

## PAN 全国疫学調査に関する研究

研究分担者 南木敏宏 東邦大学 医学部 内科学講座膠原病学分野 教授

○ 研究要旨 本邦における結節性多発動脈炎（PAN）の臨床像を明らかにすることを目的に、PAN 全国疫学調査を実施した。その結果、本邦における PAN 患者数は、2200 人（95%信頼区間：1800-2600）と推計された。二次調査より、男女比は 1：1.4、診断時の平均年齢は 51.8 歳（標準偏差 17.7）であった。診断、臨床症状、治療、予後などを解析し得た。

### A. 研究目的

○ 血管炎の病態解明と分類の進歩とともに、従来結節性動脈周囲炎（PN）と診断されていた疾患群から、顕微鏡的多発血管炎（MPA）を中心とする他の血管炎が独立し、チャペルヒルコンセンサス会議 2012 で、結節性多発性動脈炎（PAN）は、中型血管を主体とする疾患と定義された。これまでの厚生労働省特定疾患難病疫学調査研究班の調査は MPA+PAN で登録されていたため、日本における PAN の患者数や特徴については不明である。

○ これまでに PAN 臨床調査個人票を用いて本邦における PAN 患者の特徴を解析報告してきた。一方、指定難病の基準は重症度分類 3 以上であり、寛解例など医療経済上の利益がなく指定難病登録されていない症例が存在すると推測され、臨床個人調査票を用いた調査では本邦の全体像を捉えられていない可能性がある。

○ そこで、アンケート形式での PAN 全国疫学調査により、本邦における PAN の臨床像を明らかにすることを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

○ 厚生省研究班作成の「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」に従

い、対象診療科（膠原病内科（免疫内科、リウマチ科を含む）（膠原病内科がない場合には一般内科・総合診療科など）、神経内科、皮膚科、小児科）ごとに、次の 4 条件を満たす医療機関を選択した。病床数等により層別化し各層の抽出率を設定した（1. 全病院が対象。2. 抽出率は全体で約 20%。3. 抽出は層化無作為抽出、8 層：① 大学医学部（医科大学）附属病院、② 500 床以上の一般病院、③ 400～499 床の一般病院、④ 300～399 床の一般病院、⑤ 200～299 床の一般病院、⑥ 100～199 床の一般病院、⑦ 99 床以下の一般病院、⑧ とくに患者が集中すると考えられる特別な病院（特別階層病院）。4. 各層の抽出率はそれぞれ 100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%）。

○ 抽出した医療機関に、一次調査票を郵送し、2020 年度（2020 年 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日）に PAN と診断されている入院または通院（新規・再来）患者について調査し、PAN 患者ありの施設には、二次調査票を郵送し、各患者の年齢や各種所見、治療内容等の情報を収集した。

○ 一次調査の結果より、本邦における PAN 推計患者数を算出した。

○ 二次調査結果より、男女比、発症年齢、PAN

の診断、臨床症状、治療、予後を集計解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会にて承認されている。

### C. 研究結果

○一次調査では4148施設のうち2235施設から回答が得られた。PAN患者ありと回答した228施設より報告された合計患者数は868名で、男性392名、女性470名、不詳6名で、患者数の男女比は1:1.2であった。全国のPAN患者数は2200人(95%信頼区間:1800-2600)と推計され、診療科別には膠原病内科、小児科、神経内科、皮膚科がそれぞれ1600人(1300-1900)、20人(10-30)、330人(20-640)、320人(220-430)であった。

○二次調査では147施設から回答が得られ、報告された合計患者数は564名で、男性233名、女性329名、不詳2名で、男女比は1:1.4、診断時の平均年齢は51.8歳(標準偏差17.7)であった。厚生労働省のPAN診断基準によるDefiniteは391例、Probableは140例、うち皮膚動脈炎の診断基準も満たすのは150例で、指定難病受給者証所持数は332名であった。

○診断のために血管造影検査を施行した184名(32.6%)中、有意所見を認めたのは112名(19.9%)、病理学的検査を施行した468名(83.0%)中356名(63.1%)で壊死性血管炎の所見を認めた。生検部位は皮膚が最多で397例、次ぐ筋肉は40例であった。MPO-ANCA陽性は30例(5.3%)、PR3-ANCA陽性は4例(0.7%)であった。

○臨床症状は皮膚症状が451例(80.0%)で最多、次いで骨・関節・筋症状が277例(49.1%)、発熱248例(44.0%)、脳・神経症状が239例(42.4%)であった。

○治療としてはステロイドが529例(93.8%)、ステロイドパルスは117例(20.7%)、免疫抑制薬は434例(77.0%) (アザチオプリン256例、シクロホスファミド211例、メトトレキサート130例)で

投与されていた。

○最重症時の予後不良因子は0点が93名(17.1%)、1点が266例(48.9%)、2点が153例(28.1%)、3点が21例(3.9%)、4点が4例(0.1%)、5点が7例(1.3%)であった。調査時点で治療開始後6ヵ月以上が経過していたのは532例(94.3%)で、うち469例(88.2%)は寛解状態にあった。再燃を経験した症例は239例(44.9%)で、その治療はステロイド増量が204例、免疫抑制薬追加が150例であった。

### D. 考察

○全国疫学調査の一次調査で得られたPANの推計患者数は、令和元年の指定難病の申請数2273人とほぼ同等であった。これまでにを行った臨床個人調査票を用いた解析は、新規に登録されたPAN患者を対象とし、ANCA陰性例を中心に解析した。男女比や発症時の平均年齢は全国疫学調査結果と同様であった。臨床個人調査票の解析症例の多くは初期治療が解析されたものと考えられるが、全国疫学調査では、免疫抑制薬が投与された患者割合が多くなっており、寛解維持療法や再燃時に免疫抑制薬が多く用いられたと考えられる。

### E. 結論

○全国疫学調査の結果は、患者背景については臨床個人調査票解析結果と同様であったが、本研究により全経過中に出現する再燃率や治療の変化等の新規情報が得られた。

### F. 健康危険情報

○なし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・Ken-ei Sada, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, Kenji Nagasaka, Toshihiro Nanki, Naotake Tsuboi, Koichi Amano, Hiroaki

- Dobashi, Keiju Hiromura, Masashi Bando, Takashi Wada, Yoshihiro Arimura, Hirofumi Makino, Masayoshi Harigai, for the Research Committee of Intractable Vasculitis Syndrome (JPVAS) and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using data from cohort studies. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara, Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii, Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. Long-term evaluation of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Toshihiro Nanki, Hisanori Umehara, Nobuyuki Yasuda, Fumitoshi Tago, Yasumi Kitahara, Makoto Kawakubo, Kentaro Torii, Seiichiro Hojo, Tetsu Kawano, Toshio Imai. Long-term Safety and Efficacy of E6011, an Anti-Fractalkine Monoclonal Antibody, in Patients with Rheumatoid Arthritis Inadequately Responding to Methotrexate. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a 24-Week Post-Marketing Surveillance Study. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Toshihiro Nanki, Mai Kawazoe, Kiyoko Uno, Wataru Hirose, Hiroaki Dobashi, Hiroshi Kataoka, Toshihide Mimura, Hiroshi Hagino, Hajime Kono. Improvement in glucocorticoid-induced osteoporosis on switching from bisphosphonates to once-weekly teriparatide: a randomized open-label trial. *J Clin. Med.* 12: 292, 2022.
- Wataru Hirose, Masayoshi Harigai, Koichi Amano, Toshihiko Hidaka, Kenji Itoh, Kazutoshi Aoki, Masahiro Nakashima, Hayato Nagasawa, Yukiko Komano, Toshihiro Nanki. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib and abatacept in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Adv. Pract.* 6: rkac090, 2022.
- Mari Kihara, Takahiko Sugihara, Junichi Asano, Midori Sato, Hiroshi Kaneko, Sei Muraoka, Shiro Ohshima, Toshihiro Nanki. Clinical characteristics of COVID-19 patients with underlying rheumatic diseases in Japan: data from a multicenter observational study using the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Clin. Rheumatol.* 41: 2661-3673, 2022.
- Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Koichi Amano, Masaru Kato, Yasuhiro Katsumata, Yoshinori Komagata, Ken-Ei Sada, Eiichi Tanaka, Naoto Tamura, Hiroaki Dobashi, Toshihiro Nanki, Yasuaki Harabuchi, Masashi Bando, Sakae Homma, Takashi Wada, Masayoshi Harigai. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare Database. *Mod. Rheumatol.* 32: 915-922, 2022.
- Naoto Tamura, Takanori Azuma, Kenta Misaki, Rei Yamaguchi, Fuminori Hirano, Eiji Sugiyama,

Daisuke Kanai, Yohko Murakawa, Motohiro Oribe, Takahito Kimata, Kazutoshi Aoki, Tomoko Sugiura, Koji Takasugi, Yuya Takakubo, Yasuyuki Tomita, Takeo Isozaki, Toshihiro Nanki, Naoki Katsuyama, Takanori Kuroiwa, Hideto Oshikawa, Motohide Kaneko, Hiroshi Fujinaga, Kiwamu Saito, Eiichi Tanaka, Eisuke Inoue, Yuri Yoshizawa, Shigeru Matsumoto, Hisashi Yamanaka, Masayoshi Harigai. Effectiveness and safety of subcutaneous abatacept in biologic-naïve RA patients at week 52: A Japanese multicenter investigational study (ORIGAMI Study). *Mod. Rheumatol.* 32: 846-856, 2022.

・Eri Watanabe, Youhei Sugiyama, Hiroaki Sato, Toshiyuki Imanishi, Akinari Fukuda, Kenjiro Takagi, Tomoyuki Asano, Kiyoshi Migita, Toshihiro Nanki, Shigeru Kotake. An adult-onset Still's disease during pregnancy that delivered a neonate with hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe liver failure requiring liver transplantation: A case report and literature review. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* 6: 260-265, 2022.

・Zento Yamada, Junko Nishio, Kaori Motomura, Satoshi Mizutani, Soichi Yamada, Tetuo Mikami, Toshihiro Nanki. Senescence of alveolar epithelial cells impacts the initiation and chronic phase of murine fibrosing interstitial lung disease. *Front. Immunol.* 13: 935114, 2022.

・Kaichi Kaneko, Kotaro Shikano, Mai Kawazoe, Shinichi Kawai, Toshihiro Nanki. Efficacy of denosumab for osteoporosis in patients with rheumatic diseases. *Internal. Med.* 61: 2405-2415, 2022.

## 2. 学会発表

・南木敏宏。移植医療とCOVID-19。SARS-CoV-2による肺炎の重症化メカニズムとアクテムラの効

果。第56回日本臨床腎移植学会。東京、2023/2。

・南木敏宏。EGPAの臨床症状。第32回日本リウマチ学会関東支部集会。東京、2022/12。

・古川果林、金子開知、田中崇、金地美和、小柴慶子、山田善登、小柴慶子、川添麻衣、西尾純子、南木敏宏。遺伝性肺高血圧症に対し長期エポプロステノール使用中にIgG4関連疾患を発症した1例。第32回日本リウマチ学会関東支部集会。東京、2022/12。

・モデルマウスを用いた関節リウマチに併発する間質性肺炎に関与する細胞老化機構の解明。渡邊萌理、西尾純子、本村香織、山田善登、南木敏宏。第9回日本リウマチ学会ベーシックリサーチカンファレンス。東京、2022/11。

・川添麻衣、南木敏宏、宇野希世子、廣瀬恒、土橋浩章、片岡浩、三村俊英、萩野浩、河野肇。ビスホスホネート製剤投与中のステロイド性骨粗鬆症における、テリパラチド週1回投与製剤への変更効果。第37回日本臨床リウマチ学会。札幌、2022/10。

・山田善登、西尾純子、本村香織、水谷聡、山田壯一、三上哲夫、南木敏宏。2型肺胞上皮細胞の細胞老化は間質性肺炎の発症および進行に関与する。第50回日本臨床免疫学会。東京、2022/10。

・金子開知、南木敏宏、Kyung-Hyun Park-Min。RNAシークエンスによるステロイド性大腿骨頭壊死の病態解明。第40回日本骨代謝学会。岐阜、2022/7。

・小柴慶子、渡邊萌理、田中崇、金地美和、古川果林、山田善登、増岡正太郎、川添麻衣、金子開知、西尾純子、南木敏宏。乳腺病変を合併したIgG4関連疾患の1例。関東リウマチ。東京、2022/7。

・南木敏宏。IL-6阻害療法の現状と展望。第43回日本炎症・再生医学会。兵庫、2022/7。

・廣瀬恒、針谷正祥、天野宏一、日高利彦、伊藤健司、青木和利、中島正裕、長澤逸人、駒野有希子、秋山雄次、松本光世、南木敏宏。Shared

epitope と ACPA がアバタセプトの治療効果に与える影響の検討。第 66 回日本リウマチ学会総会。

横浜、2022/4.

・金子開知、南木敏宏、Kyung-Hyun Park-Min。トランスクリプトーム解析による全身性エリテマトーデスにおけるステロイド性大腿骨頭壊死の病態解明。第 66 回日本リウマチ学会総会。横浜、2022/4.

・山田善登、水谷聡、西尾純子、南木敏宏。間質性肺炎における細胞老化機構の関与。第 66 回日本リウマチ学会総会。横浜、2022/4.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。