫学的手法を用い、本邦での発症要因についても解析する。
- 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を進める。
- 全身疾患としての体軸性、末梢性SpAの客観的指標を用いた重症度分類。
- 体軸性、末梢性SpAの治療介入によるADL/QOL評価を含めたエビデンスの構築。
- SpA診療ガイドライン策定。

A. 研究目的：本邦でのAS患者数は約1万人程度と推定されるが、正確な実態は不明である。これまで日本脊椎関節炎学会で地域限定的に疫学調査が行われてきたが、全国レベルでの調査は実施されていない。H27年より学会主導で全国の施設で前向き調査が開始されたところである。また指定難病に登録されたことからmis-diagnosisやover-diagnosisによる申請も考えられる。したがって強直性脊椎炎(AS)に代表される脊椎関節炎(SpA)の全国疫学調査を行い、本邦の実態に即した精度の高い診断基準の確立、治療エビデンスの構築を基に、診療ガイドラインを策定することを目的とする。

B. 研究方法：比較的患者数が限定されているASの疫学調査法に関して適切な統計学的手法を検討する(班員中村)。学会主導で行なっている全国前向き疫学調査との連携をとる(松井)。これらを基本に脊椎関節炎患者を後ろ向きに班員施設で調査する(班員全員)。ASASの分類基準についてそのpitfallについて明らかにする(小林)。乾癬性関節炎については特に体軸性では関節専門家(内科系、整形外科系)及び皮膚科医との連携が必須であり連携を構築する(亀田、岸本、森田)。小児脊椎関節炎に関しては小児科医の立場よりガイドライン策定に関与する(岡本)。診断に重要なウェイトを占める画像についてはその読影標準化を行う(杉本、高木、門野、中島、富田)。

- C. 結果と考察：今年度は疫学手法として施設 oriented の手法を用い進めることが確認された。今後学会主導の前向き調査と連携し後ろ向き調査を本研究班で実施することで疫学調査を実施する。ASAS の分類基準を除外鑑別診断なしに用いることで生じる様々な問題提起を行なった。乾癬性関節炎に関しては「乾癬性関節炎の不可逆的関節破壊進行阻止のための早期発見と治療を目指した診療ガイドライン策定に関する研究」班と連携し進めることを討議した。小児脊椎関節炎に関する問題点を提起した。画像読影標準化については仙腸関節の解剖学的特異性を 3 次元的に示し、読影上の問題提起を行なった。
- D. 結論：脊椎関節炎の本邦での実態調査の方向性を確認した。関節専門医（内科、整形外科）、皮膚科医、小児科医、放射線専門医からなる横断的チームによる診療ガイドライン策定のための課題を提起した。仙腸関節単純 X 線ではその 3 次元構造の特徴を理解して読影する重要性を示した。H29 年度は体軸性脊椎関節炎の診療ガイドライン策定を行う予定となっている。

健康危険情報

なし

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））
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
研究報告書

難病疫学研究の進め方：プリオン病の疫学研究を例に

研究分担者：中村 好一（自治医科大学公衆衛生学教室）

研究要旨：脊椎関節炎の研究を進めるに当たり、疫学研究のあり方を、同様の難病であるプリオン病の疫学研究を例に検討した。頻度分布の観察、危険因子の解明、予後の解明の3課題があるが、同疾患の現状に鑑み、まずは全国疫学調査による疫学像・臨床疫学像の解明が必要と考えられた。

A．研究目的

難病の1つである脊椎関節炎の研究を進めるに当たり、基礎となる疫学研究の進め方を明らかにする。

B．研究方法

同じく難病であるプリオン病の疫学研究を例に、脊椎関節炎の疫学研究の現状を検討し、今後の診療ガイドラインの作成などを見据えながら必要な疫学研究の進め方の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本年度は患者情報などを取り扱うことはなく、倫理的な配慮は必要なかった。

C．研究結果

プリオン病の疫学研究を例に、難病の疫学研究の進め方として、（1）頻度分布の観察、（2）危険因子の解明、（3）予後の解明の3つの柱がある。脊椎関節炎の現状に鑑み、現段階では（1）頻度分布の観察から開始する必要があると判断した。

難病の頻度分布の観察は主として記述疫学研究によって行う。記述疫学研究では（a）全国疫学調査、（b）患者登録、（c）追跡調査、（d）モニタリングなどがある。全国疫学調査は「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」班が2017年に刊行した「難病の患者数と臨床疫学造把握のための全国疫

学調査マニュアル（第3版）」に準拠して実施し、1次調査では患者数、有病率、罹患率を、2次調査では臨床疫学造を明らかにする。（b）患者登録では罹患率や予後が明らかとなる。（c）予後調査では患者追跡により予後を明らかにする。（d）モニタリングでは一部の代表的な医療機関における患者の受診動向を把握し、頻度の推移や臨床疫学像の変遷を明らかにする。（b）～（d）はいずれもまず患者数などの基礎的データが明らかでない方法論の確立ができない。

必要な研究方法を検討する際に必要な視点として、（1）現在までの疫学研究の進捗状況、（2）疾病の頻度、（3）臨床医（専門診療科）の協力体制、（4）参加する疫学研究者の姿勢、（5）投入できる研究費、などがある。

異常のような状況に鑑み、脊椎関節炎では、まず全国疫学調査の実施が必要と判断された。

D．考察

脊椎関節炎の疫学研究の現状に鑑み、まずは疫学像・臨床疫学像を明らかにする全国疫学調査が必要であることを明らかにした。

E．結論

なし

F．研究発表

1．論文発表（書籍を含む）
該当なし

2．学会発表
該当なし

2．実用新案登録
該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況
1．特許取得
該当なし

3．その他
該当なし

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)

分担研究報告書

(分担研究) 小児の脊椎関節炎の調査・診療ガイドライン策定に関する研究

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

(研究分担者)：大阪医科大学大学院医学科 小児科学 助教 岡本 奈美

研究要旨

本研究では、小児慢性関節炎患者における脊椎関節炎（若年性脊椎関節炎）の疫学実態調査・本邦における診断基準および診療ガイドライン策定を目指す。そのために、日本リウマチ学会小児リウマチ調査検討小委員会や日本小児リウマチ学会、さらには小児リウマチ性疾患に関わる厚生労働科学研究班と密接に連携体制を測り、他の小児慢性関節炎との鑑別・成人の脊椎関節炎との整合性をもったガイドライン策定を予定している。

今年度は、すでに海外で報告されているいくつかの診断・分類基準の有用性について、本邦若年性脊椎関節炎患者における有用性を確認した。今後は、これらの結果を基に上記連携をもちつつ具体的なガイドライン作成段階に入る。

A 研究目的

若年性特発性関節炎(Juvenile Idiopathic Arthritis: JIA)は16歳未満の小児に発症した原因不明の6週間以上続く慢性関節炎である。そのうち、乾癬性関節炎と付着部炎関連関節炎と一部の未分類関節炎は脊椎関節炎(SpA)に含まれる疾患概念である。2016年度に行われた厚生労働研究班(班長：森 雅亮)の研究結果ではJIAの約6%がこれに相当すると考えられている。

16歳の誕生日以前に発症したSpA患者を若年性脊椎関節炎(JSpA)とよぶ。SpAに含まれる反応性関節炎、腸炎関連関節炎などはJIAに含まれないため(添付1)、実際はJSpAの総数はJIA中のJSpA患者よりやや多いと推測される。本邦では疾

患関連HLAとされるHLA-B27の保有率が引いたため海外諸国に比べJSpA患者は少ないとされてきたが、近年の分類基準の浸透や画像診断の技術の向上により、従来考えられてより多くの患者がいることがわかってきた。しかし、本邦における実態や予後はいまだ不明な点が多く、成人期へ移行した症例の継続調査もなされていない。

JSpAは発症当初は特異な体軸関節症状や皮膚症状を示さず、数年の経過を経て病態が完成するとされているため初期診断が困難である。一方、JSpAに見られる付着部炎(腱・靭帯・筋膜・関節包が骨に付着する部分の炎症)は一般血液検査や画像診断における同定が困難で、熟練した診察技術を要するため適切な診断がなされ

ていない可能性も指摘されている。このような背景が JSpA の患者数を見かけ上少なくしている可能性は否めない。

そこで、現在当施設で通院中の JSpA 症例の臨床的特徴を分析し、過去の文献報告と合わせて本邦における診断・治療ガイドラインを目標とした調査研究を進めていく。

B 研究方法

今回 2017 年 1 月現在、大阪医科大学小児科に通院中の JSpA 症例について、現在発表されている各種診断基準について、その整合性を検証する（添付 2）。

（倫理面への配慮）

(1) 「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して、研究を行う。研究内容は、研究代表者および分担研究者の施設での倫理審査の承認後、診療録の後方視学的解析を行う。施設ではポスターに記載して貼付する等して倫理的配慮を行っていく。

(2) 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年 5 月法律第 57 号）第 50 条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理する。研究結果の公表に際しては、個人の特定が不可能であるよう配慮する。

C 研究結果

- 1) 対象：当院に通院中の JIA 患児のうち、付着部炎・乾癬性関節炎の 25 例（男子 11 例、女子 14 例）について検討。これらを JSpA 群とした。
- 2) JSpA：すでに海外で小児に対する validation が行われ、有用性が確定し

ている ESSG (the European Spondyloarthropathy Study Group) 分類基準 1991 の検証を行ったところ、全例基準を満たした。

- 3) 若年性乾癬性関節炎 (juvenile psoriatic arthritis : JPsA) : 乾癬性関節炎 1 例について JPsA の分類基準である Vancouver criteria 1989 を検証したところ、基準を満たした。
- 4) 若年性強直性脊椎炎 (juvenile ankylosing spondylitis : JAS) : JAS に対する有用性が確認されている改正 New York 基準 1984 を検証したところ、25 例中 6 例が基準を満たした。
- 5) 体軸性 JSpA : ASAS (the Assessment of Spondyloarthritis International Society classification) の体軸性 SpA 分類基準 (2009) について検証したところ、関節炎発症の時点では 25 例中 4 例 (16%) のみが基準を満たしたが、最終観察時は 8 例 (32%) が基準を満たしており、経過中に体軸関節病変の進行が見られた。
- 6) HLA-B27: 25 例中 4 例 (16%) で陽性であった。これは日本人における保有率より明らかに頻度が高い。海外ほど陽性率は高くないが明らかになりに疾患関連 HLA であると推測される。また、JAS では 6 例中 3 例と有意に保有者が多く、重症度との相関も示唆される。

D 考察

今回の結果からは、成人の JSpA 分類基準および強直性脊椎炎診断基準、海外の JPsA 分類基準は本邦の JSpA 患児におい

ても有用と考える。ASAS の体軸性 SpA 分類基準は陽性率が低く、特に発症早期にはより低いと考える。もともと小児は発症時末梢性関節炎優位で、経年的に体軸性関節炎を合併する事が多いため、末梢性 SpA 分類基準や経年変化を加味した診断ガイドラインが必要と思われる。

ただし、ASAS 分類基準に用いられている MRI 所見は初期の仙腸関節病変を捉えるのに有用で、従来はすでに体軸関節病変が進行して初めて診断されていたが、ASAS 分類を用いる事に早期に他の慢性関節炎と鑑別できる可能性がある。今後は、MRI 所見の推移と臨床所見との相関、X 線所見の進行など特異性を確認していく必要がある。また、本邦では HLA-B27 陽性率が低いため、本邦の実情に合わせた診断基準の整備が重要である。

E 結論

本邦における JSpA の疫学・実態調査に基づく診療ガイドライン作成が必要。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1) 国内

<論文など>

- ・日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療ハンドブック 2017. 編集代表（岡本奈美）. メディカルレビュー社. 大阪. 2017.4
- ・岡本奈美, 他 12 名. 「若年性特発性関節炎 初期診療の手引き」改訂のためのアンケート調査結果の検討. 小児リウマチ.

2016;7:6-13.

- ・岡本奈美. 日本小児リウマチ学会推薦総説「若年性特発性関節炎診療・管理ガイドランス」. 日本小児科学会雑誌. 2016;120:1338-1355.
- ・分担執筆：岡本奈美. リウマチ学テキスト改訂第 2 版. A. リウマチ性疾患へのアプローチ, 7 章「若年性関節炎へのアプローチ」. 診断と治療社. 東京. 2016 年: 50-52.
- ・分担執筆：岡本奈美. 小児整形外科テキスト改訂第 2 版. XII 炎症性疾患、「若年性特発性関節炎」. メジカルビュー社. 東京. 2016 年: 324-331.
- ・岡本奈美. 小児膠原病 長期予後の改善と成人への移行を考える 「若年性特発性関節炎」. 小児科. 2017;58:441-450.

2) 国外

*Okamoto N, et al. A paediatric case of granulomatosis with polyangiitis accompanied with dorsalis pedis artery occlusion and prominent cryofibrinogenaemia. Modern Rheumatology Case Reports. 2017. DOI: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24725625.2017.1282036>

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。

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)

分担研究報告書

脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診断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

研究分担者：順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科 教授 小林茂人

研究協力者：井上久（順天堂大学医学部整形外科）

多田久里守（順天堂大学膠原病内科）

研究要旨

本邦における脊椎関節炎の問題点・課題を検討した。特に強直性脊椎炎は国内外で診断が難しい疾患であるが、日本では、希な疾患のため、基本的概念を正しく理解されないこと、Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) の分類基準を診断基準として誤用して使用するため、過剰診断や不適切な治療が行われること報告された。

A 研究目的

本邦における脊椎関節炎の問題点・課題を検討した。

B 研究方法

順天堂医院と順天堂越谷病院の整形外科医 1 名、内科医 3 名の臨床現場での経験、臨床検討会（症例検討会、勉強会）や日本 AS 友の会の医療相談などからの問題点を選択した。

C 研究結果

問題の事例を箇条に記載すると、

- ・もっとたくさんの SpA がいる。自分はリウマチと同じぐらいの患者を診ている。
- ・日本では一般人口の HLA-B27 陽性率が少ないから、日本の AS は HLA-B27 陽性者は少ない。

・線維筋痛症か SpA が解らないときには、BIO を投与して効果が無ければ、線維筋痛症である。

・患者や家族にきちんとした話がなされていない。セコンドオピニオンにて来院すると、過剰診断・誤診が非常に多い。

・uSpA + FM との診断名で紹介されてくるが、実際は FM のみの症例が非常に多い。

・適切な診断であっても、説明不足、説明が不適切である。このため、患者や家族が、余計な不安を抱き、心理的に症状を悪化させているケースが多い。

・再び、診断することが必要なことが多い。診断や治療法を変えるため、多大な労力が必要で医療費と時間の無駄である。

D 考案

ASAS 基準(2009 年)が提唱されてから、今

回あげた問題点が多くなった。国内だけではなく、外国においても混乱があることが理解された。本研究班が中心になって、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、その他の関連学会と連携して、脊椎関節炎の正しい臨床概念と適確な患者・家族への対応、正しい治療などの推進をすることが重要である。

E 結論

強直性脊椎炎に関して、慎重に診断し、患者に対して適確なアドバイスのもとに治療を行うことが重要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文

1. Tada K, Kobayashi S, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N. Non-radiographic axial spondyloarthritis with sacroiliitis detected by tomosynthesis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Apr 4. doi: 10.1002/art.40113.
2. Kobayashi S, Yoshinari T. A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):142-

149. doi:

10.1080/14397595.2016.1176635.

3. Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1):87-94. doi: 10.1080/14397595.2016.1177926. Epub 2016 May 11.

(分担研究) 体軸性脊椎関節炎の多施設共同前向きコホート研究

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

研究分担者：兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科 臨床教授 松井 聖
研究協力者：兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科 佐野 統

研究要旨

疫学調査：脊椎関節炎（SpA）は小児期にも発症する疾患であり小児 SpA 専門家も含めた、全国の分担研究者からなる疫学データの大量、確実な取得体制を整え、先行している脊椎関節炎学会での疫学調査データと併せ、多角的に SpA 患者背景の検討を行う。分担、協力研究者が、世界的に用いられている COMOSPA のデータセットを記入することで最終的には諸外国との比較も可能となり、本邦での特徴を明らかにする。また平成 27 年に新規指定難病となった強直性脊椎炎（AS）の個人調査票（新規時、1 年後の更新時）を積極的に活用することで各都道府県単位の申請が行なわれている AS の正確な実態を把握する。疫学解析は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と連携し実施する。

A 研究目的

本研究では SpA の本邦でのより詳細な実態調査を行なう目的で全国的に、SpA 患者の有病率を評価し、これら合併症を有する患者の SpA の臨床的表現型や治療などの疾病素因 / 関連因子を評価することを目的とする。本研究は、日本脊椎関節炎学会が中心となり、患者データベースを登録して行う多施設共同前向きコホート研究である。

B 研究方法

多施設共同前向きコホート研究。本研究に関して同意の得られた患者の情報を各施設で収集した後、連結匿名化を行い、データの収集を行う。二重連結匿名化することにより個人情報匿名化を確保している。収集する情報とは、以下に示す基本的患者情報(年齢・性別・発症年齢等)や、通常の診療過程で得られる病状・検査所見・薬歴等であり、以下に収集情報の項目を示す。

C データ収集項目 (COMSPA)

1) 選択基準

- 1: ASAS 分類基準に従い体軸性脊椎関節炎または末梢性脊椎関節炎に罹患している。
- 2: 18 歳以上である。

3: 質問票の質問を理解し回答を記入することができる。

4: 文書による同意を取得できた。

1～4に「はい」と答えた患者のみ組み入れる。

2) 患者背景

喫煙状況、飲酒状況、学歴、結婚歴

3) SpA の特徴

1 診断、2.表現型、3 .疾患活動性 (ASDAS-CRP) DAS オリジナル 4 .疾患重症度

5 治療歴および現在の治療 (脊椎関節炎評価検討国際学会の ASAS-NSAID スコア)

4) SpA の合併症

A 心血管疾患 B 感染症 C がん D 骨粗鬆症 E 消化器疾患 G 慢性肺疾患

5) 疾患活動性：ASAS-CRP

6) 脊椎関節炎の合併症に対する評価(症例報告書：患者用)

1. 健康状態の包括的評価 2. 機能状態 日常行動 3.BASF1 4. BASDAI

5. 勤務状況 6. QOL 7.その他医学的な問題 (自己記入式合併症質問票)

8. 臨床検査は可能なときに実施する

D. 研究結果

当科 5 例の検討では、症状が出現した年齢は 32.0 ± 10.7 歳、診断時の年齢が 36.4 ± 6.8 歳、診断までの期間が 4.4 ± 4.2 年であった。男女比は全例男性、喫煙歴は全例にあった。家族歴は全例みられなかった。HLA-B27 は 4 例中 3 例でみられ、HLA-A24 は 4 例中 4 例でみられた。炎症性背部痛は 5 例中 4 例でみられ、関節炎は 5 例中 3 例でみられた。また、付着部炎は 5 例中 1 例にみられた。ぶどう膜炎と指炎は 5 例中 1 例にみられた。しかしながら、乾癬や炎症性腸疾患はみられなかった。mNY 基準は 5 例中 4 例、Amor 基準は 5 例中 5 例、ESSG 基準は 5 例中 5 例、ASAS 基準は 5 例中 4 例満たしていた。CRP の平均が 3.76 ± 1.60 mg/dl, ESR 72.4 ± 27.1 mm/h, リウマトイド因子や抗 CCP 抗体はいずれも陰性であった。BASDAI 6.13 ± 1.52 , BASMI 4.4 ± 1.94 BASFI 4.31 ± 1.55 , ASAS 3.96 ± 0.44 であった。全例で高疾患活動性であり、炎症反応も高値であった。仙腸関節炎は X 線で 5 例中 4 例にみられ、MRI では 5 例中 5 例にみられた。また、脊椎では syndesmophyte の形成が全例でみられた。治療歴は、全例に NSAIDs が使われており、MTX が 5 例中 3 例に使われていた。また、プレドニゾロンは 5 例中 1 例、TNF 阻害薬は 5 例中 4 例に使われていた。

E 考察

骨変形を来す前の早期の段階で、SpA を診断・治療するには、過去の報告からは、mNY 基準、ESSG 基準は困難な可能性があり、ASAS 基準は、HLA-B27 陽性率の低い本邦では分類基準として、やや分が悪い可能性がある。今後、体軸性脊椎関節炎の多施設で前向きコホート研究データを蓄積し、日本人における AS (axSpA, nr-axSpA) の病態把握や診断基準の解析と治療効果と治療の最適化のため多施設共同研究で検討する。

F 研究発表

論文発表

1. Matsui K, Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Tsunoda S and Sano H, Assessment of 2012 EULAR/ACR New Classification

Criteria for Polymyalgia Rheumatica in Japanese Patients Diagnosed using Bird's Criteria. Int. J. Rheum. Disease, 2017. Mar 6. doi: 10.1111/1756-185X.13006. [Epub ahead of print]

2. Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H and ABROAD Study Investigators. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. J. Rheumatol. 2016 Nov; 43(11): 1974-1983.
3. Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N, Matsui K, Iwasaki T, Sano H. Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome: A 3-year follow-up study. Mod Rheumatol. 2015 Nov; 25(6):876-82. doi: 10.3109/14397595.2015.1034941. Epub 2015 May 27
4. 松井 聖, 横山雄一, 安部武生, 荻田千愛, 吉川卓宏, 古川哲也, 丸岡 桃, 齋藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 角田慎一郎, 佐野 統. 多彩な臨床症状を示した乾癬性関節炎にインフリキシマブの点滴時間短縮でアナフィラキシーショックを起こしアダリムマブに変更し軽快した 1 症例. 日本脊椎関節炎学会誌 2014;6:101-7 (10月)

学会発表

1. 賀来智志, 佐野 統, 松井 聖, 安部武生, 田村誠朗, 任 智美, 児玉典彦, 山崎亜希.
再発性多発性軟骨炎を合併した SAPHO 症候群の 1 例. 日本脊椎関節炎学会第 26 回学術集会
2016.9 東京 (9/24)
2. 田村誠朗, 松井 聖, 藤原誠子, 東 幸太, 壺井和幸, 安部武生, 荻田千愛, 齋藤篤史,

谷 名，吉川卓宏，西岡亜紀，森本麻衣，
関口昌弘，東 直人，北野将康，佐野 統。

当科における SAPHO 症候群症例の検討。日
本脊椎関節炎学会第 26 回学術集会 2016.9 東
京

(9/24)

- 3 . 安部武生，東 幸太，壺井和幸，荻田千
愛，横山雄一，古川哲也，田村誠朗，吉川
卓宏，齋藤篤史，西岡亜紀，関口昌弘，東
直人，北野将康，松井 聖，佐野 統。前
胸部痛で発症した軸性脊椎関節炎の 2 症例。
日本脊椎関節炎学会第 25 回学術集会
2015.9 倉敷 (9/12)
- 4 . 吉川卓宏，東 幸太，壺井和幸，安部武
生，荻田千愛，横山雄一，古川哲也，丸岡
桃，田村誠朗，齋藤篤史，西岡亜紀，北野
将康，角田慎一郎，松井 聖，佐野 統。
多施設共同疫学研究のための当科における
強直性脊椎炎・軸性脊椎関節炎患者の実態
評価 2015。日本脊椎関節炎学会第 25 回学
術集会 2015.9 倉敷 (9/12)
- 5 . 吉川卓宏，古川哲也，安部武生，荻田千
愛，横山雄一，日野拓耶，西岡亜紀，関口
昌弘，東 直人，北野将康，角田慎一郎，
松井 聖，佐野 統。多施設共同疫学研究
のための当科における強直性脊椎炎患者の
実態評価。日本脊椎関節炎学会第 24 回学術
集会 2014.10 大阪 (10/4)
- 6 . 安部武生，東 直人，荻田千愛，横山雄
一，古川哲也，吉川卓宏，日野拓耶，齋藤
篤史，西岡亜紀，関口昌弘，北野将康，角
田慎一郎，松井 聖，佐野 統。消化管ア
ミロイド シス発症を契機に診断し得た強
直性脊椎炎の一例。日本脊椎関節炎学会第
24 回学術集会 2014.10 大阪 (10/4)

■ 乾癬性関節炎における体軸関節病変の検討

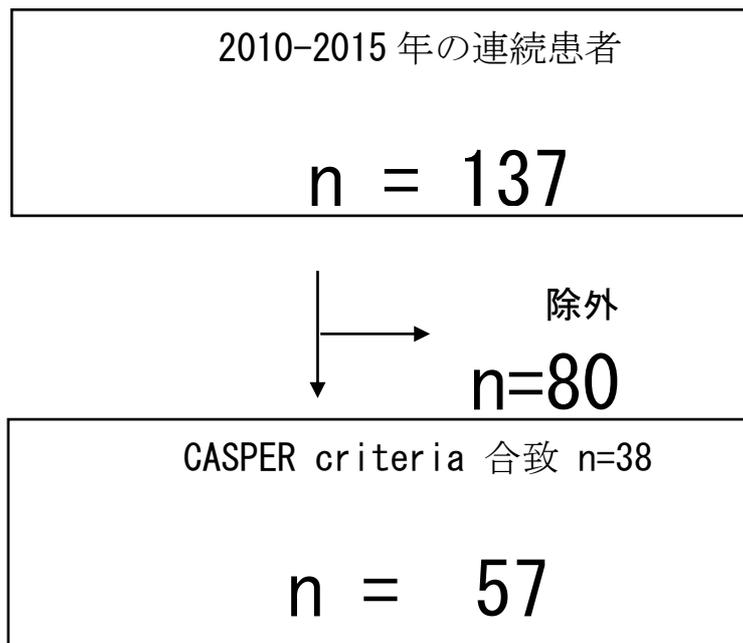
森田明理（名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学）

研究要旨

乾癬は関節炎を併発することも少なくなく、約 10%程度と言われ、乾癬皮疹があることが、関節炎を併発するリスクを伴う。本邦における乾癬性関節炎 (PsA) の有病率はおよそ 10%とされる。欧米において、PsA 患者における体軸関節病変の頻度は 5-28%と報告がある。また、体軸関節病変における頸椎病変の頻度はおよそ 35-75%といわれているが、アジア人での体軸関節炎の有病率や関連する因子の検討は過去になく、その頻度は不明である。本邦における頻度も不明である。我々は 2010 年から 2015 年に名古屋市立大学病院皮膚科にて PsA と診断された患者について、体軸病変について評価した。

研究方法

対象患者は下記の基準に基づき選定した。1)CASPER criteria を満たす者、2)Biologics の使用の有る者、3)炎症性腰痛の存在など体軸関節病変が疑われる者の三項目である。脊椎病変の有無は単純レントゲン写真にて ASAS recommendation と NewYork criteria に基づき評価した。一施設の後方視観察研究である。2010 年 1 月～2015 年 11 月に名古屋市立大学病院皮膚科を受診した PsA 患者を対象とし、乾癬性末梢関節炎・体軸関節炎の疑いのある者に頸椎・腰椎・仙腸関節の単純写真を撮影し、所見の有無を評価した。解析対象患者は 38 名であった（1次解析）。



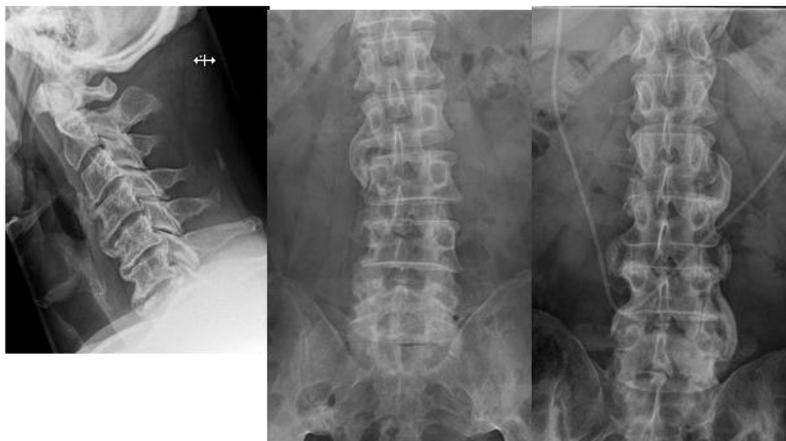
研究結果

19人(50%)の患者に頸椎病変を、24人(63.2%)に腰椎病変をみとめ、仙腸関節では右に28人(73.7%)で左に29人(76.3%)で病変みとめた。頸椎病変の有無は血清CRP値と相関をみとめた(Spearman's rank correlation coefficient: correlation coefficient=0.583, $p < 0.01$)。また、全体の17人(44.7%)にびまん性特発性骨増殖症(DISH)に類似するbridging osteoproliferationsをみとめた。DISH様の骨増殖のリスクとなる因子は同定できなかった。今回の検討より、炎症性腰痛をみとめる患者における頸椎病変の頻度は欧米と同様に高いことがわかり、特にCRPが高値である患者において慎重に経過をみる必要があると思われた。また、DISH様の骨増殖はPsAや変形性関節症(OA)と時に判別が困難なことがあり、同一スペクトラム上の疾患である可能性があるため、今後も検討が必要である。

頸椎病変の有無に影響を与える因子のロジスティック多重回帰分析

| 背景因子 | Odds ratio (95% CI) | P value |
|--------------------|---------------------|---------|
| 罹患年数, 年 | 0.32 (0.05-1.93) | 0.215 |
| 男性 | 1.28 (0.20-7.94) | 0.793 |
| 年齢 >50 | 0.83 (0.14-4.84) | 0.837 |
| 爪病変 | 1.87 (0.30-11.0) | 0.506 |
| 頭部病変 | 0.28 (0.01-7.68) | 0.453 |
| 仙腸関節炎 grade 3 or 4 | 1.72 (0.27-11.17) | 0.568 |
| BMI > 24 | 3.71(0.52-26.39) | 0.190 |
| シクロスポリン | 10.8 (1.2-94.22) | 0.030** |
| エトレチナート | 0.39(0.03-5.32) | 0.483 |
| PUVAバス | 23.1 (1.30-353.45) | 0.024* |
| NBUVB | 0.66 (0.56-7.69) | 0.737 |

Bridging osteoproliferation (DISHに類似)



DISH : Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

考察

日本においても欧米と同様に体軸関節病変をみとめる可能性があり、症状がなくても頚椎を含む体軸関節に所見があった。異常所見の中には変形性関節症やDISHも含まれるが、PsAにおけるDISH合併の報告は過去にある。頚椎病変の中には致命的なものもあり、定期的な体軸関節評価が必要である。血清反応陰性脊椎関節炎の早期スクリーニングにMRI非造影STIR像が有用とされており、また、関節エコーの簡便性・有用性も期待される。

本研究はレントゲン写真の所見の有無を純粹に評価した。脊椎関節炎と変形性関節症、および両者を完全に区別し難いDISH様の所見が混在しており、それらは同スペクトラムの疾患である可能性があるため、さらなる詳細な評価・検討が必要であり、現在、解析対象者をふやし、検討を進めている。

国内

<論文など>

- ・日本リウマチ学会小児調査検討小委員会：若年性特発性関節炎 初期診療ハンドブック 2017. 編集代表（岡本奈美）. メディカルレビュー社. 大阪. 2017.4
- ・岡本奈美, 他 12 名. 「若年性特発性関節炎初期診療の手引き」改訂のためのアンケート調査結果の検討. 小児リウマチ. 2016;7:6-13.
- ・岡本奈美. 日本小児リウマチ学会推薦総説「若年性特発性関節炎診療・管理ガイドンス」. 日本小児科学会雑誌. 2016;120:1338-1355.
- ・分担執筆：岡本奈美. リウマチ学テキスト改訂第 2 版. A. リウマチ性疾患へのアプローチ. 7 章「若年性関節炎へのアプローチ」. 診断と治療社. 東京. 2016 年：50-52 .
- ・分担執筆：岡本奈美. 小児整形外科テキスト改訂第 2 版. XII 炎症性疾患、「若年性特発性関節炎」. メジカルビュー社. 東京. 2016 年：324-331.
- ・岡本奈美. 小児膠原病 長期予後の改善と成人への移行を考える 「若年性特発性関節炎」. 小児科. 2017;58:441-450.
- ・松井 聖, 横山雄一, 安部武生, 荻田千愛, 吉川卓宏, 古川哲也, 丸岡 桃, 齋藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 角田慎一郎, 佐野 統. 多彩な臨床症状を示した乾癬性関節炎にインフリキシマブの点滴時間短縮でアナフィラキシーショックを起こしアダリムマブに変更し軽快した 1 症例. 日本脊椎関節炎学会誌 2014;6:101-7 (10 月)
- ・賀来智志, 佐野 統, 松井 聖, 安部武生, 田村誠朗, 任 智美, 児玉典彦, 山崎亜希. 再発性多発性軟骨炎を合併した SAPHO 症候群の 1 例. 日本脊椎関節炎学会第 26 回学術集会

2016.9 東京 (9/24)

- ・田村誠朗, 松井 聖, 藤原誠子, 東 幸太, 壺井和幸, 安部武生, 荻田千愛, 齋藤篤史, 谷 名, 吉川卓宏, 西岡亜紀, 森本麻衣, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 佐野 統. 当科における SAPHO 症候群症例の検討. 日本脊椎関節炎学会第 26 回学術集会 2016.9 東京

(9/24)

- ・安部武生, 東 幸太, 壺井和幸, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 田村誠朗, 吉川卓宏, 齋藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東 直人, 北野将康, 松井 聖, 佐野 統. 前胸部痛で発症した軸性脊椎関節炎の 2 症例. 日本脊椎関節炎学会第 25 回学術集会 2015.9 倉敷 (9/12)
- ・吉川卓宏, 東 幸太, 壺井和幸, 安部武生, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 丸岡 桃, 田村誠朗, 齋藤篤史, 西岡亜紀, 北野将康, 角田慎一郎, 松井 聖, 佐野 統. 多施設共同疫学研究のための当科における強直性脊椎炎・軸性脊椎関節炎患者の実態評価 2015. 日本脊椎関節炎学会第 25 回学術集会 2015.9 倉敷 (9/12)
- ・吉川卓宏, 古川哲也, 安部武生, 荻田千愛, 横山雄一, 日野拓耶, 西岡亜紀, 関口昌弘, 東直人, 北野将康, 角田慎一郎, 松井 聖, 佐野 統. 多施設共同疫学研究のための当科にお

ける強直性脊椎炎患者の実態評価. 日本脊椎関節炎学会第 24 回学術集会 2014.10 大阪 (10/4)

・安部武生, 東 直人, 荻田千愛, 横山雄一, 古川哲也, 吉川卓宏, 日野拓耶, 齋藤篤史, 西岡亜紀, 関口昌弘, 北野将康, 角田慎一郎, 松井 聖, 佐野 統. 消化管アミロイド シス発症を契機に診断し得た強直性脊椎炎の一例. 日本脊椎関節炎学会第 24 回学術集会 2014.10 大阪 (10/4)

国外

* Okamoto N, et al. A paediatric case of granulomatosis with polyangiitis accompanied with dorsalis pedis artery occlusion and prominent cryofibrinogenaemia. *Modern Rheumatology Case Reports*. 2017. DOI: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/24725625.2017.1282036>

・ Tada K, Kobayashi S, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N. Non-radiographic axial spondyloarthritis with sacroiliitis detected by tomosynthesis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Apr 4. doi: 10.1002/art.40113.

・ Kobayashi S, Yoshinari T. A multicenter, open-label, long-term study of three-year infliximab administration in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan;27(1):142-149. doi: 10.1080/14397595.2016.1176635.

・ Harabuchi Y, Kishibe K, Tateyama K, Morita Y, Yoshida N, Kunimoto Y, Matsui T, Sakaguchi H, Okada M, Watanabe T, Inagaki A, Kobayashi S, Iino Y, Murakami S, Takahashi H, Tono T. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan;27(1):87-94. doi: 10.1080/14397595.2016.1177926. Epub 2016 May 11.

・ Matsui K, Maruoka M, Yoshikawa T, Hashimoto N, Nogami M, Sekiguchi M, Azuma N, Kitano M, Tsunoda S and Sano H, Assessment of 2012 EULAR/ACR New Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica in Japanese Patients Diagnosed using Bird's Criteria. *Int. J. Rheum. Disease*, 2017. Mar 6. doi: 10.1111/1756-185X.13006. [Epub ahead of print]

・ Sekiguchi M, Fujii T, Matsui K, Murakami K, Morita S, Ohmura K, Kawahito Y, Nishimoto N, Mimori T, Sano H and ABROAD Study Investigators.. Differences in Predictive Factors for Sustained Clinical Remission with Abatacept Between Younger and Elderly Patients with Biologic-naive Rheumatoid Arthritis: Results from the ABROAD Study. *J. Rheumatol*. 2016 Nov; 43(11): 1974-1983.

・ Azuma N, Katada Y, Kitano S, Sekiguchi M, Kitano M, Nishioka A, Hashimoto N,

Matsui K, Iwasaki T, Sano H. Rapid decrease in salivary epidermal growth factor levels in patients with Sjögren's syndrome: A 3-year follow-up study. *Mod Rheumatol*. 2015 Nov; 25(6):876-82. doi: 10.3109/14397595.2015.1034941. Epub 2015 May 27