

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

炎症性腸疾患に関連する脊椎関節炎の研究

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：

金子 祐子（慶應義塾大学 医学部）

門野 夕峰（埼玉医科大学 医学部）

亀田 秀人（東邦大学 医学部）

山村 昌弘（岡山済生会総合病院 内科）

研究協力者：

秋山 光浩（慶應義塾大学 医学部）

研究要旨：

脊椎関節炎(Spondyloarthritis: SpA)は強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）に合併する脊椎関節炎等を含む。強直性脊椎炎と乾癬性関節炎はその臨床的特徴や治療実態、患者予後に関する報告が見受けられるものの、IBDに合併するSpAに関しては本邦からの報告はほとんどなく、その実態は不明である。

IBDにはクローン病と潰瘍性大腸炎があり、共に下痢や血便を主症状とする疾患である。これらの疾患で5～20%程度の患者でSpAを合併すると推定されている。海外の研究報告によると、末梢性関節炎は少数関節炎（5関節未満）の場合と多発関節炎の場合とがあり、少数関節炎は膝や足関節に起こりやすく、多発関節炎はそれらに加えて手指関節を含めた上肢の関節に起こりやすいとある。また、体軸性関節炎は仙腸関節炎が代表的であるが大半がレントゲン診断基準を満たさない脊椎関節炎の範疇に入ることが報告されている。クローン病と潰瘍性大腸炎自体の活動性とSpA疾患活動性との関連に関しては、少数関節炎は相関することが多い一方、多発関節炎や体軸性関節炎は関連がないとされる。以上は全て、海外からの研究報告であり、日本人患者での実態に関しては不明であること、IBDに合併するSpA患者のQOLや予後に関しても明らかとなっていない。近年、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。そのため、大規模多施設研究により本邦でのIBDに合併するSpAの実態を明らかにする必要がある。

これらの課題を解決するため、我々は大きく二つのアプローチ法を検討した。一つ目は、既存の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症例集積することである。2023年5月にデータベースの構築が完了し、症例の登録を開始した。二つ目は、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組織と協力し、全国調査で有症状率、有病率を検討することである。ここでは、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（PEST）をIBD関連SpAに適するよう改変した問診票を作成した。今後は上記検討を引き続き継続するとともに、データの蓄積と解析を進める。

A. 研究目的

脊椎関節炎(Spondyloarthritis: SpA)の一つ
に炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease:

IBD）に合併する SpA があるが、本邦からの
研究報告に乏しく、その臨床的特徴、治療、患

者 QOL、予後などの実態は不明である。IBD にはクローン病と潰瘍性大腸炎があり、5～20%程度の患者で SpA を合併するとされる。近年、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。今回、本邦での IBD に合併する SpA の実態を明らかにするため 2 つの大規模多施設研究により本邦での IBD-SpA の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1) 難病プラットフォーム事業

IBD関連SpAの既報の情報をサーチし、日本で不足した情報の抽出を検討した。SPARK LR-Jとしてシステムを構築し、2023年5月からデータの蓄積と解析を開始した。

2) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究組織との協力による全国疫学調査

全国調査で有症状率、有病率に関するデータを取得するにあたりその具体的な方法を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたっては、中央一括審査として京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) 難病プラットフォーム事業

IBD 関連の既報の情報をサーチした結果、海外の研究報告から、末梢性関節炎は少数関節炎 (5 関節未満) の場合と多発関節炎の場合とがあり、少数関節炎は膝や足関節に起こりやすく、多発関節炎はそれらに加えて手指関節を含めた上肢の関節に起こりやすいとあった。クローン病と潰瘍性大腸炎自体の活動性

と関節炎との関連に関しては、少数関節炎は相関することが多い一方、多発関節炎では関連がないと報告されていた。また、体軸性関節炎は仙腸関節炎が代表的であるが、半数以上がレントゲン診断基準を満たさない脊椎関節炎に該当する疾患群である可能性が挙げられた。また、IBD に合併する SpA はそれ以外の SpA と比較して診断が遅延している可能性が報告されていた。以上は全て海外でのデータに基づいており、本邦における IBD に合併する SpA の実態は報告がほとんどなく、不明であった。具体的には下記項目の調査が急務であるとわかった。

- ・ SpA における IBD 関連 SpA の頻度
- ・ 日本人 IBD における SpA の頻度
- ・ 日本人 IBD 関連 SpA における診断の遅延の有無
- ・ IBD 関連 SpA の臨床的特徴
- ・ IBD 関連 SpA の疾患活動性や患者 QOL との関連
- ・ 腸管病変の活動性と IBD 関連 SpA との関連は
- ・ IBD 関連 SpA の治療

上記の調査項目に関してデータを集積するためプラットフォーム (SPARKLE-J) の構築が 2023 年 5 月に完成した。

以降、IBD-SpA のデータ集積を継続しており 2023 年 11 月 10 日時点で 7 例が登録された。中間解析結果から、IBD 発症年齢は平均で 38 歳、IBD-SpA 発症年齢は平均で 57 歳であることが分かった。このことから IBD-SpA は IBD 発症から 15 年以上も遅発性に合併しうる特徴があることを新規に見出した。また、IBD-SpA における IBD 自体の活動性に関しては寛解に至っていない症例は 1 例のみであり、腸病変の活動性とは独立して IBD-SpA を合併しうることを示唆された。

2) IBD 患者を対象に簡便なスクリーニング方法として、乾癬ですでに確立されている問診票 (PEST 等) を改変したものによりスクリーニングすることが案としてあがった。

D. 考察

1) 難病プラットフォーム事業

今後、登録症例数を増やしてデータの確信度を高めていく。

2) 難治性炎症性腸管障害に関する調査

研究組織との協力による全国疫学調査

今後、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究組織と協同して、改変 PEST の妥当性に関してさらに検証する方針で、現在共同で前向き臨床研究を検討中である妥当性確立後に、実臨床調査に関して検討する予定である。

E. 結論

今回 IBD 関連 SpA に関して本邦での実態が不明であることが分かり、その解決策として大きくわけて二つの方法を考案した。一つ目は、既存の難病プラットフォームデータベースに IBD 関連 SpA に関する本邦で不足した情報を追加しデータを収集していくことである。2023 年 5 月に IBD-SpA に関する調査項目のデータベースへの追加が完了し、患者登録も進捗している。今後登録症例数を増やしてデータ解析を進めていく。

二つ目は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究組織と協力して全国調査によって大規模に有症状率、有病率を検討する上で、簡便な問診票を確立し、スクリーニングを確立することである。

今後は上記検討を引き続き継続するとともに、データの蓄積と解析を行うことで IBD 関連 SpA の本邦での実態が明らかとなることが期待される。

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