

巨細胞性動脈炎・高安動脈炎の全国疫学調査

研究協力者：佐伯圭吾（奈良県立医科大学 疫学・予防医学）
研究協力者：松原優里（自治医科大学 公衆衛生学）
研究協力者：根田直子（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学）
研究協力者：針谷正祥（東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学）
研究代表者：中村好一（自治医科大学 公衆衛生学）

研究要旨：全国のリウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科から層化無作為抽出した3495施設のうち1960施設（56.1%）から回答が得られた。わが国の高安動脈炎の患者数は、約5300名（95%信頼区間：4810 - 5800名）で、診断基準に合致した患者数は4900名（95%信頼区間：4400 - 5400名）と推計された。また巨細胞性動脈炎の患者数は3200名（95%信頼区間：2800 - 3600名）で診断基準に合致した患者数は2600名（95%信頼区間：2300 - 3000名）と推計された。

A．研究目的

高安動脈炎および巨細胞性動脈炎はともに大血管炎に分類されるが、発症に関する背景因子や臨床像は異なる。巨細胞性動脈炎は、巨細胞を伴う肉芽腫を形成する動脈炎で、男性より女性に多く発生し、好発年齢は50歳以上で、欧米白人に多いとされている。全身症状の他、狭窄や閉塞動脈の支配臓器での虚血障害を起こすが、特に虚血性視神経症による失明が問題となる。画像診断技術の進歩・普及に伴い、巨細胞性動脈炎の診断基準には合致しないものの、臨床的に巨細胞性動脈炎と診断されるケースが増加していると考えられている。わが国の巨細胞性動脈炎の頻度については、1997年の厚生労働省研究班による全国疫学調査があり、10717施設に対する郵送調査が行われた結果、6835施設（回収率63.8%）から回答が得られ、患者数は690名、有病割合 1.47×10^{-5} と推定された(1)。しかしその後、約20年間にわたって再調査されておらず、近年の患者数は明らかではない。

高安動脈炎は、大動脈と主要分枝、肺動脈、冠動脈に閉塞性または拡張性病変を呈す大型血管炎で、10歳から40歳のアジア人女性に多く発生するといわれている。高安動脈炎の全国疫学調査はこれまで実施されてない。特

定疾患治療研究事業の登録情報を用いて、新規登録患者の患者特性に関する報告は存在するが(2)、わが国の患者数は不明である。

高安動脈炎や巨細胞性動脈炎の全国患者数を推計することは、今後の患者支援や治療の有効性、医療資源の適正配置、医療費適正化の観点からも重要であろう。画像検査の進歩による診断技術の向上や、早期発見、早期治療が可能となった点や、2017年7月には高安動脈炎と巨細胞性動脈炎に対し抗IL-6受容体モノクローナル抗体製剤であるトシリズマブが保険適用を取得したことから、現在の疾病頻度や臨床的特徴を把握し、今後の変化を調査する意義は高いといえる。

本研究の目的は、一次調査において巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を推計し、二次調査において各患者の基本特性、疾病特性、治療内容、治療効果を把握することである。

B．研究方法

平成29年10月、難治性血管炎に関する調査研究班（H29-31 研究代表者 針谷正祥）より高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の全国疫学調査協力の依頼を受け、同11月に本研究班と合同の研究会議を行い、研究プロトコルの検討を開始した。本研究は、「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第3版」(厚生労働科学研究費補助金、難病疾病等政策研究事業、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、研究代表者：中村好一 2017年1月)に従って、研究分担者と臨床班(難治性血管炎に関する調査研究班)の共同で実施することとした。研究事務局は東京女子医科大学の根田、針谷が担当し、調査票および対象者への説明書の作成、一次調査結果のデータクリーニング、二次調査の分析を行った。データセンターは自治医科大学の松原、中村が担当し、調査票の送付、回収、データ入力を行った。奈良県立医科大学の佐伯は、対象医療機関の層化無作為抽出と一次調査結果の分析、患者数推計を担当した。

対象医療機関は全国医療機関リストに基づいて、リウマチ・膠原病内科、循環器内科、小児科からなる計14391施設から、診療科・医療機関規模別に層化無作為抽出した。各層の抽出割合は大学医学部付属病院、500床以上の一般病院、特定階層病院(日本リウマチ学会教育施設および小児科リウマチ中核病院)は100%、400から499床の病院は80%、300から399床の病院は40%、200から299床の病院は20%、100から199床の病院は10%、99床以下の病院は5%である。

一次調査票は、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の診断基準を同封して、抽出した対象施設に郵送し、1年間の初診・再診・通院・入院を問わず、すべての男女別患者数(診断基準を満たさない臨床診断例を含む)について回答を求め、さらに指定難病診断基準(以下、診断基準)を満たした患者数の回答を求めた。無回答施設には調査票を1回再送して督促した。

一次調査で患者「あり」と回答した医療機関に、各患者の基本特性や臨床情報に関する二次調査票を郵送した。二次調査票では、患者の年齢、性別、診断時年齢、特定疾患申請の有無といった患者基本情報に加えて、罹患血管、合併症(潰瘍性大腸炎、結節性紅斑、リウマチ性多発筋痛症、その他の自己免疫疾患、悪性疾患など)、治療内容(副腎皮質ス

テロイド投与量、免疫抑制薬、生物学的製剤、抗血小板薬、抗凝固薬、ステント留置術、血管バイパス術、大動脈弁置換術など)、治療の反応(治療開始後の期間、寛解の有無、再燃の有無)について調査した。二次調査結果は、調査IDにて連結可能匿名化して回収した。調査IDと診療記録の対応表は、回答した医療機関での保管を依頼した。

報告された患者数と、抽出割合、回収割合に基づき全国患者数を推計した。推計患者数と信頼区間は、各層において、患者数別施設数が多項超幾何分布することを想定した全国疫学調査マニュアルに基づく方法で推定した。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、東京女子医科大学、自治医科大学、奈良医科大学の倫理審査委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

一次調査は平成30年度末に発送し、令和元年度に回収を完了した。回答者が記載した所属医療機関名および回答者氏名を確認した結果、同一機関の複数診療科へ送付した調査票に対して、同一医師が重複回答している場合や、調査票が対象診療科から別の診療科の医師に転送されて回答された場合がみられ、医療機関に電話等で確認のうえ、データ修正を行った。

発送数から郵便未達であった施設を除く3495施設のうち1960施設から回答が得られた(回答割合56.1%)。診療科別の回収割合は、リウマチ・膠原病を担当する内科で52%(882/1696)、循環器内科で43.6%(388/890)、小児科で75.9%(690/909)であった。施設規模別の回収割合は、大学病院または500床以上の病院で63.6%(680/1069)、特定階層病院で70.6%(370/524)、400から499床の病院で46.3%(215/464)、300から399床の病院で49.3%(221/448)、200から299床の病院で46.3%(154/333)、100から199床の病院で51.4%(217/422)、99床以下の病院で41.8%(103/235)であった。

高安動脈炎の総患者数（臨床診断）は男性 418 名、女性 2369 名、合計 2787 名で、患者数の男女比は 1 : 5.7 であった。医療機関規模別の患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 2361 名で、総患者数の 84.7% を占めた。特定階層病院の患者数は 298 名（10.7%）であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 2101 名（75.4%）、循環器内科で 557 名（20.0%）、小児科で 129 名（4.6%）であった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 92.7%（2584/2787）であった。

巨細胞性動脈炎の総患者数（臨床診断）は男性 593 名、女性 1047 名で、合計 1640 名で患者数の男女比は 1 : 1.8 であった。医療機関の規模別患者数は、大学病院または 500 床以上の病院から報告された患者は 1243 名で、総患者数の 75.8% を占めた。特定階層病院の患者数は 330 名（20.1%）であった。診療科別には、リウマチ・膠原病を担当する内科の患者数は 1531 名（93.4%）、循環器内科で 109 名（6.6%）、小児科からの患者報告は認めなかった。総患者数のうち、診断基準に合致する患者は 80.9%（1327/1640）であった。

報告された患者数から、わが国の高安動脈炎の臨床診断による患者数は、5300 名（95% 信頼区間：4810 - 5800 名）で、診断基準に合致した患者数は 4900 名（95% 信頼区間：4400 - 5400 名）と推計された。わが国の巨細胞性動脈炎の臨床診断による患者数は 3200 名（95% 信頼区間：2800 - 3600 名）で診断基準に合致した患者数は 2600 名（95% 信頼区間：2300 - 3000 名）と推計された。

令和元年 5 月に二次調査票を発送し、回収がほぼ完了した 9 月の時点で、高安動脈炎に関して 46.9% の施設からの返信があり、患者全体の 50.5% に関する回答が得られた。一方、巨細胞性動脈炎については 46.1% の施設から 49.4% の患者に関する回答が得られた。

D . 考察

本研究では、全国から無作為抽出した医療機関に対する郵送法による調査で、巨細胞性動脈炎と高安動脈炎の患者数を調査した。患

者数は、特定疾患治療研究事業の登録患者情報によって調査できる可能性があるが、登録によるメリットの少ない軽症例の登録漏れによって、患者数は過小評価される可能性が限界点となる。巨細胞性動脈炎の推計患者数は 1997 年の調査で推計された 690 名と比べて 3 倍以上に増加していることが示唆された。増加の理由については、人口の高齢化、診断技術の進歩による影響も考慮して、今後さらに詳細な分析が必要である。また巨細胞性動脈炎患者のうち、約 2 割が現在の診断基準に合致しない臨床診断であったことについて、二次調査の結果もふまえた検討が必要と思われる。高安動脈炎については、本研究がわが国初めての全国疫学調査であり、臨床的・疫学的意義は高いと考える。

E . 結論

全国から抽出した医療機関に対する調査から高安動脈炎、巨細胞性動脈炎の患者数を推計した。

引用文献

1. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, et al. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum.* 2003;49(4):594-8.
2. Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto K. Current clinical features of new patients with Takayasu Arteritis observed from cross-country research in Japan: Age and sex specificity. *Circulation.* 2015;132(18):1701-9.

F . 研究発表：なし

G . 知的財産権の出願・登録状況：なし