

分担研究報告-1

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 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班 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

研究分担者：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)
研究代表者：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)

研究要旨：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-axSpA)の臨床的特徴を調査する。対象は、2018年9月に施行された全国疫学調査の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。2018年10月に二次調査を開始し、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。

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、10歳代から30歳代の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。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に移行する可能性があり、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臨床像を明らかにすることを目的とする。

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旨とした大規模多施設研究」班と、「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」班とが共同で実施した。

B . 研究方法

対象は、2018年9月に施行された一次調査報告患者数(AS1173人/nr-SpA333人)のうち、最近3年間(2015年1月1日から2017年12月31日)に確定診断された症例とした。2018年10月から二次調査を開始し、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・薬物療法の効果・重症度・特定疾患医療費受給者申請の有無などについてそれぞれ男女別に比較をした。

(倫理面への配慮)

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・コンセントを受けの手続き等で、(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

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(NASAIIDs)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 点以上に該当する者」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%)・附着部炎(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、NASAIIDs 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 点以上に該当する者」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

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。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。

また、臨床症状について、これまでの報告では AS では、一般的には男性の方が重症であるとさ

れているが、本研究では重症度について女性と大きな差がみられなかった。この背景として、女性の調査時年齢が若年から高齢まで広範囲であることが考えられる。つまり、更年期障害などの影響を受け、女性の重症度が見かけ上、上昇している可能性が想定された。そこで、推定発症年齢が45歳未満の女性のみを抜き出し、重症度について再解析した。この場合、「BASMIスコア5以上に該当する者」は27.8%、「脊椎レントゲン上連続する2椎体以上に強直を認めるもの」は11.1%とBASDAI以外の項目すべてにおいて、推定発症年齢が45歳未満の女性の場合にはより低値となった。よって、従来通り、男性の方が女性よりも重症度が高い可能性があると考えられた。

E . 結論

全国疫学調査から AS および、nr-axSpA の臨床像が把握された。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Kishimoto M, Yoshida K, Ichikawa N, Inoue H, Kaneko Y, Kawasaki T, Matsui K, Morita M, Suda M, Tada K, Takizawa N, Tamura N, Taniguchi A, Taniguchi Y, Tsuji S, Haji Y, Rokutanda R, Yanaoka H, Cheung PP, Gu J, Kim TH, Luo SF, Okada M, López Medina C, Molto A, Dougados M, Kobayashi S, van der Heijde D, Tomita T: Clinical characteristics of patients with spondyloarthritis in japan in comparison with other regions of the world. *J Rheumatol* 2019;46(8):896-903.
- 2) Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, Kim TH, Maksymowych WP, Ostergaard M, Poddubnyy D, Marzo-Ortega H, Bessette L, Tomita T, Leung A, Hojnik M, Gallo G, Li X, Adams D, Carlier H, Sieper J, COAST-X Study Group: Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019 epub ahead of print.
- 3) Dougados M, Wei JC, Landewe R, Sieper J, Baraliakos X, van den Bosch, Maksymowych WP, Ermann J, Walsh JA, Tomita T, Deodhar A, van der Heijde D, Li X, Zhao F, Bertman CC, Gallo G, Carlier H, Gensler LS, COAST-V and COAST-W Study Groups: Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomized, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis* 2019 epub ahead of print.
- 4) 富田哲也、辻成佳 強直性脊椎炎 (特集 膠原病診療 update : 診断・治療の最新知見) - (主要疾患の診断・治療の進歩) *日本臨床 Japanese journal of clinical medicine* 2019;77(3):510-515.
- 5) 富田哲也 体軸性脊椎関節炎における TNF の重要性 *日整会誌* 2019;93(3): S 1113.
- 6) 富田哲也、辻成佳、玉城雅史 強直性脊椎炎と HLA-B27 *CLINICAN* 2019;66(675):128-136.
- 7) 富田哲也. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 *Pharma Medica 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 Pharma Medica* 2019;37(12):63-65.

2 . 学会発表

- 1) Tomita T, Jiao S, nakagami H, Hayashi H. Confirmation of HLA B-27/h beta2 microglobulin transgenic rats as a model of spondyloarthritis model. 2019 AMED 合同成果発表会 2019年2月8日, 東京国際フォーラム、東京.
- 2) 富田哲也、松原優里、中村好一. 強直性脊椎炎全国疫学調査実施状況. 主題 14. 第 132 回中部日本整形外科、災害外科学術集会、2019年4月6日, 津市、三重.
- 3) 富田哲也、松原優里、中村好一. Non radiographic (X 線基準を満たさない) axial SpA の本邦での現状. シンポジウム 18. 第 63 回日本リウマチ学会総会学術集会、2019年4月17日, グランドプリンスホテル 京都, 京都.
- 4) 富田哲也. 体軸性脊椎関節炎の治療最前線. シンポジウム, 第 5 回骨免疫学会 2019年6月25日、ANA インターコンチネンタル石垣、沖縄.
- 5) Tomita T. therapeutic potential of IL-17A vaccine for rheumatic diseases. International Workshop. National priorities in fighting the intractable (socially significant) disease: new trends in Russia, Japan and Neighboring Countries. 2019年8月14日、Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia.
- 6) 富田哲也、辻成佳、石原陽子. 私が考える PAO と SAPHO 症候群-整形外科の立場から-. シンポジウム 3. 第 34 回日本乾癬学会学術集会、2019年8月31日、京都オークラホテ

ル， 京都．

- 7) 富田哲也．日本における体軸性 SpA 診療の現状と課題・今後の展望．教育講演 2．第 29 回日本脊椎関節炎学会学術集会，2019 年 9 月 15 日，グランフロント大阪，大阪．
- 8) 富田哲也．強直性脊椎炎に対する厚生労働省難病研究班の取り組み．特別講演．第 29 回 AS 友の会総会，2019 年 9 月 28 日，新大阪ワシントンホテル，大阪．
- 9) 富田哲也．脊椎関節炎に対する II-17/23 阻害薬．パネルディスカッション 3．第 34 回日本整形外科基礎学術集会，2019 年 10 月 17 日，パシフィコ横浜，横浜．
- 10) 富田哲也、松原優里、中村好一．本邦における体軸性脊椎関節炎診断の現状と課題．特別講演 2．第 30 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会，2019 年 12 月 7 日，岡山医師会館，岡山．

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