

【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和 3 年度 大型血管炎臨床分科会活動報告

研究分担者：

中岡 良和 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授
内田 治仁 岡山大学 学術研究院 医歯薬学域 教授
杉原 毅彦 聖マリアンナ医科大学 医学部 准教授
新納 宏昭 九州大学 大学院医学研究院 教授
吉藤 元 京都大学 大学院医学研究科 講師
渡部 芳子 川崎医科大学 医学部 特任講師
前嶋 康浩 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授

研究協力者：

赤澤 宏 東京大学 医学部附属病院 循環器内科 講師
有田 陽 地域医療機能推進機構(JCHO)大阪病院 循環器内科 医長
石崎 淳 愛媛大学 第一内科(血液・免疫・感染症内科学) 講師
伊藤 秀一 横浜市立大学 大学院医学研究科 発生成育小児医療学 主任教授
岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長
根田 直子 東京女子医科大学 医学部 助教
清水 優樹 名古屋大学 大学院医学系研究科 循環器内科学 助教
橋本 拓弥 埼玉医科大学 総合医療センター 血管外科 准教授
永淵 裕子 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師
宮前 多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授
重松 邦広 国際医療福祉大学 医学部 三田病院 教授
真鍋 侑資 国立循環器病研究センター 血管生理学部 リサーチフェロー
岩橋 徹 東京医科大学 心臓血管外科学分野 講師
梅澤 夏佳 東京医科歯科大学 医学部 膠原病・リウマチ内科 助教

研究要旨 大型血管炎の疫学調査を実施することにより、我が国の大型血管炎に関する臨床エビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動を通じて、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新の情報を発信することで、大型血管炎に関する疾患情報の社会への啓発と普及に貢献する。

A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性動脈炎(GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン(CPG)改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者QOLの向上に資することである。

B. 研究方法

①TAK, GCA, バージャー病のCPGの改訂の準備を進め、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。②平成27年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)のデータ収集と解析を継続し、論文化を進める。後ろ向き研究では2007-2014年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは0.5mg/kg以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145名とTAK 166名の臨床情報を収集した。TAK患者はデータクリーンアップ後の128名について、後ろ向きに治療開始から3年間の症例情報を集積して解析した。GCA患者では新規にLV-GCAと診断された患者68名について、大動脈病変のない患者を鎖骨下動脈病変の有無で分類して予後比較を行った。③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013年度のTAKの個人調査票(新規登録患者211人、継続登録患者2,584人、データ・クリーニング後の総数2,013人)、および2013年度のバージャー病登録患者3,220人を解析した。④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究の倫理委員会での承認を基幹施設(国立循環器病研究

センター)でまず得て、その後、大型血管炎臨床分科会の分担者、協力者の施設で倫理申請を進め、並行してREDCapでのCRF登録システムの構築を進める。後ろ向きにTAK, GCA患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理、内科治療の状況・予後を調査する。⑤全国医療機関を対象とし、2017年度にTAKまたはGCAと診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する。選定した医療機関での一次調査(患者数)を経てTAKとGCAの患者を登録し、その登録患者に対し二次調査(罹病期間、罹患血管、治療内容など)を実施する。⑥小児血管炎研究グループでは、高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進めるとともに小児高安動脈炎に対するトシリズマブ使用症例集を作製する。⑦AMED難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究と連携し、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンをDelphi法で意見統一して論文化する。⑧高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究では、2013年1月から2019年9月までのメディカル・データ・ビジョン社のDPC及びレセプトデータを用いて、治療内容や血管イベントの頻度を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力の同意を文書で取得する。また、後ろ向き研究では、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)WEBサイトに情報掲示して、研究対象患者に研究実施について通知する。

C. 研究結果

①TAK, GCA, バージャー病のCPGの改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基

準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備：国内外の TAK, GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏まえ、難病情報センターの通知改訂と重症度分類改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望を関連学会に承認を依頼して厚生労働省へ提出した。また、診断基準の修正案は日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン（2021年改訂版）に掲載した。

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）

前向き研究：新規登録は2019年3月31日終了し、191例（TAK70例、GCA121例）が登録された。担当医の診断で登録され、ACR(1990年)分類基準をGCAは79%、TAKは59%が満たした。現在3年間の追跡調査中で、147例が最終Visitまで到達・調査票記載が終了している。14例が最終Visit未達、その他の症例は調査票収集中で順次解析する。また、CRF情報をREDCapにて入力出来るシステムを構築した。

後ろ向き研究：合計311例（TAK166例、GCA145例）が登録された。GCAでは昨年度までに初発患者GCA139名を解析し、大動脈病変特に大動脈本幹の病変が治療反応性予測因子となることを論文報告した。更に大動脈病変合併新規発症GCA68名を対象に2年間の治療成績を解析し、35名が治療反応性不良(24週まで寛解未達成あるいは寛解達成後再燃)で、2年間の治療反応不良の累積発現頻度は、大動脈本幹合併例では55%、大動脈本幹に病変のない鎖骨下動脈病変合併例は11%と治療反応性が異なることを示した。また鎖骨下動脈病変、大動脈本幹病変を持たない症例では88%が治療反応不良であることも明らかとなった（詳細は杉原毅彦先生の報告書参照）。TAKでは新規発症あるいは再燃し新たに免疫抑制療法強化が必要であった185例を登録し、除外患者以外で発症年齢が明らかな新規発症TAK患者129例を解析対象とした解析結果について、現在論文投稿準備中であ

る（詳細は内田治仁先生の報告書参照）。

③臨床個人調査票解析：TAKでは、罹病期間別が長くなるにつれて、脳・心・眼・腎合併症の頻度が増え、介護度が悪化することが分かった。男女別の解析で、女性の発症年齢が若く、女性でAR合併率が高く（ $p=0.032$ ）、男性で腎障害合併率が高く（ $p=0.021$ ）、女性で介護度が高い（ $p=0.006$ ）ことが分かった。女性患者の就職率は日本の一般女性より有意に低いが、男性患者の就職率は一般男性との差が見られなかった（詳細は吉藤元先生の報告書参照）。バージャー病では横断的な患者構成の結果、年齢分布は60歳代が最多（罹患期間中央値20年）で患者の8%が喫煙継続中だった。更新患者では初診時と比べ諸症状は軽減していたが、肢趾の切断手術が17%で行われていた。切断の半数以上が発症から3年以内に行われていた。切断者の就労割合は、非切断者よりも低かった。若年患者でも糖尿病や高血圧などの合併症を有していた（詳細は渡部芳子先生の報告書参照）。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会内で調査項目を確定し、研究計画書とCRFを作製した。基幹施設の国立循環器病研究センター研究倫理審査委員会に申請し、2021年4月28日承認され、続いて当分科会・研究者施設でも倫理申請を進め、現在6施設で承認されている。また、REDCapを用いたCRF記入・報告システムの構築を完了し、2021年9月から本格的に運用を開始して、現在まで合計16例が登録されている。今後、他の分科会所属で大型血管炎の診療をされる分担者・協力者に依頼させて頂き、班全体の研究施設で倫理申請を進めて頂く予定である。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：一次調査および二次調査を終了して、現在は論文投稿準備中である。18才未満発症の若年発症例の特徴については、18才以上の成人発症例と比較検討を行って、下記の内容を2021年9月の the 27th Paediatric Rheumatology European

Society (PREs)にて発表した。若年発症例は成人発症例に比べて男性の比率がやや高く (1:5.6 vs. 1:7.3)、総頸動脈から内頸動脈、腹部下行大動脈、腎動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈の血管病変の割合が高かった。急性期治療は、若年発症例の39.2%にメチルプレドニゾロンパルス療法が適用され、成人発症例における4.8%に比べて有意に高かった。免疫抑制剤や生物学的製剤も若年発症例では、それぞれ64.3%、40.0%と成人発症例に比較して高率に適用され、特にtocilizumabは若年発症例全体の31.7%、生物学的製剤が選択された若年発症例の79.4%で選択された。外科的手術は若年発症例の19.9%で実施され、合併症は若年発症例の57.8%に認め、大動脈弁閉鎖不全症36.9%、潰瘍性大腸炎7.5%、脳卒中5.6%、虚血性心疾患5.4%など、疾患関連合併症が含まれた。若年発症例の93.7%が治療開始6カ月後に主治医による評価で寛解を達成し、その割合は成人発症の患者と同程度であったが、51.8%は寛解後の経過で再燃し、その割合は成人発症例の43.8%よりも有意に高かった。

⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に、2022.1.8集計で倫理委員会承認19施設から51症例、69妊娠の登録を得た。69妊娠のうち66妊娠(95.7%)で生産児が得られた。出産に至った49例66妊娠の病型分類はIIa型が最も多いことが示された。同49例のTAKの診断年齢は22才、同66妊娠の出産年齢は31才(出産年1969-2021、罹病期間9年(いずれも中央値)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL)51妊娠(77.3%、投与量中央値7.5mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬18妊娠(27.3%)、生物学的製剤12妊娠(18.1%)、降圧薬5妊娠(7.6%)が投与されていた。外科的治療は、6例7妊娠に施行されていた。妊娠後に免疫抑制剤が5妊娠、生物学的製剤が4妊娠で中止となった。妊娠経過中はPSL48妊娠(72.7%、投与量中央値8mg(4-30mg)/日)、免疫抑制薬13妊娠

(19.7%)、生物学的製剤9妊娠(13.6%)が投与された。妊娠経過中の合併症は20妊娠(30.3%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2妊娠で重症感染症、1妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)を併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠(6.1%)、出産後に8妊娠(12.1%)に認められた。1妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は13/66児(19.7%)が早産で、17/59児(28.8%)が低出生体重児であったが、1例を除き出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、43/52児(82.7%)が母乳栄養で哺育された。2022年6月の欧州リウマチ学会(EULAR)で発表し、論文化の予定である。(詳細は宮前多佳子先生の報告書参照)。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：「AMED 難治性疾患実用化研究事業難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的的研究」と合同研究で、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略を確立するため、Delphi法での意見統一を3ラウンドと対面会議を3回行って暫定案を作成した。さらに患者会の代表メンバー3名を加えて対面会議を行い、寛解基準、治療目標、治療戦略に関して意見交換の後に、患者も含めた専門家によるメンバーでDelphi法による意見統一を行って最終案を決定し、論文が受理された(Sugihara T, et al. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27: roab081. doi: 10.1093/mr/roab081. Online ahead of print.)

⑨高安動脈炎の診療実態に関する疫学研究：時間依存性Cox回帰分析を用いて血管イベントのリスク因子を検討する予定であったが、イベントの定義の妥当性やイベント件数の少なさから、煩雑な多変量解析を実施する意義は低いと考えて、治療内容、血管イベントの頻度を記述疫学的に調査する方向で考えている(班員外協力者：明治薬科大学 酒井良子先生)。

D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究（大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究）：後ろ向き研究で巨細胞性動脈炎に対する副腎皮質ステロイド療法の有効性・安全性の実態が明らかとなり、頭蓋部のみでなく頸部から下肢までの広範囲に血管炎が分布することが分かり、血管炎の病変分布が治療反応性と関連することが分かった。一方、本研究は後ろ向き研究であることによるリミテーションは存在し、今後の前向きコホート研究で大動脈病変の画像上の進行も含めた評価が必要と考えられる。

③臨床個人調査票解析：TAK 個票解析で女性の就職率の低さが目立った理由は、i) AR などの合併症の影響、ii) 女性の方で TAK 発症時期が早いいため就職前にダメージを受ける可能性、iii) 日本の文化的事情で専業主婦になりやすい可能性が考えられた。性差の特徴を考えると、女性では特に初回治療でなるべく強力な免疫抑制併用治療が望ましいと考えられた。バージャー病個票解析では、患者が高齢化して生命予後が悪くないこと、一方で禁煙が困難な患者がいることが分かった。また、罹患早期に肢趾切断手術が行われ、就労に影響している可能性も示唆された。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：本研究で TAK および GCA 患者に対する観血的治療での周術期管理の実態、遠隔期の手術成績についての現状を把握することによって、術後成績や合併症に関連する因子が明らかになると期待される。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：本アンケート調査を通して、TAK と GCA の患者数、臨床的特徴が明らかとなった。また、18 才未満発症の若年発症例と 18 才以上の成人発症例の比較から、若年発症例では生物学的製剤を含む積極的な免疫抑制療法にも関わらず、寛解達成後の再燃率が成人発症に比べて有意に高く、疾

患活動性がより高いことが示唆された。

⑧大型血管炎の寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の策定：大型血管炎の前向きコホートまたは難病プラットフォームの登録大型血管炎症例で、治療目標達成や治療アルゴリズムの実践について検討して明らかにする必要がある。

E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバージャー病の疫学調査研究を進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンスを集積出来ている。今後も研究を継続して、わが国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにすることで、患者 QOL の向上に貢献していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (*corresponding author)

• **Sugihara T***, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niuro H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis. *Mod Rheumatol*. 2021 Nov 27:roab081. doi: 10.1093/mr/roab081.

• **Nakaoka Y***, Yanagawa M, Hata A, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Hayashi H, Jayne D. Vascular imaging of patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab: post hoc analysis of a randomized controlled

trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Sep 16: keab684.

•Kushimoto K, Ayano M, Nishimura K, Nakano M, Kimoto Y, Mitoma H, Ono N, Arinobu Y, Akashi K, Horiuchi T, **Niuro H***. HLA-B52 allele in giant cell arteritis may indicate diffuse large-vessel vasculitis formation: a retrospective study. *Arthritis Res Ther* 2021 Sept 13; 23(1):238.

• Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Nakajima T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Morinobu A, Terao C, **Yoshifuji H***. A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13667.

•Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, **Yoshifuji H***. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 3;23(1):293.

• Isobe M, **Maejima Y**, Saji M, Tateishi U. Evaluation of tocilizumab for intractable Takayasu arteritis and 18F-fluorodeoxyglucose-PET for detecting inflammation under tocilizumab treatment. *J Cardiol*. 77(5): 539–544, 2021.

•Tamura N, **Maejima Y***, Shiheido-Watanabe Y, Nakagama S, Isobe M, Sasano T. Plasma apolipoprotein C-2 elevation is associated with Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 11(1):18958, 2021.

•Hiraoka D, **Ishizaki J**, Horie K, Matsumoto T, Suemori K, Takenaka K, Hasegawa H. Giant Cell Arteritis Presenting with Ptosis and Diplopia.

Intern Med. 2021 Jul 15;60(14):2333–2336.

• Kanamori K, Ogura M, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S**. Tocilizumab for Juvenile Takayasu Arteritis Complicated with Acute Heart Failure at Onset.

Mod Rheumatol Case Rep. 2021 Dec 14:rxab036.

• Nozawa H, Ogura M, Miyasaka M, Suzuki H, Ishikura K, Ishiguro A, **Ito S**. Ultrasonography as a Diagnostic Support Tool for Childhood Takayasu Arteritis Referred to as Fever of Unknown Origin: Case Series and Literature Review. *JMA J*. 2021, 4(4):358–366.

• **Ito S**, Fukuda S, Kobayashi T. Epigenetic insights into the pathogenesis of Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2022 Jan 19. doi: 10.1038/s41390-021-01925-5.

• Fukuda S, Tanaka S, Kawakami C, Kobayashi T, **Ito S**. *Exposures associated with the onset of Kawasaki disease in infancy from the Japan Environment and Children's Study. Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. *Sci Rep*. 2021, 11(1):13309. doi: 10.1038/s41598-021-92669-z.

• Pu Z, **Shimizu Y***, Tsuzuki K, Suzuki J, Hayashida R, Kondo K, Fujikawa Y, Unno K, Ohashi K, Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T. Important Role of Concomitant Lymphangiogenesis for Reparative Angiogenesis in Hindlimb Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021

Jun;41(6):2006–2018.

• Kato T, Kato K, **Shimizu Y***, Takefuji M, Murohara T. Treatment with adipose-derived regenerative cells enhances ischemia-induced angiogenesis via exosomal microRNA delivery in mice. *Nagoya J Med Sci*. 2021Aug;83(3):465–476.

• Tsuzuki K, **Shimizu Y***, Suzuki J, Pu Z, Yamaguchi S, Fujikawa Y, Kato K, Ohashi K,

Takefuji M, Bando YK, Ouchi N, Calvert JW, Shibata R, Murohara T. Adverse Effect of Circadian Rhythm Disorder on Reparative Angiogenesis in Hind Limb Ischemia. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 5: e020896.

・Yamamoto S, Deguchi J, Hashimoto T, Suhara M, Sato O. Relationship between the Controlling Nutritional Status Score and Infrainguinal Bypass Surgery Outcomes in Patients with Chronic Limb-threatening Ischemia. *Ann Vasc Dis.* 2021 Dec 25;14(4):334-340.

・中岡良和. 大型血管炎による心血管系の臓器障害. 診断と治療. 109(10), 45-49, 2021

・内田治仁. 血管炎症候群のすべて、2. 大型血管炎 2-1. 高安動脈炎 疫学・症状・診断基準、臨床放射線 66 巻 10 号、2021、P1001-1006

・内田治仁. 各種血管炎の診断・鑑別診断と治療、高安動脈炎、『診断と治療』 血管炎の診断と治療：エッセンスと今後の展望、診断と治療社、第 109 巻第 10 号、2021、p1385-1391

・杉原 毅彦. 日本における巨細胞性動脈炎の臨床像
リウマチ科 65(5) 578-583, 2021

・杉原 毅彦 巨細胞性動脈炎に tocilizumab が保険適用となって、ステロイドの使い方は変わるか？
リウマチ科 65(6), 649-654, 2021

・杉原 毅彦. 大型血管炎 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 治療・予後 臨床放射線 66(10), 1071-1077, 2021

・渡部芳子. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(班長:東信良), 『末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022 年改訂版)』(掲載:日本循環器学会 HP)
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf

・前嶋康浩. 高安動脈炎(大動脈炎症候群): 病因・

病態. 臨床放射線. 66(10):995-1000, 2021.

・前嶋康浩. 血管炎の分類と診療のポイント: 血管炎とは? : その分類と診療のアウトライン. 診断と治療. 109(10):1332-1338, 2021.

・前嶋康浩. 免疫異常を基盤とした循環器疾患の患者の妊娠・出産について. 心臓. 54(2):148-153, 2021.

・長谷川均, 石崎 淳. 血管炎症候群のすべて 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 疫学・病態・症状・診断基準. 臨床放射線. 66(10), 1045-1052, 2021.

・伊藤秀一. 急速進行性腎炎症候群-Up date 小児の急速進行性糸球体腎炎 ANCA 関連血管炎を中心に. 腎と透析. 91(3), p361-366, 2021

2. 学会発表

・Nakaoka Y. Vascular Imaging in Patients with Refractory Takayasu Arteritis Treated with Tocilizumab: Analysis From A Randomized Controlled Trial. EULAR 2021. June 2-5, 2021.

・Nakaoka Y. Role of IL-6 Inhibitors in Large Vessel Vasculitis. MID-Year e-RHECON. October 2021.

・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Naniwa T, Katsumata Y, Okazaki T, Ishizaki J, Murakawa Y, Ogawa N, Dobashi H, Horita T, Tanaka Y, Furuta S, Takeuchi T, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. EULAR 2021 June 2-5, 2021.

・Yoshiufji H. Genetic and immunological mechanisms of large vessel vasculitis, アジア太平洋リウマチ学会(京都), 2021年8月31日

・Ishizaki J. Novel biomarkers of disease activity in ANCA-associated vasculitis. Vasculitis special interest group symposium. 23rd Asia-Pacific League of Associations for

Rheumatology Congress. 31st August, 2021 (Web)

・**Ito S.**, Shimizu H, Fukuda S, Sasaki K, Sakuma H, Kamiyama Y, Kobayashi T. Impact of SARS-CoV-2 pandemic on the incidence of Kawasaki disease and epidemic infections The 13th International Kawasaki Disease Symposium. 2021年10月 (Web)

・**Miyamae T.**, Konda N, Saeki K, Ito S, Iwata N, Nakano N, Nakamura Y, Nakaoka Y, Harigai M. Nationwide clinical epidemiological study of Takayasu Arteritis in Japan 2017. The 27th European Paediatric Rheumatology Congress (PReS), Sep. 2021(web)

Miyamae T. Translating IL-6 biology into effective treatments in Pediatric Rheumatology in Japan. The 23rd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Aug. 2021(web)

・**Nakaoka Y.** Vascular imaging analysis of the patients with refractory Takayasu arteritis treated with tocilizumab in the TAKT trial. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**Uchida HA.** Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis in Japan; from nationwide cohort studies. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**Maejima Y.**, Tamura N, Sasano T. Missense Polymorphism in the Mlx Gene is Associated with the Pathogenesis of Takayasu Arteritis by Enhancing Brown Adipose Tissue-Mediated Inflammatory Response in Mice. 第86回日本循環器学会学術集会. 2022年3月11日

・**内田治仁**, 中岡良和, 吉藤 元, 杉原毅彦, 渡部芳子, 前嶋康浩, 網谷英介, 小西正則, 小松田敦, 難波大夫, 駒形嘉紀, 岡崎貴裕, 田中良哉, 渥美達也, 竹内 勤, 針谷正祥, 種本和雄, 有村義宏, 磯部光章, JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—

日本全国後ろ向き観察研究より. JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021.4.26-28; オンデマンド)

・**中岡良和.** 大型血管炎の診断・治療の Up-to-date. (教育講演) 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021年11月13日 (東京・京王プラザホテル)

・久志本 和郎, 綾野 雅宏, 西村 啓佑, 中野 未来, 木本 泰孝, 三苫 弘喜, 小野 伸之, 有信 洋二郎, 赤司 浩一, 堀内 孝彦, **新納 宏昭.** PET-CT 及び臨床所見に基づいた高齢発症 Large vessel vasculitis (LVV) の検討. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 2021年4月

・**渡部芳子,** 種本和雄 日本の Buerger 病に関する疫学調査. 第49回日本血管外科学会学術総会 Web 2021年5月

・**渡部芳子,** 種本和雄 バージェャー病の長期的な病状に関する解析 第62回日本脈管学会学術総会 2021年10月15日 (札幌)

・**前嶋康浩.** 高安動脈炎の診療における PET-CT の役割. (招待講演) 日本核医学会 PET 核医学分科会 PET サマーセミナー 2021 下呂. 2021年8月29日

・**伊藤秀一.** 血管炎診療の進歩 川崎病 故川崎富作先生の業績と未来への展望. 第65回日本リウマチ学会総会 シンポジウム. 2021年4月 (Web)

・**伊藤秀一,** 福田清香, 村瀬絢子, 伊藤育容, 神山裕, 伊藤 淳, 咲間裕之, 小林 徹. SARS-CoV-2 パンデミックが川崎病および流行性感染症の発症率に与える影響. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

・福田清香, **伊藤秀一.** 川崎病との鑑別を要した MIS-C の一日本人男児例. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

・**伊藤秀一.** 小児血管炎治療における生物学的製剤・分子標的薬の役割. 第41回日本川崎病学会総会・学術集会. 2021年10月 (Web)

- ・**根田直子**. 大型血管炎の全国疫学調査 (シンポジウム) 第 30 回日本小児リウマチ学会学術集会. 2021 年 10 月 17 日 (渋谷ソラスタコンファレンス)
- ・**清水優樹**, 室原豊明. シンポジウム 血管新生・血管再生研究の新展開 第 53 回日本動脈硬化学会総会学術集会シンポジウム 2021 年 10 月 24 日 (京都)
- ・**橋本拓弥**ほか. 血流解析の最前線 核医学イメージングを用いた CLTI のための血流代謝評価の試み. 第 62 回日本脈管学会総会. 2021 年 10 月 (Web)
- ・**宮前多佳子**. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班 (針谷正祥班長)・日本川崎病学会合同企画『小児の血管炎：日常診療から難治例まで』小児高安動脈炎の最新知見. 第 41 回川崎病学会総会学術総会. 2021 年 11 月. 東京
- ・**真鍋侑資**. 大型血管炎における腸内細菌叢解析の解析. 第 7 回血管生物若手研究会. 2022 年 3 月 5 日 (WEB)

H. 知的財産権の出願・登録

出願番号：特願 2022-040046、出願国：日本、発明者：**中岡良和**、石橋知彦、**真鍋侑資**、発明名称：大型血管炎の検査方法、及び大型血管炎の改善剤、出願人：国立研究開発法人国立循環器病研究センター、出願日：2022 年 3 月 15 日

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

バージャー病臨個票解析に関する研究

研究分担者 渡部芳子 川崎医科大学 医学部 特任講師

研究要旨 バージャー病に関する疫学調査を実施することによってエビデンスを集積し、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動によって医療者や患者に対してバージャー病に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

A. 研究目的

バージャー病は希少な難治性疾患であり、原因および診断方法や診断マーカー、ならびに治療法は未だ十分に確立されていない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドラインが必要である。診断基準に関しては現在いくつかの基準が利用されているが、わが国で従来用いられている基準も含め、提唱されてから数十年が経過している。診断には患者の実際の臨床像をより詳細に把握し、新しい知見を加味し、さらに各種診断技術の進歩や、環境などの時代的変遷にともなう患者背景の変化にも配慮する必要がある。そのためには、近年の日本におけるバージャー病診断の実態、患者の発生頻度、および治療を受けている患者の臨床像などを調査することが求められる。そしてその結果を受けて、よりよい診断が行えるように診断基準を見直す必要がある。

本研究では、我が国のバージャー病の疫学について臨床個人調査票情報を中心に調査し、その臨床像と診療の実態の解明を進める。

B. 研究方法

2013年度臨床調査個人票を解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。全例について性、年齢、発症年齢、喫煙歴、現在の喫煙状況、臨床症状、重症度、趾肢の切断歴、社会生活、合併症のデータを集計した。社会生活と合併症に関しては、年齢を10歳ごとに層別化して解析した。各項目における総計を求めるとともに、可能な項目については新規登録者と更新登録者のデータの比較を行った。更新登録者に関しては、臨床症状と重症度について初診時と2013年度との比較を行った。重症度と趾肢の切断歴に関しては、喫煙歴がある患者と無い患者との比較も行った。社会生活に関しては、趾肢の切断歴がある患者と無い患者との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは全受給者分ではなかった。

(倫理面への配慮)

本研究班が進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行

い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

C. 研究結果

【臨床個人調査票の解析】

横断的な患者構成と病状を解析中である。2013年度の医療受給者証保持者数は6,979人であった。そのうち臨床調査個人票のデータが得られたのは3,220人分であった。うち新規受給者は80人(2.5%)、更新患者は3,140人だった。2013年度の新規受給者(男性69人[新規のうち86%]、年齢46.5 [37.25-57.75]歳、推定発症年齢45 [36.25-56.5])と受給更新者(男性2,751人[更新のうち88%]、年齢65 [56-73]歳、推定発症年齢43 [35-50])との間に、男女比、推定発症年齢の分布に差はなかった。全患者の年齢分布は60歳代が最も多く(罹患期間中央値20年)、最小年齢は14歳、最高年齢は96歳で、80歳以上の患者が306人(9.5%)を占めた。明らかな喫煙歴を有した割合は2,715人(84%)だった。彼らにおける現在の喫煙状況は、新規受給者73人のうちでは喫煙継続が25人(34%)、やめたが32人(44%)であった。更新者2,642人のうちではやめた割合が増えていたが(2,112人、80%)、200人(8%)で継続していた。

初診時の臨床症状は、全体で冷感、しびれ感、レイノー症状は93%、間歇性跛行は66%、趾の安静時疼痛は66%、潰瘍は40%、壊死は22%、静脈炎は17%の患者が有していた。新規患者では更新患者と比べ、間歇性跛行を有した割合が少なく、安静時疼痛の割合が多く、潰瘍と壊死の頻度は差がなかった。更新患者では、最終更新時にはいずれの症状も初診時よりも保有率が低かったが、四肢の冷感、しびれ、レイノー現象は83%の患者で、間歇性跛行は50%の患者で残存していた。

初回登録時の重症度の分布は全体で1度14%、2度31%、3度21%、4度13%、5度16%(無記載4%)で、3度以上が約半数を占めた。更新者における最近6ヶ月以内の重症度は、87%の患者が2度以下になっていた。

肢切断が546例(17%)で認められ、新規受給者のうち4例(5%)(minor切断3例、不明1例)、更新患者のうち542例(17%)(major切断186例、minor切断283例、不明73例)であった。切断に至った患者は初診時に潰瘍があった患者1,272人のうち372人(29%)、初診時に壊死があった患者709人のうち298人(42%)、初診時に潰瘍も壊死もなかった1,917人のうち164人(9%:major65, minor78, 不明21)であった。

発症から切断を経験するまでの年数は、切断経験者546人中の325人でデータが得られた。半数以上の切断が発症から3年以内に行われ、最長は48年であった。この325人中には初診時に潰瘍も壊死もなかった93人が含まれていた。

喫煙歴の有無で病状を比較すると、喫煙歴がある患者の方が初回登録時に重症度が重かった($p = 0.0004$)。また、喫煙歴を有する患者は有しない患者に比べ、切断を経験した割合が高かった(18% vs 13%, $p = 0.04$)。

年齢層ごとにみた社会生活については、20~59歳の15%近くが就労・就学以外(家事労働、在宅療養、入院、入所など)の状態であった。切断ありの患者では、切断なしの患者よりも就労割合が低かった(38% vs 53%)。30~59歳の年齢層での就労割合は、切断ありでは61~73%、切断なしでは81~87%であった。

年齢層ごとにみた合併症については、20歳代で糖尿病の罹患率がみられた。併存症の保有率は高年齢であるほど多かった。

【診断基準と重症度分類】

バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼し、厚

生労働省に提出した。また、循環器病の診断と治療に関するガイドライン末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版)にて、バージャー病の診断について情報を発信した。

D. 考察

臨床調査個人票の解析からは、日本ではバージャー病患者は新たな患者が少なく、過去からの患者が多くを占め高齢化していた。生命予後が悪くないことや、禁煙が困難な患者があることを裏付けたデータであった。新規登録者と更新登録者で、初回登録時の患者特性と病状に大きな差はなく、2013年まで均質な診断が行われていたと推定された。

バージャー病自体は四肢以外の臓器を障害することはなく、生命予後は良好とされる。しかし、喫煙関連疾患が生命を縮めるリスクは高い可能性がある。加えて、発症から数十年を経過後に切断を経験した患者は、閉塞性動脈硬化症の合併が強く考えられる。バージャー病は将来の閉塞性動脈硬化症の発生リスクも高い集団でありえる。動脈硬化関連の合併症が若年層から見られたこと、更新者の殆どで虚血症状が持続していたことから、禁煙指導と注意深い疾患管理が必要と考えられた。同時に、動脈硬化関連の合併症が若年層から見られることは、これらを除外基準含めるバージャー病診断が、近年の生活習慣に伴う疾病構造の変化に対応できないという問題を提起した。

喫煙は最大の病状増悪因子とされ、喫煙の継続によって切断に至る割合が多いことや、血行再建術の成績が不良であることが報告されている。この研究で、喫煙歴のある患者のほうが初回登録時の重症度が重かったこと、及び長期的に切断を経験する割合が高かった結果は、喫煙が病態に悪影響を与える従来の見解と相違なかった。更新者では、禁煙した患者が増え、静脈炎、潰瘍、安静時痛を有する患者が減った。ただし、喫煙患者が

いつ禁煙したのかの情報は無かったため、初診以降の喫煙状況と病状経過との因果関係は評価できなかった。

更新者の87%の患者は内科療法で病態が安定していた。しかし、殆どの患者で冷感、しびれ感、レイノー症状がみられた。17%もの患者が何らかの指趾や四肢の切断を経験し、初診時に潰瘍や壊死がない患者も含まれた。しかも、切断の半数は発症から3年以内に行われていた。このことは、新規患者で重症度が重かったこととともに、バージャー病では虚血が発病初期に急激に進行する事実をよく反映していた。つまり、多くの患者が就労年齢に重度の症状に苦しむことを表していた。また、罹患早期に肢趾の切断手術が行われ、若年での就労状況に影響している可能性が示唆された。

また、発症時の症状に関して、新規登録者で間歇性跛行の割合が更新者より少なかった理由は、すでに安静時痛や潰瘍へと病状が進行していた患者が多かったためと推測でき、近年の患者は歩行負荷が少ないなど、間歇性跛行を自覚しにくい生活習慣が、発見を遅らせたかもしれない。バージャー病は稀少疾患ではあるが、早期発見のためには疾患の存在と特徴について一般に広く発信することが重要である。また、完璧な予防法は未確立だが、喫煙などのリスクについて啓発し、一時予防にも努めるべきである。

E. 結論

本研究活動を継続することによって、バージャー病の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図ることが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・循環器病の診断と治療に関するガイドライン(班

長:東信良),『末梢動脈疾患ガイドライン(日本循環器学会/日本血管外科学会合同ガイドライン)(2022年改訂版)』(掲載:日本循環器学会ホームページ公開のみ)

https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Azuma.pdf

2. 学会発表

・渡部芳子, 種本和雄 日本の Buerger 病に関する疫学調査. 第 49 回日本血管外科学会学術総会 Web 開催 2021 年 5 月

・渡部芳子, 種本和雄 バージェー病の長期的な病状に関する解析 第 62 回日本脈管学会学術総会 2021 年 10 月 15 日(札幌)

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

個人調査票を用いた高安動脈炎に関する研究

研究分担者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 講師

研究要旨 目的：高安動脈炎（TAK）では大型血管がダメージを受け、患者の身体運動や生活の質（QOL）が制限されていく。罹病期間別（および男女別）での TAK 患者の治療とケアの計画を立てることを目的とし、大規模な患者データを用いてダメージと QOL を解析した。2013 年度の日本の特定疾患個人調査票（n = 2013）を用いて、TAK 患者のダメージ、介護度、そして、社会的状況を解析した。結果、罹病期間が長いほど、脳・心臓・眼・腎におけるダメージの頻度が高く、介護度が不良であった。女性患者において、発症年齢がより若い傾向にあり（ $P = 0.062$ ）、大動脈弁逆流（AR）の合併率がより高く（ $P = 0.032$ ）、そして、介護度が不良であった（ $P = 0.006$ ）。女性患者の雇用率は日本の一般女性のそれより有意に低かった。対照的に、男性患者と一般男性の間で雇用率は異ならなかった。女性 TAK 患者において発症早期からの協力的な治療と就職支援が必要である。

A. 研究目的

高安動脈炎（TAK）は若い女性に多く起こる稀少疾患である。これまでに罹病期間と諸臓器のダメージとの関連が報告されてきたが、罹病期間で層別化してダメージや QOL を検討した報告はなかった。また、これまで TAK 患者の QOL が一般人に比べて不良であるという報告はあったが、男性患者の例数が少ないため、男性患者と女性患者の QOL の違いを検討した報告はなかった。

我々は、罹病期間別（および男女別）での TAK 患者の治療とケアの計画を立てることを目的とし、疫学調査を行った。以前、本研究班で、特定疾患個人調査票 10 年分の新規登録患者（n = 1372）のデータを調べ、患者の臨床フェノタイプについて報告した（Watanabe, Circulation, 2015）。今回、ある 1 年分の特定疾患個人調査票（n = 2013）の新規および継続登録患者のデータを用いて、TAK 患者のダメージと QOL を罹患別（および男女別）に解析した。

B. 研究方法

日本の厚労省から、2013 年度の特定疾患個人調査票における TAK 患者 2795 人（新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人）のデータを入手した。データは日本の 47 県中 30 県から回収されていた。これらの患者たちは、2008 年に厚労省難治性血管炎研究班で作成した診断基準を満たす。

継続登録 TAK 患者は、罹病期間に応じて、早期患者（<5 年）、晚期患者（5-20 年）、超晚期患者（>20 年）の 3 群に分けられて解析された。一部の検討においては、継続登録 TAK 患者は、罹病期間 5 年毎に細かく分けられて解析された。2013 年の日本一般人口と世代別（かつ男女別）の雇用率のデータは政府統計ホームページ（e-Stat）からダウンロードした。

2×2 行列で表現されるデータはカイ二乗検定で検定された。2 群のデータ比較では Student t 検定を行った。

(倫理面への配慮)

すべての成人患者（および小児患者の保護者）は特定疾患の申請時にデータの研究使用について文書で同意している。さらに、これらのデータを使用した解析について京都大学医学部・医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た（R1990）。

C. 研究結果

(1) データクリーニング

個人調査票の TAK 患者のデータ（ $n = 2795$ ）を選抜した。データの欠失や不一致がある症例を除外した。新規登録患者の中に罹病期間が長い症例があり、登録継続が途切れて再度登録した患者と考えられたため除外した。新規（および継続）登録患者の中に発症年齢が 60 歳を超える症例が含まれていた。今回は若年から発症し、臨床悔過を経た TAK 患者の QOL の研究を目的としているため、発症年齢が 60 歳を超える症例は除外した。結果的に、2013 人（新規登録患者 76 人，継続登録患者 1937 人）を選抜した。継続登録患者は、早期患者（ $n = 273$ ），晚期患者（ $n = 766$ ），超晚期患者（ $n = 898$ ）の 3 群に分けられた。

(2) 患者の基本プロフィール

男女比は約 9:1，調査時年齢は 51.7 ± 16.9 歳（平均 \pm S.D.）（6– 94 歳），発症年齢は 31.4 ± 13.3 歳（0– 60 歳），罹病期間は 20.3 ± 13.3 年（0– 70 年）であった。女性患者の発症年齢のピークは 20 代にあり，一方，男性患者の発症年齢は各世代に平均化されており，これらの結果は前回調査（Watanabe, Circulation, 2015）の結果と一致した。女性患者の発症年齢（ 31.2 ± 13.1 歳）（0– 60 歳）は男性患者の発症年齢（ 33.1 ± 14.9 歳）（0– 60 歳）よりも若い傾向にあった（ $P = 0.062$ ）。女性患者の調査時年齢（ 52.2 ± 16.9 歳）（10– 94 歳）は男性患者の調査時年齢（ 47.2 ± 16.3 歳）（6– 78 歳）よりも有意に高齢であった（ $P < 0.001$ ）。ゆえに，女性患者の罹病期間（ $21.0 \pm$

13.4 年）（0– 70 年）は男性患者の罹病期間（ 14.1 ± 10.7 年）（0– 48 年）よりも有意に長かった（ $P < 0.001$ ）。

血管病変の分布パターンをグループ化した沼野分類では，Types I（16%），IIa（21%），IIb（21%），V（27%）が多かった。罹病期間別の症状と検査所見を解析した結果，各血管症状の頻度（および画像検査による動脈狭窄および拡張所見の頻度）は罹病期間の長さに応じて，高くなる傾向を示した。一方，全身症状（熱と全身倦怠感）の頻度は，罹病期間が長いほど低かった。

(3) 治療

患者の治療状況を調べた。新規登録患者の約 90% で糖質コルチコイド（GC）が使われており，平均プレドニゾロン 34.6 mg/day が投与されていた。GC 維持投与量は，晚期患者（5–20 年）で平均 7.8 mg/day と比較的多かった。免疫抑制薬使用率は，新規患者では 15.7% とむしろ低かったが，早期（<5 年）の継続登録患者では 43.8% だった。これらの治療によって概ね ESR と CRP は制御されていた。

罹病期間が長いほど，手術を受けた人の割合が高かった。手術の有無の記載があった 1868 例のうち 244 例（13.1%）の患者が手術を受けていた。179 例で手術術式が記載されており，それらは，心臓手術（38.5%），大動脈の手術（34.1%），末梢動脈手術（24.6%），その他（2.8%）に分けられた。

(4) ダメージと介護度

AR の頻度は，新規登録患者で約 20% だが，罹病期間が長い患者で 50% 近くだった。脳虚血と視力障害と大動脈瘤の頻度は，新規登録患者で約 10% だが，罹病期間が長い患者で約 15% だった。失明，虚血性心疾患，腎機能低下の頻度は，罹病期間が長いほど高かった。介護度の解析において，罹病期間に応じて「身体制限なし」（Level 1）の頻度が低くなる一方，「身体制限あり，介護なし」（Level 2）と「部分的介護あり」（Level 3）の頻度が高く

なっていた。罹病期間 5 年毎に分けた解析でも、罹病期間に応じて、心血管ダメージの頻度が高くなり、Levels 2 と 3 の頻度が高くなっていた。

TAK を有する男性患者と女性患者の間で、ダメージの頻度と介護度を比較した。女性患者 (37.9%) において男性患者 (29.8%) よりも有意に AR の頻度が高かった ($P=0.032$)。男性患者 (18.8%) において女性患者 (12.3%) よりも有意に腎動脈狭窄症の頻度が高かった ($P=0.021$)。女性患者 (5.9%) において男性患者 (1.1%) よりも有意に Level 3 の頻度が高かった ($P=0.006$)。

(5) 社会状況

社会状況を罹病期間 5 年毎に分けて解析した。新規登録患者の約 20% が入院中であった。罹病期間が長いほど在宅療養中を行っている患者の割合が増加した。衝撃的なことに、すべての区間で就職者の割合は 50% 未満であり、一方、専業主婦 (主夫) の割合が多かった。

TAK を有する男性患者と女性患者で社会状況を比較したところ、男性患者の方が女性患者よりも雇用率が高く、一方、女性患者では専業主婦 (主夫) の割合が高かった。次に、TAK を有する男性 (女性) 患者における雇用率を日本の一般男性 (女性) における雇用率と比較した。ほぼすべての世代において、女性患者の雇用率が一般人口女性に比べて有意に低かった。対照的に、男性患者と一般人口男性との間に雇用率の差はなかった。

D. 考察

本研究において、多数の患者データを用いて、罹病期間で層別化して、ダメージや身体制限の頻度が罹病期間に応じて高くなることを発見した。過去の報告では、合併症 (冠動脈病変、心合併症、網膜症) を伴う患者において、それらを伴わない患者においてよりも、有意に罹病期間が長いということが示されてきた。また、罹病期間が一定期間より長いことが、合併症 (腎機能低下、動脈瘤、

肺動脈病変) の有意なリスク因子であることは示されてきた。さらに、罹病期間とダメージ

(Takayasu Arteritis Damage Score) が有意に関連するという報告があった。本研究において、罹病期間別にダメージの頻度を解析したところ、新規登録患者における合併症頻度の方が、早期 (<5 年) の継続登録患者の合併症頻度よりも逆説的に高かった。その理由は、新規登録患者は入院中であること多く、それなりの問題を有しており、一方、早期 (<5 年) の継続登録患者においては治療によって初期のダメージがある程度改善していたためであろうと考えられた。

本研究において、罹病期間が長いほど TAK 患者におけるダメージの率と介護度が高い患者の率が高かった。Yilmaz らは、TAK 患者において日常生活困難度の指標である Health Assessment Questionnaire (HAQ) score (およびメンタル状態の指標である Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Anxiety) が健常者よりも有意に高値 (不良) であることを報告した。Luna-Vargas らは、ダメージ (Vasculitis Damage Index) と HAQ の相関、および、罹病期間と倦怠感スコアの相関を報告した。Erdal らは、TAK 患者における Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) を検討し、WPAI が疾患活動性 (Indian Takayasu Activity Score 2010) (および HADS-Depression) と有意に相関することを報告した。これらを合わせると、TAK 患者で罹病期間が長くなるとダメージが蓄積し、身体運動が損なわれ、仕事における活動が制限されると考えられる。

前回調査と同様に、本研究において、女性患者で AR が多く、一方、男性患者で腎動脈狭窄症が多かった。過去の報告において、女性患者で胸部大動脈病変、大動脈弓部分枝病変が多く、男性患者で腹部大動脈、腎動脈、下肢病変が多いことが指摘されてきた。以上を合わせて、女性患者では横隔膜上、男性患者では横隔膜下な血管病変の進展を注意深く観察する必要がある。

QOL の指標である Short Form (SF)-36 は, TAK 患者で健常者よりも有意に低値 (不良) であることが報告されてきたが, 男性患者と女性患者の間での QOL 比較はこれまでされていなかった. その理由は, 男性症例数が少なかったためである. 本研究において, 女性患者で男性患者よりも介護度が有意に不良であることが判明した. 女性患者の雇用率が一般人口女性よりも有意に低かった理由を以下に 3 点挙げたい. 1) 女性患者で頻度が高かった AR などの合併症により, 身体運動が悪化し, 低雇用率につながった可能性がある. 2) 女性患者の方が発症年齢が若年である傾向であった. その好発年齢は学校から雇用に移行する年齢に相当するため, 低雇用率につながった可能性がある. この問題への対策としては, 女性患者で特に発症早期から積極的に治療することと, 女性患者の就職の支援をすることが挙げられる.

本研究において, GC の初期投与量や, 免疫抑制薬の併用率は, 欧州のガイドラインの内容と比べると低い. 2013 年に日本で使われていたガイドライン 2008 年版では, 初期 PSL 投与量が 20-30 mg/day と少なく, また, 初期治療に対して効果不十分の場合のみ免疫抑制薬を使うことが推奨されていたため, 主治医たちはそれに従ったようだった (2017 年版で初期 PSL 投与量 0.5-1.0 mg/kg/day に改訂された). 近年の欧米のガイドラインでは, 初期治療から免疫抑制薬を併用することを推奨している. また, TNF 阻害薬やトシリズマブなどの生物学的製剤 (bDMARDs) によりダメージや SF-36 が改善したという報告がなされている. 今後, より強力な初期 GC 療法および免疫抑制薬の併用により, ダメージ進行の阻止につながる可能性があり, 未来の疫学調査が望まれる.

本研究の limitation を列挙する. 1) 特定疾患制度は主治医による個人調査票記載に依存する後ろ向き調査である. 2) 本研究において罹病期間ごとに解析したが, それは同じ人間の時間経過ではない. 言い換えれば, 罹病期間の長い患者は過去

に発症した患者であり, 過去においては診断も治療も不十分であり, そのためにダメージが強くなってしまった可能性がある. 3) 特定疾患制度は, 医療費補助のためのシステムであり, 死亡すると登録が途切れて終了となる. したがって, 特定疾患からは死亡率や死因に関する情報は得られない. 4) この個人調査票には, HAQ, SF-36 などの身体運動度, QOL のスコア, 免疫抑制薬の種類, そして, bDMARDs に関する情報が含まれていない. 2013 年には, トシリズマブの保険適用が日本でまだ認可されておらず, bDMARDs の使用頻度は低かったと思われる.

E. 結論

結論として, 我々は, TAK 患者の特定疾患個人調査票を用いて, 時間別, 性別でダメージや介護度を比較した. 女性患者において, 介護度が有意に不良であり, 雇用率が有意に低かった. 女性患者においては, 1) 発症早期からの協力的な治療, 2) 職業訓練の支援が必要と考えられた.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

•Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Nakajima T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Ohmura K, Morinobu A, Terao C, **Yoshifuji H**. A susceptibility locus in the IL12B but not LILRA3 region is associated with vascular damage in Takayasu arteritis. *Sci Rep*. 2021 Jul 1;11(1):13667.

•Mukoyama H, Shirakashi M, Tanaka N, Iwasaki T, Nakajima T, Onizawa H, Tsuji H, Kitagori K, Akizuki S, Nakashima R, Murakami K, Tanaka M, Morinobu A, **Yoshifuji H**. The clinical features of pulmonary artery involvement in Takayasu

arteritis and its relationship with ischemic heart diseases and infection. *Arthritis Res Ther.* 2021 Dec 3;23(1):293. doi: 10.1186/s13075-021-02675-9.

2. 学会発表

・内田治仁、中岡良和、吉藤 元、杉原毅彦、渡部芳子、前嶋康浩、網谷英介、小西正則、小松田敦、難波大夫、駒形嘉紀、岡崎貴裕、田中良哉、渥美達也、竹内 勤、針谷正祥、種本和雄、有村義宏、磯部光章、JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021. 4. 26-28;オンデマンド)

・ Yoshiuji H. Genetic and immunological mechanisms of large vessel vasculitis, アジア太平洋リウマチ学会 (京都), 2021年8月31日

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

本邦における巨細胞性動脈炎に対する治療の実態と有効性、安全性に関する研究

研究分担者 杉原毅彦 聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科 准教授

研究要旨 我が国の巨細胞性動脈炎(GCA)に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とした後向き疫学調査を遂行した。2007-2014年にGCAと診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発患者GCA 139名を対象とした。令和2年度の報告で、その有効性、安全性を解析した結果を報告し、大動脈病変を合併するGCA(large-vessel GCA: LV-GCA)が治療反応性予測因子となることを示した。令和3年度はLV-GCAを罹患血管の分布により、Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA; Group 2: 大動脈病変ありのLV-GCA; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしLV-GCA、の3群にわけて治療反応性を比較したところ、Group 1よりGroup 2、Group 2よりGroup 3の治療反応性が不良であることが明らかになった。今回の解析結果から、LV-GCAの罹患血管分布を考慮して治療戦略を検討する必要性が示唆された。

A. 研究目的

大型血管炎の画像診断技術の向上や治療法の開発があり、欧米からは新たな診療ガイドラインが示されたが、大型血管病変を合併する巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)の実態や治療指針は明らかになっていなかった。我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにするため、難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 難治性血管炎研究班(JPVAS: Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis)ではGCAの全国規模の多施設後ろ向きコホート研究と前向き研究を遂行している。本研究ではJPVAS後ろ向きコホートで収集された臨床情報から、本邦のGCA患者に対する治療の実態と有効性、安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

JPVAS コホートを使用した後ろ向き研究で、2007-2014年に巨細胞性動脈炎と診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発GCA患者139名の臨床情報を収集した。GCAの頭蓋領域と大動脈領域の活動性病変に伴う症状、徴候を網羅的に評価し、症状、徴候が6か月以上進行しないで不変の場合は活動性病変ではなくダメージと判定して寛解基準の定義を定めた。令和2年度に、6ヶ月以上観察できた119名を対象に、寛解達成と寛解達成後の再燃を評価した。24週以内に寛解未達成の症例と寛解達成後再燃した症例を治療反応性不良群と定義した。令和3年度は大動脈病変を合併するGCA(large-vessel GCA: LV-GCA)を罹患血管の分布により、Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA; Group 2: 大動脈

病変ありの LV-GCA ; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしの LV-GCA、の 3 群にわけて治療反応性を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学を中央事務局として倫理審査委員会からの承認を受け (承認番号: M2000-2084-01)、参加した 23 の施設でも承認を受けて研究を実施した。

C. 研究結果

令和 2 年度の報告で、初発 GCA139 名の症状、徴候についての頻度を報告した。GCA に特徴的な臨床症状である、頭痛、顎跛行、視力障害、不可逆な視力低下、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) の頻度は、欧米からの報告と同様であった。大動脈病変に関連した症状、徴候は、診断時に 25.9%に認め、画像所見で 50%程度に大動脈病変を認めた。副腎皮質ステロイド (GC) 療法±免疫抑制薬 (トシリズマブ使用例はなし) で治療された初発 GCA 患者 119 名中、13 名が 24 週まで寛解未達成であった。9 名は寛解達成も 24 週未満で再燃した。97 名が 24 週で寛解達成していたが、12 名は視力障害、7 名は上肢の症状徴候、1 名が頸部の症状徴候が、ダメージとして残存した。1 年後に 41 名の治療反応不良群が同定され、その関連因子をコックス比例ハザードモデルによる多変量解析で解析すると、LV-GCA が治療反応性不良となるリスクがハザード比で 3.54 (95%信頼区間 1.52-8.24) と有意に高くなることが示された。

令和 3 年度解析では、初発 119 名 GCA のうち初発 LV-GCA 68 名について解析をおこなった。Group 1 (大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありの LV-GCA) が 9 名、Group 2 (大動脈病変ありの LV-GCA) が 49 名、Group 3 (大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしの LV-GCA) が 10 名同定された。大動脈病変を伴う LV-GCA (Group 2) の平均年齢と頭蓋病変およびリウマチ性多発筋痛の患者の割

合は、他の 2 群に比べ低かったが、統計的に有意でなかった (表 1)。Group 2 では、49 例中 36 例が大動脈と大動脈分枝の両方に病変を有していた。ベースライン時の大動脈枝の狭窄病変は、Group 2、3 (それぞれ 18.4%、30.0%) よりも Group 1 (55.6%) で多く観察された (表 2)。低用量のコルチコステロイド (プレドニゾン換算 $\leq 5\text{mg}/\text{日}$) 達成までの平均期間は 3 群間で統計学的有意差はなかった。ベースライン時のメトトレキサート投与率は、Group 1, 2, 3 でそれぞれ 0%、24.5%、20%であった。生物学的製剤の投与はなかった。

コホート全体で、11 名の患者 (Group 2 で 8 名、Group 2 で 3 名) が 24 週目までに臨床的寛解を得ることができなかった。24 週目では、68 例中 48 例が臨床的寛解を達成した後に再発しなかったが、この時点で Group 1 の 1 例と Group 2 の 6 例が上肢の虚血症状に関連した後遺症を認めた。臨床的寛解達成後の再発は 24 名 (Group 1 で 1 名、Group 2 で 18 名、Group 3 で 5 名) であった。画像診断で検出された大血管病変の進行は、Group 2 の 9 例 (18.4%)、Group 3 の 2 例 (20.0%) で報告された。

2 年間の治療成績不良のイベントの累積発現頻度は、Kaplan-Meier 解析で、Group 1 で 11.1%、Group 2 で 55.3%、Group 3 で 88.0%、イベント発生までの時間は、各群で有意差を認めた (図 1)。単変量および多変量 Cox 比例ハザードモデルにより、Group 1 の患者はリスクが低下する傾向を示し、Group 3 は、治療成績不良のイベントの発生リスクが有意に上昇することが示された。

D. 考察

本邦の LV-GCA の臨床像が明らかになった。過去の報告では、通常 LV-GCA は診断時に大動脈病変かあるいは鎖骨下動脈病変を認めることが報告されているが、本コホートでは、大動脈病変と鎖骨下動脈病変をともに認めない非典型的な LV-GCA の存在 (Group 3) が明らかになった。罹患動脈病変のパターンによって副腎皮質ステロイド治療を行った

ときの治療反応性が異なることが示唆された。GCAは高齢者が多く、治療反応性不良例では長期に副腎皮質ステロイド療法を必要とし、副腎皮質ステロイド関連の有害事象が増加する。特に、LV-GCAで再燃頻度の高いGroup 2とGroup 3では、副腎皮質ステロイドの累積投与量を減らして副腎皮質ステロイドの副作用を軽減できるような治療体系の開発が望ましいと考えられた。

現在継続中の前向き研究と今年度開始された難病プラットフォームによる前向きコホートでさらに検証を進め、今後、GCAの寛解基準、治療目標を明確にして、治療体系を確立していくことが必要と考えられた。

E. 結論

本邦の今後の診療ガイドラインの改定時に有用なエビデンスを示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis*

・杉原 毅彦、日本における巨細胞性動脈炎の臨床像
リウマチ科 65(5), 578-583, 2021

・杉原 毅彦 巨細胞性動脈炎に tocilizumab が保険適用となって、ステロイドの使い方は変わるか?
リウマチ科 65(6), 649-654, 2021

・杉原 毅彦、大型血管炎 巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎) 治療・予後臨床放射線 66(10), 1071-1077, 2021

Res Ther. 2020;22(1):72.

2. 学会発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Nakaoka Y, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Harigai M, Arimura Y and Isobe M. Characteristics and treatment outcomes of giant cell arteritis with large-vessel lesions in a nationwide, retrospective cohort study in Japan, American College of Rheumatology Annual Meeting, Nov 2017.

・杉原毅彦 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見, 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2018年4月.

・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Naniwa T, Katsumata Y, Okazaki T, Ishizaki J, Murakawa Y, Ogawa N, Dobashi H, Horita T, Tanaka Y, Furuta S, Takeuchi T, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 Virtual, 2-5 June 2021.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

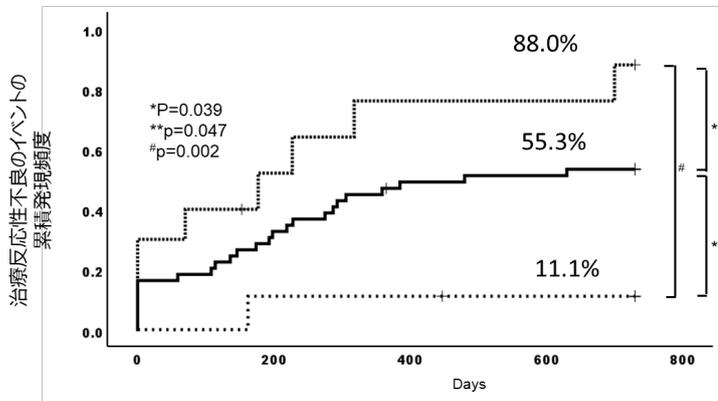
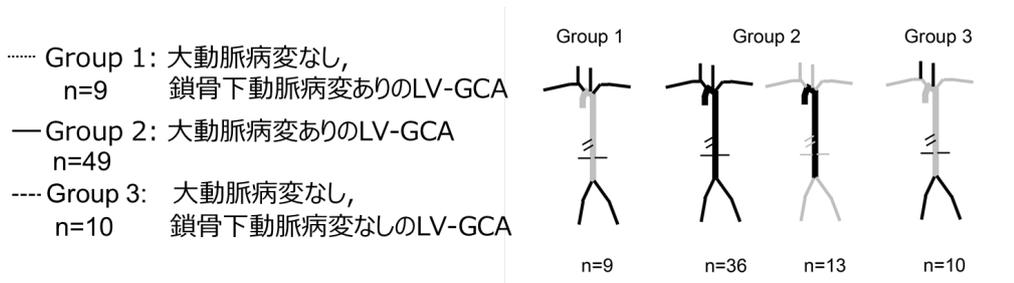
表 1 日本人初発 LV-GCA の診断時臨床像

	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=49)	Group 3 (n=10)	<i>P</i> 値
年齢, mean (SD)	70.6 (7.3)	69.9 (6.7)	73.6 (8.0)	0.842
女性, %	77.8	69.4	70.0	0.878
頭蓋領域の症状・徴候, %	66.7	55.1	80.0	0.312
PMR, %	33.3	30.6	50.0	0.498
CRP at baseline, mg/dl, mean (S.D.)	3.5 (3.5)	8.0 (5.3)	7.6 (4.1)	0.248
PSL 初期投与量, mg/kg/day, mean (S.D.)	0.59 (0.23)	0.77 (0.24)	0.75 (0.31)	0.743
寛解導入時 MTX 使用, %	0	24.5	20.0	0.248
再発時 MTX 使用, %	0	24.5	10.0	0.167
寛解導入時 CY 使用, %	11.1	2.0	10.0	0.309
再発時 CY 使用, %	0.0	2.0	0.0	0.821
寛解導入時 AZA 使用, %	11.1	16.3	0.0	0.374
再発時 AZA 使用, %	0.0	4.1	0.0	0.671

表 2 大動脈病変合併 GCA の画像所見

	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=49)	Group 3 (n=10)	P値
鎖骨下動脈病変, %	100	61.2	0	-
大動脈分枝狭窄, %	55.6	18.4	30.0	0.056
大動脈瘤, %	0	12.2	0	-
左頸動脈, %	44.4	38.8	40.0	0.950
右頸動脈, %	33.3	36.7	10.0	0.257
左鎖骨下動脈, %	88.9	57.1	0	-
右鎖骨下動脈, %	55.6	51.0	0	-
上行大動脈, %	0	42.9	0	-
大動脈弓, %	0	69.4	0	-
下行胸部大動脈, %	0	69.4	0	-
腹部大動脈, %	0	73.5	0	-
椎骨動脈, %	22.2	4.1	10.0	0.150
腕頭動脈, %	33.3	36.7	0	-
左腋窩動脈, %	33.3	20.4	10.0	0.454
右腋窩動脈, %	33.3	16.3	0	0.143
肺動脈, %	0	0	10.0	-
腎動脈, %	11.1	6.1	0	0.584
肝動脈, %	0	0	10.0	-
腸間膜動脈, %	0	0	10.0	-
下肢動脈, %	22.2	10.2	10.0	0.579

図1 LV-GCA の罹患血管の分布は治療反応性不良と関連する



厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
分担研究報告書

後ろ向きコホート研究 (TAK)

研究分担者 内田治仁 岡山大学学術研究院医歯薬学域 教授

研究要旨 高安動脈炎は世界の中でも本邦に多い。本邦における 2007 年 4 月から 2014 年 4 月までに新規に高安動脈炎と診断された患者および再燃し治療強化を行った患者の臨床的特徴および経過について後方視的に検討を行った。本邦における高安動脈炎患者は、治療開始 2 年以内に約 9 割が一度は寛解に到達していた。治療経過において病型分類による差は認められなかった。

A. 研究目的

大型血管炎のひとつである高安動脈炎(TAK)は、炎症が大動脈およびその第一分枝、冠動脈、肺動脈に生じる大型血管炎である。症状は多彩であり、主たるものとしては、全身の炎症、血管炎による疼痛と血管狭窄・閉塞・拡張である。炎症が鎮静化した後も血流障害による各種臓器障害、動脈瘤などが問題となる。世界の中でも本邦では TAK 患者数は多いとされるが、本邦での診断の実態、治療を受けている患者の臨床的特徴や治療反応性などに関する報告は少ない。

本研究の目的は、本邦における TAK 患者の診断・臨床的特徴や治療の実態について解明することである。

B. 研究方法

本邦における高安動脈炎患者の臨床像の実態について把握するために、後ろ向きレジストリー研究を行った。対象は、10 歳以上で、2007 年 4 月 1 日から 2014 年 4 月 30 日までに新たに TAK と診断され、ステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、臨床情報を収集した。

収集された臨床情報をもとに、TAK 患者の臨床像、治療および治療反応性の現状およびそのリスク因子などについて検討した。症状が増悪なく 6 か月以上経過した場合、その症状は後遺症とみなし疾患活動性はない、ものとした。

(倫理面への配慮)

本研究は多施設共同研究であり、主管施設である東京医科歯科大学及び各共同研究施設での倫理審査委員会での承認を得た。当該症例の登録に際してはオプトアウトによる同意を得た。

C. 研究結果

倫理委員会承認された全 32 施設のうち 26 施設から合計 185 名の患者が登録された。登録された患者のうち新規発症で治療を開始した 135 名中、臨床情報が不足した症例を除外し、129 名を解析した。

平均発症年齢は 35 才で、40 歳以下が 90 例で全体の約 7 割を占めた。女性が 108 例 (84%) であった。診断時の症状としては、38 度以上の発熱が 42 例、全身倦怠感や易疲労性、体重減少が 86 例に認められた。頭痛や視野異常、顎跛行などの頭

頸部症状が30例、頸部痛や上下肢症状、呼吸器症状や血管雑音などの大動脈関連症状が105例に認められた。腎血管性高血圧が7例、筋骨格異常が25例、潰瘍性大腸炎が7例にそれぞれ認められた。

血液検査では、白血球増多、貧血、低アルブミン血症、CRP上昇(6.1mg/dL)、血沈亢進(76mm/h)、高IgG血症が認められた。HLA-B52は、回答者60例中38例が陽性、HLA-B67は回答者50例中3例が陽性であった。

心エコーを施行された114例のうち大動脈弁閉鎖不全症が34例に、右室負荷が16例、左室壁運動異常が10例に認められた。平均LVEFは63%であった。造影CT、造影MRIや頸動脈エコー、FDG-PET(またはPET-CT)などのモダリティを用いた画像検査では、左頸動脈(88例)、右頸動脈(81例)、左鎖骨下動脈(80例)、大動脈弓(74例)、下行大動脈(68例)、上行大動脈(63例)、腹部大動脈(57例)、腕頭動脈(48例)、右鎖骨下動脈(45例)、腎動脈(23例)、左腋窩動脈(16例)、肺動脈(15例)、椎骨動脈(14例)、右腋窩動脈(9例)の順になんらかの画像異常が認められた。画像異常の中では壁肥厚や血管狭窄が頻度高く認められた。動脈瘤はごく少数例のみ認められた。PET検査は53例にのみ施行されたが施行例の陽性頻度は高かった。病型分類では、I型20例、IIa型21例、IIb型26例、III型1例、IV型3例、V型58例、であった。

初期治療については、プレドニンの平均初期投与量は36mg/day(0.67mg/kg/day)、メチルプレドニゾン大量療法は11例に施行された。免疫抑制剤および生物学的製剤は合計81例に投与された。MTX57例、AZA26例、TAC12例、CyA5例、CPA4例、MMF2例の投与、またIFX14例、TCZ12例の投与であった。

病型分類別寛解率においては、III型とIV型は症例数が少なかったため評価しなかった。I型、IIa型、IIb型、V型においては寛解率に差は認められず、治療開始24カ月後にはいずれの病型にお

いても8割以上が寛解に到達、104週までに119例が寛解に到達していた。

血管病変別の寛解率では、右鎖骨下動脈病変有り群は無し群と比較して寛解到達までの時間が有意に遅かった($p=0.0221$)。この2群間でCRP値やプレドニン初期投与量に群間差はなかった。またHLA-B52陽性患者は陰性患者において寛解到達までの時間を有意に要した($P=0.0362$)。また発症年齢が40歳以下の群では、発症年齢が40才より大きい群と比べて寛解達成までに要する期間に有意な差は認められなかった。

経過中にMDSによる死亡1例、肺癌発症1例であった。またBentall術施行は1例、圧迫骨折1例、非致死性脳梗塞発症が2例、ニューモシチス肺炎2例、ヘルペス感染症が2例に認められた。

D. 考察

今回の検討から、本邦におけるTAK患者の臨床像について、多施設共同としては初のレジストリー結果である。女性が多く、40歳以下で発症する割合が多く、初発症状としては全身症状や大動脈関連症状がほとんどの患者において認められた。2000年代になって画像検査の進歩により造影CT、造影MRI、血管超音波に加え、FDG-PET(またはPET-CT)が臨床で使用できるようになり、TAK患者の画像検査において診断に有用であることが伺えた。それらの情報も踏まえて、本邦におけるTAK患者においてはIII型、IV型が非常に少なく、頸部～大動脈弓部～鎖骨下動脈に病変ありの症例が多いことが明らかになった。いずれの病型においても治療開始2年間のうちにほとんどの症例が寛解に入っており、初期治療の有効性が確認された。右鎖骨下動脈罹患の有無やHLA-B52の有無が寛解に影響を与える可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後症例数を増やしての検討が必要である。40歳以下の若年発症とそれ以外の高齢発症において治療反応性に大きな差は認められなかった。また治療経過中も重篤な合併症はほとんど認めら

れず手術を要した症例も少なかったことから安全性が確認された。今後長期経過中での安全性については今後の検討が待たれる。

今回検討された症例は2007年から2014年までの後ろ向きレジストリーに登録された患者である。2015年以降に、トシリズマブが保険収載されたりFDG-PET が一部保険収載されたりなど、治療や検査に大きな進歩が認められた。その後の診断や治療内容などの臨床像に与える影響については、前向きレジストリーでの検討が待たれる。

E. 結論

本邦における2007年から2014年ごろまでのTAK患者の臨床像を解析した。ほとんどの症例で治療開始後2年以内に寛解に達しており、治療の安全性が確認された。今後さらなる患者情報の集積が望まれる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・なし

2. 学会発表

・内田治仁、中岡良和、吉藤 元、杉原毅彦、渡部芳子、前嶋康浩、網谷英介、小西正則、小松田敦、難波大夫、駒形嘉紀、岡崎貴裕、田中良哉、渥美達也、竹内 勤、針谷正祥、種本和雄、有村義宏、磯部光章、JPVAS. 高安動脈炎の治療の現状について—日本全国後ろ向き観察研究より. 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2021. 4. 26-28; オンデマンド)

・Uchida HA. Characteristics and Treatment Outcomes of Takayasu Arteritis in Japan; from nationwide cohort studies. 第86回日本循環器学会学術集会シンポジウム, 2022年3月11日

(Web)

H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

難治性血管炎の医療水津・患者 QOL 向上に資する研究

令和 3 年度 大型血管炎臨床分科会活動報告

高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査

宮前多佳子 東京女子医科大学 医学部 准教授

研究要旨 妊孕性のある若年女性に好発する高安動脈炎の発症後に妊娠し得た症例について後方視検討を行った。妊娠・出産が可能であった症例のほとんどは、低疾患活動性で妊娠から出産まで経過した。低頻度であるが、妊娠中および出産後の現疾患の再燃例が確認された。児は低出生体重の傾向があったが重篤な合併症は認めなかった。約 8 割に母乳哺育が行われていた。

A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)は希少疾患であるが、TAK は妊孕性のある若年女性に好発する。妊娠に関する研究報告はこれまで限定的である。本研究の目的は、本邦における妊娠が成立しえた TAK 患者の原疾患の内科的治療と妊娠の転帰、TAK の疾患活動性への影響、および出生児の予後の現状を把握することである。

B. 研究方法

大型血管炎コホート研究対象施設を中心に TAK 発症後に妊娠しえた症例について後方視的に登録を行った。生児を得た症例から TAK の診断時年齢、疾患分類、出産時年齢、妊娠前および妊娠中の治療、妊娠中の合併症、出生児の転帰、妊娠中および出産後の疾患活動性の変化などについて情報を収集し検討した。

(倫理面への配慮)

本多施設共同研究は、主幹施設である東京女子医科大学及び各研究施設での倫理審査委員会での承認を得た。当該症例の登録に際しては文書同意を得た。

C. 研究結果

倫理委員会承認 19 施設より 51 症例、69 妊娠の登録を得た。69 妊娠のうち 66 妊娠 (95. 7%) で生産児が得られた。出産に至った 49 例 66 妊娠の病型分類は、I 型 11 例, IIa 型 15 例, IIb 型 12 例, IV 型 1 例, IV 型 1 例、V 型 9 例であり、IIa 型が最も多いことが示された。同 49 例の TAK の診断年齢は 22 才 (13-37 才、診断年 1965-2017)、同 66 妊娠の出産年齢は 31 才 (出産年 1969-2021、罹病期間 9 年(いずれも中央値)で、計画妊娠は 34 例 (51. 5%, 人工授精・排卵誘発による妊娠 4 例を含む)であった。妊娠前治療として、プレドニゾロン(PSL) 51 妊娠(77. 3%、投与量中央値 7. 5 mg(4-30 mg)/日)、免疫抑制薬 18 妊娠 (27. 3%、azathioprine(AZA):8, tacrolimus (TAC);7, methotrexate(MTX);4, Cyclosporin(CyA);1, colchicine;1)、生物学的製剤 12 妊娠 (18. 1%、infliximab(IFX); 6, tocilizumab(TCZ);5, adalimumab (ADA); 1)、降圧薬 5 妊娠(7. 6%)が投与されていた。外科的治療は、6 例 7 妊娠に施行されていた(大動脈基部置換術;2, 鎖骨下動脈拡張術;1, 鎖骨下動脈バイパス術;1, 鎖骨下動脈ステ

ント;1, 上行大動脈半弓部人工血管置換術;1)。妊娠後に免疫抑制剤が5 妊娠、生物学的製剤が4 妊娠で中止となった。妊娠経過中は PSL48 妊娠(72.7%、投与量中央値8 mg(4-30 mg)/日, 13 妊娠で増量, 1 妊娠で減量)、免疫抑制薬13 妊娠(19.7%、AZA;5, TAC;6, CyA;1), 生物学的製剤9 妊娠(13.6%、IFX;4, TCZ;4, ADA;1、妊娠経過中に新規導入の1 妊娠を含む)が投与された。妊娠経過中の合併症は20 妊娠(30.3%)に認め、高血圧が最多であった。原疾患やその治療に関連するものとして、2 妊娠で重症感染症、1 妊娠で循環血漿量増加による動脈瘤拡大(出産後大動脈弓部置換術実施)を併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4 妊娠(6.1%)、出産後に8 妊娠(12.1%)に認められた。1 妊娠で鎖骨下動脈拡張術後の再狭窄を来した。出生児は13/66 児(19.7%)が早産で、17/59 児(28.8%)が低出生体重児であったが、1 例を除き出生体重2,000g以上で出生後の重篤な異常はなく、確認できた52 児のうち、43 児(82.7%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。2022年6月の欧州リウマチ学会(EULAR)で発表し、論文化の予定である。

D. 考察

本研究は妊娠が可能であった症例を対象とした後方視研究であり、挙児希望で妊娠が叶わなかった症例の検討は含まないが、妊娠・出産が可能であった症例の原疾患の病態、治療、妊娠や児の転帰の傾向を把握するという目的で、これまでにない集約的な解析結果が得られた。

近年、TCZを含む治療の進歩により、TAK急性期の疾患活動性の早期鎮静化、PSLの早期減量が可能となりつつある。とくに挙児希望の女性患者にとっては、妊娠を原病やその治療により妊娠を避けるべき期間を短縮することが期待できる。

E. 結論

TAKの妊娠・出産が可能であった症例のほとんどは、PSL10mg/日以下の用量で低疾患活動性で妊娠

から出産まで経過した。低頻度であるが、妊娠中および出産後の現疾患の再燃例が確認された。児は低出生体重の傾向があったが重篤な合併症は認めなかった。約8割が母乳哺育であった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし