

強直性脊椎炎臨床個人調査票に関する研究

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)

研究要旨：強直性脊椎炎(Ankylosing Spondylitis: AS)は2015年に指定難病に追加された。2018年に初めて全国疫学調査が実施され本邦での患者数が3200人と推定された。今回調査した2015-2017年の3年間のAS臨床個人調査票総数は1906例であり、同一患者の重なりを除外した患者数は1426例であった。

発症年齢は男性は20代がピークであり10-40代の発症者が多く見られたが、女性は20-60代まで各年代にほぼ均等に発症者が見られた。HLA B-27検索は58%で実施されており、実施された中での陽性率は54.6%であった。末梢関節炎、付着部炎は女性患者に多く認められた。関節外合併症は男女とも約25%に認められ過半数が前部ぶどう膜炎であり、男女差は認めなかった。画像所見では仙腸関節の構造変化、竹様脊椎は男性に多く認められ、MRI所見は女性に多く認められた。

治療に関しては男女とも90%以上でNSAIDが施行され有効率は共に70%以上に認められ差はなかった。DMARDs、経口ステロイドは女性に多く使用されていた。生物学的製剤は男女とも約50%に使用されており、その有効率は男女とも95%であった。

本邦ではASはまれな疾患で診断に難渋するとされている。今回の臨床個人調査票の集計結果はおおむね全国疫学調査結果と同様の傾向であった。女性患者においては38%が50代以降の発症でありかつHLA B-27陽性率も低く、他の疾患が適切に鑑別除外されていない可能性が示唆された。今後2次解析や全国疫学調査との比較検討などさらなる解析が必要である。

A. 研究目的

体軸性脊椎関節炎(axial Spondyloarthritis: axSpA)の代表疾患である強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis:AS)は2015年に指定難病に追加された。改訂 New York 基準に鑑別診断を追記した強直性脊椎炎の診断基準(厚生労働省)が用いられている。1970年代より本疾患はHLA B-27との強い関連が示されている。日本人におけるHLA B-27保有率は0.3%と諸外国にくらべ極端に低く患者数が少ない理由と考えられている。さらに、日本人AS患者でのHLA B-27陽性率は約50%程度と諸外国での報告(80-90%)に比べ低く、発病から診断までに10年程度要しているのが現状である。体軸性脊椎関節炎は骨吸収と骨形成が生じるのが特徴であり、仙腸関節から上行性に脊椎関節が新生骨により強直を来す。患者の約4割が頸椎から腰椎まで全脊椎の完全強直を来すとされている。発病当初は炎症性腰背部痛が特徴的で夜間痛、朝起床時のこわばりが強く10-20代で発症することが多いため就学・就労に多大な障害を来す。さらに脊椎関節強直は不可逆的であり、生涯にわたり体軸関節可動域制限による日常生活活動が大

きく損なわれる。本研究ではASの臨床個人調査票を集計・解析し本邦でのAS患者の臨床像や治療状況を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

対象は、2015-2017年の3年間のAS臨床個人調査票である。大阪大学、自治医科大学倫理委員会の承認を取得し、厚生労働省より2020年10月に送付されてきた帳票1906例を対象とした。生年月、発症年月等より同一患者を推定し、これらの重なりを除外した総数は男性998例、女性414例、不明14例、合計1426例であった。男女比・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・などについて集計した。

C. 研究結果

1) 男女比、発症年齢について

男性 998 例、女性 414 例であり、男女比は 2.4:1 であった。男性では 20 代に発症のピークがあり 10-40 代での発症が 70.0%であった。一方女性では 20-60 代まで各年代にほぼ均等に発症者が見られ 50 代以降の発症は女性患者の 38%を占めていた。家族歴は 8%に認めたのみであった。

2) HLA B-27 について

HLA B-27 は 58%で調べられており、調査された中では 54.6%が陽性であった。男女別では男性では 59%で HLA B-27 を調べており、陽性率は 64.1%であった。一方女性では 57%で HLA B-27 が調べられており陽性率は 31.3%と男性に比べ低い結果であった。

3) 臨床症状について

臨床症状は男女に差はなく、腰背部の疼痛・こわばりは男:92.4%、女:95.7%に、腰椎可動域制限は男:86.2%、女:81.9%に、胸郭拡張制限は男:55.6%、女:50.0%に認めた。末梢関節炎は男:59.6%、女:74.2%に、付着部炎は男:50.5%、女:67.4%に認めた。関節外症状は男:27.7%、女:22.5%に認め、男女とも前部ぶどう膜炎が過半数(男:54.0%、女:58.0%)であった。不整脈(男:11.0%、女:6.0%)、尿路結石(男:9.0%、女:7.0%)など男女差は認めなかった。

4) 画像所見について

仙腸関節単純 X 線で両側 grade 2 以上の変化を認めたのは男:85.8%、女:78.5%、片側 grade 3 以上の変化を認めたのは男:57.0%、女:49.8%であった。竹様脊椎は男:68.2%、女:41.3%に認めた。MRI(仙腸関節・脊椎椎体)検査)は男:68.4%、女:74.4%で施行されており、所見を認めたのは男:26.5%、女:39.6%と女性に多い傾向であった。

5) 治療について

NSAIDs は男:90.2%、女:94.9%で処方され、有効率は男:72.7%、女:76.6%であった。DMARDs は男:51.4%、女:67.1%で処方され、有効率は男:59.3%、女:65.5%であった。経口ステロイド薬は男:29.9%、女:41.5%で処方され、祐子率は男:62.8%、女:65.6%であった。生物学的製剤は男:48.9%、女:51.2%で処方され、祐子率は男:94.7%、女:95.3%と男女とも高い有効率を認めた。

6) 重症度について

BASDAI スコアが 4 以上でかつ CRP1.5mg/dL の割合は男:33.6%、女:38.6%、BASMI スコアが 5 以上の割合は、男:54.2%、女:53.6%であった。薬物治療が無効で高度の機能障害のため外科的治療が必要な末梢関節炎は男:7.9%、女:8.5%に認められた。局所治療抵抗性・反復性もしくは視力障害を伴う急性前部ぶどう膜炎は、男:9.1%、女:10.1%に認められた。

D. 考察

今回の AS 臨床個人調査票集計結果は、全国疫学調査二次調査のデータ解析結果とほぼ同様の傾向を示した。AS 患者における HLA B-27 保有率は男性では 64.1%と比較的高い数値であったが、女性では 31.3%と 3 人に 2 人は HLA B-27 非保有という結果であり、この事実は、日本人 AS で他の疾患関連遺伝子の存在の可能性と診断の精度の 2 点が解明されなければならぬ今後の課題であると思われた。特に、50 歳以上で発症している HLA B-27 非保有の症例が少なからず重症度を満たす AS と診断されており、その診断の確からしさには大きな疑問が生じる。今後 HLA B-27 保有・非保有で臨床症状等の差があるかどうか検討する予定である。

治療については、女性患者で DMARDs、経口ステロイドが男性患者に比べ使用されており、DMARDs は体軸症状には無効であること、ステロイドは局所投与で使用すべきことを広く啓蒙する必要があると考えられた。生物学的製剤については男女とも約半数で使用され、非常に高い有効性を示していた。2017 年時点では TNF 阻害薬のみが承認されており、日本人 AS 患者における TNF 阻害薬の有効性が示されていると考えられた。

今後 AS 臨床個人調査票集計結果を全国疫学調査結果と併せ有効活用していくべく調査を継続しなければならないと考えられた。

E. 結論

AS 臨床個人調査票から本邦での AS 患者の実態を明らかにした。おおむね全国疫学調査結果と同様の傾向を示した。今後 HLA B-27 保有・非保有での比較検討等、さらなる解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kameda H, Kobayashi S, Tamura N, Kadono Y, Tada K, Yamamura M, Tomita T. Non-radiographic axial spondyloarthritis. Modern rheumatology:11:1-6, 2020.
- 2) Victoria Furer, Mitsumasa Kishimoto, Shigeyoshi Tsuji, Yoshinori Taniguchi, Yoko Ishihara, Tetsuya Tomita, Philip S Helliwell, Ori Elkayam. The Diagnosis and Treatment of Adult Patients with SAPHO Syndrome: Controversies Revealed in a Multidisciplinary International Survey of Physicians. Rheumatology and therapy 7(4):883-891, 2020.

2. 学会発表

- 1) 富田哲也, 松原優里, 辻成佳, 玉城雅史,

中村好一. 体軸性脊椎関節炎の最近の動向と今後の展開. 第134回中部日本整形外科学会災害外科学会 学術集会. 2020年4月. 大阪.

- 2) 富田哲也, 孫嬌, 柳田結花, 林宏樹, 森下竜一, 中神啓徳. 強直性脊椎炎に対する抗体産生誘導型ワクチンの開発. 第41回日本炎症・再生医学会. 2020年7月. 東京.

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

