

厚生労働科学研究費補助金（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）  
総合研究報告書

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(AS) および X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-SpA)の患者数と、臨床的な特徴を調査した。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」と共同で実施した。一次調査は 2018 年 9 月から開始し「2017 年の 1 年間の全患者(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、整形外科 1108 施設、リウマチ科 289 施設、小児科 824 施設、全体として 26.3%の抽出率(2221 施設/8456)で調査を行った。2019 年 4 月時点で、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、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、対象は一次調査報告患者数(AS1173 人/nr-axSpA333 人)のうち、最近 3 年間に確定診断された症例とした。男女の割合・推定発症年齢・家族歴の有無・HLA-B27 保有率・臨床症状・レントゲン所見・特定疾患医療費受給者申請の有無などについて男女別に比較をした。回収率は 49.8%で、AS230 人/nr-axSpA84 人が解析された。AS の男女比は 3:1 で推定発症年齢は男性 28 歳、女性 37 歳であった。家族歴は全体の 5.2%にみられた。

HLA-B27 保有率は全体の 33%で、検査未実施者が 37%にみられた。男女別では、男性 66.0%、女性 26.5%と男性の方が HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴があると HLA-B27 保有率は 58.3%と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者では HLA-B27 検査そのものが未実施である割合が 30~70%と高く、正確な HLA-B27 保有率は不明であった。臨床症状では、腰背部疼痛・末梢関節炎・付着部炎は女性の方が多く、腰背部可動域制限は男性の方が多かった。同様にレントゲン所見(竹様脊椎)も男性に多くみられた。特定疾患医療費受給者の割合は男性 57.1%、女性 70.2%と女性の方が高値であった。一方、nr-axSpA の男女比は 1:1 で、推定発症年齢は男女ともに 32 歳であった。家族歴は全体の 4%にみられた。一方、HLA - B27 保有率は全体の 16.7%で、検査未実施者は 28.6%であった。男女別では、男性 32.4%、女性 8.3%と男性の方が HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴のある者すべてが HLA-B27 を保有していたが、家族歴のない者でも 10%は HLA-B27 を保有していた。臨床症状では、腰背部可動域制限と関節外症状は男性に多く、レントゲン所見よりも MRI 所見を有する者の割合が高値であった。今後も継続した調査が必要である。

## 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。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した。

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り、さらに、AS に加え X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial AS: nr-axSpA) 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-axSpA 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」に従い施行した。調査対象は AS および nr-axSpA 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-axSpA 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

1)一次調査：2018年9月に調査を開始し、2019年4月時点で、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)

2)二次調査：回収率は49.8%(235施設のうち117施設から回答)で、AS230人/nr-SpA84人が二次調査の解析対象となった。これらは、一次調査報告者数の約20~25%に相当する。

#### 1)ASについて

ASでは、男女比は3:1(ただし性別・年齢データ欠損を除く)で調査時の平均年齢(平均±標準偏差)は男性47.2±17.5歳、女性50.9±16.6歳であった。推定発症年齢の中央値は、男性28歳・女性37歳で、男性の方が低値であった。家族歴は全体の5.2%(12人)にみられたが、71.3%(164人)に家族歴がなく、23.5%(54人)は家族歴が不明であった。男女別では、家族歴は男性5.8%(7人)、女性10.6%(5人)と女性の方が高値であった(家族歴及び性別不明者を除く)。

HLA-B27保有率は全体の33%(76人)で、検査未実施者が37%(86人)にみられた。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27保有率は55.5%(76人)であった。男女別では、男性66.0%(64人)、女性26.5%(9人)と男性の方がHLA-B27保有率が高値であった(検査未実施者・検査不明者・性別不明者を除く)。家族歴があるとHLA-B27保有率は58.3%と高いが、家族歴がないものや家族歴不明者ではHLA-B27検査そのものが未実施である割合が30%~70%と高く、正確なHLA-B27保有

率は不明であった。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性81.6%/女性94.7%)・末梢関節炎(男性41.7%/女性52.6%)・付着部炎(男性27.6%/女性52.6%)は女性の方が多く、腰背部可動域制限(男性73.0%/女性56.1%)と、関節外症状(男性24.5%/女性14.0%)は男性の方が多かった。胸郭拡張制限は男性29.4%/女性33.3%とほぼ同様であった。レントゲン所見については、竹様脊椎(男性62.3%/女性33.3%)は男性に多く、2度以上の仙腸関節炎像(男性87.7%/女性75.4%)と3度以上の仙腸関節炎像(男性68.1%/女性63.2%)についてはやや男性が多いものの、大きな違いを認めなかった。一方、MRI仙腸関節炎像(男性39.5%/女性50.9%)と、MRI脊椎関節炎像(男性19.0%/女性35.1%)は、女性の方に多く所見がみられた。鑑別では、86%が鑑別可能との回答が得られたが、9%は除外不可であった。

治療内容については、非ステロイド性抗炎症薬(NASAIDs)実施者の割合は、男性89.8%/女性92.9%で、有効性は男性84.9%/女性76.6%で、いずれも高値であった。疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARS)は男性43.2%/女性51.8%に実施され、有効性は男性38.3%/女性37.9%といずれも低値であった。生物学的製剤は、男性59.5%/女性65.5%に実施され、アダリムマブの有効性は男性92.0%/女性89.7%、インフリキシマブの有効性は男性95.8%/女性81.8%といずれも高値であった。

重症度については、「BASDAIスコアが4以上かつCRP1.5以上に該当する者」は男性35.6%/女性38.6%で、「BASMIスコア5以上に該当する者」は男性40.5%/女性42.1%と男女で大きな差を認めなかった。また、「脊椎レントゲン上連続する2椎体以上に強直を認める者」は男性56.4%/女性28.0%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎がある者」は男性9.8%/女性1.8%と男性の方が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」については、男性8.0%/女性7.0%と大きな差はみられなかった。

特定疾患医療費受給者の割合は男性57.1%/女性70.2%と女性の方が高値であった。

#### 2)nr-axSpAについて

nr-SpAの男女比は1:1で、調査時年齢は男性38.5±19.2歳/女性40.4±14.0歳であった。推定発症年齢の中央値は男女ともに32歳であった。家族歴は全体の4%(3人)にみられ、

男女別では男性 2.6%(1 人)、女性 2.8%(1 人)とほぼ同等であった(家族歴及び性別不明者を除く)。一方、HLA - B27 保有率は全体の 16.7%(14 人)で、検査未実施者は 28.6%(24 人)であった。検査未実施者及び検査不明者を除くと、HLA-B27 保有率は全体で 23.7%であった。男女別では、男性 32.3%(11 人)、女性 8.3%(2 人)と男性の方が HLA-B27 保有率が高値であった。家族歴がある者すべてが HLA-B27 を保有していたが、家族歴のない者でも 13.7%は HLA-B27 を保有していた。

臨床症状では、腰背部疼痛(男性 79.1%/女性 94.7%)・胸郭拡張制限(男性 4.7%/女性 23.7%)・末梢関節炎(男性 55.8%/女性 65.8%)・付着部炎(男性 39.5%/女性 57.9%)・関節外症状(男性 2.3%/女性 13.2%)など多くの症状について女性の方が多く、腰背部可動域制限(男性 27.9%/女性 26.3%)のみが男女でほぼ同様の割合であった。

レントゲン所見を有する者の割合は AS と比較すると大きく低下し、竹様脊椎(男性 11.6%/女性 7.9%)、両側の 2 度以上の仙腸関節炎像(男性 9.3%/女性 13.2%)、一側の 3 度以上の仙腸関節炎像(男性 14.0%/女性 10.5%)といずれも大きな男女差はみられなかった。一方、MRI 所見を有する者の割合は仙腸関節炎像(男性 58.1%/女性 65.8%)において、男女ともに AS よりも高値であった。脊椎椎体関節炎像(男性 9.3%/女性 23.7%)は、女性の方に多く所見がみられたが、AS よりも低値であった。鑑別では、49%が鑑別可能であるが、44%が除外不可と回答していた。

治療内容については、NSAIDs 実施者は、男性 95.3%/女性 84.2%で、有効性は男性 61.0%/女性 56.3%であり、AS よりも低値であった。DMARS は、男性 51.2%/女性 52.6%に実施され、有効性は男性 45.5%/女性 45.0%と AS よりも高値であった。生物学的製剤は、男性 44.2%/女性 47.4%に実施され、アダリムマブの有効性は男性 94.1%/女性 80.0%であった。インフリキシマブは男性 2 人・女性 4 人に実施され、すべて有効であった。

重症度については、「BASDAI スコアが 4 以上かつ CRP1.5 以上に該当する者」は、男性 39.5%/女性 26.3%で、「BASMI スコア 5 以上に該当する者」は男性 18.6%/女性 18.4%と男女差がほぼ同様であった。また、「脊椎レントゲン上連続する 2 椎体以上に強直を認める者」は男性 11.6%/女性 5.3%で、「薬物療法が無効で外科的治療が必要な末梢関節炎

がある者」は男性 2.3%/女性 5.3%と男性の方が高値であった。「局所抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴うぶどう膜炎」は、男性は該当者がなく 0%で、女性 5.3%であった。特定疾患医療費受給者の割合は男性 25.6%/女性 34.2%と女性の方が高値であった。

## D . 考察

### 1) 患者数について

一次調査で推計された患者数は AS3200 人、nr-SpA800 人で、15 歳以上の人口から推定すると、推定有病率は AS0.0029%、nr-axSpA0.0007%である。1990 年代に行われたわが国の報告では、AS の推定有病率は 0.0065%とされ、過去 30 年間で有病率はやや低下しているが、調査方法が異なるため、完全に比較をすることは難しい。さらに、nr-SpA の疾患概念は、近年構築されたところで、特に本調査では、乾癬や潰瘍性大腸炎などに伴うものを除外した上での推計であることを考慮する必要がある。今後、概念の定着とともに有病率が変動する可能性はあると考えられる。

### 2) 臨床症状について

二次調査で AS および nr-ax SpA の臨床像が明らかとなった。AS の推定発症年齢について、中国では男性 27.8 歳、女性 33.0 歳と男性の方が早期であったと報告されており、その傾向は本調査と同様であった。一方、AS における HLA - B27 保有率は、中国では 88.8%と高いが、本調査では、AS 患者のうち 60%に HLA - B27 検査が施行され、うち 55.4%が HLA-B27 を保有、また、nr-axSpA 患者のうち、70%に HLA-B27 検査が施行され、うち 23.7%が HLA-B27 を保有していた。家族歴も中国では 20.8%と高く、これらは、HLA - B27 保有率の違いが大きく関与していると考えられる。わが国では、HLA-B27 の検査を全ての患者に施行することは難しく、正確な HLA-B27 保有率は不明であり、今後も継続した調査が必要である。

## E . 結論

全国疫学調査により AS および nr-axSpA の患者及び臨床症状が明らかとなった。今後も継続した調査が必要である。

## F . 研究発表

1 . 論文発表  
なし

なし

2．学会発表  
なし

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