

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09906

研究課題名(和文) 脊椎関節炎患者の臨床学的・免疫学的特徴解明

研究課題名(英文) Clinical and immunological characteristics of patients with spondyloarthritis

研究代表者

金子 祐子 (KANEKO, Yuko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：60317112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患および尋常性乾癬患者275名を対象にした質問票で、炎症性腰背部痛は33.7%で疑われ、5名が体軸型脊椎関節炎と診断されたことから、隠れ体軸型脊椎関節炎の有病率は1.8%、疑い例は18.0%程度存在する可能性が示された。体軸型脊椎関節炎患者は、背部痛による夜間覚醒頻度が有意に高く(80%対14%)、スクリーニングとして有用と考えられた。HLA-A, B, DRの網羅的な検索では、HLA-B27陽性率は2.8%で、世界的脊椎関節炎患者陽性率50-70%より極めて低かったが、HLA-B46が27.8%と有意に高く、新たな日本人脊椎関節炎患者のマーカーとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊椎関節炎は、全身性の腱附着部炎と二次性関節滑膜炎を特徴とする自己炎症性疾患で、全身性多臓器障害をきたす。疾患感受性遺伝子としてHLA-B27が全世界的に知られているが、日本人では保有率が低く診断が困難であった。近年、炎症性サイトカインを標的とする生物学的製剤で有効かつ安全に治療可能となったことから、早期診断早期治療の重要性が増している。本研究で、隠れ脊椎関節炎患者が2%弱、疑いは20%弱存在することを示し、鑑別診断として上位に位置つけた意義は大きい。また、早期診断に対し、世界的に有用とされるHLA-B27は日本人では検出されにくい、HLA-B46がマーカーとなりうることを示し有意義である。

研究成果の概要(英文)：We collected questionnaires from 275 patients with inflammatory bowel syndrome or with psoriasis. Inflammatory back pain, which is a characteristic symptom for axial SpA, were reported in 33.7%, and 5 patients were newly diagnosed with SpA suggesting that there can be patients with undiagnosed SpA in 1.8% and those with suspected SpA in 18.0%. A questionnaire to ask the presence of awakening at midnight could efficiently discriminate patients with newly diagnosed SpA and those without. Comprehensive measurement of HLA-A, -B, and -DR serotypes, the positivity of HLA-B27 was 2.8%, which was quite low compared to 50-90% in Western countries. Alternatively, HLA-B46 was detected significantly more frequently in the patients with Japanese SpA than in the general population (27.8% vs. 9.3%;  $p = 0.0013$ ), suggesting HLA-B46 was a unique HLA serotype in Japanese patients with SpA.

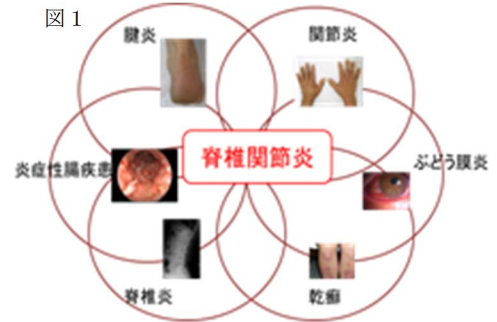
研究分野：リウマチ・膠原病

キーワード：脊椎関節炎 HLA

## 1. 研究開始当初の背景

脊椎関節炎は、持続性破壊性の体軸関節炎および末梢関節炎に加え、乾癬、炎症性腸疾患、虹彩炎など全身性多臓器障害をきたす疾患である(図1)。本疾患は人種差が大きいことが特徴で、有病率は世界的には1%前後だが、日本人では0.01%未満と考えられてきた。理由として、有色人種では乾癬の有病率が低いことや疾患関連遺伝子である HLA-B27 保有率が低いことが挙げられてきたが、近年日本人有病率は従来考えられていたよりも高い可能性が指摘され始めた。しかし、実際の有病率や日本人における HLA 偏向性、疾患特徴などは報告が乏しい。また、体軸型脊椎関節炎の診断遅延も問題視されている。欧米では、早期診断基準作成と啓蒙活動により、症状発現から診断までの期間が平均10年から2年程度まで短縮されたことが近年相次いで報告されているが(Sorensen I, et al. Ann Rheum Dis. 2015)、日本人では診断までの期間自体が明らかでなく、正確な診断率もわかっていない。さらに、日本人における脊椎関節炎の臨床免疫学的特徴などは報告がない。

脊椎関節炎の治療は、抗サイトカイン薬など病態に関連する分子を標的とする生物学的製剤など着実に進歩し、またこれら薬剤による早期治療で脊椎硬化や関節破壊進行が抑制できることが明らかになっている。脊椎関節炎の、欧米での研究進歩に比して日本人では依然として不明点が多く、診断遅延は深刻であり、日本人における早期診断早期治療に向けた診断効率上昇と臨床的・免疫学的特徴解明は急務である。



## 2. 研究の目的

- (1) 本研究では、脊椎関節炎を疑う症状である炎症性背部痛と末梢関節痛を簡便かつ高感度にスクリーニングする質問票および検査を組み合わせたアルゴリズムを確立し、日本人における「隠れ脊椎関節炎」患者の同定と診断効率向上を行う。
- (2) 脊椎関節炎と診断された患者あるいは診断確定できないが強く疑われる患者を対象に、診断治療に有用なバイオマーカーを探索する。

## 3. 研究の方法

- (1) 申請者の病院に皮膚乾癬、炎症性腸疾患で通院中の患者を対象として、Berlin 基準、ASAS expert 基準、NY 基準を網羅する炎症性背部痛と、末梢関節痛を抽出する質問票調査を実施する。回答から、脊椎関節炎を有する可能性のある患者を抽出後、分類基準に沿って確定診断を図る。確定診断できた患者や確定しないが強く疑われる患者と、可能性が低い患者に分類し、「隠れ脊椎関節炎」の有病率を計算し、また質問票項目における有用な質問事項を抽出する。
- (2) 確定診断された患者を対象として HLA 検査を行い、日本人脊椎関節炎患者における HLA-B27 保有率と日本人の疾患関連 HLA を同定する。

## 4. 研究成果

(1) 隠れ脊椎関節炎有病率同定を行った。当院消化器内科および皮膚科に通院中の炎症性腸疾患および尋常性乾癬患者を対象として、末梢関節痛と炎症性腰背部痛に関する質問票回答を解析した。脊椎関節炎と診断または疑われている患者を除外後、275名(炎症性腸疾患161名、乾癬114名)から質問票を収集した。炎症性腰背部痛は106名(33.7%)で疑われ、そのうち50(47%)はBerlin基準、ASAS expert基準、NY基準で定義された炎症性背部痛を3ヶ月以上自覚していた。その中で5名はリウマチ・膠原病内科で体軸型脊椎関節炎の新規診断となった。炎症性腸疾患と乾癬患者を母集団とした場合、隠れ体軸型脊椎関節炎の有病率は1.8%、疑い例は18.0%程度存在する可能性が示された。

(2) 炎症性背部痛陽性患者86名で、体軸型脊椎関節炎と診断された患者とされなかった患者に層別化して、質問票の陽性項目を詳細に比較した。体軸型脊椎関節炎と診断された患者では、されなかった患者に比して、背部痛による夜間覚醒の頻度が有意に高く(80.0% vs 14.0%,  $P < 0.01$ )、スクリーニングとして有用性が高い簡便な質問項目と考えられた。

(3) 275名のうち、末梢型脊椎関節炎は、尋常性乾癬患者と炎症性腸疾患患者94名において、確定または強い疑いとなり、炎症性腸疾患と乾癬患者を母集団とした場合、疑いを含む末梢型脊椎関節炎の有病率は34.2%となり、従来考えられてきた有病率より高く、欧米と同程度の可能性が示唆された。しかし、末梢関節痛は多くの患者に認めるものの、関節炎または末梢型脊椎関節炎に特徴的な関節痛を呈する患者は少数で、身体所見で病的な関節所見を同定することの困難さが認められた。

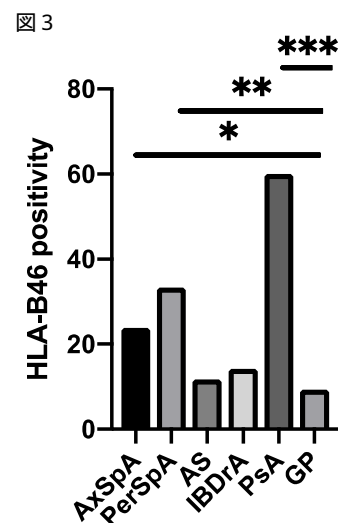
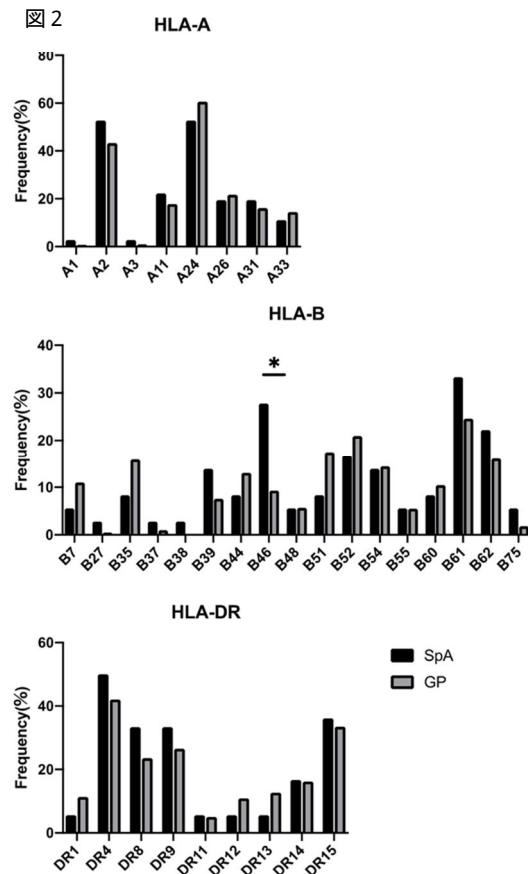
(4) 末梢型関節炎に関する質問票項目の詳細検討では、末梢型脊椎関節炎確定または強く疑われる患者では、疑いの低い患者と比較して、腱附着部炎・腱炎の既往歴および虹彩毛様体炎の既往歴が有意に高く(腱附着部炎・腱炎、13.6% vs 0.0%、 $P = 0.01$ ; 虹彩毛様体炎、9.1% vs 0.0%、 $P = 0.05$ )、末梢型脊椎関節炎疑い患者を同定または専門科へ紹介する際の、簡便なスクリーニング項目と考えられた。

(5) 脊椎関節炎と診断された36名を対象として、HLA-A、HLA-B、HLA-DRを網羅的に検索した。臨床診断は強直性脊椎炎47.2%、炎症性腸疾患19.4%、乾癬性関節炎27.8%であった。日本人脊椎関節炎におけるHLA-B27陽性率は2.8%で(図2)一般日本人口18604名のデータベースにおける0.5%よりも有意に高かった。しかし、世界的な脊椎関節炎患者におけるHLA-B27陽性率は50-70%と報告されており、直接比較は難しいもののきわめて低く、HLA-B27による診断は感度が低いことが予想された。

(6) 日本人HLA-B27陽性患者の体軸型脊椎関節炎では、診断時にNY基準でX線上Grade4へ進行している割合が有意に高く、日本人においても欧米と同様、HLA-B27は予後不良因子と考えられた。

(7) 日本人脊椎関節炎患者36名で、一般日本人口18604名データベースと比較すると、HLA-B46保有率が有意に高かった(27.8% vs 9.3%、 $P = 0.04$ 、図2)。またHLA-B46陽性者は有意に乾癬性関節炎患者で陽性率が高く(図3)既報ではHLA-B46はHLA-Cw1と同時に保有すると、乾癬の疾患感受性遺伝子として知られるPSORS1と同様のシーケンスを持つことが示されており、新たな日本人脊椎関節炎患者のバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

(8) HLA-B46陽性患者と陰性患者では、年齢(52.0歳 vs 48.8歳、 $P = 0.93$ )、女性比率(50.0% vs 61.5%、 $P = 0.70$ )、診断時CRP値(2.3 mg/dL vs 2.0 mg/dL、 $P = 0.46$ )と臨床的な有意差はなく、臨床特徴よりも診断バイオマーカーとして有用と考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----