

# 1. 難治性血管炎（抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、側頭動脈炎）全国疫学調査の基本的疫学像

松本 美富士（豊川市民病院内科）  
稲葉 裕（順天堂大学医学部衛生学）  
中山 登志子、玉腰 暁子、大野 良之（名古屋大学医学部予防医学）  
小林 茂人、橋本 博史（順天堂大学医学部膠原病内科）  
小池 隆夫（北海道大学医学部第二内科）  
宮坂 信之（東京医科歯科大学医学部第一内科）

【研究要旨】本邦を含めて疫学資料の乏しい抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群（ANCA）、抗リン脂質抗体症候群（APS）、側頭動脈炎（TA）の疫学像を明らかにすることを目的に全国疫学調査を行った。全病院を対象に難病の疫学調査研究班によって作成された手法にしたがって実施した。1997年時の各疾患の受療推計数、人口10万人あたり受療者数、男女比、平均年齢、好発年齢はANCAは2,700人、1.86人、1：1.8、59.0歳、60歳代前半であり、APSは3,700人、3.04、1：6.4、40.8歳、20歳代前半、TAは690人、0.56人、1：1.6、62.5歳、60歳代～70歳代前半であった。その他に受療状況、死亡率、死因、入院回数、在院日数/入院、発症に関連する要因などが一部示唆された。今回の全国疫学調査によって本邦のみならず国際的にもはじめて明らかとなった疫学像があり、またANCAでは疫学的発症要因が一部明らかにされた。

KEY WORD = 抗好中球細胞質抗体（ANCA）、ANCA関連血管炎症候群、  
抗リン脂質抗体症候群、側頭動脈炎、疫学像

## **Nationwide epidemiological survey of refractory vasculitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti-phospholipid syndrome and temporal arteritis) in Japan**

Matsumoto Yoshifuji (Internal Medicine, Toyokawa City Hospital), Nakayama Toshiko, Tamakoshi Akiko, Ohno Yoshiyuki (Department of Preventive Medicine, Nagoya University, School of Medicine), Inaba Yutaka (Department of Epidemiology and Environmental Health, Juntendo University School of Medicine), Kobayashi Shigeto, Hashimoto Hiroshi (Department of Rheumatology and Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine), Koike Takao (The second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine), Miyasaka Nobuyuki (The first Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University Medical School)

A nationwide epidemiological survey was conducted in 1998 to estimate annual numbers of patients treated for antineutrophil antibody (ANCA)-associated vasculitis, anti phospholipid syndrome (APS) and tempolar arteritis (TA) in Japan, and to describe the clinico-epidemiological

features of the patients. The survey consisted of two questionnaires distributed to the relevant departments of hospitals throughout Japan. The first questionnaire inquired the number of the patients treated in 1997. The second one detailed the clinico-epidemiological information of the patients reported in 1997. Major findings of this survey were as follows; (1) The total numbers of patients treated in 1997 in Japan were estimated as 2260 (95% confidence interval 1900-2600) for ANCA-associated vasculitis, 3700 (3300-4000) for APS, and 690 (400-980) for TA, respectively. (2) The sex ratio (male:female) of patients were 1:1.8 for ANCA-associated vasculitis, 1:6.4 for APS, and 1:1.6 for TA. (3) The peaks of age distribution of patients at the onset of the disease were their sixties for ANCA-associated vasculitis, their twenties for female APS patients, their sixties for male TA patients, and their sixties and seventies for female TA patients. (4) Small numbers of patient with ANCA-associated vasculitis and APS had family history of related-collagen vascular diseases, and also patients with APS had a family history of thrombotic events. (5) Many patients with ANCA-associated vasculitis had clinical manifestations of infection on upper respiratory tracts before onset of the vasculitis. (6) Almost of patients with ANCA-associated vasculitis and APS were financially subsidized by Ministry of Health and Welfare for polyarteritis nodosa, Wegener's granulomatosis or systemic lupus erythematosus. (7) Many patients were treated as out-patients for these diseases.

【目的】 難治性血管炎のなかで抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群 (ANCA血管炎)、抗リン脂質抗体症候群(APS)は新しい疾患概念であり、国際的にも疫学像はまったく不明である。一方、側頭動脈炎(TA)は本邦では未だ症例報告の域を出ず、まれな疾患であり大規模疫学調査は行われていない。そこで、難治性血管炎のうちこれら3疾患の基本的疫学像を明らかにすることを目的に全国疫学調査を実施した。

【研究方法】 調査は郵送法で一次調査と二次調査からなる。一次調査は1998年2月に発送し、1997年1年間 (1997年1月1日～1997年12月31日) にANCA血管炎、APS、TAで受療した全患者数 (新患および再来患者数) の報告を依頼した。これら疾患は厚生省特定疾患・免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会、自己免疫疾患分科会の作成した診断基準による症例である。調査対象科は内科、呼吸器科、循環器科、小児科、神経科、神経内科、整形外科、脳神経外科、心臓血管外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科、リウマチ科、腎臓科とし、層化無作為抽出法により、発送科 (10,717科) を抽出した。一次調査では依頼状、調査対象疾患の診断基準、一次調査票 (葉書) を送付した。一次調査票の返送期限は1998年3月31日とした。一次調査で「患者なし」と報告された診療科に対して礼状を逐次送付し、「患者あり」と報告された診療科には報告患者数に若干数を加えた枚数の二次調査票を、二次調査依頼状、診断基準、返信用切手付封筒とを同封して送付した。二次調査の返送期限は1998年6月30日とし、二次調査票が返送された診療科には礼状を送付した。二次調査票返送期限までに返送のなかった診療科には再度報告の依頼を行った。

これら基礎資料をもとに患者数の推計には「厚生省難病の疫学調査研究班」サベアラ

ス分科会の提唱する方法を用いた。

## 【結果】

### 1) 一次調査回収状況と受療患者数推計

一次調査の回収状況は6,835科より返送（回収率63.8%）があり、報告患者数はANCA 確実例954例、疑い例228例、APS 1,519例、TA 177例であった。この成績および二次調査による重複、不的確例を考慮して1997年1年間の全国病院受療患者数（95%信頼区間）は、ANCA 確実例2,260（1,900～2,600）例、APS 3,700（3,300～4,000）例、TA 690（400～980）例と推計された。この推計受療患者数を分子、1997年推計人口を分母として受療率を計算すると、人口10万人対ANCA 確実例 1.86、APS 3.04、TA 0.56人となる（表1）。

### 2) 二次調査結果

二次調査ではANCA 確実例のみを対象としたため、二次調査票の回収状況はANCA が38.4%、APS 44.5%、TA 39.4%であり、全体として41.3%出会った。その結果、ANCA 確実例398例、APS 571例、TA 68例分が回収された。このうち重複例、不的確例がANCA では8.3%、APS 7.8%、TA 4.2%にみられた（表1）。これら症例を除外して以下の疫学像を検討した。

ANCA 確実例の調査時年齢は59.0±17.0歳、男女比1：1.8、性別年齢階級分布は男女とも60歳代前半にピークがあり、推定発症年齢は50歳代後半にあった（図1）。受療科は内科が63.4%、耳鼻科、呼吸器科が10%弱で続いて居た。基礎疾患は顕微鏡的多発動脈炎(m-PN)、ウェゲナー肉芽腫症(WG)、結節性多発動脈炎(PN)で2/3を占め、アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)等である（表2）。家族歴に膠原病が4.3%にみれ、血管炎は0.5%に認められた（表3）。医療費公費負担は特定疾患を83.6%が受給しており、その内訳はPN 51%、WG 38%であった。その他の公費負担が15.6%であった。最近1年間の受療状況は主として通院が51.0%、入院/通院は25.5%、主として入院が9.1%、死亡が10.4%に認められていた（表4）。発症の先行事項として、感冒様症状が44.6%にみられ、感染症、副鼻腔炎、薬物、気管支喘息等であり、上気道感染症が2/3の症例にみられていた（表5）。現在の状況（調査時）は治癒がわずかに2.9%、軽快が58.8%、不変8.7%、悪化が12.6%で、死亡は15.7%に見られていた（表6）。また、死因は感染症が34.4%、肺胞出血、腎不全、播種性血管内凝固症候群(DIC)等であった（表7）。入院回数は0回がわずかに3.1%、1回が40.4%、2回は26.2%、3回以上が30.3%であり、1回入院の在院期間は28日以内が25.9%、28日～3ヶ月以内が38.7%、3ヶ月以上は35.4%であった。

APS患者の調査時年齢は40.8±13.4歳、男女比1：6.4、調査時、推定発症時の性別年齢階級分布は男は年齢分布は明らかでないが、女は20歳代後半にピークがあり、推定発症年齢は20歳代前半にピークがあった（図2）。病型は原発性：続発性=1：1.1とほぼ同数であった。受療科は内科が46.3%、産婦人科18.2%が主であり、皮膚科、リウマチ科と続く。基礎疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が81.3%とほとんどであり、シェーグレン症候群(SS)、混合性結合組織病(MCTD)などの膠原病が少数続いて居た（表2）。家族歴に膠原病が8.3%にみれ、血栓症が5.8%に認められた（表3）。医療費公費負担

は特定疾患を96.7%が受給しており、その内訳はSLE 86%、MCTD 10%であった。その他の公費負担が0.7%であった。最近1年間の受療状況は主として通院が66.2%、入院/通院は26.4%、主として入院が3.4%、死亡が2.5%に認められていた(表4)。既往歴に習慣流産が36.4%にみられ、高血圧症、高脂血症、腎炎などであった(表8)。生活習慣に飲酒歴は15.3%、喫煙歴16.8、経口避妊薬の服用がわずかに0.5%であった。現在の状況(調査時)は治癒がわずかに3.3%、軽快が57.2%、不変29.2%、悪化が3.9%で、死亡は2.0%に見られていた(表6)。また、死因は臓器梗塞、DIC、脳出血などであった(表7)。

入院回数は0回が16.6%、1回が35.0%、2回は23.8%、3回以上が24.5%であり、1回入院の在院期間は28日以内が51.1%、28日~3ヶ月以内が37.3%、3ヶ月以上は11.6%であった。

TA患者の調査時年齢は72.5±11.2歳、男女比1:1.6、性別年齢階級分布は男女とも60歳代後半から70歳代にピークがあり、推定発症年齢は男は60歳代前半、女は60歳代前半と70歳代前半の2峰性であった(図3)。受療科は内科が43.9%、眼科 27.3%、神経内科 15.2%などであった。併発疾患はリウマチ性多発筋痛症(PMR)を27.9%に伴い、膠原病はわずかに4.4%であった(表2)。家族歴に膠原病は1.5%にみであった(表3)。医療費公費負担はわずかに6名で特定疾患のPNが4名、その他の公費負担が2名であった。最近1年間の受療状況は主として通院が62.7%、入院/通院は28.4%、主として入院が1.5%、死亡が6.0%に認められていた(表4)。発症の先行事項に特異なものはなかった(表5)。現在の状況(調査時)は治癒が6.3%、軽快が82.5%、不変4.8%、悪化が1.6%で、死亡は4.8%に見られていた(表6)。また、死因は感染症、悪性腫瘍、その他がそれぞれ1名であった(表7)。入院回数は0回が14.7%、1回が72.1%、2回は10.3%、3回以上はわずかに2.9%であり、1回入院の在院期間は28日以内が45.6%、28日~3ヶ月以内が35.3%、3ヶ月以上は19.1%であった。

【考察と結論】ANCA血管炎、APSは比較的新しい疾患概念であり、本邦のみならず諸外国においても大規模調査による疫学像はまったく不明である。しかもANCA血管炎は従来の疾患概念としてのm-PN、WG、PN、AGAなどの全身性血管炎とともに、Goodpasture症候群を含めた肺腎症候群、半月体形成性糸球体腎炎(急速進行性腎炎)などの一部が自己抗体であるANCA陽性を共通の特徴としてまとめた疾患概念である。しかも、これら従来の疾患に分類される症例がすべてANCA陽性とならない。したがって、これら疾患の単純な総和が必ずしもANCA血管炎患者数ではない。例えば、1993年の全国疫学調査でPN 1,400名、WG 670名が1年間の受療患者数として推計されており、この総数が今回の調査によるANCA血管炎の推計数に近いが、ANCA血管炎の推計数にならないということである。

次に、APSに関しても疫学所見は同様で、APSはもともとSLE患者から検出され、SLEの一つの病型と考えられていた。しかし、その後の検討でSLE以外の各種膠原病にも出現し、さらには基礎疾患を伴わずAPS単独で発症し、APSとしての各種病態がみられる症例の存在も確認され、APSには原発性と続発性の2病型に分類されることとなった。その結果、SLEに合併したAPSの疫学所見はこれまでいくつかの報告はあるが、これらは

APSの一部の疫学所見を示しているに過ぎない。2病型を含めたAPSの疫学所見はこれまでにまったくない。

一方、TAは欧米においては古くから知られている疾患で、国レベルでの疫学所見は多数知られている。しかながら、本邦では未だ症例報告の域を出ず、なじみの少ない疾患であり、本邦における疫学所見がまったくなく、欧米に比して有意に少ないかは不明である。

このような背景にある3疾患の全国疫学調査を実施したが、今回の1年間の受療患者推計値が本邦の疫学所見を表しているかについてはいくつかの問題がある。すなわち、患者が受診すると考えられる診療科をもつ全病院を調査対象としたが、これら疾患の報告医療機関は比較的規模の大きい医療機関が全体の約8割を占めていた。しかし、3疾患の重篤度、臨床症状から広く多くの医療機関に受診している可能性がある。非専門医以外では疾患概念の認識不十分なため、確定診断がなされないか、他の疾患と診断されている可能性は十分にある。ANCA血管炎では従来の診断名のまま、APSではSLEを中心とした各種膠原病、臨床症状である易血栓性から解剖的部位を付した血栓症の診断、あるいは原因不明の習慣流産のまま、TAでは高齢者の不明熱として片づけられている可能性などである。また、ANCA血管炎、APSの診断に必須の臨床検査であるANCAあるいは抗リン脂質抗体の検査法が本邦ではごく最近になって健康保険で実施可能となった事情もある。したがって、今回の3疾患の推計値は低く見積もられている可能性は否定できない。今後、定期的な疫学調査によって疾患概念の認知とともに、その疫学所見が本邦の数値を表すことが期待される。今回の結果について上記のような問題があるが、疫学所見の国際比較を行う必要がある。ANCA血管炎、APSは比較すべき成績がないが、TAの患者数の地域比較では欧米において北に多く、南に下がるにつれ低いとされているが、今回の成績は多くの成績と比較しても1/10~1/100の値であり、わずかにイスラエル（1960~1978年）の調査に匹敵していた。

患者推計値は今後検討しなければならないいくつかの点が残されているが、性別、年齢分布、基礎疾患、病型、既往歴、家族歴、発症の先行事項、臨床経過、死亡率、死因、入院回数、1回入院の在院日数などについては本邦患者の所見を表していると理解し得る。さらに、二次資料を解析することによって臨床的に有意義な所見が数多く得られることが期待される。

以上、今回の全国疫学調査によって国際的にはじめてANCA、APS、TAの疫学像が明らかとなり、本邦患者のさまざまな疫学所見が明らかにされた。そのなかで、ANCA血管炎においては発症に関連する疫学的要因の存在が示唆された。そこで、今後、疫学調査で把握された症例を用いて発症リスクとなる疫学的要因について症例・対照研究を行うことによって、発症予防、疾患管理にあたって有用な情報が得られることが期待される。

【謝辞】 日常診療、教育、研究で多忙中にもかかわらず、本調査にご協力頂きました全国の病院の先生方に深謝いたします。

## 【参考文献】

1. Jennette JC, Falk RJ: Clinical and pathological classification of ANCA associated vasculitis: what are the controversies? *Clin Exp Immunol* 1995, 101(suppl 1): 18-22.
2. Khamashta MA, Hughes GRV: The antiphospholipid antibody syndrome. ed. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P et al. *Oxford Textbook of Rheumatology*, Oxford Medical Publications, Oxford, 1998, pp1202-1216.
3. Felson DT: Epidemiology of rheumatic diseases. ed. Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions, A Textbook of Rheumatology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1996, pp3-34.
4. 川村 孝：結節性多発動脈炎. 稲葉 裕、大野良之編、難病の記述疫学...既存資料による比較を中心に...、厚生省特定疾患調査研究事業特定疾患に関する疫学研究班、1997, 176-178.
5. 橋本博史：ウェゲナー肉芽腫症. 稲葉 裕、大野良之編、難病の記述疫学...既存資料による比較を中心に...、厚生省特定疾患調査研究事業特定疾患に関する疫学研究班、1997, 169-172.

## 研究業績

1. Matsumoto Y, Naniwa D, Banno S et al: The efficacy of therapeutic plasmapheresis for the treatment of fatal hemophagocytic syndrome. *Theapeutic Apheresis* 1998; 2: 300-304.
2. 松本美富士：RAテストの結果をどう読むか. *medicina* 1998; 35: 1694-1696.
3. 松本美富士：抗好中球細胞質抗体 (ANCA). *日本内科学会雑誌* 1998; 87: 2421-2426.
4. 松本美富士：成人発症スチル病の発症機構、診断、治療. *現代医療* 1999; 31: 823-828.
5. 松本美富士：線維筋痛症候群. *日本臨床* 1999; 57: 364-369.

表1 難治性血管炎受療患者報告数、推計数など

	ANCA 血管炎 (確実例)	ANCA 血管炎 (疑い例)	抗リン脂質抗体症候群	側頭動脈炎
一次調査：報告数	954	228	1,519	177
二次調査：報告数	398		571	68
重複・不的確率	8.3 %	4.4 %	7.8 %	4.2 %
受療患者推計数	2,260	680	3,700	690
95 %信頼区間	1,900 ~ 2,600	520 ~ 840	3,300 ~ 4,000	400 ~ 980
人口10万人対人数	1.86		3.04	0.56

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表2 難治性血管炎の基礎疾患・併発疾患

基礎疾患・併発疾患	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	抗リン脂質 抗体症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
全身性エリテマトーデス		81.5	
シェーグレン症候群		5.9	
慢性関節リウマチ		2.0	
混合性結合組織病		4.6	
大動脈炎症候群			
結節性多発動脈炎	12.5		
顕微鏡的多発性血管炎	34.5		
ウェゲナー肉芽腫症	22.8		
アレルギー性肉芽腫性血管炎	9.1		
リウマチ性多発筋痛症			27.9
その他	21.1	11.5	4.4

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表3 難治性血管炎の家族歴

疾患、病態	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	抗リン脂質 抗体症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
膠原病	4.3	8.2	1.5
(全身性エリテマトーデス)	(0)	(22)	(0)
(慢性関節リウマチ)	(76)	(43)	(100)
(その他)	(12)	(35)	(0)
血管炎	0.5		
抗リン脂質抗体症候群		0.9	
血栓症		5.8	

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表4 難治性血管炎患者の最近1年間の受療状況

受療状況	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	抗リン脂質 抗体症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
主に入院	9.1	3.4	1.5
主に通院	51.0	66.2	62.7
入院と通院	25.5	26.4	28.4
転院	3.8	2.5	1.5
死亡	10.4	0.9	6.0
その他	0.3	0.5	

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表5 難治性血管炎発症の先行事項

先行事項	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
感冒様症状	44.6	
薬物	6.5	4.5
気管支喘息	7.7	
他のアレルギー疾患	2.7	3.0
感染症	18.1	4.5
副鼻腔炎	17.1	
悪性腫瘍	1.3	3.1
その他	7.5	4.5

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表8 抗リン脂質抗体症候群患者の既往歴

既往歴	相対頻度 (%)
高脂血症	15.2
高血圧症	22.1
習慣流産	36.4
糖尿病	3.5
腎炎	13.5
その他	12.4

表6 難治性血管炎患者の調査時状況

現在の状況	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	抗リン脂質 抗体症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
治癒	2.9	3.3	6.3
軽快	58.8	57.2	82.5
不変	8.7	29.2	4.8
徐々に悪化	10.8	3.9	1.6
急速に悪化	1.8	2.0	
死亡	15.7	2.4	4.8
不明	1.3	2.0	

ANCA：抗好中球細胞質抗体

表7 難治性血管炎患者の死亡原因

死因	ANCA 関連 血管炎症候群 (%)	抗リン脂質 抗体症候群 (%)	側頭動脈炎 (%)
臓器梗塞：	4.9	50.0	
虚血性心疾患	67		
脳虚血疾患	37		
肺梗塞			
腎梗塞			
その他			
肺性心	3.3		
肺出血	16.4		
脳内出血		20.0	
腎不全	13.1		
消化管出血	3.3		
感染症	34.4	10.0	33
播種性血管内凝固症候群	8.2	10.0	
悪性腫瘍			33
その他	16.4	10.0	33

ANCA：抗好中球細胞質抗体



調査時年齢

推定発症年齢

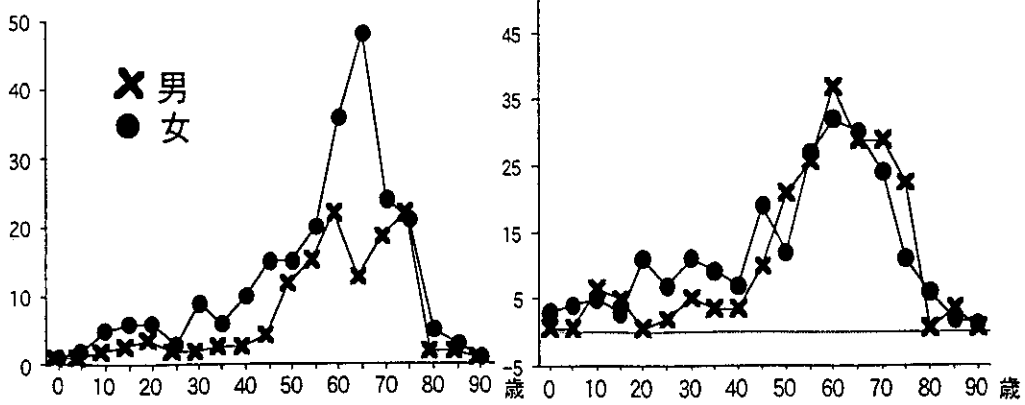


図1 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎症候群患者の性別年齢分布

調査時年齢

推定発症年齢

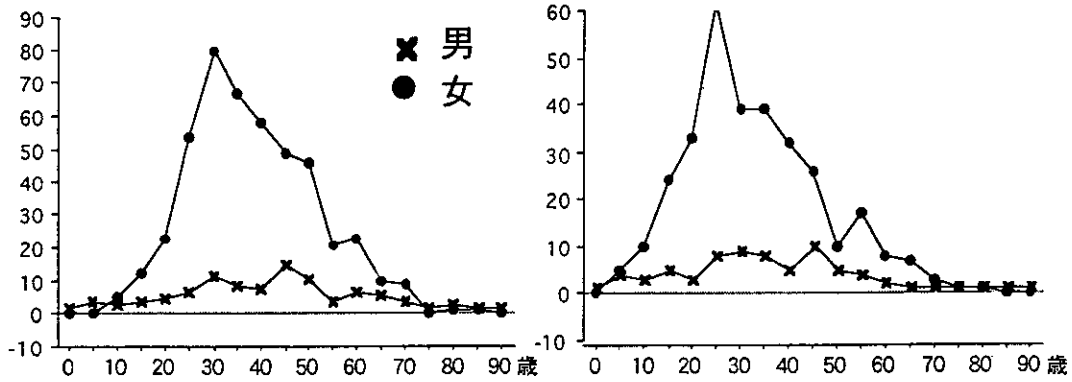


図2 抗リン脂質抗体症候群患者の性別年齢分布

調査時年齢

推定発症年齢

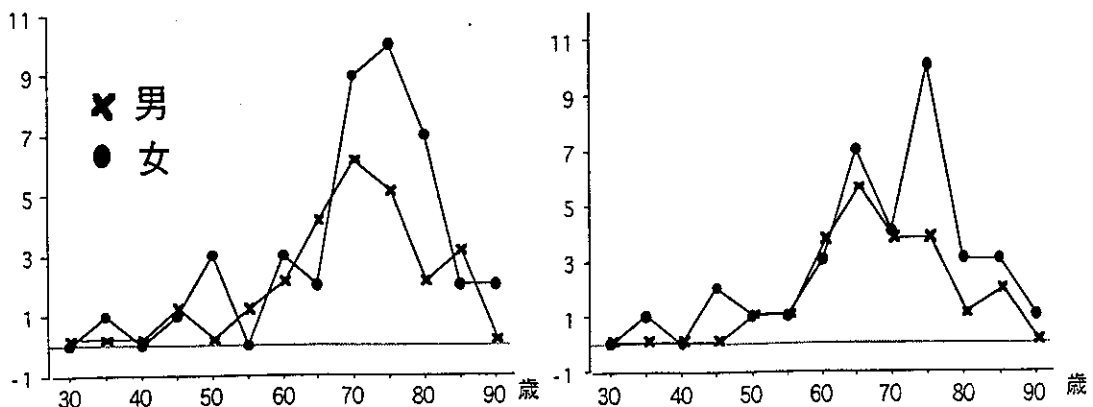


図3 側頭動脈炎患者の性別年齢分布

## 2. 中・小型血管炎の Health Related QOL (SF36) の予備的解析結果

黒沢美智子(順天堂大学医学部衛生学)

稲葉 裕(順天堂大学医学部衛生学)

中林公正(杏林大学第一内科)

小林茂人(順天堂大学医学部膠原病内科)

福原俊一(東京大学大学院医学系研究科)

【研究要旨】中・小型血管炎のQOL改善のためにQOL評価法を確立する。中・小型血管炎のQOLについて結節性動脈周囲炎(cPN 6例、mPN 11例)、WG(ウェゲナー肉芽腫症)6例、AGA(アレルギー肉芽腫性血管炎)8例、MRA(悪性関節リウマチ)13例、その他1例の計47例を対象に国際的に使用されているSF36日本語版および疾患患者の症状、所見を組み合わせた評価票を作成して調査し、予備的解析を実施した。一般的日本人の性・年齢群で補正した8種のサブスケールの平均点を50点として各偏差値を求めた。Physical Functioning、Role-physical、Bodily pain、General Health、Vitality、Role-Emotional、Social Functioning、Mental Healthの全サブスケールで、中小型血管炎患者の偏差値はいずれも低値を示した。SF36は臨床症状や本人記載の最近の病状との相関も高かった。SF36は中・小型血管炎患者のQOLを把握するために利用可能と判断された。QOL評価票が確定すればこれを利用して治療やケアの評価、予後の解析が可能であり、今後の研究の大きな柱になると考える。

### 【研究目的】

根治が困難で原因や治療法が確立されていない慢性疾患は生命予後や重症度の改善などの指標のみで測定することはできない。難病対策も原因究明、治療方法の確立を目指す施策に加えて患者のQOLに着目し、その向上を目指した施策の推進が必要とされ、特定疾患の治療研究班でも患者のQOLの向上を目指した医療・福祉の在り方を研究する事が求められている。当分科会でも昨年度から中・小型血管炎のQOL改善のためにQOL評価法を確立する試みが行われている。本研究の目的は中・小型血管炎のQOL改善のためにQOL評価法を確立することである。

### 【研究方法】

中・小型血管炎のQOLについて結節性動脈周囲炎(cPN 6例、mPN 11例)、WG(ウェゲナー肉芽腫症)6例、AGA(アレルギー肉芽腫性血管炎)8例、MRA(悪性関節リウマチ)13例、その他1例の計47例を対象に国際的に使用されているshort form 36(以下SF36)日本語版および疾患患者の症状、所見を組み合わせた評価票を作成して調査し、予備的解析を実施した。各サブスケールは下記のように過去一ヶ月または現在の状態についての項目で構成されている。

各スケール	低スコア	高スコア
Physical Functioning	自分でお風呂に入ったり着替えが難しい。	激しい活動、一生懸命走ったり激しいスポーツができる。
Role-physical	身体的な理由で仕事や普段の活動が難しかった。	仕事や普段の生活に身体的な問題はなかった。
Bodily pain	非常に激しい身体の痛みがありいつもの仕事がさまたげられた。	身体の痛みはなかった。
General Health	他の人に比べて病気になりやすい。	健康状態は非常によい。
Vitality	疲れはてていた。	活力にあふれていた。
Role-Emotional	仕事や普段の活動が心理的な理由でさまたげられた。	仕事や普段の活動が心理的な理由でさまたげられることはなかった。
Social Functioning	家族、友人、近所の人、その他の仲間とのつきあいが身体的、心理的な理由でさまたげられた。	家族、友人、近所の人、その他の仲間とのつきあいが身体的、心理的な理由でさまたげられることはなかった。
Mental Health	神経質で落ち込んでいた。	落ちついていて穏やかな気分。

一般的日本人の性・年齢群で補正した8種のサブスケールの平均点を50点として各偏差値を求めた。そして性、年齢、医師記載の病状、本人記載の発症時の病状・現在の病状・発症時と現在の病状変化について平均点を比較した。

#### 【結果と考察】

表1にSF36のサブスケール別偏差値を示す。全てのサブスケールで偏差値は低く、physical functioningが最も低い値を示した。各サブスケールの偏差値を性別に見ると全て女性の方が低く、差が大きかったのはRole-physical、Vitality、Mental Healthで、Bodily Pain、Role-Emotional、Social Functioningでも差が見られた(表2)。年齢を60歳以上と未満で区切ってみると概して年齢の低い方が偏差値も低く、特にRole-Physicalが最も低く、Role-Emotionも低かった(表3)。

医師記載の現在の病状は男性が寛解・軽症の割合が多く、90%を越え、女性は中等・重症が3割強であった(表4)。医師記載の病状別に見ると中等・重症は寛解・軽症よりも全て偏差値が低く、かなり大きな差があった(表5)。Physical Functioning、Role-Physical、Bodily Pain、Role-Emotion、Social Functioningで大きな差があり、General HealthとVitalityでも差がみられた。Mental Healthのみが病状との差を認めなかった。本人記載の発症時の病状では全てのサブスケールで差は認められなかった(表6)。本人記載の現在の病状では重症になる程、全て偏差値は低くなっていた(表7)。本人の記載した病状と医師記載の病状は約6割が一致していたが、本人が記載した病状の方が重く、医師が軽症としているもののうち半数以上が中等・重症であると記載していた。本人記載の発症時と現在の病状は良くなっているのが6割強、悪くなっているのは1割弱と少なく、病状の変化別に偏差値を比較したところ変化無しの偏差値が低く、Physical Functioning、General Health、Vitalityで大きな差があり、Bodily Pain、Social Functioning、Mental Healthでも差が認められた。

表10に医師の記載した臨床症状10項目の有無別に偏差値を比較し差の見られた項目を示す。循環器症状、全身症状、皮膚症状があると偏差値は低くなるが腎症状のある人は偏差値は高かった。これは

質問票回答者の中に腎症状があって血液透析を受け、一時的に症状が改善した人が含まれているためと考えられる。表11にサブスケール別に患者の記載した症状20項目の有無で偏差値を比較し、差の見られた項目を示す。全てのサブスケールで偏差値が低かったのは「両手あるいは両足に力が入り難い」と回答した人で、同様に「手足がしびれてつらい」「手足の感覚が鈍いため、けが、やけどの経験がある。」「手先、足先が黒くなり壊死になったことがある」など手足の症状のある人の偏差値が低かった。「息切れが強く、駅の階段を途中で休まないと登れない」と回答した人も各サブスケールで偏差値が低かった。血液透析を受けている人、腎機能障害があると回答している人の偏差値が高いのは表10と同様であると考えられる。

今後、多くの症例が得られれば、各サブスケールを基準変数、説明変数を性、年齢、患者の症状、所見等として重回帰分析も可能である。

#### 【結論】

SF36は本人記載の最近の病状との相関も高く、十分利用可能と判断された。QOL評価票が確定すればこれを利用して治療やケアの評価、予後の解析が可能であり、今後の研究の大きな柱になると考える。

#### 【参考文献】

福原俊一、日野邦彦、加藤孝治 他：C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患のHealth Related QOLの測定。肝臓, 38, 10:586-595, 1997

表1 SF36サブスケール別偏差値

n=47	偏差値
Physical Functioning	26.3
Role-Physical	30.7
Bodily Pain	37.8
General Health	36.5
Vitality	39.6
Role-Emotional	33.6
Social Functioning	30.8
Mental Health	35.1

(50点平均)

表2 SF36の性別偏差値

	偏差値	
	男(n=14)	女(n=33)
Physical Functioning	35.1	22.5
Role-Physical	41.8	26.0 **
Bodily Pain	44.9	34.7 *
General Health	41.3	34.4
Vitality	44.5	37.5 **
Role-Emotional	39.3	27.1 *
Social Functioning	42.5	29.8 *
Mental Health	40.4	32.9 **

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表3 SF36の年齢別偏差値

	偏差値	
	<60(n=23)	60≤(n=23)
Physical Functioning	21.0	32.6
Role-Physical	22.2	40.4 **
Bodily Pain	37.9	39.3
General Health	34.7	39.8
Vitality	40.9	39.9
Role-Emotional	29.0	39.7 *
Social Functioning	28.6	34.3
Mental Health	37.0	34.8

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表4 医師記載の現在の病状（性別）

	現在の状態（医師記載）				計
	寛解	軽症	中等	重症	
男	8(57.1)	5(35.7)	1(7.1)	0(0.0)	14(100.0)
女	16(48.5)	7(21.2)	8(24.2)	2(6.1)	33(100.0)
計	24(51.1)	12(25.5)	9(19.1)	2(4.3)	47(100.0)

表5 SF36の医師記載の病状別偏差値

	偏差値	
	寛解・軽(n=36)	中・重症(n=11)
Physical Functioning	34.5	-0.7 **
Role-Physical	34.8	17.2 **
Bodily Pain	40.9	27.6 **
General Health	38.9	28.3 *
Vitality	41.5	33.4 *
Role-Emotional	37.5	21.0 **
Social Functioning	34.9	17.3 **
Mental Health	36.5	30.8

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表6 本人記載の発症時の病状別偏差値

	軽症n=5	中等症n=15	重症n=25
Physical Functioning	37.4	27.3	22.1
Role-Physical	31.6	37.8	24.5
Bodily Pain	45.0	42.6	32.4
General Health	42.1	36.0	35.1
Vitality	44.4	39.4	38.1
Role-Emotional	34.9	40.9	27.9
Social Functioning	41.7	35.2	25.1
Mental Health	42.2	35.3	33.1

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表7 本人記載の現在の病状別偏差値

	落ちついているn=21	軽・中等n=15	重症n=9
Physical F.	40.1	20.0	0.7**
Role-Physical	37.7	27.1	15.5**
Bodily Pain	46.1	33.6	22.4**
General H.	42.0	35.6	23.7**
Vitality	42.9	39.5	30.4**
R.-Emotional	40.4	31.6	18.0**
Social F.	37.4	32.9	9.6**
Mental Health	38.6	34.7	26.4*

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表8 本人記載の現在の病状と医師記載の現在の病状

	寛解	軽症	中等	重症	計
本 落ちついている	16(76.2)	4(19.0)	1( 4.8)	0(0.0)	21(100.0)
人現 軽症	1(50.0)	1(50.0)	0( 0.0)	0(0.0)	2(100.0)
記在 中等症	4(30.8)	5(38.5)	4(30.8)	0(0.0)	13(100.0)
載 重症	1(11.1)	4(22.2)	4(44.4)	2(8.0)	9(100.0)
計	22(46.8)	14(29.8)	9(19.1)	2(4.3)	47(100.0)

表9 本人記載の発症時と現在の病状変化別偏差値

	良(n=30)	変化無し(n=13)	悪(n=4)
Physical Functioning	33.9	12.0	15.4**
Role-Physical	33.6	25.4	26.0
Bodily Pain	13.7	12.2	8.9*
General Health	41.0	24.9	39.4**
Vitality	42.4	31.6	44.0**
Role-Emotional	36.2	28.7	30.1
Social Functioning	34.7	20.8	33.6*
Mental Health	37.4	27.6	42.5*

\* p<0.05 \*\* p<0.01

表10 医師記載臨床症状の有無で偏差値に差の見られた項目

		なし	あり
Role-Physical	全身症状	33.9	18.7
	皮膚症状	34.8	20.9
Bodily pain	腎症状	35.5	47.4
General Health	皮膚症状	40.0	28.0
	腎症状	34.9	43.1
Role-Emotional	腎症状	31.2	43.7
	循環器症状	34.2	25.3
Vitality	循環器症状	40.5	32.7
Social Functioning	循環器症状	32.4	20.8
	全身症状	33.3	21.5
Mental Health	循環器症状	36.9	27.3
	末梢神経症状	39.6	31.8

表11 患者記載の症状の有無で偏差値に差の見られた項目

<u>Physical Functioning</u> はい いいえ			<u>Vitality</u> はい いいえ		
血液透析	54.2	24.7	血液透析	48.6	39.0
腎臓機能障害	41.6	22.5	息切れが強い	37.6	41.4
手足しびれてつらい	20.9	31.9	手足に力入り難い	37.7	44.5
手足に力入り難い	19.6	43.8	<u>Role-Emotional</u> はい いいえ		
手足感覚鈍い	16.9	32.3	血液透析	54.7	32.2
<u>Role-Physical</u> はい いいえ			腎臓機能障害	43.9	31.2
鼻つまり寝苦しい	11.1	32.5	息切れが強い	31.3	37.0
むせて食べにくい	0.0	32.1	鼻つまり寝苦しい	14.5	35.5
手足に力入り難い	26.6	41.3	言語障害	10.5	34.7
<u>Bodily Pain</u> はい いいえ			むせて食べにくい	0.0	35.2
血液透析	51.6	36.9	手足先壊死	21.7	35.8
息切れが強い	34.9	40.8	手足に力入り難い	29.4	44.6
手足先壊死	25.4	40.0	<u>Social Functioning</u> はい いいえ		
手足に力入り難い	33.5	48.9	血液透析	50.6	29.2
筋肉関節痛に悩む	32.4	43.8	息切れが強い	26.7	34.6
末梢神経症状	42.5	34.2	手足しびれてつらい	25.9	35.9
<u>General Health</u> はい いいえ			手足感覚鈍い	24.0	34.7
血液透析	50.7	35.3	手足に力入り難い	26.1	42.9
腎臓機能障害	43.4	34.3	<u>Mental Health</u> はい いいえ		
ぜいぜいする	28.7	37.3	血液透析	46.6	34.3
息切れが強い	33.7	38.8	息切れが強い	31.2	38.0
視力が悪い	42.4	35.3	手足感覚鈍い	29.5	38.2
手足感覚鈍い	27.5	41.8	手足に力入り難い	33.3	40.0
頭痛がつらい	44.8	35.6			
手足に力入り難い	33.8	43.4			
筋肉関節痛に悩む	31.0	42.7			



### 3. 高安動脈炎の予後・QOLに関する小委員会報告

#### 高安動脈炎の長期予後とQOL

##### 小委員会委員長

安田 慶秀 (北海道大学循環器外科)

##### 委員

沼野 藤夫 (東京医科歯科大学第三内科)

中島 伸之 (千葉大学第一外科)

小林 茂人 (順天堂大学膠原病内科)

##### 研究協力者

稲葉 裕 (順天堂大学衛生学)

佐久間まこと (北海道大学循環器外科)

国原 孝 (北海道大学循環器外科)

黒沢美智子 (順天堂大学衛生学)

福原 俊一 (東京大学医学系研究科)

【研究要旨】 高安動脈炎の病態の変化や患者の生命予後改善によるQOLの変化を把握するために予後調査とQOL調査を行った。予後に関しては、累積5年生存率88%、10年84%と比較的良好であったが、その死因の多くは心あるいは大動脈瘤に由来したもので、特に手術に関連した合併症が特徴的であった。QOL調査ではSF-36ではいずれの因子も正常人の平均偏差を下回り、とくにPFI、ROLF、GHPなどの項目で著明であった。本症の特徴として若年女性が多く、手術症例も少なくないことから、疾患固有の項目としてでは疾病により結婚・妊娠・出産が大きな影響を受けたとの回答が37%にあり、また手術歴のある60%の患者では手術によって日常生活に多大な影響を受けいることが判明した。

**KEYWORD:** Takayasu Arteritis, Long-term Survival, Quality of Life, SF-36

##### 【研究目的】

高安動脈炎の治療成績は、診断基準や診断法が確立し<sup>1)</sup>、各種治療方法が進歩・向上したことによって、従来認められた腎不全や脳血管障害による死亡は著しく減少し、その反面、心疾患や大動脈瘤による遠隔死亡がクローズアップされている<sup>2-3)</sup>。また早期診断・早期治療が行われて患者の生命予後が改善されるとともに、患者のQOLの維持が注目されている<sup>4)</sup>。現在まで、疫学調査に関しては本研究班ですでに継続的に行われているが、最近

の長期予後に関する調査や患者のQOLに関する調査は行われていない。そこで高安動脈炎の予後とQOLに関する小委員会では、長期間本症患者を追跡している施設を対象に予後調査と患者に対するアンケート調査を実施して、長期予後とQOLについて検討した。

### 【研究方法】

1. 長期予後調査：高安動脈炎患者を長期間追跡している全国68施設に対して、過去10年間に経験した高安動脈炎患者の予後をアンケート形式によって調査した。調査内容は推定発症年月、合併症、手術の有無、最終追跡年月日、予後（生死）、死亡例についてはその死因である。

2. QOLに関する調査：高安動脈炎患者を長期間追跡している全国63施設の主治医に患者用アンケート用紙を送付した。主治医がアンケートに協力して頂ける患者にアンケート用紙を直接手渡しするか、あるいは郵送した。主治医の目に触れないように配慮して、患者よりの回答は主治医を介さずに直接分科会長宛に返送することとした。アンケート内容はshort form(SF)-36に加え、本疾患独自のQOLに影響を与える項目として結婚・妊娠・出産に関する質問事項、および手術を受けた患者については手術による日常生活への影響に関する事項を追加した。これは本症患者には若年女性が多く、結婚や妊娠、出産に疾病が大きな影響を与えている可能性が考えられること、また最近増加している心疾患の合併や大動脈瘤に対しては外科治療が積極的に行われていると思われたためである。これらの事項は本症に特有なQOLに関与する因子の一つと考えた。なお、SF-36の分析結果は健康者の平均偏差と比較した。

### 【結果と考察】

I. 遠隔予後調査：63施設中、回答が得られたのは36施設であり、過去10年間に経験して追跡を行った合計102例の症例が集積された。これらの内、経過中の死亡例は10例、9.8%であった。死亡原因としては圧倒的に心あるいは大動脈瘤に関連したものが多く、心筋梗塞や胸部大動脈瘤、脳梗塞の他に、とくに手術と術後合併症に由来した原因が特徴的であった（表1.）。累積生存率は、5年88%、10年84%であった（図1）。

#### II. QOL 調査結果：

アンケート調査の回答は61人の患者より得られた。男性13名、女性48名であり、平均年齢は50.5歳（20歳～73歳）、年齢分布は40代から60代が全体の8割を占めていた。過去の本症の合併症に関して何らかの外科手術を受けた患者は43名（70%）であり、既婚者は47名

(77%)、未婚者は12名(20%)、返答なし2名であった。

SF-36では、全国の健康者と比較した偏差値は身体的健康(physical health)のPFI(physical functioning index)、ROLPH(role-physical)、PAIN(bodily pain)、GHP(general health)、精神的健康(mental health)としてVITAL(vitality)、ROLEM(role-emotional)、SOCIAL(social functioning)、MHI(mental health index)の全てのサブスケールにおいて健康者を下回り、とくにPFI、ROLF、GHPなどの身体的健康に關与するサブスケールにおいて顕著であった。またVITALやROLEM、SOCIAL、MHIにおいても健常者と比較していずれも低値であり、高安動脈炎患者は身体的健康、精神的健康ともに低下していることが確認された(表2)。

男女別の比較では、女性が男性に比べて全体的に平均偏差値が低い傾向が見られた。また60歳未満、60歳以上のグループに分けて検討すると、全てのサブスケールにおいて60歳以上が60歳未満より平均偏差値は下回り、とくにPFIやVITAL、SOCIAL、MHIなどの身体的健康での低下が顕著であった(表3、4)。

疾患に特徴的な項目に関しては、手術既往例43名中60%と過半数が手術によって日常生活に大きな影響があり、既婚者の女性(39名)の37%が本症罹患によって出産・育児に大きな影響を受けたとの回答が得られた(図2)。

高安動脈炎の予後は近年、かなり変化しつつあり改善されている。これは厚生省特定疾患大動脈炎症候群調査研究班以来、本症の診断基準や治療指針の作成を始めとする研究成果の蓄積により、本症の早期診断と治療が確実に行われるようになったためと、治療法の進歩によって重篤な合併症に対しても積極的な治療が行われて、その治療成績も飛躍的に向上したためと考えられる。今回の調査では長期予後は比較的良好ではあったが、死因としてはそのほとんどが心疾患あるいは大動脈瘤に起因した合併症であったのが特徴的である。また、とくに注目される点は、心合併症や大動脈瘤に対して積極的に手術が行われる今日、手術による合併症による死亡が多く認められたことである。こうした予後の改善によって本症患者が長期生存するに至った際、問題となるのは生活の質すなわちQOLである。高安動脈炎患者のQOLに関する調査はほとんど報告がなく、またQOLの客観的評価法に関してもいまだ確立されたものは見あたらない。今回の調査ではQOLの評価法としてSF-36を疾患非依存的評価として用いたが、本法は高安動脈炎以外でも多くの疾患のQOL評価法として用いられてきた実績がある。サブスケールの項目はいずれも本疾患患者において全国の健康者と比較して低値を取り、とくにPFIやGHPにおいて低下が目立った。疾患依存性の評価法として手術の日常生活に与える影響と結婚・妊娠・出産に与える影響を取り上げたが、手術は過半数の患者の日常生活に多大な影響を与えたものの、結婚・妊娠・出産は約1/3

の患者が本症罹患によって影響を受けたにとどまった。上記2項目に関しては健康者との比較は困難なため、QOLとの関係を客観的に評価することは出来なかったが、今後、本症患者のQOLを検討する際にはひとつの資料として役立つものとする。

### 【結論】

高安動脈炎患者の長期予後とQOLに関する調査を行い、下記の結論を得た。

1. 高安動脈炎患者の5年、10年累積生存率は各々88%、84%と比較的良好であったが、その死因の多くは心疾患あるいは大動脈瘤に関連したものであり、とくに手術に関連した合併症が特徴的であった。
2. 一般的なQOLを評価するSF-36の分析結果では、全国の健常者と比較して、すべてのサブスケールにおいて平均値を下回った。とくにPFIやGHPの低下が特徴的であった。
3. 男性と女性のQOLの比較では、PFI、ROLPHを除いて男性の平均偏差が下回った。また60歳未満と60歳以上の比較では、すべてのサブスケールで60歳以上の偏差が下回った。
4. 手術を受けた患者のうち60%が手術によって日常生活に大きな影響を受けたと回答し、結婚・妊娠・出産に関しては37%が疾病によって大きな影響を受けたと回答した。
5. 高安動脈炎患者のQOLを評価する方法としてSF-36と疾患独自性の項目を追加した方法を採用し、QOLの客観化を行った。

### 【参考文献】

1. 勝村達喜：大動脈炎症候群の診断基準と治療方針．厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班1991年度研究報告書．9-12，1992．
2. 小出桂三：大動脈炎症候群の全国疫学調査結果．厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班1991年度研究報告書．17-19，1992．
3. 諸岡成徳：大動脈炎症候群（高安動脈炎）．Up Date血管炎症候群，現代医療．1415-1419，1992．
4. 箕輪眞澄：難病患者QOL評価の動向．Quality of Life-医療新次元の創造，萬代 隆、日野原重明 編．メディカルレビュー．148-157，1996．