

学位 論文

難病の疫学—体軸性脊椎関節炎および川崎病の全国疫学調査—

論文博士

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

2022年3月25日 申請の学位論文

紹介教員

自治医科大学 大学院 環境生態学系 専攻 疫学 専攻科

教授 中村 好一

目次

I. 研究要旨	3
II. はじめに	
II-1. 研究の背景：「難病の疫学」研究の歴史	9
II-2. 研究の意義と目的	10
II-3. 研究のセッティング	11
III. 日本における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の 有病率（体軸性脊椎関節炎全国疫学調査）	
III-1. 背景	12
III-2. 方法	13
III-3. 結果	20
III-4. 考察	25
III-5. 結論	33
IV. 日本における心後遺症を有する川崎病の累積罹患率（川崎病全国調査）	
IV-1. 背景	35
IV-2. 方法	36
IV-3. 結果	39
IV-4. 考察	44
IV-5. 結論	46

V. おわりに

V-1. 今後の展望・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47

V-2. 謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49

VI. 参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49

VII. 資料：調査票・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 58

I. 研究要旨

【目的】

「難病」とは、特定の要件を満たす疾病の総称を意味する。2014年に制定された難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）では、難病は、「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とすることとなるもの」と定義されている。難病患者の支援には、行政による支援策の充実が不可欠である。そのためには、予算の確保など、優先順位をつけた効率的な支援が必要で、疾患の疫学的な背景（疾病の頻度・危険因子・予後因子）を明らかにすることが求められる。

本研究では、これらの疫学的な背景を明らかにするために、全国調査を行い、今後の支援策の提言のための基礎資料とすることを目的とした。調査方法はそれぞれ異なるが、難病の一つである強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis: AS）と、難治性血管炎班で研究されている川崎病の全国調査を例として提示し、これらの疫学的特徴を示した。

ASは脊椎関節炎（Spondyloarthritis: SpA）の1つで、脊椎や仙腸関節などを中心に炎症を生じる難病で、進行すると日常生活が困難となる。末梢のみに症状をきたす場合と区別するため、体軸性脊椎関節炎に分類される。近年、X線

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、MRI 上で異常を認める新たな疾患概念も報告され、一部の症例は AS に進行することが知られている。AS や nr-ax SpA の有病率は地域により異なるが、人口における HLA-B27 の保有率の違いが主に関連していると考えられている。体軸性脊椎関節炎全国疫学調査では、特に、疾患の頻度と HLA-B27 保有率との関連について明らかにし、現状の把握と課題を明確にすることを目的とした。

一方、川崎病は、発熱や眼球結膜の充血、口唇の浮腫など、特徴的な臨床症状を呈する小児の疾患である。冠動脈瘤などの後遺症を生じる場合があり、成人期における虚血性心疾患発症のリスクとなりうる。成人期にどのくらいの患者が心後遺症を有する川崎病を生じ、長期的な支援を必要とするかは不明である。本研究では、10 歳までに心後遺症を合併する川崎病を有する割合を、累積罹患率として算出し、成人期に支援が必要な人数を算出し、支援策の提言に役立てることを目的とした。

【方法】

体軸性脊椎関節炎全国疫学調査は、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）から構成される。一次調査では「整形外科・リウマチ科・小児科」を対象とし、全国病院データから病床数ごとに層化無作為抽出した。調

査対象施設は、整形外科 1108 施設、リウマチ科 289 施設、小児科 824 施設で、全体で 26.3%の抽出率(2221 施設/8456)とした。診療科ごとに報告患者数を算出し、抽出率と回収率を用いて患者数を推計した。二次調査では、患者ありと回答した施設に対し、性別や年齢・推定発症年月・臨床的特徴について調査を行った。本研究では、特に AS と nr-ax SpA の有病率および HLA-B27 保有率に注目し解析を行った。

川崎病全国調査は、小児科を標榜する 100 病床以上の施設を対象とし、全数調査をした。川崎病全国調査は 2 年ごとに行われ、約 50 年のデータが蓄積されている。本研究では、第 12 回から第 23 回の全国調査(1991 年から 2014 年)を用い、各年の 0 歳・1 歳・2 歳・3 歳・4 歳・5 歳から 9 歳の患者数を人口動態統計から得られた年齢ごとの総人口で割り(罹患確率)、それらを 1 から減算し、すべてを掛け算することで、10 歳までに川崎病に罹患しない確率を算出した。それらを、さらに 1 から減算し、10 歳までに川崎病が出現する割合を累積罹患率として算出し、出生コホート別にも算出した。心後遺症も、同様の方法で累積罹患率と出生コホート別累積罹患率を算出し比較した。

【結果】

一次調査の回収率は 62.5%で、患者数は AS3200 (95%信頼区間：2400—3900)、nr-ax SpA800(95%信頼区間：530—1100)と推計された。有病率は、AS

人口 10 万対 2.6(0.0026%)、nr-ax SpA 人口 10 万対 0.6(0.0006%)で、罹患率は 2015 年から 2017 年にかけて、軽度上昇しており (AS 人口 10 万対 0.5-0.62, nr-ax SpA 人口 10 万対 0.13-0.23)、有病率・罹患率ともに、他国と比べて低値であった。

二次調査の回収率は 49.8%(117/235 施設)で、AS230 人、nr-ax SpA84 人が解析対象となった。AS の有病率は男では人口 10 万対 4.06 で、女 (人口 10 万対 1.36) の 3 倍であった。一方、nr-ax SpA の有病率は、男では人口 10 万対 0.74、女は人口 10 万対 0.6 で、男女の差はなかった。HLA-B27 検査は AS では 60%に施行され、そのうち 55.5%が HLA-B27 を保有していた。nr-ax SpA では、HLA-B27 検査は 70.2%に施行され、23.7%が HLA-B27 を保有していた。全体として、推定発症年齢が高い者では、HLA-B27 保有率が男女ともに低値で、HLA-B27 検査が施行されていない傾向があった。

一方、川崎病全国調査の回収率は 76.8%で、10 歳までに川崎病を発症する割合 (累積罹患率) は、1991 年では男 0.04833(207 人に 1 人発症)、女 0.003474(289 人に 1 人発症)、2016 年では男 0.01552 (64 人に 1 人発症)・女 0.012368 (80 人に 1 人発症) と男女ともに上昇していた。出生コホート別でも同様に上昇していた。心後遺症を有する川崎病累積罹患率は、有意ではないものの、横ばいか、やや低下していた。心後遺症を有する川崎病の出生コホー

ト別累積罹患率も、著明に減少していた。

【考察】

日本における AS と nr-ax SpA の有病率は諸外国と比較すると著明に低値で、これは、HLA-B27 保有率が各地域で異なること・調査方法や疾患の定義の違いが関係していると考えられる。一般的には HLA-B27 保有者のうち、10%未満が AS を発症すると報告されているが、本研究から、日本では HLA-B27 保有者の 1%が AS を発症すると推測された。しかし、日本では HLA-B27 の検査は公的医療保険が適用されないため、HLA-B27 を保有しながらも、未だ診断されていない患者が多数存在している可能性も考えられた。罹患率の上昇は、2015 年に AS が指定難病とされ、医師の認知度が上昇したことも関連している可能性もある。本研究では、推定発症年齢が高い者では、HLA-B27 保有率も低値であったが、他の研究でも、同様の報告がある。この場合には、炎症所見も乏しく、診断の遅延がみられたと報告されている。HLA-B27 が発症だけでなく、重症度や生物学的製剤の有効性など、他の臨床的な特徴にも影響を与えるのではないかと推測された。

川崎病の出生コホート別累積罹患率は年々上昇しており、近年生まれた子どもが、より川崎病に罹患しやすい状態であることが示唆された。一方で、心後遺症を有する出生別川崎病累積罹患率は横ばい、あるいは、減少しており、

2007年生まれの男では3000人に1人、女では6000人に1人が心後遺症を有する川崎病を発症するということが示唆された。成人期において、虚血性心疾患の発症を予防するための支援策を検討する際に、役に立つと考えられる。

【結論】2つの全国調査を用いて、疾患の頻度やその臨床的特徴について明らかにした。難病の疫学研究において、全国調査の情報が与える社会的意義は大きい。今後も継続した調査が必要である。

II. はじめに

II-1. 研究の背景：「難病の疫学」の研究の歴史

自治医科大学公衆衛生学部門では、「難病の疫学」研究を部門の主な研究の一つとしている。申請者も、所属当初から、難病の1つである「強直性脊椎炎」を担当し、疫学研究を行ってきた。また、「川崎病」についても、自治医科大学公衆衛生学部門では過去約50年にわたって全国調査を継続している。本論文は「難病の疫学」研究として、全国調査を行い、そこから得られたデータを解析し結果をまとめ、「難病の疫学」の研究の意義と重要性について論じたものである。

「難病」とは日本の行政で用いられる用語で、「ある一定の条件を満たす疾患群」を意味する。「難病の疫学」は1964年に日本各地で亜急性視神経脊髓末梢神経炎 (Subacute myelo-optico neuropathy : SMON) の原因が集学的な疫学調査から明らかになったことから始まる【1】。SMONは、両脚に異常なしびれや脱力感を生じ、重症になると両脚の麻痺や視力障害を生じる疾患で、初期には原因が不明であった。しかし、1969年に厚生省（当時）による研究班(スモン調査研究協議会)が組織され、整腸剤キノホルムとSMON発生との関連が明らかとなった。この活動から、稀な疾患であっても、集中的に様々な方面から研究を行えば、原因が解明されるという「難病の疫学」の歴史が始まった。

1972年に、国は「難病対策要綱」を策定し、難病患者の生活および医療の向上のため、疾患毎のグループ研究をすすめた【2】。さらに2015年には難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）が制定され、難病の定義が明確にされた。この法律では、「難病」とは「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とすることとなるもの」と定義され、「指定難病」を、「頻度が人口の0.1%程度と少なく、客観的な診断基準が確立されている疾患」と定めた【3】。この法律のもと、治療にかかる医療費負担は軽減され、また、就労や生活の支援を受け、治療と両立しながら社会生活を送れるように様々な政策が検討されている。2021年11月には338疾患が指定難病と認定されている。

II-2. 難病の疫学研究の意義と目的

難病支援策の充実には、様々な方面から支援策の提言を行う必要がある。つまり、予算の確保には、疾患の頻度を明確にする必要があり（疾患の頻度）、どのような因子が疾患の罹患と関連しているのか（危険因子）、また、何が予後の改善につながるのか（予後因子）を明らかにすることも重要である【2】。難病の全国疫学調査は、このような「疾患の頻度」「危険因子」「予後因子」の3つの疫学的背景を明らかにすることを主な目的としており、得られた結果

は、難病患者の予後や生活の改善のための基礎資料となるため、調査の社会的意義は大きい。

II-3. 研究のセッティング

難病の全国疫学調査は、各疾患の特徴に合わせ、これまで様々な手法がとられてきたが、1994年には「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」が統一された方法として難病疫学班により刊行された【4】。現在行われている難病全国調査の多くは、このマニュアルに基づいて施行されており、体軸性脊椎関節炎全国疫学調査も、このマニュアルを使用した。調査は対象となる全国の施設を無作為抽出し、調査票を発送し、疾患の頻度と臨床的特徴についての情報を収集する横断研究である。

一方、川崎病の全国調査は、川崎病が初めて発見された50年ほど前から2年ごとに行われている調査で、小児科を標榜し、100病床以上を有する施設に行う全数調査で、蓄積された大規模なデータとなっている【5】。川崎病全国調査は、横断研究ではあるものの、年次ごとに症例が蓄積されており、連続したデータとして用いるからこそ、年次変化などの解析が可能な利点がある。それぞれの全国調査の方法は異なるが、疾患の頻度と臨床的特徴を明らかにすることができる。本論文では、以下、それぞれの全国調査と、得られた結果から、全国調査の今後の活用方法やその重要性について述べる。

Ⅲ. 日本における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の有病率（体軸性脊椎関節炎全国疫学調査）

Ⅲ-1. 研究の背景

強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis: AS）は脊椎関節炎（Spondyloarthritis: SpA）の1つで、10歳代から30歳代の若年者に発症する難治性の疾患である【6】。原因は不明であり、脊椎や仙腸関節などを中心に進行性の炎症を生じるため、関節破壊や強直をきたし、日常生活が困難となる。

2015年にASは指定難病の対象となり、「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」が発足され、集中的な調査・研究がすすめられた【7】。近年、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA）という新たな疾患概念も報告された。2009年のASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society)の基準によると、この疾患はASとは異なり、レントゲン写真上での変化はなく、MRI上で異常を認めるとされている【6】。nr-ax SpAの一部の症例はASに進行するため、これらの疾患の疫学像を把握することは、診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握に重要である【8】。2020年には、日本においてもnr-ax SpAの診断のガイドラインが発刊されている【9】。

AS や nr-ax SpA の有病率は各国や地域により異なり、これは主に一般人口における HLA-B27 の保有率の違いによるものと考えられている【10-13】。1990 年代に日本では AS の有病率に関する調査が施行されたが、nr-ax SpA の調査は未施行で、HLA-B27 保有率についても不明な点が多い【14】。本研究では、難病疫学班として臨床班と共同で全国疫学調査を行い、これらの疾患の有病率・罹患率・HLA-B27 保有率などを明らかにすることを目的とした。

Ⅲ-2. 方法

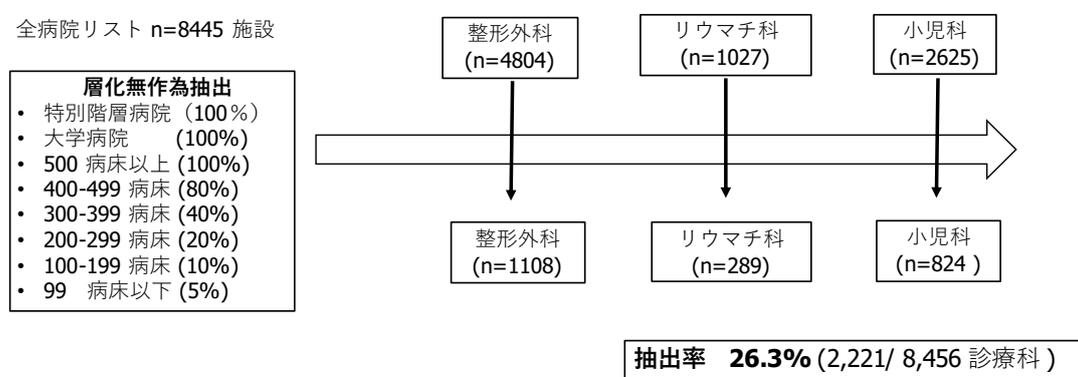
1. 体軸性脊椎炎関節炎全国疫学調査の概要

体軸性脊椎炎全国疫学調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づいて行われた【15-17】。調査は、一次調査（患者数の把握）と二次調査（臨床像の把握）の二部から構成される。対象は AS および nr- ax SpA と診断された患者で、「2017 年の 1 年間（2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日）の全患者（入院・外来、新規・再来の総て）で疑い例を含む」を対象とした。対象診療科は「整形外科・リウマチ科・小児科」の 3 科で、全国病院リストをもとに、病床数ごとに層化し、各病床数の抽出率を図 1 のように変化させ、無作為に抽出した。

抽出率は、1) 大学病院・500 床以上の病院・特別階層病院：100%、2) 400 床以上 499 床未満の層：80%、3) 300 床以上 399 床以下の層：40%、4) 200

床以上 299 床以下 : 20%、5) 100 病床以上 199 床以下 : 10%、6) 100 床未満 : 5%とし、全体で 20%の抽出率とした (図 1)。

図 1. 層化無作為抽出法により抽出された調査施設



特別階層病院は、特に患者が集中すると考えられる病院で、本研究では班員が所属する施設とした。特別階層病院の設定には 2 つの目的がある。各層内の報告患者数のばらつきを小さくし、推計の精度を高める目的と、患者をもらさずに調査するという目的である。全国病院リストから、特別階層病院を設定し、残りのデータセットから層化無作為抽出を行った。

具体的な調査施設数は、整形外科 1108 施設、リウマチ科 289 施設、小児科 824 施設で、全体で 26.3%の抽出率(2221 施設/対象施設 8456 施設)とした (図 1)。患者は改訂ニューヨーク診断基準を満たす症例 (1 つ以上の臨床症状とレ

レントゲン写真の変化を認める)とし、疑い症例(3つの臨床症状を認める、あるいは臨床的特徴を伴わないがレントゲン写真の変化を認める)も含めた(図2)【12】。nr-ax SpAは、ASのレントゲン写真上の基準を満たさず、ASAS(Assessment of Spondyloarthritis International Society)の診断基準を満たすものと定義した(図2)【6,9】。本調査では、診断ガイドラインに従い、炎症性腸疾患やSAPHO症候群などの合併症のないものを対象とし、一次調査を2018年9月に行った【9】。

二次調査は、一次調査で「患者あり」と回答した施設に対し、2018年10月から調査票を配布した。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-ax 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。二次調査の回答率は49.8%(117/235施設)で、年齢や性別、HLA-B27の保有の有無、推定発症年齢、生物学的製剤の使用状況など、臨床的な特徴について調査を行った。本論文では、特にASとnr-ax SpAの有病率およびHLA-B27保有率、推定発症年齢に注目し解析を行った。

図 2 強直性脊椎炎・X線診断基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の全国調査

のための診断基準

***強直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis : AS)**
 診断基準 (改訂ニューヨーク診断基準 1984年)

I. 臨床症状

1. 腰背部の疼痛、こわばり(3か月以上持続)、運動により改善し安静により軽快しない
2. 腰椎の可動域制限 (前後屈および側屈)
3. 胸郭の拡張制限

II. 仙腸関節の X 線所見 参考画像

両側 2 度以上、または片側 3 度以上の仙腸関節炎所見

0 度 正常

1 度 疑い (骨縁の不鮮明化)

2 度 軽度 (小さな限局性の骨びらん、硬化 関節裂隙は正常)

3 度 明らかな変化
(骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直)

4 度 関節裂隙全体の強直

***X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA : nr-ax SpA)**
 Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011

3 ヶ月以上持続する背部痛があり、
発症時の年齢が 45 歳未満の患者

仙腸関節炎の
MRI 画像所見 +
1 つ以上の SpA 徴候

OR

HLA-B27 +
その他 2 つ以上の
SpA 徴候

SpA 徴候

- ・炎症性背部痛 (IBP)
- ・関節炎
- ・腱付着部炎 (踵骨)
- ・ぶどう膜炎
- ・指趾炎
- ・乾癬
- ・クローン病/大腸炎
- ・NSAID に対する良好な反応

2. 患者数の推計

患者数の推計には、診療科ごとの報告患者数から、抽出率と回収率をもとに式（1）に従って推定患者数を計算し、各層の推計患者数を合計した。これは、調査1施設当たりの平均患者数が、対象施設全体の平均患者数と一致すると期待できることに基づく。未回収の施設ほど、患者数が少ないという偏りについてはないものと仮定し、未回収の施設にも、同様の割合で患者が存在するという前提（無作為回収）で、対象施設から抽出された施設の患者数（標本データ）から、全体の患者数を推計した。

$$\text{推計患者数} = \frac{\text{報告患者数}}{\text{抽出率} \times \text{回収率}} = \frac{\text{報告患者数}}{\text{回収施設数} / \text{対象施設数}} \dots \dots (1)$$

性・年齢別の有病率は、二次調査で得られた性・年齢別分布を、一次調査で得られた推計患者数の合計に換算し、2017年度の各性・年齢の人口で除することにより算出した。

3. 標準誤差と95%信頼区間の算出

推計患者数の標準誤差と95%信頼区間は、推計値の精度を示している。まず、対象施設を n 、患者数 i ($i=0, 1, 2, \dots$) の対象施設数を n_i とおき、回収施設数を N 、患者数 i 人の回収施設数を N_i とすると、真の患者数 α は

$$\alpha = \sum i \times n_i \quad \dots \dots (2)$$

とあらわされる。iは0から最大の報告患者数まで変化し、それらの和がαとなる。ここで、層ごとの推定値であるα̂は、

推定患者数 α̂ = 調査施設の推計患者数 / 抽出率

$$= \frac{\sum i \times N_i}{N/n} \quad \dots \dots (3)$$

とあらわされる。分子は報告患者数である。無作為回収を前提とし、Nを固定した条件で、N₀, N₁, N₂ … N_iは多項超幾何分布に従うとされている。つまり、患者数を報告した施設のうち、様々な患者数をとる施設が、それぞれに複数施設あることを意味する。

ここで、95%信頼区間は(α̂ - 1.96 × s, α̂ + 1.96 × s)であらわされ、標準誤差sは下記の式で算出される。

$$s = \sqrt{\frac{\sum i^2 \cdot N_i / N - (\sum i \cdot N_i / N)^2}{n-1}} \cdot n^3 (1/N - 1/n) \quad \dots \dots (4)$$

s は $\hat{\alpha}$ の標準誤差の推定量である。この式を用いて、層ごとの推計患者数と標準誤差から、層を合計した 95%信頼区間を下記のように計算する。つまり、層数 k とし、層ごとの推計患者数を $\hat{\alpha}_1, \hat{\alpha}_2, \hat{\alpha}_3, \hat{\alpha}_4, \dots, \hat{\alpha}_k$, その標準誤差を $s_1, s_2, s_3, \dots, s_k$ とおくと、層を合計した推計患者数は $a. = \hat{\alpha}_1 + \hat{\alpha}_2 + \hat{\alpha}_3 + \dots + \hat{\alpha}_k$ で、95%信頼区間は、 $(\hat{\alpha} - 1.96 \times s., \hat{\alpha} + 1.96 \times s.)$

$$s. = \sqrt{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2} \cdot \dots \cdot \dots \cdot (5)$$

$s.$ は $\hat{\alpha}.$ の標準誤差の規定量である。

4. 罹患率の算出

二次調査の結果から、下記の計算式を用いて、人口 10 万人あたりの罹患率を年次ごとに算出した。西暦 i 年に診断されたと推計される患者数は、各年に確定診断された患者数の分布を推計患者数 3200 人に換算することによって、算出した。

$$\text{西暦 } i \text{ 年の罹患率} = \frac{\text{西暦 } i \text{ 年に診断されたと推計される患者数}}{\text{西暦 } i \text{ 年の日本人口}} \cdot \dots \cdot (6)$$

本研究は自治医科大学の倫理審査委員会(17-148)と大阪大学の倫理審査委員

会(18055)の承認を得て実施した。

Ⅲ-3. 結果

1. AS と nr-ax SpA の有病率と罹患率

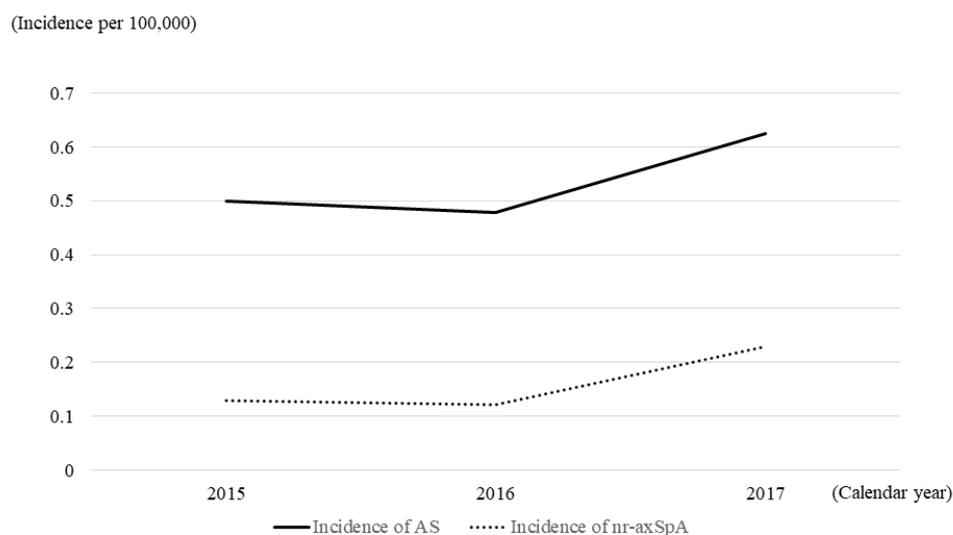
一次調査の回収率は全体では 62.5% (1395/2221 施設) で、整形外科 56% (620/1108 施設) ・小児科 76.7% (632/824) ・リウマチ科 49.5% (143/289 施設) であった。大学病院/500 病床以上の回収率が最も高値であった (回収率 : 大学病院/500 病床以上 : 整形外科 71.5%/58.0% ・リウマチ科 59.3% /48.7% ・小児科 79.5%/83.9%)。推計患者数は AS3200 人 (95%信頼区間 : 2400-3900) ・nr-ax SpA800 人 (95%信頼区間 : 530-1100) で、2017 年の日本の人口動態統計 (n=124,648,471 人) を用いると、有病率は、AS は人口 10 万人対 2.6 (0.0026%)、nr-ax SpA は人口 10 万人対 0.6 (0.0006%) と算出された (表 1)。

表1. ASとnr-ax SpAの報告患者数と推計患者数

AS				
	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95% 信頼区間
整形外科	665	1700	210	1300-2100
リウマチ科	494	1400	290	860-2000
小児科	14	40	25	0-90
合計	1173	3200	360	2400-3900
nr-ax SpA				
	報告患者数	推計患者数	標準誤差	95% 信頼区間
整形外科	167	440	120	200-680
リウマチ科	154	340	58	230-460
小児科	12	15	3	9-21
合計	333	800	140	530-1100

一方、人口10万人対罹患率は2015年から2017年にかけて、図3のように軽度上昇していた（AS 0.5-0.62/10万人，nr-ax SpA 0.13-0.23/10万人）。

図3. ASとnr-ax SpAの人口10万人対罹患率年次変化



2. AS と nr-ax SpA の有病率（年齢・性別）

二次調査の回収率は 49.8%(117/235 施設)で、AS230 人・nr-ax SpA84 人が解析の対象となった。これらは、一次調査で得られた患者は、AS では 20% (230/1173)、nr-ax SpA では 25% (84/333)に相当した。全体では、AS では、男の割合(70.9%)が女 (29.1%) に比べて多かったが、nr-ax SpA では、男 (51.2%) と女 (48.8%) はほぼ同じ割合であった。年齢ごとにみると、AS は男女ともに 40 歳代に最も多くみられ、nr-ax SpA では男では 40 歳代、女では 30 歳代と 50 歳代に最も多くみられた (表 2)。

表2. ASとnr-ax SpAの性別及び年齢分布

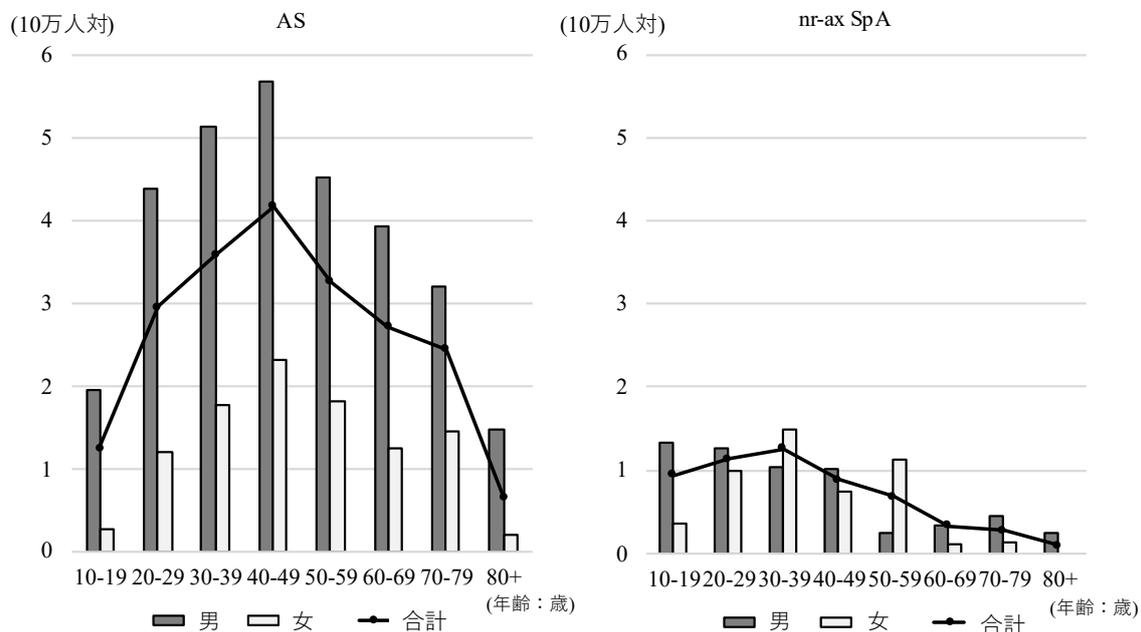
年齢(歳)	AS			nr-axSpA		
	男(%)	女(%)	合計(%)	男(%)	女(%)	合計(%)
10-19	8(5.0)	1(1.8)	10(4.4)	8(18.6)	2(5.4)	11(13.3)
20-29	19(11.9)	5(8.8)	25(11.0)	8(18.6)	6(16.2)	14(16.9)
30-39	27(16.9)	9(15.8)	37(16.3)	8(18.6)	11(29.7)	19(22.9)
40-49	38(23.8)	15(26.3)	55(24.2)	10(23.3)	7(18.9)	17(20.5)
50-59	25(15.6)	10(17.5)	36(15.9)	2(4.7)	9(24.3)	11(13.3)
60-69	24(15.0)	8(14.0)	34(15.0)	3(7.0)	1(2.7)	6(7.2)
70-79	15(9.4)	8(14.0)	25(11.0)	3(7.0)	1(2.7)	4(4.8)
80+	4(2.5)	1(1.8)	5(2.2)	1(2.3)	0(0.0)	1(1.2)
合計	160(100)	57(100)	227(100)	43(100)	37(100)	83(100)

性別の情報が不足しているため、合計人数は一致していない

年齢別の一般人口における有病率は、AS では男(人口 10 万対 4.06)は、女

(人口 10 万対 1.36) の 3 倍で、男女ともに有病率は 40 歳代が最も高値であった(図 4)。一方、nr-ax SpA は、男女で有病率に差はなく(男：人口 10 万対 0.74、女：人口 10 万対 0.6)、男では 10 歳代、女では 30 歳代に、もっとも高い有病率を認めた(図 4)。また、AS・nr-ax SpA ともに、ピークを超えると、年齢が高くなるにつれ年齢別有病率は低下していた。

図 4 AS と nr- ax SpA の性・年齢別有病率

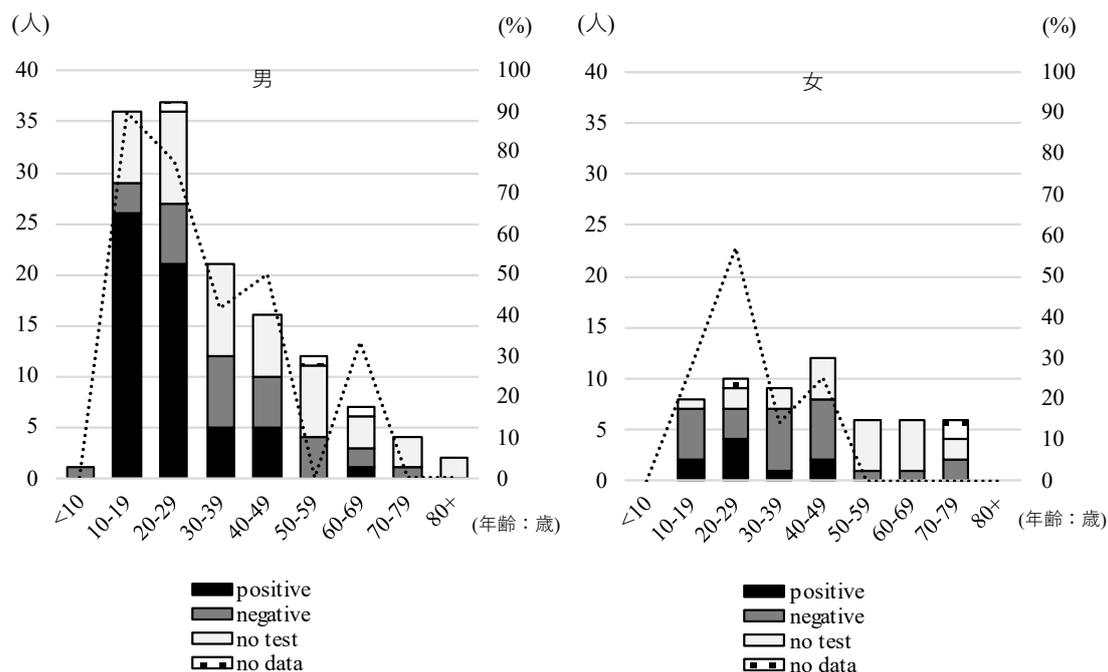


3. HLA B-27 検査と推定発症年齢

HLA-B27 検査は AS では 60% (137/230) に施行され、そのうち 55.5% (76/137)

が HLA-B27 を保有していた。HLA-B27 保有率は男（66%：64/97）は女（26.5%：9/34）よりも高値で、推定発症年齢は 20 歳代がピークであるが、HLA-B27 保有率のピークは 10 歳代で 72.2%であった（図 5）。さらに、50 歳以上の推定発症年齢の者では、HLA-B27 保有率が減少し、未検査者の割合が高値であった。同様に、女では推定発症年齢は 40 歳代でピークを認め、HLA-B27 保有率は 20 歳代が最も高値であった（図 5）。

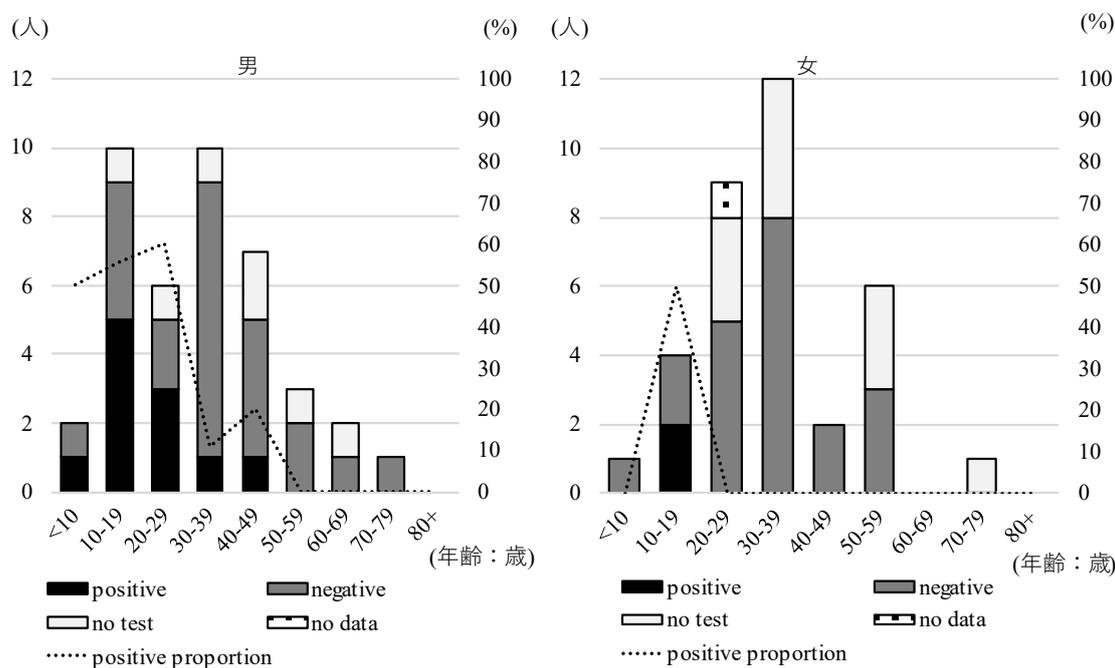
図 5 AS の推定発症年齢別 HLA-B27 保有率



一方、nr-ax SpA では、HLA-B27 検査は 70.2%（59/84）に施行され、23.7%（13/59）が HLA-B27 を保有していた。男では HLA-B27 保有率は 32.3%

(11/34)と、女 8.3% (2/24) よりも高値であった。男の推定発症年齢は、10歳代と30歳代が最も多いが、HLA-B27の保有者の多くは30歳未満の者に多くみられた(図6)。同様に、女では推定発症年齢は、30歳代にピークがみられた。nr-ax SpAの女では、HLA-B27の検査を施行していないものが見られたが、10歳代では、おおよそ半分の者が、HLA-B27を保有していた。

図6 nr-ax SpAの推定発症年齢別HLA-B27保有率



III-4. 考察

本研究では、日本で初めてASとnr-ax SpAの有病率と罹患率を明らかにし

た。有病率は、AS では人口 10 万対 2.6 (0.0026%)・nr-ax SpA は人口 10 万対 0.6 (0.0006%)で、他の国々と比較して著明に低値であった。また、AS と nr-ax SpA の罹患率は年々わずかに上昇していた。性・年齢別の有病率では、AS は中年に多く、男は女よりも高値であった。一方、nr-ax SpA の性・年齢別有病率では、男では 40 歳代以下では均等に分布していたが、女では 30 歳代と 50 歳代にピークがみられた。AS・nr-ax SpA とともに、ピークを超えると、年齢が高くなるにつれ年齢別有病率は低下していた。さらに、AS 患者のうち約 50% が HLA-B27 を保有していたが、発症年齢が 50 歳代と遅い場合には、HLA-B27 保有率は低値であった。

1. AS と nr-ax SpA の一般人口における有病率と罹患率

本研究では、日本における AS と nr-ax SpA の有病率は諸外国と比較すると著明に低値であることが明らかとなった。AS の有病率はアフリカでは 0.02%、東アジアで 0.16%、北アメリカで 0.2%、ヨーロッパで 0.25%、北極圏では 0.35%と報告されている【10】。同じアジア地域でも、AS の有病率は中国では 0.25%、マレーシア 0.24%、韓国で 0.05%、フィリピン 0.03%と異なり、これらの違いの多くは、HLA-B27 保有率が各地域で異なることためと考えられるが、それに加え、それぞれの国での調査方法や定義の違いが関係しているとも考えられる【11-12】。HLA-B27 と AS の発症については、様々なメカニズムが

報告されているが、HLA-B27は基本的な要因の一つであると考えられている

【18】。

一般人口におけるHLA-B27保有率は、アメリカでは6.1%、中国では1.8%、日本では0.3%と地域により異なるが、これらHLA-B27保有者のうち、どのくらいの割合で、ASを発症するかについても異なる可能性がある【19】。一般的にはHLA-B27保有者のうち、10%未満がASを発症すると考えられているが、日本人において、どのくらいの割合がASを発症するかを示す研究は、未だ報告されていない【13】。今回の研究の結果であるASの有病率0.0026%を、一般人口におけるHLA-B27保有率0.3%で割ると、日本では、HLA-B27を保有する一般人口のうち、わずか1%がASを発症すると予測される。しかしながら、日本にはHLA-B27を保有しながらも、未だに診断されていない患者が多数存在している可能性も考えられ、この数値については今後も研究が必要である。

一般的に、ASの発症は、環境要因に対する反応として、先天的な免疫システムと、後天的な免疫応答とのバランスが崩れ発症すると言われている【20-21】。HLA-B27は主な関連因子であるが、HLA-B27の中でも異なるサブタイプが報告されている【22-23】。最もよく見られるHLA-B27:05は、多くの人種で認められており、ASの発症について強い正の関連があるといわれている【23】。

地域特異的には、ヨーロッパ人や中国人、地中海沿岸住民などにおいて、HLA-B27:02 が AS の発症と正の関連があるとの報告もある。HLA-B27 以外の Major histocompatibility complex (MHC) 遺伝子としては、HLA-A02 や HLA-C12、HLA-DPA1 など AS 発症のリスク因子として報告されている【23】。MHC 遺伝子以外の遺伝子として、小胞体ストレス関連蛋白である小胞体アミノペプチダーゼ (Endoplasmic reticulum aminopeptidase : EARP)1 の遺伝子多型が AS 発症と関連していると報告され、研究がすすめられている。一方で、腸内細菌叢の乱れ、ビタミン D の欠乏、喫煙なども、発症の環境要因であるとの報告もあり、AS の発症や増悪には複数の要因が関連していると考えられる【23-24】。

また、HLA-B27 を保有している者では、推定発症年齢や確定診断時年齢が低値であるが、確定診断までの年数には差がないという結果も報告されている【25】。HLA-B27 保有の有無による重症度や、臨床的特徴の違いについても、今後の解析が必要である。

本研究では、nr-ax SpA の有病率も 0.0006% と非常に低値であることが明らかとなった。nr-ax SpA の大規模な疫学的調査は、未だ世界的にも行われていないが、このような有病率の低さは、AS と同様に、HLA-B27 保有率の低さが関与している可能性がある【26】。また、nr-ax SpA の認知度が日本では低く、未診断の nr-ax SpA が多数存在している可能性も考えられる。

19 か国で行われた研究では、慢性的腰背部痛をきたした患者の 38.7%が炎症性腰背部痛の診断基準を満たし、そのうち 53.7%が AS、29.1%が nr-ax SpA と診断されたと報告されている【27】。このように、nr-ax SpA も一定の数が存在すると考えられるが、日本では数が少なく、2020 年に発刊された nr-ax SpA のガイドラインや本研究が、これら認知度の向上に寄与する可能性が考えられる。

本研究では、AS の罹患率は 2015 年には人口 10 万人対 0.5、2017 年には人口 10 万人対 0.62 と軽度増加していた。AS の罹患率も地域により異なり、アイスランドでは人口 10 万人対 0.4、カナダでは人口 10 万人対 15.0 と報告されている【28, 29】。日本とアイスランドとを比べると、罹患率はほぼ同等であるが、有病率はアイスランドが人口 10 万人対 101、日本は人口 10 万人対 2.6 と大きく異なる。これは、有病率の計算の際の分母に、アイスランドは 18 歳以上の成人を含み、日本は小児を含む総人口を用いているためとも考えられる。近年の日本における罹患率の上昇は、2015 年に AS が指定難病とされ、医師の認知度が上昇したことも寄与している可能性もある。

2. AS と nr-ax SpA の有病率（性・年齢別）

本研究では、性・年齢別の AS の有病率は男女ともに 40 代にピークがみられた。これらは、諸外国の結果とは異なる傾向であった【12, 30】。韓国では、

男女ともに、30代と日本よりも若い世代にピークがみられ、韓国の年齢別有病率（30—39歳）では、男では人口10万人対155.3、女では人口10万人対38.8と、男女ともに日本よりも高値であった【12】。一方、ギリシアでは、ASは男では45—54歳、女では35—44歳に多く、男女で年齢分布に違いを認めたと報告している【30】。ギリシアの年齢別AS有病率は、男では人口10万人対100（45—54歳）、女では人口10万人対30（35—44歳）が最も高く、日本よりも高値であった。これらの論文では、有病率の違いについて、人種や経済状況、環境による違いが関与している可能性について述べている。特に経済状況については、収入が少ないために公的な財政援助を受けている人々の中で、ASの有病率が高いと報告されており、これは、ASによる症状のために活動性が低下したことが関連していると述べられている。HLA-B27の保有の有無やASを発症する正確なメカニズムは未だ解明されていない部分もあり、これら様々な因子が今後の研究によって明らかとされる必要がある。

一方、nr-ax SpAは、男では40歳代に多く、女では、30歳代と50歳代にピークを認めた。これらは、性別による臨床的な特徴の違いを示している可能性がある。

AS・nr-ax SpAともに、ピークを超えると、年齢が高くなるにつれ年齢別有病率が低下していた。この理由として、有病率の算出に過去3年間に確定診断

された者の性・年齢分布を用いたことがあげられる。比較的近年に確定診断された人を算出に用いているため、実際の有病率よりも、より低値に算出されている可能性がある。より正確に、性・年齢別有病率を算出するためには、一次調査で回答のあったすべての患者の性・年齢分布を用いる必要がある。しかし、その場合には、20年以上も前に診断された症例も含まれ、診断基準や診断の精度、医師の疾患の認識など、近年と異なる可能性がある。韓国やギリシアの性・年齢別有病率の調査では、高齢ほどASの有病率が低下することが指摘されており、過去数十年前には罹患率が低値であったことや、未診断である者が多かった可能性などが理由として考えられている【12, 30】。本研究で得られた性・年齢別有病率は限定的ではあるものの、今回初めて明らかとなった値であり、今後、参考値となりうると考えられる。

3. 推定発症年齢と HLA-B27 検査

本研究では、ASの推定発症年齢が高い者では、HLA-B27保有率も低値で、推定発症年齢とHLA-B27保有率には違いがあることが明らかとなった(図5)。他の研究では、発症年齢が高い患者(50歳以上で発症)は、HLA-B27保有率が低値で、炎症所見も乏しく、診断の遅延がみられたと報告されている【31】。このことから、HLA-B27が、発症だけでなく、重症度や生物学的製剤の有効性など、他の臨床的な特徴にも、影響を与えることが推測される。

一方、nr-ax SpA の男の推定発症年齢は、10 歳代と 30 歳代にピークを認めた。男での HLA-B27 の保有率は 30 歳代以上では低値であった。これら、HLA-B27 保有率の違いは、AS と同様に、様々なサブタイプの存在がある可能性を示している。同様に、nr-ax SpA の女では、推定発症年齢は 30 歳代にピークを認めており、AS と同様に、HLA-B27 保有の有無による臨床的特徴の違いについて、今後の研究により明らかにする必要があると考えられる。

4. 日本における過去の調査

1990 年に日本で行われた調査では、AS の有病率は人口 10 万人対 6.5 (0.0065%) で本研究よりも 2 倍以上高値であった【14】。これには、いくつかの理由が考えられるが、対象となる調査施設や診断基準、除外診断の違いが関連している可能性がある。福田らの調査では、Rome の診断基準やニューヨーク診断基準が用いられていた。また、対象となる施設は、少なくとも 1 人の整形外科専門医あるいはリウマチ専門医がいる施設で、それぞれの地域に割り当てられた調査アドバイザーが選定した施設が対象となっていた。一方、本研究では、改訂 New York 診断基準を用いており、調査対象施設も、病床数により層化無作為抽出された施設であった。さらに他の疾患を合併したものを除外しているため、これらの違いが結果の違いをもたらしている可能性がある。

5. 研究の限界

この研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究では有病率や罹患率の算出の際に、分母に小児を含むすべての人口を用いており、年齢調整を行っていない。有病率や罹患率の算出に分母となる人口を16歳以上あるいは、18歳以上としているものや、年齢調整をして算出している国々もある。他国の調査データとの比較の際には、その点を留意する必要がある。第二に、HLA-B27検査の施行に関する標準的な適用の基準があるわけではないため、本調査では、必ずしもすべての患者がHLA-B27検査を受けているわけではない。特に、50歳以上の推定発症年齢の患者はHLA-B27の検査をせずに、臨床症状から診断をされる傾向があった。さらに、HLA-B27の検査は日本では公的医療保険でカバーがされてない現状がある。HLA-B27保有者のうち、どのくらいの人かASを発症するかを明らかにするには、これらの人々の疫学的特徴をさらに解明していく必要がある。第三に、本調査では二次調査の対象者を、過去3年間に確定診断された患者に限定した。このため、調査対象者の数が少なく、全体像を把握するには、過小評価をしている可能性も考えられる。本調査では、他の疾患を合併している症例を除外したが、線維筋痛症などのように、明確に鑑別をすることが難しい疾患もある。最後に、有病率に関与するような因子の調査が、今後も継続して行われる必要がある。

Ⅲ-5 結論

全国調査により AS と nr-ax SpA の有病率及び罹患率が他国と比べて著明に低値であることが明らかとなった。AS については、過去に調査がされているが、改めて近年の有病率と罹患率の現状を確認できた。調査法が異なるために、国内において、真に有病率が減少したのか評価をすることは難しいが、同様の調査を繰り返すことで、年次推移を評価することが可能であり、全国調査を行うことには意義がある。特に nr-ax SpA に関する日本での大規模な調査は本研究が初めてであり、今後の疫学調査の土台となりうる。また、本調査は、「特定」の医療機関の受診者を対象とした研究ではなく、「全国」の医療機関の受診者を対象としており、得られた情報は日本の AS と nr-ax SpA の代表を示しているといえる。

HLA-B27 の保有率は推定発症年齢がより若い発症年齢の者に高く、推定発症年齢が高い場合には、HLA-B27 検査そのものが施行されていない傾向があった。HLA-B27 の正確な保有率と、それによる臨床的な特徴の違い（家族歴の有無や、重症度に影響を与える因子、薬剤の効果など）について、今後の研究で明らかにする必要がある。また、今後、継続した調査を定期的に行い、年次推移を観察するとともに、調査項目を適宜調整することで、危険因子や予後因子、さらには nr-ax SpA から AS への移行頻度などを明らかとすることができると考える。

IV. 日本における心後遺症を有する川崎病の累積罹患率（川崎病全国調査）

IV-1. 研究の背景

川崎病は小児期に発症する血管炎で、発熱や眼球結膜の充血、皮疹など、様々な症状が出現する小児の疾患である。川崎病が日本で初めて報告され50年以上が経過したが、未だ原因は不明であり、その疫学像を把握するため、1970年から2年ごとに川崎病全国調査が施行されている。最新の調査データ（論文執筆当時）では、川崎病患者は2013年に15696人、2014年に15979人と報告されており、0-4歳児を分母とした年間罹患率は、2013年302.5、2014年308.0と報告されている【5】。川崎病全国調査では、年間の罹患率が示されているが、一般人口における川崎病の既往歴をもつものの割合（累積罹患率）は今まで明らかにされていなかった。近年、自治医科大学公衆衛生学部門では、日本における川崎病の累積罹患率（cumulative incidence: CI）を解析し報告した【26】。この研究では、10歳までに川崎病に罹患する確率を用いて、CIを算出している。この研究では、2014年のCIは男では0.015284、女では0.01245で、これは、おおよそ男では65人に1人が、女では80人に1人が10歳までに川崎病を罹患することを意味する【26】。

川崎病の患者は、冠動脈瘤などの心臓の後遺症を生じる場合があり、その場合、成人期に虚血性心疾患を発症するリスクを高める可能性がある【27, 28】。

このため、一般人口集団において、心後遺症を有する川崎病患者の罹患割合を明らかにすることは重要である。特に、どの年代に生まれた児の心後遺症の割合（出生コホート別累積罹患率 birth-cohort cumulative incidence: CIBC）が最も高いかが明らかになれば、将来の川崎病児の健康診査や健康支援に役に立つと考えられる。また、心後遺症を有する川崎病の CIBC は、それぞれの出生時期の違いによる影響についても示唆する可能性がある。

川崎病による心後遺症を有する患者の死亡率は、一般人口の死亡率よりも高値であり【29】、日本のガイドラインやアメリカ心臓協会（American Heart Association : AHA）でも、心後遺症を有する川崎病児については、特に、成人期までフォローをすることが推奨されている【30, 31】。

しかしながら、心後遺症を有する川崎病児の CI や CIBC についての論文はほとんどなく、本研究では、これらを明らかにし、今後の支援策の提言に役立てることを目的とする。

IV-2. 方法

対象は 1991 年から 2016 年までの全国調査で報告された 0 歳から 9 歳まで川崎病患者 254984 人である。川崎病全国調査は日本川崎病研究会の支援を受け、自治医科大学公衆衛生学部門が事務局となり実施しており、あらかじめ自治医科大学倫理審査委員会の承認を得ている。

全国調査は、100 病床以上を有し、小児科を標榜している施設が対象であり、1991 年から 2016 年まで、2 年ごとに行われている。回収率は、どの調査回でも高く、最新である第 24 回の調査では 76.8% (1444 施設/1881 施設) である【5】。全国調査では、心後遺症は、心臓超音波検査などの画像所見に基づいて、冠動脈の拡大・瘤・巨大瘤（直径が 8 ミリを超えるもの）・狭窄・心筋梗塞・弁膜症などを含んでおり、発症から 1 か月後以降の心障害を心後遺症と定義している。

川崎病の CI の算出方法は、過去の研究において、述べられているが【26】、まず、西暦 j 年の年齢 i の罹患確率 (Incidence probability: $IP_{i,j}$) を下記の式のように算出する。

$$IP_{i,j} = n_{i,j} / P_{i,j}$$

n は西暦 j 年に報告された i 歳の川崎病患者の数で、 $P_{i,j}$ は人口動態統計から得られた j 年の i 歳の一般人口の数である。 i は、0・1・2・3・4・5・9 と変化し、 j は 1991 年から 2016 年の値を変化する。0 歳から 9 歳までの間に川崎病に罹患しない確率 (Probability of those not affected by KD: PNA_j) は、以下の式で求められる。

$$PNA_j = \prod (1 - IP_{i,j})$$

この値を1から減算することで10歳までの時点CIを計算した。

$$CI_j = 1 - PNA_j$$

CIは、西暦*j*年の、 $IP_{i,j}$ が10年間持続するという想定に基づいている。心後遺症を有する川崎病児についても、同様の方法でCIを算出した。さらに出生コホート別に解析を行ったが、これにより、出生年による違いについて、より正確な情報を得ることができる。つまり、心後遺症を有する川崎病児のCIは、単純に西暦ごとのCIを示すのに対し、CIBCは、一般人口における出生年特異的なCIを意味する。CIBCでは、単純なCIよりも、より正確に10歳までに一般人口のうち、どのくらいの人が、心後遺症を有する川崎病を発症するかを示す。西暦*j*年に生まれた人のうち、10歳までに心後遺症を有する川崎病を発症しない確率(Probability of not being affected by KD by 10 years of age for those born in the calendar year *j*: PNABC *j*)は下記の式で求められる。

$$PNABC_j = (1-PNA_{0,j}) (1-PAN_{1,j+1}) (1-PAN_{2,j+2}) (1-PAN_{3,j+3}) (1-PAN_{4,j+4})$$

$$(\Pi PNA_{5-g, j+k+5}) \quad (k=0 - 4)$$

$$CIBC_j = 1 - PNABC_j$$

観察期間が 2016 年までのため、1991 年から 2007 年までしか CIBC は算出できない。CI と CIBC のそれぞれの年次変化を、IBM SPSS Version25 を用いて回帰分析により解析した。

IV-3. 結果

川崎病の CI は 1991 年では男 0.004833・女 0.003474、2016 年では男 0.01552・女 0.012368 で、男女ともに著明に上昇していた（図 7）。つまり、2016 年では男は 64 人に 1 人・女は 80 人に 1 人が 10 歳までに川崎病に罹患して、25 年前の 1991 年と比べて 3 倍以上に上昇していた。

CIBC でも、同様に、著明に上昇していた（図 8）。一方、心後遺症を有する川崎病の CI は、有意ではないものの、横ばいか、あるいは、やや低下していたが、男では、2009 年以降は増加していた（図 7）。心後遺症を有する川崎病の CIBC は、著明に減少していたが、2007 年以降はデータの蓄積がないため、算出は不可能であった（図 8）。

心後遺症の種類別解析では、冠動脈拡大や瘤の CI は、減少あるいは横ばいで、特に、女における冠動脈拡大の CI は有意に減少していた（図 9）。弁膜病変の CI は、男女ともに増加していた（図 10）。冠動脈拡大・瘤・巨大瘤 CIBC では著明に減少していたが、男での冠動脈瘤の CIBC のみ有意な減少を認めた（図 11）。冠動脈狭窄と、心筋梗塞の CIBC は有意ではないものの、減少していた。また、弁膜症の CIBC は男女ともに減少していた（図 12）。

図 7. 10歳までの川崎病累積罹患率と心後遺症を有する川崎病累積罹患率

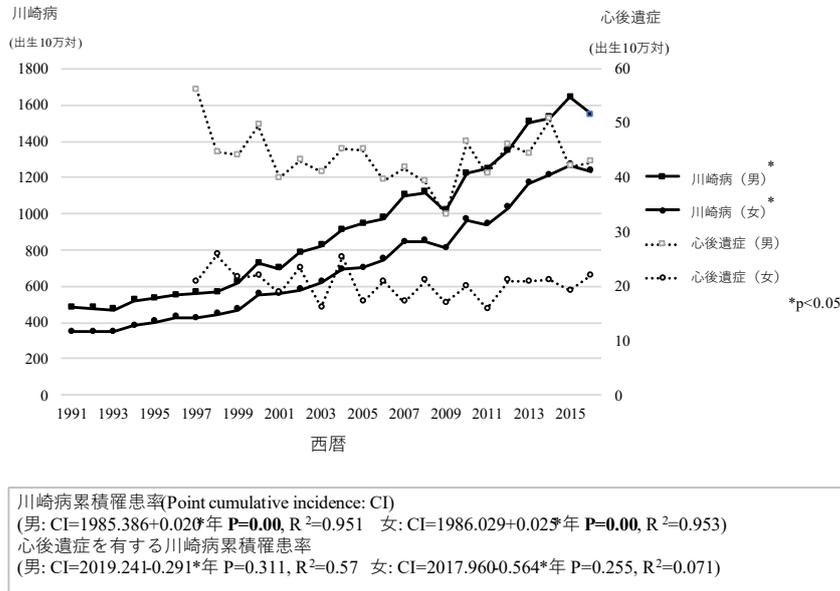


図 8. 10歳までの川崎病出生コホート別累積罹患率と心後遺症を有する川崎病出生コホート別累積罹患率

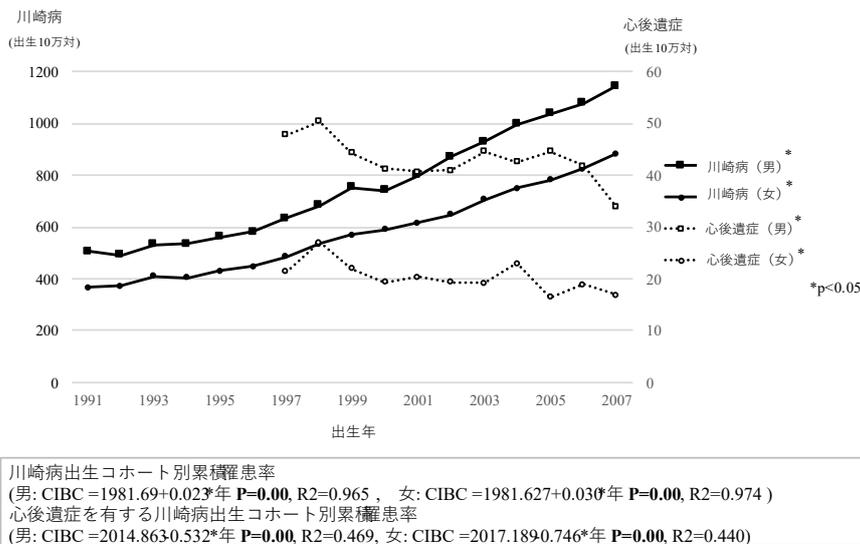


図 9. 10 歳までの心後遺症を有する川崎病累積罹患率（巨大冠動脈瘤・瘤・拡大）

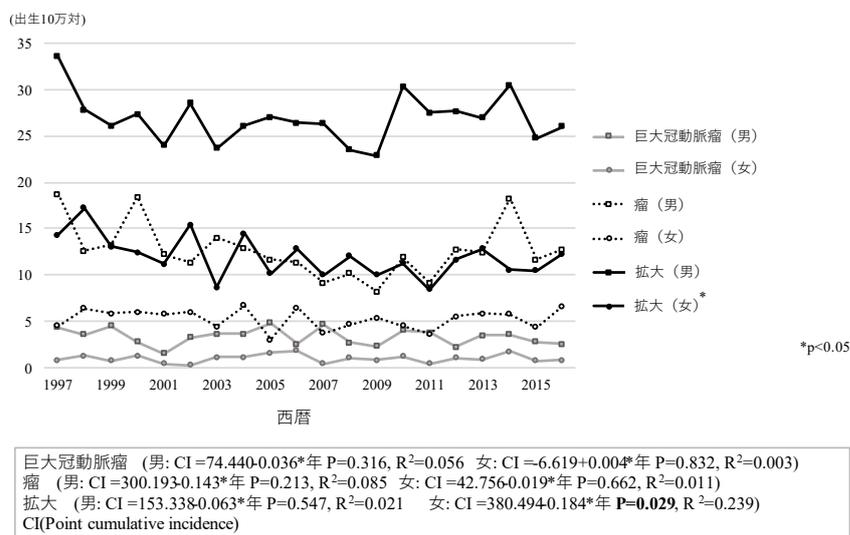


図 10. 10 歳までの心後遺症を有する川崎病累積罹患率（弁膜症・狭窄・心筋梗塞）

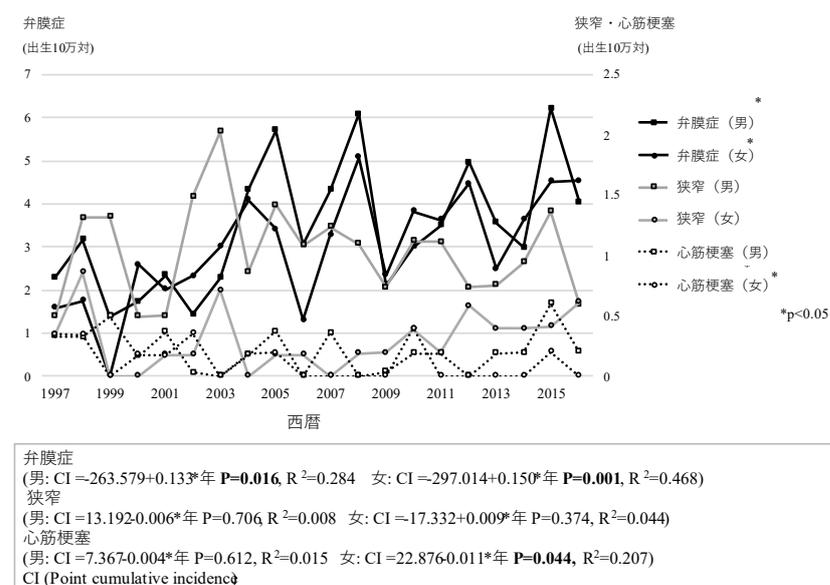


図 11. 10 歳までの心後遺症を有する川崎病出生コホート別累積罹患率 (巨大

冠動脈瘤・瘤・拡大)

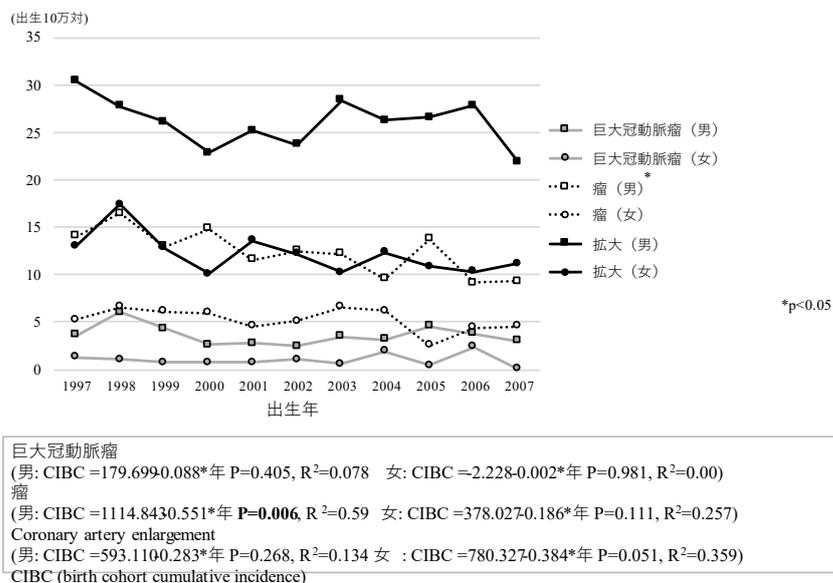
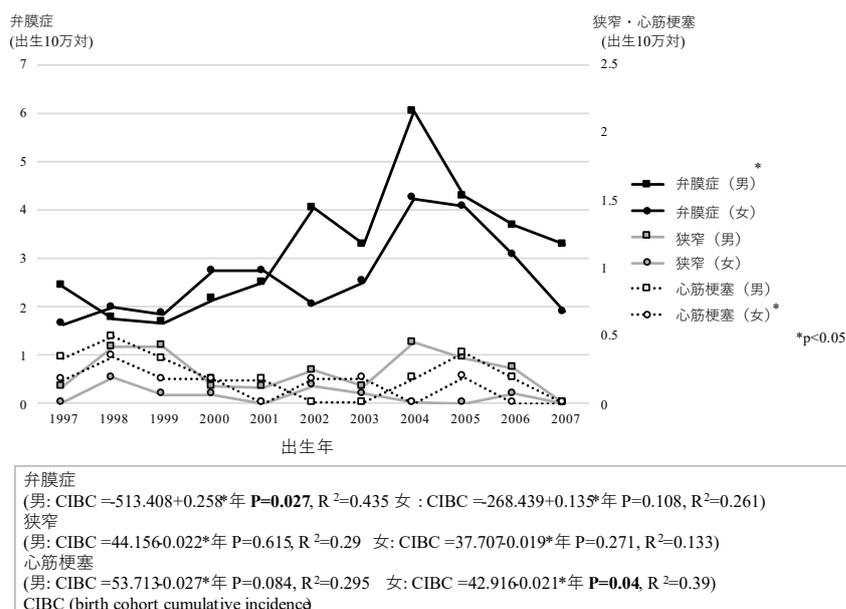


図 12. 10 歳までの心後遺症を有する川崎病出生コホート別累積罹患率 (弁膜

症・狭窄・心筋梗塞)



IV-4. 考察

本研究では、いくつかの点が明らかとなった。第一に、川崎病の CI や CIBC は、男女ともに増加していた。第二に川崎病の CI や CIBC は上昇していたが、心後遺症を有する川崎病 CI は減少傾向にあり、特に CIBC は有意に減少していた。第三に弁膜病変の CI と CIBC は、男女とも増加傾向にあり、特に男においては、有意に増加していた。

CI は、ある時点の西暦において、何人のこどもが 10 歳までに川崎病に罹患するかを示している。一方、CIBC は、こどもが生まれた年による違いを示している。つまり、CIBC の上昇は、近年、生まれたこどもが、より川崎病に罹患しやすい状態であることを意味する。

本研究では、心後遺症を有する川崎病の CIBC が減少していることも明らかとなった。2007 年に生まれたものでは、男では 3000 人に 1 人、女では 6000 人に 1 人が、心後遺症を有する川崎病を発症することを意味する。心後遺症を有する川崎病の CI について、河合らの研究では、1996 年に出生したコホートでは、10 万出生に対し 40 人が、10 歳までに心後遺症を有する川崎病に罹患すると示された【32】。これは、2500 人に 1 人が、心後遺症を生じることを意味する。一方、本研究では、2500 人に 1 人から 3000-6000 人に 1 人が心後遺症を生じると計算され、心後遺症を有する川崎病は減少していることになる。これ

は、日本における川崎病の治療が進歩したことを意味している。免疫グロブリン静注療法（Intravenous Immunoglobulin: IVIG）の治療は1989年に保険適用となり、この頃からステロイドやインフリキシマブなどのような治療が追加されるようになってきた。これらは、心後遺症の減少に大きく貢献していると考えられる。

2009年以後、特に男においては、心後遺症を有する川崎病のCIは上昇しているように見える。心後遺症を有する川崎病のCIBCは、観察データが2016年までのために、2007年以降は算出が不可能であるが、今後も継続し算出する必要がある。

冠動脈拡大のCIは他の心後遺症よりも高値であるが、弁膜症以外の心後遺症のCIはすべて減少傾向にあった（図3）。これは、軽症あるいはIVIGに反応性のよい川崎病が増加している可能性を示唆する。日本では、IVIG不応例は、2g/kgのIVIGを投与して24時間以上発熱が続く場合、あるいは、24時間以内に再燃するものと定義されている【5】。不応例はおよそ17.1%といわれており、毎年、同様の割合で認められている【5, 33】。それゆえ、本研究の結果は、軽症の川崎病が増えていることを意味する。さらに、弁膜症の増加については、心臓超音波検査などの技術の進歩により、より弁膜病変の異常が発見されやすくなっているためとも考えられる。

日本では川崎病に伴う心臓後遺症を有する人の標準化死亡比は 1.86 で、一般人口 (0.65) よりも高値である【29】。しかし、川崎病の既往をもつ人の虚血性病変の発症率については、不明な点も多い。日本や AHA のガイドラインでは、それぞれの冠動脈病変の程度に応じて、フォローアップについて推奨している。しかし、どのくらいの頻度で、心臓後遺症を有する人達が虚血性疾患を生じるかは明らかにされていない【27, 34, 35】。CIBC は、2007 年生まれの男では 3000 人に 1 人、女では 6000 人に 1 人が心後遺症を有する川崎病を発症するということを意味する。これは、成人期において、虚血性心疾患の発症を予防するための支援策を考える際に、役に立つと考えられる。

本研究には、いくつかの限界がある。第一に、本研究では、2007 年までのデータを用いて、出生コホート別累積罹患率を計算した。2007 年以降、日本における川崎病の治療方針は、変わっているため、2007 年以後の CIBC に影響を与えているかもしれない。第二に本研究では、再発例も含めて解析を行っている。再発例は全体の 3.5% (2013 年と 2014 年の調査では 1329 例) で、本研究で得られた CI は過剰推定値かもしれないが、再発率は高くはなく、この影響はごくわずかであると考えられる。

IV-5. 結論

川崎病の CI と CIBC は増加傾向にあるが、心後遺症を有する川崎病のこれら

の値は低下傾向にある。本研究は、出生コホートの観点から解析しており、単純な川崎病の罹患率の解析ではわからない「出生年による罹患のしやすさの違い」を明らかとした点で、これまでの研究とは異なる。本研究では、「一般人口にどのくらいの数の川崎病患者がいるか」「一般人口にどのくらいの数の心後遺症を有する川崎病患者がいるか」を具体的数値で示すことができる。さらに、出生年ごとの違いを示すことで、成人期の川崎病患者の虚血性心疾患予防策を検討する際に、人数に応じて必要な支援の規模を変化させ、対応を検討することができる。このことは、より効率のよい支援策の提言となりうる。また、出生コホートによる数値の変化は、川崎病の病因の1つとしての「宿主の感受性の変化」や、心後遺症に対する治療効果も反映している可能性がある。

V. おわりに

V-1. 課題と展望

調査の手法は異なるものの、2つの全国疫学調査を用いて、疾患の頻度とその特徴についての解析を行った。体軸性脊椎関節炎の全国調査は、川崎病の全国調査と異なり、単発の横断研究である。しかし、全国規模での調査を行うことで、稀な疾患でも多くの症例を集めることが可能であり、疾患の実態をより詳細に調査をすることが可能となった。今後も、調査から得られたデータを用

いて、疾患の臨床的特徴や重症度、薬剤の有効性についてなど、様々な解析を追加し、結果を報告していく必要がある。また、疾患概念が定着してきた昨今の状況を踏まえ、今後2回目の全国調査を、今後予定している。

指定難病のうち、ある一定の重症度を満たす患者の場合には、医療費の助成を申請することが可能であり、「臨床調査個人票」が医療機関で記載される。全国調査で得られたデータは、臨床個人調査票に記載されない軽度のレベルの患者の情報も含んでおり、これらの情報を照らし合わせることなど、今後も応用が可能である。

さらに、申請者は、強直性脊椎炎だけでなく、「IgG4 関連疾患」・「高安動脈炎・巨細胞性動脈炎」「消化管過誤腫性ポリポシス」など、様々な疾患においても、調査のための発送のリストの作成などを行ってきた。臨床班との討議を重ね、マニュアルにはない様々な抽出率を用いて、より現実的で効率よく正確な数値を導き出す作業をしている。難病の疫学研究は疾患の解明と予後の改善に不可欠であり、今後も疫学班として真摯に調査に取り組んでいきたいと考える。

また、川崎病の全国調査は50年の歴史があり、今回の累積罹患率の研究は継続されたデータであるからこそ可能となった解析である。未だ川崎病は不明であり、患者数は増え続けている。今回の累積罹患率の解析は、解析の期間

を過去にも、未来にも広げることが可能性であり、川崎病児の成人期の追跡調査と合わせて、今後議論を展開することも検討している。

V-2. 謝辞

本研究にあたり、調査にご協力いただいた全国の整形外科医・リウマチ医・小児科医の皆様、また、担当指導教員の自治医大公衆衛生学部門の中村好一教授に深謝いたします。

VI 参考文献

1. 小長谷 正明. スモンーキノホルム薬剤と現状. *BRAIN and NERVE*. 67. 49-62. 2015 年.
2. 中村好一. 難病対策における疫学研究の現状と課題. *公衆衛生*. 80. 431-436. 2016 年.
3. 厚生労働省. 難病の患者に対する医療等に関する法律.
https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/nanbyou/dl/140618-01.pdf. Accessed January 11, 2022.
4. 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. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 2017. 第3版
https://www.jichi.ac.jp/dph/nanbyou/manual_2017.pdf. Accessed

January 11, 2022.

5. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojyo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013–2014. *Pediatr Int.*60. 581–87. 2018.
6. Malaviya AN, Kalyani A, Rawat R, Gogia SB. Comparison of patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) from a single rheumatology clinic in New Delhi. *Int J Rheum Dis.*18. 736–41. 2015.
7. 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. <http://spondyloarthritis.net/>.
Accessed January 11, 2022.
8. Wang R, Gabriel SE, Ward MM. Progression of nonradiographic axial spondyloarthritis to ankylosing spondylitis: A Population-based cohort study. *Arthritis Rheumatol.*68. 1415–21. 2016.
9. Kameda H, Kobayashi S, Tamura N, Kadono Y, Tada K, Yamamura M, Tomita T. Non-radiographic axial spondyloarthritis. *Mod Rheumatol.*31. 277–82. 2021.
10. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global prevalence

- of spondyloarthritis: A systematic review and meta-regression analysis. *Arthritis Care Res.* 68. 1320–31. 2016.
11. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*. ;53. 650–7. 2014.
 12. Park JS, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2020–2015 and estimated differences according to income status. *Sci Rep.* 8. 7694. 2018.
 13. Van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum.* 27. 241–9. 1984.
 14. Hukuda S, Minami M, Saito T, Mitsui H, Matsui N, Komatsubara Y, Makino H, Shibata T, Shingu M, Sakou T, Shichikawa K. Spondyloarthropathies in Japan: nationwide questionnaire survey performed by the Japan Ankylosing Spondylitis Society. *J Rheumatol.* 28. 554–9. 2001.

15. 橋本修二, 福富和夫, 永井正規, 中村好一, 柳川洋, 佐々木隆一郎, 大野良之, 久保奈佳子, 青木國雄. 難病の全国疫学調査に基づく患者数の区間推定. *日本公衆衛生学会雑誌*. 38. 880-3. 1991.
16. Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, Tamakoshi A, Nagai M, Hirota Y. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res*. 468. 2715-24. 2010.
17. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, Yanagawa H, Ohno Y. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 10. 29-33. 2000.
18. Kavadiachanda CG, Geng J, Bulusu SN, Negi VS, Rag.havan M. Spondyloarthritis and the human leukocyte antigen (HLA)-B*27 connection. *Front Immunol*. 12. 601518. 2021.
19. Ikeda N, Kojima H, Nishikawa M, Hayashi K, Futagami T, Tsujino T, Kusunoki Y, Fuji N, Suegami S, Miyazaki Y, Middleton D, Tanaka H, Saji H. Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on a family study. *Tissue Antigens*. 85. 252-9. 2015.
20. Hong J, Qu Z, Ji X, Li C, Zhang G, Jin C, Wang J, Zhang Y, Shen Y,

- Meng J, Zhou C, Fang C, Wang W, Yan S. Genetic Associations Between IL-6 and the Development of Autoimmune Arthritis Are Gender-Specific. *Frontiers in immunology*. 12. 2021. 707617.
21. Watad A, Bridgwood C, Russell T, Marzo-Ortega H, Cuthbert R, McGonagle D. The Early Phases of Ankylosing Spondylitis: Emerging Insights From Clinical and Basic Science. *Front Immunol*. 9.2668. 2018.
22. Hanson A, Brown M A. Genetics and the Causes of Ankylosing Spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am*. 43(3). 401-414. 2017.
23. Hwang M C, Ridley L, Reveille J D. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 40(8). 3079-3093. 2021.
24. Zhang L, Hu Y, Xu Y, Li P, Ma H, Li X, Li M. The correlation between intestinal dysbiosis and the development of ankylosing spondylitis. *Microb Pathog*. 132. 188-192. 2019.
25. Arévalo M, Gratacós Masmitjà J, Moreno M, Calvet J, Orellana C, Ruiz D, Castro C, Carreto P, Larrosa M, Collantes E, Font P, REGISPONSER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing

- Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database.
Arthritis Res Ther. 20(1). 221. 2018.
26. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, Vlahos B, Kotak S. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 44. 556-62. 2015.
27. Burgos-Varga R, Wei JCC, Rahman MU, Akkoc N, Haq SA, Hammoudeh M, Mahgoub E, Singh E, LAmado LJ, Shirazy K, Kotak S, Hammond C, Pedersen R, Shen Q, Vlahos B. The prevalence and clinical characteristics of nonradiographic axial spondyloarthritis among patients with inflammatory back pain in rheumatology practices: a multinational, multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 18. 132. 2016.
28. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, Curtis JR, Golembesky A. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 36. 263-74. 2018.
29. Geirsson A, Eyjolfsdottir H, Bjornsdottir G, Kristjansson K, Gudbjornsson B. Prevalence and clinical characteristics of ankylosing spondylitis in Iceland - a nationwide study. *Clin Exp Rheumatol.* 28. 333-40. 2010.

30. Alamanos Y, Papadopoulos N.G, Voulgari P.V, Karakatsanis A, Siozos C, Drosos A.A. Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology*. 43. 615-8. 2004.
31. Karaarslan A, Yilmaz H, Ayca H, Orman M, Kobak S. Demographic, clinical, and laboratory features of Turkish patients with late onset ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*. 15. 64-7. 2015.
32. Nakamura Y, Yashiro M, Yamashita M, Aoyama N, Ogaki U, Oseki Y, Sano T, Kojo T, Ae R, Aoyama Y, Makino N, Kotani K. Cumulative incidence of Kawasaki disease in Japan. *Pediatr Int*. 60. 19-22. 2018.
33. Denby KJ, Clark DE, Markham LW. Management of Kawasaki disease in adults. *Heart*. 103. 1760-9. 2017.
34. Gersony WM. The adult after Kawasaki disease the risks for late coronary events. *J Am Coll Cardiol*. 54. 1921-3. 2009.
35. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, KOjyo T, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Yanagawa H. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol*. 23.429-34. 2013.
36. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz

- M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu M-H, Saji TT, Pahl E. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 135. e927–9. 2017
37. Rowley AH. The Complexities of the Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 29. 525–37. 2015.
38. Kawai K, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Relationship between the cumulative incidence of Kawasaki disease and the prevalence of electrocardiographic abnormalities in birth-year cohorts. *J Epidemiol*. 20. 453–9. 2010.
39. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, Kotani K, Tsogzolbaatar EO, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 25. 239–45. 2015.
40. Gordon JB, Burns JC. Management of sequelae of Kawasaki disease in adults. *Glob Cardiol Sci Pract*. 3. e201731. 2017.

41. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol.* 54. 1911-202009.

VII. 資料

1. 一次調査依頼文書

2018年8月1日
診療科 責任者様 ご担当医御侍史
厚生労働科学研究費補助金 難知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」 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) 「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」 研究班代表 中村 好一(自治医科大学 公衆衛生学)
強直性脊椎炎の全国疫学調査 一次調査のお願い
拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。 この度、厚生労働省「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」班は「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」班と共同で、強直性脊椎炎全国調査を実施することになりました。 強直性脊椎炎は、10歳代から30歳代の若年者に発症する原因不明で、脊椎や仙腸関節を中心に慢性進行性の炎症を生じる疾患です。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ります。治療法の開発や予後の改善のためには患者数と臨床疫学特性について最新の情報の把握が必要です。本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。
<ul style="list-style-type: none">● 同封の診断基準を参考に、2017年1年間(2017年1月1日～2017年12月31日)の貴診療科における強直性脊椎炎およびX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎受診患者数(初診・再診を問わず、総ての患者が対象)を同封の葉書にご記入の上2018年9月1日までにご返送ください。1) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1. なし」に○をつけてご返送ください。2) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします(最近数年間に確定診断された強直性脊椎炎症例とX線基準を致さない体軸性脊椎関節炎についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。
ご提供をお願いする情報は特定の患者の人数を把握する調査であり、患者個人を対象とした調査ではありません。一次調査は、「特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていない情報のみを用いる研究」に該当し、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である、自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得て実施しています。 ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。
敬具
全国疫学調査事務局：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1 自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門 全国疫学調査担当 松原 優里(自治医科大学 公衆衛生学) 電話：0285-58-7338 FAX: 0285-44-7217 E-mail: 99050ys@jichi.ac.jp 臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 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 「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」 事務局 富田 哲也 電話：06-6210-8444 FAX: 06-6210-8447 E-mail: tomita@ort.med.osaka-u.ac.jp

2. 一次調査はがき

強直性脊椎炎の一次調査

記載年月日:2018年____月____日

※訂正がある場合は赤字でご訂正下さい

NO: _____ ID: _____

貴施設名: _____

貴診療科名: _____

ご回答医師名: _____

強直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis: AS) および
X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
(non-radiographic axial SpA: nr-axSpA)の基準を
満たす症例

***別紙の診断基準を必ずご参照下さい**

1. なし
2. 強直性脊椎炎あり(疑い例含む)→ _____ 例)
3. X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎→ _____ 例)

<記入上の注意事項>

1. 貴診療科における2017年1年間(2017年1月1日~12月31日)の受診患者数(初診・再診を問わず、総ての強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者が対象)について、ご記入下さい。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に確定診断された強直性脊椎炎患者症例と体軸性脊椎関節炎症例についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。
***2018年9月1日までにご返送いただければ幸いです。**

3. 調査用診断基準

診断基準(全国疫学調査のため独自の基準です)

注意事項：本調査では、AS 以外の基礎疾患を必ず鑑別・除外してください
 基礎疾患(乾癬・炎症性腸疾患・反応性関節炎・硬化性腸骨骨炎・SAPHO 症候群・
 びまん性特発性骨増殖症・線維筋痛症・変形性関節症など)

***強直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis: AS)**
 診断基準 (改訂ニューヨーク診断基準 1984 年)

I. 臨床症状

1. 腰背部の疼痛、こわばり(3 か月以上持続)、運動により改善し安静により軽快しない
2. 腰椎の可動域制限 (前後屈および側屈)
3. 胸郭の拡張制限

II. 仙腸関節の X 線所見 参考画像 (ASAS スライドは末尾に)
 両側 2 度以上、または片側 3 度以上の仙腸関節炎所見

0 度 正常
 1 度 疑い (骨縁の不鮮明化)
 2 度 軽度 (小さな限局性の骨びらん、硬化 関節裂隙は正常)
 3 度 明らかな変化
 (骨びらん・硬化の進展と関節裂隙の拡大、狭小化または部分的な強直)
 4 度 関節裂隙全体の強直

III. 診断基準

1. 確実例 臨床症状のうちの 1 項目以上 + X 線所見
2. 疑い例 a) 臨床症状 3 項目
 b) 臨床症状なし + X 線所見

***X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA: nr-ax SpA)**
 Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011

3 ヶ月以上持続する背部痛があり、
発症時の年齢が 45 歳未満の患者

↓

仙腸関節の
MRI 画像所見 +
1 つ以上の SpA 徴候

OR

HLA-B27 +
その他 2 つ以上の
SpA 徴候

SpA 徴候

- ・炎症性背部痛 (IBP)
- ・関節炎
- ・腱付着部炎 (踵骨)
- ・ぶどう膜炎
- ・指趾炎
- ・乾癬
- ・クローン病/大腸炎
- ・NSAID に対する良好な反応
- ・SpA の家族歴あり
- ・HLA-B27
- ・CRP の上昇

・画像所見については、仙腸関節炎の MRI 画像所見があり、改訂 NY 診断基準の仙腸関節の X 線所見が「両側の 2 度以上の仙腸関節炎、あるいは、一側の 3 度以上」を満足しないもの

レントゲンにおける仙腸関節炎 “陽性” の定義
⇒両側2度以上もしくは片側3度以上の変化を認めた場合

Grade 0(正常)の仙腸関節炎



Grade 2(右側)、Grade 1(左側)の仙腸関節炎



レントゲンにおける仙腸関節炎 “陽性” の定義
⇒両側2度以上もしくは片側3度以上の変化を認めた場合

Grade 0(正常)の仙腸関節炎



Grade 2(右側)、Grade 1(左側)の仙腸関節炎



MR Iにおける仙腸関節炎 ”陽性” の定義

⇒STIR 画像で高吸収域/T1 強調画像で低吸収域の病変が1箇所なら2スライス以上、2箇所以上なら1スライスで認められる場合



4. 二次調査依頼文書

2018年〇月〇日

先生御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難知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」
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)
「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」
研究班代表 中村 好一(自治医科大学 公衆衛生学)

強直性脊椎炎の全国疫学調査 二次調査のお願い

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

先般、強直性脊椎炎の全国疫学調査(一次調査)につきまして、貴診療科へご協力をお願い申し上げましたところ、ご多忙中にも関わらずご回答をいただき誠にありがとうございました。ご回答にも基づきまして、二次調査個人票を同封致しました。重ねてのお願いで誠に恐縮でございます。下記についてご協力をお願い申し上げます。

- 1) 一次調査でご報告いただいた強直性脊椎炎患者(2017年1年間に貴科を受診した総ての患者)のうち、**最近3年間(2015年1月1日～2017年12月31日)に確定診断された強直性脊椎炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の患者**について、同封の個人票にご記入下さい。(「抽出状況調査票」もご参照ください。)
- 2) **「個人票」と「抽出状況調査票」は、2018年 月 日までに返信用封筒にてご返送下さい。**
- 3) 匿名化のため、
・貴院カルテ番号は、同封の【「調査対象者番号」と「カルテ番号」の対応表】にご記入ください。
・個人票には、対応する「調査対象者番号」のみご記入下さい。

なお、対応表は、貴院にて鍵のかかる場所に 年 月 日まで保管下さい。保管期間を過ぎましたら、シュレッダーにかけるなどお取り扱いにご注意の上、破棄いただきますようお願いいたします。

ご提供をお願いする情報は「匿名化された既存情報」です。貴施設の先生方は協力者であり、「研究者等の基本的責務」は有しません。よって対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありませんが、自身の所属機関で倫理審査を義務付けている協力機関もございます。ご提供いただく既存情報の内容について、貴施設の所属長に把握いただくことが必要です。さらに、必要に応じて情報公開文書を協力機関で対象患者に通知し、拒否できる権利を確保して下さい。

本調査は、情報の提供先である、自治医科大学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得て実施しています。ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

全国疫学調査事務局：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門
全国疫学調査担当 松原 優里(自治医科大学 公衆衛生学)
電話：0285-58-7338 FAX：0285-44-7217
E-mail：99050ys@jichi.ac.jp

臨床事項に関する問い合わせ先：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
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
「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」
事務局 富田 哲也
電話：06-6210-8444 FAX：06-6210-8447
E-mail：tomita@ort.med.osaka-u.ac.jp

5. 二次調査個人票

強直性脊椎炎全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難知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」
「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」

貴施設名： _____ 記載者ご氏名： _____ 記載年月日：2018年 月 日
この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又はご記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照		性別 1. 男 2. 女	生年月	(1. 明 2. 大 3. 昭 4. 平) 年 月 現在(歳)
			居住都道府県	出生時：()・不明 発病時：()・不明
貴施設初診年月日	(1. 昭 2. 平) 年 月 日	推定発症年月	(1. 昭 2. 平) 年 月	
確定診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設	確定診断年月日	(1. 昭 2. 平) 年 月 日	

* 本症例は **AS or nr-axSpA** のどちらに該当しますか。 をしてください。診断基準は添付資料をご参照ください。
 強直性脊椎炎 (Ankylosing spondylitis : AS)
 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 (non-radiographic axial SpA : nr-axSpA)

1. 臨床評価(BASDAI/ASDAS)
”患者さん” 記入欄を参考に転記をお願い致します。該当部分に○をしてください。

* この一週間の脊椎関節炎の全般的な状態はいかがですか？(患者さんによる評価)

非常に良い 非常に悪い

1) 倦怠感・疲労感の程度は？

全くない 非常に強い

2) 頸部・背中・腰・臀部の疼痛の程度は？

全くない 非常に強い

3) 頸部・背中・腰・臀部以外の疼痛の程度は？

全くない 非常に強い

4) 触れたり押ししたりしたときの疼痛、不快感の程度は？(どの部位でも良い)

全くない 非常に強い

5) 起床時から続く「朝のこわばり」の程度は？

全くない 非常に強い

6) 「朝のこわばり」の持続時間は？

全くない 非常に強い
0時間 1時間 2時間以上

* 医師による全般評価(医師 VAS)。当てはまる部分にをしてください。

非常に良い 非常に悪い

* 先生が考えるこの患者さんの”診断”の確からしさはどの程度ですか？

自信がない 自信がある

* 以下のうち認めるものに○をして下さい。
1. 炎症性腰部痛 2. 乾癬 3. 炎症性腸疾患

身長	cm	体重	kg	家族歴	1. あり	2. なし	3. 不明
発症者続柄	1. 父 2. 母 3. 子 4. 同胞 男性 5. 同胞 女性 6. 祖父 (父方) 7. 祖母 (父方) 8. 祖父 (母方) 9. 祖母 (母方) 10. いとこ 11. その他 (追記)						
A 臨床症状							
a) 腰背部疼痛 (3ヶ月以上 運動にて改善、安静で改善しない)				1. あり	2. なし	3. 不明	
b) 腰椎可動域制限 (Schobar 試験にて5 cm以下)				1. あり	2. なし	3. 不明	
c) 胸郭拡張制限 (第4肋骨レベルでの呼吸時の胸囲の差2.5 cm以下)				1. あり	2. なし	3. 不明	
末梢関節炎	1. あり			2. なし		3. 不明	
1. の場合、当てはまるすべてに○をつけてください 1. 肩 2. 肘 3. 手 4. 指 5. 股 6. 膝 7. 足 8. 足趾							
付着部炎	1. あり			2. なし		3. 不明	
1. の場合、当てはまるすべてに○をつけてください 1. 踵・アキレス踵 2. 足底 3. 坐骨結節 4. 恥骨結合 5. 大転子 6. 棘突起 7. 胸鎖関節 8. その他							
関節外症状	1. あり			2. なし		3. 不明	
1. の場合、当てはまるすべてに○をつけてください 1. 前部ぶどう膜炎 2. 大動脈閉鎖不全 3. 不整脈 4. 間質性肺炎 5. 馬尾症候群 6. 尿路結石 7. その他							
B 検査所見: レントゲン所見 (改正 New York criteria grade system) と血液検査							
両側の2度以上の仙腸関節炎像	1. あり			2. なし		3. 不明	
一侧の3度以上の仙腸関節炎像	1. あり			2. なし		3. 不明	
竹様脊椎 (bamboo spine)	1. あり			2. なし		3. 不明	
1. の場合、当てはまるすべての部位に○をつけてください。 1. 頸椎 2. 胸椎 3. 腰椎							
MRI 所見 (仙腸関節)	1. あり			2. なし		3. 不明	
MRI 所見 (脊椎椎体)	1. あり			2. なし		3. 不明	
HLA-B27	1. 陽性			2. 陰性		3. 未実施	
血液検査	CRP (mg/dl)		mg/dl		赤沈 (mm/hr)		mm/hr
検査日	西暦		年				月
C 鑑別疾患							
以下の疾病を鑑別して除外可能かどうか							
1. すべて除外可能			2. 除外不可			3. 不明	
上記で2もしくは3の場合 除外可能な疾患に該当するものを"○"で囲んで下さい							
1. 乾癬性関節炎 2. 反応性関節炎 3. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎 4. SAPHO 症候群 (掌趾膿疱性骨関節炎を含む) 5. 線維筋痛症 6. 関節リウマチ 7. リウマチ性多発性筋痛症 8. 強直性脊椎骨増殖症 (びまん性特発性骨増殖症) 9. 硬化性腸胃炎 10. 変形性脊椎症 11. 変形性仙腸関節炎 # 診断のカテゴリ (X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎症例はこの項目への記載は不要です) 1. 確実例 (Definitive) 2. 疑い例 1 (診断基準の臨床症状 a. b. c の三項目を満たす) 3. 疑い例 2 ((診断基準の臨床症状なし + X線所見を満たす) 4. いずれにも該当しない							
治療内容と有効性							
NSAIDs	1. 実施		2. 未実施		3. 不明		A 有効 B 無効
DMARDs	1. 実施		2. 未実施		3. 不明		A 有効 B 無効
ステロイド	1. 実施			2. 未実施			3. 不明
	全身投与		A 有効 B 無効		局所投与		A 有効 B 無効
生物学的製剤	1. 実施			2. 未実施			3. 不明
	i アダリムマブ			A 有効		B 無効	
	ii インフリキシマブ			A 有効		B 無効	
以下新規項目	iii IL-17 阻害薬			A 有効		B 無効	
	iv JAK 阻害薬			A 有効		B 無効	
	v エンブレル			A 有効		B 無効	
	vi トシリズマブ			A 有効		B 無効	
重症度分類に関する事項							
BASDAIスコアが4以上かつCRP1.5 mg/d l以上					1. 該当		2. 非該当

6. 抽出状況調査票

強直性脊椎炎の全国疫学調査 : 二次調査

抽出状況調査票

- 1) 一次調査でご報告いただいた強直性脊椎炎患者(2017年1年間に貴科を受診した総ての患者)のうち、**最近3年間(2015年1月1日～2017年12月31日)に確定診断された強直性脊椎炎および体軸性脊椎関節炎患者**について、二次調査個人票へのご記入をお願いいたします。
- 2) 抽出状況について下記にご回答の上、**本票を、個人票とともにご返送下さい。**

一次調査	報告患者数	_____	例(2017年1年間に貴科を受診した、総ての強直性脊椎炎患者)
	うち		
二次調査	抽出数	_____	例(2015年1月1日～2017年12月31日の3年間に確定診断された強直性脊椎炎患者)
一次調査	報告患者数	_____	例(2017年1年間に貴科を受診した、総ての体軸性脊椎関節炎患者)
	うち		
二次調査	抽出数	_____	例(2015年1月1日～2017年12月31日の3年間に確定診断された体軸性脊椎関節炎患者)

- 二次調査に該当する患者がいない場合(総ての患者が2014年12月31日までに確定診断されていた場合)も、抽出状況(例:報告患者数XX人、**抽出数0人**)をご記入の上、ご返送下さい。

(ご参考)

【 コピー 貼り付け欄 】

貴科からご返送いただいた
一次調査はがきのコピーを添付いたします。

*患者数に修正がございましたら、
コピーに直接記入いただくなどで
お知らせ下さい。