

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 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
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
亀田 秀人 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野
大友 耕太郎 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
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
辻 成佳 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部
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

研究要旨：

強直性脊椎炎(AS)およびX線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)のHLA-B27保有率と重症度について追加解析を行った。対象は、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。

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、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。男性では推定発症年齢は10歳代と20歳代にピークを認め、HLA-B27保有率は50~60%と高値であった。女性では、推定発症年齢は40歳代がピークで、HLA-B27保有率は20歳代が40%と最も高値であった。男女ともに、推定発症年齢が50歳代以上ではHLA-B27保有を認めない者や、検査未実施である者の割合が高値であった。重症度では、HLA-B27保有者のうち、BASDAIスコアの重症度に該当する者は男性では50.8%、女性では22.2%に見られたが、特に女性では、HLA-B27を保有していない者や、検査未実施者の方がBASDAIスコアの重症度に該当する者の割合が高く、男性とは逆の傾向を認めた。BASMIスコアも同様に、女性ではHLA-B27保有者(22.2%)よりも、HLA-B27を保有していない(37.5%)、あるいは検査未実施者(72.2%)において、BASMIスコアの重症度に該当する者の割合が高値であった。脊椎の強直病変の重症度該当する者は、HLA-B27保有者で男性では46.0%、女性では33.3%に見られたが、男性では、HLA-B27保有していない者(63.6%)や検査未実施者(71.4%)で脊椎病変の重症度に該当する者の割合が高値であった。

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。推定発症年齢は、男性では10歳代と30歳代にピークを認め、特に10歳代ではHLA-B27保有率は40%と高値であった。女性では、30歳代にピークを認め、HLA-B27保有率は10歳代で10%と低値であった。男女ともに、推定発症年齢が高くなるほど、HLA-B27保有率が低く、検査未実施者の割合も高い傾向がみられた。重症度では、HLA-B27保有者のうち、BASDAIスコアの重症度に該当する者の割合は、男性で55.6%にみられたが、HLA-B27保有していない者(42.1%)や検査未実施者(50.0%)でも重症度に該当する者がみられた。女性では、HLA-B27保有者でBASDAIスコアの重症度に該当する者は0%、HLA-B27保有をしていない者(33.3%)や、検査未実施者(23.1%)でも、重症度に該当する者がみられた。

重症度とHLA-B27保有率については、推定発症年齢が関連している可能性があり、今後も継続した調査及びさらなる解析が必要である。

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目指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、2019年度には男女の割合・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。2020年度は特にHLA-B27保有者と重症度の関連について解析を追加し、さらに、推定発症年齢ごとのHLA-B27保有者の割合について追加解析を行った。

(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

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(n=230)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保有率は全体では55.5%(76人)で、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。

推定発症年齢とHLA-B27保有率との関連では、男性では推定発症年齢は10歳代と20歳代にピークを認め、これらのHLA-B27保有率は50~60%と高値であった(図1)。女性では、推定発症年齢は40歳代がピークで、HLA-B27保有率は20歳代が40%と最も高値であった(図2)。男女ともに、推定発症年齢が50歳代以上ではHLA-B27保有を認めない者や、検査そのものが未実施である者の割合が高値であった。

HLA-B27保有者の割合と重症度との関連では、「BADAIスコア4以上かつCRP1.5以上」に該当する者の割合は、全体45.2%/男性50.8%/女性22.2%と、男性の方がBASDAIスコアの重症度に該当する者の割合が多くみられたが、特に女性では、HLA-B27を保有していない者(41.7%)や、検査未実施者(50.0%)の方がBASDAIスコアの重症度に該当する者の割合が高値で、男性とは逆の傾向を認めた。

「BASMIスコア5以上」に該当する者の割合は、男性ではHLA-B27保有者のうち50.0%、女性では22.2%がBASMIスコアの重症度に該当していた。女性では、HLA-B27を保有していない(37.5%)、あるいは検査未実施者(72.2%)において、BASMIスコアの重症度に該当する者の割合が高値であった。脊椎の強直病変の重症度「脊椎Xp上連続する2椎体以上に強直を認める」に該当する者は、HLA-B27保有者で男性では46.0%、女性では33.3%に見

られたが、男性では、HLA-B27 保有していない者(63.6%)や検査未実施者(71.4%)で脊椎病変の重症度に該当する者の割合が高値であった。

2) nr-axSpA について

nr-SpA の男女比は 1:1 で、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%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。

推定発症年齢は、男性では 10 歳代と 30 歳代にピークを認め、特に 10 歳代では HLA-B27 保有率は 40%と高値であった(図 4)。女性では、30 歳代にピークを認め、HLA-B27 保有率は 10 歳代で 10%と男性と比較すると低値であった(図 4)。男女ともに、推定発症年齢が高くなるほど、HLA-B27 保有率が低く、検査未実施者の割合も高い傾向がみられた。重症度では、HLA-B27 保有者のうち、「BADAI スコア 4 以上かつ CRP1.5 以上」に該当する者の割合は、男性で 55.6%にみられたが、HLA-B27 を保有していない者(42.1%)ものや検査未実施者(50.0%)でも重症度に該当する者がみられた。女性では、HLA-B27 保有者で BASDAI スコアの重症度に該当する者は 0%、HLA-B27 保有をしていない者(33.3%)や、検査未実施者(23.1%)でも、重症度に該当する者がみられた。

D. 考察

二次調査のデータから AS および nr-ax SpA の HLA-B27 保有と重症度の関連について解析を行った。各重症度の項目に該当する者の割合は、HLA-B27 保有者において高値であるという一定の傾向はなく、HLA-B27 を保有していない場合や、検査未実施者においても、重症度に

該当する者がみられた。

今回、推定発症年齢ごとの HLA-B27 保有率を解析したことで、推定発症年齢が若いほど、HLA-B27 保有率が高い傾向にあり、特に 50 歳代以上で診断されている症例では、HLA-B27 を保有していない、あるいは未検査で確定診断されている症例が多いことが明らかとなった。

これらを踏まえると、HLA-B27 保有と重症度との関連においては、推定発症年齢の影響を考慮する必要があり、さらなる解析が今後必要であると考えられる。

E. 結論

全国疫学調査から AS および、nr-axSpA の HLA-B27 保有者の割合及び重症度との関連について明らかにすることができたが、推定発症年齢ごとに HLA-B27 保有率が異なるため、これらの影響が関与している可能性があり、さらなる解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 投稿準備中

2. 学会発表

- 1) Yuri Matsubara, Yosikazu Nakamura, Tetsuya Tomita. A Nationwide Questionnaire Survey on the Prevalence of Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Japan. 22nd Asia-Pacific League of Association for Rheumatology Virtual Congress. October 24-29, 2020.

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

図1 推定発症年齢とHLA-B27保有者の数（男）

The estimated age of onset of AS and the proportion of HLA-B 27 positive number in male

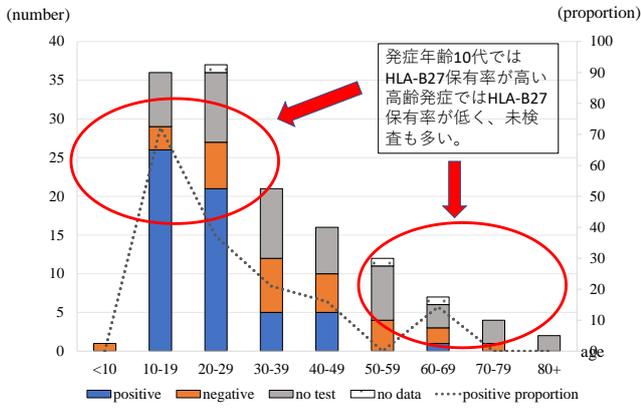


図2 推定発症年齢とHLA-B27保有者の数（女）

The estimated age of onset of AS and the proportion of HLA-B 27 positive number in female

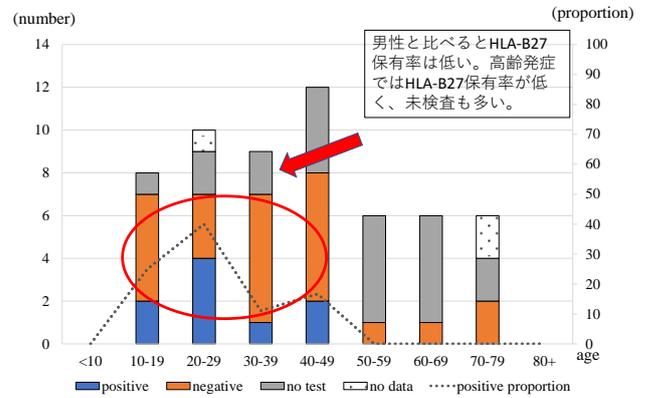


図3 推定発症年齢とHLA-B27保有者の数（男）

The estimated age of onset of nr-ax SpA and the proportion of HLA-B 27 positive number in male

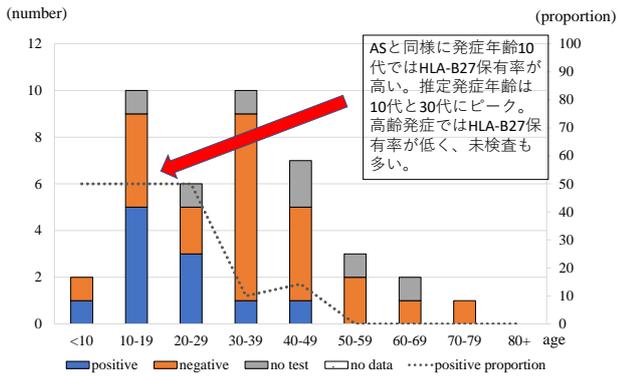


図4 推定発症年齢とHLA-B27保有者の数（女）

The estimated age of onset of nr-ax SpA and the proportion of HLA-B 27 positive number in female

