

## 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 内科学講座臨床免疫学 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（ $P = 0.006$ ）。多変量解析では、介護度不良に影響する因子として、調査時年齢、女性、腎障害、脳虚血が抽出された。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強力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。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 を罹病別（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。多変量解析は R を用いて行った。

（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) , 晩期患者 (n = 766) , 超晩期患者 (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  $51.7 \pm 16.9$  歳 (平均  $\pm$  S.D.) (6-94 歳) , 発症年齢は  $31.4 \pm 13.3$  歳 (0-60 歳) , 罹病期間は  $20.3 \pm 13.3$  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 ( $31.2 \pm 13.1$  歳) (0-60 歳) は男性患者の発症年齢 ( $33.1 \pm 14.9$  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 ( $52.2 \pm 16.9$  歳) (10-94 歳) は男性患者の調査時年齢 ( $47.2 \pm 16.3$  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 ( $14.1 \pm 10.7$  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, 晩期患者 (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った. 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った.

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) 多変量解析

多変量解析では、介護度不良に正に寄与する因子として、調査時年齢、女性、脳虚血、腎障害が抽出された。負に寄与する因子としてARが抽出された。血管治療 (観血的手術+血管内治療) に寄与する因子として、虚血性心疾患、大動脈疾患 (瘤または解離)、腎動脈狭窄が抽出された。負に寄与する因子として免疫抑制薬使用が抽出された。

#### (6) 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は示されてきた。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

(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) 特定疾患程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

・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, Niino 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 32(5):930-937, 2022  
・Yamaguchi E, Kadoba K, Watanabe R, Iwasaki T, Kitagori K, Akizuki S, Murakami K, Nakashima R, Hashimoto M, Tanaka M, Morinobu A, Yoshifuji H. Clinical Profile and Outcome of Large-Vessel Giant Cell Arteritis in Japanese Patients: A Single-Center Retrospective Cohort Study. Mod Rheumatol 33(1):175-181, 2023  
・吉藤 元. 大型血管炎の新分類基準. リウマチ科, 67(3):318-323, 2022

## 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし.