

### Ⅲ. 分担研究報告

# 【大型血管炎臨床分科会】

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
分担研究報告書

大型血管炎臨床分科会報告

研究分担者（分科会長）中岡 良和 国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長

研究分担者：

中岡 良和 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 部長  
石井 智徳 東北大学病院 臨床研究推進センター 特任教授  
内田 治仁 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 CKD・CVD 地域連携包括医療学 教授  
杉原 毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 非常勤講師  
新納 宏昭 九州大学大学院医学研究院 医学教育学 教授  
吉藤 元 京都大学大学院医学系研究科 内科学講座臨床免疫学 講師  
渡部 芳子 川崎医科大学医学部 生理学1教室 特任講師

研究協力者：

赤澤 宏 東京大学医学部附属病院 循環器内科 講師  
有田 陽 地域医療機能推進機構（JCHO）大阪病院 循環器内科 医長  
石崎 淳 愛媛大学 医学部（第一内科（血液・免疫・感染症内科学）） 講師  
伊藤 秀一 横浜市立大学医学部 小児科学 教授  
岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター 免疫アレルギーセンター 副センター長  
根田 直子 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科 助教  
清水 優樹 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教  
橋本 拓弥 埼玉医科大学総合医療センター 血管外科 准教授  
前嶋 康浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 循環制御内科学 准教授  
永渕 裕子 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師  
宮前 多佳子 東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科 准教授  
重松 邦広 国際医療福祉大学医学部 三田病院血管外科 教授  
真鍋 侑資 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部 流動研究員  
岩橋 徹 東京医科大学医学部心臓血管外科 講師

研究要旨 疫学調査を実施することで大型血管炎に関するエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。本研究活動を通じて、医療者や患者に対して大型血管炎に関連する最新の情報を発信することで、社会への大型血管炎に関する疾患情報の啓発と普及を進める。

A. 研究目的

大型血管炎に属する高安動脈炎(TAK)や巨細胞性

動脈炎 (GCA)、そしてバージャー病は何れも希少疾患であり、診断・治療法は未だ十分に確立されているとは言えない。本研究の目的は、①TAK, GCA, バージャー病に関する様々な疫学調査研究などを通じて、わが国でのこれらの疾患の臨床像及びその診療と治療の現状を明らかにすること、②診療ガイドライン (CPG) 改訂などに必要な診療情報の基盤を構築することを通じて、患者 QOL の向上に資することである。

## B. 研究方法

①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備・検討を進める。②平成 27 年度から実施中の大型血管炎を対象とするレジストリー研究 (大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究) のデータ収集と解析を継続して、論文化を進める。後ろ向き研究では 2007-2014 年に高安動脈炎あるいは巨細胞性動脈炎と診断され、新たにステロイド療法を開始した患者、あるいは 0.5mg/kg 以上を開始した再発例、生物学的製剤を開始した再発例を対象とし、GCA 145 名と TAK 166 名の臨床情報を収集した。TAK 患者はデータクリーンアップ後の 129 名について、後ろ向きに治療開始から 3 年間の症例情報を集積して解析した。③臨床個人調査票を用いた疫学研究では、2013 年度の TAK の個人調査票 (新規登録患者 211 人、継続登録患者 2584 人、データ・クリーニング後の総数 2013 人)、および 2013-2014 年度のバージャー病新規登録患者 89 人を解析した。また、新たに厚生労働省から 2017 年度以降の TAK, GCA (とバージャー病) の臨床個人調査票データを再度供与して頂き、以前の臨床個人調査票データとの比較・検討を試みる。④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究を今年度開始する。後ろ向きに TAK, GCA 患者での心臓血管手術を受けた患者の手術前後の管理状況、内科治療の状況と予後に関する調査する。⑤全国医療機関を対象とし、2017 年度に TAK または GCA と診断されている患者を、カルテ情報など既存資料に基づき調査する疫学研究を、難治性疾患の継続的な疫学データの収

集・解析に関する研究班と共同で実施した。選定した医療機関での一次調査 (患者数) を経て TAK と GCA の患者を登録し、その登録患者に対し二次調査 (罹病期間、罹患血管、治療内容など) を実施する。小児血管炎研究グループでは、⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査を継続して進めて、⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態を把握する。⑧AMED 難治性血管炎診療の CQ 解決のための多層的研究と連携して、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標の設定、治療目標達成に向けた治療戦略に関するエキスパートオピニオンを Delphi 法を使用して意見統一した。

## (倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科 (病院) の WEB に情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

## C. 研究結果

①TAK, GCA, バージャー病の CPG の改訂の準備を進めるとともに、TAK, GCA, バージャー病の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂に向けた準備 : 国内外の TAK, GCA のコホート研究、臨床試験の結果を踏まえて、難病情報センターの通知の改訂と重症度分類の改訂を検討して提案した。バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼して、厚生労働省に提出した。②大型血管炎を対象とするレジストリー研究 (大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究) 前向き研究 : 2019 年 3 月 31 日をもって新規登録は終了となっており、最終的に 191 例 (TAK70 例、GCA121 例) が登録されて、3 年間フォローされて順次解析も進められる予定である。後ろ向き研究 : 合計 311 例 (TAK166 例、GCA145 例) が登録された。GCA 初発患者の臨床

像を解析し、本邦の GCA の特徴と大動脈病変が治療反応性予測因子となることを Arthritis Res Ther 誌に報告した。また、大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であったことも見出した。詳細は別に分担研究報告書「本邦における巨細胞性動脈炎に対する治療の実態と有効性、安全性に関する研究」で記載した。TAK 初発患者 129 例を解析すると、男女比は 1:5 で、40 歳未満発症が多いが 40 歳以上で発症した患者も約 3 割存在した。観察 3 年間での死亡例は 3 例のみであった。平均初期 PSL 投与量は 35mg/日 (0.67mg/kg/日) であった。治療開始から 2 年間のうちに、約 9 割の患者が寛解に到達した。沼野分類別の寛解率は、特に差を認めなかった。約 8 割の患者になんらかの大動脈病変に伴う症状を認めた。5 割以上の患者において、頸動脈、左鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈への有意な画像所見を認めた。狭窄病変よりも壁肥厚を多く認めた。右鎖骨下病変がある患者はない患者に比べて、初回寛解までの到達期間が有意に遅かった ( $p < 0.05$ )。40 歳以下の若年発症 TAK 患者と 41 歳以上発症 TAK 患者において、寛解率や CRP など臨床情報に有意な差は認めなかった。HLA-B52 陽性 TAK 患者は、陰性患者と比べて初回寛解までの到達期間が有意に遅かった ( $p < 0.05$ )。初期治療 (治療開始 2 週間以内) に免疫抑制剤使用の有無で、初回寛解到達率に差は認めなかった。この 2 群においては、PSL 初期投与量にも差がなかった。治療開始後 24 週目の時点まで観察できた 120 人のうち 46 人において後遺症が見られた。治療開始後 104 週目においてもその割合は有意に変化しなかった。

③臨床個人調査票解析：これまで TAK 患者の就職率が罹病期間に関わらず 50%未満であることを見出していたが、更に患者の現在の年齢別で就職率を算出し直して、政府発表の日本人の就職率 (男女別) と比較した。女性患者では、25~74 歳の区間で一般日本人女性の就職率よりも有意に就職率が低かったのに対して、男性患者では全年齢区間で一般日本人男性の就職率と差はなかった。バージャー病の解析結果を論文化し、

Circulation Journal 誌に掲載された。

④大型血管炎の心臓血管手術症例に関する症例登録研究：大型血管炎臨床分科会メンバーにて CRF 調査項目に関する意見交換をメールアンケート及び 11 月 9 日の WEB ミーティングで行った。これをもとに、現在調査項目の選定を進めており、プロトコール確定後、まず基幹施設の国立循環器病研究センターにて倫理申請して承認を得て、順次、研究班内各施設で倫理申請をして頂く予定である。

⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：一次調査では 3495 施設のうち 1960 施設 (56.1%) から回答を得た。全国患者数推計値は TAK5, 320 名 (95%信頼区間 4, 810-5, 620 名), GCA3, 200 名 (95%信頼区間: 3, 830-3, 570 名) であった。二次調査では一次調査登録患者の約半数から回答を得た。TAK, 若年発症 TAK (<18), 成人発症 TAK ( $\geq 18$ ), GCA それぞれにおいて、男女比はそれぞれ 1 : 5.9, 4.6 : 1, 5.3 : 1, 1 : 1.9 だった。若年発症 TAK は成人発症 TAK と比較し、総頸～内頸動脈, 腹部下行大動脈, 腎動脈, 腹腔動脈, 上腸管動脈の罹患が多かった ( $P < 0.001$ )。GCA は成人発症 TAK と比較し、側頭動脈, 鎖骨下動脈, 腕頭動脈, 腋窩～上腕動脈, 腸骨～大腿動脈の罹患が多かった ( $P < 0.001$ , 腸骨～大腿動脈は  $P = 0.001$ )。成人発症 TAK は GCA と比較し、冠動脈, 肺動脈, 上行大動脈, 大動脈弓, 胸部下行大動脈, 腎動脈, 腹腔動脈, 上腸間膜動脈の罹患が多かった。GCA の大動脈病変合併例は全体の約 5 割だった。GCA 全体の鎖骨下動脈病変を持つ例は全体の約 3 割, 大動脈病変合併例では約 6 割だった。

⑥高安動脈炎女性患者と妊娠・出産の実態調査：大型血管炎コホート研究対象施設を中心に症例を蓄積中である。2020. 11. 7 現在、倫理委員会承認 18 施設、登録 30 症例、39 妊娠。出産年齢 33 才、罹病期間 8 年 (いずれも中央値)。妊娠前治療として、25 妊娠 (65.8%) でプレドニゾロンが投与されており、中央値で 7mg (4-13mg) / 日であった。生物学的製剤はインフリキシマブ 3 妊娠、トシリズマブ 3 妊娠で、妊娠判明後それぞれ 1 妊娠ずつ中止されていた。人工中絶 1 例を除く 38 妊娠で生産児が

得られ、妊娠経過中の原疾患の再燃は1例、合併症は高血圧が最多で9例。8/38例(21.0%)が早産で、10例(26.3%)が低出生体重児であったが、全例出生体重2,000g以上で出生後の児の重篤な異常はなく、確認できた34児のうち、28例(82.3%)が完全または混合で母乳栄養が可能であった。妊娠経過中の原疾患の再燃は1例のみで、出産後の増悪は5例(13.1%)に認められた。⑦小児高安動脈炎のトシリズマブ使用実態把握：日本小児科学会調査検討小委員会・日本小児リウマチ学会教材作成ワーキンググループにて作成予定の「小児リウマチ疾患へのトシリズマブ治療の理論と実際(仮)」において、小児TAK症例における投与例について、症例集を分担執筆し、TCZ使用における有効性、安全性、使用上の留意点などを明確に抽出して、共有する予定である。⑧患者代表3人と本研究班のメンバーからなるグループでDelphi法での意見統一を行い、日常診療で評価可能な寛解基準と治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略の暫定案を作成した。

#### D. 考察

②大型血管炎を対象とするレジストリー研究(大型血管炎の後ろ向き、前向き登録研究)：疫学調査研究での後ろ向きコホートでは、GCA新規発症例の解析から本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。また、TAK新規発症例の解析からは、我が国のエキスパートによるTAK診療の現状として、初期治療開始後2年のうちには9割が一度は寛解に到達していることも明らかとなった。観察期間中に手術をした症例は1例(Bentall術)のみであり、比較的早期に診断がついたTAK患者群を解析している可能性が考えられる。③臨床個人調査票解析：女性患者の就職率が低い理由については、まず、男女別の社会的状況を検討すると専業主婦をしているためであった。そこで、2つの仮説を立てた。1) 女性患者の重症度が高いために就職率が下がる。2) 重症度自体に性差はないが社会的理由で正規雇用を断念し主婦となっ

ている。今後、男女別の重症度を検討していく。⑤全国医療機関での大型血管炎に関するアンケート調査：TAKは特定疾患治療研究事業56疾患の登録状況より2001年から10年間で7,779人、発症年齢中央値は35歳と報告されている。アンケートによる調査を行われたことはない。寛解例や軽症例など医療経済上の利益がなく登録されなかった例もあると推測されるが、本研究では既報と比較し推計人数は少なかった。発症年齢も低かったことから、当時GCAが56疾患に含まれていなかったためにTAKとして登録されていた例の他、大動脈病変合併例をTAKとして診断していた例が含まれていたと考える。GCAは1998年にアンケートによる全国疫学調査が実施されており、690人と推定、発症平均年齢は71.5と報告されている。本研究では1998年より推計人数が増えているが、上記のごとく当時TAKとして管理・診断されていた例があると考えると単純に患者が増加したと断定はできない。GCAの認知度が向上したため、GCAと診断された患者数が増加した可能性もある。なお、1998年と2017年の65歳以上の人口に対するGCA患者の割合はそれぞれ0.003%と0.01%であり、高齢化だけでは説明できない。若年発症TAKと成人発症TAKの罹患血管を比較した大規模な研究は少ないが、総頸動脈と腹腔動脈以下の病変が多いとの報告があり、本研究でも同様だった。最近ではGCAの5~6割に大動脈病変が合併すると報告されており、本研究でも同様だった。2019年にGCAは胸腹大動脈から鎖骨下動脈まで広く病変を認めるが、腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈はTAKが多いと報告されており、本研究でも同様だった。広く認識されているようにTAKの側頭動脈病変は稀で、GCAの冠動脈・肺動脈病変は稀だった。GCAは成人発症TAKに比べ腋窩動脈~上腕動脈および大腿動脈の第一分枝以降の病変が多かったが、これら第一分枝以降の血管について大規模に両疾患を比較した報告はない。⑥⑦小児血管炎研究グループの研究：小児血管炎研究の活動は全般に順調に進んでいる。⑧今後の大型血管炎の診療ガイドライン改定にむけた寛解基準と

治療指針の暫定版を作成した。今後本研究班で行っているコホートでバリデーションを行う。

今後の大型血管炎臨床分科会活動を通して、疫学的情報のアップデートにより、上記疾患の診断基準、重症度分類、臨床個人調査票の改訂準備を進める。

#### E. 結論

小児から成人まで多角的に大型血管炎とバージャー病の疫学調査研究を進めて、診療ガイドライン改定に有益なエビデンスを集積出来ている。今後も研究を継続して、我が国の大型血管炎とバージャー病の臨床像、診療・治療の実態を明らかにする。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Arita Y, Nakaoka Y, Eda Y, Kitabayashi K, Hasegawa S. Perioperative Management of Takayasu Arteritis for Cardiac Surgery in a Patient Treated With Tocilizumab. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2020 Dec, 2(15); 2363-2367
- Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database. *Circ J*. 2020 Sep 25;84(10):1786-1796.
- Nakaoka Y\*, Yamashita K, Yamakido S. Comment on: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9): e48-e49.
- Nakaoka Y\*, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niuro H, Tamura N, Banno S, Yoshifuji H, Sakata Y, Kawakami A, Atsumi T, Furuta S, Kohsaka H, Suzuki K, Hara R, Maejima Y, Tsukamoto H, Takasaki Y, Yamashita K, Okada N, Yamakido S, Takei S, Yokota S, and Nishimoto N. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: final results of the randomised controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-2434.
- Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, Maejima Y, Konishi M, Murakawa Y, Ogawa N, Furuta S, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Nakaoka Y, Arimura Y, Harigai M, Isobe M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther*. 2020 Apr 7;22(1):72.
- Mutoh T, Shirai T, Ishii T et al. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothelial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun*. 11(1), 1253-. 2020
- Shirai T, Shirota Y, Fujii H, Ishii T, Harigae H. Four distinct clinical phenotypes of vasculitis affecting medium-sized arteries. *Scand J Rheumatol*. 48(4), 308, 2019
- Hada Y, Uchida HA, Mukai T, Kojima F, Yoshida M, Takeuchi H, Kakio Y, Otaka N, Morita Y, Wada J, Inhibition of Interleukin-6 Signaling Attenuates Aortitis, Left Ventricular Hypertrophy and Arthritis in Interleukin-1 Receptor Antagonist Deficient Mice. *Clin Sci (Lond)*. 2020 134 2771-2787.
- Yoshifuji H, Terao C. Roles of cytotoxic lymphocytes and MIC/LILR families in

pathophysiology of Takayasu arteritis. *Inflamm Regen.* 2020;40:9.

• Gon Y, Yoshifuji H, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T, Terao C. Long-term outcomes of refractory Takayasu arteritis patients treated with biologics including ustekinumab. *Mod Rheumatol.* 2020 Aug 19:1-6.

• Hiraoka D, Ishizaki J, Horie K, Matsumoto T, Suemori K, Takenaka K, Hasegawa H. Giant Cell Arteritis Presenting with Ptosis and Diplopia. *Intern Med.* 2021 Feb 15. doi: 10.2169/internalmedicine.6521-20.

• Saida K, Kamei K, Hamada R, Yoshikawa T, Kano Y, Nagata H, Sato M, Ogura M, Harada R, Hataya H, Miyazaki O, Nosaka S, Ito S, Ishikura K. A simple, refined approach to diagnosing renovascular hypertension in children: A 10-year study. *Pediatr Int.* 2020; 62(8):937-943. doi: 10.1111/ped.14224. Epub 2020 Jul 23.

• Suzuki J, Shimizu Y, Tsuzuki K, Pu Z, Narita S, Yamaguchi S, Katagiri T, Iwata E, Masutomi T, Fujikawa Y, Shibata R, Murohara T. No influence on tumor growth by intramuscular injection of adipose-derived regenerative cells: safety evaluation of therapeutic angiogenesis with cell therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021 Jan 1;320(1):H447-H457.

• Shimizu Y, Kondo K, Fukumoto Y, Takamura M, Inoue T, Nagata T, Akashi YJ, Yamada Y, Kuwahara K, Kobayashi Y, Shibata R, Murohara T, and on behalf of the T-AMTG. Rationale and Design of Therapeutic Angiogenesis by Cell Transplantation Using Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients With Critical Limb Ischemia — TACT-ADRC Multicenter Trial —. *Circulation Reports* 2: 531-535, 2020.

• Isobe M, Maejima Y, Saji M, Tateishi U. Evaluation of tocilizumab for intractable

Takayasu arteritis and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for detecting inflammation under tocilizumab treatment. *J Cardiol.* 77(5):539-544, 2021

• Miyamae T, Kawabe T. Non-Criteria Manifestations of Juvenile Antiphospholipid Syndrome. *J. Clin. Med.* 2021, 10(6),1240.

• 中岡良和. 大型血管炎の診断と治療. 日本内科学会雑誌. 109 (9) , 1828-1835, 2020

• 真鍋侑資, 中岡良和. 大型血管炎の内科的治療のポイント. *Heart View.* 24(8), 748-755, 2020

• 中岡良和. 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎・バージャー病. *生体の科学.* 71(5), 480-481, 2020

• 中岡良和. 高安動脈炎の病態と新規治療戦略. *循環器病研究の進歩.* 60, 82-90, 2020

• 中岡良和. 血管炎とサイトカインストームの関連性. *実験医学* 39(4), 546-551, 2021

• 内田治仁. 特集 血管炎症候群を理解する 診る2 大型血管炎をいかに診断するか?. *Heart View*, 24(8)、687-692, 2020

• 吉藤元. 大型血管炎. *カレントセラピー* 38(5): 445-9, 2020

• 吉藤元, 寺尾知可史. 大型血管炎はどのように発症するか? *Heart View* 24(8): 728-34, 2020

• 吉藤元, 寺尾知可史. 高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の異同 —リウマチ性多発筋痛症との関連—. *Medical Practice* 38(3):405-409, 2021

• 渡部芳子, 【血管炎症候群を理解する】治す 大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点. *Heart View.* 2020;24(8):756-61.

• 渡部芳子, 指定難病最前線 高安動脈炎. *新薬と臨床. 医薬情報研究所* 第70巻3号 p336-339, 2021

• 有田陽. 高安動脈炎の心臓血管手術での周術期をいかに管理するか? *Heart View.* 24(8), 776-780, 2020

• 伊藤 秀一. 新型コロナウイルス感染症は川崎病をひき起こすのか?-小児多臓器系炎症症候群と川崎

病. 循環器内科 2021, 89(2) : 202-211

- ・都築一仁, 清水優樹, 柴田玲, 室原豊明 透析患者 PAD の最前線. 再生医療 (2) 脂肪組織由来間葉系前駆細胞移植 臨床透析 2020 年 7 月
- ・田村 夏子, 前嶋 康浩. 【リウマチ性疾患の病因・病態研究の進歩】高安動脈炎と MLX 遺伝子変異 リウマチ科. 63 (2): 196-201, 2020
- ・前嶋 康浩. 【血管炎症候群を理解する】診る: 大型血管炎の画像診断には何を使うのが良いか? Heart View. 24 (8): 708-713, 2020

## 2. 学会発表

- ・中岡良和. 高安動脈炎の病因・診断・治療 Up-to-date. 第 5 回 JCVA 学術集会, 2020 年 6 月 20 日
- ・Nakaoka Y. Recent Advances in targeted therapy including Biologics in Takayasu arteritis. International Virtual Symposium on Takayasu Arteritis, Indian Rheumatology Association Vasculitis Group Web Seminar. 2020 年 7 月 26 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の病因・診断・治療の最新情報. 第 84 回日本循環器学会学術集会 (ファイアーサイドセミナー11), 2020 年 7 月 28 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の診断と治療. シンポジウム (血管性障害と内科疾患) 日本内科学会総会・講演会, 2020 年 8 月 9 日
- ・中岡良和. 高安動脈炎総論. 第 61 回日本脈管学会総会, 2020 年 10 月 14 日
- ・Nakaoka Y. An Emerging Treatment with anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab for Takayasu Arteritis. Frontiers in Diagnosis and Treatment of Specific Aortic Diseases. (Plenary Session) 第 85 回日本循環器学会学術集会, 2021 年 3 月 27 日
- ・中岡良和. 大型血管炎の診断から最新の治療~IL-6 阻害療法を含めた高安動脈炎に対する新しい治療戦略. 第 85 回日本循環器学会学術集会 (ファイアーサイドセミナー15), 2021 年 3 月 27 日
- ・内田治仁. 高安動脈炎の最近の進歩 高安動脈炎患者の臨床状況—登録観察研究より—. 第 61 回日本脈管学会総会, 2020 年 10 月 14 日
- ・吉藤元. 高安動脈炎の外科的治療と残された課題: 高安動脈炎への血管内治療の是非・妊娠希望例の対応. 日本循環器学会 (トピックス: 心臓外科 1), 2020 年 7 月 31 日
- ・吉藤元. 高安動脈炎診療の update. 日本リウマチ学会 (シンポジウム 7: 全身性血管炎の病態と診療の update), 2020 年 8 月 17 日
- ・Yoshifuji H. Genetic Backgrounds and Pathology of Large Vessel Vasculitis. - Utility of IL-6 Inhibition Therapy -. 米国リウマチ学会, 2020 年 11 月 9 日
- ・吉藤元. 大型血管炎の診断から最新の治療~大型血管炎の分子学的・免疫学的メカニズム. 第 85 回日本循環器学会学術集会, 2021 年 3 月 27 日
- ・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Nakaoka Y. Evaluation of large-vessel vasculitis. The 22nd Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Oct 2020
- ・渡部芳子, 種本和雄. 高安動脈炎の外科治療の進歩. 第 61 回日本脈管学会総会 2020 年 10 月 14 日
- ・渡部芳子. 当院における近年のバージャー病患者と難病認定 第 48 回日本血管外科学会学術総会 2020 年 11 月 28 日
- ・清水優樹, 柴田玲, 室原豊明. 下肢血管再生治療の最前線. 第 20 回日本再生医療学会総会 (シンポジウム 36) 2021 年 3 月 11 日
- ・前嶋康浩. 褐色脂肪組織に発現する転写因子 MLX が高安動脈炎の病因に関与している可能性についての検討. 第 61 回日本脈管学会総会 (シンポジウム) 2020 年 10 月 14 日
- ・前嶋康浩. 高安動脈炎の診療における PET-CT の役割. 第 60 回日本核医学会学術総会 (シンポジウム) 2020 年 11 月 14 日
- ・Maejima Y. The critical role of single nucleotide polymorphism of mlx gene in the pathogenesis of large vessel vasculitis by

promoting brown adipose tissue-mediated inflammatory response in mice. 第85回日本循環器学会学術集会 2021年3月27日

・根田直子、宮前多佳子、中岡良和、針谷正祥. 高安動脈炎, 巨細胞性動脈炎 全国疫学調査 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2020年8月17日.

・重松邦広、山本諭、折口信人、小櫃由樹生. 重症虚血誌に対するバイパス術-近年のガイドラインから考える. 第60回日本脈管学会総会 2020年10月13日

・真鍋侑資、中岡良和. Bentall手術および大動脈人工血管置換術後に吻合部仮性瘤をくり返した高安動脈炎に対して IL-6 阻害療法が有効であった症例. 第64回日本リウマチ学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録

該当なし

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
分担研究報告書

バージャー病の臨床調査個人票解析に関する研究

研究分担者 渡部芳子 川崎医科大学 生理学1 特任講師

研究要旨 バージャー病に関する疫学調査を実施することでエビデンスを集積して、診断・治療のガイドラインの作成・改良を進める。バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000年10,089人、7.95/10万人から2010年7,147人、5.58/10万人に漸減し、以後2014年7,043人、5.54/10万人まで横這いであった。新規申請患者89例について解析し、男性は77例(87%)、女性は12例(13%)、登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発症年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だったが、女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)、動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、50歳未満でも4%にみられた。初診時の症状では、94%の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76%が指趾の安静時疼痛を、45%が指趾潰瘍(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患は54%に、下肢動脈の罹患は69%にみられた。従来汎用されてきた塩野谷の診断基準を満たした患者は13%、Millsの基準を満たしたのは37%、Olinの基準を満たしたのは39%であった。本研究活動によって医療者や患者に対してバージャー病に関連する情報を発信することで、社会への疾患の啓発と普及を進める。

A. 研究目的

バージャー病は希少な難治性疾患であり、原因および診断方法や診断マーカー、ならびに治療法は未だ十分に確立されていない。一般診療医が正確にこれらの疾患の鑑別診断をして安全性・有効性の高い治療を選択できる様にするためには、最新の情報に基づく診療ガイドラインが必要である。診断基準に関しては現在いくつかの基準が利用されているが、わが国で従来用いられている基準も含め、提唱されてから数十年が経過している。診断には患者の実際の臨床像をより詳細に把握し、新しい知見を加味し、さらに各種診断技術の進歩や、環境などの時代的変遷にともなう患者背景の変化にも配慮する必要がある。そのためには、近年の日本におけるバージャー

病診断の実態、患者の発生頻度、および治療を受けている患者の臨床像などを調査することが求められる。そしてその結果を受けて、よりよい診断が行えるように診断基準を見直す必要がある。

本研究では、我が国のバージャー病の疫学について臨床個人調査票情報を中心に調査し、その臨床像と診療の実態の解明を進める。

B. 研究方法

2013-2014年度臨床調査個人票を解析した。データは、難治性血管炎調査研究班が研究課題として厚生労働省に申請し使用が許可された、バージャー病受給者の臨床調査個人票データベースを利用した。

バージャー病の有病者数および有病率とその年次推移を推定するために、難病センターHPの2000年から2014年の受給者数データ(The database of the Number of Recipient Certificates Issued for Specific Disease Treatment, Japan Intractable Disease Information Center. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)を参照した。この期間においては、同一の診断基準が使用された。さらに、末梢動脈疾患患者のうちにバージャー病患者が占める割合を推定するために、政府が発表している患者調査における主傷病及び副傷病でみた推計患者数(Summary of patient survey. Japan Ministry of Health, Labor and Welfare; Portal site for Japanese Government Statistics [e-Stat]): 2008. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003027500>: 2011. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003071774>: 2014. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003128823>)を参照した。バージャー病の診断時の臨床像としては、2013-2014年度臨床調査個人票のうち、新規受給者の臨床データを解析した。全体像に加え、若齢発症者(登録時年齢50歳未満)と高齢発症者(登録時年齢50歳以上)、喫煙歴のある患者とない患者、男性と女性との比較も行った。なお、データベースに入力されていたデータは全受給者分ではなかった。

(倫理面への配慮)

本研究班で進める疫学調査研究は、疫学研究倫理指針に基づき、前向き研究に関しては外来受診時に患者説明書を用いて、文書と口頭で説明を行い、研究協力に関して同意書を文書にて取得する。また、後ろ向き研究に関しては、外来に研究に関するポスター掲示、または診療科(病院)のWEBに情報を掲示して、研究対象患者に研究実施を通知する。

## C. 研究結果

### 【臨床個人調査票の解析】

バージャー病の受給者数および推定有病率は、2000年10,089人、7.95/10万人から2010年7,147人、5.58/10万人に漸減し、以後2014年7,043人、5.54/10万人まで横這いであった。また、末梢動脈疾患患者のうちにバージャー病患者が占める割合の推定値は、2008年においては7,789/108,900人(7.15%)、2011年においては7,282/111,300人(6.54%)、2014年においては7,043/115,100人(6.12%)で、こちらも漸減がみられた。

2013-2014年度の臨床調査個人票データとしては、全体で3,521人分(2013年度3,221人、2014年度1,007人、反復提出あり)が得られた。うち女性は13%で、推定発症年齢が50歳未満の患者は65%であった。

この中に98人分の新規申請のデータがあった。9例をデータの入力欠損のため除外し、89例について解析した。男性は77例(87%)、女性は12例(13%)だった。登録時の年齢は35-39歳が最多で50歳未満が53例(60%)、推定発症年齢はそれより中央値で1歳若く、50歳未満が65%だったが、女性の多くは登録時年齢も推定発症年齢も40歳以上だった。喫煙歴を有する者は82例(92%)で、年齢群間でも男女間でも、喫煙率と喫煙本数に差はなかった。動脈硬化ないしその危険因子を有した患者は12例(13%)で、50歳未満でも4%にみられた。動脈硬化ありの全4例は登録時年齢50歳以上で、50歳未満の2人は危険因子の保有のみであった。

初診時の症状では、94%の患者が指趾の冷感・しびれ感・色調変化を、76%が指趾の安静時疼痛を、45%が指趾潰瘍(壊死を含む)を有した。逍遥性静脈炎を呈した患者は7%で、全例喫煙歴があった。上肢動脈の罹患率は54%に、下肢動脈の罹患率は69%にみられた。罹患動脈について、最も多かったのは下腿動脈(58%)で、次いで前腕動脈(36%)、膝窩動脈(16%)であった。上肢にしか病変を有さない患者が28例(31%)みられた。重症度分類では、潰瘍や壊死を有さず、疼痛を含めた全症状が保存的治療のみで日常生活の許容範囲にあったもの(1度と2

度)は39例(44%)、より重症(3度以上)の患者が50例(56%)であった。喫煙歴が無い患者は4例(57%)が1度だった。登録までに小切断を受けた患者が3例(3%)あった。従来汎用されてきた塩野谷の診断基準を満たした患者は13%。Millsの基準を満たしたのは37%、Olinの基準を満たしたのは39%であった。

以上の結果について論文を投稿し、Circulation Journal (vol. 84)に掲載された。

#### 【診断基準と重症度分類】

バージャー病の診断基準ならびに重症度分類の修正希望について、関連学会に承認を依頼し、厚生労働省に提出した。

#### D. 考察

バージャー病の臨床個人調査票の解析によって、近年日本におけるバージャー病に関する疾病構造とその動向を示した。同時に、バージャー病患者の診断時の臨床像と、診断の実態を明らかにした。2000年から2014年の間に医療受給のために用いられたバージャー病診断基準は、厚生労働省が示した独自の基準であり、過去に塩野谷、Mills、Olinがそれぞれ提唱した基準と比較し、年齢や喫煙歴などを広く許容できるものであった。そのうえで、バージャー病日本における末梢動脈疾患患者に占めるバージャー病患者の割合はかねてより15~66%と論じられてきたのに対し、近年ではより低い割合であった。また、新規患者の人数から、わが国におけるバージャー病の発生率は0.11/10万人であると推定できた。推定有病率(2000年の7.95/10万人)は、難治性血管炎研究班による1993年バージャー病の推計有病率7-10/10万人と矛盾せず、今回提示した推定値はいずれも妥当であったと考えられる。女性の割合は1993年の調査では9.3%で、今回は13%に増加していたが、これには日本では近年は喫煙者の女性の割合が約1/4に増加したことが関連した可能性がある。

臨床症状は、喫煙歴の無い患者で軽症の傾向が見られたものの、年齢、性、喫煙歴による差異はなかった。したがって、高齢発症や女性、非喫煙者に対しても、バージャー病の可能性は考慮されるべきである。診断において、発症年齢が若齢であることや、動脈硬化の危険因子がないことを目安にするのは、閉塞性動脈硬化症との鑑別の補助にはなりうる。しかしながら、年齢が発症を制御する根拠はこれまで見つかっておらず、生活習慣の変化などから動脈硬化の危険因子の保有は近年では若齢化している。喫煙もまた、バージャー病の発症や進行に強く関与するものの、病因そのものとは言えないことが、現在の世界的な見解である。現代の患者に対し、従来の診断基準を用いた場合には、年齢や喫煙歴による除外の他に、症状が軽度のために除外される患者が多数あることが示された。

近年は四肢の虚血性疾患に対する認識が広まり、また、画像診断の技術が進歩し普及が進んだことで、より早期で軽症の患者を診断することが可能になっている。早期診断と治療のためには、診断にも柔軟な対応が求められる。

#### E. 結論

本研究活動を継続することによって、バージャー病の医療水準の更なる向上と患者に対する支援体制の拡充を図ることが可能になると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Watanabe Y, Miyata T, Shigematsu K, Tanemoto K, Nakaoka Y, Harigai M, Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Current Trends in Epidemiology and Clinical Features of Thromboangiitis

Obliterans in Japan - A Nationwide Survey Using the Medical Support System Database -. Circ J. Vol.84 No.10 (2020) p1786-1796.

・渡部芳子, 【血管炎症候群を理解する】治す 大型血管炎の外科治療・血管内治療の現状と問題点.

Heart View. 2020;24(8):756-61.

・渡部芳子, 指定難病最前線 高安動脈炎. 新薬と臨床. 医薬情報研究所 第 70 巻 3 号 p336-339, 2021

・渡部芳子, バージャー病, レイノー現象. 第 5 章 A 末梢動脈疾患 臨床循環器病学. 文光堂(東京) p314-316, 2021

## 2. 学会発表

・渡部芳子, 種本和雄 高安動脈炎の外科治療の進歩 第 61 回日本脈管学会総会 Web 開催 2020 年 10 月 14 日

・渡部芳子 当院における近年のバージャー病患者と難病認定 第 48 回日本血管外科学会学術総会 Web 開催 2020 年 11 月 28 日

## H. 知的財産権の出願・登録

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業  
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班  
分担研究報告書

本邦における巨細胞性動脈炎に対する治療の実態と有効性、安全性に関する研究

研究分担者 杉原毅彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 非常勤講師

研究要旨 我が国の巨細胞性動脈炎(GCA)に対する診療・治療の実態を明らかにすることを目的とした後向き疫学調査を遂行した。2007-2014年にGCAと診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発患者GCA 139名を対象とした。平均年齢74歳、61.2%が頭痛、59.0%が側頭動脈の異常、23.7%が視力障害、4.3%が失明を認め、リウマチ性多発筋痛症を41.7%で認めた。52.5%が画像診断で大動脈病変を合併。119名が有効性の解析対象となり78名が寛解達成し再燃しなかった。統計解析では大動脈病変が治療反応性予測因子となった。本邦のGCA治療の現状が明らかとなり、大動脈病変の臨床的意義が本研究により明確になった。

A. 研究目的

本邦では1997年に行われた疫学調査でGCAの臨床像が解析された。その後、大型血管炎の画像診断技術の向上や治療法の開発があり、欧米からは新たな診療ガイドラインが示されたが、大型血管病変を合併する巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)の実態や治療指針は明らかになっていなかった。我が国の大型血管炎に対する診療・治療の実態を明らかにするため、難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 難治性血管炎研究班(JPVAS: Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis)ではGCAの全国規模の多施設後ろ向きコホート研究と前向き研究を遂行している。本研究ではJPVAS後ろ向きコホートで収集された臨床情報から、本邦のGCA患者に対する治療の実態と有効性、安全性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

JPVASコホートを使用した後ろ向き研究で、2007-

2014年に巨細胞性動脈炎と診断され、新たに副腎皮質ステロイド療法を開始した初発GCA患者139名の臨床情報を収集した。GCAの頭蓋領域と大動脈領域の活動性病変に伴う症状、徴候を網羅的に評価し、症状、徴候が6か月以上進行しないで不変の場合は活動性病変ではなくダメージと判定して寛解基準の定義を定めた。6ヶ月以上観察できた119名を対象に、寛解達成と寛解達成後の再燃を評価した。24週以内に寛解未達成の症例と寛解達成後再燃した症例を治療反応性不良群と定義した。副腎皮質ステロイド療法開始1年間で認めた入院を要する感染症、脳心血管病変、骨折、消化管出血、糖尿病悪化、精神病、緑内障、白内障に関する情報を収集した。(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学を中央事務局として倫理審査委員会からの承認を受け(承認番号: M2000-2084-01)、参加した23の施設でも承認を受けて研究を実施した。

C. 研究結果

初発 GCA139 名の症状、徴候についての頻度を表 1 にまとめる。GCA に特徴的な臨床症状である、頭痛、顎跛行、視力障害、不可逆な視力低下、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) の頻度は、欧米からの報告と同様であった。大動脈病変に関連した症状、徴候は、診断時に 25.9% に認め、画像所見で 50% 程度に大動脈病変を認めた。大動脈病変を有する症例における頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈本幹、肺動脈、腎動脈、腸骨動脈の病変の頻度を表 2 に示す。従来から指摘されているように、鎖骨下動脈、大動脈本幹の血管壁肥厚あるいは FDG-PET への取り込みで大動脈病変が診断されることが多く、動脈狭窄や大動脈瘤の頻度は比較的少なかった。頸動脈病変の頻度も比較的多いが、高安静脈炎で多い腎動脈、腹腔動脈、腸間膜動脈の頻度は少なかった。大動脈病変のみ合併する GCA も約 20% 含まれていた。

GCA の診断は 50.4% が側頭動脈生検で確定され、21.6% が側頭動脈生検と大動脈病変の画像診断の両方、28.8% が側頭動脈生検で確定診断された。30.9% は大動脈病変の画像診断で確定診断され、18.7% は、大動脈病変なく側頭動脈生検で確定診断できていないが、厚労省の難病認定基準 (1990 年の米国リウマチ学会分類基準) で診断された。

副腎皮質ステロイド (GC) 療法士免疫抑制薬 (トシリズマブ使用例はなし) で治療された初発 GCA 患者 119 名中、13 名が 24 週まで寛解未達成であった。9 名は寛解達成も 24 週未満で再燃した。24 週時点で 12 名は視力障害、7 名は上肢の症状徴候、1 名が頸部の症状徴候でダメージと判定されたが、寛解は達成し、97 名が 24 週で寛解達成していた。24 週以降 19 名が再燃し、78 名が寛解達成後再燃認めなかった。24 週までに寛解未達成であった 13 名中、3 名は大動脈病変の進行、8 名は臨床上症状なく CRP 高値の持続から大動脈病変の活動性ありと判断された。最終的な治療反応不良群は 41 名であった。

GC の使用量はプレドニゾロン換算で、治療反応良好例と不良例両群ともに平均 0.75mg/kg で開始され 12 週後も 0.35mg/kg であった。ベースラインでの免

疫抑制薬の頻度はそれぞれ 9%、15% で差はなく、寛解導入に併用された免疫抑制薬はメトトレキサート (MTX) 11.5%、26.8%、アザチオプリン (AZA) 5.1%、17.1% と治療反応性不良群で免疫抑制薬が多く使用される傾向にあった。コックス比例ハザードモデルによる多変量解析では、診断時に大動脈病変を認めると、治療反応性不良となるリスクがハザード比で 3.54 (95% 信頼区間 1.52-8.24) と有意に高くなることが示された (表 3)。大動脈病変合併 GCA68 名のサブ解析では、33 名が 2 年後まで寛解達成し再燃しなかった。大動脈本幹病変を合併しない鎖骨下動脈病変合併例は治療反応性が良好であった。

有害事象の発現頻度を表 4 に示す。長期に副腎皮質ステロイド療法を継続することで予測される有害事象の発現を認めた。健康危険情報にあたるような予想外の有害事象の発現は報告されなかった。

#### D. 考察

本邦の GCA の臨床像が明らかになるとともに、診断時の大動脈病変の存在が、トシリズマブを使用しないで GC 治療を行った場合の治療反応性予測因子となることが示唆された。GCA は高齢者に多く、再燃も多いため、長期に副腎皮質ステロイド療法を継続することによる有害事象の発現を認めた。今後副腎皮質ステロイドの累積投与量を減らして、副腎皮質ステロイドの副作用を軽減できるような治療体系の開発が望ましいと考えられた。

現在継続中の前向き研究と今年度開始された難病プラットフォームによる前向きコホートでさらに検証を進め、今後、GCA の寛解基準、治療目標を明確にして、治療体系を確立していくことが必要と考えられた。

#### E. 結論

本邦の今後の診療ガイドラインの改定時に有用なエビデンスを示すことができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida HA, Yoshifuji H, Watanabe Y, Amiya E, et al. Associated factors of poor treatment outcomes in patients with giant cell arteritis: clinical implication of large vessel lesions. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):72.

### 2. 学会発表

・Sugihara T, Hasegawa H, Uchida H, Yoshifuji H, Nakaoka Y, Watanabe Y, Amiya E, Konishi M, Katsumata Y, Komagata Y, Naniwa T, Okazaki T, Tanaka Y, Takeuchi T, Harigai M, Arimura Y and Isobe M. Characteristics and treatment outcomes of giant cell arteritis with large-vessel lesions in a nationwide, retrospective cohort study in Japan, American College of Rheumatology Annual Meeting, Nov 2017.

・杉原毅彦 臨床疫学研究に基づく大型血管炎の新知見, 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2018年4月.

・Sugihara T, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Naniwa T, Katsumata Y, Okazaki T, Ishizaki J, Murakawa Y, Ogawa N, Dobashi H, Horita T, Tanaka Y, Furuta S, Takeuchi T, Komagata Y, Nakaoka Y, Harigai M. Patterns of large-vessel lesions and poor treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 Virtual, 2-5 June 2021 (発表予定) .

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 日本人初発 GCA の診断時臨床像 (n=139)

年齢, mean $\pm$ SD	73.8 $\pm$ 7.7
女性	66.9%
体重, kg, mean $\pm$ SD	50.9 $\pm$ 10.4
GCA ACR 分類基準	78.4%
生検確定	50.4%
画像診断による大動脈病変	52.5%
頭蓋領域の症状・徴候	77.7%
頭痛	61.2%
側頭動脈異常	59.0%
顎跛行	36.0%
視力障害	23.7%
失明	4.3%
大動脈領域に症状・徴候	25.9%
頸部(血管痛、圧痛、血管雑音、跛行)	10.3%
上肢(血管雑音、跛行、脈拍減弱など)	11.8%
下肢(跛行、脈拍減弱)	3.0%
PMR	41.7%
CRP, mg/dl	7.2 (3.3-11.2)

表2 大動脈病変合併 GCA の画像所見

	Any lesions	壁の肥厚か FDG 取り込み	狭窄	瘤、拡張
左頸動脈, %	41.1	37.0	8.2	0
右頸動脈, %	32.9	31.5	2.7	0
椎骨動脈, %	8.2	5.5	6.8	0
腕頭動脈, %	31.5	30.1	2.7	0
左鎖骨下動脈, %	53.4	46.6	11.0	1.4
右鎖骨下動脈, %	43.8	39.7	8.2	0
左腋窩動脈, %	20.5	16.4	5.5	0
右腋窩動脈, %	16.4	15.1	0	1.4
肺動脈, %	1.4	0	1.4	0
上行大動脈, %	31.5	28.8	0	4.1
大動脈弓, %	47.9	47.9	0	2.7
下行胸部大動脈, %	49.3	47.9	0	0
腹部大動脈, %	53.4	53.4	0	2.7
腎動脈, %	6.8	2.7	2.7	1.4
下肢動脈, %	19.2	16.4	6.8	1.4

表3 治療反応性不良の予測因子

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i>
年齢、1歳の増加	0.99 (0.95-1.03)	0.836	1.02 (0.97-1.08)	0.388
女性	1.44 (0.72-2.88)	0.396	1.28 (0.63-2.62)	0.492
頭蓋症状	0.50 (0.26-0.95)	0.034	0.83 (0.40-1.72)	0.622
PMR	1.13 (0.61-2.09)	0.699	1.30 (0.63-2.62)	0.492
初発時大動脈病変	3.20 (1.53-6.72)	0.002	3.54 (1.52-8.24)	0.003
大動脈分枝病変	1.44 (0.78-2.66)	0.240		
大動脈本幹病変	2.07 (1.12-3.82)	0.02		
動脈構造的変化	1.73 (0.90-3.35)	0.102		
大動脈瘤	2.76 (0.98-7.78)	0.054		
CRP, 1 mg/dl 上昇	1.00 (0.95-1.05)	0.930		
PSL 量 (0 週)	1.01 (0.88-1.17)	0.874		
PSL 量 (4 週)	1.04 (0.86-1.25)	0.685		
PSL 量 (8 週)	1.03 (0.83-1.29)	0.785		
PSL 量 (12 週)	1.13 (0.87-1.46)	0.356		
免疫抑制薬 (0 週)	1.54 (0.65-3.67)	0.330		

表4. 有害事象発現頻度

	大動脈病変あり (n=68)	大動脈病変なし (n=51)
重篤感染症, n (%)	9 (13.2%)	10 (19.6%)
細菌性肺炎, n	3	3
尿路感染症, n	1	2
敗血症, n	0	1
ニューモシスチス肺炎, n	0	1
結核, n	1	2
非結核性抗酸菌症, n	1	0
サイトメガロウイルス, n	2	2
クリプトコッカス髄膜炎, n	1	0
心疾患, n (%)	3 (4.4%)	1 (1.9%)
脳血管イベント, n (%)	2 (2.9%)	0
骨折, n (%)	3 (4.4%)	2 (3.9%)
消化管出血, n (%)	2 (2.9%)	0
糖尿病悪化, n (%)	9 (13.2%)	5 (9.8%)
精神病, n (%)	4 (5.9%)	2 (3.9%)
緑内障/白内障, n (%)	2 (2.9%)	1 (2.0%)