

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)

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

(H30-難治等(難)-一般-014)

平成 30 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 31 (2019) 年 3 月

目次

・ 総合研究報告

研究代表者 富田哲也

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

・ 分担研究報告

1. 中村 好一、松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）
強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究
2. 小林 茂人（順天堂大学医学部順天堂越谷病院内科）
体軸性脊椎炎診療の手引き刊行に向けて
3. 亀田 秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
4. 田村 直人（順天堂大学医学部膠原病内科学）
「脊椎関節炎診療の手引き」作成について
5. 猿田 雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症
性腸管障害に関する調査研究班）
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）
炎症性腸疾患関連脊椎関節炎の本邦における実態調査
6. 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）
SAPHO 症候群の診療ガイドライン策定に関する研究 1
7. 岸本 暢将（聖路加国際大学 聖路加国際病院）
SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究2
8. 小林 里美
SAPHO 症候群:皮膚科医から見た SAPHO 症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎

・ 研究成果の刊行に関する一覧

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

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生, リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8.岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAでみられる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAでみられる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間 >3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に合致すればIBP	4項目中2項目に合致すればIBP	5項目中4項目に合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

Grade 0	正常
Grade 1	疑わしい変化
Grade 2	軽度の異常— 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
Grade 3	明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎：骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
Grade 4	重度の異常—完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

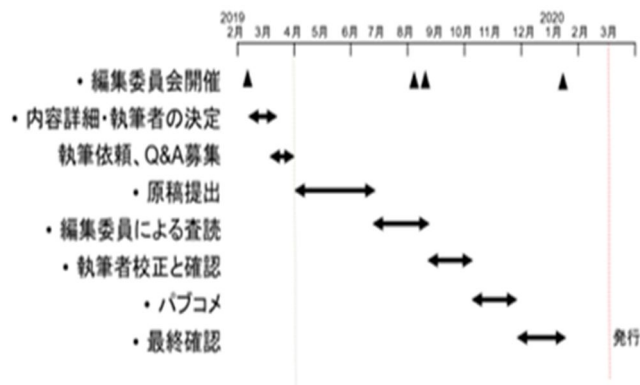
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

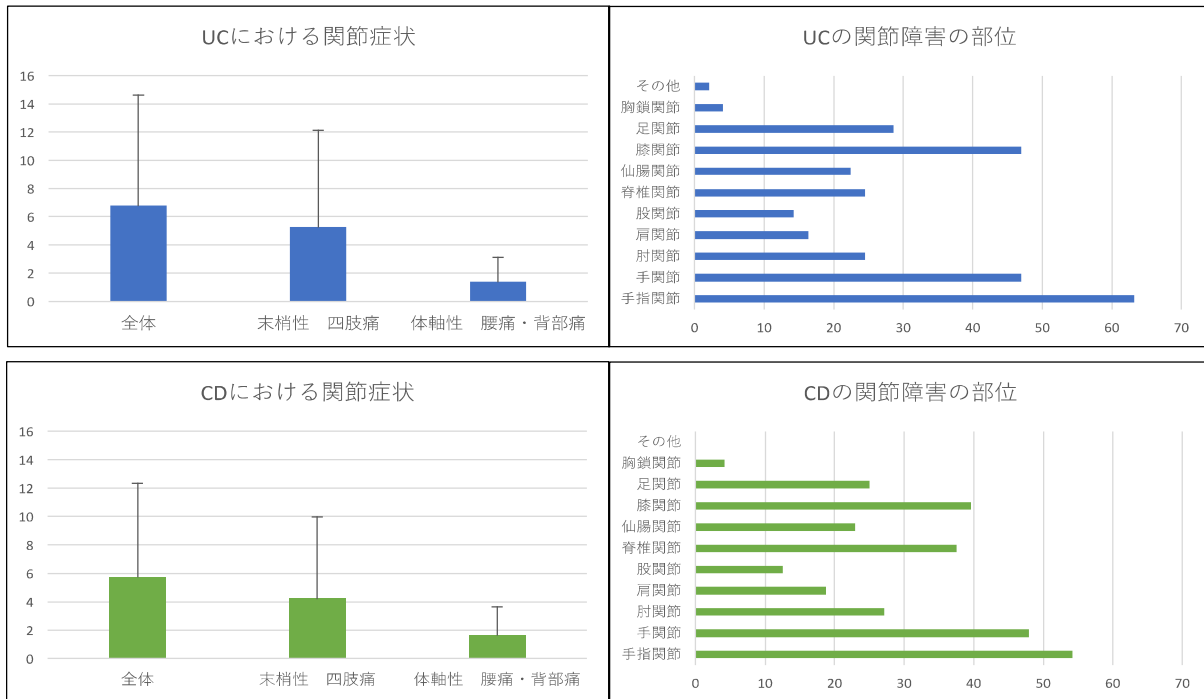
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

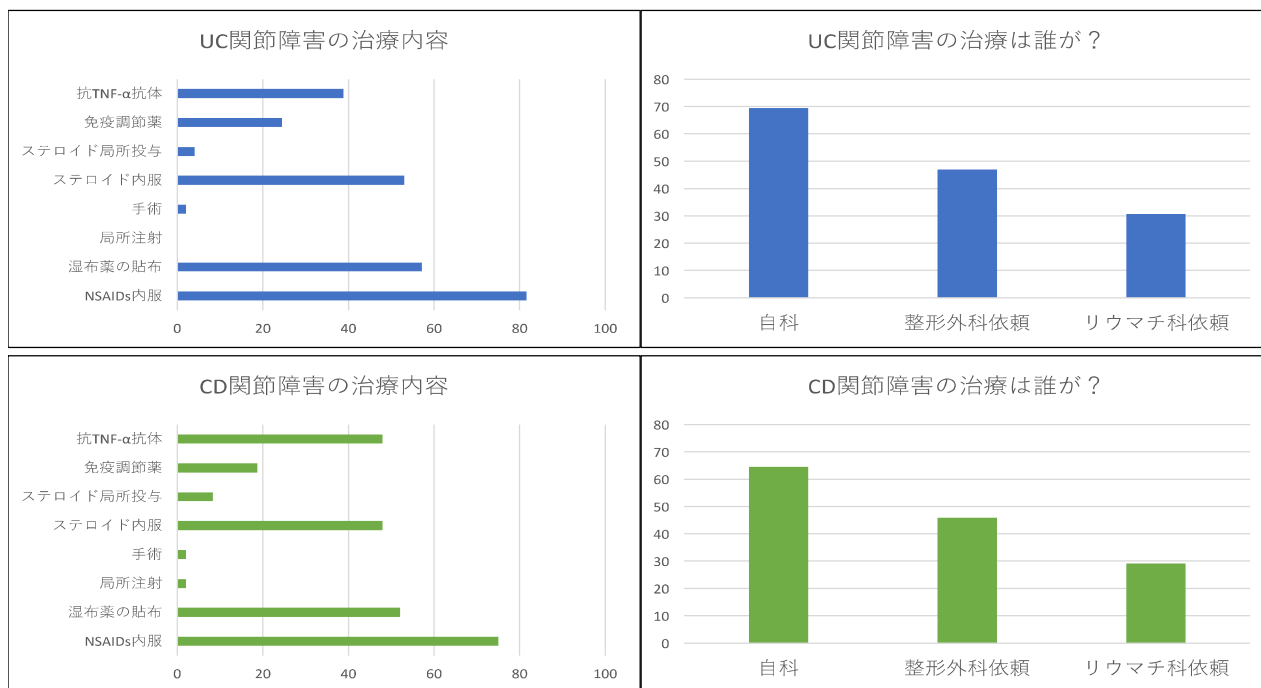
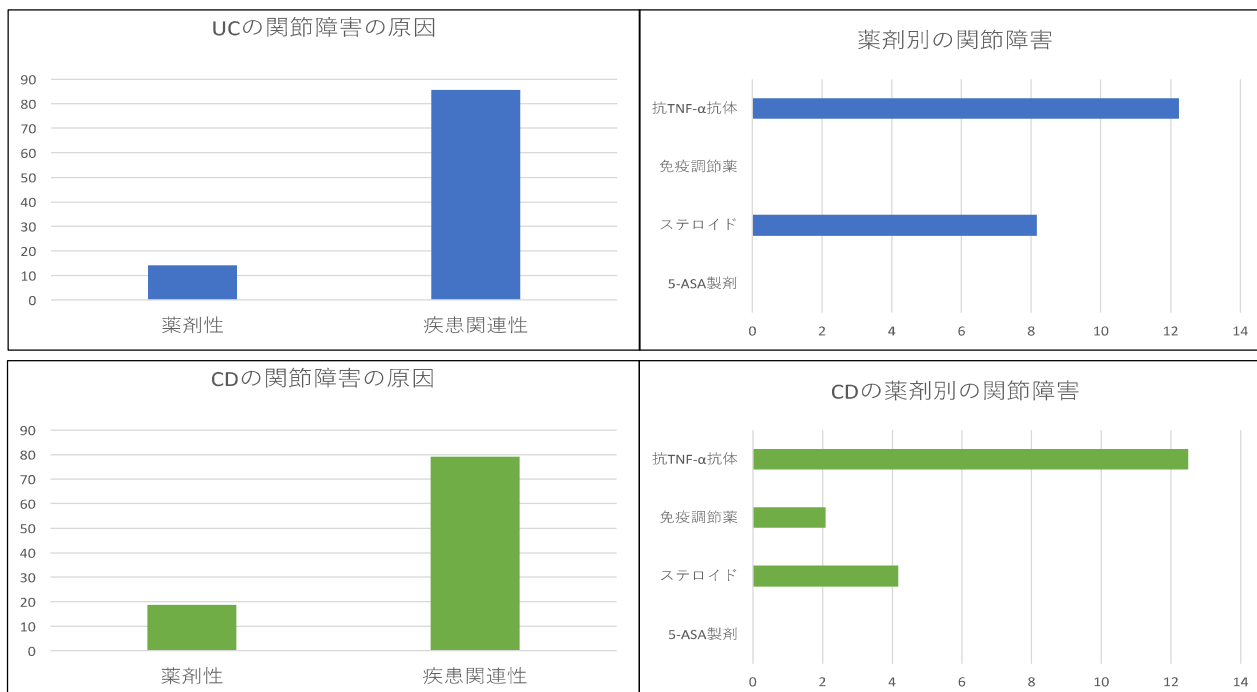


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
無菌性骨炎
慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児
炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>
感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

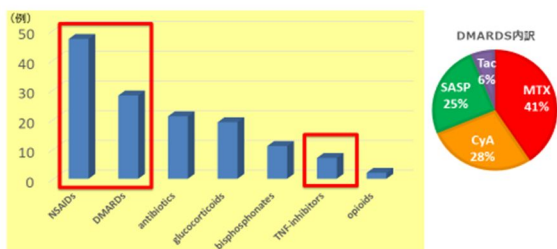
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C. 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D. 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E. 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F. 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

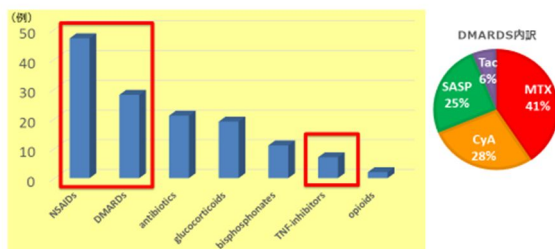
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた一考である(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生. リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8.岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間 >3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に 合致すればIBP	4項目中2項目に 合致すればIBP	5項目中4項目に 合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常—
 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎：骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常—完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

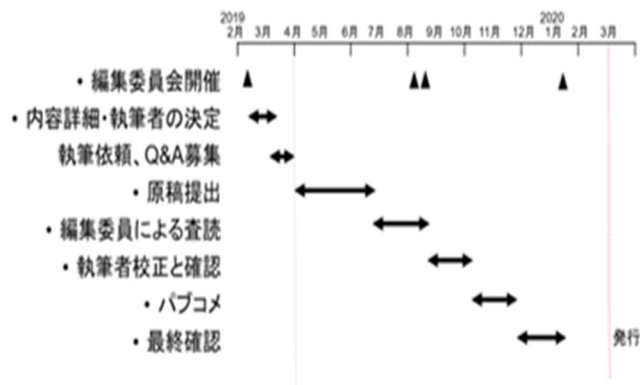
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

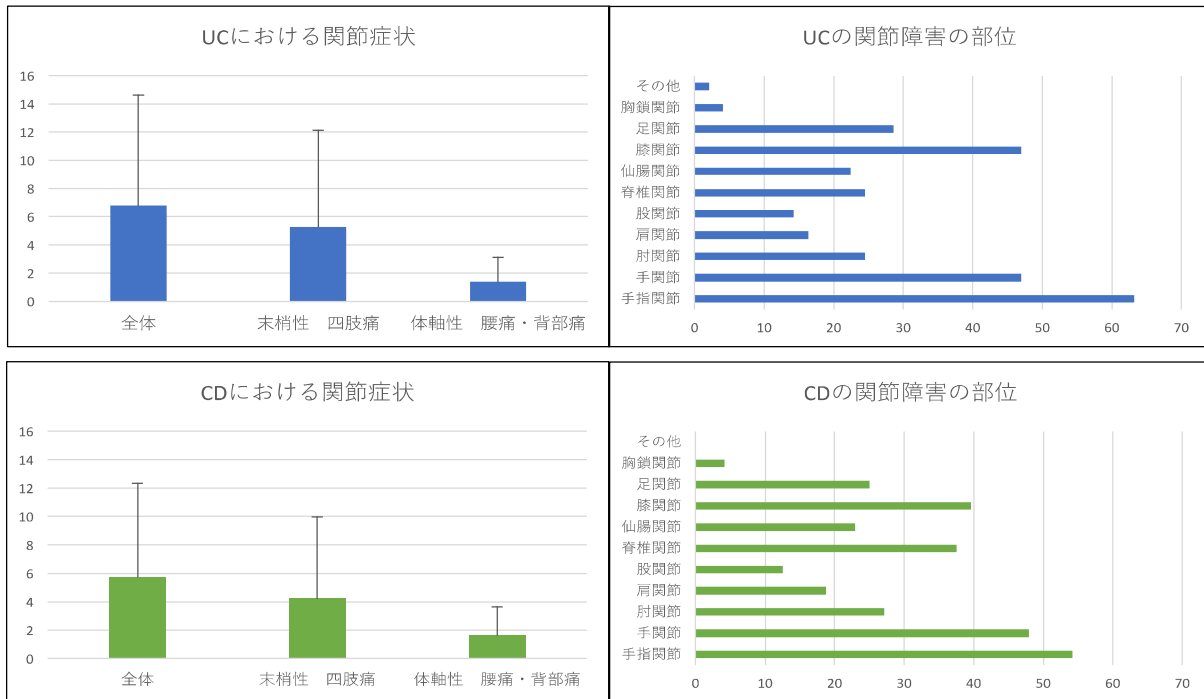
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

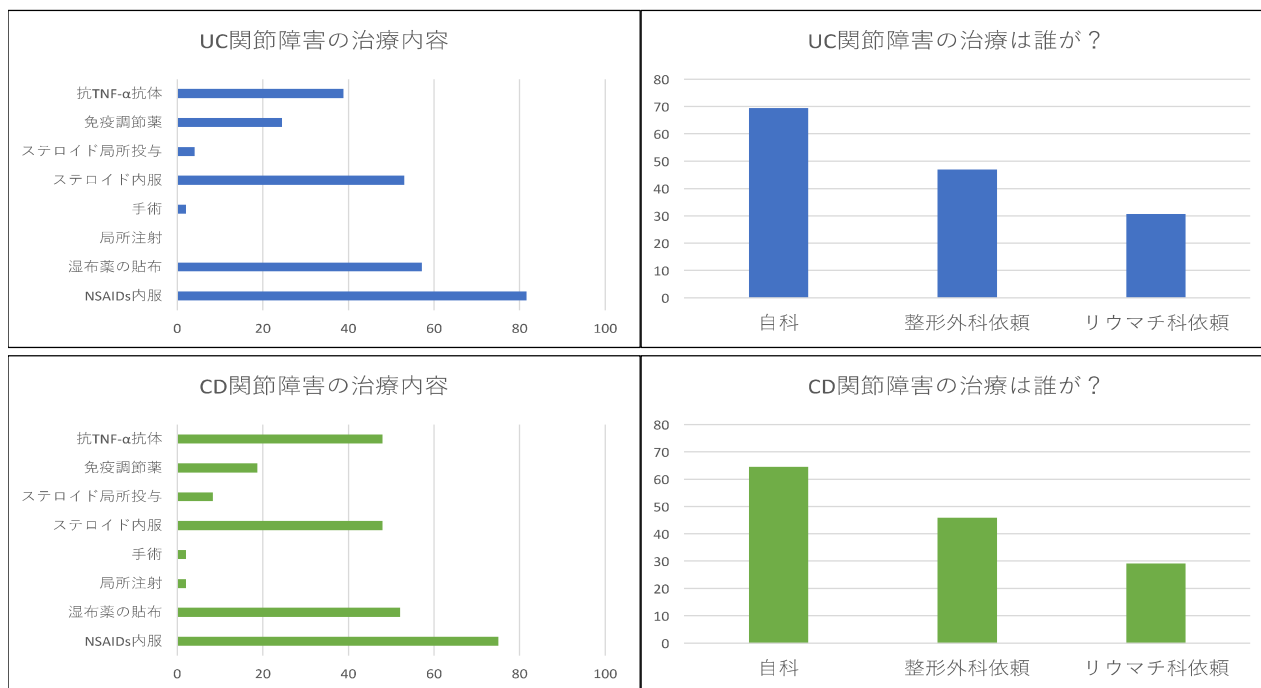
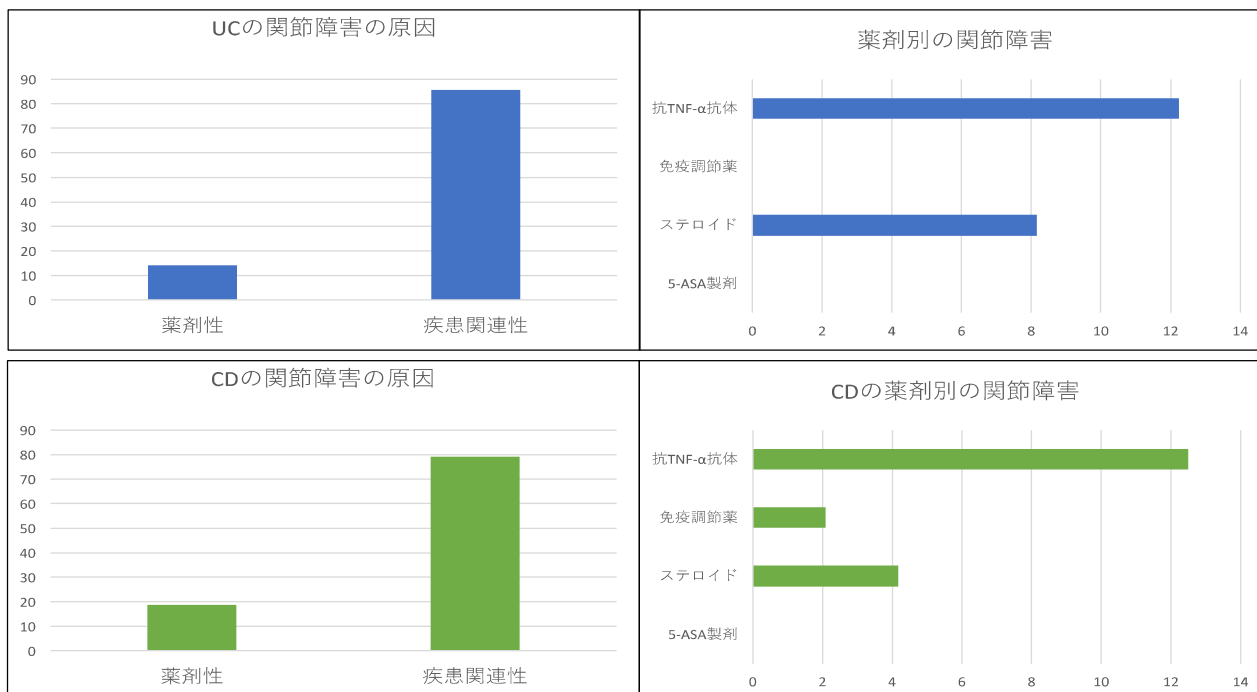


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
無菌性骨炎
慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児
炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>
感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

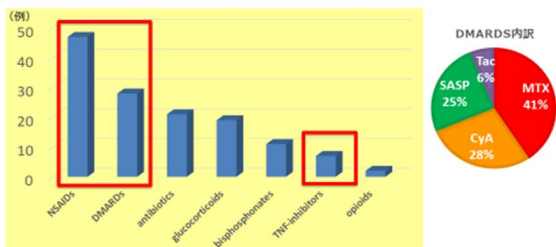
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C . 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E . 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F . 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

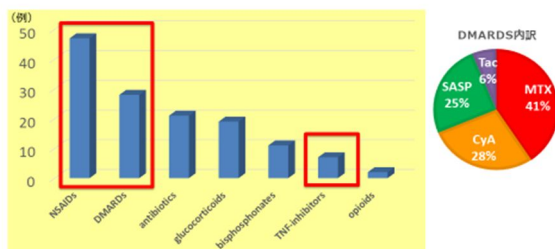
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた一考である(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療 反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400～499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300～399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200～299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100～199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400～499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300～399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200～299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100～199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400～499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300～399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200～299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100～199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生, リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8.岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に合致すればIBP	4項目中2項目に合致すればIBP	5項目中4項目に合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常-
 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常-以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎:骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常-完全な強直



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

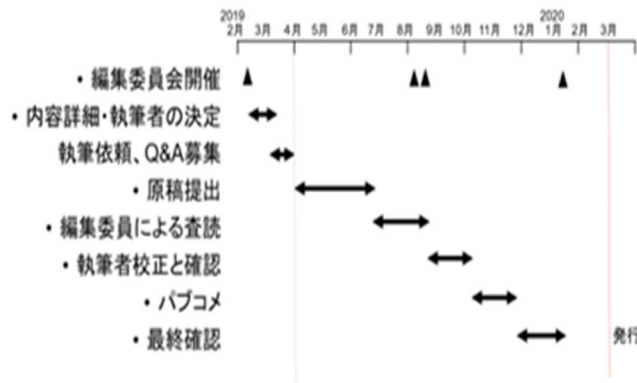
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595. 2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

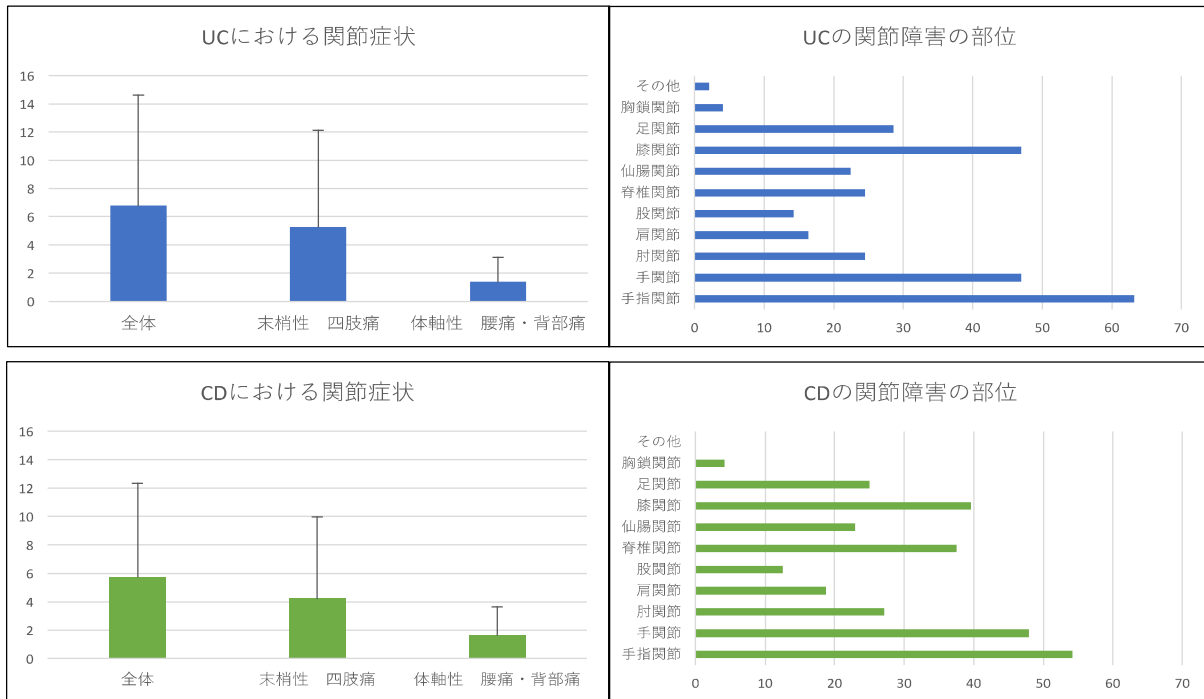
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

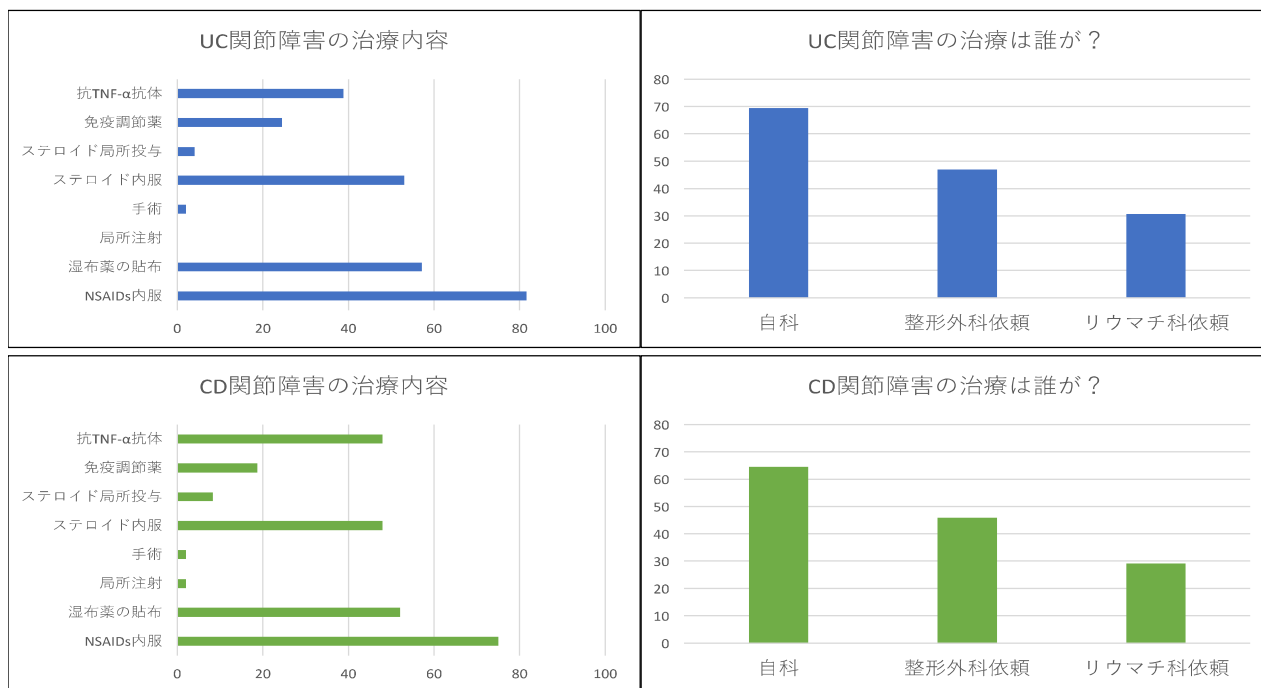
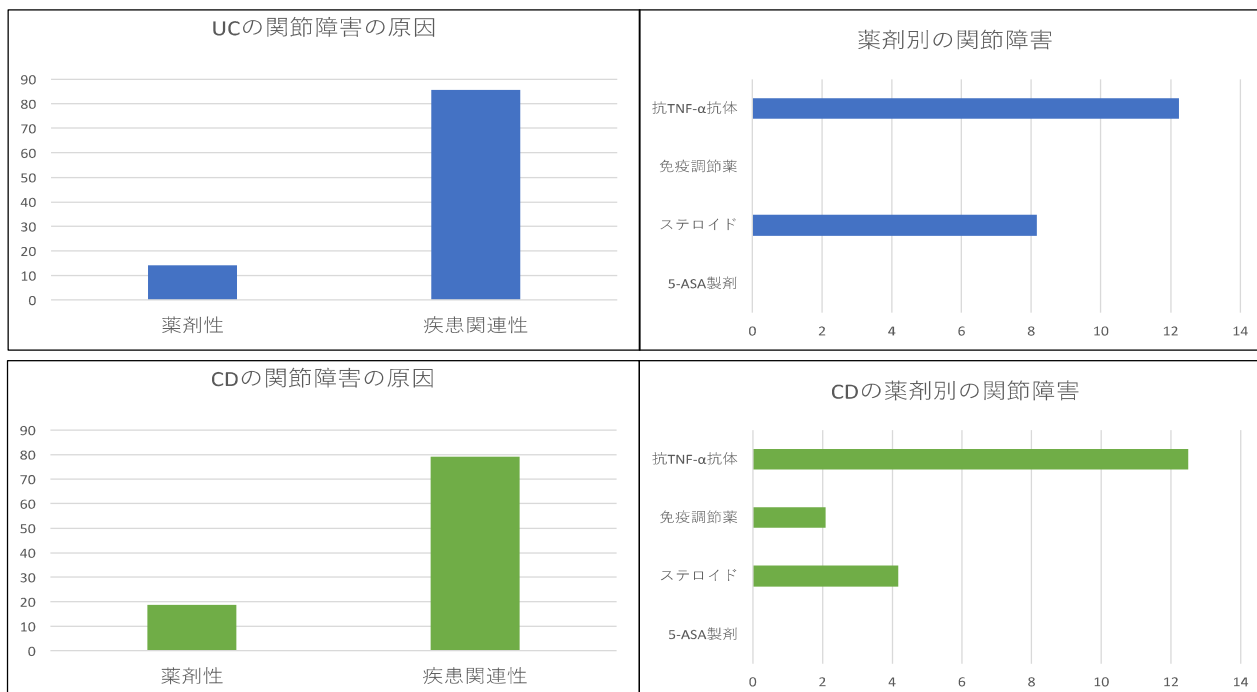


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患

無菌性骨炎

慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児

炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見

<Exclusion Criteria>

感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

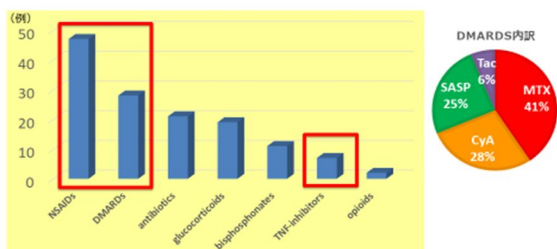
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C. 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D. 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E. 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F. 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

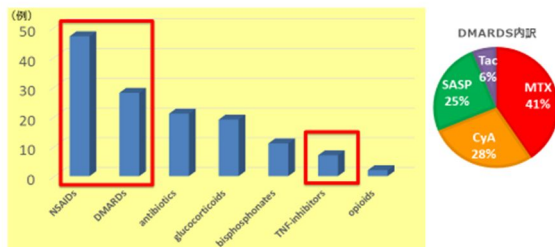
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた一考である(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治療がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
小計	40	15	25	0	90	3	9	21	
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生, リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8. 岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に 合致すればIBP	4項目中2項目に 合致すればIBP	5項目中4項目に 合致すればIBP

¹ Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
² Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78;
³ Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

Grade 0	正常
Grade 1	疑わしい変化
Grade 2	軽度の異常— 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
Grade 3	明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎：骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
Grade 4	重度の異常—完全な強直



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改変NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

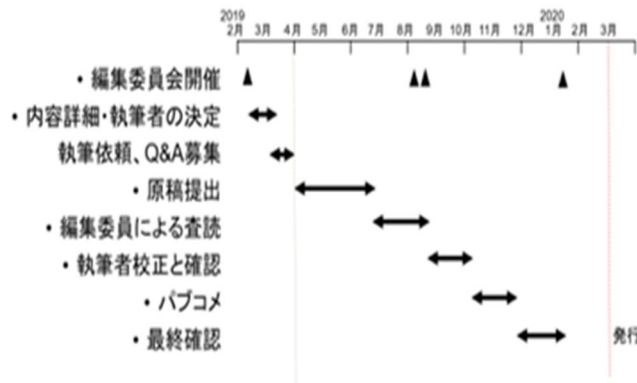
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595. 2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados , Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

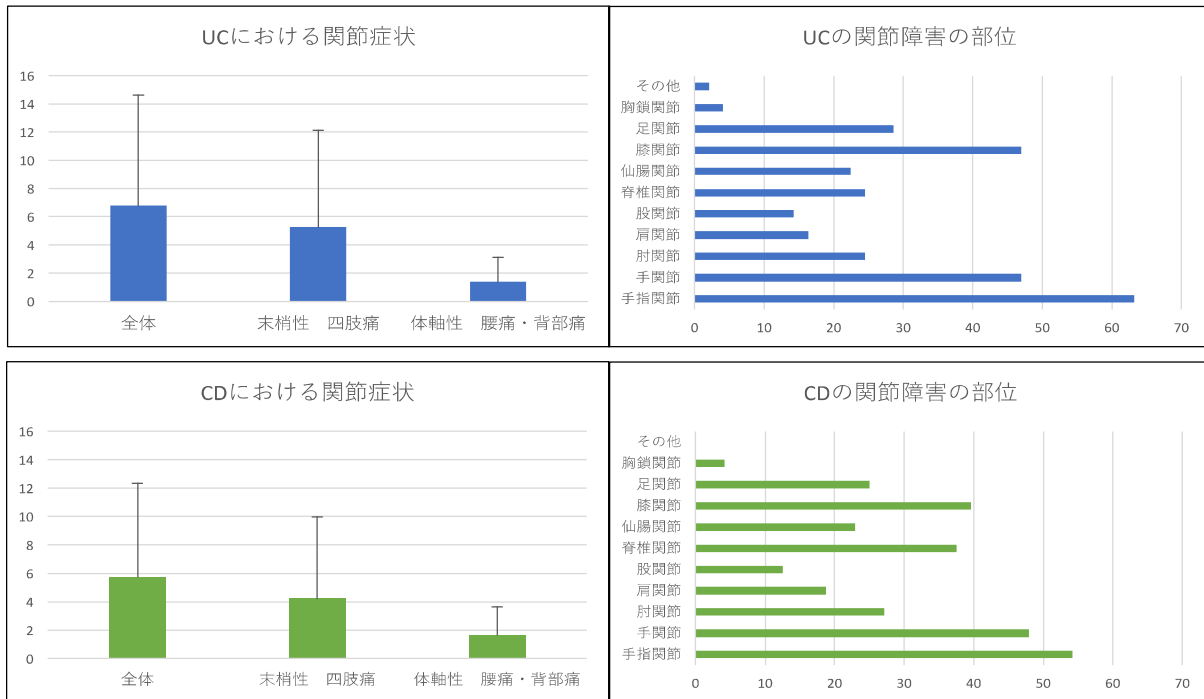
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

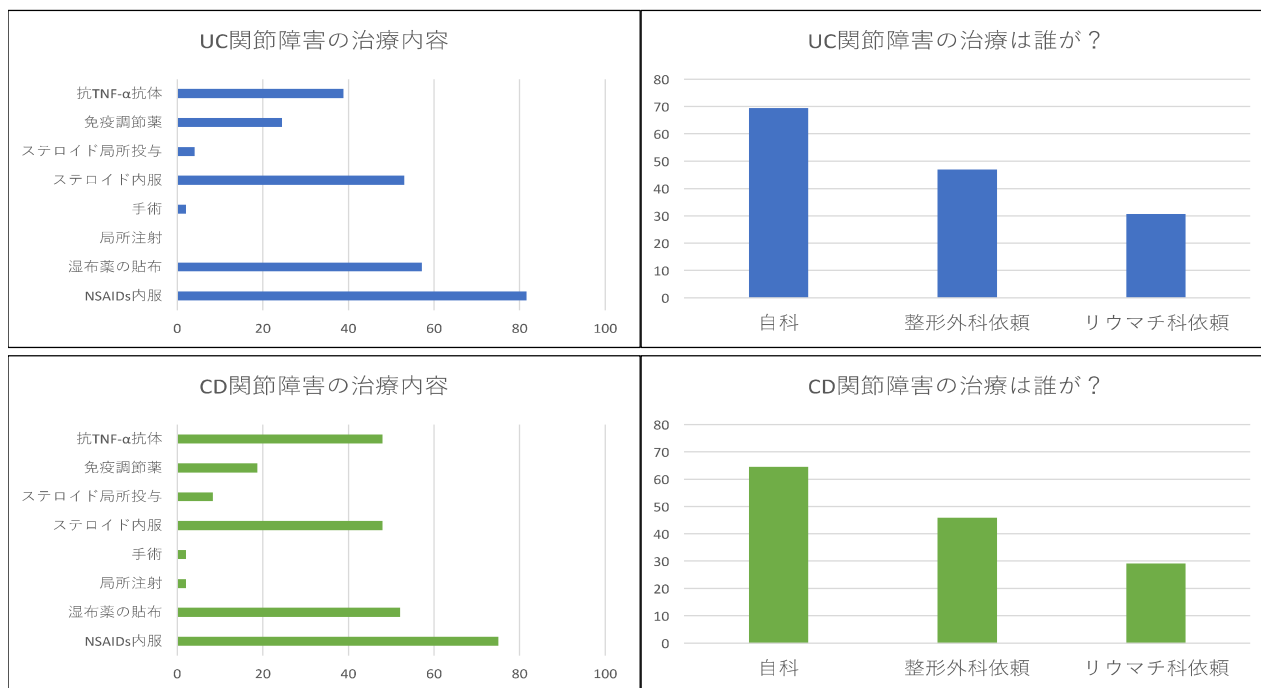
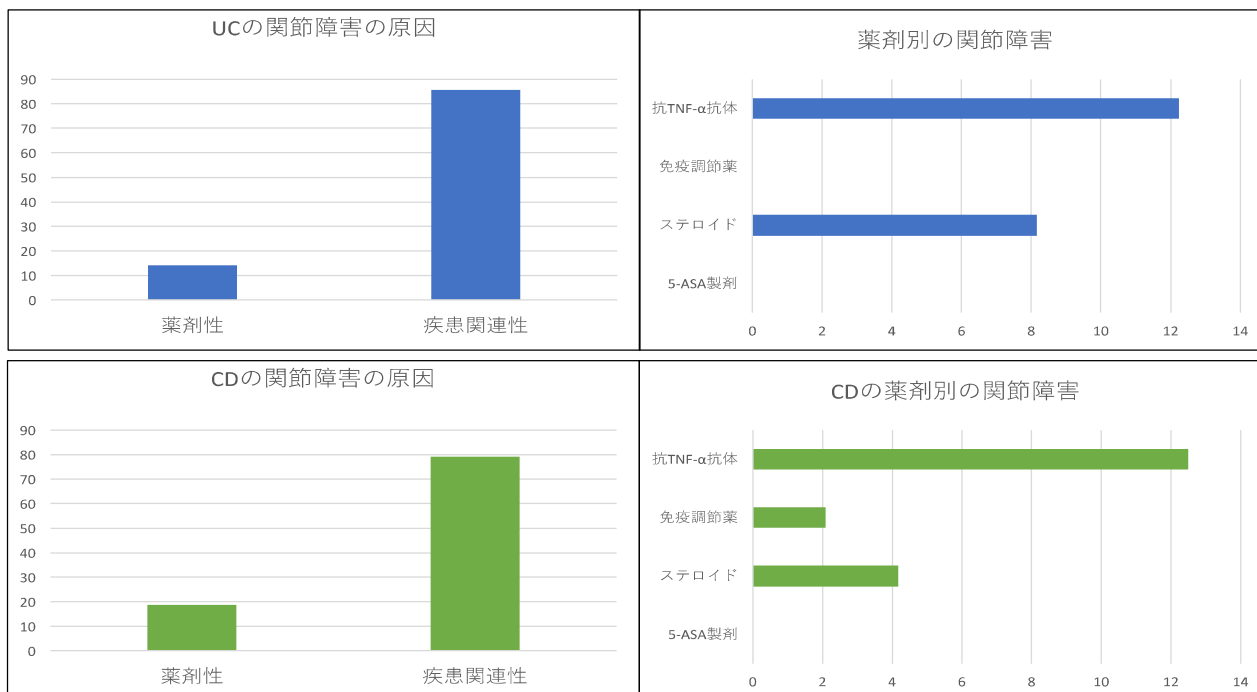


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
無菌性骨炎
慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児
炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>
感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

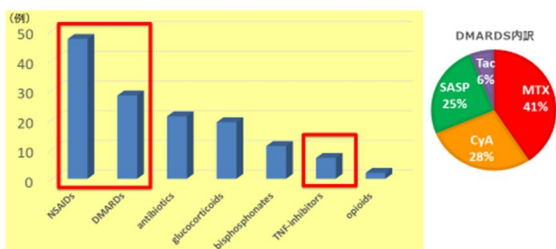
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C . 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E . 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F . 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

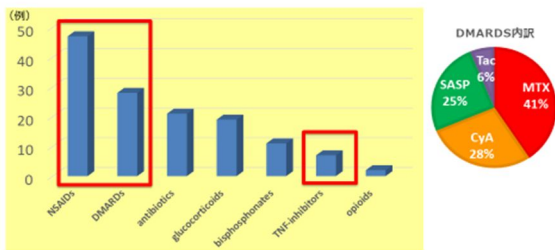
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた。い考えである(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染のを見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400～499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300～399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200～299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100～199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400～499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300～399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200～299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100～199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400～499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300～399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200～299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100～199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生. リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8. 岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に合致すればIBP	4項目中2項目に合致すればIBP	5項目中4項目に合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

Grade 0	正常
Grade 1	疑わしい変化
Grade 2	軽度の異常— 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
Grade 3	明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎：骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
Grade 4	重度の異常—完全な強直



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

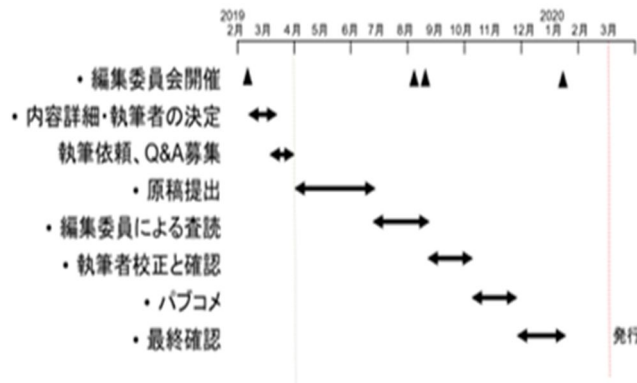
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

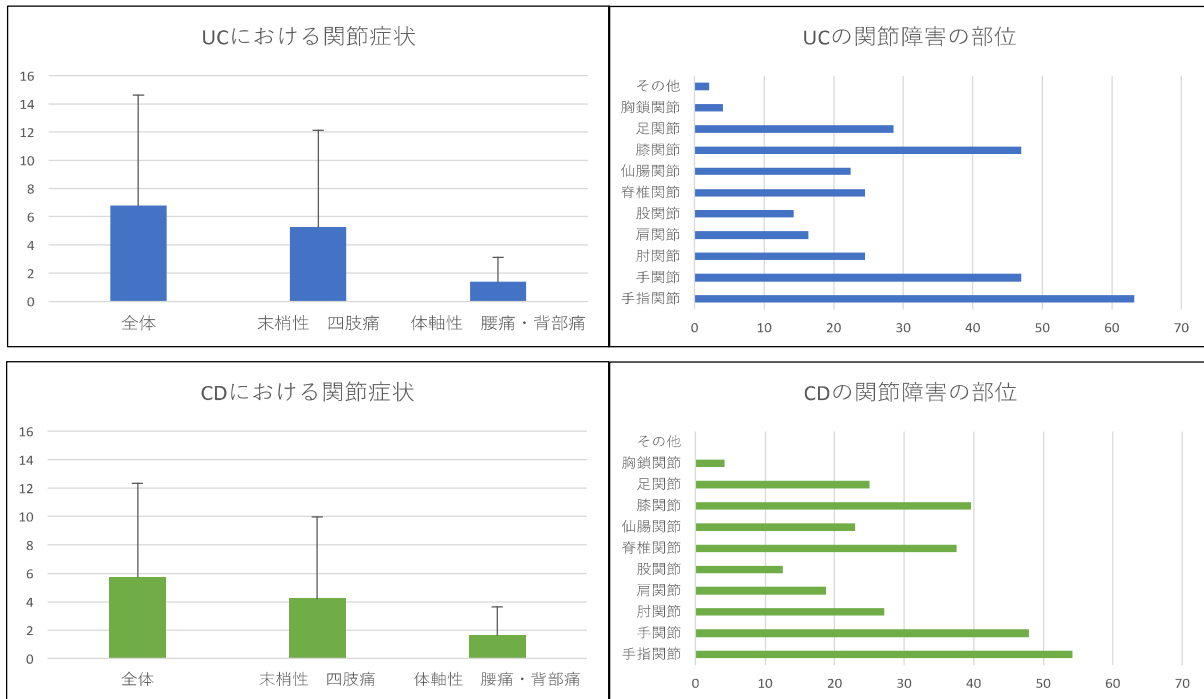
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

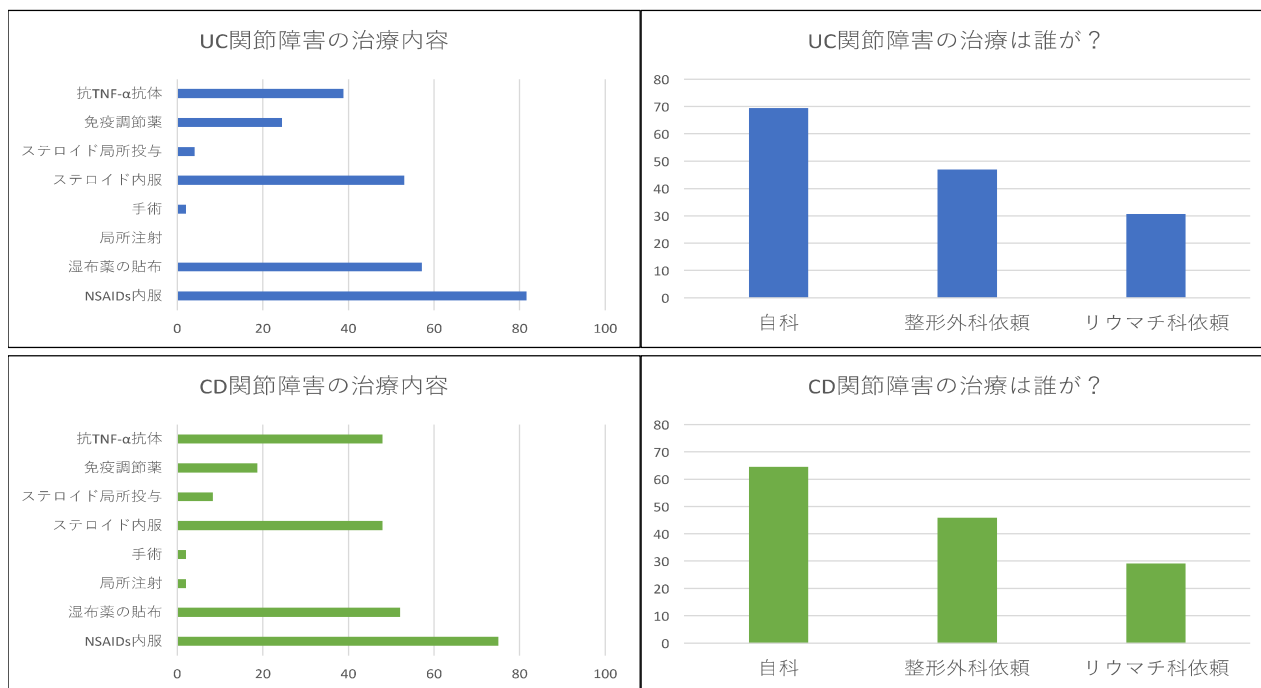
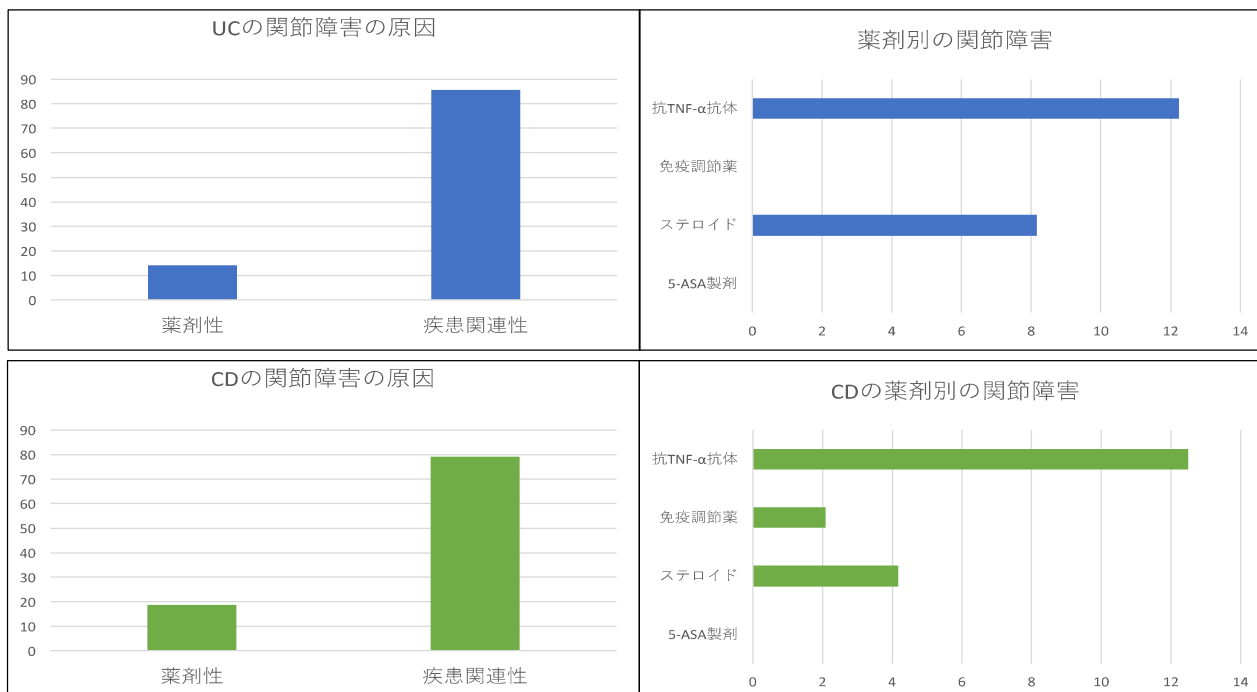


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
無菌性骨炎
慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児
炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>
感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

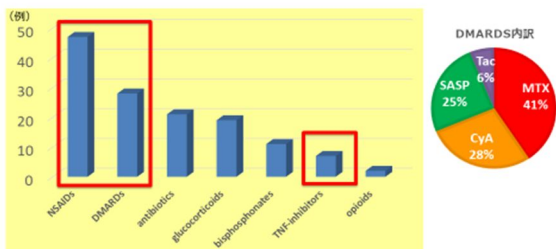
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C . 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E . 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F . 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

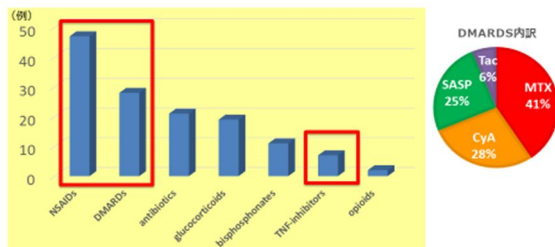
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた。い考えである(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaringol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生. リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8. 岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に合致すればIBP	4項目中2項目に合致すればIBP	5項目中4項目に合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常-
 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常-以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎:骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常-完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

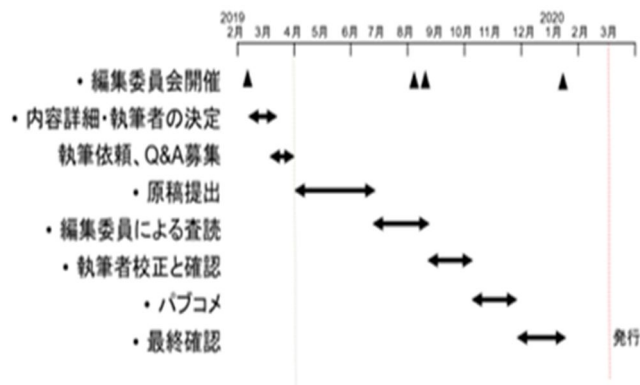
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595. 2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

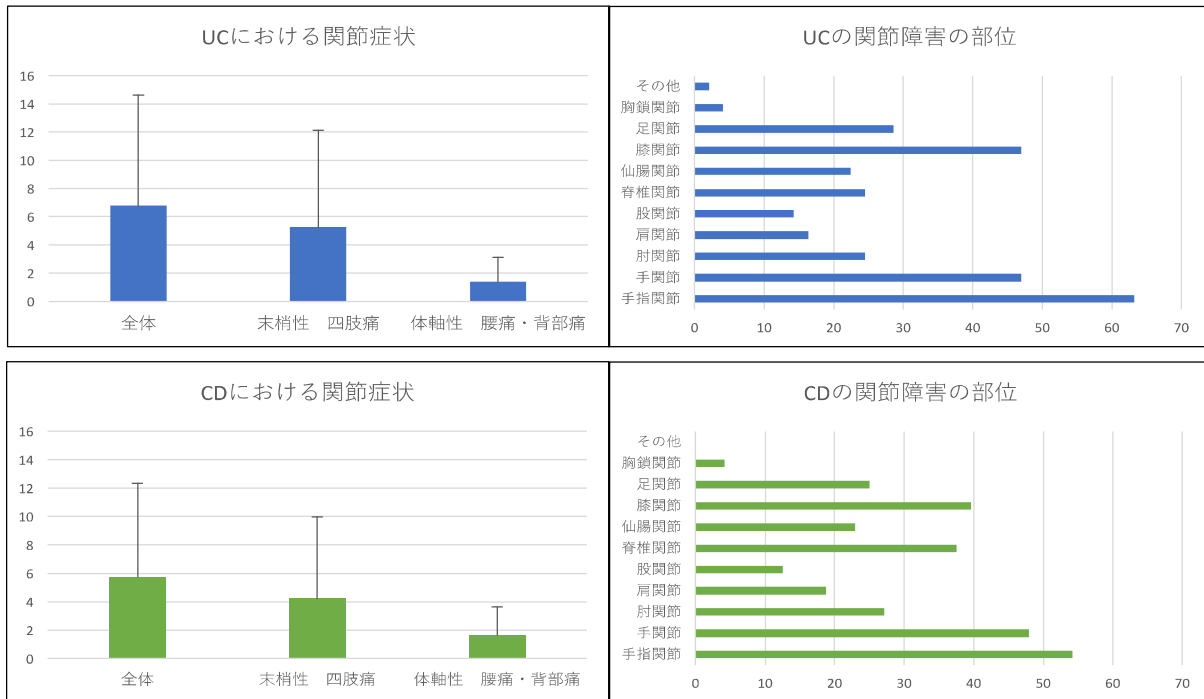
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

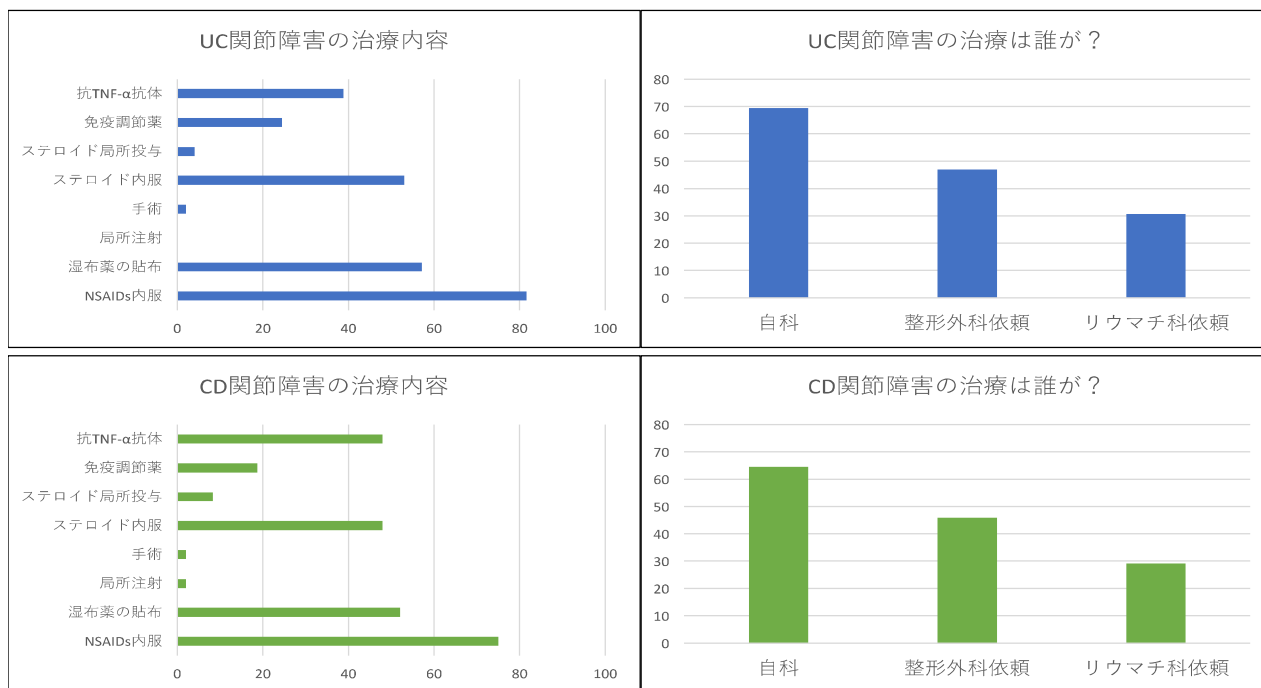
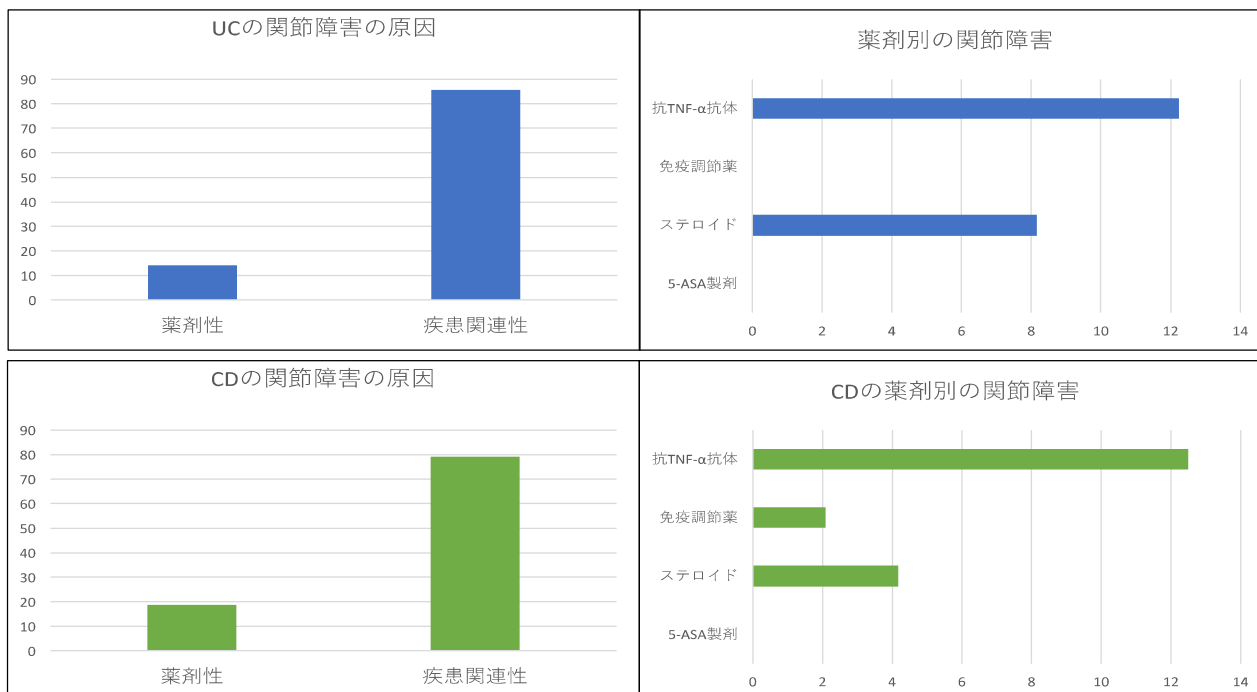


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患
無菌性骨炎
慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児
炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>
感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

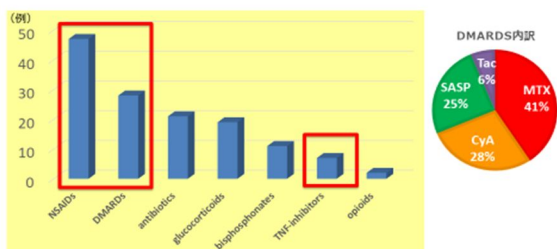
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C . 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E . 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F . 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

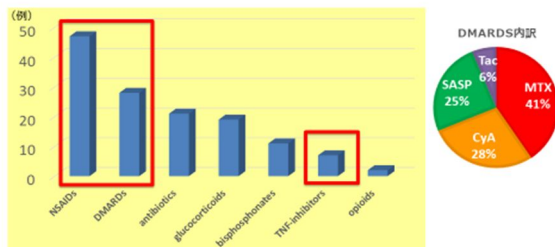
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた一考である(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐり共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.
- Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖 (兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純 (長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400~499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300~399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200~299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100~199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400~499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300~399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200~299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100~199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400~499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300~399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200~299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100~199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生. リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8. 岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に 合致すればIBP	4項目中2項目に 合致すればIBP	5項目中4項目に 合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常—
 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常—以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎：骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常—完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

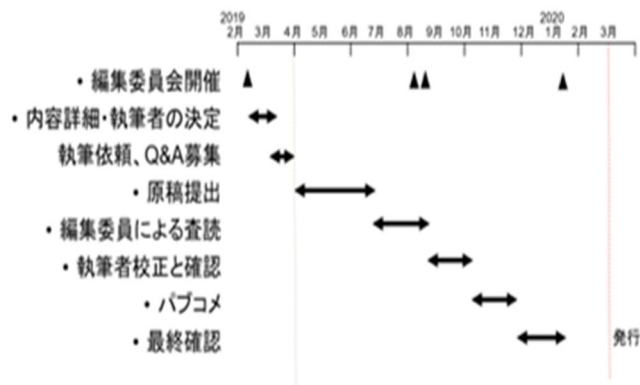
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595. 2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほぼ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

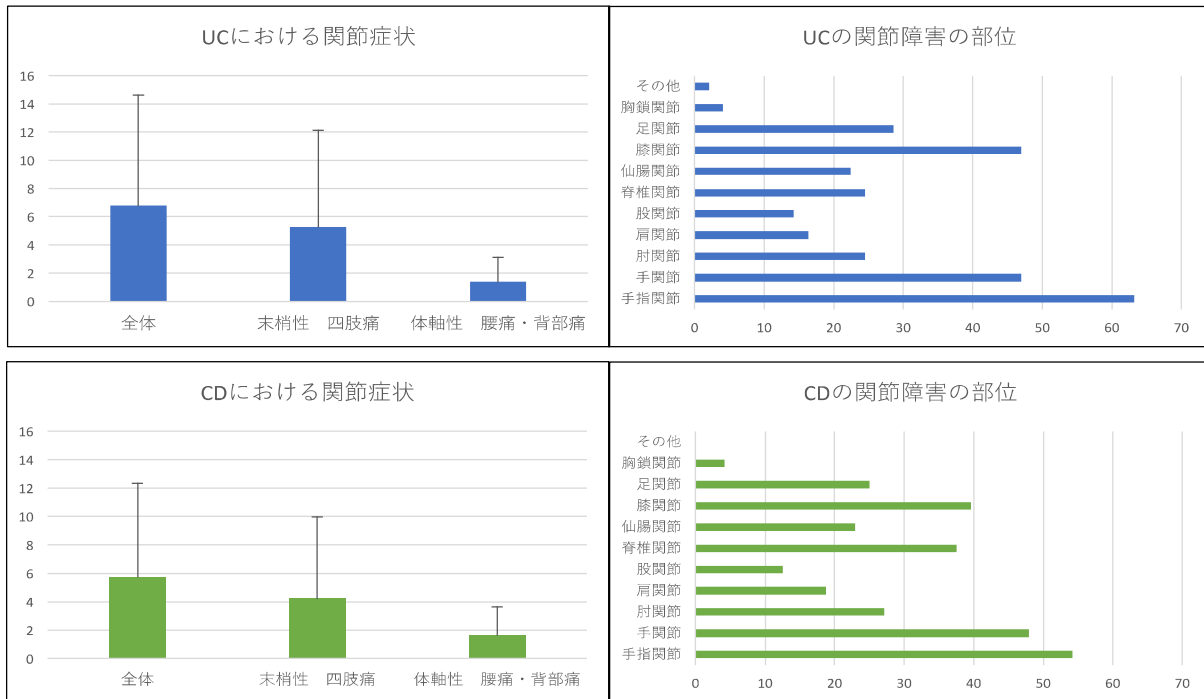
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

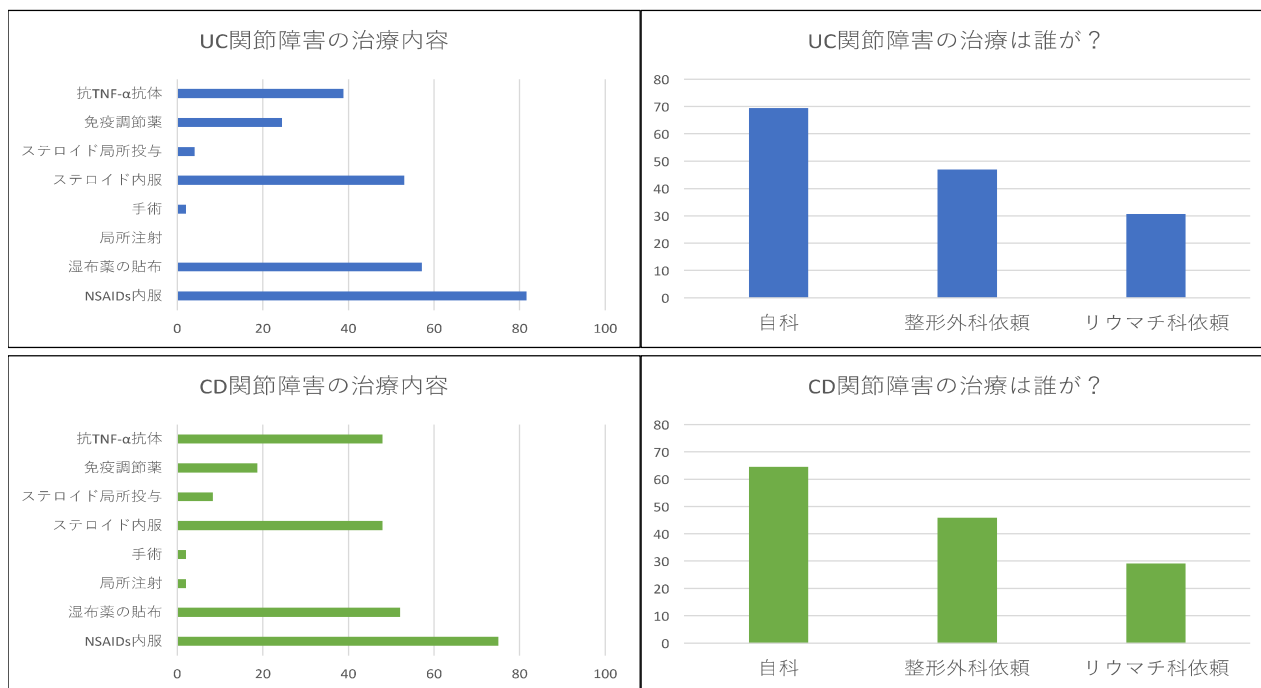
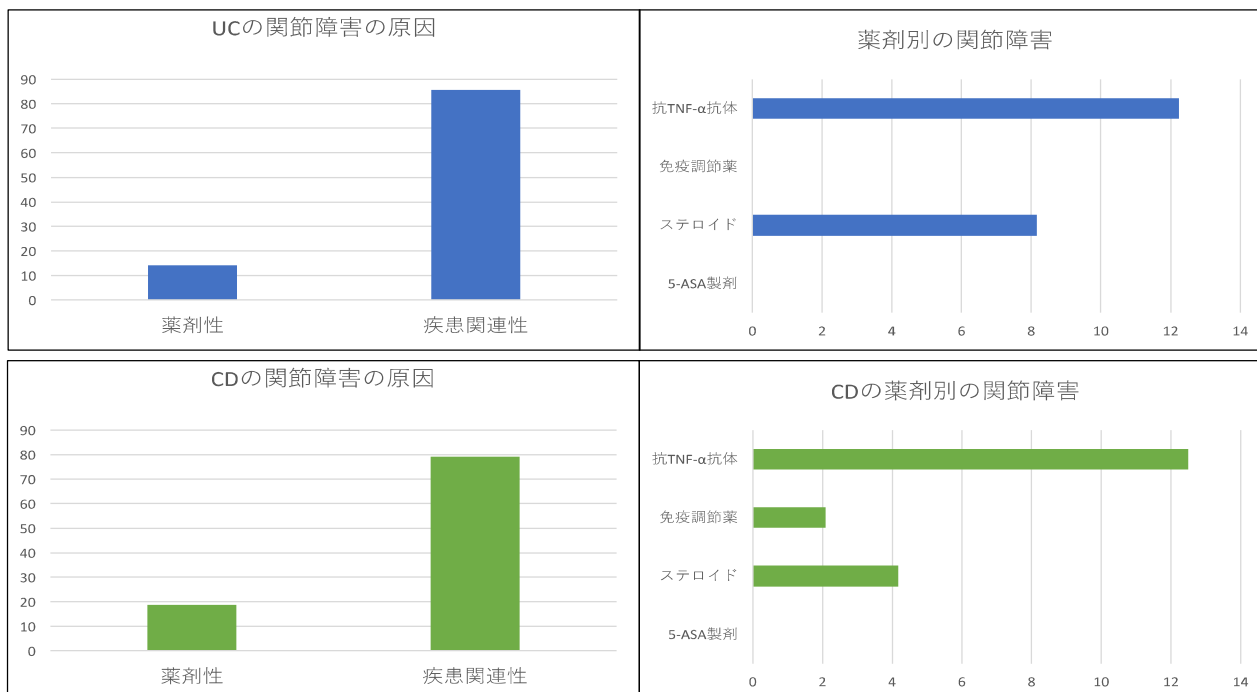


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患

無菌性骨炎

慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児

炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>

感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

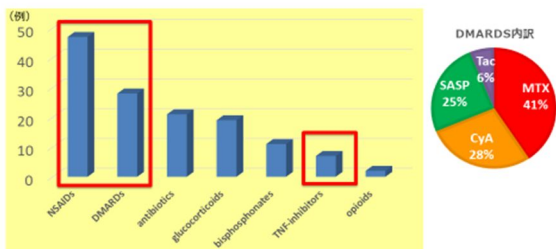
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C. 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D. 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E. 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F. 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

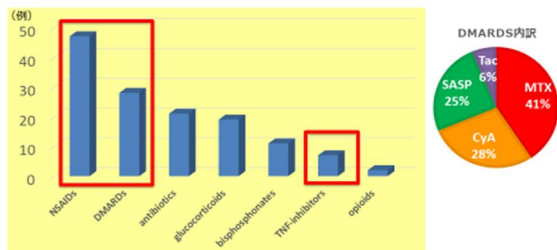
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた一考である(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.
- Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染のを見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

分担研究報告-1

H30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

強直性脊椎炎全国疫学調査に関する研究

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：中村 好一(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)

研究分担・協力者：

- 松原 優里(自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門)
- 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 膠原病・リウマチ学)
- 高木 理彰(山形大学医学部整形外科学講)
- 杉本 英治(自治医科大学医学部放射線医学講座)
- 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)
- 田村 直人(順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科)
- 小林 茂人(順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科)
- 岸本 暢将(聖路加国際大学 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科)
- 中島 利博(東京医科大学医学部運動器科学研究部門)
- 松野 博明(東京医科大学医学総合研究所)
- 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)
- 門野 夕峰(埼玉医科大学整形外科)
- 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)
- 岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)
- 松井 聖(兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)
- 山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)
- 中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)
- 川上 純(長崎大学・大学院医歯薬総合研究科先進予防医学講座)

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。本研究は、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」と共同で実施する。

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、ankylosing spondylitis: AS及び non-radiographic axial AS: nr-SpAの患者数を調査した。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(221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

A．研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は脊椎関節炎(Spondyloarthritis:SpA)の一つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する疾患である。原因は不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる。進行すると関節破壊や強直をきたし日常生活が困難となるため診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、その臨床像や薬物の使用状況は過去に調査がされていない。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「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」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とす

る。二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

二次調査では、協力機関が本研究機関に患者情報を提供する場合、原則として書面あるいは口頭によりインフォームドコンセントを得る必要がある。しかし、二次調査はこの手続きが困難な例に該当する。二次調査で扱うデータは、対応表を有する匿名化された患者情報(既存情報)なので、インフォームドコンセントの手続きを簡略化できると考える。ただし、第5章 第12インフォームド・コンセントを受ける手続き等で、(3)他の研究機関に既存資料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセントに該当するため、情報公開の文書を各協力機関のホームページに掲載し対象患者に通知あるいは公開する。さらに、協力機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備することとして、他の研究機関への既存資料・情報の提供に関する届出書を3年間保管することとする。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学倫理審査委員会および大阪大学倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、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。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、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(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

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

別添4

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。

今回の調査では、1診療科でAS134人、あるいはAS90人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数はAS949人、推計患者数2800人(2200-3500)となり、推計患者数は400人減少し、95%信頼区間の幅も狭くなることが判明した。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E. 結論

全国疫学調査からAS3200人、nr-SpA800人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

	層	施設数		抽出率(%)	回収	回収率(%)	報告患者数	
		対象	調査				AS	nr-SpA
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400～499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300～399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200～299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100～199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400～499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300～399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200～299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100～199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400～499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300～399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200～299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100～199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

別添4

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400~499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300~399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200~299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100~199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400~499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300~399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200~299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100~199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1				0	0	2
	400~499床	2	0	1	0	4			
	300~399床	0	0						
	200~299床	27	0	25	0	76			
	100~199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	

分担研究報告-2.

H30 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刊行に向けて

研究分担者 小林 茂人 順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院 副院長

2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きが再検討され、今後、詳細な校正・編集によって体軸性脊椎関節炎(axSpA)の診断の手引きの小冊子が刊行される予定である。同時に末梢性脊椎関節炎を含めた臨床の手引き（小冊子）の刊行に向けて準備が行われた。

A．研究目的

強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis; AS)は2015年に厚生労働省の指定難病に追加され、2016年には厚労省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が発足した。2009年に Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) により体軸性脊椎関節炎(従来のASとmNY criteriaのX線基準を満たさない脊椎関節炎、non-radiographic axial spondyloarthritis:nr-ax SpA) の分類基準が発表された。この分類基準は個々の症例の診断に用いられるべきではなく、鑑別、除外診断を行った上で用いるべきであるが、国内外の臨床の現場では誤用されていることが知られている。このため、ASおよびnr-ax SpAの診断の手引きを作成し、小冊子刊行（編集委員長 田村直人先生）のために準備が行われた。

B．研究方法

分担研究者がこれまでの文献から診断方法を検討し、班会議で討議し、小冊子刊行の準備が編集委員会で編成されて、委員を中心に準備が行われた。

C．研究結果

1)強直性脊椎炎(AS)の診断、non-radiographic axial SpA (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)の診断、鑑別除外すべき疾患：内科的疾患、鑑別除外すべき疾患：整形外科疾患、鑑別除外すべき疾患：皮膚科疾患、鑑別除外すべき疾患：線維筋

痛症、小児体軸性脊椎関節炎からなる（2018年度版すでに報告済み）。

2)ASASの分類基準を使用する際の注意点を再度論議した。ASASの体軸性脊椎関節炎の分類基準に関する注意点を論議した。この基準は1)診断のために誤用しないこと、2)チェックリストを用いて簡単に診断しないこと、3)すぐにTNF阻害剤治療を行わないこと、以上が重要である（Arthritis and Rheumatology 2014;66:659-656）。

3)診断基準と分類基準の相違について再度論議した。

4)X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の問題点について再度論議した。診断には除外・鑑別診断が重要であることを当分担研究者が以前に報告した。その際に一部の研究者が強い反対意見があった。しかし、「分類」と「診断」が異なることが理解され、全国疫学調査研究にも「nr-axSpAの診断手順」として採用された。本研究班の研究者はもとより、学会や臨床現場でもその注意点が取り入れられた。このように正しい理解が深まったことは、臨床の現場で誤った診断が回避され、不適切な治療が回避されることに反映され、本研究班での非常に重要な成果と考えられた。

D．考察

昨年考案に示した、今後検討すべき点が発展した。それは、診療の手引きの小委員会が組織化・編成され、手引の作成、小冊子の刊行に向かって動き始めていることが理由である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1 . 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]

2 . 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*. 2018 Oct 18:1-23. doi:10.1080/14397595.2018.1538004. [Epub ahead of print]

3. Kobayashi S, Kashiwagi T, Kimura J. Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2018.1525024. [Epub ahead of print]

4. Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2486-2494. doi: 10.1177/0300060518769548. Epub 2018 Apr 24.

5 . Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugihara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2018 Jan;63(1):55-62. doi: 10.1038/s10038-017-0362-2. Epub 2017 Oct 5.

日本語原著

1. 佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田 久里守, 小林 茂人, 田村 直人, 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫. 日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係. *Journal of Spine Research (1884-7137)*9巻2号 Page151-156(2018.02)

2. 学会発表

1.Tada, K.; Kobayashi, S.; Hayashi, E.; et al.ANALYSIS ON CHARACTERISTICS OF 82 PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS IN JAPAN.ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 巻: 77 補足: 2 ページ: 350-350. Annual Meeting of The European League Against Rheumatism (EULAR) .Amsterdam June 15th.

国内報告

1 . 西川 浩文, 谷口 義典, 小林 茂人, 寺田 典生 掌蹠膿疱症性骨関節炎の治療中に生じた鎖骨病的骨折部位よりPropionibacterium acnesを検出した1例. *日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌*. 38巻サプリメントPage80(2018.10)

2 . 齊藤 志穂, 辻 慶紀, 石原 正行, 森下 祐介, 菊地 広朗, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 久川 浩章, 藤枝 幹也 診断に苦慮した体軸性脊椎関節炎の14歳男児例. *日本小児リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 28回 Page108(2018.10)

3 . 谷口 義典, 西川 浩文, 小林 茂人, Baraliakos Xenofon, 寺田 典生. リウマチ性疾患の関節画像検査. 体軸性脊椎関節炎のMRI、PET所見とnon-radiographic spondyloarthritisについて. *リウマチ*. 60巻3号 Page263-272(2018.09)

4. 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 寺田 典生. 体軸性脊椎関節炎UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page905(2018.03)

5. 岸本 暢将, 谷口 義典, 小林 茂人, 岡田 正人. 乾癬性関節炎診療UPDATE. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page904(2018.03)

6. 岸本 暢将, Porter Brian, 小林 茂人. 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 24週までの成績. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62 Page726(2018.03)

7. 林 絵里, 多田 久里守, 井上 久, 小林 茂人, 山路 健, 田村 直人. 当院におけるSAPHO症候群患者の臨床症状・データ・画像の解析. *日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集* 62回 Page653(2018.03)

8. 岸本 暢将, 吉田 和樹, 市川 奈緒美, 井上 久, 金子 祐子, 川崎 拓, 松井 和生, 森田 充浩, 多田 久里守, 滝澤 直歩, 田村 直人, 谷口 敦夫, 谷口 義典, 辻 成佳, 土師 陽一郎, 柳岡 治先, 岡田 正人, 小林 茂人, 富田 哲也. 脊椎関節炎2 日本人の脊椎関節炎 (SpA)の臨床的特徴. *日本リウマチ学会総会*

別添4

・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page585(2018.03)

9. 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 強直性脊椎炎におけるTNF阻害薬の増量と切り替えについての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page584(2018.03)

10. 辻 成佳, 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213(2018.03)

11. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 辻 成佳(国立病院機構大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科), 谷口 義典, 岸本 暢将, 小林 茂人, 富田 哲也, 大島 至郎, 橋本 淳, 佐伯 行彦. 脊椎関節炎診療のOverview SpAで見られる体軸性病変. 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 62回
Page213 (2018.03)

12. 小林 茂人, 多田 久里守, 田村 直人, 井上 久. 脊椎関節炎の診断と治療-Update- 脊

椎関節炎(強直性脊椎炎と乾癬性関節炎)の治療. 日本整形外科学会雑誌 92 巻 2 号 Page S455(2018.03)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

分担研究報告-3.

H30 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

X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)
 担当：亀田秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）

研究要旨： X線を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)の概念を明らかにし、本邦における分類基準を合議により作成した。

A . 研究目的

体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節 X線所見が強直性脊椎炎（AS）の改変 NY 基準に合致しない臨床像であり、AS の初期、AS の軽症例、AS 類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

B . 研究方法

1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準（注1）に合致する。

2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。
 乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など（鑑別診断の項目を参照のこと）。

3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定（注2）で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。

4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性（注3）または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAI Ds反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い。

注1) 炎症性背部痛の基準

種々の基準による炎症性背部痛（IBP）

Calin et al. ¹	Rudwaleit et al. ²	IBP experts (ASAS) ³
<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 背部痛の持続期間>3ヶ月 潜在性発症 朝のこわばり 運動により改善する 	<ul style="list-style-type: none"> 朝のこわばり>30分 運動により改善し、安静では改善しない 疼痛のため、睡眠時間の後半に覚醒する 交互に生じる臀部痛 	<ul style="list-style-type: none"> 発症時の年齢<40歳 潜在性発症 運動により改善する 安静では改善しない 夜間の疼痛（起き上がると改善する）
5項目中4項目に合致すればIBP	4項目中2項目に合致すればIBP	5項目中4項目に合致すればIBP

1 Calin A et al. JAMA 1977;237:261;
 2 Rudwaleit M et al. Arthritis Rheum. 2006;54:569-78;
 3 Sieper J et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 784-768



注2) 仙腸関節X線のgrade判定基準

仙腸関節炎のX線所見のgrade判定（1966）

- Grade 0 正常
- Grade 1 疑わしい変化
- Grade 2 軽度の異常-
 関節裂隙の変化を伴わない小さな限局性の骨びらんや硬化領域
- Grade 3 明らかな異常-以下の1つ又は複数の項目を含む中等度又は進行した仙腸関節炎:骨びらん、硬化、関節裂隙の拡大、狭小化又は部分的な強直
- Grade 4 重度の異常-完全な強直

Bennett PH, Burch TA. Amsterdam Excerpta Medica Foundation International Congress Series 148, 1966:456-457



注3) 仙腸関節のMRI所見陽性の定義
原則としてSTIRまたはT2脂肪抑制を用いる
1スライスに複数のシグナルが見られれば1ス
ライスで判定可能
1スライスに単独のシグナルしか見られない
場合は別スライスにおけるシグナルが必要(特
にBの部位のシグナルには要注意)
(Sieper J, et al. Ann Rheum Dis 2009)

C. 研究結果

1. 概念：体軸性脊椎関節炎の基準に合致し、仙腸関節X線所見が強直性脊椎炎(AS)の改訂NY基準に合致しない臨床像であり、ASの初期、ASの軽症例、AS類縁疾患が含まれるが、現時点では乾癬性関節炎、炎症性腸疾患関連脊椎関節炎、反応性関節炎など他の疾患との重複診断は行わず、それらは除外診断とする。

2. 分類基準

- 1) 45歳未満で発症し3ヶ月以上の背部痛があり、炎症性背部痛のいずれかの基準に合致する。
- 2) 以下の基礎疾患を鑑別・除外する。乾癬、炎症性腸疾患、反応性関節炎、硬化性腸骨炎、SAPHO症候群(掌蹠膿疱性骨関節炎)、びまん性特発性骨増殖症(DISH)、線維筋痛症、心因性腰痛症、変形性関節症など。
- 3) 改訂New York基準の仙腸関節X線のgrade判定で「両側の2度以上あるいは一側の3度以上」の基準を満たさない。
- 4) a) 仙腸関節のMRI所見陽性、または b) HLA-B27陽性かつ他疾患に起因せずに基準値を超えるCRP値の増加に加え、関節炎・踵の付着部炎・ぶどう膜炎・指趾炎・NSAIDs反応性良好・SpAの家族歴のうち1つ以上の所見を認める。

上記1)～4)の全てを満たす場合にnr-axSpAと分類して良い

D. 考察

本研究ではASASのaxSpA基準とわが国のAS基準に合致するように策定した。今回は除外診断の項目を多く設けることで、ASの初期患者あるいはASと同様の病態でありながらX線所見がAS基準に合致しない患者に限定するよう

に配慮したが、今後nr-axSpAの概念を拡大することも検討していく。

E. 結論

本研究により現時点におけるnr-axSpAの概念が明確化され、本邦における分類基準が策定された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

・ 分担研究報告-4.

H30 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

「脊椎関節炎診療の手引き」作成について

研究分担者 田村 直人 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究要旨：2018 年度版の体軸性脊椎関節炎診療の手引きの原案を用いて、末梢性脊椎関節炎、小児脊椎関節炎を一冊にまとめた「脊椎関節炎診療の手引き」を作成する。2019 年度中に完成させる予定であり、それに向けて内容や編集方法について検討した。

A．研究目的

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）は、体軸関節炎、末梢関節炎、腱・靭帯付着部炎、ぶどう膜炎など共通の臨床症状を示す疾患群の総称である。また脊椎関節炎は、体軸関節優位に病変を認める体軸性脊椎関節炎（axial SpA）と末梢関節優位な末梢性脊椎関節炎（peripheral SpA）に区別される。これらの疾患は診断や治療適応の判断が困難であり、診断の遅れや誤診、過剰診療などが起こりやすい。また、脊椎関節炎のなかで、指定難病となっている強直性脊椎炎などは MHC クラス I の HLA-B27 と関連するが、日本人は HLA-B27 保有者が 0.3% と低頻度のため、東アジアを含む諸外国に比べて脊椎関節炎の頻度が低く、疾患概念が浸透しにくいと考えられる。脊椎関節炎診療について、まずは基本的な理解と診療に関する知識を共有することを目的として、これまでの体軸性脊椎関節炎に加えて、末梢性脊椎関節炎、小児の脊椎関節炎などについての診療の手引きを作成することを目的とした。

B．研究方法

本研究学会議で討議し、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。

C．研究結果

1) 対象リウマチ医、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。

2) 内容

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。

3) 編集方法

執筆者は編集委員会で決定し、原稿については編集委員会で十分に査読し、必要に応じて記載内容を変更することが確認された。

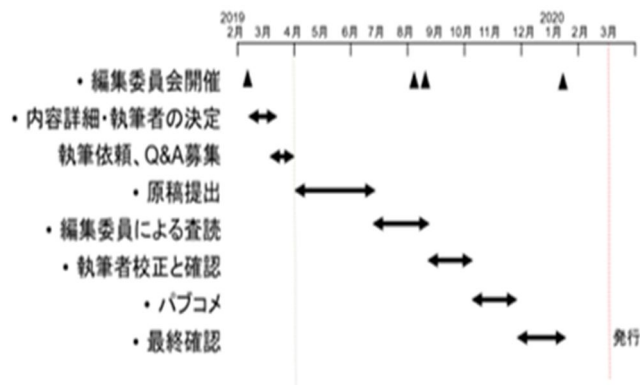
4) マイルストーン

2019年度中に発行を達成するため、図のような予定とした。

D．考察

昨年まで考案された内容に加えて、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。

今後のタイムスケジュール



F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2018 Oct 18:1-16. doi: 10.1080/14397595.2018.1538590. [Epub ahead of print]
- 2) Matsushita M, Kobayashi S, Tada K, Hayashi E, Yamaji K, Amano A, Tamura N. A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis. *J Int Med Res*. 2018;46(6): 2486-2494.

2. 学会発表

- 1) Sawada H, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T,

Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsujii S, Haji Y, Suda M, Yanaoka H, Rokutanda R, Okada M, Clementina López Medina¹, Molto A, Maxime, Dougados, Désirée van der Heijde, Kobayashi S, Tomita T and Kishimoto M: Clinical Characteristics of Spondyloarthritis Patients in Japan in Comparison to Other Regions of the World .84th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, October 19 - 24, 2018

- 2) Tada K, Kobayashi S, Hayashi E, Ogasawara M, Inoue H, Yamaji K, Tamura N: Analysis on characteristics of 82 patients with ankylosing spondylitis in Japan . Annual European Congress of Rheumatology 2018, Amsterdam, June 13-16, 2018

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

分担研究報告-5

H30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

炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎（Inflammatory bowel disease related spondyloarthritis）の

本邦における実態調査

担当：猿田雅之（東京慈恵医科大学内科学講座消化器・肝臓内科、難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究班）

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）

研究要旨：本邦における炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎について難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班と合同でアンケート調査を開始した。

A．研究目的

炎症性腸疾患に関節炎が合併症として生じることが古くから知られている。これまで未消関炎は炎症性腸疾患の病勢と関連し、体軸性関節炎は無関係であるとされてきたがその頻度等は不明であった。近年本邦では炎症性腸疾患の患者数は増加の一途を辿り、また生物学的製剤で治療介入されるなど2000年代になり炎症性腸疾患を取り巻く状況は激変している。さらに強直性脊椎炎をはじめとする脊椎関節炎では高頻度にsub clinical な腸の炎症が存在することが指摘されている。一方強直性脊椎炎並びに X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対してglobalに抗IL-17A治療の治験が実施され、本邦でも近い将来認可になる可能性が高い。しかし抗IL-17A治験においては炎症性腸疾患の増悪や発生が報告されており、承認後はその使用に対して十分な注意が必要になると思われる。これらの状況を踏まえ本邦での炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎の実態調査は重要と考えられる。

B．研究方法

表1に示すアンケートを平成30年1月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班猿田先生（東京慈恵会医科大学）と共同作成した。平成30年6月より難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班に参加施設を対象にアンケート調査を実施した。

C.研究結果

送付先は116施設、有効回答を49施設より回収率は42.2%であった。回答患者総数は潰瘍性大腸炎(UC)23353名、クローン病(CD)14374名であった。ほほ全ての施設でIBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していた。末梢関節炎が体軸性関節炎に比べUC、CDとも多い傾向であった。部位別には手指、手、膝関節がUC、CDとも多い傾向であった。脊椎関節罹患はUCに比べCDで多い傾向であった(図1)。関節炎の治療は関節専門家ではなく消化門家が行いNSAID、貼付剤、ステロイド、抗TNF製剤が用いられていた(図2)。また関節炎の一部は炎症性腸疾患の治療に使用された抗TNF製剤による薬剤性関節障害であった(図3)。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療に生物学的製剤が導入され飛躍的に治療が改善されている現状でも関節炎の合併は末梢性体軸性とも認められている。今回は治療担当医に対するアンケート調査でありこれらすべてが炎症性腸疾患に伴うものか否かは不明である。今後2次調査を実施しさらに詳細に解析を進める予定である。

表1 アンケート内容

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査 (一次調査)

- (1) ご貴院の潰瘍性大腸炎の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (2) ご貴院のクローン病の患者数 ()人 男性()人・女性()人
 (3) IBD診療における末梢性関節痛(四肢痛)・体軸性関節痛(腰痛、背部痛)の合併を経験していますか? はい いいえ()
 (4) UCでの合併率はどれくらいでしょうか?
 全体(%)内訳 末梢性(四肢痛)(%) 体軸性(腰痛・背部痛)(%)
 (4-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか?(複数回答可)
 手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他()
 (4-2) 治療を行っていますか?(複数回答可)
 NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体
 (4-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか?
 自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する
 (4-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したのも多いでしょうか?
 はい いいえ
 (4-5) (4-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか?
 5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

(5) CDでの合併率はどれくらいでしょうか？

全体 () % 末梢性 (四肢痛) () % 体軸性 (腰痛・背部痛) () %

(5-1) 関節炎/関節障害の場所はどこが多いでしょうか？ (複数回答可)

手指関節 手関節 肘関節 肩関節 股関節
 脊椎関節 仙腸関節 膝関節 足関節 胸鎖関節 その他 ()

(5-2) 治療を行っていますか？ (複数回答可)

NSAIDs内服 湿布薬の貼布 局所注射 手術
 ステロイド内服 ステロイド局所投与 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(5-3) 基本的に関節炎/関節障害の治療は御貴科で行っていますか？

自科で行う 整形外科に依頼する リウマチ科に依頼する

(5-4) 関節炎/関節障害は治療に伴って発生したものでしょうか？

はい いいえ

(5-5) (5-4)で「はい」と答えた方に質問です。何治療で発生しましたか？

5-ASA製剤 ステロイド 免疫調節薬 抗TNF-α抗体

(6) 仙腸関節炎の合併の経験はありますか？

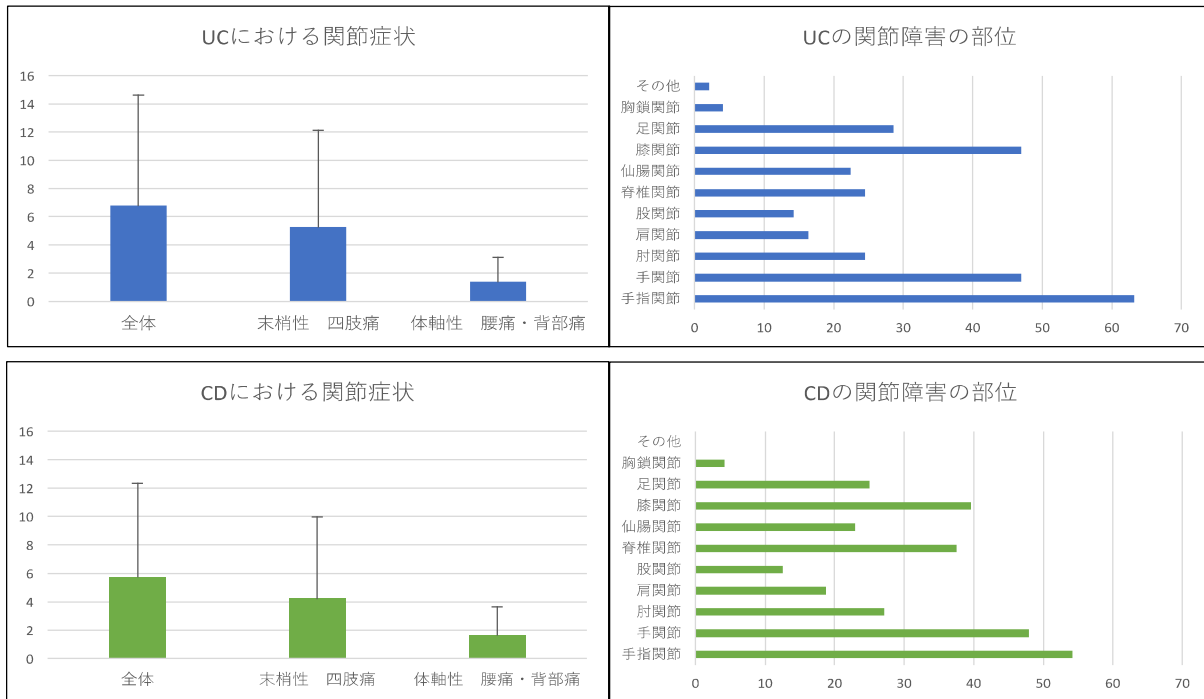
はい () 例 いいえ ()

(7) 抗TNF-α抗体製剤によるparadoxical reactionとしての関節障害の経験はありますか？

はい () 例 いいえ ()

図 1

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



別添4

図2

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査

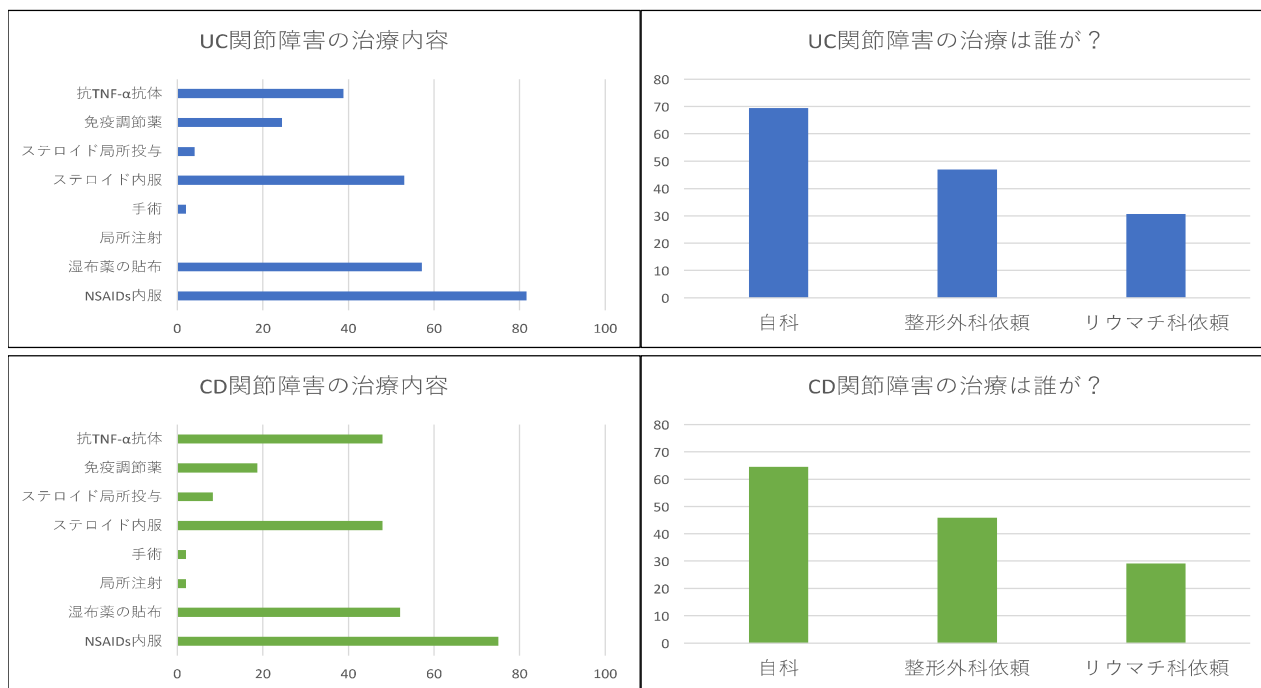
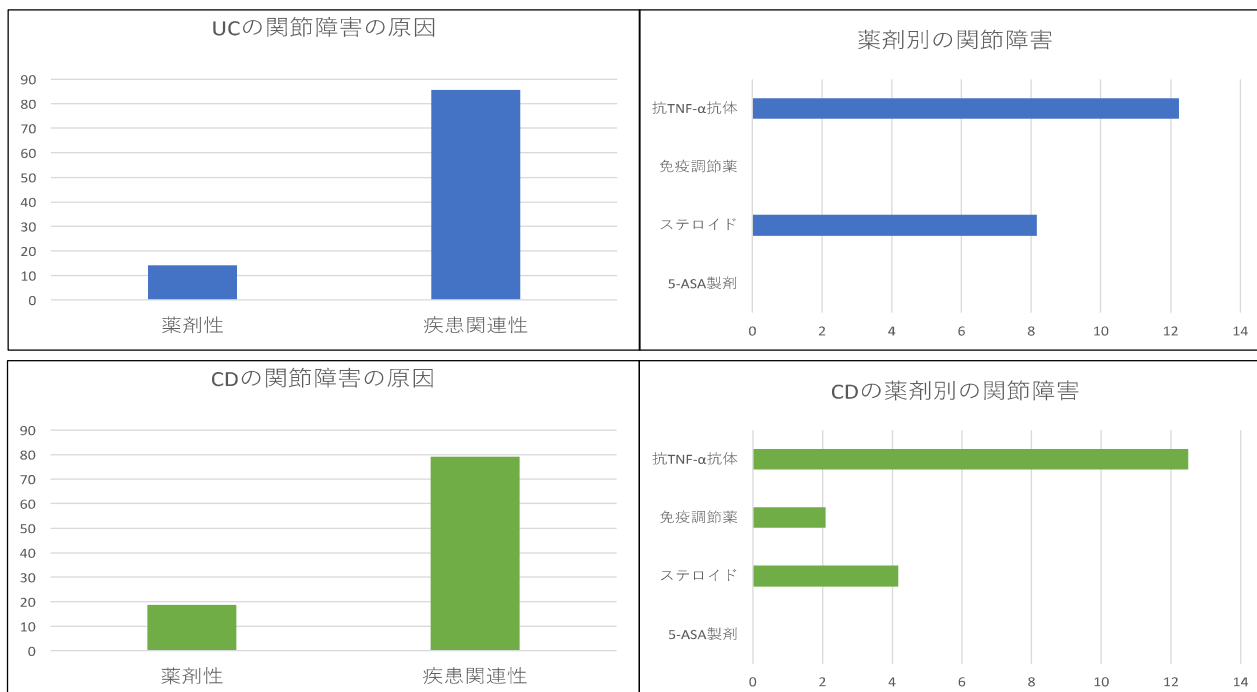


図3

✓ 炎症性腸疾患における骨・関節合併症の実態調査



分担研究報告-6

H30 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

（分担研究）SAPHO症候群の診断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 富田哲也

研究分担者：辻 成佳、岸本暢将、谷口義典、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：1987年フランスのChamotらにより提唱されたSAPHO(synovitis,acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は、前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患である。現在、本症候群に対する国際的な治療ガイドラインは存在せず、治療方法については様々な試みが行われている。今回我々は、SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの作成を試みる。

A．研究目的

SAPHO症候群に対する本邦での治療ガイドラインの策定を目指すことを本研究の目的とする。

B．研究方法

SAPHO(synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis)症候群は前胸壁や脊椎の無菌性骨炎を特徴とし、多くに掌蹠膿疱症や痤瘡など膿疱性皮膚炎を併発する疾患であり、1987年フランスのChamotらにより提唱された。本邦では1981年に園寺らが、掌蹠膿疱症に併発する前胸壁骨炎の53症例を報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis:PAO)の疾患概念を提唱している。PAOはSAPHO症候群の疾患の一つで、SAPHO症候群とは、「時に皮膚症状を伴う骨関節炎」という共通の表現型をもつ疾患群を大きな集合体として捉えている疾患概念である。

SAPHO症候群の最初の診断基準は1994年にKahnらにより提唱された。その中ではPAOのみならず、乾癬性関節炎もSAPHO症候群に分類されている。その後1998年、Benhamouらにより除外診断基準も加えられ、2003年Kahnらが再度SAPHO症候群の分類基準(ACR提案)を提唱した。現在提唱されているSAPHO症候群の診断基準は、脊椎関節炎にも分類される乾癬性関節炎や炎症性腸疾患と関連する骨関節炎を文献上包括する。以下、2003年KahnによるSAPHO症候群の分類基準を提示する。

<Inclusion Criteria>

掌蹠膿疱症に関連する骨関節疾患

重症痤瘡または化膿性汗腺炎を伴う骨関節疾患

無菌性骨炎

慢性再発多巣性骨髄炎(CRMO)小児

炎症性腸疾患(IBC)と関連する骨関節所見
<Exclusion Criteria>

感染性骨髄炎/骨炎・骨腫瘍/転移性骨腫瘍・非炎症性骨関節病変(DISHなど) ~のうち少なくとも一つを満たし除外診断が可能な場合にSAPHO症候群と診断する。

このように、SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。

まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs(77%)、DMARDs(27%)、グルココルチコイド(23%)、TNF阻害剤(16%)、ビスホスフォネート(11%)、抗菌剤(5%)などの順となっている(Semin Arthritis Rheum 2014)。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、まずはSAPHO症候群に対する治療として、今年度は、特

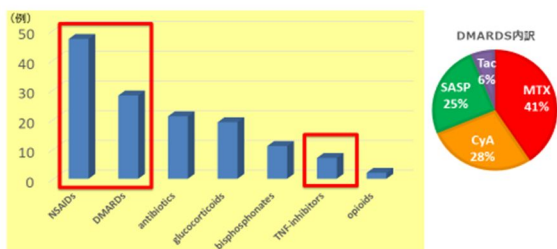
に生物学的製剤に焦点を当て、世界でどのように生物学的製剤が取り扱われているか調査した。SAPHO症候群に対するTNF阻害剤の有用性としては、骨関節病変に対し93.3%、皮膚病変に対し72.4%の有用性が報告されてきた(Li C et al. Clin Rheumatol 2018, Firinu D et al. Curr Rheumatol Rep 2016)。IL-17/IL-23阻害剤の有用性としてはまだ報告は少ないが、骨関節病変よりも皮膚病変優位に40~60%の有用性が報告されている(Wendling D et al. Joint Bone Spine 2018)。このような欧米からの報告をもとに、今年度レビュー解析された結果が以下のように報告されている。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ている(Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2018)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な治療エビデンスの確立ならびに治療ガイドラインの策定には程遠く、また様々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。

今回、我々は本邦でのPAOの治療の報告例を収集し、レビュー解析した。医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

C . 研究結果

PAOの治療（本邦報告例）



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ33、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術(71例)、整形外科的手術(18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

図に表すように、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。

E . 結論

SAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成を進めていくことが必要である。

F . 研究発表

論文発表

- 1.辻 成佳,岸本 暢将,森田 明理,富田 哲也「SAPHO 症候群」雑誌リウマチ 59 巻 5 号・554-560 頁・H30 年度
- 2.辻 成佳,野口 貴明,橋本 淳,富田 哲也「乾癬性関節炎の診断(単純 X 線と超音波検査)」雑誌リウマチ 60 巻 3 号・243-249 頁・H30 年度

学会発表

- 1.辻 成佳 岸本暢将 谷口義典 西川 浩文 石原 陽子
「掌蹠膿疱症性骨関節炎 90 例の臨床的特徴, 治療方法および治療効果の検討」
第 62 回日本リウマチ学会 H30.4
- 2.Tsuji S Ishihara Y Kishimoto M Taniguchi Y Nishikawa H Tomita T Kobayashi S
「CLINICAL CHARACTERISTICS OF 88 PATIENTS WITH PUSTULOTIC ARTHRO-OSTEITIS (PAO) IN JAPAN」
Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2018.6

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

分担研究報告-7.

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

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
合理的なガイドラインの確立、診断基準の確立

（分担研究）SAPHO症候群の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際大学 聖路加国際病院 医長

共同研究分担者：辻 成佳、谷口義典、西川浩文、石原陽子、村田紀和、小林茂人

研究要旨：

SAPHO症候群は多くの疾患の寄せ集めの症候群であり、SAPHO umbrellaとして表現されることがある(Depasquale R et al. Clin Radiol 2012)。本邦では、有病率としてPAOがかなりの頻度を占めることが予想され、SAPHO症候群とPAOをどう使い分けるのか、本邦での疾患概念や疫学の整理が必要とされている。

一方、治療については、現時点において、世界中でSAPHO症候群に対する治療ガイドラインが存在していないのが現状である。まず、昨年の班会議で提示した内容を再度レビューする。実際に世界中でSAPHO症候群に対し使用されている薬剤の割合としては、NSAIDs（77%）、DMARDs（27%）、グルココルチコイド（23%）、TNF阻害剤（16%）、ビスホスフォネート（11%）、抗菌剤（5%）などの順となっている（Semin Arthritis Rheum 2014）。これらの中でも有効性が高いものとしてはTNF阻害剤、NSAIDsなどがあげられている。

このような現況を踏まえ、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)。

以上のような有効性が示唆されている治療報告はあるものの、世界的な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く、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。今回、我々は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

SAPHO症候群、特にPAOの疫学を明らかにする。

B . 研究方法

医中誌、メディカルオンライン、Pubmedで、「掌蹠膿疱症性骨関節炎」または「SAPHO症候群」で検索し、本邦からのPAOの症例報告のうち治療内容を確認できた34件の報告を集積した。

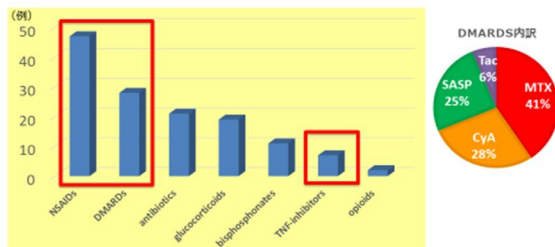
(倫理面への配慮)

論文検索のため今回は必要なし

C . 研究結果

下図に示すように、本邦ではPAOに対し、NSAIDs、DMARDs、抗菌剤、ステロイドの順に多く使用されており、TNF阻害剤については10%弱の使用率であった。

PAOの治療 (本邦報告例)



- 医中誌で「掌蹠膿疱症性骨関節炎」、または「SAPHO症候群」で検索し、PAOの症例報告のうち治療内容を確認できたそれぞれ13、34件の報告を集計
- 非薬物治療は扁桃摘出術 (71例)、整形外科的手術 (18例)、理学療法等の報告あり
- 生物学的製剤は難治例において使用されているが、報告例は限られる

D . 考察

未だ診断や治療法が確立していないSAPHO症候群であり、SAPHO症候群に含まれる各疾患(PAO、acne arthritis、CRMOなど)の頻度を調査する必要がある。さらにSAPHO症候群(本邦では特にPAO)の臨床像の細分化や診断モダリティや臨床的特徴の解析、各治療法の有効性、安全性を調査し、本邦での診断・治療指針の作成にもっていくことが必要である。

E . 結論

本邦で報告されているPAOの治療報告の調査を行った。希少疾患とされているSAPHO症候群疫学調査として今後国際共同研究を検討中であり、来年度にはSAPHO症候群疫学調査国際共同研究を開始する予定である。

F . 健康危険情報

該当なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Lopez Medina C, Molto A, Douqados 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 Feb 15. doi: 10.3899/jrheum. 180412.[Epub ahead of print]
- 2) Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):340-356.
- 3) Lau CS, Chia F, Dans L, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Mu R, Nash P, Nq CT, Suryana B, Wijaya LK, Yeap SS. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2019 Mar;22(3):357-375.

2. 学会発表

該当なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

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

分担研究報告-8

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：海外および本邦におけるSAPHO症候群と掌蹠膿疱症性骨関節炎の 関係 文献reviewによる現状把握と問題点の抽出

研究代表者：聖母病院皮膚科 部長 小林里実

研究要旨

国内外の文献をreviewするなかで、国内外の病名の捉え方に不一致があり、SAPHO症候群、掌蹠膿疱症性骨関節炎(PAO: pustulotic arthro-osteitis)の疫学の把握、病態解明、治療の有効性および安全性を検討する上で障害になっていると考えられた。SAPHO症候群は50種もの異なる自己炎症性疾患を包括するumbrella diseaseであるが、傘下にある疾患の有病率に人種差があること、症状にも人種間で差異があることから、SAPHO症候群の疾患群名の下で異なる割合での自己炎症性疾患を議論していることが背景として考えられた。わが国でSAPHO症候群の大部分を占めるPAOについて、文献reviewと専門施設からの症例検討を行ったところ、激痛や骨硬化、脊椎骨折により歩行困難、寝たきり、離職などQOL障害が非常に大きく、かつ、治療法が確立していないことが浮き彫りになった。稀少疾患である化膿性汗腺炎や慢性再発性多発性骨髄炎などによるSAPHO症候群の治療指針策定も重要であり、各々の疾患により治療反応性が異なることから、疾患別に病態解明が必要である。そこで、強直性脊椎炎の疾患レジストリにSAPHO症候群を追加することとし、調査項目を検討した。これを基に、SAPHO症候群の傘下にある各疾患の治療指針策定、PAOの脊椎関節炎との関係についても検討する予定である。

A 研究目的

本邦において、掌蹠膿疱症はcommon skin diseaseの1つであり、その10～30%に胸鎖関節炎をはじめとする骨関節炎を伴う。Sonozakiら(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis 1981)により症状や疫学がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎(pustulotic arthro-osteitis: PAO)と呼称されており、提唱者の名を冠してSonozaki diseaseと呼ばれることもある。PAOは体軸関節を好んで侵し、胸鎖関節炎や脊椎炎、仙腸関節炎のほか、近位および遠位末梢関節、長管骨の骨髄炎などを来す。しかし、治療法の確立が等閑にされてきた背景に、病名の統一が国内、海外ともに未だなされておらず、共

通認識のもとでの議論が成立してこなかった歴史的背景がある。疫学および臨床症状の把握や治療法確立の遅れは、全国で‘PAO治療難民’を生み、高用量ビオチンにより疼痛を緩和する個人医院に患者が殺到する事態が10年以上続いた。その結果、本症を知る皮膚科やリウマチ科、整形外科では重症の脊椎炎患者を数多く経験することとなっている。そこで、PAOあるいはSAPHO症候群の治療法確立への第一歩として、下記の項目を研究目的とした。

- 1)SAPHO症候群について文献をreviewし、疾患概念を整理し、現状を把握する。
- 2)SAPHO症候群とPAOの捉え方につ

いて、国内外あるいは各科間の相違を調べ、それが疾患理解、治療法の確立に及ぼす影響について検討する。

3)基礎疾患である掌蹠膿疱症の捉え方について、国内外の文献をreviewし、現状を把握する。

4)掌蹠膿疱症の病態解明と治療法の確立、PAO治療の確立を視野に、PAOの治療指針をもってSAPHO症候群の治療とし得るのか、逆にSAPHO症候群の治療指針をもってPAOの治療指針として支障がないかを検討する。

5)SAPHO症候群またはPAOは脊椎関節炎の分類に含まれておらず、PAOにしばしばみられる脊椎病変について、脊椎関節炎群との相違を検討する。

B 研究方法

SAPHO症候群とPAOに関する研究分担委員会を編成した(富田、岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田)。SAPHO症候群、PAOの名称でMedlineおよび医学中央雑誌にて検索し、今日におけるSAPHO症候群の概念、この病名で扱われている疾患の実態について、文献的レビュー解析を行った(岸本、辻、小林里)。また、基礎疾患である掌蹠膿疱症について、その病態に関する国内外の検討をまとめるとともに、治療の実態を集計した(小林)。これを基に、皮膚科の立場からPAOとSAPHO症候群の関係について、第2回班会議において意見を述べ、リウマチ科、整形外科との3科で議論した(第2回班会議)。掌蹠膿疱症およびPAOについて、日本皮膚科学会のガイドライン作成委員会の承認を得て、治療指針の策定が既に始まっており(小林里ほか日本皮膚科学会選任メンバーによる)、皮膚科の意見を結集した治療指針と、本研究班で実施している多施設全国データを踏まえ、皮膚科、リウマチ科、整形外科で共有できるSAPHO症候群またはPAO治療の手引きにつなげた。い考えである(岸本、谷口、辻、石原、小林里、津田、富田)。

C 研究結果

1) 掌蹠膿疱症は日本人とスウェーデン人に多い。本邦における掌蹠膿疱症の有病率は、健康保険組合レセプト情報によると0.12%、おおよそ13.5万人の患者がいると推定される(Kubota K, et al. B MJ Open 2015)。その10~30%にPAOがあり、日本人で最も高い有病率を有していると推定され、PAOの病態把握と治療法の確立は、本邦が主体となって検討すべき喫緊の課題である。一方で、PAOの80%にみられる胸鎖関節炎を

共通項とするSAPHO症候群の名称の方がむしろ広く知られており、国内外でしばしばPAOはSAPHO症候群として扱われる。ところが、SAPHO症候群の内容自体に人種差があり、SAPHO症候群としてどの疾患を論じているのか、文献を読む際に注意を要するとの指摘がある(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

PAOは、1981年、Sonozakiらにより、日本人における疫学と症状がまとめられ、掌蹠膿疱症性骨関節炎 pustulotic arthro-osteitis : PAOとして提唱された(Sonozaki H, et al. Ann Rheum Dis1981)。その6年後、仏のChamotらが、Acne, pustulosis, hyperostosis, osteitisを伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする症例をSAPHO症候群の名称で提唱した(Chamot AM, et al. Rev Rheum Mal Osteoartic 1987)。Chamot AMらが示した85例のうち、掌蹠膿疱症に伴う例が44例と最も多く、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれている。中には今日でいう自己炎症症候群と思われる症例も見受けられるが、当時はそのような免疫学的概念はなかった。この、胸鎖関節炎を特徴的罹患部位とする骨炎と骨化過剰症をきたす膿疱症の種類と頻度には大きな人種間の差があり、欧米では掌蹠膿疱症に次いで重症ざ瘡、壊疽性ざ瘡、化膿性汗腺炎などがあり(Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012, Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999)、さらに、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり(inclusion criteria)、感染症や椎間板変性症でない疾患すべてが含まれる(exclusion criteria)とした(Benhamou CL, et al. Clin Exp Rheumatol 1988)。その結果、SAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella termとなり、異なる疾患を何十種類も含むumbrella diseaseであると捉えられている(Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。

2) SAPHO症候群の基礎疾患は様々で、主要な疾患として掌蹠膿疱症、ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMOなどが挙げられ、その頻度には人種間で差がある。本邦ではそのほとんどが掌蹠膿疱症を基礎疾患とするPAOである。一方、海外のSAPHO症候群のうちPAOに当たるのは55~65%であり、25%に重症ざ瘡、10~30%に尋常性乾癬を伴う患者群が含まれている

(Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, et al. Semin Arthritis Rheum 2012)。中国人例では SAPHO 症候群 164 例のうち 143 例、87.2%が PPP に伴う PAO で、重症ざ瘡に伴う例は 15.2%にとどまり(Li C, et al. Rheumatol 2016)、欧米と比較すると本邦の患者構成に近づいてくる。すなわち、欧米においても掌蹠膿疱症に伴う例が最も多く、半数以上を占めるため、SAPHO 症候群において PAO は重要であるが、中東など壊疽性ざ瘡が主体を成す国も存在する(Rukavina I. J Child Orthop 2015)。ところが、当然のことながら治療は各々の基礎疾患により異なるものの、各疾患別の治療法に関する議論は皆無である。掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎には PAO の病名が存在するが、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎を表す病名がなく、SAPHO 症候群という疾患群名で代用されている。その結果、SAPHO 症候群の疾患群名のもとに、これらの異なる疾患が包括され、疫学や治療法が論じられている。各疾患の病態の把握、ひいては治療法についても、疾患別の検討がほとんど見当たらない。SAPHO 症候群の治療法は確立されていないとされ、エキスパートによる治療法の羅列からなる first ~ third line が示されるのみである。近年、膿疱症と骨関節炎を主症状とする疾患群の責任遺伝子が次々に明らかにされたのと同時に、自己炎症性疾患という疾患概念が生まれ、これまで好中球性皮膚症と呼ばれていた自然免疫による好中球機能亢進を基盤とする膿疱症をこれに包括する考え方が提案されている(Naik HB, et al. Dermatol Clin 2013, Satoh TK, et al. Br J Dermatol 2016)。無菌性の炎症性膿疱を呈する疾患の分類における過渡期といえる。SAPHO 症候群はこれら複数の炎症性疾患にみられる骨関節炎を指すと考えられ、諸家の指摘通り、疾患群名である。境界領域疾患であり、他科にとって皮膚症状の診断が難しい場合も考えられ、各科連携も必要である。

3) 欧米では掌蹠膿疱症の有病率が低く、また、四肢限局性の膿疱性乾癬との異同が議論されてきた歴史がある。これには、欧米例には掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹が乾癬そのものに近い症例が少なからず存在するなど、人種による臨床症状の違いが背景にあると考えられる。実際、海外文献では掌蹠膿疱症と限局型膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症の掌蹠外皮疹と尋常性乾癬がしばしば混同されて集計されている。すなわち、SAPHO 症候群の施設統計において、palmoplantar pustulosis: PPP (本邦では掌蹠膿疱症の

みを指す)の病名で掌蹠の乾癬(palmoplantar psoriasis)や四肢の膿疱性乾癬(palmoplantar pustular psoriasis of extremities)が混同して集計されている。本邦症例においては、掌蹠膿疱症と乾癬の中間型がほとんど存在しないため、両者は明確に区別されている。掌蹠膿疱症は単核球による小水疱で発症し(Uehara M, et al. Arch Dermatol 1974)、乾癬は紅斑局面、膿疱性乾癬は好中球による海綿状膿疱で始まるなど、これら掌蹠の発疹は臨床的、病理組織学的に明らかに異なる。加えて、発症原因の有無が異なり、乾癬は治癒がなく生涯の炎症性皮膚疾患であるのに対し、掌蹠膿疱症は発症契機を取り除くことによりその多くが治癒または著明軽快することが分かっている(Kataura A, et al. Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl 1996, 小野友道. 日皮会誌 1976, 山本洋子ほか. 日皮会誌 2001, 高橋慎一ほか. 東京都歯科医師会雑誌 2004, Sakiyama H, et al. J Dermatol Res 2008)。基礎疾患である皮膚症状でも、病名をめぐる共通認識に至らぬままなおざりにされてきた経緯があり、各々の人種間の variation を認容したうえでの建設的な議論が必要である。

4) 本邦の掌蹠膿疱症の約 3/4 が、歯科領域や扁桃などの感染病巣を治療することにより治癒する、Andrews (Andrews GC. Arch Derm Syph 1934)が提唱した bacterid type である(小林里実. 皮膚臨床 2018)。病巣感染を中心に喫煙、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、過敏性腸症候群などによる腸免疫など、dysbiosis をめぐる複数の発症契機が複合的に関わっている。PAO も皮膚症状と同様に非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)のみでは軽快せず、歯性病巣や扁桃摘出術が有効な例が多く(高原 幹. 口咽科 2016)、発症契機を見極め、それを取り除く根本的な治療を優先的に行う方が安全である。一方で、壊疽性ざ瘡などの重症ざ瘡、化膿性汗腺炎は膿皮症の性質が大きく、好中球遊走を抑制するミノサイクリンやビタミンA誘導体などが用いられてきたが、近年、抗 TNF α 拮抗薬による治療が開始され、優れた効果が期待されている(Lee RA, et al. 2015)。CRMO も抗 TNF α 拮抗薬が有効である(Riderick MR, et al. Rheumatology 2018)。ところが、掌蹠膿疱症は抗 TNF α 拮抗薬による paradoxical reaction の代表的な皮膚症状の1つであり、掌蹠膿疱症患者に抗 TNF α 拮抗薬を投与すると膿疱が広範囲に拡大するなど悪化が懸念される(Ohashi T, et al. J Dermatol 2016)。このように、SAPHO 症

候群に含まれる疾患は各々病態が異なり、有効な治療が異なったり、安全性に違いが生じたりする。SAPHO 症候群としての review では、骨関節病変および皮膚病変への有効性は、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%) とされている (Daoussis D et al. Semin Arthritis Rheum 2019) と報告されている。これらについて、各疾患別に安全性も含めて把握する必要がある。

5) PAO は罹患部位から、体軸関節炎：胸鎖関節炎、仙腸関節炎、脊椎炎など末梢関節炎：手足、肘、膝など 関節外病変：長管骨などの非化膿性骨髓炎に分けられる。PAO は掌蹠膿疱症発症の前後 2 年以内に出現するが、骨関節炎が 10 年以上先行する例もあり、診断の遅れから不可逆的な骨関節変化をきたす。PAO の 8 割で胸鎖関節炎を生じることが知られているが、脊椎炎も約 30% にみられることがわかる (Sonozaki H, Ann Rheum Dis 1981, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)。欧米の SAPHO 症候群では胸椎 > 腰椎 > 頸椎 (Hayem G, et al. Semin Arthritis Rheum 1999, Nguyen MT, Semin Arthritis Rheum 2012)、中国人例では腰椎 > 胸椎 > 頸椎の頻度と報告され、頻度は高い。仙腸関節炎の頻度は 13 ~ 52% と報告されており、片側性が多い (Depasquale R, et al. Clin Radiol 2012)。本邦の PAO を専門とする施設例を検討したところ、bamboo spine や仙腸関節炎を呈する例が多数みられ (石原、小林里)、発症早期より急速に進行する例も存在した。ぶどう膜炎は合併しないものの、激痛や炎症後の骨硬化、ときに骨折により、歩行困難、寝たきり状態や引きこもり、離職など、日常生活を大きく障害する。治療方針を検討する局面においては、脊椎関節炎群またはその亜型と捉え、生物学的製剤を含めた早期治療の必要性がみえてくる。海外でも、PAO (海外では SAPHO 症候群の名称) を脊椎関節炎と捉えるべきかの提案があり、今後、グローバルな議論を経て共通認識を求めるべき課題と考えた。そこで、すでに開始されている多施設調査に SAPHO 症候群を追加し、掌蹠膿疱症、重症ざ瘡、化膿性汗腺炎、CRMO、その他と、基礎疾患を判別できるかたちでの検討を来年度より実施することとした。

D 考察

病名の捉え方の世界的な不一致が SAPHO 症候群、PAO の疫学の把握、病態

解明、治療の有効性など検討する上で、障害になっている可能性が推測される。SAPHO 症候群のうち APO が占める割合は我が国では 90% 以上であるが、欧米では 40% 程度、中東ではさらに少なく、大部分が重症ざ瘡、化膿性汗腺炎などの膿皮症による SAPHO 症候群を扱っており、地域により異なる割合での疾患を想定して議論している可能性がある。また、病名について、本邦の皮膚科では掌蹠膿疱症に伴う骨関節炎は PAO と呼ばれる一方で、リウマチ科、整形外科、内科では SAPHO 症候群とすることが多く、小児の稀少疾患である CRMO は病名そのもので呼称されるが、化膿性汗腺炎や重症ざ瘡に胸鎖関節炎に伴う場合はそもそも病名が存在せず、SAPHO 症候群と呼ばれている。海外ではこれら全てを SAPHO 症候群と呼ぶことがほとんどである。この、疾患群名と病名のすり替えが及ぼす影響として、個々の疾患の有病率や発症原因、治療反応性の統計学的検討が困難となる可能性が考えられる。

最も大きな問題を孕むのが治療法の確立である。基礎疾患の多くが自己炎症性疾患に属するものの、治療反応性は微妙に異なり、特に安全性に関する情報が不十分である。疾患別に検討することで、SAPHO 症候群に内在する人種差を超えて、グローバルな検討も可能にする。標的治療が進歩する今日、疾患ごとの検討がこれまで以上に重要性を増すことは間違いない。

脊椎関節炎 spondylo-arthritis: SpA と PAO の関係についても今後の検討課題と考える。SpA は強直性脊椎炎に代表される脊椎炎群で、炎症性腰背部痛、ぶどう膜炎の合併などがあり、PAO ではぶどう膜炎の合併はほとんどみられないが、PAO でも急速に bamboo spine を呈する脊椎炎例が存在し、早期診断と治療の検討において、SpA と関連付けて検討するのが好ましいと考える。SpA に含めるのか、亜型とするかはグローバルを含めての議論になろうが、来年度より開始される多施設レジストリ調査は、喫緊の課題である治療法の確立も含め、大きく寄与する重要なデータになるものと期待される。

E 結論

SAPHO 症候群は疾患群名であり、複数の heterogeneous な自己炎症性疾患を包括している。本邦においては PAO の治療法確立が喫緊の課題であり、SAPHO 症候群としてではなく、個々の SAPHO 症候群関連疾患についての疫

学、病態、治療反応性の検討が必要である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

<論文など>

- ・ 小林里実．治療に難渋する病態への対応
掌蹠膿疱症の診断と治療（総説／解説）
．皮膚臨床2018; 60(10), 1539-1544
- ・ Kishimoto M, Tada K, Tamura N, Taniguchi 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, 2019 Feb 15.
pii: jrheum.180412. doi: 10.3899/jrheum.180412.

Van der Heijde D, Tomita T, et al. 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.

<学会発表>

- ・ 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）
- ・ 掌蹠膿疱症を治せる皮膚科医になる～病巣感染の見つけ方と治し方、そして Bio を要する症例とは
第33回日本乾癬学会（愛媛）
- ・ 掌蹠膿疱症はこうやって治そう ～生活指導から治療へのアプローチまで
第34回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 シンポジウム16（仙台）

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。

. 研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
金子祐子 竹内 勤	膠原病治療の進歩 と最近の考え方	田中 良哉	最新医学別冊 診断と治療の ABC 139 ; リウマチ・膠 原病	最新医学 社	大阪	2018	56
亀田秀人	乾癬性関節炎	田中良哉	リウマチ・膠 原病	最新医学 社	大阪	2018	80-87
岡本奈美	若年性特発性関節 炎 (JIA) .	稲毛康司	小児科ステロ イドの使い 方・止め方・続 け方 .	文光堂	東京	2018	69-71
岡本奈美	腺障害の検査	厚生労働科 学研究費補 助金難治性 疾患等政策 研究事業若 年性特発性 関節炎を主 とした小児 リウマチ性 疾患の診断 基準・重症 度分類の標 準化とエビ デンスに基 づいたガイ ドラインの 策定に關す る研究班	小児期シェー グレン症候群 診療の手引き 2018 年版 .	羊土社	東京	2018	27-30
岡本奈美	分担執筆	厚生労働科 学研究費補 助金難治性 疾患等政策 研究事業自 己免疫疾患 に關する調 査研究班	成人スチル病 診療ガイドラ イン2017年版	診断と治 療社	東京	2018	
松井 聖 佐野 統	自己免疫疾患と 妊娠	柴原浩章	臨床生殖免疫 学	中外医学 社	東京	2018	61-74

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
van der Heijde D1, Cheng-Chung Wei J2, Dougados M3, Mease P4, Deodhar A5, Maksymowych WP6, Van den Bosch F7, Sieper J8, Tomita T9 , 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.	Dec 8;392(10163)	2441-2451	2018
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 T1 .	Clinical Characteristics of Patients with Spondyloarthritis in Japan in Comparison with Other Regions of the World.	J Rheumatol.			2019
Kato M, Yasuda S, Atsumi T .	The role of genetics and epigenetics in rheumatic diseases: Are they really a target to be aimed at?	Rheumatol Int.	38(8)	1333-1338	2018

Suzuki T, Takakubo Y, Oki H, Liu X, Honma R, Naganuma Y, Goodman SB, Kaneko MK, Kato Y, Takagi M	Immunohistochemical analysis of inflammatory rheumatoid synovial tissues using anti-human podoplanin monoclonal antibody panel.	Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	37(1)	12-19	2018
Kato M, Yasuda S, Atsumi T.	The role of genetics and epigenetics in rheumatic diseases: Are they really a target to be aimed at?	Rheumatol Int.	38(8)	1333-1338	2018
Suzuki T, Takakubo Y, Oki H, Liu X, Honma R, Naganuma Y, Goodman SB, Kaneko MK, Kato Y, Takagi M	Immunohistochemical analysis of inflammatory rheumatoid synovial tissues using anti-human podoplanin monoclonal antibody panel.	Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.	37(1)	12-19	2018
Kobayashi S , Kashiwagi T, Kimura J.	Real-world effectiveness and safety of adalimumab for treatment of ankylosing spondylitis in Japan.	Mod Rheumatol.	Nov 1	1-6	2018
Kawasaki A, Yamashita K, Hirano F, Sada KE, Tsukui D, Kondo Y, Kimura Y, Asako K, Kobayashi S , Yamada H, Furukawa H, Nagasaka K, Sugi-hara T, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Kono H, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N.	Association of ETS1 polymorphism with granulomatosis with polyangiitis and proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis in a Japanese population.	J Hum Genet.	Jan;63(1)	55-62	2018
Strand V, Balsara A, Al-Saleh J, Barile-Fabris L, Horiuchi T, Takeuchi T , Lulla S, Hawes C, Kola B, Marshall L	Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review.	BioDrugs	31(4)	299-316	2017

<u>Takeuchi T.</u>	Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents – as a typical and common immune mediated inflammatory disease	Proc. Jpn. Acad., Ser. B Phys Biol Sci.	93	600-608	2017
Oike T, Kanagawa H, Sato Y, Kobayashi T, Nakatsuka H, Miyamoto K, Nakamura S, Kaneko Y, <u>Kobayashi S.</u> , Harato K, Yoshimura A, Iwakura Y, <u>Takeuchi T.</u> , Matsumoto M, Nakamura M, Niki Y, Miyamoto T	IL-6, IL-17 and Stat3 are required for auto-inflammatory syndrome development in mouse.	Sci Rep	8(1)	15783	2018
Inamo J, Kaneko Y, <u>Takeuchi T</u>	Inflammatory tenosynovitis and enthesitis induced by immune checkpoint inhibitor treatment	Clin Rheumatol	37(4)	1107-1110	2018
Ikumi K, <u>Kobayashi S.</u> , <u>Tamura N.</u> , Tada K, Inoue H, Otsuga S, Nishida E, Morita A.	HLA-B46 is associated with severe sacroiliitis in Japanese patients with psoriatic arthritis.	Mod Rheumatol	Oct 18	1-16	2018
Matsushita M, <u>Kobayashi S.</u> , Tada K, Hayashi E, Yamajiri K, Amano A, <u>Tamura N</u>	A case of ankylosing spondylitis with concurrent Takayasu arteritis.	J Int Med Res.	46(6)		2018
<u>Kishimoto M.</u> , Taniguchi A, Fujishige A, Kaneko S, Haemmerle S, Porter BO, <u>Kobayashi S.</u>	Efficacy and Safety of Secukinumab in Japanese Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 24-week Results from an Open-label Phase 3 Study	Mod Rheumatol.	18	1-23	2018

別添 5

<p>Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchanwisawakit P, Dans L, Gu J, Hagino N, Kishimoto M, Reyes HM, Soroosh S, Stebbings S, Whittle S, Yeap SS, Lau CS.</p>	<p>2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations.</p>	<p>Int J Rheum Dis.</p>	<p>22(3)</p>	<p>340-356</p>	<p>2019</p>
<p>Matsuno H, Matsubara T.</p>	<p>A randomized double-blind parallel-group phase III study to compare the efficacy and safety of NI-071 and infliximab reference product in Japanese patients with active rheumatoid arthritis refractory to methotrexate.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>		<p>1-26</p>	<p>2018</p>
<p>Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Yamamoto K, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T.</p>	<p>Safety and effectiveness of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis: Final report of a 52-week, multicenter postmarketing surveillance study.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>2</p>	<p>314-323</p>	<p>2018</p>
<p>Komai T, Inoue M, Okamura T, Morita K, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Fujio K.</p>	<p>Transforming Growth Factor-β and Interleukin-10 Synergistically Regulate Humoral Immunity via Modulating Metabolic Signals.</p>	<p>Front Immunol.</p>	<p>9</p>	<p>1364</p>	<p>2018</p>
<p>Tsuchida Y, Sumitomo S, Ota M, Tsuchiya H, Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K, Ishigaki K, Yamaguchi K, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K.</p>	<p>Reduction of CD83 Expression on B Cells and the Genetic Basis for Rheumatoid Arthritis: Comment on the Article by Thalayasingam et al.</p>	<p>Arthritis Rheumatol</p>	<p>70(10)</p>	<p>1695-1696</p>	<p>2018</p>
<p>Teruya S, Okamura T, Komai T, Inoue M, Iwasaki Y, Sumitomo S, Shoda H, Yamamoto K, Fujio K.</p>	<p>Egr2-independent, Klf1-mediated induction of PD-L1 in CD4+ T cells.</p>	<p>Sci Rep.</p>	<p>8(1)</p>	<p>7021</p>	<p>2018</p>

別添 5

Nakagawa H, Tanaka Y, Sano S, Kameda H , Taniguchi A, Kashiwagi T, Kawaberi T, Kimura J, Morita A.	World postmarketing study of the impact of adalimumab treatment on Work Productivity and Activity Impairment in patients with psoriatic arthritis	Advances in Therap	36(3)	691-707	2019
Kameda H	Molecular targets of treatment for autoimmune diseases.	Cefiro	27	28-31	2018
Okamoto N , Yokota S, Takei S, et al.	Clinical practice guidance for juvenile idiopathic arthritis (JIA) 2018.	Mod Rheumatol.	29	41-59	2019
Shimizu M, Okamoto N , et al.	Validation of classification criteria of macrophage activation syndrome in Japanese patients with systemic juvenile idiopathic arthritis.	Arthritis Care Research (Hoboken).	70	1412-1415	2018
Furukawa T, Matsui K , et al.	Relationship between YKL-40 and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis.	Mod.Rheum	Sep.6	1-8	2018
Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Takatani A, Kawakami A , Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Igawa T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A.	Combination of ultrasound power Doppler-verified synovitis and seropositivity accurately identifies patients with early rheumatoid arthritis.	Int J Rheum Dis		Epub ahead of print	2019
Endo Y, Fujikawa K, Koga T, Mizokami A, Mine M, Tsukada T, Uetani M, Kawakami A .	Observational Study Characteristics of late-onset spondyloarthritis in Japan: A retrospective cohort study.	Medicine		Epub ahead of print	2019
Aramaki T, Ueki Y, Kojima K, Kurushima S, Tsuji Y, Kawachi N, Iwamoto N, Ichinose K, Terada K, Eguchi K, Kawakami A .	Clinical predictors of inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) including methotrexate (MTX) in untreated rheumatoid arthritis patients –A single-center observational study-.	Mod Rheumatol	28	1-18	2018

別添 5

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	128巻,5号	1014頁	2018
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	554-560頁	2018
大木弘治, 佐々木幹, 伊藤重治, 高窪祐弥, 金谷篤, 今野祐生, 小形拓也, 小林真司, 高木理彰	リウマチ性疾患と精神疾患を合併した股関節障害におけるTHAの検討.	Hip Joint.	44(2)	850-852	2018
佐藤 達哉, 米澤 郁穂, 井上 久, 多田久里守 , 小林 茂人 , 田村 直人 , 林 絵里, 高野 弘充, 遠田 慎吾, 吉川 慶, 奥田 貴俊, 武藤 治, 嶋村 之利, 金子 和夫.	日本人強直性脊椎炎の全脊柱アライメントの特性と臨床成績評価法との関係.	Journal of Spine Research	9巻2号	151-156	2018
荒谷 聡子 中島 利博	線維筋痛症の病態・病因	日本臨牀	76(11)	1921-1926	2018
亀田 秀人	病態から見た乾癬性関節炎と関節リウマチの鑑別	日本医事新報	4951	34-38	2019
小林里実	治療に難渋する病態への対応 掌蹠膿疱症の診断と治療 (総説 / 解説)	皮膚科の臨床	60巻10号	1539-1544	2018
小林里実	生活習慣を全く変える気のない掌蹠膿疱症患者への診療の極意(解説/特集)	MB Derma	275号	31-39	2018
小林里実	知っているようで知らない疾患のガイセツ 膿疱性乾癬(解説)	Credentials	121号	12-13	2018

別添 5

<p><u>小林里実</u></p>	<p>掌蹠膿疱症と好中球性皮膚症</p>	<p>PPPフロンティア</p>	<p>Vol.2 / Vol.3 6 →SAP HO症 候群に 関して 修正し た図を Vol.3 に掲載</p>	<p>p32-36 /p8 6</p>	<p>2017 /20 18</p>
--------------------	----------------------	------------------	---	-------------------------	------------------------

平成31年 2月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人
所属研究機関長 職名 大学院医学系
氏名 金田 安史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・寄附講座准教授
（氏名・フリガナ） 富田 哲也（トミタ テツヤ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学
 所属研究機関長 職名 総長職務代理
 氏名 笠原 正典

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究院・教授
（氏名・フリガナ）渥美 達也・アツミ タツヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働科学研究費 担当者様

倫理審査状況等の報告書（押印版）を返送します。

※総長名について

名和総長が休職中のため、「国立大学法人北海道大学組織規則 第4条2 理事は、総長に事故があるときはその職務を代理し、総長が欠員のときはその職務を行う。」に基づき、「総長職務代理 笠原 正典」名で発行しています。

本件担当

医学系事務部会計課外部資金担当

内線：

メール

ai.ac.jp

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 小山 清人

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
(氏名・フリガナ) 高木 理彰 (タカギ ミチアキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び
は以下のとおりです。

管理について

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 地域医療学センター公衆衛生学部門・教授

（氏名・フリガナ） 中村 好一 ・ ナカムラ ヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大
所属研究機関長 職名 学長 別所正
氏名 _____

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 整形外科・脊椎外科 教授
(氏名・フリガナ) 門野 夕峰・カドノ ユウホ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科・教授
（氏名・フリガナ）小林 茂人（コバヤシ シゲト）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂越谷病院（高崎芳成）	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項） _____

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・教授

(氏名・フリガナ) 竹内 勤・タケウチ ツトム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科・教授
（氏名・フリガナ）田村 直人（タムラ ナオト）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 聖路加国際大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 福井 次矢

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 聖路加国際病院・医長
（氏名・フリガナ） 岸本 暢将・キシモト ミツマサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起彦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部医学科・客員准教授
（氏名・フリガナ） 松野 博明・マツノ ヒロアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起子

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 医学部医学科・教授
（氏名・フリガナ） 中島 利博・ナカジマ トシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科
所属研究機関長 職名 学長
氏名 林 由起

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部医学科・兼任教授
(氏名・フリガナ) 西本 憲弘・ニシモト ノリヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 五神 稟

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部附属病院・教授
（氏名・フリガナ） 藤尾 圭志・フジオ ケイシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

研究プロトコルを確定させ倫理審査中である。

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大
 所属研究機関長 職 名 学 長
 氏 名 高 松 研

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 医学部 ・ 教授
（氏名・フリガナ） 亀田秀人 ・ カメダヒデト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学医療センター 大橋病院倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
 ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 郡 健二郎

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の取組については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 森田 明理 (モリタ アキミチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋市立大学大学院医学研究科及び医学部附属病院医学系研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

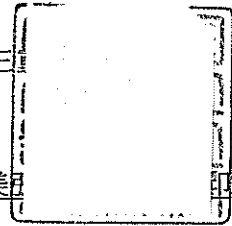
平成31年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学三

所属研究機関長 職名 学長

氏名 駒田 美



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 三重大学医学部附属病院 リウマチ・膠原病センター 教授
（氏名・フリガナ） 中島 亜矢子・ナカジマ アヤコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 大槻 勝利

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 小児科 ・ 助教
（氏名・フリガナ） 岡本 奈美 ・ オカモトナミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 4月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国
大阪南医療セン

所属研究機関長 職名 院長

氏名 齊藤 正伸

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）臨床研究部 免疫異常疾患研究室 医長
（氏名・フリガナ）辻 成佳・ツジ シゲヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪南医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 / 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 兵庫医科大学

所属研究機関長 職名 学 長

氏名 野口 光

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 内科学 リウマチ・膠原病科 教授
(氏名・フリガナ) 松井 聖 マツイ キヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岡山済生会総合病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 山本 和秀

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 岡山済生会総合病院・特任副院長
(氏名・フリガナ) 山村 昌弘・ヤマムラ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法
 所属研究機関長 職名 総長
 氏名 久保 千春

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究院・教授
（氏名・フリガナ）中島 康晴（ナカシマ ヤスハル）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。
 （※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び管理については以下のとおりです。

管理につ

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医歯薬学総合研究科・教授

（氏名・フリガナ）川上 純・カワカミ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。