

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎および類縁疾患の医療水準ならびに
QOL 向上に資する大規模多施設研究
班分担研究報告書 R3-5 年度

体軸性脊椎関節炎全国疫学調査（掌蹠膿疱症性骨関節炎含む）に関する研究

研究代表者：富田 哲也（森ノ宮医療大学大学院保健医療学研究科）
研究分担者：松原 優里（自治医科大学 公衆衛生学部門）
研究協力者：中村 好一（自治医科大学／宇都宮市保健所）

* 体軸性脊椎関節炎全国調査分科会：

田村 直人（順天堂大学 大学院医学研究科）
門野 夕峰（埼玉医科大学 医学部）
藤尾 圭志（東京大学 医学部附属病院）
辻 成佳（大阪南医療センター 臨床研究部）
土橋 浩章（香川大学 医学部）
多田 久里守（（順天堂大学 大学院医学研究科）

* 掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査分科会：

辻 成佳（日本生命病院 リハビリテーション科）
大久保 ゆかり（東京医科大学病院 皮膚科）
田村 誠朗（兵庫医科大学 医学部 糖尿病内分泌・免疫内科学講座）
小林 里実（聖母病院 皮膚科）
石原 陽子（聖母病院 整形外科）
谷口 義典（高知大学 腎臓膠原病内）
高窪 祐弥（山形大学 整形外科）
岸本 暢将（杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科）
渡辺 玲（大阪大学 皮膚科）

研究要旨：第一回強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis: AS）全国調査の二次調査のデータを用いて、HLA-B27 保有と AS の重症度との関連を明らかにした。また、疾患概念が浸透してきた近年の状況もふまえ第二回体軸性脊椎関節炎全国調査を行った。掌蹠膿疱症性骨関節炎（Pustulotic arthro-osteitis: PAO）の重症例は、AS と同様に日常生活が困難となる疾患であり、本研究班で、全国調査を行った。

第一回強直性脊椎炎全国調査の解析では、家族歴を有するものや、男性であるという因子が特に AS の重症度スコアと関連していたことが明らかとなった。第二回体軸性脊椎関節炎全国調査（2023 年 1 月施行）では、2022 年の 1 年間に受診した患者数を集計した。対象診療科は「整形外科・リウマチ科・小児科」で、PAO では「皮膚科」を追加し調査した。一次調査の回収率は 56.1%（1172 施設/2,089 施設）で、報告患者数は AS 2,070/nr-ax SpA 729 人、患者数は AS 4,700 人（95%信頼区間：3,900-5,600）/nr-ax SpA 1,700 人（95%信頼区間：1,300-2,100）と推計された。いずれも、第一回全国調査と比較し、患者数の増加がみられた。PAO 全国調査では、回収率は 54.0%（1,634 施設/3,024 施設）で、報告患者数は 2,284 人、患者数は 5,100 人（95%信頼区間：4,400-5,800）と推計された。

第二回体軸性脊椎関節炎全国調査二次調査の回収率は 44.5%（146 施設/328 施設）で、AS 562 人、nr-ax SpA 182 人の臨床情報が収集された。AS の推定発症年齢は、男で 10 歳代と 50 歳代にピークがあり、特に若い年代で HLA-B27 を保有している者の割合が高値であった。薬剤では生物学的製剤が約 70%の症例で施行され、特に TNF 阻害剤（アダリムバム 40mg/2 週）の実施が約 60%と最も実施割合が高値で、さらに、80～90%の症例で有効であることが明らかとなった。公費負担を申請している者の割合は男 70.2%、女 65.9%であった。nr-ax SpA の推定発症年齢は、AS と同様に、10 歳代と 50 歳代にピークがあり、若い年代で HLA-B27 を保有している者の割合が高値であった。一方で、nr-ax SpA でも公費負担を有している者が男 16.7%、女 27.3%にみられ、今後、難病申請について再度検討していく必要があることが明らかとなった。

PAO の二次調査については現在収集中で、今後、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、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、臨床的疫学像を詳細に明らかにすることは重要である。

2018 年に、この研究班では、全国の整形外科・リウマチ科・小児科の病院を対象に第一回の全国調査（頻度調査）（2017 年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に受診をした患者）を行い、AS の推定患者数は 3200 人（95%信頼区間：2400－3900）、有病率は人口 10 万人対 2.6（0.0026%）と推定した。

脊椎関節炎のうち、X 線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA）という診断概念が報告されているが、この疾患の一部は将来 AS に移行する可能性がある。2018 年に施行した全国疫学調査では、nr-ax SpA の推定患者数は 800

人（95%信頼区間：530－1100）、有病率は人口 10 万人対 0.6（0.0006%）と推定された。

本研究班では、これらの全国調査の二次調査のデータを用いて、HLA-B27 保有と重症度との関連を明らかにする。また、疾患概念が浸透してきた近年の状況もふまえ第二回全国調査を行う。一方、掌蹠膿疱症性骨関節炎（Pustulotic arthro-osteitis: PAO）の重症例については、AS と同様に日常生活が困難となる疾患で、今後、指定難病としての申請も想定されることから、本研究班でも取り扱うこととなり、合わせて全国調査を行うこととした。

B. 研究方法

1. 第一回強直性脊椎炎全国調査

第一回全国調査の一次調査報告患者（AS 1173 人/nr-ax SpA 333 人）のうち、最近 3 年間に確定診断された症例とした。HLA-B27 保有の有無と推定発症年齢の関連について、年齢別・男女別に解析した。とくに、early onset（50 歳未満）と、late onset（50 歳以上）の背景を比較し、重症度に関連する因子を多変量ロジ

スティクス解析分析を用いて明らかにした。

2. 第二回体軸性脊椎関節炎全国調査(掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査含む)

一次調査(2023年1月施行)では、2022年の1年間(2022年1月1日から12月31日)に受診した患者数を集計した。対象診療科は「整形外科・リウマチ科・小児科」を選定し、PAOでは「皮膚科」を追加し調査した。リウマチ科は、「内科」と標榜され、さらに「リウマチ教育機関」と指定されている病院を「特別階層病院」とし、施設を追加する形とした。小児科では、「大学病院」・「500病床以上の病院」・「特別階層病院」のみを設定し、抽出率100%で選定した。具体的な施設数は、整形外科1123施設、リウマチ科597施設(うち特別階層病院195施設)、小児科369施設、皮膚科935施設とした。

二次調査では、一次調査で「患者あり」と回答した施設のうち、ASおよびnr-ax SpAは過去8年間(2015年から2022年)に確定診断された患者を対象を絞り調査を行った。一方、PAOは過去3年間(2019年から2022年)に確定診断された患者を対象を絞り、2023年12月より調査開始した。

(倫理面への配慮)

二次調査の実施にあたっては、自治医科大学を主管とした中央一括審査(それぞれの分科会の班員の施設を共同研究機関とする)による倫理審査でAS/nr-ax SpAおよびPAOそれぞれにおいて、承認を得た。

C. 研究結果

1. 第一回強直性脊椎炎全国調査

AS:男女比は3:1で、男女ともに40代が最も頻度が高値であった。家族歴は全体の5.2%にみられ、HLA-B27保有率は、男性66.0%、女性26.5%と男性の方が高値であった。推定発症年齢が50歳未満をearly onset(n=111)、50歳以上をlate onset(n=35)と定義すると、HLA-B27保有率はearly onset(56.4%)の方が、late onset(9.1%)よりも高値であった(p<0.05)。多変量ロジスティクス回帰分析では、家族歴を有するものや、男性であるという因子が特に重症度スコアと関連していた。

nr-ax SpA:男女比は1:1で、家族歴は全体の4%にみられた。HLA-B27保有率は、男性32.4%、女性8.3%と男性の方が高値であっ

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。

2. 第二回体軸性脊椎関節炎全国調査(掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査含む)

(2023年度中間報告)

第二回体軸性脊椎関節炎全国調査の一次調査の回収率は56.1%(1172施設/2,089施設)で、報告患者数はAS 2,070/nr-ax SpA 729人、患者数はAS 4,700人(95%信頼区間:3,900-5,600)/nr-ax SpA 1,700人(95%信頼区間:1,300-2,100)と推計された。第一回全国調査と比較し、患者数の増加がみられた。

PAO全国調査では、回収率は54.0%(1,634施設/3,024施設)で、報告患者数は2,284人、患者数は5,100人(95%信頼区間:4,400-5,800)と推計された。

第二回体軸性脊椎関節炎全国調査二次調査の回収率は44.5%(146施設/328施設)で、AS 562人、nr-ax SpA 182人の臨床情報が収集された。確定診断年が過去8年間(2015年から2022年)で、人種が日本人と回答した症例を対象をしぼり、解析を行った(AS 389人/nr-ax SpA 160人)。ASの推定発症年齢は、男で10歳代と50歳代にピークがあり、特に若い年代でHLA-B27を保有している者の割合が高値であった。薬剤では生物学的製剤が約70%の症例で施行され、特にTNF阻害剤(アダリムバム40mg/2週)の実施が約60%と最も実施割合が高値であり、80~90%の症例で有効であった。公費負担を申請している者の割合は男70.2%、女65.9%であった。一方、nr-ax SpAの推定発症年齢は、ASと同様に、10歳代と50歳代にピークがあり、若い年代でHLA-B27を保有している者の割合が高値であった。公費負担を有している者が男16.7%、女27.3%にみられた。

PAOの二次調査については現在収集中で、今後解析予定である。

D. 考察

1. 第一回強直性脊椎炎全国調査

重症度に影響を与える因子として、家族歴と性別とが、関連していることが明らかとなった。しかし、年齢が高い症例では、HLA-B27

の検査そのものが未検査である症例が多いため、HLA-B27の保有の有無と、重症度との関連については、結果の解釈には注意が必要であると考えられた。

2. 第二回体軸性脊椎関節炎全国調査（掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査） （2023年度中間報告）

第一回全国調査の結果と比べ、AS、nr-ax SpAともに患者数の増加を認めたが、対象施設が増えたため、全体として推計患者数が増えた可能性があると考えられた。一方で、nr-ax SpAは、施設の数が増えた以上に、報告患者数が増えている可能性があると考えられた。

PAOの一次調査では、1施設において312人と多くの患者を認めた施設があった。この施設は病床数が100-199病床と少なく、通常の計算では推計値が21,200人となる。しかし、このような患者が集まる施設は特別階層病院と設定することが必要であり、推計値を修正し、最終推計値として算出した。

体軸性脊椎関節炎全国調査二次調査では、日本人で、かつ、過去8年間に確定診断された患者を対象を限定し解析を行った。推定発症年齢が50歳代と比較的高い年齢においても、ASやnr-ax SpAと診断されていることが明らかとなり、第一回目の調査と同様にlate onsetである集団が一定数認められることが明らかとなった。今後、発症年齢の時期による臨床像の違いなどを、解析していく必要がある。

また、nr-ax SpAについては、少数ではあるが、「公費負担あり」と回答した症例がみられた。これらについては、診断の是非のみならず、指定難病としての申請について、再度検討が必要であるという現状が明らかとなった。

PAOについては、2024年3月現在、データを収集段階であり、今後、解析を行う予定である。

E. 結論

第一回全国調査からHLA-B27と重症度との関連について解析を行った。また、第二回全国調査からAS、nr-axSpA、およびPAOの患者数を推計した。今後は二次調査の各項目について、さらに解析をすすめていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

・Yuri Matsubara, Yosikazu Nakamura, Naoto Tamura, Hideto Kameda, Kotaro Otomo, Mitsumasa Kishimoto, Yuho Kadono, Shigeyoshi Tsuji, Tatsuya Atsumi, Hiroaki Matsuno, Michiaki Takagi, Shigeto Kobayashi, Keishi Fujio, Norihiro Nishimoto, Nami Okamoto, Ayako Nakajima, Kiyoshi Matsui, Masahiro Yamamura, Yasuharu Nakashima, Atsushi Kawakami, Masaaki Mori and Tetsuya Tomita. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Modern Rheumatology*, 2022; 32(5), 960-967.

・松原 優里, 中村 好一, 富田 哲也. 患者さんのための脊椎関節炎Q&A 羊土社. 2021年9月

2. 学会発表

・松原 優里, 中村 好一, 富田 哲也. 本邦における強直性脊椎炎の疫学像、および重症度に影響を与える因子（2018年全国調査より）、2022年9月11日、脊椎関節炎学会、鹿児島

・松原 優里, 中村 好一, 田村直人, 多田久里守, 門野夕峰, 藤尾圭志, 川合聡史, 土橋浩章, 富田 哲也. 第二回強直性脊椎炎およびX線診断基準を満たさない脊椎関節炎全国疫学調査結果報告, 2023年9月9日, 脊椎関節炎学会, 神戸

・松原 優里, 中村 好一, 辻 成佳, 大久保ゆかり, 田村 誠朗, 小林 里実, 石原 陽子, 谷口 義典, 高窪 祐弥, 岸本 暢将, 渡辺玲, 富田 哲也. 掌蹠膿疱症性骨関節炎全国疫学調査結果報告, 2023年9月10日, 脊椎関節炎学会, 神戸

・松原 優里, 中村 好一, 富田 哲也. 掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO)の疫学—全国疫学調査—, 2023年11月3日, 第1回伊勢志摩難病シンポジウム, 三重

・ Yuri Matsubara, Yosikazu Nakamura,
Tetsuya Tomita. Prevalence and HLA-B27
Positivity Rate among Patients with
Ankylosing Spondylitis/Non-Radiographic
Axial Spondyloarthritis in Japan.
World Congress of Epidemiology.
September 3-6, 2021, Web

(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