総 説

巨細胞性動脈炎

浄土 智, 久田 諒

Giant cell arteritis

Satoshi JODO and Ryo HISADA

Internal medicine, Tomakomai City Hospital

(Accepted September 25, 2013)

summary

Giant cell arteritis (GCA) is a granulomatous arteritis and it occurs older (more than 50 years) individuals. As GCA frequently involves temporal artery, this disease had been called as temporal arteritis. However, except for the temporal artery, GCA affects branches of the carotid arteries, as well as aorta and its major branches preferentially. Thus, this arteritis is collectively called as GCA from the characteristic histological findings. We systematically introduce the clinical pictures of GCA in the first half of this article. Because affected arteries of GCA are different in each patient, some patients do not present with classical clinical features, such as headache and tenderness of temporal artery. Recently, there are several variant forms of GCA have been recognized. Certain subtypes demonstrate organ dysfunction, such as visual loss or peripheral neuropathy with minimal or absent classical and systemic manifestations. This form of GCA is referred to as occult GCA. On the other hand, other form of GCA presents with a systemic inflammatory syndrome in the absence of focal ischemic symptoms. This is referred to as silent or masked GCA. In the latter half of this article, we introduce two patients presenting with such atypical presentations. One could be diagnosed as occult GCA, and the other was diagnosed as silent GCA with large vessel type. GCA is a heterogenous disease with more than a single clinical picture. This article can provide considerations of the wide spectrum of presentation of this characteristic systemic arteritis.

Key words—giant cell arteritis (GCA); classical (cranial) GCA; large vessel GCA; occult GCA; silent (masked) GCA

抄 録

巨細胞性動脈炎（以下，giant cell arteritis : GCA）は 50 歳以上の高齢者に発症する肉芽腫性動脈炎で，側頭動脈がしばしば障害されることから以前は，側頭動脈炎（temporal arteritis）と呼ばれていた．しかしながら実際には側頭動脈以外の動脈，特に，頸動脈とその分枝，大動脈とその分枝に炎症がみられることより，近年は，その病理所見から GCA という呼称が一般的になっている．本総説の前半では，GCA の臨床病像を包括的に紹介した．一方，GCA の罹患動脈は小，中，大動脈にわたり，障害される動脈の部位もさまざまである．それゆえ，GCA は古典的な臨床像を呈するものの他に，様々な亜型も存在することが知られてきている．最近，我々は，失明以外には，他の臨床症状，陽性検査所見を欠いていた Occult GCA 一例と，発熱のみを臨床症状とし，画像検査で大動脈とその分枝の壁肥厚が検出され，浅側頭動脈生検で組織学的に診断された Silent GCA の一例を経験した．本総説の後半でこの自験例二例も紹介し，GCA の臨床像の多様性についても考案する．

はじめに

本総説では，GCA の臨床像を包括的に紹介した^{1,2)}．GCA の臨床症状は多彩であり，古典的な臨床像を呈するものの他に，様々な亜型が存在することが知られてきている^{3~5)}．最近，我々は，失明以外には，他の臨床症状，陽性検査所見を欠いていた

Occult GCA^{6~8)} 一例と，発熱のみを臨床症状とし，画像検査で大動脈とその分枝の壁肥厚が検出され，浅側頭動脈生検で組織学的に診断された Silent GCA⁹⁾ の一例を経験した．本総説の後半でこの自験例二例も提示し，GCA の臨床像の多様性についても考案する．

1. 概要

GCA は 50 歳以上の高齢者に発症する肉芽腫性

動脈炎で、側頭動脈がしばしば障害されることから、以前は、側頭動脈炎 (temporal arteritis) とも呼ばれていた。しかしながら実際には側頭動脈以外の動脈、特に、顎動脈とその分枝、大動脈とその分枝に炎症がみられることより近年は、その病理所見から GCA という呼称が一般的になっている。欧米では GCA の病変部位は高安動脈炎と殆ど変わらないという報告もあるが、本邦の若年女性に多く見られる高安動脈炎では側頭動脈炎を認めることは稀である。これは高安動脈炎と GCA が異なる疾患なのか、人種差によって病変部位が異なるのか、発症年齢によって病変部位が異なるのか議論があるところである¹⁰⁾。

2. 疫学

2011 年 Chapel Hill 会議で大血管炎に分類されるものとして、高安動脈炎と GCA が挙げられた。欧州では 50 歳以上の原発性全身性血管炎では GCA が最も多く、毎年 100 万人あたり 32-290 人の発症があるが、日本では高安動脈炎が多く（日本では毎年 40-200 人が発症し、剖検では 1 万人あたり 3.3 人に認められたとの報告がある）、GCA は比較的稀な疾患と考えられている。1998 年に行われた厚生省疫学研究班と難治性血管炎分科会による疫学調査では、1997 年 1 年間の全国病院受療推定患者数は約 690 人、受療率は人口 10 万人対 0.65 人、男女比はほぼ 1 : 1.7 でやや女性が多く、発症年齢は平均 71.5 歳で、男女ともに 60 歳後半から 70 歳代にピークがあった。発症頻度には人種差があり、日本は最も GCA の発症率が低い地域のひとつとされている。

3. 病理

GCA の原因は特定されていないが、遺伝的素因として HLA-DR4 との相関が報告されている。また、発病前に感冒様の症状を示す例もあり、ウイルスをはじめとする微生物感染の関与、さらに喫煙などの環境因子が発症に関連するとも報告されている。病理学的には、GCA は動脈の全層性血管炎を呈し、浸潤細胞はリンパ球、マクロファージと、特に、巨細胞が特徴的である。罹患動脈では、血管内膜の増殖・肥厚、内弾性板の変性・断裂、さらに巨細胞内に貪食された弾性線維が認められる。内腔に血栓形成を認める場合が多く、巨細胞を含む肉芽腫を形成する傾向がある。罹患動脈として、側頭動脈

が有名であるが、小・中動脈の他、大動脈弓や頸、腕への分枝に病変が見られる場合も多く、このため、脳梗塞、聴力障害、解離性大動脈瘤、大動脈解離、上肢の間欠性跛行などがみられる場合もある。

4. 臨床症状

表 1 に GCA の主な臨床症状を挙げた。GCA では側頭動脈に発赤、肥厚、怒張が見られることが多いとされ、1998 年の全国調査では、初発症状としては、側頭動脈痛、限局性の頭痛、頭皮部の疼痛などが約 70% の患者に認められた。頭痛は、拍動性・片側性で、夜間に悪化する傾向が知られている。下顎跛行 (jaw claudication ; 食べ物を噛むときに頬に痛みが生じる) は GCA に特異的な症状である。また、内頸動脈や椎骨動脈の病変ではめまい、難聴、一過性脳虚血発作、脳梗塞をきたし、咳嗽などの呼吸器症状、末梢神経障害、頻度は低いが、歯痛、舌痛、舌炎、舌潰瘍、舌梗塞、咽頭痛、嗄声などの歯科、耳鼻咽喉科領域の症状も認められる。GCA 患者の 30-40% では、血管炎による血流低下・消失による、虚血性視神経炎のため、両側性あるいは片側性、一過性 (一過性黒内障) あるいは永続性の、種々の視力・視野異常などの眼症状がみられ、10~20% が失明に至る。眼底検査では、虚血性視神経炎による視神経乳頭の虚血性変化、網膜の綿花様白斑、小出血などが認められる。また、GCA 患者の 10-15% では大血管の動脈病変がみられる。大動脈弓の分枝、特に鎖骨下動脈および腋窩動脈狭窄により上肢跛行を認めることから、GCA を疑う場合には、四肢や顎動脈の拍動を触診するとともに、鎖骨下動脈、腋窩動脈、上腕動脈の血管雑音の有無を確認することが重要である。このような

表 1 巨細胞性動脈炎の臨床症状

• 頭痛 • 側頭動脈の自発痛 • 側頭動脈・後頭動脈の腫脹・硬化・圧痛・脈拍微弱/欠如 • 複視、視野欠損、視力低下・失明 • 間欠性顎跛行・咬筋跛行 • めまい • 難聴 • 一過性脳虚血発作 • 脳梗塞 • 大血管の動脈病変 • 全身症状 (発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少) • リウマチ性多発筋痛症 (PMR)

大血管を主要な病変部とする Large vessel GCA では、大動脈瘤、大動脈解離を呈することがある。大型血管病変を有する症例は、若年発症例に比較的に高頻度であり、頭痛は低頻度であり、側頭動脈生検の陽性率が低いことが知られている。全身症状としては、GCA 患者の 40% に、発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少がみられる。発熱は、ほとんどが微熱だが、15% 程度に 39°C を超える高熱を呈する例がある。リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は、肩や腰などの四肢近位部の疼痛と朝のこわばりを主症状とするリウマチ性疾患である。GCA 患者の 30~50% に PMR が合併し、一方、PMR 患者の 10~20% に GCA を合併するとの報告がある。

5. 検査所見

GCA は疾患特異的マーカーや病勢の特異的指標に乏しく、検査所見では自己抗体は一般的には陰性で、赤血球沈降速度 (赤沈) 亢進、CRP 陽性、白血球増多、貧血が認められる。GCA の診断目的に画像検査として、超音波検査、血管造影、CT、MRI、FDG-PET¹¹⁾ などが用いられる。超音波検査では側頭動脈などに低エコーの同心性血管壁肥厚 (halo) が検出する。血管造影では、罹患動脈の狭窄・閉塞が認められ、大血管病変の検出においては、CT、MRI、FDG-PET が極めて有用である。

6. 診断

一般的には、アメリカリウマチ学会の分類基準が用いられる (表 2)。浅側頭動脈生検¹²⁾ により巨細胞性動脈炎を検出することが確定診断に重要であり、ステロイド投与後でも 1~2 週以内であれば病理所見が得られる場合が多い。しかしながら病変は必ずしも連続性ではないために、2~3 cm の動脈の生検が必要であり、陽性率は 30~50% 程度と報告されている。

表 2 アメリカ・リウマチ学会 (ACR) の診断基準 (1990 年)

1. 発病年齢 50 歳以上：臨床徴候の出現が 50 歳以上
2. 頭痛：新たに出現し、新しい性質の頭部に限局した疼痛 (片頭痛などと鑑別できる)
3. 側頭動脈の異常：側頭動脈の圧痛・拍動の低下
4. 赤沈亢進：赤沈 50 mm/hr 以上
5. 動脈生検異常所見：単核球細胞浸潤あるいは多型核巨細胞をもつ肉芽腫性病変

以上の 5 項目のうち 3 項目を満足した場合を側頭動脈炎と診断する。

7. 治療

早期からのステロイド治療が重要で、眼、中枢神経、脳神経症状がない場合は、プレドニゾロン 0.6~0.8 mg/kg/日にて治療を開始する。失明や中枢神経、脳神経症状が疑われる場合には、ステロイドパルス療法を含むステロイド大量療法を行なう。副腎皮質ステロイドは 4 週間の初期治療の後に漸減する。10 mg/日未満からの漸減はさらに慎重に行なう。ステロイド抵抗性の症例、ステロイド漸減に伴い再燃する症例においては、メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミドなどの免疫抑制剤の併用を検討する。近年、難治症例に対するトシリズマブの有効例も報告されている¹³⁾。消化管出血リスクの低い患者では、虚血性合併症予防のため、低用量アスピリンによる抗血小板療法を併用することも推奨されている。

8. 予後

ほとんどの患者が、ステロイド治療に著効し寛解に導入される。厚生省研究班の調査結果では治癒・軽快が 87.9% の患者に認められた。Large vessel GCA 患者では胸部大動脈瘤をはじめとする大動脈病変が比較的高頻度に認められるため、定期的画像診断によって、大動脈径や壁病変を追跡する必要がある。GCA はステロイドの減量に伴って再燃する場合があります。慎重にステロイド投与量を決定することが重要であるが、一方、長期ステロイド治療の副作用を減ずる予防策を講じる必要もある。最も留意すべき点は失明に対する配慮である。眼症状は非可逆的失明に至る場合が多いため、場合によっては確定診断に先立ち治療開始を判断する。

症 例 提 示

1. 症例 1

50 歳男性。2012 年 2 月頃から右眼の視力低下が出現し、5 月に当院眼科を受診。眼底検査で視神経乳頭部の虚血を認めた。視力低下は進行し 8 月には右眼の視力が指数弁となり、また 12 月より左眼の視力低下も出現した。側頭動脈の怒張・数珠状拡張も認めたため、2013 年 3 月 21 日に当科を紹介受診となった。眼底所見では両眼とも網膜動脈の硬化像が見られ、右眼は視神経乳頭部の蒼白化をきたしており、虚血性視神経症の所見であった (図 1)。既往歴は 20 歳代に高血圧、腎硬化症を指摘され、30 歳より人工透析を導入されていた。現症では、発

図1 右眼底には、視神経乳頭部の蒼白化（虚血性視神経症の所見）が見られる。

図2 右虚血性視神経症に加え、左眼底にも視神経乳頭部の蒼白化が見られる。

図3 脳・頸部動脈 MRI 検査では、脳、頸部血管の壁異常や血管内腔の狭小化、閉塞など血管炎を示唆する所見なし。

熱、側頭部痛、顎跛行はなかったが、両側側頭動脈の怒張、数珠状拡張と眼球結膜の充血を認めた。当科紹介時の眼底所見では右眼の虚血部は増大しており、また左眼にも虚血性視神経症の所見が出現していた（図2）。血液検査では白血球は正常であり、CRPの軽度高値、赤沈の軽度亢進がみられたが、疾患特異的自己抗体は全て陰性で、各種感染症検査は陰性または既感染パターンであった。脳・頸部MRI検査では脳血管、頸部血管壁に浮腫、肥厚や内腔の狭小化、閉塞など、血管炎を示唆する所見は認めなかった（図3）。浅側頭動脈生検では動脈硬化によるものと思われる内膜の肥厚、中膜の石灰沈

着を認めたが、炎症細胞の浸潤や巨細胞は認めなかった。当科入院後、左眼の視力低下はさらに進行した。急速な視力低下以外は、明らかな自覚症状や身体所見異常はみられず、画像検査、浅側頭動脈生検では血管炎を示唆する所見は得られなかったが、臨床経過、眼底所見、他疾患の除外診断から、GCAの亜型の一つであるOccult GCAと診断し、ステロイドパルス療法を開始した。治療に反応して一過性の視力改善を認めたが、視力障害の回復は得られなかった（図4）。

図4 症例1 臨床経過（当科入院から退院まで）

図5 造影CTでは、両側の総頸動脈、鎖骨下動脈、胸・腹部大動脈の壁肥厚と軽度の造影効果を認める．

図6 頸部超音波検査では、左総頸動脈の壁肥厚を認める．

2. 症例2

74歳男性で、2012年7月頃から夜間の微熱を自覚していた．2013年1月に近医を受診し、血液検査ではCRPの軽度高値の他は異常所見はなく経過観察とされた．同年6月に39℃の発熱が出現し、CRP 20 mg/dlと高値を認め、抗生剤投与に反応しなかったため、不明熱の精査加療目的に7月1日に当科に紹介受診となった．既往歴には特記すべきものではなく、入院時現症では、側頭動脈に圧痛、腫脹や顎跛行はなく、眼科的にも異常所見は見られな

った．入院時検査所見では、貧血、血小板数増加、CRP高値を認めたが、検索範囲内では、疾患特異的自己抗体を含む免疫学的異常所見は認められなかった．不明熱の原因検索目的に、胸腹部造影CTを施行したところ、両側の総頸動脈、鎖骨下動脈、胸・腹部大動脈の壁肥厚および造影効果を認めた（図5）．頸部超音波でも、左総頸動脈の壁肥厚が認められた（図6）．脳・頸部動脈MRIでは、脳血管、頸部血管壁に浮腫、肥厚や内腔の狭小化、閉塞など、血管炎を示唆する所見は認めなかった（図7）

図7 脳・頸部動脈MRI検査では、脳、頸部血管の壁異常や血管内腔の狭小化、閉塞など血管炎を示唆する所見なし。

図8 浅側頭動脈生検所見

- A: 全層性に炎症細胞の浸潤がみられ、内膜は線維性に肥厚し内腔は狭小化している。
 B: 内弾性板の周囲から外膜にかけて多核巨細胞を含む炎症細胞の浸潤を認める。
 C: 多核巨細胞（強拡大）。
 D: 内弾性板は断裂し、弾性組織を貪食する巨細胞が観察される。

図9 症例2 臨床経過（当科入院から退院まで）

表3 GCA の臨床分類

1) Classical (cranial) GCA
古典的な臨床像（頭痛，視力障害，顎跛行など）を呈する
2) Large vessel GCA
高安動脈炎に類似した所見を有する
3) Occult GCA
視力障害などの虚血性症状のみを呈し，全身性炎症所見に乏しい
4) Silent (masked) GCA
非特異的な全身炎症所見のみ呈し，虚血性症状を欠く

が，発熱の原因として，GCA の Large vessel type を疑い，浅側頭動脈生検を施行したところ，内膜肥厚，内腔の狭小化，多核巨細胞を伴う炎症細胞浸潤を認め（図8），GCA と診断した．ステロイドパルス療法を開始したところ，すみやかに解熱し，CRP は陰転化し，以降は順調に経過し，プレドニン漸減後退院の運びとなった（図9）．

おわりに

本総説の前半部では，GCA の臨床病像を包括的に紹介した．GCA の罹患動脈は小，中，大動脈にみられ，障害される動脈の部位もさまざまである．それゆえ，GCA は古典的な臨床像を呈するもの Classical (cranial) GCA^{14,15)} の他に，様々な亜型も存在する（表3）．例えば，高安動脈炎に類似した所見を有する Large vessel GCA^{16~18)}，視力障害などの虚血性症状のみを呈し，全身性炎症所見に乏しい，Occult GCA，非特異的な全身炎症所見のみ呈し，虚血性症状を欠く Silent (masked) GCA などである．本総説の後半部では代表的な亜型と思われる Occult GCA と Silent GCA かつ Large vessel GCA と考えられる自験二例も症例報告として記載した．本総説と自験例二例の症例報告が，GCA の診断，治療に役立てられれば幸いである．

文 献

- 1) Barraclough, K., et al. : Diagnosis and management of giant cell arteritis. *The British journal of general practice : The journal of the Royal College of General Practitioners*. **62**(599) : 329–330, 2012.
- 2) Ness, T., et al. : The diagnosis and treatment of giant cell arteritis. *Deutsches Arzteblatt international*. **110**(21) : 376–385, quiz 86, 2013.
- 3) Villa-Forte, A. : Giant cell arteritis : suspect it,

- 4) Zwicker, J., et al. : An atypical presentation of giant cell arteritis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. **183**(5) : 22, 2011.
- 5) Restuccia, G., et al. : Small-vessel vasculitis surrounding an uninflamed temporal artery and isolated vasa vasorum vasculitis of the temporal artery : Two subsets of giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism*. **64**(2) : 549–556, 2012.
- 6) Cullen, JF. : Occult temporal arteritis. A common cause of blindness in old age. *The British journal of ophthalmology*. **51**(8) : 513–525, 1967.
- 7) Cullen, JF., et al. : Giant cell (temporal) arteritis in Singapore : an occult case and the rationale of treatment. *Singapore medical journal*. **51**(1) : 73–77, 2010.
- 8) Gonzalez-Gay, MA., et al. : Giant cell arteritis without clinically evident vascular involvement in a defined population. *Arthritis and rheumatism*. **51**(2) : 274–277, 2004.
- 9) Cha, DM., et al. : Silent giant cell arteritis in an elderly Korean woman. *Korean journal of ophthalmology : KJO*. **27**(3) : 224–227, 2013.
- 10) Direskeneli, H., et al. : Development of outcome measures for large-vessel vasculitis for use in clinical trials : opportunities, challenges, and research agenda. *The Journal of rheumatology*. **38**(7) : 1471–1479, 2011.
- 11) Prabhavalkar, S., et al. : An unusual presentation of giant cell arteritis. *Case reports in medicine*. 498174, 2012.
- 12) Breuer, GS., et al. : Association between histological features in temporal artery biopsies and clinical features of patients with giant cell arteritis. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. **15**(6) : 271–274, 2013.
- 13) Lurati, A., et al. : Successful treatment of a patient with giant cell vasculitis (horton arteritis) with tocilizumab a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Case reports in rheumatology*. 639612, 2012.
- 14) Salvarani, C., et al. : Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology*. **48**(3) : 250–253, 2009.

- 15) Maahs, GS., et al. : Tongue necrosis in a patient with cranial arteritis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. **73**(5) : 717, 2007.
- 16) Schafer, VS., et al. : Delayed diagnosis of biopsy-negative giant cell arteritis presenting as fever of unknown origin. *Journal of general internal medicine*. **24**(4) : 532–536, 2009.
- 17) Kesten, F., et al. : Giant cell arteritis—a changing entity. *Swiss medical weekly*. 141, 2011.
- 18) Brack, A., et al. : Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis and rheumatism*. **42**(2) : 311–317, 1999.