

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
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（H29-難治等(難)-一般-057）
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

研究協力者：

松原 優里（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）
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）
高木 理彰（山形大学医学部整形外科学講）
杉本 英治（自治医科大学医学部放射線医学講座）
亀田 秀人（東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野）
竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病学）
田村 直人（順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科）
小林 茂人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院内科）
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）
中島 利博（東京医科大学医学部運動器科学研究部門）
松野 博明（東京医科大学医学総合研究所）
西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所 難病分子制御学部門）
門野 夕峰（埼玉医科大学整形外科）
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）
岡本 奈美（大阪医科大学小児科学）
松井 聖（兵庫医科大学内科学リウマチ・膠原病科）
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整形外科）
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）
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）

研究代表者：

中村 好一（自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門）

研究要旨：全国疫学調査マニュアルに従い強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者数と、臨床的な特徴を調査する。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「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」と共同で実施する。

一次調査では、「2017年の1年間（2017年1月1日～2017年12月31日）の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）で疑い例を含む」を対象とし、AS及びnr-SpAの患者数を調査した。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、全国病院データをもとに、病床数により層化した。整形外科1108施設、リウマチ科289施設、小児科824施設を対象とし、全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456)で調査を行った。2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった。2018年10月から二次調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。今後は二次調査を解析予定である。

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、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。

平成27年7月にASは難病に指定され、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」が発足された。この研究班では、疫学調査・診断基準・ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。本研究は、これらの多施設共同研究班の疫学分野において、「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」班の一部として共同で実施する研究である。

本邦におけるASの正確な患者数の推計はできていない現状がある。さらに、ASに加えX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(non-radiographic axial AS: nr-SpA)という診断概念が近年報告されている。ASは、診断に臨床症状あるいはレントゲン等の所見が必要であるが、nr-SpAはレントゲンでの変化はなく、MRI上で異常をみとめる。この疾患の一部は将来ASに移行する場合があります、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。本研究ではこれら二つの疾患の患者数と臨床像を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

「全国疫学調査マニュアル」に従い施行する。調査対象はASおよびnr-SpAと診断された患者で、一次調査(患者数の把握)と二次調査(臨床像の把握)の二部から構成される。一次調査の対象患者は「2017年の1年間(2017年1月1日～2017年12月31日)の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)で疑い例を含む」を対象とする。調査項目は、AS及びnr-SpAの患者数である。対象施設は、「整形外科・リウマチ科・小児科」の3科で、これらの3つの科それぞれを、全国病院データをもとに、病床数により層化する。大学病院および500床以上の病院、特別階層病院は100%の抽出率、400床以上499床未満の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。具体的な施設数は、整形外科が1108施設、リウマチ科が289施設、小児科が824施設である。全体として26.3%の抽出率(2221施設/8456施設)とする。二次調査では、一次調査で「患者

あり」と回答した診療科に対し、個人票を送付し、具体的な臨床症状や診断時の所見などの情報を収集する。

(倫理面への配慮)

一次調査は受診患者数のみの調査であるため、倫理面での問題は生じない。

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

一次調査:2018年9月に調査を開始し、2019年2月26日時点で、整形外科620施設(56.0%)、リウマチ科143施設(49.5%)、小児科631施設(76.6%)で、全体では1394施設(62.8%)から回収を得た。報告患者数は表1に示すように、全体でAS1173人、nr-SpA333人であった。抽出率と回収率をもとに、算出すると、推計患者数(95%信頼区間)は、全体でAS3200人(2400-3900)、nr-SpA800人(530-1100)であった(表2)。

二次調査:2018年10月から調査を開始し、2019年2月26日時点で、二次調査の対象となる235施設のうち、116施設から回収を得ている(回収率49.4%)。現在、二次調査のデータの入力作業を行っており、今後集計を行う予定である。

D．考察

一次調査で推計された患者数はAS3200

人、nr-SpA800 人であったが、この数値についてこれまでの報告数と比較をする。AS の有病率は福田ら（1999 年）が SpA は推定有病率 0.0095% で、彼らの症例のうち AS は 68.3% を占めていたと報告し、さらに藤田ら（2010 年）は SpA の有病率は 0.2% で、関節リウマチ(RA)の有病率 0.2% と同程度と報告している。また、AS は HLA-B27 との関連が指摘されている。日本人の HLA-B27 陽性者数は 0.3% で、これらのうち、AS 発症者は 10% 未満と推測される。よって、人口動態統計から得られた 15 歳から 65 歳までの日本人口 7600 万人と 65 歳以上 3500 万人の合計 1 億 1100 万人にこれらを換算すると、約 4400 人の患者数が推測される。今回の調査で得られた推計患者数は若干少ない。

今回の調査では、1 診療科で AS134 人、あるいは AS90 人と回答した施設がみられた。これらの施設はセカンドオピニオンとしての役割が多く、他施設との重複のため患者数不明として計算すると、全体の報告患者数は AS949 人、推計患者数 2800 人（2200-3500）となり、推計患者数は 400 人減少し、95% 信頼区間の幅も狭くなることが判明したが、その違いは極端ではない。

今後は二次調査の結果をもとに、臨床像の詳細について解析する予定である。

E．結論

全国疫学調査から AS3200 人、nr-SpA800 人と推計された。今後は二次調査から臨床像の詳細について解析を行う。

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

表1 一次調査 対象施設数及び調査施設数と報告患者数

層	施設数		抽出率 (%)	回収	回収率 (%)	報告患者数		
	対象	調査				AS	nr-SpA	
整形外科	大学病院	130	130	100	93	71.5	469	119
	500床以上	250	250	100	145	58	71	20
	400～499床	264	211	79.9	117	55.5	62	6
	300～399床	437	173	39.6	100	57.8	19	3
	200～299床	543	107	19.7	64	59.8	26	15
	100～199床	1604	160	10	74	46.3	16	4
	99床以下	1576	77	4.9	27	35.1	2	0
	小計	4804	1108	23.1	620	56	665	167
リウマチ科	大学病院	54	54	100	32	59.3	281	102
	500床以上	76	76	100	37	48.7	120	24
	400～499床	68	54	79.4	30	55.6	40	11
	300～399床	89	34	38.2	13	38.2	21	9
	200～299床	115	22	19.1	10	45.5	8	3
	100～199床	328	32	9.8	14	43.8	3	0
	99床以下	294	14	4.8	4	28.6	4	0
	特別階層	3	3	100	3	100	17	5
小計	1027	289	28.1	143	49.5	494	154	
小児科	大学病院	132	132	100	105	79.5	9	11
	500床以上	218	218	100	183	83.9	0	1
	400～499床	228	181	79.4	137	75.7	1	0
	300～399床	344	134	39	99	73.9	0	0
	200～299床	332	63	19	49	77.8	4	0
	100～199床	656	62	9.5	41	66.1	0	0
	99床以下	715	34	4.8	17	50	0	0
	小計	2625	824	31.4	631	76.6	14	12
合計	8456	2221	26.3	1394	62.8	1173	333	

表2 推計患者数と標準誤差・95%信頼区間

層	推計患者数		標準誤差	患者数の95%信頼区間		標準誤差	患者数の95%信頼区間		
	AS	nr-SpA	AS			nr-SpA			
整形外科	大学病院	660	170	110	440	900	30	110	220
	500床以上	120	34	13	97	150	9	18	52
	400～499床	140	14	31	78	200	9	0	30
	300～399床	83	13	23	37	130	11	0	36
	200～299床	220	130	100	12	430	120	0	360
	100～199床	350	87	120	120	580	59	0	200
	99床以下	120	0	79	0	270			
	小計	1700	440	210	1300	2100	120	200	680
リウマチ科	大学病院	470	170	100	140	670	23	130	220
	500床以上	250	49	43	150	330	16	17	81
	400～499床	91	25	30	42	150	17	0	58
	300～399床	140	62	61	23	260	43	0	150
	200～299床	92	35	44	24	180	22	0	78
	100～199床	70	0	48	70	160			
	99床以下	290	0	250	290	790			
	特別階層	17	5	0	7	17	0	5	5
小計	1400	340	290	860	2000	58	230	460	
小児科	大学病院	11	14	2	8	15	3	8	20
	500床以上	0	1			0	0	0	2
	400～499床	2	0	1	0	4			
	300～399床	0	0						
	200～299床	27	0	25	0	76			
	100～199床	0	0						
	99床以下	0	0						
	小計	40	15	25	0	90	3	9	21
合計	3200	800	360	2400	3900	140	530	1100	