

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。一次調査の結果、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、男女比は 1:1.2 であった。PAN の推定有病率は 100 万人あたり 17.4 人 (14.3~21.4 人) と推計された。この疫学調査により、本邦における PAN の患者数と男女比が明らかになった。

A. 研究目的

○ 本邦においては、結節性多発性動脈炎 (PAN) は、厚生労働省により定められた指定難病に含まれており、2020 年度の登録患者は 2,347 人であった。しかしながらその登録基準は重症度分類の 3 以上であり、寛解例などは含まれず、PAN 全ての患者は登録されていない。また、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ていった経緯より、2005 年までは PAN は MPA と共に PN として登録されていた。そのため、以前より PAN に登録されている患者に MPA が含まれている可能性もある。これらの理由より、本邦における PAN の患者数は指定難病の登録数とは異なると考えられる。

○ 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。しかし、上述の理由により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 の患者数、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。

(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た後に施行した。

C. 研究結果

○ 本邦の 15,652 の病院のうち、一次調査を 4,148 施設 (膠原病内科: 1,517、神経内科: 871、皮膚科: 938、小児科: 822 施設) に送付し、うち 2235 施設から回答が得られた (全体の回答率 53.9%。膠原病内科: 44.4%、神経内科: 52.2%、皮膚科: 53.7%、小

児科：73.2%)。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 名であり、患者数の男女比は 1:1.2 であった。診療科別では、膠原病内科：668 人、神経内科：43 人、皮膚科：142 人、小児科：15 人であった。

○ 上記の結果より、推計患者数を算出したところ、全国の PAN 患者数は 2,200 人 (95%信頼区間：1,800-2,600) と推計され、診療科別には膠原病内科、神経内科、皮膚科、小児科がそれぞれ 1,600 人 (1,300-1,900)、330 人 (20-640)、320 人 (220-430)、20 人 (10-30) であった。

○ 日本の人口から、日本における PAN の推定有病率は 100 万人あたり 17.4 人 (14.3~21.4 人) と計算された。

D. 考察

○ 本研究は、日本の PAN 患者数を推定した初めての全国疫学研究である。これまでの世界各国、各地の疫学調査では、PAN の推定有病率は、100 万人当たり 0~33 人であった。これらの多くの研究は、本研究と比較して患者数が少なく、また、用いた診断基準も異なり、地域差も結果の違いに影響している可能性がある。本研究は最も大規模な解析である。

○ 本研究における男女比は 1:1.2 であった。これは、我々が 2013 年から 2014 年にかけて新たに臨床調査個人票に登録された PAN 患者 178 人を解析して得られた男女比 1:1.1 と同様であった。

○ 本調査の結果から推定される PAN 患者数は 2,200 人であり、2020 年度の重症 PAN 患者として指定難病に登録されている 2,347 人とほぼ同数であった。指定難病には、重症指定基準を満たさない軽症患者や寛解患者、また経済的有益性が無いなどの理由で登録されなかった患者もいる可能性がある。しかし、本研究からの推定患者数は、予想に反して指定難病登録患者数とほぼ同数であった。指定難病登録には、MPA 患者が PAN 患者と混在している可能性がある。本研究では、医師により PAN と診断され、厚生労働省の基準を満たす患者を対象とした。したがって、PAN 患者数は正確な推定値であると考えられる。

○ 診療科ごとの患者数については、推定患者数の約 70%が膠原病内科で治療を受け、神経内科と皮膚科の患者数はそれぞれ 15%であった。小児科医が治療を受けている患者は推計で 20 人であり、小児 PAN 患者はまれであることを示唆している。

○ 本研究のリミテーションを以下に記載する。PAN 患者はさまざまな診療科で治療されるため、一部の患者は本調査対象診療科以外の診療科で治療を受けていると考えられ、患者数が過小評価された可能性がある。逆に、患者によっては複数の診療科で診察を受け、二重にカウントされている可能性を否定出来ない。さらに、すべての病院から回答が得られたわけではないため、得られた結果は施設による偏りの影響を受けた可能性がある。さらに、診療所はこの調査には含まれていないため、患者数を過小評価した可能性がある。しかし、難治性疾患患者の多くは、大規模病院で継続的に診断・治療される傾向にあり、診療所でフォローアップされる患者は少ないと考えられる。

E. 結論

○ この疫学調査により、本邦における PAN の患者数と男女比が明らかになった。今後二次調査の解析、報告を進めていく。

F. 健康危険情報

○ なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hideto Kameda, Keiichiro Nishida, Toshihiro Nanki, Akira Watanabe, Yukiya Oshima, Shigeki Momohara. Safety and Effectiveness of Certolizumab Pegol in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: 3-year Results from a Post-Marketing Surveillance Study. *Mod. Rheumatol.* (in press)
- Shotaro Masuoka, Junko Nishio, Soichi Yamada, Kosuke Saito, Kaichi Kaneko, Makoto Kaburaki, Nahoko Tanaka, Hiroshi Sato, Sei Muraoka, Mai Kawazoe, Satoshi Mizutani, Akiko Ishii-Watabe, Shinichi Kawai, Yoshiro Saito, Toshihiro Nanki. Relationship between the lipidome profile and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Inflammation.* (in press)
- Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki, Keigo Saeki, Hideki Ishikawa, Yoshikazu Nakamura, Soko Kawashima, Shuichi Ito, Masanari Kodera, Naoko Konda, Shinya Kaname, Masayoshi Harigai. Nationwide epidemiological survey of polyarteritis nodosa in Japan in 2020. *Mod.*

Rheumatol. (in press)

• Shotaro Masuoka, Takashi Tanaka, Miwa Kanaji, Karin Furukawa, Keiko Koshiba, Zento Yamada, Eri Watanabe, Mai Kawazoe, Shun Ito, Ayako Fuchigami, Toshihiro Nanki. A case of systemic lupus erythematosus in a patient with Noonan syndrome with recurrent severe hypoglycemia. *Mod. Rheumatol. Case Rep.* (in press)

• Ken-ei Sada, Kenji Nagasaka, Shinya Kaname, Tomoaki Higuchi, Shunsuke Furuta, 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. Evaluation of Ministry of Health, Labour and Welfare diagnostic criteria for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis compared to ACR/EULAR 2022 classification criteria. *Mod. Rheumatol.* (in press)

• Mai Kawazoe, Toshihiro Nanki. Comparison of efficacy of continuous mycophenolate mofetil with sequential cyclophosphamide and tacrolimus as maintenance therapy for lupus nephritis. *Lupus.* 33(4): 319-327, 2024.

• Wataru Munakata, Koji Izutsu, Yuko Mishima, Hirokazu Nagai, Yuko Ishihara, Junji Suzumiya, Yuzuru Kanakura, Toshihiro Nanki, Takeshi Miyake, Atsuko Kawasaki, Tatsuya Yoshinaga, Kenichi Ishizawa. Dose-escalation part of Phase I study of single-agent mosunetuzumab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 53(10): 912-921, 2023.

• 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.* 34(1): 144-150, 2023.

• 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.* 34(1): 45-49, 2023.

• 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.* 34(1): 37-44, 2023.

• Mai Kawazoe, Junko Nishio, Wataru Hirose, Karin Furukawa, Toshihiro Nanki. Safety of SARS-CoV-2 mRNA vaccines and effects of immunosuppressive drugs on adverse reactions in patients with rheumatic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 115: 137-139, 2023.

• 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.* 33(3): 460-71, 2023.

• Mai Kawazoe, Kotaro Aoki, Wataru Hirose, Shotaro Masuoka, Toshihiro Nanki. Influence of immunosuppressive therapy on longitudinal changes in anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies after two doses of mRNA vaccines in patients with rheumatic diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 113: 111-113, 2023.

2. 学会発表

- ・肥塚智、東陽子、坂井貴志、草野萌、加藤俊平、清水宏繁、坂本晋、増岡正太郎、栃木直文、岸一馬、南木敏宏、伊豫田明。急性増悪の既往がある顕微鏡的多発血管炎による間質性肺炎に合併した肺癌の1切除例。第197回日本肺癌学会関東支部学術集会。東京、2023/12。
- ・南木敏宏。シンポジウム 薬物治療の最前線 免疫/アレルギー 血管炎治療の最前線。第44回日本臨床薬理学会学術総会。神戸、2023/12。
- ・柴田寛子、西村和子、塚越絵里、石井明子、齋藤嘉朗、山田壯一、増岡正太郎、廣瀬恒、川合眞一、南木敏宏。日本人関節リウマチ患者におけるバイオ医薬品に対する抗薬物抗体の評価と臨床的影響に関する検討。第44回日本臨床薬理学会学術総会。神戸、2023/12。
- ・小柴慶子、西尾純子、増岡正太郎、金地美和、川添麻衣、渡邊萌理、村岡成、金子開知、古川果林、南木敏宏。RA患者の気道細菌叢の解析。第10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、2023/11。
- ・Mai Kawazoe, Kaichi Kaneko, Shotaro Masuoka, Soichi Yamada, Zento Yamada, Sei Muraoka, Karin Furukawa, Hiroshi Sato, Eri Watanabe, Keiko Koshiba, Izumi Irita, Miwa Kanaji, Toshihiro Nanki. Efficacy of romosozumab for glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatic diseases; a prospective study. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・Zento Yamada, Sei Muraoka, Mai Kawazoe, Wataru Hirose, Hajime Kono, Shinsuke Yasuda, Takahiko Sugihara, Toshihiro Nanki. Long-Term Effects of Abatacept on Arthritis and Atherosclerosis in Older vs Younger Patients with Rheumatoid Arthritis: 3-year Results of a Prospective, Multicenter, Observational Study. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・Daiki Sakai, Kaichi Kaneko, Karin Furukawa, Mai Kawazoe, Yasuo Matsuzawa, Toshihiro Nanki. Efficacy and safety of mepolizumab during maintenance therapy in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. 第87回アメリカリウマチ学会。San Diego, USA, 2023/11。
- ・田中崇、増岡正太郎、金地美和、古川果林、小柴慶子、山田善登、渡邊萌理、川添麻衣、西尾純子、南木敏宏。Noonan症候群に全身性エリテマトーデスを合併した一例。関東リウマチ。東京、2023/7。
- ・南木敏宏。教育講演、血管炎診療の現在と未来。全国疫学調査から見えてきた結節性多発動脈炎の今。第122回日本皮膚科学会総会。横浜、2023/6。
- ・Mai Kawazoe, Kotaro Aoki, Wataru Hirose, Shotaro Masuoka, Kaichi Kaneko, Junko Nishio, Eri Watanabe, Karin Furukawa, Miwa Kanaji, Toshihiro Nanki. Longitudinal serological study of anti-SARS-CoV-2 spike protein antibodies over time after two doses of mRNA vaccine in patients with rheumatic diseases: analysis of the effects of immunosuppressant therapy. ヨーロッパリウマチ学会。Milano, Italy, 2023/6。
- ・Junko Nishio, Hiroshi Sato, Eri Watanabe, Mai Kawazoe, Risa Wakiya, Soichi Yamada, Sei Muraoka, Shotaro Masuoka, Tomoki Hayashi, Satoshi Mizutani, Zento Yamada, Keiko Koshiba, Izumi Irita, Miwa Kanaji, Karin Furukawa, Nobuyuki Yajima, Hiroaki Dobashi, Wataru Hirose, Toshihiro Nanki. Analysis of microbiota in patients with systemic lupus erythematosus. 第15回International Congress on Systemic Lupus Erythematosus. Seoul, Korea, 2023/5。
- ・田中瑛介、金地美和、川添麻衣、田中崇、古川果林、小柴慶子、山田善登、増岡正太郎、渡邊萌理、西尾純子、南木敏宏。リウマチ性多発筋痛症に胸水および心嚢液貯留を認めた一例。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・増岡正太郎、西尾純子、山田壯一、川添麻衣、村岡成、金子開知、南木敏宏。関節リウマチ患者におけるリピドーム解析。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・渡邊萌理、西尾純子、山田善登、南木敏宏。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。第67回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4。
- ・田中崇、古川果林、川添麻衣、金地美和、小柴慶子、山田善登、渡邊萌理、増岡正太郎、西尾純子、南木敏宏。関節症状を伴わないが、白血球減少、抗CCP

抗体陽性、脾腫より、Felty 症候群が疑われた 1 例。

第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・西尾純子、佐藤洋志、渡邊萌理、川添麻衣、脇谷理沙、山田壯一、村岡成、増岡正太郎、林智樹、水谷聡、山田善登、小柴慶子、入田泉、金地美和、古川果林、矢島宣幸、土橋浩章、廣瀬恒、南木敏宏。SLE 患者の腸内細菌叢の解析。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、廣瀬恒、増岡正太郎、金子開知、西尾純子、渡邊萌理、古川果林、金地美和、南木敏宏。リウマチ性疾患患者における新型コロナウイルスワクチンの有効性及び安全性の検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、西尾純子、廣瀬恒、古川果林、山田善登、金地美和、南木敏宏。新型コロナウイルスワクチン接種後のリウマチ性疾患の再燃および副反応に関する検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・川添麻衣、南木敏宏、小寺雅也、伊藤秀一、川嶋聡子、根田直子、要伸也、針谷正祥。結節性多発動脈炎の全国疫学調査結果。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・酒井大輝、金子開知、古川果林、川添麻衣、松澤康雄、南木敏宏。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の維持治療におけるメボリズマブ (MPZ) のステロイド毒性の軽減効果の検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・山田善登、村岡成、川添麻衣、廣瀬恒、河野肇、保田晋助、神島保、南木敏宏。csDMARDs 効果不十分な高齢と若年の関節リウマチ患者におけるアバタセプト一年間投与の有効性と安全性の比較検討。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

・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、南木敏宏。実臨床に於ける関節リウマチ患者に対するトファシチニブとアバタセプトの投与 52 週間の有効性と安全性の比較。第 67 回日本リウマチ学会総会。福岡、2023/4.

H. 知的財産権の出願・登録

○なし。