シンポジウム

2. 各種臓器の血管病変と治療の展望 1) 高安動脈炎の新しい診断法と治療法

磯部 光章

Key words : 高安動脈炎, FDG/PET, HLA, GWAS, 免疫抑制剤

はじめに

高安動脈炎 (Takayasu arteritis) は, 1908 年に金沢大学の眼科教授であった高安右人先生が報告した, 日本人の名を冠した数少ない疾患の一つである。厚生労働省の特定疾患に指定されており, 現在の登録患者数は 5,000 人余りである (図 1)。新規の発症患者数は年間 100~200 名程度と推定され, 減少傾向である。平均発症年齢は 26 歳前後であるが, 発症年齢のピークは約 20 歳であり, 以前と変化はない (図 1)。男女比は 1 : 9 であり, 主として若年女性に発症する疾患である。これまで大動脈炎症候群 (高安動脈炎) として特定疾患に登録されていたが, 国際的には Takayasu arteritis が一般的な呼称であり, また病変は大動脈に限局されるわけではなく, 他臓器にわたることなどから, 2015 年より高安動脈炎を正式な呼称とすることになる。

1. 臨床病型と合併症の推移

表 1 は東京医科歯科大学で診療している 106 例を発症が 1999 年以前の症例と 2000 年以降の症例に分けて臨床的特徴を検討したものである¹⁾。大きな変化は発症から診断に至るまでの年数であり, 以前は 5 年程度であったものが最近の発症例では 1 年余りに短縮している。その理由は画像診断の進歩により診断がより容易になったことにあると考えられる^{2, 3)}。かつて行われていた血管造影は行われなくなりつつあり, 最近の診断には頸動脈エコー, CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), さらに PET (positron emission tomography)/CT が用いられるようになり, 診断精度が上がったものと思われる。

臨床の病型は従来と変化がない。当科での検討では, 95% の患者には, 頸動脈の 3 分枝の病変がある。ただ, 腹部病変を持っている症例も約 4 割ある。頸部病変に加えて, 腹部病変を見

東京医科歯科大学循環器内科

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 2. Perspective of treatment in the vascular lesion of various organs ; 1) Current diagnosis and therapy of Takayasu arteritis.

Mitsuaki Isobe : Department of Cardiovascular Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

本講演は, 平成 26 年 4 月 12 日 (土) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図 1. 登録患者数と初発年齢

表 1. 臨床病型の変遷

	1999 年以前の発症	2000 年以後の発症	<i>P</i>
人数	71	35	
女/男	70/1	32/3	0.10
発症年齢 (年)	26.7±11.9	27.3±11.7	0.81
発症から診断まで (年)	5.2±6.1	1.2±2.3	<u>0.0005</u>
HLA-B52 (+)(%) *	43.3	69.0	<u>0.02</u>
画像診断 (%)			
超音波	6.1	34.3	<u>0.006</u>
CT	24.2	77.1	<u><0.0001</u>
MR	21.8	57.1	<u>0.003</u>
PET	0	20.0	<u>0.01</u>
血管造影	78.8	8.6	<u><0.0001</u>

(Ohigashi, Isobe, et al : Circ J, 2012)

落とさないような注意が必要である¹⁾(図2)。

合併症では、頸部の3血管のうち1本以上が閉塞している症例が最近の症例では減少している。早期診断の効果と思われる。重症の大動脈弁閉鎖不全や高血圧症例が減少し、透析、失明、死亡症例も減少が明らかである。見落としやすいのは聴力低下で、難聴を訴える人が少なくな

い。診断は本症を疑えば困難ではなく、症状からこの疾患を疑って血液の炎症マーカーと画像診断を行うことで診断される^{4,5)}。

2. 画像診断

かつては血管造影が唯一の検査であり、DSA

図 2. 病型分類ごとの患者数と合併症の変遷

表 2. 高安動脈炎におけるFDG-PET/CTの役割

➤利点

- ・疾患の活動性を鋭敏に呈し，診断感度，特異度が高い。
- ・治療によりFDG集積は消失する。
- ・免疫抑制治療下の再燃を反映する。
- ・CTと組み合わせることで優れた局在診断能を有する。

➤欠点

- ・施行可能施設が限定される検査である。
- ・被曝がある。
- ・保険診療ができない。
- ・高額である。

➤利用法

- ・初診時の診断確定と局在診断
- ・再燃が疑われるときの診断
- ・血行再建時の炎症評価

診断できる検査がFDG (fluorodeoxy glucose) PET/CTである⁶⁾。表 2 に本症診断におけるFDG-PET/CTの特徴を示した。診断における感度と特異度は 90% を超えており，有用性の高い検査である(表 3)。CTやMRIで内腔の変化が認められない症例でも大動脈壁における炎症の存在を知ることができる。さらに，ステロイド治療による炎症の抑制も診断することが可能である。MRAでガドリニウム造影剤を投与した後の血管壁の遅延造影を見ることで炎症部位の診断をすることも可能である。ただし，我々の検討では，必ずしも急性期の炎症を反映しない。

(digital subtraction angiography) が頻用されてきた。最近ではほとんど行われず，代わってCT，MRA，頸動脈エコーが主流となっている。それぞれに利点と欠点がある。頸動脈エコーは簡便で繰り返しできるが，頸動脈に病変があることが前提である。CTは壁の厚さの診断が容易である。三次元再構成で全体像が分かることも利点である。内腔の変化を見るのに優れているのは，MRA (MR angiography) である。炎症の局在を

3. 高安動脈炎の遺伝的背景

HLAのB52 とB39 がリスクアレルであることは以前から報告されているが，追試はされていない。HLAのタイピングは，DNAタイピングになって細くなっており，違うコホートでの検討を行った(表 4)。日本人 371 人のうち 79 人がB52 を持っているが，患者では 88 人のうち 50 人が持っていた。オッズレシオは 3.3 で，明らか

表 3. FDG-PET/CTによる高安病診断の感度と特異度

	Cases	Sensitivity	Specificity	Year
Webb	18	92	100	2004
Kobayashi	14	91	89	2005
Walter	26	60	100	2005
Isobe	39	93	92	2012

(Tezuka, Isobe : J Am Coll Cardiol Imaging 5 : 422-429, 2012)

表 4. 高安動脈炎のHLAリスクアレル

97 cases

Female : 94, Average age : 49.0 yo

	Patients (N=97)	G.F. (%)	Controls (N=371)	G.F. (%)	OR	P	Pc
B52	55	28.4	79	10.7	3.30	<0.0001	<0.0001
B39	10	5.2	33	4.4	1.18	0.68254	
B67	10	5.2	8	1.1	4.89	0.00041	0.0462

G.F : Genotype frequency

Pc : corrected P values (Bonferroni's methods)

(Takamura, Isobe : Circ J 2012)

にリスクアレルである。新しく同定したアレルはB67である⁷⁾。発現頻度が低いが、オッズ比はB52より高値となり、診断上の特異度が高い。

高安病患者のゲノムワイド関連解析(GWAS)は京都大学を中心に進められた⁸⁾。複数の多型(SNP)が見つけれられたが、中で注目を浴びているのはIL12BのSNPである。IL12はTh1サイトカインであり、本症の免疫学的機序と関連する可能性があるからである。臨床病型との関連はなお不明であるが、我々の検討では、難治例、再燃を繰り返す例にリスクアレルであるAAが多い傾向を認めており、治療法の開発も関連して今後の解析が期待される場所である。

4. ステロイド治療

治療の第一選択薬はプレドニン[®]である。1回のステロイド治療により減量後も寛解を維持できる症例は34%であった。すなわち、3分の2の症例ではステロイド減量中に再燃が認められ

る(表5)。寛解維持例と再燃例の臨床的差は必ずしも明らかでないが、ステロイドの減量速度が1.2 mg/月以上の症例では全例再燃が認められた(図3)。減量速度そのものが再燃のリスクとなっているか否かは不明な点が多いが、減量は緩徐に段階的に行うべきである。

ステロイドに不応性の難治例では、諸種の免疫抑制剤が使用される。ただし、保険診療は認められていない。それぞれの免疫抑制剤の有効性の差については明らかでない。我々の症例では7種類の免疫抑制剤を平均2.4剤使用している。それぞれの薬剤による寛解維持率は、いずれも30%に満たない。また各薬剤に固有の副作用がある。

現在では免疫抑制剤の使用によっても再燃を繰り返す症例にはインフリキシマブ(infliximab)やトシリズマブ(tocilizumab)などの生物製剤を使用している。少数例での経験であるが、従来の薬剤より高い寛解導入が期待できる。トシリズマブについては本症に対する効果を検討す

表 5. 再燃例と寛解例の臨床的比較

	Monophasic	Relapsing-remitting or chronic active	P
N (35)	15 (34%)	29 (66%)	
Sex (female/male)	11/0	21/3	0.54
Age at onset	28.8±10.1	25.7±12.1	0.47
Delay in diagnosis (years)	0.6±0.4	1.6±2.7	0.23
Inflammatory markers at diagnosis			
CRP (mg/dl)	5.7±3.6	7.2±6.4	0.55
ESR (mm/hr)	101.1±21.8	84.2±37.7	0.29
HLA-B52 (+)(%)*	55.6	75.0	0.39
Use of glucocorticoids (%)	90.9	100	0.31
Max dose of PSL (mg)	29.5±15.4	42.2±14.8	<u>0.03</u>
Mean dose reduction rate of PSL (mg/month)	1.1±1.1	4.0±3.5	<u>0.02</u>
Use of immunosuppressive agent (%)	0	62.5	<u>0.0005</u>
Surgical therapy (%)	27.3	20.8	0.69

*Among 44 patients who developed TA after 2000.

**Among 29 patients out of 35.

(Ohigashi, Isobe, et al : Circ J, 2012)

(Ohigashi, Isobe, et al: Circ J, 2012)

図 3. プレドニンの減量速度と再燃

るための臨床治験が行われる見込みである。

5. 血管合併症の治療

狭窄・閉塞血管に対するバイパス手術は確立された臨床的治療手段である。表 6 にあるようにバイパス手術の成績は安定しており、3～6 年程度の観察期間で再狭窄率は 5～30% 程度で

ある。一方、最近増加しているバルーン治療、ステント治療については 1 年前後の短期予後の成績が多く、高頻度に閉塞、再狭窄を認めている。高安病の血管狭窄は基本的には炎症性の変化であり、形態学的にインターベンション治療が可能であり、虚血症状があるという理由で、動脈硬化による狭窄病変と同様の適応で治療を行うべきではない。免疫抑制剤により十分に炎

表 6. バイパス手術と血管内治療の成績

バイパス

	発表年	患者/手技	観察期間 (年)	閉塞/再狭窄 (%)	周術期死亡 (%)
Kerr	1994	23/50	5.3	24	0
Lagneau	1987	31/52	3	8	0
Pajari	1999	18/36	4.8	31	7
Taoh	1999	11/18	0.6	5	0
Weaver	1999	19/13	6.2	31	0

バルーン/ステント

		手技	患者数	大動脈病変病変数	観察期間 (年)	閉塞/再狭窄 (%)
Sharma	1998	PTA	65	0	1.9	19
Tyagi	1993	PTA	54	0	1.2	13.5
Fava	1993	PTA	20	3	5	66.6/66.6/40
Sharma	2000	PTA/Stent	20	5/5	0.5	0/12
Rao	1993	PTA	16	16	1.8	32.7
Sakaida	2001	Stent	4	0	1	9
Min	2005	PTA/Stent	25	7	2	26
Liang	2004	PTA/Stent	8/7	ND	2.3/1.3	42.8/71.4

症をコントロールすることがこの血管治療の前提である。

まとめ

高安病の病因はなお不明である。一方、発症に関わる遺伝的素因についてはGWASによる解析で新しい遺伝子多型が報告されてきた。中でも、IL12Bの多型やHLAリスクアレルについては、今後臨床病型との関連も含めて研究の発展が期待される。治療法の開発まで含めた知見が得られることを期待したい。生物学的製剤の有効性、功罪についても、今後症例を重ねて検討することが喫緊の課題である。血管内治療についてはなお効果が定まっておらず、慎重な対応が求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：磯部光章：講演料 (田辺三菱製薬, ノバルティスファーマ), 寄付金 (田辺三菱製薬)

文 献

- 1) Ohgashi H, et al : Improved Prognosis of Takayasu Arteritis in the Last Decade : Comprehensive Analysis of 106 Patients. Circ J 76 : 1004-1011, 2012.
- 2) Isobe M: Takayasu Arteritis: Advances in Diagnosis and Medical Treatment. Clin Exp Nephrol 17 : 686-689, 2013.
- 3) Isobe M: Takayasu Arteritis Revisited : Current Diagnosis and Treatment. Int J Cardiol 168 : 3-10, 2013.
- 4) Ishihara T, et al : Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. J Am Coll Cardiol 57 : 1712-1713, 2011.
- 5) Ishihara T, et al : Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. Circ J 77 : 477-483, 2013.
- 6) Tezuka D, et al : Role of FDG-PET/CT and Utility of Maximum Standard Uptake Value in Takayasu Arteritis : Sensitive Detection of Recurrence. J Am Coll Cardiol Imaging 5 : 422-429, 2012.
- 7) Takamura C, et al : A New HLA Risk Allele in Japanese Patients with Takayasu Arteritis. Circ J 76 : 1697-1702, 2012.
- 8) Terao C, et al : Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. Am J Hum Genet 93 : 1-9, 2013.