

大型血管炎レジストリー研究（後ろ向きおよび前向き）

研究分担者 内田治仁 岡山大学学術研究院医歯薬学域 教授

研究要旨 高安動脈炎は世界の中でも本邦に多い。本邦における2007年4月から2014年4月までに新規に高安動脈炎と診断された患者および再燃し治療強化を行った患者の臨床的特徴および経過について後方視的に検討を行った。本邦における高安動脈炎患者は、治療開始2年以内に約9割が一度は寛解に到達していた。治療経過において病型分類による差は認められなかった。また2015年4月から2019年までに新規に高安動脈炎と診断された患者を登録するレジストリー研究を行っておりコホートの構築を行った。

A. 研究目的

大型血管炎のひとつである高安動脈炎(TAK)は、炎症が大動脈およびその第一分枝、冠動脈、肺動脈に生じる大型血管炎である。症状は多彩であり、主たるものとしては、全身の炎症、血管炎による疼痛と血管狭窄・閉塞・拡張である。炎症が鎮静化した後も血流障害による各種臓器障害、動脈瘤などが問題となる。世界の中でも本邦ではTAK患者数は多いとされるが、本邦での診断の実態、治療を受けている患者の臨床的特徴や治療反応性などに関する報告は少ない。

さらに巨細胞性動脈炎(GCA)との異同も長年議論されてきたところである。日本ではGCA患者数は少ないとされてきたため本邦におけるGCA患者とTAK患者の臨床的特徴や治療反応性に関する比較検討をした報告は少ない。

本研究の目的は、本邦におけるTAK患者の診断・臨床的特徴や治療の実態について解明すること、また本邦におけるTAKおよびGCA患者のコホートを新たに構築することである。

B. 研究方法

本邦における高安動脈炎患者の臨床像の実態について把握するために、後ろ向きレジストリー研究を行った。対象は、10歳以上で、2007年4月1日から2014年4月30日までに新たにTAKと診断され、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、臨床情報を収集した。収集された臨床情報をもとに、TAK患者の臨床像、治療および治療反応性の現状およびそのリスク因子などについて検討した。症状が増悪なく6か月以上経過した場合、その症状は後遺症とみなし疾患活動性はない、ものとした。収集された臨床情報をもとに、TAK患者の臨床像、治療および治療反応性の現状およびそのリスク因子などについて検討した。

またTAKとともにGCAを含む大型血管炎患者を対象とした前向きレジストリー研究を行った。2015年4月1日から2019年3月31日までに新たにTAKあるいはGCAと診断された患者を対象とし、患者登録を行い、臨床情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究はどちらも多施設共同研究であり、主管施

設である東京医科歯科大学及び各共同研究施設での倫理審査委員会での承認を得た。当該症例の登録に際しては後ろ向き研究ではオプトアウトによる同意を、前向き研究では書面による同意を得た。

C. 研究結果

まず後ろ向き研究であるが、倫理委員会承認された全 32 施設のうち 26 施設から合計 185 名の患者が登録された。登録された患者のうち新規発症で治療を開始した 135 名中、臨床情報が不足した症例を除外し、129 名を解析した。

平均発症年齢は 35 才で、40 歳以下が 90 例で全体の約 7 割を占めた。女性が 108 例 (84%) であった。診断時の症状としては、38 度以上の発熱が 42 例、全身倦怠感や易疲労性、体重減少が 86 例に認められた。頭痛や視野異常、顎跛行などの頭頸部症状が 30 例、頸部痛や上下肢症状、呼吸器症状や血管雑音などの大動脈関連症状が 105 例に認められた。腎血管性高血圧が 7 例、筋骨格異常が 25 例、潰瘍性大腸炎が 7 例にそれぞれ認められた。

血液検査では、白血球増多、貧血、低アルブミン血症、CRP 上昇 (6.1mg/dL)、血沈亢進 (76mm/h)、高 IgG 血症が認められた。HLA-B52 は、回答者 60 例中 38 例が陽性、HLA-B67 は回答者 50 例中 3 例が陽性であった。

心エコーを施行された 114 例のうち大動脈弁閉鎖不全症が 34 例に、右室負荷が 16 例、左室壁運動異常が 10 例に認められた。平均 LVEF は 63% であった。造影 CT、造影 MRI や頸動脈エコー、FDG-PET (または PET-CT) などのモダリティを用いた画像検査では、左頸動脈 (88 例)、右頸動脈 (81 例)、左鎖骨下動脈 (80 例)、大動脈弓 (74 例)、下行大動脈 (68 例)、上行大動脈 (63 例)、腹部大動脈 (57 例)、腕頭動脈 (48 例)、右鎖骨下動脈 (45 例)、腎動脈 (23 例)、左腋窩動脈 (16 例)、肺動脈 (15 例)、椎骨動脈 (14 例)、右腋窩動脈 (9 例) の順になんらかの画像異常が認められた。画像異常の中では壁肥厚や血管狭

窄が頻度高く認められた。動脈瘤はごく少数例のみ認められた。PET 検査は 53 例にのみ施行されたが施行例の陽性頻度は高かった。病型分類では、I 型 20 例、IIa 型 21 例、IIb 型 26 例、III 型 1 例、IV 型 3 例、V 型 58 例、であった。

初期治療については、プレドニンの平均初期投与量は 36mg/day (0.67mg/kg/day)、メチルプレドニゾン大量療法は 11 例に施行された。免疫抑制剤および生物学的製剤は合計 81 例に投与された。MTX57 例、AZA26 例、TAC12 例、CyA5 例、CPA4 例、MMF2 例の投与、また IFX14 例、TCZ12 例の投与であった。

病型分類別寛解率においては、III 型と IV 型は症例数が少なかったため評価しなかった。I 型、IIa 型、IIb 型、V 型においては寛解率に差は認められず、治療開始 12 カ月後にはいずれの病型においても 8 割以上が寛解に到達、104 週までに 119 例が一度は寛解に到達していた。治療開始 24 週後までに寛解を達成したのは 107 例、そのうち治療開始 52 週後まで寛解が維持されたものは 71 例、そのうち PSL10mg/day 以下を達成していたのは 51 例であった。この 51 例のうち治療開始 104 週後まで PSL10mg/day 以下のまま寛解維持を達成していたのは 33 例であった。

HLA-B52 陽性患者は陰性患者において寛解到達までの時間を要す傾向にあった ($P=0.0527$)。また発症年齢が 40 歳以下の群では、発症年齢別では 20 才、30 才、40 才のいずれで群分けしても寛解達成までに要する期間に有意な差は認められなかった。大動脈閉鎖不全症合併の有無、初期から免疫抑制剤使用の有無においても寛解達成までに要する期間に有意な差は認められなかった。

経過中に MDS による死亡 1 例、肺癌発症 1 例であった。また Bentall 術施行は 1 例、圧迫骨折 1 例、非致死性脳梗塞発症が 2 例、ニューモシスチス肺炎 2 例、ヘルペス感染症が 2 例に認められた。

次に前向き登録レジストリーであるが、倫理委員会承認された全 34 施設のうち 29 施設から TAK70

例、GCA121 例の合計 191 名の患者が登録された。

平均発症年齢は TAK36 才、GCA73 才で有意に GCA が高齢だった。高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症の合併率が GCA において有意に高かった。

登録時症状としては、大動脈・大動脈分子病変の症状や潰瘍性大腸炎は TAK で有意に多い ($p < 0.01$) のに対し、頭蓋領域動脈病変、筋骨格筋症状、リウマチ性多発筋痛症の合併は GCA で有意に多かった ($p < 0.01$)。

造影 CT は 9 割以上で行われており、PET-CT が行われるケースが 50~60% と、いずれの疾患でも行われていた。心エコーや頸動脈エコーは TAK 患者で有意に多く施行されていた ($p < 0.05$) が、側頭動脈エコーや側頭動脈生検は GCA で有意に多く施行されていた ($p < 0.01$)

沼野分類では、TAK は V 型が 43%、次いで IIa 型が 27% なのに対し、GCA では V 型が 50%、ついで分類不能が 28% であった。HLA-B52 陽性患者は TAK が 56% と GCA (25%) に比べて有意に多かった ($p < 0.01$)。HLA-B67 については、GCA 患者では陽性者はひとりもいなかった。今後観察 3 年間のデータの固定と解析を進めていく予定である

D. 考察

今回の後ろ向きレジストリーの検討は、本邦における TAK 患者の臨床像について、多施設共同としては初のレジストリー結果である。女性が多く、40 歳以下で発症する割合が多く、初発症状としては全身症状や大動脈関連症状がほとんどの患者において認められた。2000 年代になって画像検査の進歩により造影 CT、造影 MRI、血管超音波に加え、FDG-PET (または PET-CT) が臨床で使用できるようになり、TAK 患者の画像検査において診断に有用であることが伺えた。それらの情報も踏まえて、本邦における TAK 患者においては III 型、IV 型が非常に少なく、頸部~大動脈弓部~鎖骨下動脈に病変ありの症例が多いことが明らかになった。いずれの病型においても治療開始 2 年間のうちにほとんどの症例が寛

解に入っており、初期治療の有効性が確認された。HLA-B52 の有無が寛解に影響を与える可能性が示唆されたが、症例数が少なく、今後症例数を増やしての検討が必要である。各年齢別で若年発症と高齢発症における治療反応性に関して検討したが大きな差は認められなかった。また治療経過中も重篤な合併症はほとんど認められず手術を要した症例も少なかったことから安全性が確認された。今後長期経過中の安全性については今後の検討が待たれる。

また前向き研究では、登録 4 年間のうちに合計 191 例もの登録が行われた。驚いたことに、このレジストリーにおいては GCA 患者数が TAK 患者数より多かった点である。本邦では TAK が多く GCA 患者はほとんどいないとされていたが、少なくとも最近では GCA と診断される患者が多くなっている。本邦人口の高齢化とともに、診断技術の発達などが理由として挙げられる。今後このレジストリーをもとに本邦の TAK と GCA 患者に関する研究が進み、両疾患の異同を含む臨床病態の解明が進むと期待される。

E. 結論

本邦における 2007 年から 2014 年ごろまでの TAK 患者の臨床像を後方視的に解析した。ほとんどの症例で治療開始後 2 年以内に寛解に達しており、治療の安全性が確認された。また 2015 年から 2019 年までの新規 TAK および GCA 患者を登録したレジストリーを構築した。今後患者情報の解析が進み多数の研究成果が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英語論文)

1. 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. Modern Rheumatology. 2022 Oct 11:roac122. doi: 10.1093/mr/roac122.

2. 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, Niuro 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 heumatol. 2022;32(5):930-937.

(和文論文)

内田治仁、高安動脈炎、日本臨床、腎臓症候群（第3版）III、2022年、p248-253

2. 学会発表

・戸田洋伸、武本梨佳、内田 治仁、高安動脈炎による腎動脈狭窄に対する optimal treatment は？

第5回瀬戸内脈管研究会（岡山）2022年6月25日

・武本梨佳、内田治仁、戸田洋伸、岡本修吾、竹内英実、梅林亮子、大塚文男、伊藤 浩、和田 淳。

異なる経過をたどった腎動脈狭窄を伴う高安動脈炎の2症例. 第63回日本脈管学会学術総会（横浜）

2022年10月27日

・内田治仁、戸田洋伸、武本梨佳、岡本修吾、竹内英実、梅林亮子、和田 淳。ベーチェット病により腎動脈狭窄症をきたした1例. 第63回日本脈管学会学術総会（横浜）

2022年10月27日

H. 知的財産権の出願・登録
該当なし