

## TAK の後ろ向きコホート解析結果に関する研究

研究分担者 内田治仁 岡山大学学術研究院医歯薬学域 CKD・CVD 地域連携包括医療学 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。治療開始 52 週目までの再発と関連する因子として、大血管およびその第一分枝に関連した症状を有することが挙げられた。

### 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。

### (倫理面への配慮)

本研究は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得た。

### C. 研究結果

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。このように、侵される主たる血管部位は、頸動脈、鎖骨下動脈、大動脈弓、下行大動脈であった。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。

AMED研究班(針谷班)と当分科会の連携研究で提案(論文化)したT2Tに基づくTAK患者における治療開始1年後の臨床的寛解の達成率(Sugihara et al. Mod Rheumatol. 2022; 32: 930-937)について検討すると、治療開始24週間までに約83%が一度は寛解を達成しており、約40%の患者が臨床的寛解を維持(24週までに寛解を達成し、その後52週目まで寛解が維持・継続され、かつ52週目のPSL10mg/日以下が達成)していた。治療開始52週目までの再発と関連する因子として、大血管およびその第一分枝に関連した症状を有することが挙げられた。また、約3分の1の患者で画像所見が継続して見られた。

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週間までに寛解を達成したのは107例、そのうち治療開始52週間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週間まで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。

#### 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。初期治療からグルココルチコイドに加えて免疫抑制剤を併用しても、寛解達成およびその維持に対する影響は認められなかった。このことは寛解導入および寛解維持を目指す治療戦略において重要な結果である。再発が多い疾患であるため慎重な治療が求め

られる。症例数が少ないものの、HLA-B52の有無が寛解に影響を与える可能性が示唆された。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。今後長期経過中での安全性については今後の検討が待たれる。一方、我々が当研究班で発表した寛解におけるT2Tのアルゴリズムに従って寛解維持の達成について検討したところ、治療開始後2年間寛解維持を達成できたのは33例であった。このことは寛解導入後の寛解維持療法に対してまだまだ改善の余地があることを示している。本研究からは標準的なレジメンの提案をすることはできないが、今後寛解維持に関する検討についてより大規模な研究結果が待たれる。

#### 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。一方で治療開始2年間の寛解維持率は低いことが確認された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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*. 2023 Nov 1;33(6):1145-1153. doi: 10.1093/mr/roac12

- Sugihara T, Yoshifuji H, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Tanemoto K, Umezawa N, Manabe Y, Ishizaki J, Shirai T, Nagafuchi H, Hasegawa H, Niuro H, Ishii T, Nakaoka Y, Harigai M. Establishing clinical remission criteria for giant cell 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*. 2024 Mar 28;34(3):568-575. doi: 10.1093/mr/road046
- Yoshifuji H, Nakaoka Y, Uchida HA, Sugihara T, Watanabe Y, Funakoshi S, Isobe M, Harigai M; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS). Organ Damage and Quality of Life in Takayasu Arteritis - Evidence From a National Registry Analysis. *Circ J*. 2024 Feb 22;88(3):285-294. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0656
- Abe Y, Fujii T, Miyawaki Y, Sugihara T, Uchida HA, Maejima Y, Watanabe Y, Hashimoto T, Miyamae T, Nakaoka Y, Harigai M, Tamura N. The real-world clinical decisions of physicians in the management of Takayasu arteritis and giant cell arteritis in Japan: A cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2024 Apr 8:roae034. doi: 10.1093/mr/roae034. Epub ahead of print

##### 2. 学会発表

内田治仁. 我が国における高安動脈炎の診療の実態—JPVAS コホート研究より, 第64回日本脈管学会学術総会(横浜). 2023年10月27日

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当なし