

博士論文

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の在院死亡に関する

疫学的検討

長谷川（田中）若恵

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の在院死亡に関する疫学的検討

東京大学大学院医学系研究科博士課程 内科学専攻

指導教員 長瀬隆英

申請者 長谷川（田中）若恵

目次

要旨.....	4
序文.....	5
目的.....	9
方法.....	10
1.研究デザイン.....	10
2. DPC データベース.....	10
3. 対象症例.....	12
4. 調査項目.....	12
4-1 患者背景因子と入院時の状況.....	12
4-2 薬物治療.....	12
4-3 入院時併存疾患.....	13
4-4 重症度評価.....	16
5. 統計解析.....	16
6. アウトカム.....	17
結果.....	18

1. 患者背景因子と入院時の状況.....	18
2. 在院死亡と関連因子.....	24
3. 多変量ロジスティック回帰分析による在院死亡の危険因子の検討.....	29
4. 主病名又は入院の契機となった病名にEGPAの入力がある患者の解析....	32
4-1 在院死亡と関連因子.....	32
4-2 多変量ロジスティック回帰分析による在院死亡危険因子の検討.....	37
考察	40
結論	48
謝辞	49
引用文献	50

要旨

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症は全身性血管炎であり時に死に至るが、稀な疾患であるため短期予後を予測する危険因子の報告は限られている。本研究は入院を要した患者を対象として、本邦の入院診療の DPC データベースを用いて、在院死亡の検討とそれに関連する危険因子の解析を行った。

対象患者 2,195 名中、在院死亡患者は 97 名であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、年齢 65 歳以上、入院時に意識混濁を認めた例、予定外入院、入院時の肺疾患、心臓および脳血管疾患、腎疾患、敗血症、悪性疾患の併存例では在院死亡率が有意に高かった。一方で、女性、入院時の末梢神経障害の併存例では在院死亡率が有意に低かった。

序文

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（英文名 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis、以下 EGPA）は 1951 年に Jacob Churg と Lotte Strauss により提唱された稀な疾患で、重症気管支喘息に引き続いて起こる原因不明の全身性血管炎である(1, 2)。末梢血中の好酸球増多、全身のあらゆる臓器における小血管周囲の好酸球浸潤および壊死性肉芽腫性血管炎が特徴的とされ、肺浸潤、アレルギー性鼻炎や末梢神経障害を引き起こすだけではなく中枢神経系、消化管、心臓血管、皮膚、腎臓の病変も見られる(3-5)。従来日本では臨床診断例を Churg-Strauss 症候群、組織学的所見が得られた例をアレルギー性肉芽腫性血管炎と定義していたが(6, 7)、2012 年の Chapel Hill 会議において国際的な名称が EGPA と改められたことを受けて同様の名称に変更された(2)。

血中に抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody、以下 ANCA）が検出されることがあり、原発性血管炎の中で中小型血管の炎症を引き起こす疾患群を ANCA 関連血管炎（ANCA associated vasculitis、以下 AAV）といい、EGPA は多発血管炎性肉芽腫症（英文名 granulomatosis with polyangiitis、以下 GPA）、顕微鏡的多発血管炎（英文名 microscopic polyangiitis、以下 MPA）とともに AAV に分類されている(8, 9)。AAV の中でも EGPA は稀少で、諸説はある

が海外での有病率は100万人あたり年間2.4-14名(3, 10, 11)、日本では100万人あたり年間17.8名との報告がある(12)。

EGPAの予後は比較的良好とされるが、治療がなされない場合には3ヶ月で50%の致死率との報告もあり、診断後の治療は臓器障害の有無や臨床症状に基づいた重症度分類に基づいて選択される(9, 11, 13-17)。AAV患者の長期予後を予測し、治療方針を検討する因子としては1996年にフランスの血管炎研究グループにより提唱されたfive-factor score (以下、FFS) (18)が知られる。FFSは52名のMPA患者を含む260名の結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa、以下PAN) 患者に82名のEGPA患者を加えた、計342例を検討して提唱され、1g/day以上の蛋白尿、重症消化管障害 (消化管出血出血、穿孔、梗塞、膵炎)、腎機能障害 (血清クレアチニン \geq 1.58mg/dl)、中枢神経障害、心筋症の5項目をそれぞれ1点として合計0点では5年死亡率が11.9%、1点では25.9%、2点以上では46.0%とされた(18)。

2009年にはEGPA患者230名、MPA患者218名、PAN患者349名に加えて GPA患者311名のデータも追加した計1108名のデータを解析した改訂FFSが提唱された(19)。改訂FFSでは、診断時に65歳以上であること、腎機能障害 (血清クレアチニン \geq 1.70mg/dl)、心臓障害(症状の有無のみで定義)、重症消化管障害 (消化管出血、穿孔、膵炎) を有すること、耳・鼻・喉頭障害をいずれも有さないことが5

年死亡率と関連するとの結果であった(19)。改訂FFSにおいてEGPA患者単独の解析では死亡率は13.9%であり、年齢65歳以上であること、心臓障害を有すること、耳・鼻・喉頭障害をいずれも有さないことの3項目のみが5年死亡率との関連を示した(19)。

EGPA患者の予後に関する先行研究は疾患が希少であることから十分な症例数を確保することが難しく、その報告は限られている(3, 14, 20-23)。また、EGPA患者の中でも入院を要する例は死亡の高リスクと考えられるがこれらの患者における短期予後を予測する因子の報告はさらに限られており、検討するには大規模データが必要と考えられた。

DPC (Diagnosis Procedure Combination) は日本で独自に開発された患者分類システムである。2003年に全国82の特定機能病院に導入されて以降、主として急性期病院を中心に導入が拡大している(24)。厚生労働科学研究DPCデータ調査研究班(伏見班)が収集するDPCデータベース(以下、DPCデータベース)は巨大な入院患者データベースであり、稀少な疾患の記述分析を可能にする大規模なサンプルサイズを有している(25, 26)。DPCデータベースの参加施設は2010年以降1000施設を上回り、年間退院症例は700万件を超え日本の急性期病院入院患者の全数のうち約50%を占めている(25, 26)。

そこで本研究では、DPC データベースを用いて入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴および在院死亡を調査し、在院死亡と関連する入院時の患者の状態および併存疾患に関する検証を行った。

目的

DPC データベースを用いて、入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴を明らかにする。また、在院死亡の検討とそれに関連する入院時の危険因子を明らかにする。

方法

1. 研究デザイン

後ろ向き縦断研究。

2. DPC データベース

DPC とは診断群分類システムの呼称であり、急性期入院医療を対象とした診療報酬の包括支払制度ともリンクされている。表 1 に示すように、DPC データには詳細な退院時の患者要約データが含まれ、病院の種別の他にも入退院年月日、入院経路などの入退院情報や入院時の年齢、性別、身長、体重、Japan Coma Scale(27)を用いて評価した入退院時の意識状態、在院死亡を含めた退院時の状態、入院中に使用した薬剤などの治療に関する診療情報が含まれている(24, 25)。また、主病名、入院の契機となった病名、入院時併存症及び入院後の発症疾患などの診断情報が国際疾病分類第 10 版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision 、以下 ICD-10) (28, 29)および日本語病名を用いて主治医により入力される。

表 1.DPC データに含まれる患者基本情報

1. 患者属性など
施設コード、データ識別番号、生年月日、性別、患者住所地域の郵便番号
2. 入退院情報
入院年月日、入院経路、他院よりの紹介の有無、自院の外来からの入院、予定・救急医療入院、救急車による搬送の有無、入院前の在宅医療の有無、退院年月日、退院先、退院時転機、24 時間以内の死亡の有無、退院後の在宅医療の有無
3. 診療科、診療目的
診療科コード、転科の有無、入院中の主な診療目的、治験実施の有無
4. 前回退院、再入院、再転棟
前回退院年月日、再入院種別、再転棟種別
5. 患者プロフィール
身長、体重、喫煙指数、入院時・退院時褥瘡の有無
6. 妊娠情報、出生児情報
現在の妊娠の有無、出生時体重、出生時妊娠週数
7. 高齢者情報
認知症高齢者の日常生活自立度判定基準
8. 診断情報
主傷病、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も投入した傷病名、入院時併存症名、入院後発症疾患名
9. 手術情報
手術日、手術回数、手術側数、麻酔、手術名
10. 詳細な診療情報
持参薬使用の有無、入院時・退院時の ADL スコア、がんの初発・再発、UICC 病期分類、癌取り扱い規約に基づくがんの Stage 分類、化学療法の有無、入院時・退院時意識障害がある場合の Japan Coma Scale、Hugh Jones 分類、肺炎の重症度分類、心疾患患者の NYHA 心機能分類、狭心症・慢性虚血性心疾患における入院時の重症度 CSS 分類、急性心筋梗塞における入院時の重症度 Killip 分類、肝硬変の Child-Pugh 分類、急性膵炎の重症度分類など

文献 24、25 より引用

3. 対象症例

2010年7月1日から2013年3月31日の期間に参加施設を退院した患者の中で、主病名・入院の契機となった病名・入院時併存症のいずれかにEGPA (ICD10コードM301) の入力がある者。また、主病名・入院の契機となった病名のいずれかにEGPAの入力がある者。

4. 調査項目

4-1 患者背景因子と入院時の状況

年齢、性別、Body Mass Index (以下、BMI)、入院時意識状態、入院形式、病院種別を調べた。年齢は64歳以下と65歳以上の2グループに分類した。BMIは①18.5kg/m²未満、②18.5-22.9kg/m²、③23.0-24.9kg/m²、④25.0kg/m²以上の4グループに分類した。意識状態はJapan Coma Scale(27)により評価された項目をもとに意識清明と意識混濁の2グループに分類した。入院形式は救急搬送の有無は問わず、予定入院と予定外入院の2グループに分類した。病院種別は大学病院と非大学病院の2グループに分類した。

4-2 薬物治療

入院 2 日以内の急性期における以下の免疫調整療法の有無を調査した。

- ① 免疫グロブリン静注療法
- ② 免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン、タクロリムス、メトトレキサート、シクロフォスファミド）投与
- ③ ステロイドパルス療法（1 回 500mg/日以上のメチルプレドニゾロンを投与）

また、入院時に末梢神経障害を認めた患者においては、入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法の有無とステロイドパルス療法の有無を調査した。

4-3 入院時併存疾患

入院時の併存疾患の有無を ICD10 コードおよび日本語病名を用いて抽出した。

表 2 に疾患名と ICD10 コードの対応を示す。なお、解析を行うにあたり肺炎、間質性肺炎および肺胞出血を統合して「肺疾患」、心疾患と脳血管疾患を統合して「心臓および脳血管疾患」とした。

表 2.入院時併存疾患と対応する ICD10 コード

入院時疾患名	ICD10 コード
肺炎	
細菌性肺炎	J13-15・J170
非定型肺炎	A481・J157・J160
誤嚥性肺炎	J69
ニューモシスチス肺炎	B59
好酸球性肺炎	J82
間質性肺炎	J841・J848-9
肺胞出血	R048
心疾患	
心不全	I50
心筋梗塞	I21-23
狭心症	I20
心膜炎	B332・I30-32
心筋炎	B332・I40-41・I514
弁膜症	I36-39
不整脈	I44-49
心筋症	I42-43
脳血管疾患	
脳梗塞	I63・I693
脳出血	I60-62・I690-692
一過性脳虚血発作	G45
末梢神経障害	G629・G64
消化器疾患	
肝疾患	K70-77
消化管出血	K226・K250・K252・K254・K256・K260・K262・ K264・K266・K270・K272・K274・K276・K280・ K282・K286・K920・K922
消化管穿孔	K223・K251・K252・K255・K256・K261・K262・ K265・K266・K271・K272・K275・K276・K281・

	K282 · K285 · K286 · K570 · K572 · K574 · K578 · K631
腸閉塞	K56
急性膀胱炎	K85
腎疾患	
糸球体疾患	N00-08
腎尿細管間質性疾患	N10-16
腎不全	N17-19
敗血症	A021 · A207 · A227 · A267 · A327 · A40 · A41 · A427 · B377
悪性疾患	C00-97
耳鼻咽喉科疾患	H60-95 · J00-06 · J30-39

4-4 重症度評価

調査期間内に退院し、主病名・入院の契機となった病名・入院時併存症のいずれかに EGPA の入力がある患者に対して、改訂 FFS の項目（診断時に 65 歳以上であること、腎機能障害、心臓障害、重症消化管障害を有すること、耳・鼻・喉頭障害をいずれも有さないこと）に基づいて以下のようなスコアリングを実施した。また、そのスコアから在院死亡を予測可能かどうか検証した。

- | | |
|---------------|------|
| ①年齢 65 歳以上 | +1 点 |
| ②腎疾患を有する | +1 点 |
| ③心疾患を有する | +1 点 |
| ④消化器疾患を有する | +1 点 |
| ⑤耳鼻咽喉科疾患を有さない | +1 点 |

得点を合計し 0 点を軽症、1 点を中等症、2 点以上を重症として 3 グループに分類した。

5. 統計解析

各評価項目のグループ間で在院死亡率や治療施行率などの比率を比較する際にはカイ二乗検定を行い、その際に期待度数 5 未満のセルが全セルに対して 20%

以上存在する場合はフィッシャー正確確率検定を行った。各評価項目のグループ間で中央値を比較する際には Kruskal-Wallis 検定を用いた。各評価項目と在院死亡との関連性の評価には多変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析において有意差が見られた変数の多重共線性を評価し、Variance Inflation Factor が 2 未満の変数を多変量ロジスティック回帰分析に投入した。なお、多変量ロジスティック回帰分析を行うにあたり、入院形式のデータが欠損していた患者 2 名は除外した。P 値が 0.05 未満である場合は統計学的に有意であると判断した。これらの全ての解析は SPSS ver.22.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA) を用いて行った。

6. アウトカム

アウトカムはすべての死因の在院死亡とした。

結果

1. 患者背景因子と入院時の状況

2010年7月から2013年3月までの計33ヶ月の調査期間中にDPCデータベースの参加施設を退院した総患者数はおよそ1,900万人であった。このうち、主病名・入院の契機となった病名・入院時併存症のいずれかにEGPAと入力されていた対象患者の実数は2,195名であった。なお、調査期間内に複数回の入院歴のある患者は最終入院時のデータを用いた。

表3に入院を要したEGPA患者の患者背景を示す。対象患者2,195名の平均年齢は61.9歳（標準偏差15.6）で約半数にあたる1,120名(51%)は64歳以下、924名(42.1%)が男性であった。対象患者のBMIの平均値は21.4kg/m²(標準偏差4.0)であった。意識混濁が見られた患者は96名（4.4%）、予定外入院の患者は914名(41.6%)であった。在院日数の中央値は23日（四分位範囲9-49日）、大学病院に入院した患者は906名(41.3%)であった。

入院2日以内になされた免疫調整療法は、免疫グロブリン静注療法が194名(8.8%)、免疫抑制薬投与が112名(5.1%)、ステロイドパルス療法が226名(10.3%)であった。

入院時の併存疾患は肺疾患が281名(12.8%)、心臓脳血管疾患が375名(17.1%)、

末梢神経障害が 430 名(19.6%)、消化器疾患が 112 名(5.1%)、腎疾患が 159 名(7.2%)、敗血症が 30 名(1.4%)、悪性疾患が 127 名(5.8%)であった。

表 3.入院を要した EGPA 患者の患者背景

	合計(%) N=2195
年齢 (歳)	
平均 (標準偏差)	61.9 (15.6)
≤64	1120 (51.0)
≥65	1075 (49.0)
性別	
男性	924 (42.1)
女性	1271 (57.9)
BMI (kg/m ²)	
平均 (標準偏差)	21.4 (4.0)
<18.5	448 (20.4)
18.5–22.9	961 (43.8)
23.0–24.9	285 (13.0)
≥25.0	318 (14.5)
データ欠損	183 (8.3)
意識状態	
意識清明	2099 (95.6)
意識混濁	96 (4.4)
入院形式	
予定入院	1279 (58.3)
予定外入院	914 (41.6)

データ欠損	2 (0.1)
病院種別	
大学病院	906 (41.3)
非大学病院	1289 (58.7)
<hr/>	
入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法	194 (8.8)
入院 2 日以内の免疫抑制薬投与	112 (5.1)
入院 2 日以内のステロイドパルス療法	226 (10.3)
<hr/>	
肺疾患	281 (12.8)
肺炎	211 (9.6)
間質性肺炎	66 (3.0)
肺胞出血	17 (0.8)
心臓および脳血管疾患	375 (17.1)
心疾患	285 (13.0)
脳血管疾患	110 (5.0)
末梢神経障害	430 (19.6)
消化器疾患	112 (5.1)
腎疾患	159 (7.2)
敗血症	30 (1.4)
悪性疾患	127 (5.8)
<hr/>	

略語: EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; BMI = body mass index

表 4 に入院時に悪性疾患を有した患者 127 名の部位別内訳を示す。多い方から大腸・直腸癌が 21 名 (16.5%)、肺癌が 18 名 (14.2%)、白血病が 10 名 (7.9%)、前立腺癌が 10 名 (7.9%)、胃癌が 9 名 (7.1%)、悪性リンパ腫が 9 名 (7.1%)、肝細胞癌が 8 名 (6.3%)、乳癌が 6 名 (4.7%)、胆嚢胆管癌が 5 名 (4.0%)、膀胱癌が 4 名 (3.1%)、その他の部位が 27 名 (21.3%) であった。

表 4. 入院時に悪性疾患を併存した 127 名の部位別内訳

部位	患者数 (%) N=127
大腸・直腸癌	21 (16.5)
肺癌	18 (14.2)
白血病	10 (7.9)
前立腺癌	10 (7.9)
胃癌	9 (7.1)
悪性リンパ腫	9 (7.1)
肝細胞癌	8 (6.3)
乳癌	6 (4.7)
胆嚢胆管癌	5 (4.0)
膀胱癌	4 (3.1)
その他	27 (21.3)

2. 在院死亡と関連因子

2,195 名の対象患者のうち 97 名(4.4%)は在院中に死亡していた。なお、死因に関するデータは DPC データには含まれておらず不明であった。

前述の「①年齢 65 歳以上、②腎疾患を有する、③心疾患を有する、④消化器疾患を有する、⑤耳鼻咽喉科疾患を有さない」の 5 項目を評価して得点を合計した後に、軽症 (0 点)、中等症 (1 点)、重症 (2 点以上) それぞれの在院死亡率を調査した。軽症 77 名 (3.5%) 中の在院死亡患者は 0 名 (0%)、中等症 884 名 (40.3%) 中の在院死亡患者は 11 名 (1.2%)、重症 1,234 名 (56.2%) 中の在院死亡患者は 86 名 (7.0%) であり重症度によって有意に差が見られた (p 値 <0.001)。在院死亡患者の入院期間の中央値は 37 日 (四分位範囲 15-60 日) であり、非在院死亡患者の入院期間の中央値の 22 日 (四分位範囲 9-48 日) と比較して有意に長かった (p 値=0.008)。

表 5 に入院時患者背景 (年齢、性別、BMI、意識状態)、入院時状況 (入院形式、病院種別)、入院 2 日以内の免疫調整治療の有無、入院時併存疾患の有無の各評価項目と在院死亡との関連を示す。入院を要した EGPA 患者 2,195 名において年齢が 65 歳以上であること (p 値 <0.001)、男性 (p 値=0.001)、入院時の意識混濁があること (p 値 <0.001)、予定外入院であること (p 値 <0.001)、入

院時の肺疾患 (p 値<0.001)、心臓および脳血管疾患 (p 値<0.001)、腎疾患 (p 値=0.001)、敗血症 (p 値<0.001)、悪性疾患 (p 値=0.001) を併存すること、末梢神経障害 (p 値<0.001) を併存しない事と在院死亡との関連が見られた。一方で、BMI、病院種別、入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法、入院 2 日以内の免疫抑制薬投与、入院 2 日以内のステロイドパルス療法の有無、および入院時の消化器疾患の併存と在院死亡との関連は見られなかった。

入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法は、末梢神経障害を有する患者の 16.0%、有さない患者の 7.1%に施行されており、末梢神経障害を有する患者において有意に多く見られた (p 値<0.001)。同様に入院 2 日以内のステロイドパルス療法も末梢神経障害を有する患者の 16.5%、有さない患者の 8.8%施行されており、末梢神経障害を有する患者において有意に多く見られた (p 値<0.001)。

なお、入院時に耳鼻咽喉科疾患を併存した 130 名の患者は、在院死亡した者が一人も認められなかったために今回の単変量解析および多変量解析の項目からは除外した。

表 5. 入院を要した EGPA 患者と在院死亡

	合計(%) N=2195	在院死亡		P 値
		なし (%) N=2098	あり (%) N=97	
年齢 (歳)				<0.001
≤64	1120 (51.0)	1100 (98.2)	20 (1.8)	
≥65	1075 (49.0)	998 (92.8)	77 (7.2)	
性別				0.001
男性	924 (42.1)	868 (93.9)	56 (6.1)	
女性	1271 (57.9)	1230 (96.8)	41 (3.2)	
BMI (kg/m ²)				0.107
<18.5	448 (20.4)	427 (95.3)	21 (4.7)	
18.5–22.9	961 (43.8)	925 (96.3)	36 (3.7)	
23.0–24.9	285 (13.0)	272 (95.4)	13 (4.6)	
≥25.0	318 (14.5)	306 (96.2)	12 (3.8)	
データ欠損	183 (8.3)	168 (91.8)	15 (8.2)	
意識状態				<0.001
意識清明	2099 (95.6)	2025 (96.5)	74 (3.5)	
意識混濁	96 (4.4)	73 (76.0)	23 (24.0)	
入院形式				<0.001
予定入院	1279 (58.3)	1252 (97.9)	27 (2.1)	
予定外入院	914 (41.6)	845 (92.5)	69 (7.5)	
データ欠損	2 (0.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	

病院種別				0.057
大学病院	906 (41.3)	875 (96.6)	31 (3.4)	
非大学病院	1289 (58.7)	1223 (94.9)	66 (5.1)	
<hr/>				
入院2日以内の 免疫グロブリン静注療法				0.094
なし	2001 (91.2)	1908 (95.4)	93 (4.6)	
あり	194 (8.8)	190 (97.9)	4 (2.1)	
入院2日以内の 免疫抑制薬投与				1.000
なし	2083 (94.9)	1991 (95.6)	92 (4.4)	
あり	112 (5.1)	107 (95.5)	5 (4.5)	
入院2日以内の ステロイドパルス療法				0.729
なし	1969 (89.7)	1883 (95.6)	86 (4.4)	
あり	226 (10.3)	215 (95.1)	11 (4.9)	
肺疾患				<0.001
なし	1914 (87.2)	1850 (96.7)	64 (3.3)	
あり	281 (12.8)	248 (88.3)	33 (11.7)	
肺炎	211 (9.6)	192 (91.0)	19 (9.0)	
間質性肺炎	66 (3.0)	52 (78.8)	14 (21.2)	
肺胞出血	17 (0.8)	13 (76.5)	4 (23.5)	
心臓および脳血管疾患				<0.001
なし	1820 (82.9)	1755 (96.4)	65 (3.6)	
あり	375 (17.1)	343 (91.5)	32 (8.5)	

心疾患	285 (13.0)	258 (90.5)	27 (9.5)	
脳血管疾患	110 (5.0)	101 (91.8)	9 (8.2)	
末梢神経障害				<0.001
なし	1765 (80.4)	1672 (94.7)	93 (5.3)	
あり	430 (19.6)	426 (99.1)	4 (0.9)	
消化器疾患				0.633
なし	2083 (94.9)	1992 (95.6)	91 (4.4)	
あり	112 (5.1)	106 (94.6)	6 (5.4)	
腎疾患				0.001
なし	2036 (92.8)	1954 (96.0)	82 (4.0)	
あり	159 (7.2)	144 (90.6)	15 (9.4)	
敗血症				<0.001
なし	2165 (98.6)	2076 (95.9)	89 (4.1)	
あり	30 (1.4)	22 (73.3)	8 (26.7)	
悪性疾患				0.001
なし	2068 (94.2)	1984 (95.9)	84 (4.1)	
あり	127 (5.8)	114 (89.8)	13 (10.2)	

略語: EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; BMI = body mass index.

3. 多変量ロジスティック回帰分析による在院死亡の危険因子の検討

単変量解析において有意差が見られた変数のVariance Inflation Factorは年齢1.076、性別1.021、意識状態1.066、入院形式1.071、入院時の肺疾患1.051、心臓および脳血管疾患1.058、末梢神経障害1.045、腎疾患1.017、敗血症1.032、悪性疾患1.014と全てが2未満であったため、これらの変数を投入して多変量ロジスティック回帰分析を行った。表6に在院死亡の危険因子を解析した多変量ロジスティック回帰分析の結果を示す。年齢65歳以上（オッズ比2.39、95%信頼区間1.41-4.05）、入院時の意識混濁（オッズ比3.94、95%信頼区間2.20-7.07）、予定外入院（オッズ比2.27、95%信頼区間1.39-3.70）、入院時の肺疾患の併存（オッズ比2.60、95%信頼区間1.60-4.21）、心臓および脳血管疾患の併存（オッズ比1.67、95%信頼区間1.03-2.70）、腎疾患の併存（オッズ比2.24、95%信頼区間1.21-4.17）、敗血症の併存（オッズ比3.33、95%信頼区間1.30-8.56）、悪性疾患の併存（オッズ比2.59、95%信頼区間1.33-5.02）では在院死亡が有意に高率であった。また、女性（オッズ比0.61、95%信頼区間0.39-0.95）、入院時の末梢神経障害の併存（オッズ比0.32、95%信頼区間0.12-0.90）は在院死亡が有意に低率であった。

表 6. 多変量ロジスティック回帰分析による EGPA 患者の在院死亡危険因子の検討

		患者数 N	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢 (歳)	≤64	1120	reference		
	≥65	1075	2.39	1.41–4.05	0.001
性別	男性	924	reference		
	女性	1271	0.61	0.39–0.95	0.028
意識状態	意識清明	2099	reference		
	意識混濁	96	3.94	2.20–7.07	<0.001
入院形式	予定入院	1279	reference		
	予定外入院	914	2.27	1.39–3.70	0.001
肺疾患	なし	1914	reference		
	あり	281	2.60	1.60–4.21	<0.001
心臓および脳血管疾患	なし	1820	reference		
	あり	375	1.67	1.03–2.70	0.036
末梢神経障害	なし	1765	reference		
	あり	430	0.32	0.12–0.90	0.031
腎疾患	なし	2036	reference		
	あり	159	2.24	1.21–4.17	0.011
敗血症	なし	2165	reference		
	あり	30	3.33	1.30–8.56	0.012
悪性疾患	なし	2068	reference		
	あり	127	2.59	1.33–5.02	0.005

略語: EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

4. 主病名又は入院の契機となった病名に EGPA の入力がある患者の解析

4-1 在院死亡と関連因子

「主病名・入院契機となった病名・入院時併存症のいずれかに EGPA の入力がある患者」と「主病名・入院の契機となった病名のいずれかに EGPA の入力がある患者」では患者層が異なる可能性があるため、「主病名・入院の契機となった病名のいずれかに EGPA の入力がある患者」のみを抽出して在院死亡と関連する因子に関する分析を追加した。対象患者は 1,351 名、死亡は 37 名(2.7%)であった。以下、「主病名・入院の契機となった病名・入院時併症のいずれかに EGPA の入力がある患者」の解析を「2,195 名の解析」、「主病名・入院の契機となった病名のいずれかに EGPA の入力がある患者」の解析を「1,351 名の解析」と記載する。

表 7 に入院時患者背景（年齢、性別、BMI、意識状態）、入院時状況（入院形式、病院種別）、入院 2 日以内の免疫調整治療の有無、入院時併存疾患の有無の各評価項目と在院死亡との関連を示す。「2,195 名の解析」の結果と同様に年齢が 65 歳以上であること（ p 値 <0.001 ）、入院時の意識混濁があること（ p 値 $=0.001$ ）、予定外入院であること（ p 値 <0.001 ）、入院時の肺疾患（ p 値 $=0.001$ ）、心臓および脳血管疾患（ p 値 <0.001 ）、腎疾患（ p 値 $=0.004$ ）を併存すること、

末梢神経障害（ p 値=0.011）を併存しない事と在院死亡との関連が見られた。また、BMI、病院種別、入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法・免疫抑制薬投与・ステロイドパルス療法の有無、および入院時の消化器疾患の併存と在院死亡との関連が見られなかったことも同様であった。一方で「1,351 名の解析」では男性、入院時に敗血症、悪性疾患を併存した群において高い死亡率が見られたことは同様であったものの、「2,195 名の解析」とは異なり有意差を認めなかった。

表 7. 主病名または入院契機病名に EGPA の入力がある患者の在院死亡

	合計(%) N=1351	在院死亡		P 値
		なし (%) N=1314	あり (%) N=37	
年齢 (歳)				<0.001
≤64	766 (56.7)	758 (99.0)	8 (1.0)	
≥65	585 (43.3)	556 (95.0)	29 (5.0)	
性別				0.078
男性	541 (40.0)	521 (96.3)	20 (3.7)	
女性	810 (60.0)	793 (97.9)	17 (2.1)	
BMI (kg/m ²)				0.272
<18.5	286 (21.2)	278 (97.2)	8 (2.8)	
18.5–22.9	613 (45.4)	597 (97.4)	16 (2.6)	
23.0–24.9	179 (13.2)	176 (98.3)	3 (1.7)	
≥25.0	175 (13.0)	171 (97.7)	4 (2.3)	
データ欠損	98 (7.3)	92 (93.9)	6 (6.1)	
意識状態				0.001
意識清明	1320 (97.7)	1288 (97.6)	32 (2.4)	
意識混濁	31 (2.3)	26 (83.9)	5 (16.1)	
入院形式				<0.001
予定入院	875 (64.8)	864 (98.7)	11 (1.3)	
予定外入院	476 (35.2)	450 (94.5)	26 (5.5)	
病院種別				0.399
大学病院	603(44.6)	589 (97.7)	14 (2.3)	

非大学病院	748 (55.4)	725 (96.9)	23 (3.1)	
入院2日以内の 免疫グロブリン静注療法				0.217
なし	1178 (87.2)	1143 (97.0)	35 (3.0)	
あり	173 (12.8)	171 (98.8)	2 (1.2)	
入院2日以内の 免疫抑制薬投与				1.000
なし	1266 (93.7)	1231 (97.2)	35 (2.8)	
あり	85 (6.3)	83 (97.6)	2 (2.4)	
入院2日以内の ステロイドパルス療法				0.912
なし	1160 (85.9)	1128 (97.2)	32 (2.8)	
あり	191 (14.1)	186 (97.4)	5 (2.6)	
肺疾患				0.001
なし	1225 (90.7)	1198 (97.8)	27 (2.2)	
あり	126 (9.3)	116 (92.1)	10 (7.9)	
心臓および脳血管疾患				<0.001
なし	1159 (85.8)	1138 (98.2)	21 (1.8)	
あり	192 (14.2)	176 (91.7)	16 (8.3)	
末梢神経障害				0.011
なし	998 (73.9)	964 (96.6)	34 (3.4)	
あり	353 (26.1)	350 (99.2)	3 (0.8)	
消化器疾患				0.217
なし	1292 (95.6)	1258 (97.4)	34 (2.6)	

あり	59 (4.4)	56 (94.9)	3 (5.1)	
腎疾患				0.004
なし	1247 (94.3)	1244 (97.6)	30 (2.4)	
あり	77 (5.7)	70 (90.9)	7 (9.1)	
敗血症				0.054
なし	1349 (99.9)	1313 (97.3)	36 (2.7)	
あり	2 (0.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	
悪性疾患				0.341
なし	1307(96.7)	1272 (97.3)	35 (2.7)	
あり	44 (3.3)	42 (95.5)	2 (4.5)	

略語: EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

4-2 多変量ロジスティック回帰分析による在院死亡危険因子の検討

「2,195名の解析」と同様の変数を投入して「1,351名の解析」における在院死亡の危険因子を分析した多変量ロジスティック回帰分析の結果を表8に示す。

年齢65歳以上（オッズ比2.97、95%信頼区間1.31–6.71）、入院時の意識混濁（オッズ比5.61、95%信頼区間1.69–18.57）、予定外入院（オッズ比2.95、95%信頼区間1.39–6.26）、入院時の肺疾患の併存（オッズ比2.54、95%信頼区間1.16–5.55）、心臓および脳血管疾患の併存（オッズ比2.95、95%信頼区間1.50–5.78）、腎疾患の併存（オッズ比3.43、95%信頼区間1.37–8.58）では在院死亡が有意に高率であった。「2,195名の解析」では入院時の敗血症の併存は高いオッズ比を、女性であること、入院時の末梢神経障害の併存は低いオッズ比を示し、「1,351名の解析」でも有意ではないものの同様の傾向を示した。一方で入院時の悪性疾患の併存は「2,195名の解析」では高いオッズ比を示したが「1,351名の解析」では有意ではないものの低いオッズ比を示し結果の相違が見られた。

表 8. 多変量ロジスティック回帰分析による主病名または入院契機病名に EGPA の入力がある患者の在院死亡危険因子の検討

		患者数 N	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
年齢 (歳)	≤64	766	reference		
	≥65	585	2.97	1.31–6.71	0.009
性別	男性	541	reference		
	女性	810	0.67	0.32–1.38	0.666
意識状態	意識清明	1320	reference		
	意識混濁	31	5.61	1.69–18.57	0.005
入院形式	予定入院	875	reference		
	予定外入院	476	2.95	1.39–6.26	0.005
肺疾患	なし	1225	reference		
	あり	126	2.54	1.16–5.55	0.020
心臓および脳血管疾患	なし	1159	reference		
	あり	192	2.95	1.50–5.78	0.002
末梢神経障害	なし	998	reference		
	あり	353	0.46	0.14–1.52	0.203
腎疾患	なし	1247	reference		
	あり	77	3.43	1.37–8.58	0.008
敗血症	なし	1349	reference		
	あり	2	3.75	0.32–43.72	0.297
悪性疾患	なし	1307	reference		
	あり	44	0.97	0.19–5.04	0.968

略語: EGPA = eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

考察

本研究では DPC データベースを用いて、入院を要した EGPA 患者の臨床的特徴、治療、併存疾患を調査した。また、在院死亡の検討とそれに関連する危険因子の解析を行った。過去の文献では EGPA 患者の 5 年生存率は 90–97% で比較的良好であるとの報告があるが(30, 31)、入院を要した患者の短期予後を検討した報告は乏しかった。

本研究では対象患者の入院時の平均年齢が 61.9 歳（標準偏差 15.6）であり、診断時の平均年齢が 40–50 歳であるとする過去の報告(4, 11, 12, 14, 18, 20, 22, 30–32)より高齢であった。男女比は 1:1.4 であり、EGPA 患者に女性が多いという結果は 2008 年に日本で行われた大規模疫学調査の結果（男女比 1:2）と同様であった(12)。一方で諸外国における EGPA 患者の疫学調査では男女の差がないとの報告が多くみられる(4, 5, 14, 32, 33)。日本の一般人口における男女比は 1:1.05 と米国や英国などの諸外国と同程度であるため(34)、本研究で見られた諸外国との EGPA 患者の男女比の相違は人口構成の違いによるものとは考えにくく、人種的な要因によるものかもしれない。

「主病名・入院の契機となった病名・入院時併存症のいずれかに EGPA の入
力がある患者」2,195 名と「主病名・入院の契機となった病名のいずれかに EGPA

の入力がある患者」1,351名では患者層が異なる可能性があるため、「主病名・入院の契機となった病名のいずれかにEGPAの入力がある患者」1,351名の在院死亡と関連する因子の分析を追加した。多変量ロジスティック回帰分析の結果は概ね一致したが、入院時に悪性疾患を併存することが「2,195名の解析」では高いオッズ比を示した一方で「1,351名の解析」では低いオッズ比を示した点が異なった。しかしこの結果の有意差は認めず、「1,351名の解析」では単変量解析においては、有意ではないものの入院時に悪性疾患を併存した群で高い死亡率を認めたことは「2,195名の解析」の結果と一致した。

本研究では対象患者に併存した悪性疾患の部位別内訳を調べた。DPCデータベースには診断年月日や入院前治療の情報が含まれていないため、これらの悪性疾患がEGPAに関連して発生したものか(35)、EGPAに対する治療に関連して発生したものか(36, 37)、あるいはいずれとも関連しないかは明らかではなかった。

FFS(18)や改訂FFS(19)をはじめとしたAAV患者の予後に関して述べた過去の文献では、蛋白尿、重症消化管障害（出血、穿孔、梗塞、膵炎のいずれかまたは全て）、腎機能障害、中枢神経障害、心筋症を併存すること、耳鼻咽喉科疾患を併存しないこと、および年齢が65歳以上であることが5年死亡率を高める

危険因子であると報告された(14, 23, 30, 31, 38)。これらは疾患診断時の並存疾患を評価して、長期予後を調査した研究であった。本研究は EGPA 患者の入院時の並存疾患を評価して短期予後を調査したものであるが、研究デザインの相違があるものの、腎疾患、心臓および脳血管疾患を並存すること、年齢 65 歳以上であることが過去の研究結果と同様に在院死亡率を高める危険因子であるとの結果を得た。また、改訂 FFS に準じた本研究独自の重症度スコアリングを施行したところ、入院時の重症度が高いほど高い在院死亡率を認めた。さらに本研究では、男性であること、入院時に意識混濁があること、予定外入院を要したこと、入院時に肺疾患、敗血症、悪性疾患を併存したことも在院死亡率を高める危険因子であるとの結果を新たに得た。一方で、蛋白尿に関しては DPC データに含まれていないために評価できなかった。また、耳鼻咽喉科疾患、重症消化器障害に関しては以下の通りであった。

前述のとおり改訂 FFS では、診断時に耳鼻咽喉科疾患を併存した EGPA 患者は非併存患者と比較して長期予後が良好であったとの結果が報告された(19)。本研究では 2,195 名中 130 名の患者に耳鼻咽喉科疾患の併存を認めた。しかし、これらの 130 名の患者の中で調査期間内に死亡した者は 1 名も認められなかった。この結果からは入院を要した EGPA 患者においても、入院時に耳鼻咽喉科疾患

を併存することが低い在院死亡率と関連することが示唆されたが、調査期間中に在院死亡患者を認めなかったことより今回の単変量解析および多変量解析の項目からは除外した。

消化器症状は EGPA 患者の 10-20%に見られる(30, 31, 39)。多くは腹痛、嘔気、嘔吐、下痢などの症状であり(30, 31, 39)、重症消化器疾患の併存は稀である(30)。重症消化器疾患は消化器症状を有する EGPA 患者の 20-50%程度にしか合併しないとの報告(39)や、FFS(18)および改訂 FFS(19)に定義されるような重症併存症は全 AAV 患者のわずか 1.8%にしか合併しないとの報告(31)がある。本研究では過去の報告(18, 19)とは異なり、重症消化器障害と在院死亡の関連が明らかではなかったが、EGPA 患者において重症消化器疾患は稀な併存症であるため十分な症例数が確保できなかったことが原因である可能性が考えられた。また、改訂 FFS においても AAV 患者全体の解析では重症消化器障害と在院死亡の関連が見られたが、EGPA 患者単独の解析では明らかではなかった点は本研究の結果と一致していたと言える(19)。

末梢神経障害は EGPA の併存症の中では頻度が高く、およそ 70%の患者に出現する(40)。末梢神経障害に伴う身体機能障害や生活の質の低下は深刻な問題ではあるが、末梢神経障害そのものは EGPA 患者の死亡とは直接関連せず、末梢

神経障害を有する EGPA 患者の死亡原因はびまん性肺胞出血、感染症、急性腎不全、消化管穿孔などであったとの報告がある(41, 42)。本研究では入院時に末梢神経障害を併存した患者は、併存しなかった患者と比較して在院死亡率が有意に低率であった。末梢神経障害を併存した患者には、併存しなかった患者と比較して入院 2 日以内の免疫グロブリン静注療法およびステロイドパルス療法がより多く施行されており、早期にこれらの治療介入がなされたことで在院死亡が低下した可能性が考えられた。また、AAV 患者の末梢神経障害に関して調査した過去の研究では、活動性の末梢神経障害を有する患者は有さない患者と比較して皮膚、粘膜、眼、耳鼻咽喉科疾患などの生命予後と関連しない併存症が多く見られた一方で呼吸器、腎臓、心臓血管、消化管などの生命予後と関連しうる併存症との関連は明らかではなかった(42)。本研究では末梢神経障害を有する患者と有さない患者の病型の違いにより予後に差があった可能性が考えられたが、これに関してはさらなる研究が必要と言える。また、過去の AAV に関する報告で病型の違いにより疾患の予後に差があったとされた例として、GPA 患者に併存する耳鼻咽喉科疾患がある(43)。この研究では GPA には肉芽腫性病変を主体として呼吸器病変を呈する群と血管炎性病変を主体として腎病変を呈する群があり、両者のメカニズムが異なるために肉芽腫病変である耳鼻咽喉科

疾患を有した患者の方が予後良好であったとされた (43)。

EGPA の寛解導入標準治療はステロイドの投与が基本である(44-46)。しかし、FFS が 2 以上の患者においてはステロイド単独治療と比較してシクロフォスファミド併用群の方が予後良好であったとの報告があり(20)、FFS が 1 以上の例、または FFS が 0 であってもステロイド単独治療の効果が認められない例ではシクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の併用やステロイドパルス療法が検討される(44-49)。また本邦においてはステロイド治療に抵抗性の末梢神経障害に対する免疫グロブリン静注療法が保険適応となっており、運動機能や神経障害性疼痛の改善効果が期待される(7)。そこで本研究では入院 2 日以内の早期に寛解導入目的でなされた免疫グロブリン静注療法、免疫抑制薬投与、ステロイドパルス療法と在院死亡の関連を調べた。その結果、これらの入院後早期治療介入と在院死亡との関連は見られなかった。ひとたび患者の疾患重症度評価に基づいて初回の寛解導入治療がなされると 90%以上の患者が寛解を得るが、初めの重症度に関わらず 25-40%の患者が再発する(23, 31, 50)。過去の文献では再発した患者の 90%が再寛解に至り、再発は全生存期間に影響しないとの報告がある(23)。本研究では早期治療介入が予後と関連しないとの結果であったが、これは寛解導入治療の予後が一般的には良好であることが理由と考えられた。

DPC のシステムは急性期病院における入院患者 1 日あたりの包括支払いシステムとリンクされており、標準化された電子請求システムシステムを構築すること、電子データの蓄積とデータを公開することにより医療の透明性を保つことを目的として特定機能病院から順次導入が進められた(24, 25)。DPC データベースに類似し、巨大な入院患者データを有するものとして、米国の Nationwide Inpatient Sample (NIS)データベースが知られる(51)。NIS データベースには全米から 20%抽出された 1,000 以上の病院からの年間 800 万の入院患者データが含まれており、米国内全ての病院母集団の代表制を確保した抽出方法は DPC データにはない長所と言える(25)。NIS データを用いて行われた米国での過去の研究には、入院を要した肺高血圧患者の疫学調査(52)などのデータの規模が大きい特長を生かした研究や、BMI と在院死亡・術後合併症・入院期間との関連の調査(53)などの母集団の代表制を生かした研究などがある。一方 DPC データには前述のような詳細な患者基本データが含まれており、これらの研究利用が可能な点が NIS データにはない長所と言える(25)。本研究では DPC データベースの巨大なサンプルサイズおよび詳細な患者データを生かして、稀少疾患である EGPA の臨床疫学研究を行い在院死亡と関連する因子を明らかにした。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、EGPA の診断方法が不明である点

が挙げられる。EGPA の診断には米国リウマチ学会の基準(54)、Lanham の基準(55)、厚生労働省の基準(6)、European Medicines Agency の基準(56)などが使用されるが、本研究は DPC データに基づく後ろ向き研究であり全ての患者の個人情報情報はカルテ情報などに関連づけられないためこれらの診断基準に従って診断されたかどうか不明であった。しかしながら、日本においては EGPA が疑われる患者は膠原病内科または呼吸器内科などの専門科に紹介される例が多く、一般的には専門家によって診断がなされる例がほとんどであるため妥当性は十分であると推察される。第二に DPC データには末梢血好酸球数や ANCA などの血液検査データや組織所見、胸部レントゲンのデータなどが含まれておらず、これらの因子と在院死亡との関連の検討が不十分であったことが挙げられる。

結論

年齢 65 歳以上、入院時に意識混濁を認めた例、予定外入院、入院時の肺疾患、心臓および脳血管疾患、腎疾患、敗血症、悪性疾患の併存例では在院死亡率が有意に高率であった。一方で、女性、入院時の末梢神経障害の併存例では在院死亡率が有意に低率であった。入院時の耳鼻咽喉科疾患の併存は在院死亡率が低い事と関連することが示唆された。入院時に評価可能な因子を用いて在院死亡率を予測した報告は過去になく、本研究の結果は EGPA 患者の重症度や治療を検討する上での有益な情報であると考えられる。

謝辞

本研究の遂行にあたりご支援とご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院医学系研究科 器官病態内科学講座 呼吸器内科学の長瀬隆英教授に厚く御礼申し上げます。

また本研究全般にわたり直接のご指導、ご鞭撻およびご協力を頂きました、東京大学呼吸器内科の山内康宏先生、東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学の康永秀生教授に深謝申し上げます。

また共同研究者である、公立学校共済組合関東中央病院 呼吸器内科の高見和孝先生、東京大学大学院医学系研究科ヘルスサービスリサーチ講座及び東京大学呼吸器内科の城大祐先生、東京大学呼吸器内科の春原光宏先生、東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学の松居宏樹先生、東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 伏見清秀教授にも感謝いたします。

終わりに臨み、本研究に数々の御助言、御協力を賜りました全ての皆様に厚く御礼申し上げます。

引用文献

1. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*;27:277-301; 1951.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*;65:1-11; 2013.
3. Noth I, Strek ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*;361:587-94; 2003.
4. Conron M, Beynon HL. Churg-Strauss syndrome. *Thorax*;55:870-7; 2000.
5. Katzenstein AL. Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A review. *Am J Clin Pathol*;114:767-72; 2000.
6. 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル (厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班編) ; 27-9; 2002 .
7. 佐藤健夫. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(Churg-Strauss 症候群). 日本

内科学会雑誌,104:2132-8; 2015.

8. Gomez-Puerta JA, Bosch X. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody pathogenesis in small-vessel vasculitis: an update. *Am J Pathol*;175:1790-8; 2009.
9. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*;66:605-17; 2007.
10. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*;43:414-9; 2000.
11. Abril A. Churg-strauss syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep*;13:489-95; 2011.
12. Sada KE, Amano K, Uehara R, Yamamura M, Arimura Y, Nakamura Y, Makino H; Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan. A nationwide survey on the epidemiology and clinical features of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) in Japan. *Mod Rheumatol*;24:640-4; 2014.

13. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*;36:527-43; 2010.
14. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine*;78:26-37; 1999.
15. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, Gross WL, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani RA; European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*;67:1004-10; 2008.
16. Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Guillevin L, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mooney J, Scott D; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*;46:1615-6; 2007.
17. 尾崎承一, 槇野博史, 松尾清一. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン;

40-46; 2011 [Available from: <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/ANCA/anca.pdf>].

18. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, Thibault N, Casassus P. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine*;75:17-28; 1996.
19. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*;90:19-27; 2011.
20. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B; French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*;44:666-75; 2001.
21. Luqmani RA, Flossmann O. Outcome in small-vessel systemic vasculitis. *J Rheumatol*;33:1224-7; 2006.
22. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and

the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*;143:632-8; 2005.

23. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, Pagnoux C, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun*;43:60-9; 2013.

24. 松田晋哉. 基礎から読み解く DPC 正しい実践と理解のために第2版; 21-25; 2007.

25. Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. [Application of the diagnosis procedure combination (DPC) data to clinical studies]. *J UOEH*;36:191-7; 2014.

26. 康永秀生. DPC データによる臨床疫学研究の成果と今後の課題. *医療と社会*;26:7-13; 2016.

27. Ohta T, Waga S, Handa W, Saito I, Takeuchi K. [New grading of level of disordered consciousness (author's transl)]. *No Shinkei Geka*;2:623-7; 1974.

28. Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. *World Health Stat Q*;41:32-6; 1988.

29. International Statistical Classification of Diseases and Related Health

Problems 10th Revision: World Health Organization; [Available from:

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.

30. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M,

Matthis C, Metzler C, Nölle B, Richardt G, Gross WL. A vasculitis centre based

management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and

polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann*

Rheum Dis;72:1011-7; 2013.

31. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF,

Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puéchal X, Aumaitre O, Le Guenno G, Le Quellec

A, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P,

Aouba A, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Eosinophilic

granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term

followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort.

Arthritis Rheum;65:270-81; 2013.

32. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation,

antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J*

Med;115:284-90; 2003.

33. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*;19:25-32; 2007.
34. Nations U. population and vital statistics report [Available from: http://unstats.un.org/unsd/demographic/products/vitstats/Sets/Series_A_2014.pdf.
35. Chemouny JM, Pagnoux C, Caudwell V, Karras A, Borie R, Guillevin L, Vrtovsnik F, Daugas E. ANCA-associated diseases and lung carcinomas: a five-case series. *Clin Nephrol*;81:132-7; 2014.
36. Silva F, Cisternas M, Specks U. TNF-alpha blocker therapy and solid malignancy risk in ANCA-associated vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*;14:501-8; 2012.
37. Stone JH, Holbrook JT, Marriott MA, Tibbs AK, Sejismundo LP, Min YI, Specks U, Merkel PA, Spiera R, Davis JC, St Clair EW, McCune WJ, Ytterberg SR, Allen NB, Hoffman GS; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*;54:1608-18; 2006.
38. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and

Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine*;84:323-30; 2005.

39. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine*;84:115-28; 2005.

40. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*;68:261-73; 2013.

41. Zhang W, Zhou G, Shi Q, Zhang X, Zeng XF, Zhang FC. Clinical analysis of nervous system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*;27:S65-9; 2009.

42. Suppiah R, Hadden RD, Batra R, Arden NK, Collins MP, Guillevin L, Jayne DR, Luqmani RA; European Vasculitis Study Group. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology*;50:2214-22; 2011.

43. Mahr A, Girard T, Agher R, Guillevin L.

Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology*;40:492-8; 2001.

44. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA*;298:655-69; 2007.

45. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le Guern V, André MH, Gayraud M, Jayne D, Blöckmans D, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*;57:686-93; 2007.

46. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D, Puéchal X, Letellier P, Delaval P, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*;58:586-94; 2008.

47. Hellmich B, Gross WL. Recent progress in the pharmacotherapy of Churg-Strauss syndrome. *Expert Opin Pharmacother*;5:25-35; 2004.

48. Szczeklik W, Jakiela B, Adamek D, Musial J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*;44:39-50; 2013.
49. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*;63:1649-54; 2004.
50. Li ZY, Chang DY, Zhao MH, Chen M. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a study of 439 cases in a single Chinese center. *Arthritis Rheumatol*;66:1920-6; 2014.
51. Healthcare Cost and Utilization Project. Facts and Figures: Statistics on Hospital-Based Care in the United States 2010; [Available from: https://www.hcup-us.ahrq.gov/db/nation/nis/NIS_Introduction_2010.jsp.
52. Anand V, Roy SS, Archer SL, Weir EK, Garg SK, Duval S, Thenappan T. Trends and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension-Related Hospitalizations in the United States: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database From 2001 Through 2012. *JAMA Cardiol*;1:1021-1029; 2016.
53. Akinyemiju T, Meng Q, Vin-Raviv N. Association between body mass index

and in-hospital outcomes: Analysis of the nationwide inpatient database.

Medicine;95:e4189; 2016.

54. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*;33:1094-100; 1990.

55. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*;63:65-81; 1984.

56. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, Mahr A, Segelmark M, Cohen-Tervaert JW, Scott D. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* ;66:222-7; 2007.