

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)
総括研究報告書
令和 2 年度

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 富田 哲也

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

研究要旨

疫学調査では前年度に引き続き 2 次調査による体軸性脊椎関節炎患者像の解析を行った。さらに今年度は厚生労働省より提供された強直性脊椎関節炎臨床個人調査票(1906 例)分の解析も実施した。基本的な解析結果は全国疫学調査結果とほぼ同様の傾向であり、高齢発症、HLA B-27 非保有、女性での診断精度が問題点として明らかとなった。脊椎関節炎診療の手引きを令和 2 年 7 月に刊行し、その中で本邦で初めて X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の診断ガイダンスを策定した。末梢性脊椎関節炎も併せ日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会と共同で本領域における生物学的製剤使用ガイドラインの策定も行った。さらに本領域での用語統一についても上記関連学会と連携して進めた。AMED 難病プラットフォームと連携した疾患レジストリは令和 2 年 1 1 月に IRB 承認を得、令和 3 年 1 月より登録を開始した。掌蹠膿疱症性骨関節炎に関しては、診断基準、重症度、治療ガイドラインについて検討し、現在診療の手引きを作成中である。患者会の協力のもと令和 2 年 9 月に市民公開講座を web 開催した。

A 研究目的

強直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis; AS) は、10 代～30 代の若年者に発症する原因不明で、体軸関節である脊椎・仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる疾患であり、進行期には脊椎のみならず四肢関節の骨性強直や関節破壊により重度の身体障害を引き起こす疾患である。進行性であり、発症後は生涯にわたり疼痛と機能障害が持続し、日常生活に多大な支障をきたす。様々な介助や支援が必要になり患者本人、家族の物理的、経済的、精神的負担は多大なものになる重篤な疾患である。骨強直をきたす病態は解明されておらず、複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に、また青年期に発症することから、就学者では学業の継続に支障をきたし、就労者では労働能力の低下を来し労働経済学的にも大きな問題となっており、行政的にも重要な意味を有する。近年世界的に脊椎関節炎 (Spondyloarthritis; SpA) という疾患概念で捉える方向性が示されている。世界的には体軸性脊椎関節炎は強直性脊椎炎 (AS) および X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患 (nr-axSpA) に分類し、nr-axSpA については仙腸関節 X 線での構造変化があるか否かの相違のみであり、臨床的症状は AS と差がなく、積極的な治療対象となると考えられてきている。我が国での AS および nr-axSpA の患者背景、臨床像を明らかにすることを今年度の目的とした。

- 1) 難病の疫学研究班で確立された全国疫学調査法による、本邦での AS および nr-axSpA の正確かつ最新の疫学データ収集とその解析。
- 2) 本邦の実情に適合した的確かつ精度の高い診断基準を確立し、AS が中心となる体軸性 SpA の客観的診断の標準化。
- 3) SpA 診療ガイドライン策定。
- 4) SpA と鑑別が必要な SAPHO 症候群の実態解明。

B 研究方法

厚生労働省より提供された強直性脊椎関節炎臨床個人調査票 1906 例を対象とした。

全国疫学腸と同様、男女の割合・推定発症連齢・家族歴の有無・HLA B-27 保有率・臨床症状・レントゲン所見など比較した (富田、中村、松原)。

脊椎関節炎診療の手引き 2020 を刊行した。班員全員でのコンセンサスを、編集委員 (田村、亀田、岸本、多田、岡本、森、門野、谷口、辻、富田) での査読、関連学会でのパブリックコメントの実施を経た。

末梢性脊椎関節炎を含めた脊椎関節炎生物学的製剤使用ガイドラインの策定を日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会と共同で行った (亀田、岸本、辻、岡本)。

脊椎関節炎領域における用語統一について統一すべき用語の一覧を作成し、統一を図った (中島 (亜)、中島 (康)、大久保、大友、辻、山村、野田)。

脊椎関節炎診療における Q&A 集の作成は AS 友の会、乾癬患者の会、日本脊椎関節炎学会、Twitter などを通じ患者さんより、質問を募集し、それに対して班員が答える形で編集作業を行った (田村、亀田、岸本、多田、岡本、森、門野、谷口、辻、山村、藤本、富田)。

掌蹠膿疱症性骨関節炎に関して診断基準・治療ガイドラインについて検討した。診療の手引き編集を開始した (大久保、辻、岸本、小林、谷口、石原、津田、田村、富田)。

C 研究結果

- 1) 臨床個人調査票解析：提供された臨床個人調査票は 2015 年 20 例、2016 年 1125 例、2017 年 761 例の合計 1906 例であった (重複分を除く)。強直性脊椎関節炎は 2015 年に指定難病に追加された。男性 998 例、女性 414 例、不明 14 例であり男女比は 2.4:1 であった。男性では 20 代に発症のピークが認められたが、女性では 10-60 代にばらけて発症が認められていた。家族歴は 8% に認められた。HLA B-27 は 56% で施行されそのうち陽性は 54.6% であった。男女別では HLA B-27 陽性は男性で 64.1%、女性では 31.3% と女性で低い結果であった。末梢関節炎、付着部炎は男女それぞれ 59.6%、74.2%、50.5%、67.4% に認められいずれも女性に多く認められた。関節外症状は男性 27.7%、女性 22.5% に認められ、前部ぶどう膜炎がその 50% 以上を占め男女差は認められなかった。仙腸関節 X 線所見では両側 2 度以上の仙腸関節炎は男

性 85.8%, 女性 78.5%, 一側の 3 度以上の仙腸関節炎は男性 57.0%, 女性 49.8% に認められ、いずれも男性で多く認められていた。竹様脊椎は男性 68.2%, 女性 41.3% に認められていた。仙腸関節・脊椎椎体の MRI 所見は男性 26.5%, 女性 39.6% に認められ、女性に多い傾向であった。治療に関して男女とも NSAID は 90% 以上で実施され、有効率は 75% 前後であった。DMARDs は男性 51.4%, 女性 67.1% で実施され、有効率は男性 59.3%, 女性 65.5% であった。経口ステロイドは男性 29.9%, 女性 41.5% で実施され、有効率は男女とも 65% 前後であった。生物学的製剤は男女とも 50% で施行され、その有効率は共に 95% と非常に高い有効性を示した。外科的治療が必要な末梢関節炎は男女とも 8% 程度であった。局所治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎は男女とも 10% に認めていた。

- 2) 脊椎関節炎診療の手引き
関連学会でのパブリックコメントに対する修正を可能な限り実施し、2020 年 7 月に刊行した。
- 3) 脊椎関節炎生物学的製剤使用ガイドラインの策定
 1. PsA・AS に対する TNF 阻害薬使用の手引き
 2. PsA・AS に対する IL-17 阻害薬使用の手引き
 3. PsA に対する IL-23p40 および p19 阻害薬の手引き
 を日本リウマチ学会、日本脊椎関節炎学会と共同で策定した。
- 4) 脊椎関節炎領域用語統一
865 用語を検討対象にした。このうち確実と要検討となった 25 用語については和訳案並びにその定義について検討した。
- 5) 脊椎関節炎診療における Q&A 集
AS 友の会、乾癬患者の会、日本脊椎関節炎学会、Twitter などを通じ患者さんより、質問を募集し、合計 100 以上の質問が集計できた。編集委員会で適切な表現に修正したのち、編集委員が分担し answer を作成した。
- 6) 掌蹠膿疱症性骨関節炎
掌蹠膿疱症性骨関節炎の病態、病巣感染、画像診断につき討議した。診断基準(案)、治療ガイドライン(案)を作成し、これらを反映した診療の手引き作成を行うことを決定した。

7) 疾患レジストリ

難病プラットフォームを利用した疾患レジストリは令和 2 年 1 月に京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得た。令和 3 年 1 月より登録を開始した。

8) 市民公開講座

昨年度同様 AS 友の会、PPP community の 2 つの患者団体の協力を得て、令和 2 年 9 月 19 日に一般市民向け公開講座を web 開催した。昨年を大きく上回る 100 以上の参加者に視聴いただいた。

D 考察

強直性脊椎関節炎臨床個人調査票解析結果より、すでに全国疫学調査 2 次解析結果でも指摘されていた、女性患者の特徴が明らかとなった。男性患者の傾向は HLA B-27 保有が海外の 85-90% に比べ 64% と低い傾向にあるがその他の臨床像はおおむね一致していた。一方本邦における女性患者は高齢発症の割合が高く、HLA B-27 保有率が極端に低いことが示され、診断精度が課題であることが示された。治療においても、高率な経口ステロイドの使用実態が明らかとなり、脊椎関節炎診療の手引き内容をより広く啓蒙・普及させ全国レベルでの診療水準向上が必要であると考えられた。脊椎関節炎診療における Q&A 集は医療従事者向けにも作成しており、脊椎関節炎診療の手引きを補完する内容を意図して編集されており、啓蒙・普及活動に有用であると考えられる。

脊椎関節炎領域は世界的にも急速に注目度が高くなり新規治療薬が開発されている。関連学会と連携し用語統一や生物学的製剤使用ガイドラインを策定することは全国的治療水準の向上に大きく貢献するものと考えられる。

疾患レジストリは今後全国の専門医による登録が進めば本邦で特有の診断に有用なバイオマーカー確立につながると考えられる。

掌蹠膿疱症性骨関節炎に関する診断・治療ガイドラインの策定を受け今後本邦における患者実態調査を進める環境が整ってきたと考えられた。

市民公開講座は参加者より好評をいただき今後も引き続き一般市民への疾患啓蒙活動を継続する予定である。

E 結論

指定難病である強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎の本邦での実態が解明されてきた。一方で炎症性腸疾患に伴う脊椎関

節炎の実態解明はほとんど実施されていない。さらに類縁疾患である掌蹠膿疱症性骨関節炎も同様である。今後も継続して本邦における脊椎関節炎の実態解明を行い、本邦の実情に即した治療指針の修正および研究成果を実臨床で診療を行う医療関係者に教育・啓蒙活動を行うことが重要あり、そのことが全国における脊椎関節炎診療水準の向上に有用であると考えられる。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 著書

- 1) 富田哲也. 脊椎関節炎診療の手引き 2020. 診断と治療社. 2020/7
- 2) 富田哲也. 辻成佳. 第6章掌蹠膿疱症 10. SAPHO 症候群の診断と治療. 乾癬・掌蹠膿疱症-病態の理解と治療最前線. 367-373. 中山書店. 2020/8

2. 論文

- 1) Mark C Genovese, Eduardo Mysler, Tetsuya Tomita, Kim A Papp, Carlo Salvarani, Sergio Schwartzman, Gaia Gallo, Himanshu Patel, Jeffrey R Lisse, Andris Kronbergs, Soyli Liu Leage, David H Adams, Wen Xu, Helena Marzo-Ortega, Mark G Lebowitz. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 59(12):3834-3844, 2020/5
- 2) Tomita T, Sato M, Esterberg E, Rohan C Parikh, Hagimori K, Nakajo K. Treatment patterns and health care resource utilization among Japanese patients with ankylosing spondylitis: A hospital claims database analysis. *Modern rheumatology*:1-11, 2020/6
- 3) Victoria Furer, Mitsumasa Kishimoto, Shigeyoshi Tsuji, Yoshinori Taniguchi, Yoko Ishihara, Tomita T, Philip S Helliwell, Ori Elkayam. The Diagnosis and Treatment of Adult Patients with SAPHO Syndrome: Controversies Revealed in a

Multidisciplinary International Survey of Physicians. *Rheumatology and therapy* 7(4):883-891, 2020/9

- 4) Kameda H, Kobayashi S, Tamura N, Kadono Y, Tada K, Yamamura M, Tomita T. Non-radiographic axial spondyloarthritis. *Modern rheumatology*:31(2)277-282, 2021/3
- 5) 富田哲也, 辻成佳, 玉城雅史. Filgotinib の強直性脊椎炎に対する効果. *リウマチ科*. 63(4):443-448. 2020/4
- 6) 富田哲也, 辻成佳, 玉城雅史, 脊椎関節炎の分類. *関節外科*. 39(4):364-369. 2020/4
- 7) 富田哲也, 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療強直性脊椎炎. *WEB 医事新報, 日本医事新報*. 5013 53-54 2020/5
- 8) 多田久里守, 萩森恒平, 許斐綾子, 中條航, 富田哲也. 総説 体軸性脊椎関節炎に対するイクセキズマブの薬理学的特性ならびに有効性・安全性. 新薬と臨牀, (株)医薬情報研究所. 69(9) 1046-1065 2020/9
- 12) 富田哲也, 辻成佳. 総説 特集: 脊椎関節炎—診療の ABC から最新の話まで体軸性脊椎関節炎—診療と診断. *日本脊椎関節炎学会誌*. 7(1) 3-7 2020/12
- 13) 富田哲也, 辻成佳. 総説 特集: 脊椎関節炎—診療の ABC から最新の話まで乾癬性関節炎—治療. *日本脊椎関節炎学会誌*. 7(1) 35-45 2020/12

3. 学会発表

1) 富田哲也, 松原優里, 辻成佳, 玉城雅史, 中村好一. 体軸性脊椎関節炎の最近の動向と今後の展開. 第 134 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会. 2020/4. 大阪

2) 富田哲也. 本邦における体軸性脊椎関節炎診療の課題. 第 41 回日本炎症・再生医学会(教育講演). 2020 年 7 月. 東京

3) 富田哲也. 脊椎関節炎の診断と治療. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8.

WEB

4) 富田哲也. 脊椎関節炎の診療 IBD 関連 SpA の治療. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8. WEB

5) 多田久里守, 許斐綾子, 中條航, Leung Ann, Adams David, Carlier Hilde, 富田哲也. 強直性脊椎炎と類縁疾患 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者でのイクセキズマブの有効性及び安全性 COAST-X、第 3 相、無作為化、プラセボ対照試験. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8. WEB

6) 富田哲也. 直性脊椎炎と類縁疾患 生物学的製剤未使用又は TNF 阻害薬で効果不十分又は忍容不良(TNFi-IR)の活動性の強直性脊椎炎(AS、X 線所見のある体軸性脊椎関節炎)患者に対するイクセキズマブ(IXE)52 週投与時の有効性及び安全性 COAST-V 試験、COAST-W 試験. 第 64 回日本リウマチ学会総会. 2020/8. WEB

7) 富田哲也. 日本における体軸性 SpA 診断の現状と課題. 第 93 回日本整形外科学会学術集会. 2020/8. WEB

8) 富田哲也, 松原優里, 中村好一. X 線基

準を満たさない体軸性脊椎関節炎に対する抗 TNF 製剤の治療成績. 第 30 回日本脊椎関節炎学会学術集会 2020/9. 京都

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