

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

GCA 後ろ向きコホート研究と大型血管炎の寛解基準策定

研究分担者 杉原毅彦 聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病アレルギー内科 准教授
東京医科歯科大学 生涯免疫難病学講座 特任准教授

研究要旨 我が国の巨細胞性動脈炎(GCA)と高安動脈炎(TAK)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ろ向き疫学調査を遂行した。2007-2014年にGCAあるいはTAK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名とTAK129名を対象とした。令和2年度の報告で、GCAについて有効性、安全性を解析した結果を報告し、大動脈病変を合併するGCA(large-vessel GCA: LV-GCA)が治療反応性予測因子となることを示した。令和3年度報告ではLV-GCAを罹患血管の分布により大動脈病変、鎖骨下動脈病変を指標に3群に分けると、3群の治療反応性が異なり、LV-GCAの罹患血管分布を考慮して治療戦略を検討する必要性が示唆された。令和4年度に国際基準としてGCAの分類基準が32年ぶりに改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用しており、改訂の必要性を検討するため、本コホートにより新分類基準の妥当性を検討したところ、GCAとTAKを良好に区別することが可能であった。「AMED 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、専門家と患者を含めたメンバーの意見をDelphi法で統一し、TAKとGCAの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を提案した。

A. 研究目的

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。また、国際的にも大型血管炎の寛解基準、治療目標、治療目標達成に向けた治療体系は確立していない。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。また、大型血管炎の寛解基準、治療目標、治療目標達成に向けた治療体系について、患者の嗜好を取り入れて、専門医によるエキスパートオピニオンをとりまとめ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。令和2年度に、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。令和3年度は大動脈病変を合併するGCA (large-vessel GCA: LV-GCA)を罹患血管の分布により、Group 1: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA; Group 2: 大動脈病変ありのLV-GCA; Group 3: 大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしのLV-GCA、の3群にわけて治療反応性を比較した。令和4年度は、JPVAS所属施設で主治医により診断された初発GCAと初発TAKを対象に、診断時の臨床症状、徴候、画像所見の比較を行い、本邦の厚労省診断基準(1990年分類基準)と2022新分類基準の感度・特異度を検討した。

「AMED 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、TAKとGCAの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意見を、Delphi法で意見統一して策定した。(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

令和2年度の報告で、初発GCA139名の症状、徴候についての頻度を報告した。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。副腎皮質ステロイド(GC)療法±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。97名が24週で寛解達成していたが、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が、ダメージとして残存した。1年後に41名の治療反応不良群が同定され、その関連因子をコックス比例ハザードモデルによる多変量解析で解析すると、LV-GCAが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。

令和3年度解析では、初発119名GCAのうち初発LV-GCA68名について解析をおこなった。Group 1(大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変ありのLV-GCA)が9名、Group 2(大動脈病変ありのLV-GCA)が49名、Group 3(大動脈病変なし、鎖骨下動脈病変なしのLV-GCA)が10名同定された。大動脈病変を伴うLV-GCA(Group 2)の平均年齢と頭蓋病変およびリウマチ性多発筋痛の患者の割合は、他の2群に比べ低かったが、統計的に有意でなかった(表1)。

Group 2では、49例中36例が大動脈と大動脈分枝の両方に病変を有していた。ベースライン時の大動脈枝の狭窄病変は、Group 2、3(それぞれ18.4%、30.0%)よりもGroup 1(55.6%)で多く観察された(表2)。低用量のコルチコステロイド(プレドニゾン換算 $\leq 5\text{mg}/\text{日}$)達成までの平均期間は3群間で統計学的有意差はなかった。ベースライン時のメトトレキサート投与率は、Group 1、2、3でそれぞれ0%、24.5%、20%であった。生物学的製剤の投与はなかった。2年間の治療成績不良のイベントの累積発現頻度は、Kaplan-Meier解析で、Group1で11.1%、Group2で55.3%、Group3で88.0%、イベント発生までの時間は、各群で有意差を認めた(図1)。

令和4年度に国際基準としてGCAの分類基準が32年ぶりに改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用しており、改訂の必要性を検討するため、本コホートにより新分類基準の妥

当性を検討した。最初に GCA と TAK の臨床像を比較した(表 3)。頭蓋病変(新規頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈異常、視力障害、顎跛行)、PMR、筋痛・関節痛・関節炎の比率は、GCA が TAK より有意に高かった。画像所見では、GCA139 人のうち 52.5%が何らかの大血管病変を有していた。新分類基準に採用されている両側腋窩動脈病変の頻度は、GCA では 7.2%、TAK の 6.2%と有意差は認められなかった。両側の鎖骨下-腋窩動脈病変では GCA で 21.6%、TAK で 20.2%と有意差を認めなかったが、TAK のほうが片側の病変の占める割合が高く、両側とすることで GCA に相対的に高頻度に認めることが確認された。新分類基準に採用されている下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の頻度は、GCA が 23.7%で、TAK は 32.6%と有意差は認められなかったが、大動脈本幹の病変における下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の相対的頻度は GCA のほうが高かった。

GCA の 2022 年新分類基準を 82.0%が満たし、77.7%が厚労省の診断基準(1990 年分類基準)を満たした。TAK コホートの 129 人の患者において、2022 年新分類基準による GCA の特異度は 96.9%であり、厚労省の診断基準(1990 年分類基準)による GCA の特異度は 100%であった。大動脈病変有する LV-GCA では、2022 年新分類基準の感度 58.9%から 69.9%に上昇した。頭蓋動脈炎がない GCA31 人では、13 人(41.9%)が 2022 年新分類基準を満たし、3 人(9.7%)が厚労省の診断基準(1990 年分類基準)を満たした。両側腋窩動脈を両側鎖骨下-腋窩動脈とした場合、2022 年新分類基準の感度は 82.0%から 86.3%に上昇し、特異度は 96.9%から 95.3%に低下した。

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を確立するため、Delphi 法での意見統一を 4 ラウンドと対面会議を 4 回行って案を作成した。TAK 患者会の代表メンバー 3 名を加えた対面会議を行い、寛解基準(表 4)、治療目標、治療目標達成に向けた治療戦略

(表 5、表 6) に関して意見交換して、その後、患者も含めた専門家によるメンバーで Delphi 法による意見統一して最終案を策定し、論文報告した(Sugihara T, et al. Mod Rheumatol. 2022 Aug 20;32(5):930-937。また、GCA の寛解基準、治療目標、治療戦略に関しても現在論文投稿中である。

D. 考察

本邦の LV-GCA の臨床像が明らかになった。過去の報告では、通常 LV-GCA は診断時に大動脈病変かあるいは鎖骨下動脈病変を認めることが報告されているが、本コホートでは、大動脈病変と鎖骨下動脈病変をともに認めない非典型的な LV-GCA の存在(Group 3)が明らかになった。罹患動脈病変のパターンによって副腎皮質ステロイド治療を行ったときの治療反応性が異なることが示唆された。GCA は高齢者が多く、治療反応性不良例では長期に副腎皮質ステロイド療法を必要とし、副腎皮質ステロイド関連の有害事象が増加する。特に、LV-GCA で再燃頻度の高い Group 2 と Group 3 では、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。

2023 年分類基準に採用された項目は本邦のコホートにおいても TAK より GCA に特徴的な所見であった。本邦の厚労省診断基準に採用されている 1990 年の分類基準よりも、今回の 2023 年分類基準のほうが感度は高く、特に側頭動脈病変を有さない LV-GCA において感度の改善を認めた。その分 TAK を対象としたコホートでは特異度の低下が懸念されたが、約 97%と良好であった。2023 年分類基準項目の中で、両側腋窩動脈を両側鎖骨下動脈に変更しても感度が高くなり特異度の低下は軽度であったことから、両側腋窩動脈を両側鎖骨下-腋窩動脈としても分類基準として有用である可能性があった。今後 C 統計量を用いて、両項目の分類能の違いを検討する。

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.

・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. Association between the patterns of large-vessel lesions and treatment outcomes in patients with large-vessel giant cell arteritis. *Mod Rheumatol.* 2022;roac122. doi: 10.1093/mr/roac122. Online ahead of print.

・Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, Yoshifuji H, Maejima Y, Watanabe Y, Amiya E, Tanemoto K, Miyata T, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Miyamae T, Niino H, Ito S, Ishii T, Isobe M, Harigai M. Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for

Takayasu arteritis: Results of a Delphi Exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis. *Mod Rheumatol.* 2022;32(5):930-937.

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.

・Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Nakaoka Y. Optimizing treatment of large vessel vasculitides—the time is now. 第66回日本リウマチ学会 国際シンポジウム 2022年4月25日

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1 日本人初発 LV-GCA の診断時臨床像

| | Group 1 (n=9) | Group 2 (n=49) | Group 3 (n=10) | P値 |
|-------------------------------------|---------------|----------------|----------------|-------|
| 年齢, mean (SD) | 70.6 (7.3) | 69.9 (6.7) | 73.6 (8.0) | 0.842 |
| 女性, % | 77.8 | 69.4 | 70.0 | 0.878 |
| 頭蓋領域の症状・徴候, % | 66.7 | 55.1 | 80.0 | 0.312 |
| PMR, % | 33.3 | 30.6 | 50.0 | 0.498 |
| CRP at baseline, mg/dl, mean (S.D.) | 3.5 (3.5) | 8.0 (5.3) | 7.6 (4.1) | 0.248 |
| PSL 初期投与量, mg/kg/day, mean (S.D.) | 0.59 (0.23) | 0.77 (0.24) | 0.75 (0.31) | 0.743 |
| 寛解導入時 MTX 使用, % | 0 | 24.5 | 20.0 | 0.248 |
| 再発時 MTX 使用, % | 0 | 24.5 | 10.0 | 0.167 |
| 寛解導入時 CY 使用, % | 11.1 | 2.0 | 10.0 | 0.309 |
| 再発時 CY 使用, % | 0.0 | 2.0 | 0.0 | 0.821 |
| 寛解導入時 AZA 使用, % | 11.1 | 16.3 | 0.0 | 0.374 |
| 再発時 AZA 使用, % | 0.0 | 4.1 | 0.0 | 0.671 |

表 2 大動脈病変合併 GCA の画像所見

| | Group 1 (n=9) | Group 2 (n=49) | Group 3 (n=10) | P値 |
|------------|---------------|----------------|----------------|-------|
| 鎖骨下動脈病変, % | 100 | 61.2 | 0 | – |
| 大動脈分枝狭窄, % | 55.6 | 18.4 | 30.0 | 0.056 |
| 大動脈瘤, % | 0 | 12.2 | 0 | – |
| 左頸動脈, % | 44.4 | 38.8 | 40.0 | 0.950 |
| 右頸動脈, % | 33.3 | 36.7 | 10.0 | 0.257 |
| 左鎖骨下動脈, % | 88.9 | 57.1 | 0 | – |
| 右鎖骨下動脈, % | 55.6 | 51.0 | 0 | – |
| 上行大動脈, % | 0 | 42.9 | 0 | – |
| 大動脈弓, % | 0 | 69.4 | 0 | – |
| 下行胸部大動脈, % | 0 | 69.4 | 0 | – |
| 腹部大動脈, % | 0 | 73.5 | 0 | – |
| 椎骨動脈, % | 22.2 | 4.1 | 10.0 | 0.150 |
| 腕頭動脈, % | 33.3 | 36.7 | 0 | – |
| 左腋窩動脈, % | 33.3 | 20.4 | 10.0 | 0.454 |
| 右腋窩動脈, % | 33.3 | 16.3 | 0 | 0.143 |
| 肺動脈, % | 0 | 0 | 10.0 | – |
| 腎動脈, % | 11.1 | 6.1 | 0 | 0.584 |
| 肝動脈, % | 0 | 0 | 10.0 | – |
| 腸間膜動脈, % | 0 | 0 | 10.0 | – |
| 下肢動脈, % | 22.2 | 10.2 | 10.0 | 0.579 |

図1 LV-GCA の罹患血管の分布は治療反応性不良と関連する

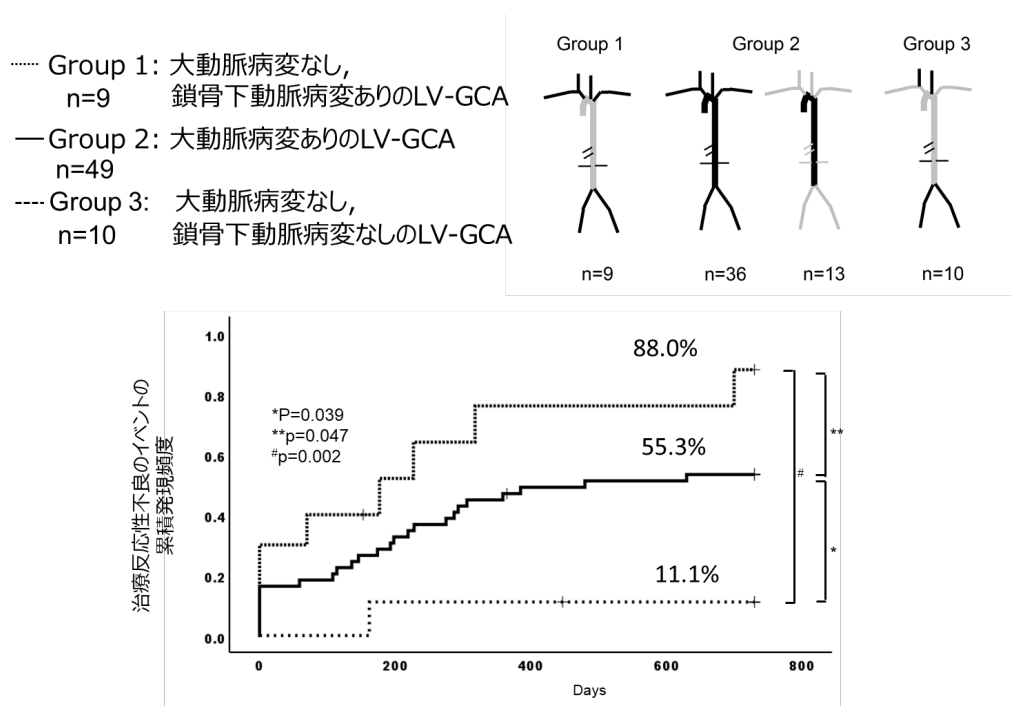


表3 GCA と TAK の臨床像の比較

| | GCA(n=139) | TAK(n=129) | p-value |
|--|------------|-----------------|---------|
| Age | 73.8 (7.7) | 37.2 (18.6) | <0.001 |
| Age at onset ≥50 years, % | 100 | 23.3 | <0.001 |
| Female, % | 66.9 | 83.7 | 0.001 |
| New headache, % | 61.2 | 15.9 (18 / 113) | <0.001 |
| Scalp tenderness, % | 19.4 | 0 (0 / 105) | <0.001 |
| Abnormal examination of the temporal artery, % | 59.0 | 0.9 (1/110) | <0.001 |
| Sudden visual loss, % | 23.7 | 7.1 (8/113) | <0.001 |
| Jaw claudication, % | 36.0 | 5.5 (6/110) | <0.001 |
| PMR, % | 41.7 | 0.8 (1/ 127) | <0.001 |
| myalgia/arthralgia/arthritis, % | 56.8 | 20.5 (25 / 122) | <0.001 |
| ESR≥50 mm/hr or CRP≥1.0 mg/dL, % | 95.7 | 83.7 | 0.001 |
| Left axially artery, % | 10.8 | 12.4 | 0.680 |
| Right axially artery, % | 8.6 | 7.0 | 0.614 |
| Bilateral axillary artery, % | 7.2 | 6.2 | 0.746 |
| Bilateral subclavian-axillary artery, % | 21.6 | 20.2 | 0.774 |
| Left or right subclavian-axillary artery | 31.7 | 70.5 | <0.001 |
| Descending thoracic aorta-abdominal aorta, % | 23.7 | 32.6 | 0.108 |
| Ascending aorta | 16.5 | 48.8 | <0.001 |
| Aortic arch | 25.2 | 57.4 | <0.001 |
| Aortic involvement of ≥ two | 27.3 | 58.9 | <0.001 |

表 4 高安動脈炎の寛解基準

| TAK寛解基準 | |
|--|--|
| Disease activity domain(A-F)^a | ダメージによる症状・徴候は含めない ^b |
| A. 全身症状 | 発熱、全身倦怠感、結節性紅斑 |
| B. 頭蓋症状 | 頭痛、視力低下、一過性視力低下、失明、網膜血管疾患、難聴、失神、片麻痺、脳梗塞 |
| C. 8つの主要血管領域の症状・徴候 | 血管痛 |
| 1. 頸動脈 | ・ 頸部痛、頸動脈圧痛 |
| 2. 鎖骨下ー上腕動脈 | ・ 鎖骨下動脈領域の血管痛 |
| 3. 胸部大動脈 | ・ 胸痛、背部痛 |
| 4. 肺動脈 | その他の血管炎による症状・徴候 |
| 5. 腹部大動脈 | ・ 頸部血管雑音 |
| 6. 腎動脈 | ・ 上肢跛行、鎖骨下動脈血管雑音、血圧左右差、上腕動脈あるいは橈骨動脈の脈拍減弱、消失、鎖骨下動脈盗血症候群 |
| 7. 腸間膜動脈、腹腔動脈 | ・ 大動脈本幹の病変に起因する高血圧 |
| 8. 腸骨ー大腿動脈 | ・ 呼吸困難、肺高血圧、肺梗塞 |
| | ・ 腹部血管雑音、腎血管性高血圧、虚血性腎症、腎不全 |
| | ・ 腹痛、虚血性腸炎 |
| | ・ 下肢跛行、下肢の脈拍減弱、消失 |
| D. 心病変の症状・徴候 | 大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈疾患、心筋梗塞 |
| E. 炎症マーカー | CRP、ESR |
| F. 画像所見 | CT, MRI, echoによる動脈狭窄、動脈拡張あるいは動脈瘤の進行/新たな出現、動脈壁肥厚の新たな出現。PET-CTによる新たな病変の出現。カテーテルによる血管造影による動脈狭窄、動脈拡張あるいは動脈瘤の進行/新たな出現 |
| Treatment / comorbidities domain | |
| 1年後のグルココルチコイド量 | プレドニゾン換算 10mg/日以下 |
| ^a 初期の治療目標は、disease activity domainの寛解項目の達成。 ^b 疾患活動性は、活動性の症状・徴候と画像所見による進行の有無で評価される。評価日より6か月前から症状・徴候、画像所見が悪化しないで持続した場合は、ダメージと考えると活動性なしとする。 | |

表 5 治療目標達成に向けた治療に対する提案

Overarching principles (医師、患者による対面会議から創案)

| Delphi4ラウンド | 4以上 | 平均 | SD | mini | max |
|---|-------|------|------|-------|-----|
| 1. 患者と主治医の総意のもと大型血管炎の治療は決定される。 | 100% | 4.91 | 0.29 | 4 | 5 |
| 2. 早期の寛解達成と1年後の寛解維持は大型血管炎の重要な治療目標である。 | 100% | 4.86 | 0.34 | 4 | 5 |
| 3. 寛解達成、維持することで、大型血管炎自体あるいは薬剤の副作用による臓器障害の進行を最小限にすることを目指す。 | 100% | 4.91 | 0.29 | 4 | 5 |
| 4. 副腎皮質ステロイド (GC) の減量によるGCの副作用の軽減と、GC減量による大型血管炎の再燃とそれに伴う臓器障害の進行についてバランスをとることが必要である。 | 100% | 4.95 | 0.21 | 4 | 5 |
| 5. 患者と主治医が共通の治療目標を理解して、治療を継続することが大切である。 | 95.5% | 4.95 | 0.21 | 回答不可* | 5 |
| 6. 大型血管炎の活動性に伴う症状、大型血管炎のダメージに伴う症状、加齢や薬剤に関連した合併症を管理するため、複数の専門家によるチーム医療を必要とする。 | 86.4% | 4.68 | 0.63 | 3** | 5 |

表6 高安動脈炎の治療目標達成に向けた治療アルゴリズム

大型血管炎 T2Tアルゴリズム

