

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
令和 4 年度 分担研究報告書

小児高安動脈炎に関する研究

研究協力者 宮前多佳子 東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ内科学・准教授
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
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・教授

研究要旨【TAK 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妊娠中期以降の継続が可能であった妊娠症例の実態が検討された。実施した。【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用実例集の作成】TCZ は TAK に対しては皮下注射製剤が承認されており、臨床試験は 12 歳以上を対象に実施された。12 歳未満で TCZ を必要とする症例が存在すること、対象症例が希少であることより、症例報告集を作成した。【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班との共同研究として、National Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の診療実態の把握を行い、高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。また、専門施設の高い受診率より、医療の地域格差が推察された（厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる）。

A. 研究目的

小児血管炎研究、また大型血管炎臨床分科会活動の一貫として小児を主とした高安動脈炎の研究を推進する。

B. 研究方法

【TAK 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実施した。【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用実例集の作成】

TCZ は TAK に対しては皮下注射製剤が承認されており、臨床試験は 12 歳以上を対象に実施された。12 歳未満で TCZ を必要とする症例が存在すること、対象症例が希少であることより、症例報告集を作成した。

【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】

厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策事業）難治性・希少免疫疾患におけるアンメットニーズの把握とその解決に向けた研究班

(UMN 班) との共同研究として、National

Database (NDB)、小児慢性特定疾病・指定難病個票データを用いた TAK の診療実態の把握を行っ

た。（解析担当者：UMN

班 明治薬科大学 酒井良子、千葉大学 井上祐三朗）

NDB 解析

労働省から提供された NDB（2019 年 4 月から 2020 年 3 月）を用いて、高安動脈炎 (TAK) 患者を定義し、想定される医療者の UMN の検証を行った。疾患の定義は以下の通り。

ICD10 コード (M314 大動脈弓症候群 (高安病)) が一度でも確定診断として付与され、かつ以下の治療薬のうちいずれかが確定診断と同月に処方された症例のうち、以下の除外病名が付与されていない症例

治療薬：

- 経口グルココルチコイド

- メチルプレドニゾロンパルス
- 免疫抑制剤・免疫調整剤（メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、シクロスポリン）
- 生物学的製剤（トシリズマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト）

除外病名：ICD10 コード M353（リウマチ性多発筋痛症）、M316（巨細胞性動脈炎、側頭動脈炎）

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

高安動脈炎（TAK）の2018年4月～2020年3月に提出された小児慢性特定疾病データおよび指定難病患者データの解析をおこなった

C. 研究結果

【TAK 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、19施設より妊娠中期以降の継続が可能であった48例65妊娠の解析をおこなった。病型分類はI型10例、IIa型15例、IIb型12例、IV型1例、V型9例、診断年齢22才（19-37才、診断年1965-2017）、出産年齢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33例（50.8%、人工授精・排卵誘発による妊娠4例を含む）であった。妊娠前治療は、PSL51妊娠（78.5%、投与量中央値7.5 mg（3-30 mg）/日）、免疫抑制薬18妊娠（27.7%、AZA（8）、TAC（7）、MTX（4）、CyA（1）、コルヒチン（1））、生物学的製剤12妊娠（18.4%、IFX（6）、TCZ（5）、ADA（1））であった。妊娠に至るまでの経過で外科的治療は6例に施行されていた（大動脈弓部癒着術（2）、大動脈基部置換術（1）、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））。妊娠経過中の治療は、PSL48妊娠（73.8%、投与量中央値9 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（20.0%、5妊娠で中止。AZA（6）、TAC（6）、CyA（1））、生物学的製剤9妊娠（13.8%、4妊娠で中止、1妊娠で新規導入、IFX（4）、TCZ（4）、ADA（1））であった。妊娠経過中の合併症は20妊娠（30.8%）に認め、高血圧が最多であった。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）が併発した。原疾患の再燃は妊娠経過中に4妊娠（6.2%）、出産後に8妊娠（12.3%）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13/62児（20.9%）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51児のうち、42児（82.4%）が完全または混合で母乳栄養が可能であった。【小児TAKにおけるトシリズマブ（TCZ）使用実例集の作成】

小児TAKに対するトシリズマブ使用の詳細として実症例の経過を、「小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際」として出版した。有効7例、無効1例の経過が示された。12歳未満では、TCZ皮下注射製剤、点滴製剤双、方の投与例の報告があった。

【データベース解析によるTAKの診療実態などの把握】

NDB 解析

疾患定義に合致した人数は7,426人（女性79.4%、年齢層別構成比0-14歳1.3%、15-24歳7.2%、25-39歳18.2%、40歳以上73.3%）であった。

治療薬の処方割合：経口グルココルチコイドは94.3%で、いずれの年齢階層においても90%以上であった。トシリズマブ（TCZ）は16.0%で、2017年に本疾患に承認された皮下注射製剤は14.8%、保険適用外である点滴製剤は1.4%で処方されていた。TCZは40歳以上と比べ若年層においてより処方割合が高い傾向であった。また、10歳未満の症例に限したTCZ処方に占める点滴製剤の割合は、対象が10人未満のため匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報の提供に関するガイドラインにより公表不可である。TCZ以外の生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）の処方割合はそれぞれ、3.4%、0.5%だった。

治療薬の薬剤費：一人あたりの薬剤費（/月）はTAK全体では2,2450円、TCZの処方を有した症例では90,324円、TCZの処方がなかった症例は9,536円だった。

検査・手術の実施割合：PET-CTは10.6%、心エコー検査は39.9%、CTは61.5%、MRIは34.6%の患者

に施行された。何らかの TAK 関連の手術（人工血管置換術、大動脈弁置換術、大動脈基部置換術、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈形成術、血管内ステントグラフト内挿術）が施行された患者の割合は 1% 台だった。また、年齢階層別（0-14 歳、15-24 歳、25-39 歳、40 歳以上）に見ると、いずれの合併症も 40 歳以上は他の年齢階層と比べて有病率が高かった。

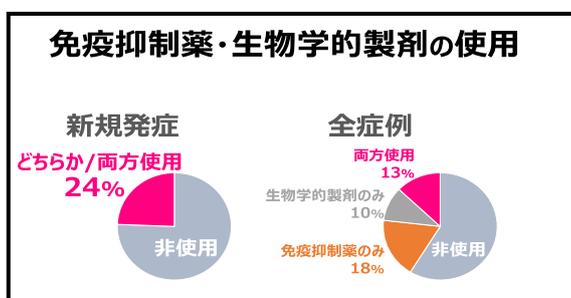
併存症の有病率：高血圧は 34.6%、糖尿病は 14.8%、骨粗鬆症は 47.7%、うつ病は 6.2% だった。

受診施設：専門施設（小児リウマチ中核病院またはリウマチ教育認定施設またはリウマチ専門医所属施設）に受診した患者の割合は 81.4% だった。

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

小児慢性特定疾病データは、データ集積された自治体が少なく、解析不可能であった。

TA は 3,290 例を解析対象とした。発症 1 年未満の新規発症例は 198 例であった。男女比は 1:7.3 と女性が多く、申請時年齢は 60-64 才の年齢区分が 9.8%、発症年齢は 20-24 才が 16.2% と最も多かった。



bDMARDs は新規発症例の 17% で使用され、トシリズマブ (TCZ) 皮下注射 (TCZsc) がその 84% を占めた。全症例では 24% に bDMARDs が使用され、その 71% が TCZsc であったが、TCZ 静注や他の bDMARDs を使用している症例も認められた。全症例の 66% が重症度 III ~ V 度と重度の臓器障害を認めていた。

D. 考察

【TAK 女性患者と妊娠・出産の実態調査】

今回検討した妊娠中期以降継続しえた症例は、ほとんどが疾患活動性が低い状態で妊娠に至った。重篤な産科合併症はなく出産に至り、原疾患の再燃率が

妊娠経過中に 6.2%、出産後に 12.3% であることが明らかになった。また出生児の約 30% が低出生体重児であったが、その因果関係は不明である。本研究の限界は、妊娠を希望しながらも妊娠できなかった女性における、TAK の病態や医療が不明であり、対象が妊娠中期以降継続し得た症例であることである。しかし、本検討は、低疾患活動性を維持した状態で妊娠に臨めば、比較的安全な妊娠転帰が期待できることを示唆するものである。TAK 治療の進歩に伴い、妊娠を望むより多くの TAK 女性が早期に病勢を抑制し、疾患活動性を低く維持することが望まれる。本研究結果は 2022 年 6 月欧州リウマチ学会で発表し、論文化を進めている。

【小児 TAK におけるトシリズマブ (TCZ) 使用実例集の作成】

TAK における TCZ 皮下注射製剤については、添付文書では、「臨床試験において、12 歳未満の小児等に対する使用経験が得られていないことから、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること。」となっている。一方、代表的な小児慢性性疾患である若年性特発性関節炎で承認されている TCZ は点滴製剤であり、小児の体重に応じた用量の設定が可能である。小児高安動脈炎における TCZ の有効性、安全性を含めた使用実態を共有されたことは、今後の小児 TAK 診療の参考となった。

【データベース解析による TAK の診療実態などの把握】

NDB 解析

本邦では、2018 年 4 月に PET-CT が診断への有用性が評価され、また TCZ が臨床試験を経て 2017 年に本疾患に承認された。本解析データの対象（2019 年 4 月から 2020 年 3 月）は承認からそれほど経っていない時期であったが、PET-CT は全症例の 10.6% で実施されていた。新規発症例を抽出することは本解析では困難であるが、新規診断例ではより高率に実施されていると推察される。

TCZ は 16.0% で処方されていた。本邦で実施された TAK に対する臨床試験では、12 歳以上を対象と

しており、皮下注射製剤のみが承認となっている。12歳未満のTAK症例におけるTCZの使用実態の把握はUMNとして挙げられていたが、該当する症例は少数であったため詳細についての結果は匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報の提供に関するガイドラインにより公表不可であった。

小児慢性特定疾病・指定難病個票データ解析

本研究で対象としたのは2018および2019年度であり、COVID-19流行直前の医療実態を反映しているものである。高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。

E. 結論

小児、妊娠例を含むTAKの診療実態を明らかにした。データ解析により、高額医薬品が高率に使用されている実態が明らかとなった。また、専門施設の高い受診率より、医療の地域格差が推察された。なお、当該資料は厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なるものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小児リウマチ疾患トシリズマブ治療の理論と実際
監修 伊藤秀一/森雅亮. メディカルレビュー社,
東京. 2023,

2. 学会発表

Miyamae T, Manabe Y, Sugihara T, Umezawa N, Yoshifuji H, Tamura N, Abe Y, Furuta S, Kato M, Kumagai T, Nakamura K, Nagafuchi H, Ishizaki J, Nakano N, Atsumi T, Karino K, Amano K, Kurasawa T, Ito S, Yoshimi R, Ogawa N, Banno S, Naniwa T, Ito S, Hara A, Hirahara S, Uchida HA, Onishi Y, Murakawa Y, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Pregnancy and childbirth in Takayasu arteritis in Japan - a nationwide retrospective study. EULAR 2022 Congress,

Copenhagen, Denmark, June 2022.

井上祐三朗, 酒井良子, 井上永介, 光永可奈子, 清水正樹, 杉原毅彦, 田中孝之, 松下雅和, 森雅亮, 吉藤元, 西小森隆太, 宮前多佳子 指定難病データを用いた関節型若年性特発性関節炎および高安動脈炎の医療実態の検討 第67回日本リウマチ学会総会・学術大会. 2023. 4, 福岡

H. 知的財産権の出願・登録

なし