

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに

患者QOL向上に資する大規模多施設研究

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）
研究分担者：	中村 好一	（自治医科大学 医学部）
	松原 優里	（自治医科大学 医学部）
	渥美 達也	（北海道大学 大学院医学研究院
	高木 理彰	（山形大学 医学部）
	亀田 秀人	（東邦大学 医学部）
	田村 直人	（順天堂大学 大学院医学研究科）
	岸本 暢将	（杏林大学 医学部）
	松野 博明	（聖路加国際大学 聖路加国際病院）
	西本 憲弘	（東京医科大学 医学部）
	門野 夕峰	（埼玉医科大学 医学部）
	森田 明理	（名古屋市立大学 大学院医学研究科）
	岡本 奈美	（大阪医科大学 医学部）
	松井 聖	（兵庫医科大学 医学部）
	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）
	川上 純	（長崎大学 大学院医歯薬総合研究科）
	金子 祐子	（慶應義塾大学 医学部）
	大久保 ゆかり	（東京医科大学 医学部）
	藤尾 圭志	（東京大学 医学部附属病院）
	森 雅亮	（東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科）
	中島 亜矢子	（三重大学 医学部附属病院）
	辻 成佳	（大阪南医療センター 臨床研究部）
	藤本 学	（大阪大学 大学院医学系研究科）
	松井 聖	（兵庫医科大学 医学部）
	谷口 義典	（高知大学 教育研究部）
	土橋 浩章	（香川大学 医学部）
	小田 良	（京都府立医科大学 大学院医学研究科）

研究要旨：強直性脊椎炎(AS)およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-ax SpA)の有病率および、HLA-B27保有率と重症度について追加解析を行った。

ASの有病率は人口10万人対2.6(0.0026%)で、男女比は3:1、男女ともに40代が最も高値であった。家族歴は全体の5.2%にみられ、HLA-B27保有率は、男性66.0%、女性26.5%と男性の方が高値であった。家族歴があるとHLA-B27保有率は58.3%と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者ではHLA-B27検査そのものが未実施である割合が30~70%と高く、正確なHLA-B27保有率は不明であった。男性では推定発症年齢は10歳代と20歳代にピークを認め、HLA-B27保有率は50~60%と高値であった。女性では、推定発症年齢は40歳代がピークで、HLA-B27保有率は20歳代が40%と最も高値であった。推定発症年齢が50歳未満をearly onset(n=111)、50歳以上をlate onset(n=35)と定義すると、男性の占める割合はearly onset(69.5%)、late onset(61.8%)で、有意な差は見られなかったが(p>0.05)、HLA-B27保有率はearly onset(56.4%)の方が、late onset(9.1%)よりも高値であった(p<0.05)。重症度に関連する因子を明らかにするための多変量ロジスティクス回帰分析では、共変量として、推定発症年齢や、調査時の年齢、性別、HLA-B27保有の有無、家族歴の有無などの違いの影響を考慮すると、重症度スコアに該当するものは、家族歴を有するものや、男性であるものが特に関連していたことが明らかとなった。

nr-ax SpAの有病率は人口10万人対0.6(0.0006%)で、男女比は1:1であった。家族歴は全体の4%にみられ、HLA-B27保有率は、男性32.4%、女性8.3%と男性の方が高値であった。家族歴のある者すべてがHLA-B27を保有していたが、家族歴のない者でも10%はHLA-B27を保有していた。推定発症年齢は、男性では10歳代と30歳代にピークを認め、特に10歳代ではHLA-B27保有率は40%と高値であった。女性では、30歳代にピークを認め、HLA-B27保有率は10歳代で10%と低値であった。

今後、第2回目の全国調査、また類縁疾患である掌蹠膿疱症骨関節炎の重症例(脊椎病変)の全国調査を行う予定である。

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。近年、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA)という疾患概念が報告されているが、この疾患は、レントゲン上での変化はなく、MRI上で異常をみとめることを特徴とする。本研究班では2018年9月に第1回目の全国調査として一次調査(頻度調査)および二次調査(臨床像調査)を行った。2021年度は二次調査のデータを用いて、HLA-B27保有と重症度との関連について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は一次調査報告患者数(AS1173人/nr-ax SpA333人)のうち、最近3年間に確定診断された症例とした。2021年度は、有病率と罹患

率、HLA-B27保有の有無と推定発症年齢の関連について、年齢別・男女別に解析した。とくに、ASの解析では、early onset(50歳未満)と、late onset(50歳以上)の背景を比較し、重症度に関連する因子を多変量ロジスティクス解析分析を用いて明らかにした。さらに、第2回全国調査および、類縁疾患の全国調査実施についての検討を行った。

(倫理面への配慮)

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

二次調査の回収率49.8%(235施設のうち117施設から回答)で、AS230人/nr-SpA84人が解析対象となった。これらは、一次調査報告者数の約20~25%に相当する。

1)ASについて

ASの罹患率は2015年から2017年にかけて0.5から0.62と上昇していた(図1)。ASの有病率は人口10万人対2.6(0.0026%)で、男女比は3:1、男女ともに40代が最も高値(図

2) であった。家族歴は全体の 5.2% にみられ、HLA-B27 保有率は全体 (n=230) の 33% (76 人) で、検査未実施者が 37% (86 人) にみられた。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27 保有率は全体では 55.5% (76 人) で、男女別では、男性 66.0% (64 人)、女性 26.5% (9 人) と男性の方が HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴があると HLA-B27 保有率は 58.3% と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者では HLA-B27 検査そのものが未実施である割合が 30% ~ 70% と高く、正確な HLA-B27 保有率は不明であった。

HLA-B27 保有者の平均推定発症年齢は 24.1 ± 10.4 SD 歳で、HLA-B27 未保有者 (37.0 ± 17.1 SD 歳) よりも、低値であった。推定発症年齢別解析では、男性では推定発症年齢は 10 歳代と 20 歳代にピークを認め、これらの HLA-B27 保有率は 50~60% と高値であった (図 3)。女性では、推定発症年齢は 40 歳代がピークで、HLA-B27 保有率は 20 歳代が 40% と最も高値であった (図 3)。男女ともに、推定発症年齢が 50 歳代以上では HLA-B27 保有を認めない者や、検査そのものが未実施である者の割合が高値であった。

HLA-B27 保有者の割合と重症度との関連では、「BADAI スコア 4 以上かつ CRP1.5 以上」に該当する者の割合は、全体 45.2%/男性 50.8%/女性 22.2%) と、男性の方が BASDAI スコアの重症度に該当する者の割合が多くみられたが、特に女性では、HLA-B27 を保有していない者 (41.7%) や、検査未実施者 (50.0%) の方が BASDAI スコアの重症度に該当する者の割合が高値で、男性とは逆の傾向を認めた。「BASMI スコア 5 以上」に該当する者の割合は、男性では HLA-B27 保有者のうち 50.0%、女性では 22.2% が BASMI スコアの重症度に該当していた。女性では、HLA-B27 を保有していない (37.5%)、あるいは検査未実施者 (72.2%) において、BASMI スコアの重症度に該当する者の割合が高値であった。脊椎の強直病変の重症度「脊椎 Xp 上連続する 2 椎体以上に強直を認める」に該当する者は、HLA-B27 保有者で男性では 46.0%、女性では 33.3% に見られたが、男性では、HLA-B27 保有していない者 (63.6%) や検査未実施者 (71.4%) で脊椎病変の重症度に該当する者の割合が高値であった。

確定診断から調査時期までの期間の違いによる影響を考慮するため、二次調査の対象者

230 人の対象のうち、過去 3 年以上前に確定診断された 47 人と確定診断時期不明 20 人とを除いた 163 人を対象とし、さらに解析を行った。解析では、推定発症年齢が 50 歳未満を early onset (n=111)、50 歳以上を late onset (n=35) と定義した (表 1)。男性の占める割合は early onset (69.5%)、late onset (61.8%) で、有意な差は見られなかったが ($p>0.05$)、HLA-B27 保有率は early onset (56.4%) の方が、late onset (9.1%) よりも高値であった ($p<0.05$)。

多変量ロジスティクス回帰分析では共変量として、推定発症年齢や、調査時の年齢、性別、HLA-B27 保有の有無、家族歴の有無などの違いの影響を考慮すると、重症度スコアに該当するものは、家族歴を有するものや、男性であるものが特に関連していたことが明らかとなった (表 2)。特に、「BASMI スコア 5 以上」と家族歴では、OR 6.933 (95% CI: 1.04-45.926) と有意な関連が見られた。性別では男性で「脊椎 Xp 上連続する 2 椎体以上に強直を認める」と有意な関連がみられた (OR 17.298 (95% CI: 2.711-110.363))。一方、HLA-B27 の保有はいずれの重症度との関連性は低値であった。

2) nr-axSpA について

nr-SpA の有病率は人口 10 万人対 0.6 (0.0006%) で、男女比は 1:1 であった。家族歴は全体の 4% にみられ、男女別では男性 2.6% (1 人)、女性 2.8% (1 人) とほぼ同等であった (家族歴及び性別不明者を除く)。一方、HLA-B27 保有率は全体の 16.7% (14 人) で、検査未実施者は 28.6% (24 人) であった。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27 保有率は全体で 23.7% であった。男女別では、男性 32.3% (11 人)、女性 8.3% (2 人) と男性の方が HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴がある者すべてが HLA-B27 を保有していたが、家族歴のない者でも 13.7% は HLA-B27 を保有していた。

推定発症年齢は、男性では 10 歳代と 30 歳代にピークを認め、特に 10 歳代では HLA-B27 保有率は 40% と高値であった (図 3)。女性では、30 歳代にピークを認め、HLA-B27 保有率は 10 歳代で 10% と男性と比較すると低値であった (図 3)。男女ともに、推定発症年齢が高くなるほど、HLA-B27 保有率が低く、検査未実施者の割合も高い傾向がみられた。

D. 考察

推定発症年齢と HLA-B27 保有の有無・性別・家族歴などの違いを多変量回帰分析により解析したことで、家族歴と性別とが、重症度に特に関連し、一方で、HLA-B27 保有の有無は、必ずしも高い関連があるとは言えないことが明らかとなった。ただし、年齢が高い症例では、HLA-B27 の検査そのものが未検査である症例が多いため、結果の解釈には注意が必要であると考えられた。

今後、第 2 回目の全国調査を 2022 年度中に施行し、AS 及び nr-ax SpA それぞれの頻度と臨床症状についても、継続し調査を行う予定である。

また、類縁疾患として、掌蹠膿疱症骨関節炎の重症例(脊椎病変)の全国調査も行う予定であり、皮膚科・整形外科・リウマチ科の 3 科で検討している。

E. 結論

二次調査の解析から AS および、nr-axSpA の HLA-B27 保有者の有無及び重症度との関連について明らかにすることができた。今後も継続した調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yuri Matsubara, Yosikazu Nakamura, Naoto Tamura, Hideto Kameda, Kotaro Otomo, Mitsumasa Kishimoto, Yuho Kadono, Shigeyoshi Tsuji, Tatsuya Atsumi, Hiroaki Matsuno, Michiaki Takagi, Shigeto Kobayashi, Keishi Fujio, Norihiro Nishimoto, Nami Okamoto, Ayako Nakajima, Kiyoshi Matsui, Masahiro Yamamura, Yasuharu Nakashima, Atsushi Kawakami, Masaaki Mori and Tetsuya Tomita. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. Modern Rheumatology, 2021,

松原 優里. 中村 好一. 富田 哲也. 患者さんのための脊椎関節炎 Q & A 羊土社. 2021 年 9 月

2. 学会発表

Yuri Matsubara, Yosikazu Nakamura, Tetsuya Tomita. Prevalence and HLA-B27 Positivity Rate among Patients with Ankylosing Spondylitis/Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Japan. World Congress of Epidemiology. September 3-6, 2021.

(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

図1 罹患率の年次推移

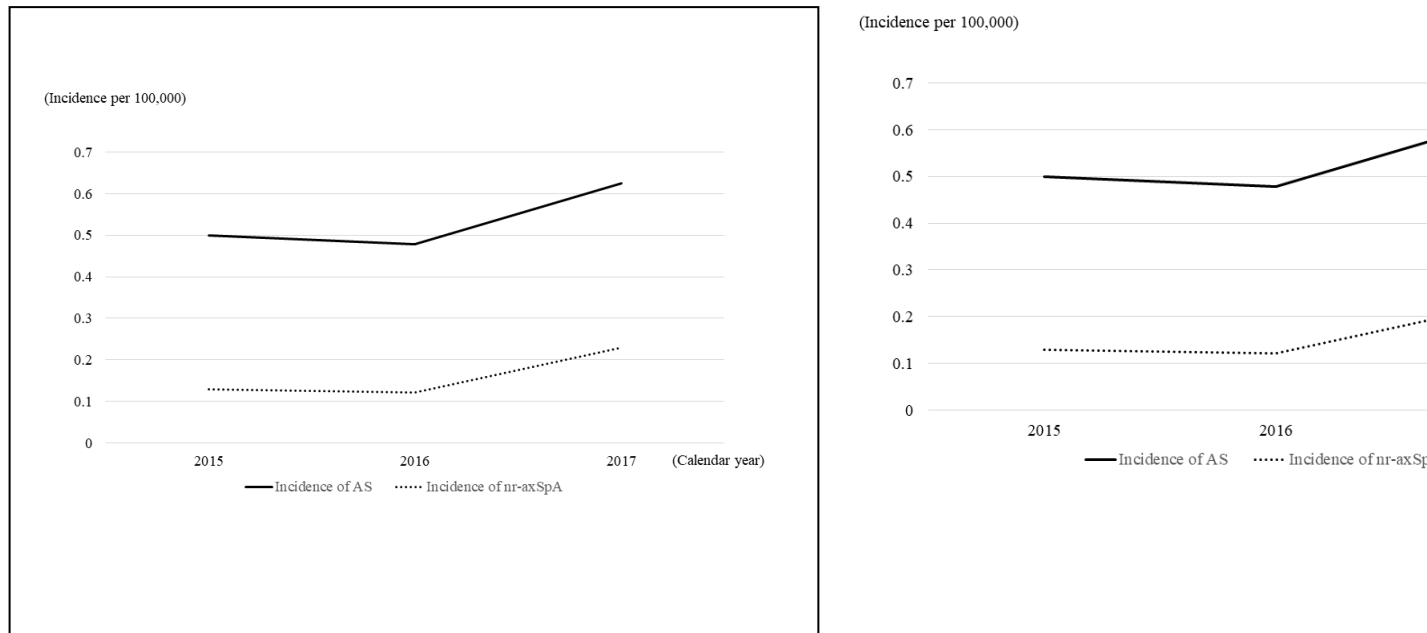


図2 ASとnr-ax SpAの有病率

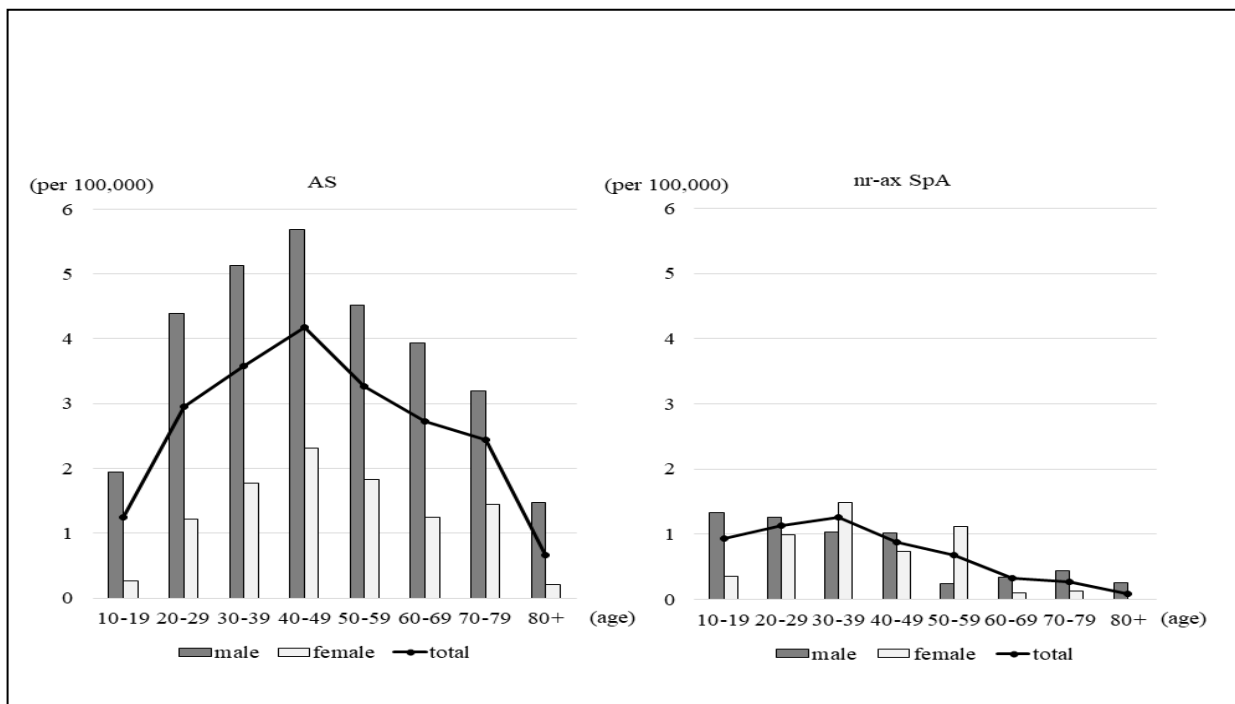


図3 推定発症年齢とHLA-B27保有率 (AS)

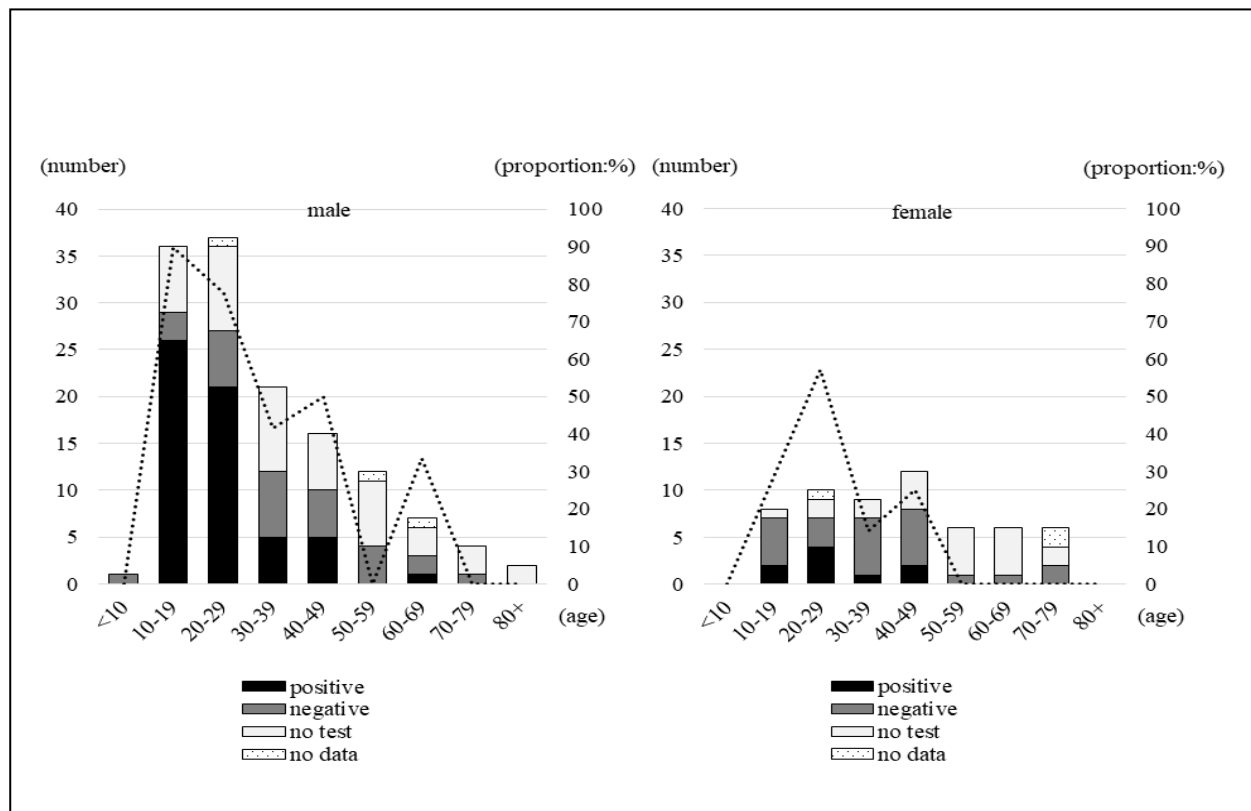
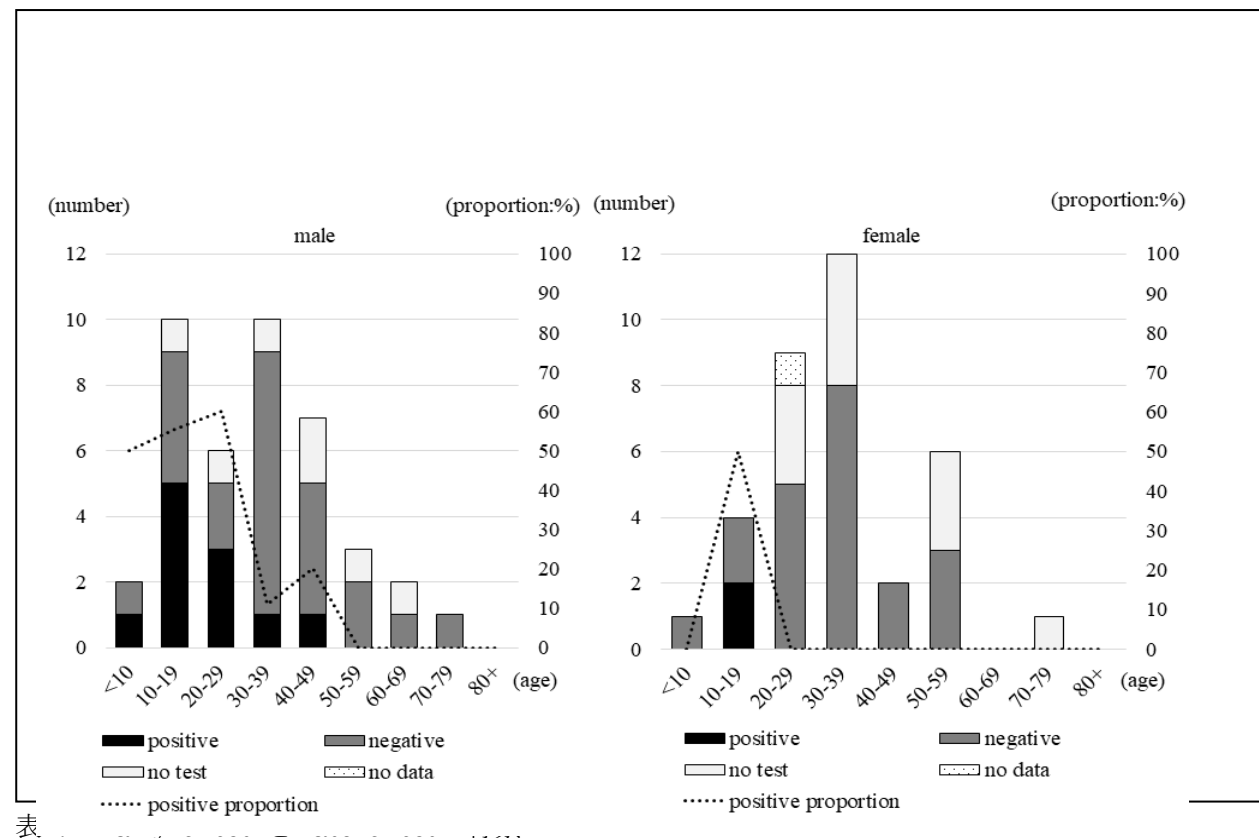


図4 推定発症年齢とHLA-B27保有率 (nr·ax SpA)



表

	Early onset <50 (n=111)	Late onset ≥50 (n=35)	p 値
調査時平均年齢 (n=144)	40.6±13.9SD 歳	66.2±8.9SD 歳	<0.05
推定発症平均年齢 (n=146)	28.6±10.7SD 歳	61.7±9.4SD 歳	<0.05
推定発症から確定診断までの期間 (n=146)	10.2±10.1SD 年	2.8±3.4SD 年	<0.05
男 (%) (n=139)	69.50%	61.80%	0.401
HLA-B27 保有率 (%) (n=89)*	56.40%	9.10%	<0.05
家族歴 (%) (n=122)	8.00%	0%	0.348

表2. 重症度の項目と影響を与える因子の関連

		Univariate	Multivariate*
BASDAI スコア4以上かつCRP 1.5mg/dl以上に該当する			
Sex	Male	0.746 (0.36–1.547)	1.419 (0.450–4.468)
Onset Age	early onset	1.346 (0.58–3.126)	1.296 (0.124–13.538)
HLA-B27 positivity	positive	1.137 (0.488–2.648)	0.805 (0.276–2.351)
family history	positive	3.659 (0.869–15.399)	4.517 (0.767–26.614)
BASMI スコア5以上に該当する			
Sex	Male	0.841 (0.412–1.715)	3.047 (0.793–11.717)
Onset Age	early onset	0.613 (0.279–1.347)	2.350 (0.207–26.711)
HLA-B27 positivity	positive	0.963 (0.413–2.246)	1.229 (0.360–4.189)
family history	positive	1.729 (0.440–6.785)	6.933 (1.047–45.926)
脊椎Xp上連続する2椎体以上に強直を認める			
Sex	Male	4.784 (2.187–10.464)	17.298 (2.711–110.363)
Onset Age	early onset	0.375 (0.169–0.830)	1.051 (0.071–15.621)
HLA-B27 positivity	positive	1.053 (0.462–2.399)	0.863 (0.203–3.665)
family history	positive	0.506 (0.125–2.053)	1.068 (0.120–9.483)
薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある			
Sex	Male	n. a	n. a
Onset Age	early onset	0.602 (0.142–2.548)	0.628 (0.014–27.308)
HLA-B27 positivity	positive	1.333 (0.281–6.316)	0.606 (0.066–5.537)
family history	positive	n. a	n. a

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ブドウ膜炎

Sex	Male	1. 792 (0. 365-8. 792)	2. 215 (0. 159-30. 828)
Onset Age	early onset	0. 818 (0. 205-3. 275)	0. 777 (0. 014-42. 538)
HLA-B27 positivity	positive	1. 535 (0. 244-9. 644)	1. 705 (0. 188-15. 445)
family history	positive	1. 528 (0. 171-13. 611)	3. 713 (0. 290-47. 586)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究班

分担研究報告書
乾癬性関節炎に対する生物学的製剤治療ガイドライン策定に関する研究

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：

亀田 秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）
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）
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）
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）
大久保 ゆかり（東京医科大学皮膚科学）
辻 成佳（独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部）
藤本 学（大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学）
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）
森 雅亮（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 寄付講座）
岡本 奈美（大阪医科薬科大学小児科学）

研究要旨：

日本リウマチ学会と日本脊椎関節炎学会が合同で乾癬性関節炎（psoriatic arthritis; PsA）や体軸性脊椎関節炎に対する生物学的製剤使用の手引きを策定することとなった。そこで本研究班では、両学会への協力として生物学的製剤投与の対象となる患者を定めるための合議を行った。

前治療（添付文書の既存治療に相当）の条件、治療抵抗性（添付文書の効果不十分に相当）の定義について、これまでにPsA患者を対象とした行われた生物学的製剤の臨床試験における登録基準を総括し、さらに日本の保険診療の実情を考慮して討議を行なった。さらに安全性への配慮事項についても決定した。

対象患者は以下のように定められた。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）や合成抗リウマチ薬（本邦でPsAに承認されているメトトレキサート、シクロスポリンA、アブレミラスト）などの既存治療薬通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のPsA患者。コントロール不良の目安として、以下3項目を満たす者。

1. 圧痛関節数3関節以上
2. 腫脹関節数3関節以上
3. CRP正常上限値以上あるいはESR $\geq$ 28mm/1 h

これらの基準を満たさない患者においても、

1. 画像検査における進行性の骨びらん・骨新生を認める
2. 中等度以上の疾患活動性（例えばpsoriatic arthritis disease activity score [PASDAS] $\geq$ 3.2、またはdisease activity index for psoriatic arthritis [DAPSA] $>$ 14等）を認める、あるいはminimal disease activity (MDA) を満たしていない患者

なお、何れの疾患においても日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。

1. 末梢血白血球数4000/mm³以上
2. 末梢血リンパ球数1000/mm³以上
3. 血中 β -D-グルカン陰性

また、忍容性に問題があり、NSAIDsやsDMARDsが使用できない場合も使用を考慮する。

本結果を含めた手引きの最終版は両学会で承認され、それぞれのHP上で公開された。

A. 研究目的

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) では生物学的製剤の普及に伴い、治療開始時に到達目標を明確にして「全ての患者において臨床的寛解、もしくは、少なくとも低疾患活動性を目指す」という目標達成型の治療 (Treat to Target; T2T) が世界的なコンセンサスとなっている。日本皮膚科学会と厚労省研究班で提言された「乾癬性関節炎診療ガイドライン2019」や日本脊椎関節炎学会と厚労省研究班が合同編集した「脊椎関節炎診療の手引き2020」では、脊椎関節炎の診断や治療が遅れると、不可逆的な関節の障害をもたらして患者のQOLを損なうとされる。このような背景をふまえ、日本リウマチ学会と日本脊椎関節炎学会が合同で乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis; PsA) や体軸性脊椎関節炎に対する生物学的製剤使用の手引きを策定することとなった。そこで本研究班では、両学会への協力として生物学的製剤投与の対象となる患者を定めるための合議を行った。

B. 研究方法

2020年12月20日の班会議において、前治療 (添付文書の既存治療に相当) の条件、治療抵抗性 (添付文書の効果不十分に相当) の定義について、これまでにPsA患者を対象とした行われた生物学的製剤の臨床試験における登録基準を総括し、さらに日本の保険診療の実情を考慮して討議を行った。そこで得られた原案を学会の委員会に諮り、2021年5月9日の班会議において詳細な定義を確定し、さらに安全性への配慮事項についても決定した。

(倫理面への配慮)

特記事項なし

C. 研究結果

対象患者は以下のように定められた。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や合成抗リウマチ薬 (sDMARDs) ^{註1)} などの既存治療薬通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のPsA患者。コントロール不良の目安として、以下3項目を満たす者。

1. 圧痛関節数3関節以上
2. 腫脹関節数3関節以上
3. CRP正常上限値以上あるいは
ESR $\geq$ 28mm/1 h

これらの基準を満たさない患者においても、

1. 画像検査における進行性の骨びらん・骨新生を認める
2. 中等度以上の疾患活動性 (例えばpsoriatic arthritis disease activity score [PASDAS] $\geq$ 3.2、またはdisease activity index for psoriatic arthritis [DAPSA] >14 等) を認める、あるいはminimal disease activity (MDA) を満たしていない患者

註1) 本邦でPsAに承認されているsDMARDsはメトトレキサート、シクロスポリンA、アプレミラストである。

なお、何れの疾患においても日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。

1. 末梢血白血球数4000/mm³以上
2. 末梢血リンパ球数1000/mm³以上
3. 血中 β -D-グルカン陰性

また、忍容性に問題があり、NSAIDsやsDMARDsが使用できない場合も使用を考慮する。

本結果を含めた手引きの最終版は両学会で承認され、それぞれのHP上で公開された。

D. 考察

生物学的製剤は高額であるために、RAと同様にPsAにおいても添付文書で「既存治療で効果不十分」という条件が付記されている。本研究においては「既存治療」と「効果不十分」についてそれぞれ検討した。既存治療はNSAIDsと2020年時点で国内承認されていた3つのsDMARDs (メトトレキサート、シクロスポリンA、アプレミラスト) となったが、使用頻度が最も高いのはメトトレキサート (週6~16 mg) である。これらは比較的遅効性であるために、効果判定時期を通常量を3ヶ月以上継続使用してからと定めた。PsAの疾患活動性コントロール不良の目安は多くの国際共同臨床試験の組み入れ基準を基本としたが、PsAの病態は必ずしも末梢関節炎に限らず、体軸関節炎や付着部炎・指趾炎なども認められるために、総合的疾患活動性指標であるPASDASやDAPSAにおいて中等度以上の疾患活動性を認めること、通常の治療ゴールとされるMDAに到達していないこと、そして画像検査における進行性骨変化の存在を挙げることで、生物学的製剤を必要とするPsA患者への使用に対して診療の実情

と不一致が生じないように配慮した。

E. 結論

PsAに対する生物学的製剤使用の手引きを日本リウマチ学会と日本脊椎関節炎学会が共同で策定するにあたって、主に対象患者の選定について合議の上で提言を行い、今年度中に最終版が両学会に承認されて HP に掲載された。

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

日本リウマチ学会および日本脊椎関節炎学会のHPに掲載

https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guide_tnf_psa_as/

または

http://www.spondyloarthritis.jp/guideline/guideline_2.html

https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guide_il-17_psa_as_nr-axspa/

または

http://www.spondyloarthritis.jp/guideline/guideline_1.html

https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guide_il12-23_23_psa/

または

http://www.spondyloarthritis.jp/guideline/guideline_3.html

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究班

分担研究報告書
患者向け脊椎関節炎Q&A集の作成

研究分担者 田村直人（順天堂大学医学部 膠原病内科学）
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）

研究要旨：

脊椎関節炎（spondyloarthritis: SpA）の概念、診断および治療は近年大きく変化している。本研究班では、日本脊椎関節炎学会と共同で、リウマチ専門医、整形外科医、一般内科医、研修医等を対象とした診療ガイド「脊椎関節炎診療の手引き2020」を令和2年7月に発行した。さらに令和2年度より、脊椎関節炎患者に対する最新で正しい知識の普及のため、患者会、研究班内の施設等から質問を募集し、脊椎関節炎に関する患者の疑問・質問とその回答をQ&A集としてまとめ、令和3年9月に発刊した。

A. 研究目的

脊椎関節炎は、体軸関節、末梢関節などに慢性の炎症をきたす疾患群の総称である。Assessment of SpondyloArthritis international Society（ASAS）は、脊椎関節炎を体軸性および末梢性に分類したが、これによりX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎や分類不能末梢性体軸関節炎などの疾患が分類されるようになった。また、治療においては従来の経口薬に加えて、TNF阻害薬、IL-17阻害薬、IL-23阻害薬等の分子標的薬が日常的に使用されるようになり、脊椎関節炎診療は近年、大きく変貌している。特に体軸性脊椎関節炎は患者数が少ないことから、診療に精通している医師は限られており、最新で正しい知識の普及および診療の標準化が必要である。本研究班では、令和2年7月に日本脊椎関節炎学会と共同で「脊椎関節炎診療の手引き2020」を発行にした。今年度は、患者と正しい知識を共有し、患者やその家族が脊椎関節炎や個々の疾患についてより理解できるようにすることを目的として、患者Q&A集を作成した。

B. 研究方法

編集委員会を設置して、内容や作成方法を検討した。質問は、患者クエスションは日本AS友の会、乾癬患者会、編集委員施設の通院患者等から募集した。集まった質問について編集委員会で整理し、理解に役立つ適切と思われるものを選択し、わかりやすくするための修正等を行った。回答については、各質問の「脊椎関節炎

の手引き2020」の執筆者を中心に行い、原則として「脊椎関節炎の手引き2020」の内容に矛盾しないようにした。

C. 研究結果

1) 質問の決定

患者クエスションとして118問を収集し、編集委員会にて取捨を行って形式を整え、重要と思われる質問は追補し、合計91問とした。

2) 全体の構成

全体の構成を表に示す。脊椎関節炎に共通する質問と、各疾患に対する質問により構成した。その他には新型コロナウイルス感染症について、バイオシミラーについての質問を取り入れた。

項目	Qの数
Part 1 脊椎関節炎について知りたい方へ	2
Part 2 ご自身の病気について、さらに詳しく知りたい方へ	
体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎・X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	35
乾癬性関節炎	25
炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎	8
反応性関節炎	6
分類不能脊椎関節炎	5
若年発症の脊椎関節炎	5
Part 3 すべての皆様へ～病気の周辺知識～	
妊娠・出産・育児について	2
医療福祉制度についてA	2
その他	2
合計	91

また、冒頭に図説や参考サイトWebリンク集、用語解説を掲載し、理解しやすいようにした。

3) 回答の記載

回答は、脊椎関節炎診療の手引き2020の執筆者を中心に各領域のエキスパートが行い、内容について編集委員会で十分な検討を行った。

4) 発刊

脊椎関節炎に関する患者Q&A集は、「患者さんのための脊椎関節炎Q&A」（羊土社）として、令和3年9月に発刊された。

D. 考案

脊椎関節炎はわが国では診療のエキスパートが少なく、患者教育が十分に行われていない現状がある。また、患者や家族が疾患について学びたいとき、病状や治療について疑問をもったときに正しい知識を得るのが困難である。今回は患者から募集した質問を中心に、脊椎関節炎の各疾患について偏りのない知識が得られるよう配慮して質問を決定した。回答についても編集委員会内で十分に検討し、先の脊椎関節炎診療の手引き2020と矛盾がない内容でわかりやすい表現にした。患者の疾患理解の一助となれればと考える。

E. 結論

脊椎関節炎に関する最新の正しい知識普及のため、患者のための脊椎関節炎Q&A集を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kameda H, Kobayashi S, Tamura N, Kadono Y, Tada K, Yamamura M, Tomita T, Non-radiographic axial spondyloarthritis, *Mod Rheumatol*, 2021;31(2):277-282.
- 2) Taniguchi Y, Nishikawa H, Yoshida T, Terada Y, Tada K, Tamura N, Kobayashi S, Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA. *Rheumatol Int*, 2021;41(8):1387-1398
- 3) Kobayashi S, Taniguchi Y, Kida I, Tamura N. SARS-CoV2-triggered acute arthritis: Viral arthritis rather than reactive arthritis. *J Med Virol*, 2021;93(12):6458-6459.
- 4) Kishimoto M, Ono K, Fukui S, Kawaai S, Deshpande GA, Yoshida K, Ichikawa N, Kaneko Y, Kawasaki T, Matsui K, Morita M, Tada K,

Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsuji S, Okada M, Kobayashi S, Komagata Y, López-Medina C, Molto A, van der Heijde D, Dougados M, Tomita T, Kaname S, Clinical characteristics of non-radiographic versus radiographic axial spondyloarthritis in Asia and non-radiographic axial spondyloarthritis in other regions: results of the cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *RMD Open*, 2021;7(3):e001752.

5) Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, Kameda H, Otomo K, Kishimoto M, Kadono Y, Tsuji S, Atsumi T, Matsuno H, Takagi M, Kobayashi S, Fujio K, Nishimoto N, Okamoto N, Nakajima A, Matsui K, Yamamura M, Nakashima Y, Kawakami A, Mori M, Tomita T, A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol*, 2021. [Online ahead of print]

6) 田村直人. 乾癬性関節炎—診断と治療における最新知見—診断と鑑別診断, 分類基準, 日本臨床, 2021;79(4):521-526

7) 田村直人. 脊椎関節炎診療における診療科間の連携. 脊椎関節炎診療の手引き2020, 日本脊椎関節炎学会編集, 株式会社 診断と治療社, 東京, 132, 2021.

8) 田村直人. IL-17阻害薬 脊椎関節炎 (脊椎関節炎, 乾癬性関節炎). 生物学的製剤適正使用ガイド, 藤尾圭志編, 合同会社クリニコ出版, 東京, 133-138, 2021.

9) 田村直人. 脊椎関節炎 (総論), 今日の整形外科治療指針, 土屋弘行編, 医学書院, 東京, 215-216, 2021

2. 学会発表

- 1) Ono K, Kishimoto M, Fukui S, Kawaai S, Deshpande GA, Yoshida K, Ichikawa N, Kaneko Y, Kawasaki T, Matsui K, Morita M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsuji S, Kobayashi S, Okada M, López-Medina C, Molto A, Van der Heijde D, Dougados M, Komagata Y, Tomita T, Kaname S, Clinical characteristics of non-radiographic versus radiographic axial spondyloarthritis in Asia and non-radiographic axial spondyloarthritis in other regions: results of the cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Annual European Congress of Rheumatology 2021*, Online, June2-5, 2021.

- 2) Sawada H, Kishimoto M, Tada K, Deshpande GA, Kobayashi D, Ono K, Taniguchi Y, Hirata A, Kameda H, Tsuji S, Kaneko Y, Okano T, Haji Y, Dobashi H, Morita A, Asahina A, Okada M, Tomita T, Benavent D, Chamai da Plasencia-Rodríguez, Victoria Navarro-Compán, Clementina López Medina, Molto A, Désirée van der Heijde, Dougados M and Tamura N. Regional differences in clinical characteristics and treatment of psoriatic arthritis with axial involvement: Results from the cross sectional international ASAS PerSpA Study. 87th Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, November5-9, 2021.
- 3) 多田久里守, 林絵利, 小林茂人, 山路健, 田村直人. 強直性脊椎炎に対して、IL-17阻害薬をFirst Bioとして投与し有効であった1例. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会, Web開催, 2021年4月26-28日 (プログラム・抄録集607)
- 4) 多田久里守, 門野夕峰, 辻成佳, 林絵利, 田村直人. 仙腸関節単純レントゲンの読影に関する考察. 第31回日本脊椎関節炎学会学術集

会, シェーンバッハ・サボー, 東京,, 2021年9月11-12日 (プログラム・抄録集 7巻PageS-29)

- 5) 田村直人. 日本人の強直性脊椎炎患者の臨床的特徴を明らかにするための多施設共同研究(JASTIS Study)中間報告. 第31回日本脊椎関節炎学会学術集会, シェーンバッハ・サボー, 東京, 2021年9月11-12日 (プログラム・抄録集 7巻PageS-18)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎および類縁疾患の医療水準ならびに
QOL 向上に資する大規模多施設研究班

分担研究報告書

脊椎関節炎診療に用いる用語の統一並びに用語集作成に関する研究

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：中島亜矢子(三重大学 リウマチ膠原病内科学)

山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科)

大久保 ゆかり(東京医科大学 皮膚科学)

岡本 奈美(大阪医科大学小児科学)

小田 良(京都府立医科大学 整形外科)

亀田 秀人(東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野)

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)

辻 成佳(大阪南医療センター 臨床研究部)

中島 康晴(九州大学大学院医学研究院整形外科)

松井 聖(兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)

森 雅亮(東京医科歯科大学 生涯難病免疫講座)

森田 明理(名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学)

研究協力者：清水 智弘(北海道大学 整形外科)

首藤 敏秀(泉和会千代田病院 整形外科)

田村 誠朗(兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科)

野田 健太郎(桑名市総合医療センター 膠原病リウマチ内科)

研究要旨：強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎(spondyloarthritis : SpA)は、リウマトイド因子や抗シトルリン化ペプチド抗体を欠く末梢関節と体軸関節を侵す原因不明の疾患である。その疾患の認知度は必ずしも高くなく、また診断・治療にも難渋する。わが国では2020年にIL-17阻害薬である生物学的製剤のセクキヌマブが「non-radiographic spodyloarthritis、X線基準を満たさない脊椎関節炎」に適応になった。「non-radiographic spodyloarthritis」の和文用語を作製するにあたり、脊椎関節炎診療に用いられる用語の和訳が一定していないこと、定義を明確にすべき用語のあることなどが明らかになった。

今回、先の研究班で作成された『脊椎関節炎診療の手引き2020』、欧州リウマチ学会の8つのRecommendationなどを基に、これまで500を超える脊椎関節炎診療に必要な用語を選出しその和訳を作製するとともに、40語の用語の定義を検討し、さらには用語集を作成することとなった。本年度は3回のワーキング・グループを開催し、上記の討議を行った。今後は、和訳用語について他学会との調整を行い、脊椎関節炎診療用語集を作成していく予定である。

A. 研究目的

強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis : AS)をはじめとする脊椎関節炎(spondyloarthritis : SpA)は、リウマトイド因子陰性の末梢関節と体軸性関節炎を特徴とする疾患群の総称で、強直性脊椎炎の他、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患に伴う関節炎、反応性関節炎などを包括する疾患である。HLA-B27 保有率の高い国では、脊椎関節炎は関節リウマチに次いで多い関節炎疾患で広く認識さ

れているが、わが国ではHLA-B27の保有率が低く、広く認識されているとはいえない状況である。

一方、食の欧米化に伴い、乾癬や炎症性腸疾患の罹患は高くなっており、それらの患者に末梢関節炎や体軸関節炎が見られることがよく経験されるようになってきた。これらの疾患診療の向上を目指すべく、前回の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』研究に基づき、『脊椎関節炎診療の手引き 2020』が 2020 年に発刊された。

しかしながら、同時に脊椎関節炎領域の診療に必要な解剖・症状・臨床所見・画像所見などに関する英文用語の和訳統一がなされていないことも明らかとなり、前回の班研究で、脊椎関節炎診療にかかわる和訳用語の統一と定義の明確化の必要性が明らかになり、先の『脊椎関節炎診療の手引き 2020』から 300 語余りの用語が抽出され、その和訳統一と用語定義に関する検討が進められた。

今回の 2021 年度から始まった新たな班研究においては、さらに元となる資料を増やして診療に必要な用語を抽出して和訳を作製、さらに、用語集を作成するため用語選択を行った。また、一部の用語について知っておくべき意味や定義を明文化する事を目的とした。

B. 研究方法

用語抽出に用いた資料は、『脊椎関節炎診療の手引き 2020』、および欧州リウマチ学会関連の Recommendation 論文 8 編。『脊椎関節炎資料の手引き 2020』は全体を 5 つのパートに分け内科系、整形外科系医師が担当、また全体の中での小児科、皮膚科関連部分を、小児科、皮膚科医が担当し、改めて診療に必要な用語を抽出し、和訳を作製した。欧州リウマチ学会関連の Recommendation 論文から脊椎関節炎診療に必要な用語を抽出し、和訳を作製した。用語の意味や定義を明文化した。

1 か月の間隔を置いた 2 回、分科会を開催し、これらと和訳および定義の妥当性を議論した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者個人情報を取り扱うものではないため、倫理面への配慮は要しない。

C. 研究結果

1) 第 1 回目の分科会(5 月 31 日、on line で実施)

それぞれの元資料の担当割り当て、検討方法を確認した。第 2 回目の分科会(10 月 4 日、on line で実施)では、新たに抽出した用語の確認と用語和訳を検討した。

①「fasciitis」は通常「筋膜炎」であるが、「planter fasciitis」は「足底腱膜炎」とする。

②「enthesitis」は「付着部炎」、「腱付着部炎」、「靱帯付着部炎」などの和文用語の候補が挙げら

れ議論され、「付着部炎」となった。

③「low back pain」の back pain 候補和訳に腰痛、腰背部痛、背部痛が挙げられ、low とはどこの範囲か議論した。

④「apophyses」と「epiphyses」は異なる部位を示す。「apophysitis」は靱帯が付着している部分の骨端炎。「epiphysitis」は靱帯が付着していない部位の骨端炎。これまで明確に区別して来なかったが、和訳はどちらも「骨端」、「骨端炎」とする。

⑤「gull wing sign」カモメの翼サイン。

⑥「inflammatory back pain」は「炎症性腰背部痛」。

上記のような検討がなされたうえで、採用用語については、たたき台案を作製することが中島に一任された。

2) 第 3 回目の分科会(11 月 1 日、on line で実施)

用語集に載せる用語の範囲、用語集の掲載場所についての検討、さらに用語の和訳や定義について検討した。

①「axial joint 体軸関節」の範囲(定義)は、脊椎、仙腸関節、股関節、前胸部(胸鎖関節)。「axial spondyloarthritis 体軸性脊椎関節炎」における axial とは脊椎と仙腸関節を示す。

②「radiographic axial spondyloarthritis」は「X 線基準を満たす体軸性脊椎関節炎」

③「spondyloarthropathy」「spondylopathy」「spondyloarthritis」。脊椎関節炎は炎症性疾患として認知されており、「spondyloarthritis」を対応する用語とする。「spondylopathy」は用語として採用しない。

④「back pain」は背部痛。「low back pain」は腰痛で「lumbago」と同義語とする。

⑤「non-corner bone erosion」は「椎体非隅角部びらん」(「非椎体隅角部」と混乱させない)。

⑥「sausage finger/ sausage-like finger/ sausage digit」、「ソーセージ指/ソーセージ様指」いずれも採用。

⑦「osteoarthritis」は和訳すると「骨関節炎」であるが、日本では広く「変形性関節症」が使用されてきた。現時点で、骨関節炎への変更は現実的ではなく、「変形性関節症」を和文用語として採用する。

そのほか、用語集に収載する基準として、鑑別診断に必要な用語を収載する、適応のある薬剤を収載する、などの意見が出され、12 月の班会議の際、議論することとなった。

D. 考察

強直性脊椎炎の欧米での歴史は古く、比較的多い疾患であるが、遺伝的背景の違いから、わが国ではその患者数は少なく、認知度が低いのが現状である。しかし、乾癬や炎症性腸疾患に関連する脊椎関節炎は増加しており、医療現場における疾患の理解とその専門医の育成が進捗すること望まれる。

近年、関節リウマチと同様に関節破壊をきたす前に積極的な治療を展開する治療ストラテジーが希求され、2020年にはIL-17阻害薬であるセクキヌマブが「X線基準を満たさない脊椎関節炎」に適応症を取得した。現在、強直性脊椎関節炎の早期あるいは関連病態と推定される「X線基準を満たさない」体軸性脊椎関節炎を診断し、早期から適切に治療することが可能になっている。

しかしながら、複数の執筆者による『脊椎関節炎診療の手引き 2020』が発刊されると同時に、和訳が統一されていないことも判明し、また、非専門医にはその定義などが明確でないものも少なくないことも判明した。脊椎関節炎診療にかかわる用語は、2018年に脊椎関節炎学会において一度検討されたことがあるが、これらの問題点を改善するため、本分科会が作られ、和訳用語の統一、用語の定義の明文化に加え、用語集の作成を研究目標とすることになった。これまで、数回の討議を経て、徐々に概要が固まってきている。今後も、

引き続き検討を重ね、より良い用語集の作成に努めたい。

E. 結論

脊椎関節炎診療にかかわる用語の和訳統一と定義の明文化を行った。

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

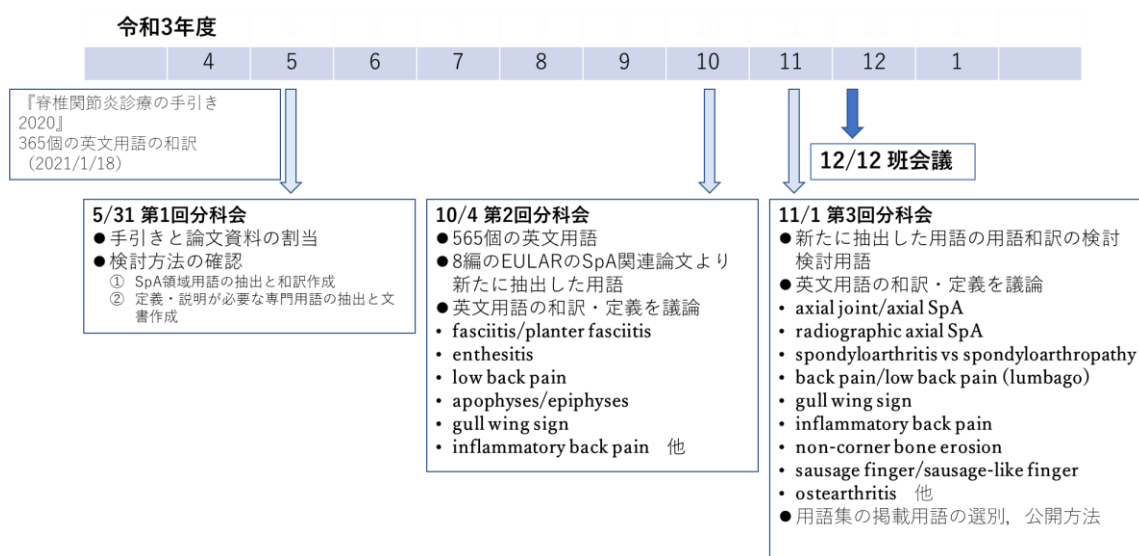
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究班

分担研究報告書

関節外症状 -眼症状から診た脊椎関節炎-

研究協力者：丸山和一（大阪大学大学院医学系研究科眼科）

研究要旨：糖尿病、高血圧などの一般的な疾患や、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスや関節リウマチは、眼合併症を併発する事がある。そして、強直性脊椎関節炎(AS)においても、30%の患者に急性前部ぶどう膜炎(AAU)を併発し、眼痛や視力低下を来す。眼合併症の所見は、疾患毎に特異的な所見を呈するため、眼病変から原疾患を推測することが可能である。このことから、眼は全身疾患の病態を写し出す鏡として知られており、直性脊椎炎(AS)でも例外ではない。

ぶどう膜炎は、名前の由来通りぶどう膜（虹彩・毛様体・脈絡膜）に炎症が起こり、その近傍組織にも炎症を引き起こす。そのため、前眼部では角膜内皮、後眼部では網膜・視神経などにも病変が及ぶ事がある。発症原因は、外因性（感染症・外傷など）や内因性（自己免疫疾患や代謝疾患など）要因が関連する。ぶどう膜炎の発症には、地域差や人種間、性別においても違いがある。ASは本邦において、男性に発症することが多いと考えられている。ぶどう膜炎の症状は、眼脂を伴わない充血・視力低下（霧視・歪視・小視：前眼部炎症や黄斑浮腫などの病態による）・羞明・眼痛・飛蚊症（硝子体混濁の病態による）をみとめる。

ぶどう膜炎は、部位毎や組織学的、感染または非感染により分類出来る。部位毎では前部、中間部、後部、汎ぶどう膜炎に分類され、組織学的には、肉芽腫性と非肉芽腫性、原因は感染性または非感染性に分類される。ASは一般的に非感染性・非肉芽腫性・前眼部ぶどう膜炎を発症するため、眼所見からASを推察することが可能である。

これまで、眼炎症学会では2002年、2009年、2016年とぶどう膜炎の疫学調査をおこなっている。最も多いぶどう膜炎は、どの年でもサルコイドーシスである。ASによく合併するAAUは、22009年では3位、2016年では4位と基幹病院のぶどう膜炎外来では良く遭遇する疾患である。我々の施設でも同様で、毎年4位か5位には位置している。

ASによるぶどう膜炎では、図の様に毛様充血が強く、前房内にはフィブリン反応が出現し、前房蓄膿を伴うことが多い。ぶどう膜炎を診断する際に、我々は種々の検査を行う。眼科所見を確認するために、我々は細隙灯顕微鏡を使用し、角膜後面沈着物の形状や、肉芽腫の有無、隅角部の変化、さらに、炎症の強さを細胞の数で確認し、血管からの透過性亢進を確認するためにフレアメータなどを使用する。さらに、病態を把握するために光干渉断層計撮影（OCT）検査、網膜・脈絡膜血管の血管炎の形態を確認するために造影剤検査を行う。現在、眼炎症学会では、疾患毎に全国からデータ（血液、レントゲン、眼科画像検査）を集めレジストリを作成している。将来、このデータを使用し、診断に応用出来るシステム構築を考慮している。ASの治療法は、初期ではコルチコステロイドの局所・全身投与である。コルチコステロイドの点眼のみで、病態が改善すれば良いが、コルチコステロイドを漸減することで、炎症発作が再発する場合は、免疫抑制薬やバイオ製剤を使用する。眼科領域で、難治性ぶどう膜炎に使用出来る免疫抑制薬はネオオーラル®（シクロスポリン:CsA）のみであり、メソトレキセート・アザチオプリンをぶどう膜炎へ用いることは困難である。コルチコステロイド、CsAでもコントロール不良の場合は、抗TNF製剤などを使用する必要がある。我々は抗TNF- α 製剤をASに対してもちいたところ、コルチコステロイドの内服や免疫抑制薬でも落ち着くことの無かった炎症は抑制された。今後、コルチコステロイド、免疫抑制薬、抗TNF- α 製剤使用についての治療データを集め、治療プロトコルをしっかりと決定することを目標としている。

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。さらに、ASはぶどう膜炎を発症し、

日常生活に支障を来す。この疾患の一部は難治性ぶどう膜炎に移行、続発性緑内障を合併し、更に視力予後が悪くなる可能性があり、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ASによるぶどう膜炎の臨床像を明らかにすることを目的とする。

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「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者QOL向上に資する大規模多施設研究」班と、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班とが共同で実施した。

B. 研究方法

対象は、AS確定診断された症例とした。ASにおけるぶどう膜炎の特徴を細隙灯顕微鏡検査、眼科画像検査機器による画像データをもとに、診断を行った。

(倫理面への配慮)

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

ASによるぶどう膜炎では、細隙灯顕微鏡を使用し、角膜後面沈着物の形状や、肉芽腫の有無、隅角部の変化、さらに、炎症の強さを細胞の数で確認し、血管からの透過性亢進を確認するためにフレアメータなどを使用する。その結果、毛様充血が強く、前房内にはフィブリン反応が出現し、前房蓄膿を伴うことが多い。そして前

房内フレア大変高い事が判明した。さらに、病態を把握するために光干渉断層計撮影(OCT)検査、網膜・脈絡膜血管の血管炎の形態を確認するために造影剤検査を行った結果、ASは前眼部ぶどう膜炎の病態であるため、特徴的な所見をえることはできなかった。

ASの治療法は、初期ではコルチコステロイドの局所・全身投与である。コルチコステロイドの点眼のみで、病態が改善すれば良いが、コルチコステロイドを漸減することで、炎症発作が再発する場合は、度重なるコルチコステロイドの増量により、副作用が出現した。そのため、免疫抑制薬やバイオ製剤を使用している。眼科領域で、難治性ぶどう膜炎に使用出来る免疫抑制薬はネオオーラル®(シクロスポリン:CsA)のみであり、メソトレキセート・アザチオプリンをぶどう膜炎へ用いることは困難である。コルチコステロイド、CsAでもコントロール不良の場合は、抗TNF製剤などを使用する必要がある。我々は抗TNF- α 製剤をASに対してもちいたところ、コルチコステロイドの内服や免疫抑制薬でも落ち着くことの無かった炎症は抑制された。

D. 考察

現在、眼炎症学会では、疾患毎に全国からデータ(血液、レントゲン、眼科画像検査)を集めレジストリを作成している。将来、このデータを使用し、診断に応用出来るシステム構築を考慮している。さらに、コルチコステロイド、免疫抑制薬、抗TNF- α 製剤使用についての治療データを集め、治療プロトコルをしっかりと決定することを目標としている。

E. 結論

ASによるぶどう膜炎は、特徴的な所見を示し、治療に反応する。しかし、難治性ぶどう膜炎に移行することもあるため、診断方法や治療方法の更なる確立が必要と考える。

F. 研究発表

準備中

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究研究班

分担研究報告書

関節外症状-炎症性腸疾患診療の現状と本領域における脊椎関節炎-

研究協力者：

小林拓（北里大学北里大学研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
猿田雅之（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科）
新井勝大（国立成育医療センター器官病態系内科部消化器科）
松浦稔（杏林大学医学部消化器内科）
久松理一（杏林大学医学部消化器内科）

研究要旨：炎症性腸疾患（IBD）診療で経験する強直性脊椎炎を含む関節症状は、脊椎関節炎によるものとして扱われ、主に脊椎や仙腸関節といった体軸関節や、膝関節や足関節など末梢関節に炎症を来す疾患の一群とされている。この脊椎関節症状は、かつて 35%と高率に合併するとされたが、本邦で 2013 年に行われた九州地区のアンケート調査では、潰瘍性大腸炎（UC）の 5.5%、クローン病（CD）の 6.3%に認めたと報告された。これに引き続き今回「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」（久松班）では、全国的な IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎（AS）など）の実態調査（一次アンケート調査）を行い、UC の 6.8%、CD の 5.7%に合併症としての関節症状を経験し、仙腸関節炎も全体の 0.14%（55 名）に認め、更に抗 TNF- α 抗体製剤に基づくと考えられる paradoxical reaction の関節症状も 1.0%（38 名）認めることを把握した。平成元年には「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」にて第 1 版の腸管外合併症診断指針を策定し、さらに本富田班との協議を踏まえて改訂第 2 版（令和 2 年度版）を発表した。「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」メンバーは毎回本富田班班会議にも参加し、知見を共有するだけでなく、共同で啓発活動を行っている（「脊椎関節炎診療の手引き」「患者さんのための脊椎関節炎診療における Q&A」）。一方で、IBD に合併した炎症性背部痛や体軸優位の脊椎関節炎（仙腸関節炎）を末梢性脊椎関節炎と総称するべきかどうか、議論する必要があると考えられる。

A. 研究目的

IBD 診療で経験する強直性脊椎炎を含む関節症状は、脊椎関節炎によるものとして扱われ、主に脊椎や仙腸関節といった体軸関節や、膝関節や足関節など末梢関節に炎症を来す疾患の一群とされている。この脊椎関節症状は、かつて 35%と高率に合併するとされたが、わが国で 2013 年に行われた九州地区のアンケート調査で、潰瘍性大腸炎（UC）の 5.5%、クローン病（CD）の 6.3%に認めたと報告され、以後の検討はされていない。そこで、IBD における骨・関節合併症の実態調査（一次調査）を行うとともに、「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」（富田班）とともに IBD に続発する脊椎関節炎の診断・治療指針を確立することを目的とした。

B. 研究方法

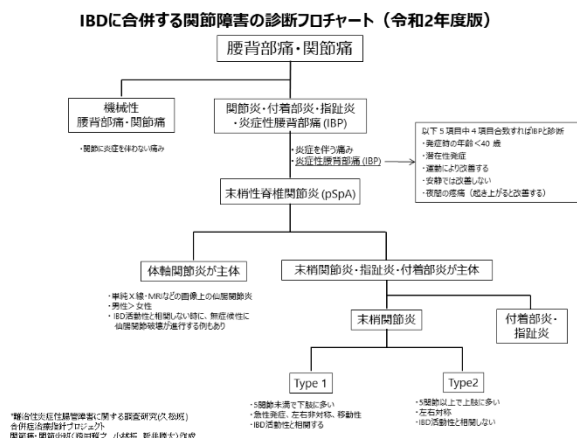
1. 炎症性腸疾患における関節痛・関節炎の周知・啓発活動として、「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班」班会議に参加し、「脊椎関節炎診療の手引き」の「炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎」の項目や、「患者さんのための脊椎関節炎診療における Q&A」の共同執筆に向けた検討を行う。
2. 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」が発刊する「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針」の「炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針」「I. 関節痛・関節炎」の項の診療指針を検討・作成する。

C. 研究結果

1. 「脊椎関節炎診療の手引き（「炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎」の項目ならびに「患者さんのための脊椎関節炎診療における Q&A」の

共同執筆を行い、発刊した。

2.「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針」の「炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針」「I.関節痛・関節炎」の項につながる診療フローチャートの作成を、炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針作成：関節痛・関節炎班(委員：猿田 雅之、小林 拓、新井 勝大)にて改訂した(下図)。



D. 考察

一次アンケート調査の実施と結果公表に続き、「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針」の「炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針」を令和元年に策定し、炎症性腸疾患診療医師の間でも、腸管外合併症、特に関節症状に関する意識が浸透しつつある。さらに本富田班との連携が進んだことによって、IBD 診療医の脊椎関節炎の概念への理解が深まり、令和二年度版での改訂が行われた。

一方で、少なくない炎症性背部痛や体軸優位の脊椎関節炎(仙腸関節炎)の合併頻度から、久松班・炎症性腸疾患診療医からはIBDに伴う脊椎関節炎を末梢性脊椎関節炎と総称することに対しての異論が出ており、(特発性)強直性脊椎炎の診断基準や、脊椎関節炎学会における分類基準との整合性を議論する必要があるとの声が高まった。

E. 結論

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」(久松班)と本「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」の連携により、IBD 診療医の間でも、IBD に関する脊椎関節炎についての認知が上がり、理解が深まりつつある。さらなる啓発と、適切な治療指針の策定によって患者 QOL の向上を目指す必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

①猿田雅之「特集：脊椎関節炎—診療の ABC から最新の話まで(第2号) 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎」日本脊椎関節炎学会誌 [第2期]Vol. VIII, No. 1, 33-38, 2021)

②「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和2年度分担研究報告書「炎症性腸疾患の腸管外合併症治療指針」「I.関節痛・関節炎」

③小林拓、猿田雅之(分担執筆)「患者さんのための脊椎関節炎診療におけるQ&A」

④Kobayashi M, Takeuchi I, Kubota M, Ishiguro A, Arai K. Severe hip arthritis as an initial presenting symptom of pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int.* 2021 Nov 19.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者QOL向上に資する大規模多施設研究班

分担研究報告書
掌蹠膿疱症性骨関節炎に関する研究

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）

PAO分科会委員

辻 成佳 独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫異常疾患研究室
大久保ゆかり 東京医科大学 皮膚科学講座
岸本暢将 杏林大学 腎臓・膠原病アレルギー内科
谷口義典 高知大学 内分泌・腎臓内科
小林里実 聖母病院 皮膚科
石原陽子 聖母病院 皮膚科
津田淳子 聖母病院 皮膚科
田村誠朗 兵庫医科大学 膠原病・アレルギー科
藤本 学 大阪大学 皮膚科
高窪祐弥 山形大学 整形外科
高木理彰 山形大学 整形外科

研究要旨：掌蹠膿疱症性骨関節炎はSAPHO症候群の構成疾患の一つであり、本邦から疾患概念が発表された経緯がある。掌蹠膿疱症は本邦において約0.13%と報告があるが、掌蹠膿疱症性骨関節炎の割合は10~40%と報告によりさまざまである。
また掌蹠膿疱症の病態は一部解明されつつあるが、掌蹠膿疱症性骨関節炎に関しての病態解明は道半ばである。
本研究班では、掌蹠膿疱症性骨関節炎に関して以下の5つについて研究を行う。

- A. 全国疫学調査および国際間疫学調査
- B. 新しい診断基準あるいは分類基準の策定
- C. 重症度判断基準の策定
- D. 治療のガイドラインもしくは診療の手引き作成
- E. 病態の解明

A. 症例登録事業および全国疫学調査
難病プラットフォーム事業 脊椎関節炎、SAPHO症候群を票的疾患としたゲノムおよびバイオマーカー解析研究でのSAPHO/PAOレジスト

リを活用した症例登録事業を開始する
研究責任者 富田哲也の申請により受理された
上記研究課題に内包されるSAPHOレジストリを用いて掌蹠膿疱症性骨関節炎患者のレジストリ

を行い、本邦での掌蹠膿疱症性骨関節炎の疫学およびその臨床上的特徴を解析する。

現在 SAPHOレジストリ登録プラットフォーム

RADDAR-Jは2020年度に完成し、2021年12月12日現在で登録症例数は200例であり、今回目標症例数200例を達成した。2021年度登録は引き続き行い、2022年3月31日を締め切りとしてその時点でのデータを解析して2022年9月の日本脊椎関節炎学会に報告予定である。

B. 掌蹠膿疱症性骨関節炎の新しい診断基準あるいは分類基準の策定

PAO診断基準は、1981年に発表されたSonozaki基準があるが、PAOの早期診断ツールとして十分でなく、新しい診断基準が求められていた。SonozakiらがPAOと診断した基準は、PPPと全胸壁の骨関節に現在あるいは過去の炎症を示す所見が認められることである（表1）。

表1. Sonozakiらが用いたPAOの診断基準 [1]

1. 掌蹠膿疱症と診断されている。
 2. 全胸壁に骨関節炎を示す所見として1)または2)のいずれかがある
 - 1) 左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛を伴う明らかな腫脹
 - 2) 左右いずれかの胸鎖・胸肋部位または胸骨角に圧痛と同部位のX線異常
- 上記の1および2を満たす患者をPAOとする。

Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-ostitis. Ann Rheum Dis 1981; 40: 547-553

2021年度、新しいPAO診断基準作成に向けて分科会での検討を重ねた結果

以下の診断基準を2021年12月12日班会議にて承認を得た。

今後、PAO診療の手引き2022（2022年9月発刊予定）に掲載、またModern Rheumatologyに改訂PAO診断基準として投稿予定である。

改訂PAO診断基準（和文・英文）を図2～5に示す

C. 掌蹠膿疱症性骨関節炎の重症度判断基準の策定

掌蹠膿疱症性骨関節炎担当メンバーにて、重症度判断基準を2020年9月から断続的に検討を行い、2021年12月12日班会議にて図6の案について承認を得た。

今後は重症度判定基準として適切な基準であるかの確認を2022年度SAPHO/PAOレジストリのデータと照らし合わせて行う予定である。

D. 治療のガイドラインもしくは診療の手引きの作成

治療のガイドライン作成には十分なエビデンスが存在しないためMINDS準拠でのガイドラインは作成が困難であるため、2020年6月 掌蹠膿疱症性骨関節炎 診療の手引き編集委員会を立ち上げた。2022年9月発刊に向けて現在編集（出版社 株式会社文光堂）が進行中である。

予定

2020年6月 診療の手引き編集委員会立ち上げ

2022年1月 編集会議

2月下旬 グラ作成 著者校正

7月 パブリックコメント提出（予定学会）

- ① 日本リウマチ学会
 - ② 日本脊椎関節炎学会
 - ③ 日本皮膚科学会
 - ④ 日本歯科医学会
 - ⑤ 日本口腔外科学会
 - ⑥ 日本耳鼻咽喉科学会
- 8月 最終修正
9月 発刊

E. 病態の解明

現在、研究班内での病態解明研究は行っていない

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに
患者QOL向上に資する大規模多施設研究

分担研究報告書

AMED実用化研究との連携-日本人強直性脊椎炎における疾患関連遺伝子検索-

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：藤尾 圭志(東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学)

研究協力者：土屋 遥香(東京大学大学院医学系研究科 アレルギー・リウマチ学)

研究要旨：強直性脊椎炎（AS）や乾癬性関節炎（PsA）に代表される脊椎関節炎（SpA）は、青年期に発症する原因不明の自己免疫疾患である。かねてより、一般人口におけるHLA-B27保有率が数%と高い欧米では、AS患者のHLA-B27陽性率が90%を超えるなど、SpAの発症とHLA-B27の強い関連性が報告されてきた。一方、本邦の一般人口におけるHLA-B27保有率は約0.3%と低く、AS患者のHLA-B27陽性率は約50%とされ、本邦のSpA発症には、HLA-B27とは独立した遺伝的要因や免疫学的機序が関与する可能性が考えられる。本研究は、本邦のSpA患者を対象とし、HLA-B27陽性例と陰性例における免疫学的特徴の解明と、プレシジョン・メディシン（精密医療）にむけた基盤構築を目的に実施した。

東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科および大阪大学医学部附属病院整形外科に通院中のAS/nr-SpA患者、24症例を対象とした。各患者から臨床情報（年齢・性別・推定される発症年齢・並存症・治療薬・HLA血清対応型タイピング・疾患活動性の指標・脊椎機能および構造の指標・全般的機能の指標・画像所見など）を回収し、末梢血単核細胞（PBMC）を用いたシングルセル解析（一細胞レベルのmRNA発現情報、Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing（CITE-seq）による細胞表面タンパク発現情報、T細胞レセプター（TCR）およびB細胞レセプター（BCR）情報の解析）を行った。

AS/nr-SpA患者の男女比は3:1で、研究リクルート時の年齢（中央値 [IQR]）は男性36 [33-49] 歳、女性59 [36-64] 歳、推定発症年齢（中央値 [IQR]）は男性30 [23-39] 歳、女性43 [22-46] 歳であった。また、HLA-B27 保有者は17例（男性15例、女性2例）、非保有者は7例（男性3例、女性4例）だった。末梢血の採取時、10例が従来型抗リウマチ薬（csDMARDs）による治療を受けており、その内訳はサラソスルファピリジンが8例、メトトレキサートが4例だった。また、10例は生物学的製剤を使用しており、全例がTNF- α 阻害剤だった。なお、4例は、これらの免疫調整・抑制療法を受けていなかった。疾患活動性の指標であるBASDAI（中央値 [IQR]）は2.0 [1.0-3.0]、ASDAS-CRP（中央値 [IQR]）は1.7 [1.2-2.1]、ASDAS-ESR（中央値 [IQR]）は1.8 [1.2-2.3] であり、ASDAS-CRPにより判断される高疾患活動性（3.5以上）の患者は2例、低疾患活動性あるいは非活動性（2.1未満）の患者が14例だった。脊椎機能および構造の指標であるBASMI（中央値 [IQR]）は1.0 [1.0-2.5]、全般的機能の指標であるBASFI（中央値 [IQR]）は0.8 [0.1-1.8] だった。HLA-B27の保有例と非保有例間で、研究リクルート時の年齢、治療薬、BASDAI、ASDAS-CRP、ASDAS-ESR、BASMI、BASFIの各項目に統計学的な有意差はなかった。現在、高速シーケンス解析により得られたシングルセルライブラリーのシーケンスデータと臨床情報の統合解析を進めている。

近年発展したシングルセル解析は、自己免疫疾患の病態理解が加速させた。これまでに、PsA患者3例の関節液と末梢血を用いたシングルセル解析により、関節内におけるCD8陽性T細胞のclonal expansionが確認され、この集団は組織へのホーミングマーカールなどを高発現することから、関節炎形成に直接的に関与することが示唆されている。しかし、研究のサンプルサイズが小さく、臨床的状況（HLAハプロタイプや疾患活動性、治療反応性など）との統合解析や、PsAの症例グループ間におけ

る免疫学的特徴の差異は検討されていない。今後、本研究を基盤に、日本人の遺伝的バックグラウンドを対象としたデータベースを構築することで、本邦のSpA患者の免疫学的な層別化や疾患責任細胞の同定、バイオマーカー抽出に繋がることが期待される。

A. 研究目的

強直性脊椎炎（AS）や乾癬性関節炎（PsA）に代表される脊椎関節炎（SpA）は、青年期に発症する原因不明の自己免疫疾患である。主に脊椎や仙腸関節といった体軸関節や末梢の関節に炎症を生じ、適切な治療介入の遅れは関節の強直や可動域制限による重度の身体障害を残し得るため、就学や労働など日常生活活動能力の著しい低下をもたらす（Robinson PC et al. Nat Rev Rheumatol. 2020）。かねてより、SpAの発症とHLA-B27の強い関連性が報告されており、一般人口におけるHLA-B27保有率が数%と高い欧米では、AS患者のHLA-B27陽性率が90%を超える（Brown MA et al. Nat Rev Rheumatol. 2020）。一方、本邦の一般人口におけるHLA-B27保有率は約0.3%と低く、AS患者のHLA-B27陽性率は約50%とされる（Kishimoto M et al. J Rheumatol. 2019）。すなわち、本邦のSpA発症には、HLA-B27とは独立した遺伝的要因や免疫学的機序が関与する可能性がある。また、病態の差異は、治療反応性や罹患関節の分布などの個人差とも関連する。本研究は、本邦のSpA患者を対象に、HLA-B27陽性例と陰性例における免疫学的特徴の解明と、プレシジョン・メディシン（精密医療）にむけた基盤構築を目的とする。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「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者QOL向上に資する大規模多施設研究」班と、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班とが共同で実施した。

B. 研究方法

対象は、東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科および大阪大学医学部附属病院整形外科に通院中のAS/nr-SpA患者とした。具体的には、各施設において文書による説明・同意を取得し、東京大学では20例、大阪大学では4例のAS/nr-SpA患者を本研究に組み入れた。各患者から、臨床情報（年齢・性別・推定される発症年齢・並存症・治療薬・HLA血清対応型タイピング・疾患活動性の指標・脊椎機能および構造の指標・全般的機

能の指標・画像所見など）および末梢血30-50 mlを回収した。各施設において、末梢血から密度勾配遠心法により末梢血単核細胞（PBMC）を分離し、東京大学に集約した。その後、single cell RNA sequencing（scRNA-seq）解析を実施するうえで、生細胞率を高く確保することが解析の質に直結するため、PBMCからフローサイトメトリーを用いてamine染色陽性の死細胞を除去することで、安定的に高品質な生細胞（CD45⁺生細胞）を分取した。1症例あたり、 1×10^4 細胞をインプットとして、Chromium system（10X Genomics社）によるシングルセルライブラリーを調整し、一細胞レベルのmRNA発現情報、Cellular Indexing of Transcriptomes and Epitopes by Sequencing（CITE-seq）による細胞表面タンパク発現情報、T細胞レセプター（TCR）およびB細胞レセプター（BCR）情報を同時に回収した。

（倫理面への配慮）

東京大学および大阪大学において、対象患者から文書による説明・同意を取得した。資料および試料は、各施設で匿名化され、対応表が保管された。大阪大学の資料および試料は、匿名化が完了後に東京大学に送付された。本研究の実施にあたっては、東京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

AS/nr-SpA患者の計24例が解析対象となった。

1)対象患者の臨床的背景について

AS/nr-SpA患者の男女比は3:1で、研究リクルート時の年齢（中央値 [IQR]）は男性36 [33-49] 歳、女性59 [36-64] 歳、推定発症年齢（中央値 [IQR]）は男性30 [23-39] 歳、女性43 [22-46] 歳であった。また、HLA-B27 保有者は17例（男性15例、女性2例）、非保有者は7例（男性3例、女性4例）だった。

末梢血の採取時、10例が従来型抗リウマチ薬（csDMARDs）による治療を受けており、その内訳はサラソスルファピリジンが8例、メトトレキサート

が4例だった。また、10例は生物学的製剤を使用しており、全例がTNF- α 阻害剤だった。なお、4例は、これらの免疫調整・抑制療法を受けていなかった。

疾患活動性の指標であるBASDAI（中央値 [IQR]）は2.0 [1.0-3.0]、ASDAS-CRP（中央値 [IQR]）は1.7 [1.2-2.1]、ASDAS-ESR（中央値 [IQR]）は1.8 [1.2-2.3]であり、ASDAS-CRPにより判断される高疾患活動性（3.5以上）の患者は2例、低疾患活動性あるいは非活動性（2.1未満）の患者が14例だった。

脊椎機能および構造の指標であるBASMI（中央値 [IQR]）は1.0 [1.0-2.5]、全般的機能の指標であるBASFI（中央値 [IQR]）は0.8 [0.1-1.8]だった。

HLA-B27の保有例と非保有例間で、研究リクルート時の年齢、治療薬、BASDAI、ASDAS-CRP、ASDAS-ESR、BASMI、BASFIの各項目に統計学的な有意差はなかった。

2)scRNA-seq解析について

現在、高速シーケンス解析により得られたシングルセルライブラリーのシーケンスデータと臨床情報の統合解析を進めている。

D. 考察

近年、次世代シーケンサーを使用した免疫担当細胞の網羅的トランスクリプトーム解析により、自己免疫疾患の病態理解が飛躍的に発展した。一方で、既知の細胞サブセット内の不均一性やサブセット間の可塑性が報告され、細胞集団の平均として観察する旧来の手法（microarray解析やbulk RNA sequencing解析）の限界が明らかとなってきた。

例えば、SpA患者と慢性腰痛を持つ健常人のPBMCの遺伝子発現をmicroarray解析により比較した研究では、TNF- α やIL-17により誘導されるRGS1が健常人と比較しSpAで高発現し、両群に対して高い識別能力を持つことが示された（Gu J et al. Arthritis Rheum. 2009）。一方、同様にSpAと健常人のPBMCの遺伝子発現をmicroarray解析により比較した別の研究では、健常人と比較しSpAにおけるNR4A2、TNFAIP3、CD69の低発現が報告されたが、前述のGu Jらの研究結果は再現されなかった（Duan R et al. Ann Rheum Dis. 2010）。末梢血や組織の遺伝子発現は、サンプル間で非常に不均一な

細胞種の割合によって大きく変動するが、過去の研究の多くは、広範な細胞種を含む全血や未分類のPBMCが使用されており（Gu J et al. Rheumatology. 2002、Wang XB et al. Genes Immun. 2017、Costantino F et al. Front Immunol. 2018）、このことが、異なるコホート間における再現性の乏しさを生む一つの要因であり、細胞種特異的で免疫学的に重要なプロセスの検出を阻んでいると考えられる。

上述の背景から、scRNA-seq解析により得られた一細胞レベルの遺伝子発現情報をもとに新たな細胞分類を行うことで、疾患の病態を多角的に解明する流れが加速している。scRNA-seqを用いることで、未知の細胞種のunbiasedな探索的解析が可能になるのみならず、細胞種分化の軌跡を追うtrajectory解析により、細胞種同士の分化関係も推測できる。

実際に、PsAの関節液と末梢血を用いたscRNA-seq解析において、関節液中では、末梢血中と比較しmemory CD8陽性T細胞の割合が約3倍増加していることが報告された（Frank Penkava et al. Nat Commun. 2020）。しかし、研究のサンプルサイズが小さく（3例）、臨床的状況（HLAハプロタイプや疾患活動性、治療反応性など）との統合解析や、PsAの症例グループ間における免疫学的特徴の差異は検討されていない。また、同研究内では、TCRレパトア解析により、関節内におけるCD8陽性T細胞のclonal expansionが確認され、この集団は組織へのホーミングマーカーなどを高発現することから、関節炎形成に直接的に関与することが示唆されている。一方、健常人においても、末梢血と比較し腱付着部に常在するCD4陽性T細胞およびCD8陽性T細胞はホーミングマーカーを高発現し、同時に免疫制御にかかわるIL-10やTGF- β を発現することで免疫制御性のフェノタイプを示すことが報告されている（Watad A et al. Ann Rheum Dis. 2020）。

実際に、腱付着部におけるCytomegalovirusやinfluenza A virus応答性T細胞のclonal expansionが認められ、これらが局所炎症の制御に寄与する可能性が示唆されている。すなわち、SpAの病態形成を理解するうえでは、一細胞レベルの遺伝子発現情報のみならず、TCRやBCR解析の併用が有用と考えられる。

また、乾癬患者11例の皮膚病変と健常人5例の皮膚に浸潤するCD8陽性T細胞を用いたscRNA-seq解析では、CXCL13を高発現するTc17細胞が、乾癬病

変で特に多いことがわかった (Jared Liu et al. J Allergy Clin Immunol. 2021)。実際に、乾癬患者の血清CXCL13濃度は、皮膚病変の重症度と関連し、anti-IL-23治療により低下することが報告されている。scRNA-seq解析から得られた知見が、疾患責任細胞の同定やバイオマーカー探索に有用である可能性を示唆している。

米国ではGTExコンソーシアムによる大規模データベースが構築され、ゲノム研究による治療標的探索を目的とした「医療促進パートナーシップ (AMP)」により、プレシジョン・メディシン (精密医療) の基盤が着実に整備されている。一方、疾患の病態には人種差があることも明確となる中、日本人の遺伝的バックグラウンドを対象とした研究基盤の整備が喫緊の課題である。

E. 結論

AS/nr-SpAのシングルセル情報と臨床情報を統合解析することにより、HLA-B27保有の有無による免疫フェノタイプの差異や、HLA-B27とは独立したAS/nr-SpAの発症メカニズムの解明に繋がるこ

とが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中

2. 学会発表
発表準備中

(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