

## 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

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)

中村好一

(宇都宮市保健所・自治医科大学 名誉教授)

### 【研究要旨】

「強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎及び類縁疾患の医療水準ならびに患者 QOL 向上に資する大規模多施設研究班」研究班では2018年に第一回全国疫学調査を行い、強直性脊椎炎(ankylosing spondylitis: AS)の推定患者数は3200人、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)の推定患者数は800人と推定した。第二回目全国調査(2023年1月施行)では、対象施設を増やし、また、掌蹠膿疱症性骨関節炎(Pustulotic arthro-osteitis: PAO)の調査も同時に行った。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、第一回の調査と比較し、患者数の増加がみられた。PAO全国調査では、一次調査の回収率は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。

体軸性脊椎関節炎の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、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。

今後、PAOについては、2023年12月以後に二次調査を行っており、収集次第、解析を行う予定である。

### 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。脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じるため、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。そのため、治療法の開発や予後の改善のための研究や調査は非常に重要である。

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目の全国調査(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%)と推定された。

近年、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ASの全国調査と同時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。

第一回目の調査から4年が経ち、疾患概念が浸透してきた近年の状況もふまえ、再度、これらの疾患の頻度や臨床像の把握をすることは重要であり、

2023年1月に第二回体軸性脊椎関節炎全国疫学調査を行った。

また、本研究班では、別の疾患として掌蹠膿疱症性骨関節炎(Pustulotic arthro-osteitis: PAO)も取り扱っている。掌蹠膿疱症(palmoplantar pustulosis: PPP)は、手のひらや足の裏に水疱や膿疱を反復して生じる疾患で、関節や骨と腱との付着部に炎症を生じPAOを合併する場合がある。PPP全体の数は、2015年のレセプトデータを用いた研究では、136,000人と推定され、PAOはPPPの10~25.6%との報告から、日本全体で13,000~34,000人と推測される。PAOのうち重症例については、今後、「指定難病」として申請を予定しており、疾患の頻度調査を行うことが極めて重要である。

そのため、本研究においては、ASおよびnr-ax SpA、またPAOの一次調査を同時に取り扱い、さらに臨床情報を収集する二次調査についても、それぞれ、行うこととした。

## B. 研究方法

一次調査:

一次調査では、AS・nr-ax SpA・PAOに共通する診療科として、「整形外科・リウマチ科・小児科」を選定し、PAOでは「皮膚科」を追加調査した。第一回全国調査では、少ない病床数の階層でも患者が見られたことから、今年度も「全国疫学調査マニュアル」と同様の抽出率で調査を行った。リウマチ科については、「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:

体軸性脊椎関節炎の二次調査では、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。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月より調査開始している。

(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)による倫理審査を行い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. 第二回体軸性脊椎関節炎全国調査

一次調査の回収率は56.1%(1172施設/2,089施設)であった。報告患者数はAS 2,070/nr-ax SpA 729人で、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。

### 2. 掌蹠膿疱症性骨関節炎全国調査

一次調査の回収率は54.0%(1,634施設/3,024施設)で、報告患者数は2,284人で、患者数は5,100人(95%信頼区間: 4,400-5,800)と推計された。

二次調査:(中間報告)

### 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、日本人と回答した症例を対象を絞り、解析を行った。(AS 389人/nr-ax SpA 160人)

AS:

男は65%で、調査時年齢は、男40歳代、女50歳代にピークがみられた。家族歴は、全体の7%で、男10.5%、女4.7%と男の方が家族歴を有する者の割合が高値であった。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、メトトレキサートは男27.0%/女33.8%に実施され、有効であると回答した者の割合は男77.8%/女66.7%であった。生物学的製剤は、男67.9%、女71.3%に実施されていたが、種類では、TNF阻害剤(アダリムバム40mg/2週)実施は男61.0%、女60.4%と、最も実施割合が高値であった。TNF阻害剤(アダリムバム40mg/2週)の有効性は男89.4%、女77.0%であった。TNF阻害剤(アダリムバム80mg/2週)実施は男12.2%、女17.9%といずれも少なく、有効性は男81.8%、女64.7%であった。また、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:

男は 48%で、調査時年齢は男 40 歳代、女 50 歳代にピークがみられた。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 (図 2)。推定発症年齢が 45 歳以上のものが、男女ともに認められた。公費負担は男 16.7%、女 27.3%にみられた。

#### D. 考察

第一回体軸性脊椎関節炎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。特にリウマチ科において、患者数の増加がみられたが、対象施設の増加割合 (1.3 倍)と同様に患者数が増加 (1.4 倍)しており、真に患者数が増加したというよりも、対象施設が増え、報告患者数が増え、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る。一方、nr-ax SpA は、リウマチ科で患者数の増加がみられるが、施設の増加割合 (1.3 倍)以上に、患者数が増加 (2.2 倍)しており、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 の一次調査では調査開始時には、特別階層病院を設定していなかった。しかし、調査後に 1 施設において 312 人と非常に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 人となるが、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。

二次調査 (体軸性脊椎関節炎):

今回の調査では、日本人で、かつ、過去 8 年間に確定診断された患者と、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、主治医への問い合わせも含め確認をしていく予定であるが、nr-ax SpA そのものを公費負担の対象とする必要性についても、再検討が必要と考えられた。

PAO については、2023 年 12 月以降に調査を行う予定である。

#### E. 結論

第二回全国調査から AS、nr-axSpA、および PAO の患者数を推計し、AS、nr-ax SpA の臨床像を調査した。今後は PAO の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. 参考文献

1) Matsubara Y, Nakamura Y, Tamura N, Kameda H, Otomo K, Kishimoto M, et al. A nationwide questionnaire survey on the prevalence of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in Japan. *Mod Rheumatol*. 2022;32(5):960-7.

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 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、第33回日本脊椎関節炎学会.神戸、2023.9.9
  - 2) 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、第33回日本脊椎関節炎学会.神戸、2023.9.10

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし