

厚生労働科学研究費補助金（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（森ノ宮医療大学 大学院保健医療学研究科）

PAO 分科会委員：

辻 成佳	日本生命病院	リハビリテーション科
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（PAO：pustulotic arthro-osteitis）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 6 つについて研究・検討を行う。

- 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
- F. 掌蹠膿疱症性骨関節炎の指定難病申請

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しており、現在 DATA 収集状況を報告する
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

（RADDAR-J）を用いて掌蹠膿疱症性骨関節炎患者のレジストリ（PAO/SAPHO レジストリ）をすでに開始、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 PAO/SAPHO レジストリ登録プラットフォーム RADDAR-J は 2020 年度に完成して 2022 年 11 月 11 日現在ですべての疾患（掌蹠膿疱症性骨関節炎・SAPHO 症候群・強直性脊椎炎・乾癬

資料 8

性関節炎・X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎・炎症性腸疾患関連脊椎関節炎・分類不能脊椎関節炎)における全体の症例同意件数は569例、登録完了症例数は495例であり、今回目標症例登録数400例を達成した。

今後は2023年3月末までに掌蹠膿疱症性骨関節炎の登録完了症例数の目標は200例(現在144例)を目指す。

PAO/SAPHO レジストリ登録プラットフォーム RADDAR-J (2022年11月11日現在)

疾患別症例登録数 登録完了数(495)

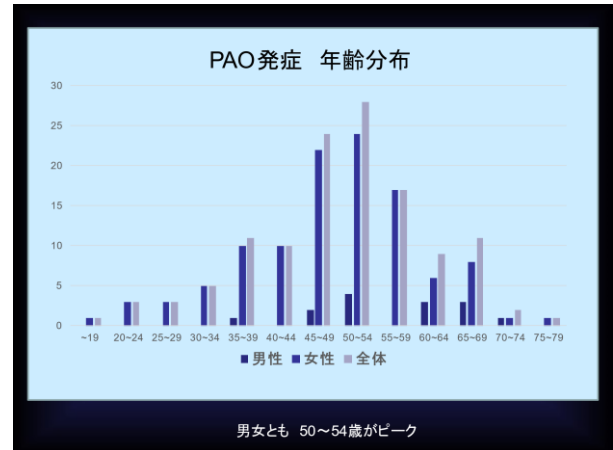
掌蹠膿疱症性骨関節炎	144
SAPHO 症候群	21
強直性脊椎炎	44
乾癬性関節炎	254
X線基準を満たさない	
体軸性脊椎関節炎	2
炎症性腸疾患関連脊椎関節炎	0
分類不能脊椎関節炎	0
病名未登録	30

登録完了の掌蹠膿疱症性骨関節炎144例に関しての中間報告を提示する。

(図1) PAO患者背景-1

PAO患者背景	
登録時年齢	: 57.0 ± 10.9歳
PPP発症年齢	: 44.7 ± 13.5歳
PAO発症年齢	: 49.5 ± 11.6歳
PPPからPAO発症までの期間年数	: 4.3 ± 11.6年
女性比率	: 88.2%
全例	日本人

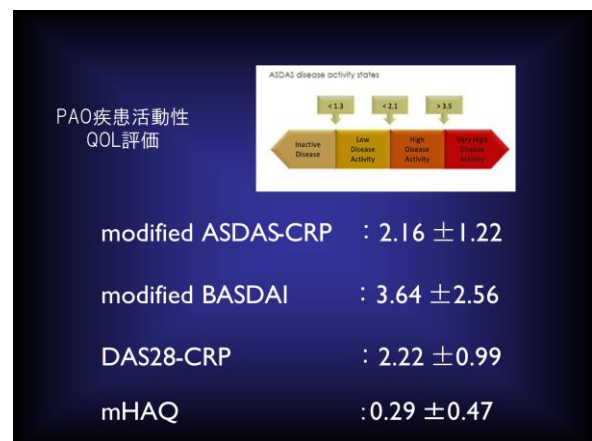
(図2) PAO発症年齢



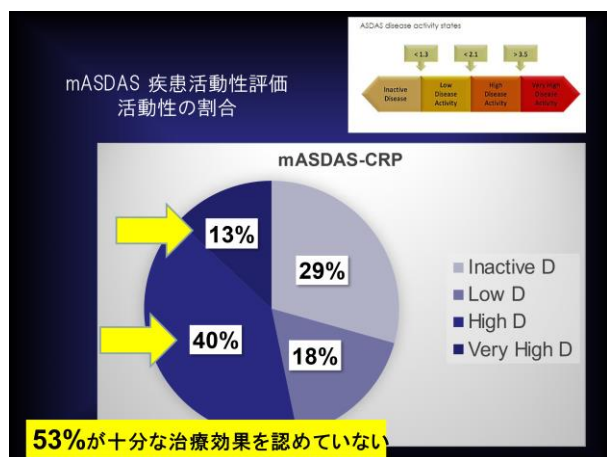
(図3) PAO患者背景-2

PAO患者背景	
BMI	: 22.5 ± 4.0
患者総合VAS(mm)	: 35.7 ± 31.9
患者疼痛VAS (mm)	: 25.1 ± 31.0
医師VAS (mm)	: 36.3 ± 27.3
CRP (mg/dl)	: 0.64 ± 1.48
陽性率 (0.3mg/dl 以上)	33.3% (48/144)
ESR(1h)	: 23.8 ± 20.3

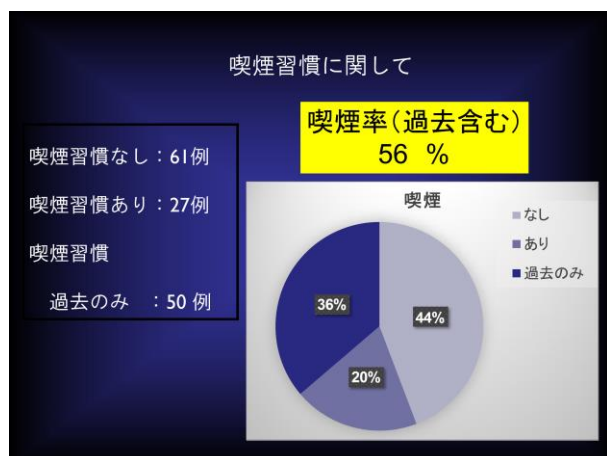
(図4) PAO疾患活動性・QOL評価



(図 5) mASDAS 疾患活動性評価
活動性の割合



(図 6) 喫煙習慣に関して



2023 年度登録は引き続き行い、2023 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 2023 年 9 月の日本脊椎関節炎学会に報告予定である。

全国疫学調査について

2022-2023 年度に掌蹠膿疱症性骨関節炎の全国疫学調査(1次・2次)を当研究班 研究分担者自治医科大学 医学部 中村 好一氏および松原優里氏を中心として予定している。

1 次調査においては 2022 年 3 月までに完了予定であり、2 次調査に関しては 2023 年 4 月までに倫理委員会の承認を得て 2023 年 11 月頃までに結果を解析予定である。

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 (Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Ann Rheum Dis 1981; 40: 547-553) 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。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うえで、2022 年 9 月 “改訂 PAO 診断ガイドス 2022” を “掌蹠膿疱症性骨関節炎診療の手引き 2022” に発表した (図 7-a/b)。今後は、2023 年度に論文を予定している。

改訂 PAO 診断ガイドス 2022

(図 7-a)

改訂PAO診断ガイドス2022

項目 1 を必須として、項目 2 または項目 3 を満たす場合

項目1	現在または過去に皮膚科専門医により掌蹠膿疱症と診断されている
項目2	前胸壁部(胸骨・鎖骨・第1~7肋軟骨・鎖状突起)に非化膿性骨関節炎*1を示す以下の所見を認める 前胸壁部に ①圧痛もしくは腫脹を認める かつ ②画像異常所見(単純X線もしくはMRI)を認める 単純X線: 骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、肋蒂棘、強直 MRI*2: 骨髄浮腫・骨炎、骨構造変化*3
項目3	前胸壁部以外*4の骨・関節・脊椎・仙腸関節に非化膿性骨関節炎を示す以下の所見を認める 圧痛・疼痛部位の画像異常所見(単純X線もしくはMRI)を認める 画像異常所見: 骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、肋蒂棘、強直 MRI*2: 骨髄浮腫・骨炎、骨構造変化*3

*1 鑑別を十分考慮すべき疾患:
骨折(節前性骨折を含む)、変形性関節症、化膿性関節炎・骨髄炎、骨腫瘍・転移性骨腫瘍、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、重症さ瘡、化膿性汗腺炎に伴う骨関節炎、炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎、反応性関節炎、びまん性特発性骨増殖症、関節リウマチなど

(図 7-b)

詳細説明

- * 1 非化膿性骨関節炎 もしくは 無菌性骨炎 (Sterile bone inflammation) :
細菌・真菌・ウイルス感染によらない骨関節炎・骨炎・骨髄炎
- * 2 MRI異常所見とは
(1) “骨髄浮腫・骨炎の存在” ①~③を満たすこと
①STIR像もしくはT2WI脂肪抑制像にて高輝域領域の存在、および骨炎後変化 (Fat infiltration)を含む
②明白かつ典型的解剖学的部位(軟骨下骨)における変化を認める。
しかし関節を越えた硬化 (kissing lesion) は認めなくてもよい
③線形するスライスにおける異常所見の存在
(2) “骨構造変化の存在” ①、②を満たすこと
①T1WI像は、骨構造変化の検出に十分である
②骨構造変化とは、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、肋蒂棘、強直、椎体終板変化を指す
- * 3 “骨構造変化”についてCTを“補助診断”として用いる要件
①単純X線にて、骨構造変化が明らかでない
②MRI像が何らかの理由で不可用な場合
③、④の要件を満たし、CT撮影が診断に有用と主治医が判断し、
CT撮影時の被ばくについて患者さんに十分な説明・同意を得た場合はCTを補助診断に用いることが許容される
CTにおける異常像は、骨硬化、骨肥厚、骨新生、骨びらん、肋蒂棘、強直、椎体終板変化が挙げられる。
- * 4 前胸壁以外の骨関節とは、主に脊椎・頭蓋骨・大関節などを指す。

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8）の案について承認を得た。

2022年11月11日現在の RADDAR-J（PAO/SAPHO レジストリ）への PAO 登録症例 144 例を用いて PAO 重症度判断基準を用いて重症率は 29.9%（43 例/144 例）であった。PAO 重症度判定基準として適切な基準であるかの確認を 2023 年 3 月末日での SAPHO/PAO レジストリのデータと照らし合わせて再考していく予定である。

（図 8）PAO 重症度判断基準

PAO重症度判定基準

重症度判定に際しては、6か月以上治療を行った上で以下の判断を行うこと。

前提条件

薬物治療が無効の脊椎・関節部に骨強直所見もしくは変形や破壊を伴う関節の存在

前提条件を満たし、1～3のいずれかを満たす場合を重症と判定する

1. HAQ > 1.5
2. ASDAS ≥ 2.1
3. BASDAI ≥ 4 かつ 血清CRP値 > 1.5mg/dL

（ASDAS 質問1 BASDAI 質問2 には前胸壁・股関節（front axial）の症状を含む）

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、2022年9月5日に発刊した。本書は、整形外科、リウマチ内科、皮膚科、耳鼻咽喉科、放射線科、歯科口腔外科、小児科、患者会と多くの診療科・部門の協力にて作成した。

（出版社 株式会社文光堂）。



目次

I. 定義

1. わが国における掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）の歴史・概念
2. PAO の定義と診断
3. 改訂掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）診断ガイドダンス 2022
4. 掌蹠膿疱症（PPP）の定義と診断

II. 疫学

1. PPP と PAO の疫学
2. 遺伝子と HLA

III. 臨床症状

1. 骨・関節症状
2. 皮膚・爪症状
3. PAO の症例提示
4. 小児の PAO, PPP

IV. 臨床検査

1. 血液・生化学検査
2. 単純 X 線検査
3. MRI 検査

V. 診断と鑑別疾患

1. PAO の診断手順
2. 歯科・耳鼻咽喉科への紹介方法

VI. 臨床評価の指標

1. PAO の評価指標
2. PPP の評価指標

VII. PAO と PPP に併存する疾患

1. PAO と PPP に併存する疾患

VIII. 病因

1. 病因総論
2. 病巣感染

IX. 病態

1. 病態総論
2. 病態生理

X. 病理像

1. PAO—骨・関節病変
2. PPP—皮膚病変
3. 歯科領域病変
4. 扁桃病変

XI. 治療

1. 治療目標と治療方針・患者教育・リハビリテーション
2. 治療薬の選択と各薬剤の位置づけ
3. 外科的手術療法
4. 薬物治療における注意点

XII. 患者会

1. 患者の立場から
2. 医師の立場から

- 編集：日本脊椎関節炎学会
- 編集 厚生労働科学研究費補助金（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

-
- B5 判・212 頁・2 色刷(一部 4 色刷)
 - ISBN 978-4-8306-3479-6
 - 2022 年 9 月 5 日発行
-

F. 掌蹠膿疱症性骨関節炎の指定難病申請

- ① 2023 年度の全国疫学調査（1 次・2 次）を予定しており、本邦での推定患者数を明らかにする
- ② 改訂 PAO 診断レジストリ 2022 を用いて診断した PAO 症例を RADDAR-J システムに PAO 症例登録を 200 例の登録を行い、そのデータを解析する
- ③ PAO 重症度判定基準を 2023 年 4 月以降に RADDAR-J 登録の PAO 症例に対して適応し重症度率を検討し、重症度判定基準の再検討を行い、適切な重症度判定基準を完成する
- ④ ①～③を検討して指定難病申請に適切かどうかの判断を行った上で 2024 年度に申請を検討する。

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