

高安動脈炎における臓器損傷と生活の質：臨床個人調査票からのエビデンス

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 背景：高安動脈炎は、主に若年女性に影響を及ぼし、大動脈および関連臓器に損傷を引き起こす疾患である。本研究では、日本の臨床個人調査票データを利用し、疾患の期間および性別が臓器損傷と生活の質に与える影響について検討した。方法：本研究では、2013年度の臨床個人調査票データセットから精査を行い、2795名中2013名の患者データを最終的に分析に含めた。結果：罹病期間の長さが、疾患活動の症状有病率の低下、臓器損傷有病率の増加、及び介護ニーズの増大と関連していることが明らかになった。性別比較において、女性は男性に比べて、発症年齢が若く、罹病期間が長い傾向にあった。さらに、女性は大動脈弁閉鎖不全の有病率が高く、介護を必要とする割合も男性に比べて高かった。就業率に関しては、女性患者は一般女性人口に比べて低い値を示したが、男性患者と一般男性人口との間に顕著な差は認められなかった。ロジスティック回帰分析により、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、および虚血性心疾患が日常活動に制限がある（レベル2以上の介護が必要）状態と関連する重要な予測因子であることが確認された。結論：特に女性患者において、脳虚血、視力障害、及び虚血性心疾患を予防することを目的とした早期診断および効果的な治療戦略の実施は、高安動脈炎患者の生活の質の向上に貢献する可能性がある。

A. 研究目的

高安動脈炎（TAK）は、希少な炎症性疾患であり、主に若年女性に影響を与える。異常に活性化した免疫細胞が大動脈及びその主要な枝を変形させ、これが大動脈弁閉鎖不全、動脈瘤、または脳、眼、心、腎臓の臓器虚血を引き起こす。これらの臓器損傷は身体活動の制限を引き起こし、生活の質（QOL）の低下に繋がる。疾患の期間と TAK 患者の臓器損傷との関連を示す研究は複数存在するが、罹病期間による臓器損傷の層別分析を行った研究はない。

TAK 患者の大部分は女性である。男性患者は女性患者に比べて重症の疾患型、例えば大動脈や複数の血管病変が報告されているが、これが検証されたわけではない。

本研究では、2013年度に新規及び継続して登録された2795名の臨床個人調査票データを分析した。疾

患の期間と性別に基づいて、症状、治療法、臓器損傷、及びQOLを調査した。さらに、高い介護レベルに関連する因子についても検討した。

B. 研究方法

本研究は、2013年度に新規に登録された211名と2013年度に継続して登録された2584名の既存患者を含む、合計2795名のTAK患者を対象とした。全患者は2008年の厚労省のTAKに関する診断基準を満たした。

臨床個人調査票には基本プロフィール、沼野分類（新規登録患者のみ）、介護レベル、社会的状況、症状、損傷した臓器、身体所見、検査所見、画像所見、投薬、及び外科的治療などの情報が含まれる。介護レベルは「1. 制限なし」、「2. 制限あり、支援なし」、「3. 部分的に支援」、「4. 完全に支援」と分類され

た。臓器損傷は TAK による治療困難な合併症と定義され、脳虚血、視力障害、盲目、大動脈弁閉鎖不全（心エコーによる評価）、大動脈瘤、大動脈解離、虚血性心疾患（IHD）、腎動脈狭窄、及び腎機能障害を含む。

継続登録患者は、罹病期間によって3つのグループに層別された：5年以下（「早期」患者）、5年超20年以下（「中期」患者）、及び20年超（「遅期」患者）。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に則り、京都大学大学院医学研究科及び医学部の倫理委員会（R1990）によって承認された。難病申請の際に、全ての成人患者及び未成年患者の保護者からは、臨床データ利用に関する書面による同意が得られている。

C. 研究結果

(1) 患者の特徴

分析に含まれた 2013 名の患者プロフィールにおいて、女性と男性の比率は9対1であった。全体の平均発症年齢は 31.4 ± 13.3 歳（範囲0-60歳）で、女性が男性より若い傾向にあった（ 31.2 ± 13.1 歳 vs. 33.1 ± 14.9 歳、 $P = 0.062$ ）。女性の発症年齢は20代が主であるのに対し、男性は均等に分布していた。全体の平均罹病期間は 20.3 ± 13.3 年（範囲0-70年）で、女性が男性より有意に長かった（ 21.0 ± 13.4 年 vs. 14.1 ± 10.7 年、 $P < 0.001$ ）。調査時の平均年齢は全体で 51.7 ± 16.9 歳（範囲6-94歳）、女性が男性より有意に高齢であった（ 52.2 ± 16.9 歳 vs. 47.2 ± 16.3 歳、 $P < 0.001$ ）。沼野分類の分析では、タイプ I（16%）、IIa（21%）、IIb（21%）、V（27%）が頻繁に見られた。

(2) 症状、検査データ、及び臓器損傷

罹病期間に基づいて患者を分類した結果、新規（ $n = 76$ ）、早期（ $n = 273$ ）、中期（ $n = 766$ ）、及び遅期（ $n = 898$ ）患者とした。罹病期間による症状、臓器損傷、炎症マーカーの有病率の分析では、罹病期間が長いほど、発熱の有病率が低く、C反応性蛋白（CRP）

濃度及び赤血球沈降速度（ESR）が低かった。また、罹病期間が長いほど、大動脈弁閉鎖不全、脳虚血、視力障害、盲目、大動脈瘤、虚血性心疾患（IHD）、及び腎機能障害の有病率が高かった。

(3) 臨床特徴における性差の分析

男性の CRP 濃度（ $P < 0.001$ ）及び発熱の有病率（14.7% vs. 10.0%、 $P = 0.041$ ）が女性より有意に高かった。腎動脈狭窄の有病率も男性が高かった。一方で、ESR（ $P = 0.004$ ）及び大動脈弁閉鎖不全の有病率（37.9% vs. 29.8%、 $P = 0.032$ ）は女性患者で有意に高かった。

(4) 介護レベル

介護レベルと罹病期間の関連では、罹病期間が長いほど日常生活活動（ADL）の制限がない患者の割合が少なく、ADL が制限されているが介護を受けていない患者（「限定的、支援なし」またはレベル2）と部分的に支援を受けている患者（レベル3）の割合が大きかった。性差による種々の介護レベルを受けている患者の割合の分析では、レベル3の介護を受けている割合が女性で有意に高かった（5.9% vs. 1.1%、 $P = 0.006$ ）、一方でADLの制限がない患者（レベル1）の割合は男性で有意に高かった。ロジスティック回帰分析により、ADL制限がある高い介護レベル（ ≥ 2 ）に関連する因子として、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及びIHDが特定された。

(5) 就労率

罹病期間によって層別した患者の社会状況の分析では、新規登録された約20%が入院していたのに対し、罹病期間が長い患者ほど在宅療養を受けている割合が高かった。調査時の年齢によって層別した女性と男性患者の比較では、男性患者のうち労働者及び学生の割合が女性より高く、一方で主婦と特定された患者の割合は女性で高かった。日本における性差の社会的影響を考慮して、2013年度の日本の人口における女性及び男性の TAK 患者の就業率を比較し

た。女性においては有意な差が観察された (P = 4.25×10⁻³⁸)、一方で男性では有意な差は見られなかった (P = 0.217)。前述の多変量分析で見つかった臓器損傷が、女性患者の ADL の制限にも関連しているかを決定するため、女性患者に限定した多変量分析を実施した。この分析でも、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び IHD が高い介護レベルに関連する因子として同定された。

D. 考察

本研究では、厚生労働省が管理する TAK 患者の登録データを調査した。対象となった患者群は、新規に登録された者から罹病期間が 20 年を超える者まで幅広い。罹病期間が長いほど、発熱や全般的な倦怠感といった疾患活動に関連する症状の有病率が低く、CRP 及び ESR の値も低かった。一方で、長い罹病期間は臓器損傷の有病率が高いことと関連していた。冠動脈病変、心臓の関与、及び網膜症のある患者は罹病期間が有意に長いと報告されており、さらに長い罹病期間は腎機能の低下、動脈瘤、肺動脈の関与に対する統計学的に有意なリスクファクターであり、TAK 損傷スコアとも有意に相関していた。

性差の分析では、女性が疾患発症時に若く、罹病期間が有意に長いことが明らかになった。女性で大動脈弁閉鎖不全の有病率が有意に高く、男性では発熱の有病率が有意に高かった。女性患者での大動脈弁閉鎖不全の有病率の高さは、以前の研究結果と一致している。

健康な個人と比較して、TAK 患者は QOL 指標 Short Form-36 及び Health Assessment Questionnaire のスコアが有意に低いことが報告されている。ロジスティック回帰分析により、調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患が高い介護レベルに関連する有意な因子であることが見出された。年齢と共に ADL が低下するのは避けられないが、早期治療により脳虚血、視力障害、及び虚血性心疾患を予防することで ADL を改善する可能性がある。

男性患者の就業率は一般男性人口と同等であった。

対照的に、女性患者の就業率は一般女性人口よりも低かった。第一に、疾患活動が就業に影響を与える可能性がある。例えば、TAK 患者の Work Productivity and Activity Impairment スコアは、疾患活動と有意に相関していると報告されている。しかし、本研究では男性がより疾患活動性が高いという結果であった。第二に、発症時に若い女性は、病気の負担や GC の副作用により、教育や職業訓練の機会を逃している可能性がある。第三に、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患は女性患者でも高い介護レベルに関連する因子として抽出された。早期診断とより効果的な治療によりこれらの臓器損傷をコントロールし、低い就業率を改善することができる。加えて、特に女性患者に対しては就業支援が必要とされるかもしれない。

E. 結論

TAK 患者の国家登録データを分析し、臓器損傷及び QOL に関連する因子を検討した。罹病期間が長いほど、臓器損傷の有病率が高く、介護が必要な患者の割合が増加することがわかった。女性患者は発症年齢が早く、罹病期間が長い。女性は男性に比べて大動脈弁閉鎖不全の割合が高く、介護が必要で、就業率が低かった。調査時の年齢、脳虚血、視力障害/失明、及び虚血性心疾患は、高い介護レベルに関連する有意な因子であった。これらの臓器損傷を予防する早期診断と治療が、特に女性の TAK 患者の QOL を改善する可能性がある。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・[Yoshifuji H](#), Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M. Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J*. 2023 Dec 19. doi:

10. 1253/circj.CJ-23-0656. Online ahead of print,
2023.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし