

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

令和4年度総括研究報告書

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・教授

研究要旨

**体軸性脊椎関節炎**に関して、R5年に第2回体軸性脊椎関節炎全国疫学調査を実施するにあたりその方法、アンケート内容について第1回実施時の経験を踏まえ議論した。自治医科大学中央一括審査で IRB 承認を得た。全国から収集した 124 例の仙腸関節 MRI を独立して構成された読影委員会ですべて読影した。その結果 25%の症例で仙腸関節 MRI 撮像が適切に施行されていない実態が明らかとなった。仙腸関節 MRI 撮像に関して撮像条件の標準化が必須と考え、読影委員会で提言した。2020 年に初めての脊椎関節炎診療の手引きをまとめたが、その浸透度を確認するため日本整形外科学会、日本リウマチ学会の協力のもと学会員に対してアンケート調査を実施した。本邦の体軸性脊椎関節炎患者では HLA B-27 保有率が低く診断に有用なバイオマーカー検索を AMED 研究と連携して実施した。HLA B-27 保有、非保有患者の末梢血単核細胞 (PBMC) を用いたシングルセル解析による細胞表面タンパク発現情報、T細胞レセプターおよび B細胞レセプター情報の解析を行った。脊柱靭帯骨化症に関する調査研究班 (山崎班) と合同で強直性脊椎炎とびまん性特発性骨増殖症の画像所見を AI で鑑別する研究を行うためプロトコルの打ち合わせを行い、現在画像収集中である。**乾癬性関節炎**に関しては患者の重症度を正しく評価・判定するために必要な臨床評価項目を設定した。脊椎関節炎領域における用語統一に関して昨年度に引き続き『脊椎関節炎診療の手引き2020』欧州リウマチ学会の8つの Recommendations などから抽出された400を超える脊椎関節炎診療に必要な用語の中から260語程度の和訳と40語程度の定義を検討した。**炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎**に関しては、近年本邦での IBD 患者数が増加傾向にあることを鑑み、相当数の患者が潜在的に IBD に合併する SpA を罹患していることが想定される。本邦での IBD に合併する SpA の実態を明らかにする目的で今年度は難病プラットフォームデータベースで IBD 関連 SpA に関する情報を収集、特に解析に足る情報収集が可能のように再構築した。難治性疾患政策研究事業における難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (久松班) と協力し、全国調査で有病率、有病率を検討するため分科会を開催し、乾癬ですでに確立されているスクリーニングのための簡便な問診票を改変したもの (PEST) を用いることが提案された承認された。**掌蹠膿疱症性骨関節炎**に関しては今年度診療の手引き 2022 をまとめた。R5に予定している初めての全国疫学調査に向けて疫学専門家を踏まえ対象診療科、施設、アンケート内容について班会議で議論し、決定した。IRB 承認も取得した。R4年9月にハイブリッド形式で強直性脊椎炎・掌蹠膿疱症性骨関節炎公開市民講座を患者会の協力の元開催した。100名を超える参加者があり参加者からの質問も多数あり活発な市民公開講座となった。

研究分担者：中村 好一(自治医科大学 医学部 教授)

渥美 達也(北海道大学 北海道大学病院 病院長)

高窪 祐弥(山形大学 医学部 准教授)

亀田 秀人(東邦大学 医学部 教授)

田村 直人(順天堂大学 大学院医学研究科 教授)  
岸本 暢将(杏林大学 医学部 准教授)  
松野 博明(聖路加国際大学 聖路加国際病院 診療教育アドバイザー)  
西本 憲弘(東京医科大学 医学部 兼任教授)  
門野 夕峰(埼玉医科大学 医学部 教授)  
森田 明理(名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授)  
岡本 奈美(大阪医科薬科大学 医学部 非常勤講師)  
山村 昌弘(岡山済生会総合病院 内科 リウマチ・膠原病センター長)  
中島 康晴(九州大学 大学院医学研究院 教授)  
川上 純 (長崎大学 大学院医歯薬総合研究科 教授)  
金子 祐子 (慶應義塾大学 医学部 教授)  
大久保 ゆかり(東京医科大学 医学部 教授)  
藤尾 圭志(東京大学 医学部附属病院 教授)  
森 雅亮(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授)  
中島 亜矢子(三重大学 医学部附属病院 教授)  
辻 成佳(日本生命済生会日本生命病院 リハビリテーション科 部長)  
藤本 学(大阪大学 大学院医学系研究科 教授)  
松井 聖(兵庫医科大学 医学部 臨床教授)  
谷口 義典(高知大学 教育研究部 学内講師)  
土橋 浩章(香川大学 医学部 准教授)  
小田 良(京都府立医科大学 大学院医学研究科 講師)  
玉城 雅史(大阪大学 大学院医学系研究科 講師)  
野崎 太希(聖路加国際大学 聖路加国際病院放射線科 副医長)

## 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

体軸性脊椎関節炎に関して第 2 回全国疫学調査実施に向け、その方法、アンケート内容について第 1 回実施時の経験を踏まえ議論した。(冨田、中村、松原)。

脊椎関節炎診療の手引き 2020 の実臨床での浸透度を評価するため日本リウマチ学会および日本整形外科学会の会員を対象にアンケート調査を実施した(田村、多田、冨田)。体軸性脊椎関節炎 MRI 画像 124 例の所見を中央読影した(冨田、門野、辻、野崎、多田)。本邦での体軸性脊椎関節炎バイオマーカー検索を実施した(藤尾、冨田)。

乾癬性関節炎に関しては患者の重症度を正しく評価・判定するために必要な臨床評価項目を設定した(亀田、森田、岸本、辻、藤本、宮川、川上)。

脊椎関節炎領域における用語統一について

脊椎関節炎領域における用語統一に関して昨年度に引き続き『脊椎関節炎診療の手引き 2020』欧州リウマチ学会の 8 つの Recommendations などから抽出された 400 を超える脊椎関節炎診療に必要な用語の中から 260 語程度の和訳と 40 語程度の定義を検討した。(中島(亜)、中島(康)、大久保、大友、辻、山村、野田)。

炎症性腸疾患に合併する SpA の実態を明らかにする目的で今年度は難病プラットフォームデータベースで IBD 関連 SpA に関する情報を収集、特に解析に足る情報収集が可能なように再構築した(金子、秋山、辻、山村、亀田、門野、冨田)。

掌蹠膿疱症性骨関節炎に関して R5 に予定している初めての全国疫学調査に向けて疫学専門家を踏まえ対象診療科、施設、アンケート内容について議論した(大久保、辻、岸本、小林、谷口、石原、津田、田村、冨田)。

## C 研究結果

1) 体軸性脊椎関節炎患者を診療している可能性の高い施設を対象に含めるため日本リウマチ学会教育認定施設はすべて含まれるようにした。自治医科大学中央一括審査で IRB 承認を得た。HLA B-27 保有率が極端に低い本邦では仙腸関節画像所見が体軸性脊椎関節炎診断に重要である。全国から収集した 124 例の仙腸関節 MRI を独立して構成された読影委員会ですべて読影した。その結果 25%の症例で仙腸関節 MRI 撮像が適切に施行されていない実態が明らかとなった。撮像条件の不備と不適切な撮像方向が原因であった。今回検討したのは、体軸性脊椎関節炎診療を積極的に行っている施設ばかりであったが、仙腸関

節 MRI 撮像に関して撮像条件の標準化が必須と考え、読影委員会で提言した。

本研究班では 2020 年に初めての脊椎関節炎診療の手引きをまとめたが、その浸透度を確認するため日本整形外科学会、日本リウマチ学会の協力のもと学会員に対してアンケート調査を実施した。593 名から回答を得ることができ、診療の手引きの浸透率は 40%であり、診療の手引きを知っている先生は体軸性脊椎関節炎診療に必要な知識も備わっている結果であった。より診療の手引きが浸透するよう啓蒙活動の継続的な必要が示された。より診療の手引きが浸透するよう啓蒙活動の継続的な必要が示された。本邦の体軸性脊椎関節炎患者では HLA B-27 保有率が低く診断に有用なバイオマーカー検索を AMED 研究と連携して実施した。HLA B-27 保有、非保有患者の末梢血単核細胞 (PBMC) を用いたシングルセル解析による細胞表面タンパク発現情報、T細胞レセプターおよび B細胞レセプター情報の解析を行った。B27 陽性例では MAIT 細胞のクローナルな増殖が見られた一方、B27 陰性例では Cytotoxic CD4+T細胞のクローナルな増殖が見られるという差異が認められ、B-27 陽性例と陰性例では病態が異なる可能性が示唆された。さらに今年度は脊柱靱帯骨化症に関する調査研究班(山崎班)と合同で強直性脊椎炎とびまん性特発性骨増殖症の画像所見を AI で鑑別する研究を行うためプロトコルの打ち合わせを行い、現在画像収集中である。

2) 乾癬性関節炎に関しては乾癬性関節炎に関しては患者の重症度を正しく評価・判定するために必要な臨床評価項目を設定した。圧痛関節数、腫脹関節数、皮膚病

変、疼痛、患者全般評価、health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、付着部炎数に血清 CRP 値と関節の構造的変化を加えた 9 項目を PsA の重症度評価に含める臨床評価項目として決定した。来年度難病プラットフォーム疾患レジストリを用いた解析で検証する予定である。

### 3) 脊椎関節炎領域用語統一

今年度は、①日本脊椎関節炎学会ホームページに重要な用語を抽出して用語集を掲載すること、②解説が必要な、定義を明らかにすべき用語について、同ホームページに掲載可能な解説集を作成すること、③同ホームページに掲載されている国際脊椎関節炎評価会 (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) のスライド集の和訳を本研究班で確定したものに統一し整備することを実施した。

4) 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎に関しては、近年本邦での IBD 患者数が増加傾向にあることを鑑み、相当数の患者が潜在的に IBD に合併する SpA を罹患していることが想定される。本邦での IBD に合併する SpA の実態を明らかにする目的で今年度は難病プラットフォームデータベースで IBD 関連 SpA に関する情報を収集、特に解析に足る情報収集が可能なように再構築した。もう一つは、難治性疾患政策研究事業における難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(久松班)と協力し、全国調査で有症状率、有病率を検討するため分科会を開催し、乾癬ですでに確立されているスクリーニングのための簡便な問診票を改変したもの (PEST) を用いることが提案された承認された。

5) 掌蹠膿疱症性骨関節炎 今年度診療の

手引き 2022 をまとめた。新診断基準、重症度分類などの提言を行った。難病プラットフォームを利用した疾患レジストリは 144 例の患者データを登録し、来年度以降上記提言の妥当性を評価する準備を進めた。また R5 に予定している初めての全国疫学調査に向けて疫学専門家を踏まえ対象診療科、施設、アンケート内容について班会議で議論し、決定した。IRB 承認も取得した。

#### 6) 市民公開講座

R4 年 9 月にハイブリッド形式で強直性脊椎炎・掌蹠膿疱症性骨関節炎公開市民講座を患者会の協力の元開催した。100 名を超える参加者があり参加者からの質問も多数あり活発な市民公開講座となった。

#### D 考察

診療の手引きの普及率はまだまだ 50%を超える状況ではなかったが、一方で診療の手引きを知っている実地医においては骨関節炎を診療するのに必要な知識は十分備わっていることも示され引き続き教育・啓蒙活動の重要性がしめされた。本邦の体軸性脊椎関節炎では HLA B-27 保有、非保有で病態が異なる可能性が示唆された。仙腸関節 MRI について基本的な撮条件から啓蒙・教育する必要性が示された。臨床医が仙腸関節の 3 次元的構造を理解していないことが一因と考えられた。

本領域は横断的複数の診療科が関与する領域で用語についてもそれぞれの診療科で一部異なる実態が示された。今後関連学会との連携で統一していくべき課題と考えられる。

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。当研究班で扱う疾患に関してすべて登録可能な体制になり、今後疾患レジストリを利用し、本邦における骨関節炎の実態解明が進むものと期待される。掌蹠膿疱症性骨関節炎について初めての全国疫学調査の準備が整い本邦での患者数の特定などが期待される。

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骨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骨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骨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骨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. 掌蹠膿疱症性骨関節炎診療の手引き 2022. 文光堂. 2022/9
- 2) 富田哲也. 体軸性骨関節炎. 今日の治療指針 2023. 870-871. 医学書院. 2023/1

2.論文

- 1) Kishimoto M, Taniguchi Y, Tsuji S, Ishihara Y, Deshpande GA, Maeda K, Okada M, Komagata Y, Kobayashi S, Okubo Y, **Tomita T**, Kaname S. SAPHO syndrome and pustulotic arthro-osteitis. *Mod Rheumatol*. 2022 Jul 1;32(4):665-674.
- 2) Kameda H, Kishimoto M, Kobayashi S, **Tomita T**, Morita A, Yamamura M. Axial spondylitis in Japan. *Curr Rheumatol Rep*. 2022 May;24(5):149-155
- 3) Furer V, Kishimoto M, **Tomita T**, Elkayam O, Helliwell PS. Pro and contra: is synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) a spondyloarthritis variant? *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Jul 1;34(4):209-217.
- 4) 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*. 2022 Aug 20;32(5):960-967
- 5) Braun J, Kiltz U, Deodhar A, **Tomita T**, Dougados M, Bolce R, Sandoval D, Lin CY, Walsh J. Efficacy and safety of ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis: 2-year results from COAST. *RMD Open*. 2022 Jul;8(2):e002165

- 6) Ono K, Kishimoto M, Deshpande GA, Fukui S, Kawaai S, Sawada H, Matsuura M, Rodriguez VR, Proft F, Tada K, Tamura N, Taniguchi Y, Hirata A, Kameda H, Tsuji S, Kaneko Y, Dobashi H, Okano T, Haji Y, Morita A, Okada M, Komagata Y, Medina CL, Molto A, Dougados M, Hisamatsu T, **Tomita T**, Kaname S. Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis and inflammatory bowel disease versus inflammatory bowel disease-related arthritis. *Rheumatol Int*. 2022 Oct;42(10):1751-1766
- 7) 富田哲也. 体軸性脊椎関節炎、今日の治療指針 2023, 医学書院, 870-871, 2023年1月
- 8) 富田哲也. 乾癬性関節炎、今日の治療指針 2023, 医学書院, 872-873, 2023年1月
- 9) 富田哲也, 辻成佳. 脊椎関節炎の分子標的薬. *日本医師会雑誌*. 151(12):2114-216. 2023/3

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