

氏名	まつばら ゆり 松原 優里
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 833 号
学位授与年月日	令和 4 年 8 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	難病の疫学 一体軸性脊椎関節炎 および川崎病の全国疫学調査 一
論文審査委員	(委員長) 教授 小谷 和彦 (委員) 教授 佐藤 浩二郎 教授 興 柁 貴 英

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

「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、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。

## 2 研究方法

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。

## 3 研究成果

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 0.25-0.62, 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。

## 4 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、近年生まれたこどもが、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コホート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。

## 5 結果

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。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文では、「難病」の疫学的特徴について検討がなされた。難病の中でも、特に強直性脊椎炎 (ankylosing spondylitis: AS) と、難治性血管炎班で研究されている川崎病についての検討結果が記述された。

まず、AS であるが、これは脊椎関節炎 (spondyloarthritis: SpA) の 1 つとされ、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) は AS に進行し得る。HLA-B27 の保有が素因の一つとして知られている。申請者は、全国調査として、一次調査 (患者数の把握) と二次調査 (臨床像の把握) を実施し、AS と nr-ax SpA の有病率および HLA-B27 の保有率に注目した解析を行った。その結果、一次調査からの有病率は、AS で人口 10 万対 2.6 (0.0026%)、nr-ax SpA で人口 10 万対 0.6 (0.0006%) であった。二次調査から、AS の有病率は男性では人口 10 万対 4.06 で、これは女性 (人口 10 万対 1.36) の 3 倍であった。また、nr-ax SpA の有病率は、男性では人口 10 万対 0.74、女性は人口 10 万対 0.6 で、男女差を認めなかった。HLA-B27 検査は AS では 60%に施行され、HLA-B27 陽性率は 55.5%であった。nr-ax SpA では、HLA-B27 検査は 70.2%に施行され、HLA-B27 陽性率は 23.7%であった。日本では HLA-B27 保有者の 1%が AS を発症する可能性を推定した。

次いで、川崎病であるが、本症候群は発熱、眼球結膜充血、口唇浮腫などの臨床症状を呈して

小児に発生する。心後遺症を生じる場合も知られている。申請者は、経時的全国調査を用いて、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から減算して全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歳までに川崎病の出現する割合を累積罹患率として算出し、出生コホート別の算出を行った。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た。10歳までに川崎病を発症する割合（累積罹患率）は1991年では男性で0.04833（207人に1人）で、女性で0.003474（289人に1人）、また2016年では男性で0.01552（64人に1人）で、女性で0.012368（80人に1人）と男女ともに上昇していた。そして、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横ばいかやや低下しており、心後遺症を有する川崎病の出生コホート別累積罹患率は減少していた。近年、生まれたこどもは、以前よりも川崎病に罹患しやすい可能性があり、一方で、2007年生まれの男性では3000人に1人、女性では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推定された。

難病対策では多様な研究が期待されている。医療的な支援をすべき対象を見積もり、危険因子を明らかにしていくことはその基本であるが、これに資する疫学的特徴を全国調査で明らかにした点は特筆できる。日本におけるASやnr-ax SpAに関しては全国規模での疫学調査は初めてであり、また川崎病の全国調査も（申請者の所属先の）経時的な蓄積がもとになっており、新規性と独創性が認められる。部分的な表現や説明については修正を求めたが、本論文の内容は既に公開されており、医学的文献の一つになっている。以上のことを考慮し、有用な知見が提示されており、合格レベルにあるとして委員の意見の一致をみた。

## 試問の結果の要旨

研究の内容についてスライドをもとに発表があった。真摯な態度でのプレゼンテーションであった。

委員からは、まず、ASやnr-ax SpAに関して、HLA-B27以外の危険因子について質問があった。これについては、他のHLAタイプや環境要因などを挙げての回答があった。

これまでに川崎病に関して示されてきた疫学調査に対して、今回、新規所見として追加できたことも問われた。これについては、川崎病において出生コホートを用いて検討した意義が回答された。

ASやnr-ax SpAの有病率において諸外国より低率である点や高齢者で低率である点についても質疑がなされた。研究方法の問題なのか臨床医科学的要因なのかについては依然として研究が必要であるとのことで、論文にもこの点を記載した上で回答とした。

委員の一致した意見で、試問について合格レベルにあると判断された。