

GCA の診断基準 (ACR2022) を用いての TAK と GCA の後ろ向きコホート解析結果

研究分担者 杉原毅彦 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 准教授

研究要旨 令和4年度に国際基準として巨細胞性動脈炎(GCA)の分類基準が改訂された。本邦の厚労省診断基準は1990年の分類基準に採用している。当研究班では、我が国のGCAと高安動脈炎(TAK)に対する後ろ向き疫学調査を遂行し、診療・治療の実態を明らかにしてきた。今年度は、後ろ向きコホートに登録されている初発GCA 139名とTAK129名を対象とし、2022年のGCA分類基準の妥当性を検討した。2022年GCA分類基準はTAKとGCAを良好に区別することが可能であったが、頭蓋動脈病変を有さないGCAについてはリウマチ性多発筋痛症を含めた基準でTAKとの識別能が良好であった。GCA2022分類基準の項目には両側腋窩動脈が含まれているが、GCAにおける両側腋窩動脈病変の頻度は少なく、2022年GCA分類基準を満たさないGCAは、両側の鎖骨下動脈病変を有する頻度が多かった。両側腋窩動脈のかわりに両側の鎖骨下動脈かつ/または両側腋窩動脈に変更しても、分類基準によるTAKとGCAの識別能は変化なく、感度が改善し、特異度はほとんど低下しなかった。現在の厚生労働省のGCA診断基準は1990年のGCA分類基準を採用しており、修正の必要があるが、今後の診断基準の改定に有用なエビデンスを示すことができた。

A. 研究目的

本邦の巨細胞性動脈炎(giant cell arteritis: GCA)の厚労省診断基準は1990年の米国リウマチ学会GCA分類基準に採用している。当時のGCAは側頭動脈病変を主体とする頭蓋動脈の血管炎と認識されており、側頭動脈病変を有するGCAと他の血管炎を分類するには有用であった。近年は大動脈と大動脈分枝の大型血管炎の画像診断技術が向上し、大型血管病変を合併するGCAや頭蓋動脈病変を有さないGCAが少なくないことが明らかとなった。そのため、2022年に、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会から、大型血管病変を合併するGCAも含めたGCAと他の血管炎を分類するための基準が作成された。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、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、GCAと高安動脈炎(TAK)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患者とTAKの臨床像を比較して、2022年GCA分類基準の妥当性を検証した。

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JPVAS参加施設で主治医により診断された初発GCA 139名とTAK129名を対象に、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会からの提唱された2022年GCA分類基準(資料1)に採用されている項目について比較した。本邦の厚労省診断基準(1990年分類基準)と2022年GCA分類基準の感度・特異度を検討した。2022年GCA分類基準に採用されている項目について、GCAとTAKの識別能をC統計量で評価した。

(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

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会からの提唱された2022年GCA分類基準の日本語訳を本研究班で作成した(資料1)。2022年GCA分類基準に採用されている項目について、GCAとTAK(表1)、大動脈病変を有するGCA(LV-GCA)とTAK(表2)で比較した。GCAによる頭蓋動脈の病変に関する項目として新規頭痛、頭皮圧痛、側頭動脈異常、視力障害、顎跛行、また、筋骨格症状としてリウマチ性多発筋痛症(PMR)に関連する症状の比率は、GCAがTAKより有意に高かった。画像所見では、GCAのうち52.5%がLV-GCAであり、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 7.2% LV-GCAでは13.7%、TAKの6.2%、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変の頻度は、GCAが23.7%、LV-GCA 45.2%で、TAK 32.6%で、LV-GCAでTAKより多い傾向にあった。TAKの特徴とされる左鎖骨下総脈病変のみ、あるいは上行大動脈から大動脈弓の病変はTAKのほうが有意に多かった。両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変はGCA 21.6%、LV-GCA 41.1%、TAK 20.2%でTAKよりもLV-GCAで高頻度に認める傾向であった。

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(表3)。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。大動脈病変を有するLV-GCAでは、厚労省の診断基準で感度58.9%であったのが、2022年新分類基準で感度が69.9%に上昇した。頭蓋動脈炎がないGCAでは、厚労省の診断基準で感度9.7%であったのが、2022年新分類基準で感度

が32.1%に増加した。

2022年GCA分類基準の項目を組み合わせによるTAKとGCAの識別能は、年齢、生検での確定診断を除いても識別能の低下はなく、頭蓋動脈病変のみとしても識別能は低下しなかった。頭蓋動脈病変を除くと、PMR、両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせの識別能は低下するが、C統計量 >0.7 を維持し良好であった。PMRを除くと識別能は低下し、両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見のみではTAKとGCAは識別できなかった。両側腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせに、50歳以上を加えると、識別能は改善した。

新分類基準は頭蓋動脈病変を有さないGCAでの感度が現在の厚労省の診断基準からは大幅に改善したが、感度が50%と未滿と低いことから、新分類基準を満たさないGCAで多い臨床所見を確認した(表4)。すると、頭蓋動脈病変やPMRの頻度が低く、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変の頻度が高いことが判明した。そこで、新分類基準の修正版として両側腋窩動脈病変を両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変に変更して、TAKとGCAの識別能を2パターンの組み合わせについて評価した:1. 頭蓋動脈病変、PMR、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見の組み合わせ、2. PMR、両側の鎖骨下 and/or 腋窩動脈病変、下行胸部大動脈-腹部大動脈病変、炎症所見。1,2どちらも、オリジナルの両側腋窩動脈病変を含めた場合とかわりなかった。また、修正版の分類基準について感度特異度を検討すると、大動脈病変を有するLV-GCAでは、新分類基準で感度68.5%から修正新分類基準78.1%に上昇し、頭蓋動脈炎がないGCAでは、新分類基準で感度32.1%から修正新分類基準53.6%に上昇し、特異度の低下は96.1から93.0%と少なかった。現在以上の結果は論文投稿中である。

D. 考察

2022年GCA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。本邦の厚生労働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 2022 年分類基準のほうが感度は高く、特に LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA において感度の改善を認めた。TAK を対象とした特異度も 96% と良好であった。しかし、LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA の感度は、68.5%、32.1% と低かった。

本邦の TAK の診断基準は年齢制限がなく、今回検討した TAK コホートにおいても 50 歳以上で発症する TAK を認めた。そこで、今回の検討では、年齢を除いた項目で TAK と GCA の識別能を検討したが、年齢を除いても識別能は低下しなかった。しかしながら、頭蓋動脈病変を有さない GCA を TAK と識別するには、PMR か年齢 50 歳以上の項目が必要であった。そこで、高齢発症 TAK と GCA を鑑別するためには PMR が重要と考えられた。

両側腋窩動脈病変は TAK と比較して GCA に特徴的であるが、GCA においても頻度が少ない。今回の検討では、両側腋窩動脈病変に両側鎖骨下動脈を評価項目に追加しても、TAK と GCA の識別能を低下させないことを示した。両側腋窩動脈病変を両側の鎖骨下

and/or 腋窩動脈病変に変更した修正案の分類基準は、LV-GCA と頭蓋動脈病変を有さない GCA の感度をさらに改善させ、特異度の低下はわずかであったことから、本邦においては修正版の分類基準が有用であると考えられた。

E. 結論

現在の厚生労働省の G C A 診断基準は 1990 年の GCA 分類基準を採用しており、修正の必要がある。

本邦の今後の診断基準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

投稿中。

H. 知的財産権の出願・登録

なし

2022 年 ACR/EULAR による巨細胞性動脈炎の分類基準

本基準の適用を考慮する条件

- 中型血管炎または大型血管炎のいずれかであると診断した時に、患者が巨細胞性動脈炎であると分類するために以下の分類基準を適応する。
- 本基準を適応する前に、血管炎と紛らわしい他の診断は除外すること。

絶対的必要条件

診断時の年齢 \geq 50 歳

臨床的な項目

肩または首の朝のこわばり	+2
突然の失明	+3
顎または舌の跛行	+2
新規の側頭部頭痛	+2
頭皮の圧痛	+2
側頭動脈の異常な診察所見(*1)	+2

血液, 画像, 病理検査の項目

最大 ESR \geq 50 mm/h または最大 CRP \geq 1.0 mg/dL(*2)	+3
側頭動脈生検の陽性所見または側頭動脈エコーにおける halo sign(*3)	+5
両側腋窩動脈病変(*4)	+2
大動脈全体の FDG-PET 活動性(*5)	+2

上記 10 項目の点数を合計し、6 点以上が巨細胞性動脈炎の分類に必要なものである。

(註釈)

- *1. 診察における側頭動脈の脈拍の消失または減弱, 圧痛, または, 硬い索状の外観。
- *2. 血管炎に対する治療開始の前の ESR または CRP の最大値。
- *3. 側頭動脈生検における明らかな血管炎, または, 側頭動脈エコーにおける halo sign. 側頭動脈生検における血管炎確診例を定義する特段の病理組織学的基準はない。DCVAS コホートにおいて, 巨細胞の存在, 単核白血球浸潤, 内弾性板の断片化は, それぞれ独立した血管炎を支持する病理組織学的所見と解釈されていた。halo sign は, 超音波検査における均一で低エコーの壁肥厚の存在と定義される。
- *4. 両側腋窩動脈病変は, CT 血管造影, MR 血管造影, カテーテル血管造影, エコーにおける血管内腔の傷害(狭窄, 閉塞または瘤), または, エコーにおける halo sign, または, PET における FDG の取り込みによって定義される。
- *5. 胸部下行大動脈と腹部大動脈を合わせた領域全体の動脈壁への異常な FDG の取り込み(視覚的に, 肝への取り込みよりも強いもの)

(略語)

ACR(American College of Rheumatology, 米国リウマチ学会), CRP (C-reactive protein, C 反応性蛋白), CT (computed tomography, コンピュータ断層撮影), DCVAS(Diagnostic and Classification Criteria in Vasculitis Study, 血管炎の診断および分類基準の研究), ESR(erythrocyte sedimentation rate, 赤血球沈降速度), EULAR(European League Against Rheumatism, 欧州リウマチ学会). FDG(fluorodeoxyglucose, フルオロデオキシグルコース), MR (magnetic resonance, 核磁気共鳴), PET(positron emission tomography, 陽電子放射断層撮影)

表 1

	GCA (n=139)	TAK (n=129)	P-value
発症年齢	73.8 (7.7)	35.4 (18.1)	<0.001
発症年齢 ≥50 歳, %	100	23.3	<0.001
頭痛, %	61.2	15.9 (18 / 113)	<0.001
頭皮圧痛, %	19.4	0 (0 / 105)	<0.001
側頭動脈異常, %	59.0	0.9 (1/110)	<0.001
視力低下, %	23.7	7.1 (8/113)	<0.001
顎跛行, %	36.0	5.5 (6/110)	<0.001
リウマチ性多発筋痛症, %	41.7	0.8 (1/ 127)	<0.001
側頭動脈生検で確定され血管炎	50.4	0	-
大動脈病変, %	52.5	100	-
両側腋窩動脈, %	7.2	6.2	0.746
左鎖骨下動脈, %	29.5	64.3	<0.001
右鎖骨下動脈, %	23.7	36.4	0.023
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	21.6	30.2	0.106
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	31.7	70.5	<0.001
胸部下行から腹部大動脈, %	23.7	32.6	0.108

表 2

	LV-GCA (n=73)	TAK (n=129)	P- value	OR (95%CI)
両側腋窩動脈, %	13.7	6.2	0.072	2.40(0.90-6.39)
左鎖骨下動脈, %	56.2	64.3	0.252	0.71(0.40-1.28)
右鎖骨下動脈, %	45.2	36.4	0.221	1.44(0.80-2.58)
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	41.1	30.2	0.118	1.61(0.89-2.93)
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	60.3	70.5	0.136	0.63 (0.35-1.16)
胸部下行から腹部大動脈, %	45.2	32.6	0.074	1.71 (0.95-3.08)

表 3

分類基準	新分類基準	現在の厚労省診断基準	修正新分類基準
感度 (GCA, n = 139), %	82.0	78.4	87.1
感度 (頭蓋動脈病変有する GCA, n = 111), %	94.6	98.1	95.5
感度 (頭蓋動脈病変有さない GCA, n = 28), %	32.1	9.7	53.6
感度 (大動脈病変有する GCA, n=73)	68.5	58.9	78.1
特異度 (TAK, n =129), %	96.1	100	93.0

表 4

	新分類基準を 満たす GCA (n=114)	新分類基準を 満たさない GCA (n=25)	TAK (n=129)
年齢	74.6 (7.2)	70.2 (8.9)	35.4 (18.1)**
頭痛, %	71.1*	16.0	15.9
頭皮圧痛, %	23.7*	0	0
側頭動脈異常, %	71.1*	4.0	0.9
視力低下, %	28.1*	4.0	7.1
顎跛行, %	43.9*	0	5.5
リウマチ性多発筋痛症, %	48.2*	12.0*	0.8*
大動脈病変	43.9*	92.0*	100*
両側腋窩動脈, %	8.8	0	6.2
左鎖骨下動脈, %	21.1*	68.0	64.3
右鎖骨下動脈, %	17.5*	52.0	36.4
両側鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	14.9*	52.0	30.2
左右どちらかの鎖骨下動脈 and/or 腋窩動脈, %	23.7*	68.0	70.5
胸部下行から腹部大動脈, %	21.7	33.3	32.6

* p < 0.05 他の2群と比較して有意差あり

** p<0.05 TAK と新分類基準を満たす GCA で有意差あり