巨細胞性動脈炎

100

巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis : GCA) は、合併症の多い高齢者に好発する疾患である。従って、巨細胞性動脈炎に対する治療を標準的ステロイド大量療法で行うと、多くの合併症を増悪・併発させ、QOL (quality of life) や生命予後の著しい低下を招いてしまう。感染症を含む合併症予防管理等の継続的マネジメントが重要である。最新の分子標的薬等の開発とその臨床応用は、GCAの寛解導入・寛解維持療法におけるステロイド依存からの脱却を可能にするかもしれない。

〔日内会誌 106：2136～2142, 2017〕

Dr. Shiro Kikuchi

Key words giant cell arteritis, treatment-related comorbidity, glucocorticoid sparing, vascular imaging, IL-6 signaling inhibition therapy

はじめに

巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis : GCA) は、高安動脈炎と共に大型血管炎に分類される慢性肉芽腫性動脈炎である。主に大動脈の分枝、特に眼動脈や外頸動脈の分枝に好発する。男女比が4 : 7と女性に多く、例外なく50歳以上に発症し¹⁾、70歳代が最も多い。

稀少疾患であるため、診断や適切な治療の遅れが予後に影響することが少なくない。また、合併症の多い高齢者に多い疾患であるため、治療関連合併症が高率に見られ、血管炎が寛解しても患者QOL (quality of life) が著しく低下してしまう危険性が高く、高齢者特有のマネジメントが求められる。

本稿では、かかる問題点にフォーカスを当て、最新知見の紹介と共に、エビデンスに乏しい領域における臨床判断について考察したい。

1. 早期診断の重要性

GCAの診断や治療が遅れると、視力障害・失明、脳梗塞、大動脈瘤・解離等、重篤な合併症併発のリスクが高まる。従って、早期の診断と迅速な寛解導入が必要である。

1) 臨床症狀

亜急性に発症することが多いが、約40%では急性発症する。発熱（不明熱）、体重減少、全身倦怠感等の全身症状を約半数に認める。我が国では約3割にリウマチ性多発筋痛症（polymyalgia rheumatica：PMR）が合併する¹⁾。動脈病変と関連した症状には表のようなものが見られる¹⁾。視力障害や失明は最も重大な合併症である。一過性の視野障害や黒内障が早期の症状としてみられるが、突然失明に至る場合もある。失明後1週以内に他方の眼も障害されることが

Management of rheumatic diseases for elderly patients. Topics : IV. Giant cell arteritis.

Hidehiro Yamada and Hiroshi Ito : Medical Center for Rheumatic Diseases, Seirei Yokohama Hospital, Japan.

表 巨細胞動脈炎の臨床症状 (文献1より抜粋)

臨床症状	発症時	経過中
発熱	25%	33%
体重減少	24%	26%
側頭部痛	58%	80%
脳梗塞	2%	12%
咬筋跛行	6%	15%
リウマチ性多発筋痛症	28%	30%
視力障害	32%	44%
虚血性視神経炎	17%	21%
失明	3%	7%

多く²⁾、その頻度は15～20%と海外では報告されている。失明の原因の80%は、眼動脈分枝の後毛様体動脈閉塞による。

GCAを疑った場合、表のような症状や所見の有無を確認し、確定診断のための側頭動脈生検を検討する。側頭動脈生検はGCAの確定診断に最も重要な検査であるが、完全ではない。経験豊かな専門施設での感度は85%、特異度は94%と報告されている³⁾。特にLV-GCA (large-vessel GCA) では当該病変の生検が困難である。

2) 画像診断の進歩

最近の画像解析の進歩に伴い、浅側頭動脈生検を補完する検査法が開発されてきた。MRI (magnetic resonance imaging)/MRA (magnetic resonance angiography)、超音波検査、CTA (computed tomography angiography)、PET (positron emission tomography) 等がある。動脈壁の肥厚や浮腫、造影効果の増強、動脈の狭窄や閉塞、動脈瘤等の異常が検出される (図1, 2)。MRAや超音波検査は側頭動脈等の頭蓋外動脈壁の性状を直接評価でき、CTAやPETは大動脈病変の評価に有用である。これまで、大動脈病変は10～20%と報告されてきたが、造影CTを駆使すると、診断早期でも大動脈に65%、腕頭動脈に47.5%、頸動脈に35%、鎖骨下動脈に42.5%、

腋窩動脈に17.5%、腹腔動脈に22.5%、腎動脈に7.5%、腸骨動脈に15%、大腿動脈に30%と高頻度に病変が認められる⁴⁾。

画像評価の課題は、動脈炎の活動性や再燃リスクあるいは動脈瘤進展リスクの評価法をいかに確立していくかであろう。

最近、GCAは、診断時に大動脈やその第1分枝に病変を伴うもの (LV-GCA) と伴わないもの (cranial GCA : C-GCA) とに亜分類されるようになった。CTAを全例に施行すると、その頻度は67.5%とこれまでの予想以上に高率に見られることが明らかとなった⁴⁾。亜分類される意義は、臨床経過や予後に差があるからである。C-GCAに比し、LV-GCAは失明の頻度は少ないが、再燃しやすく、ステロイド総投与量が多い⁵⁾。

別のコホートでも、心血管イベントによる死亡率が高く、ステロイド離脱率が低かった⁶⁾。一般人口と比べた大規模疫学調査でも、GCA患者の大動脈瘤の発生頻度は一般人の2倍であり、特に喫煙男性で糖尿病のない人に多かった⁷⁾。LV-GCAはC-GCAと比べ、大動脈瘤併発のリスクが高いことが推定される。長期に亘る大規模前向きコホート調査等によると、大動脈瘤等構造的変化は診断5年以内に認められ、その後も増大し続けることが明らかにされた。動脈瘤の進展は炎症反応の有無と無関係に起こり、生命予後に大きく影響することから、定期的な画像モニターの必要性が示されている^{4,8)}。

2. 早期寛解導入療法

寛解導入療法はこれまでステロイド大量療法が行われてきたが、高安病と異なり、高齢者に多いGCA患者では、高率に治療関連合併症がみられる。高血圧、糖尿病、精神障害、骨粗鬆症による病的骨折、皮膚脆弱性、感染症等、生命予後やQOL低下の大きな要因となる。ステロイドの副作用をいかに軽減するかが大きな課題である。

図1 治療前後における GCA 画像所見の変化

症例1：75歳，女性．リウマチ性多発筋痛症に対し，PSL 10 mg/日で治療開始され，一旦改善．その1年後に，頸肩腕痛と共に，経験したことのない後頭部痛を認め受診した．頭部 MRA にて左内頸動脈から分岐する後大脳動脈起始部の狭窄病変を認めた (A)．PSL 20 mg に増量し，MMF 1～1.6 g/日を追加したところ，2 週後に頭痛は消失した．6 カ月後の MRA では狭窄病変が消失，改善していた (B)．

1) ステロイド療法の限界

ステロイドの投与量や減量法に関しては，確立されたプロトコルがない．これまでに行われた前向き臨床試験結果が参考となる．

TNF (tumor necrosis factor)- α 阻害薬のアダリムマブの有用性を検討した二重盲検プラセボ比較試験⁹⁾において図3Aのようなステロイド投与量が設定された．プレドニゾロン (prednisolone：PSL) 初期投与量が0.7 mg/kg/日で開始され，2週毎に漸減，12週後に0.2 mg/kgまで，26週後に0.1 mg/kgまで減量，以後48週までに漸減終了された．26週時点での寛解達成率は，PSL単独投与のプラセボ群で50% (アダリムマブ群59%)，52週までの再燃率は72%と高率にみられた．さらに，重篤な感染症が22%でみられた．

トシリズマブのGCA寛解導入と寛解維持療法の有用性を検証するため，スイスにおいて，抗IL (interleukin)-6受容体抗体のトシリズマブを用いた二重盲検プラセボ比較対照試験が行われた¹⁰⁾．活動性のGCA症例30例を無作為に2：1

に分け，20例にトシリズマブ8 mg/kg/4wの点滴静注，10例にプラセボが投与された．併用ステロイドはPSL 1 mg/kgで開始され，12週後に0.1 mg/kgまで急速に減量し寛解できた比率が比較された (図3B)．その結果，プラセボ群では，12週後に10例中4例 (40%)，52週後に2例 (20%) で寛解が達成・維持されたが，重篤な有害事象が50%にみられた¹⁰⁾．

最近，さらに大規模な臨床が報告された¹¹⁾．251例の活動性GCAを2：1：2の割合でランダムにトシリズマブ162 mg/週皮下注投与群，162 mg/2週で皮下注投与群，プラセボ皮下注投与群に分けられた．併用ステロイドは図3Cに示したように，プラセボ群はさらにPSL 26週終了群と52週終了群に分けられ，トシリズマブ群はいずれもPSL 26週終了群と同じに減量された．その結果，プロトコルどおりにPSLが減量され，かつ52週間寛解が維持された症例は，トシリズマブ162 mg/週群で56%，トシリズマブ162 mg/2週群で53%と，PSL 26週終了群14%，PSL 52週終了群18%より有意に多かった．52週間の総PSL投与量は，トシリズマブ両群でと

図2 治療前後における GCA 画像所見の変化

症例 2：76 歳，男性．前胸部と背部痛を認め，3 日後に臍周囲の激しい腹痛を認め来院した．炎症反応の上昇と CTA で胸部下降～腹部大動脈壁の肥厚と後期相の造影効果の増強を認めた（A，B 矢印）．PSL 50 mg を開始し，腹痛は消失，1 カ月後の CTA では大動脈壁肥厚が改善し，後期相の造影増強も見られなくなった（C，D）．

もに 1,862 mg であったのに対し，PSL 26 週群で 3,296 mg，PSL 52 週群で 3,818 mg と有意に多かった．重篤な有害事象はそれぞれ 15%，14%，22%，25% であり，感染症は前者（総 PSL 投与量 3,296 mg）で 4%，後者（同 3,818 mg）で 12% と後者で多かった．

これらの成績からは，PSL 0.7 mg/kg 以上の初期投与量により，6 カ月以内に約半数の症例で寛解導入されるが，それ以降は PSL 減量に伴って高率に再燃することと，安全性を確保しつつステロイド単独で寛解導入・寛解維持することは極めて困難なことが再確認された．より早期にステロイドが減量・中止できるような新規治療法の開発が望まれる．

2) ステロイド早期離脱に向けた代替療法

これまでに行われたランダム化比較対照試験では，メトトレキサート（methotrexate：MTX），アパタセプト（CTLA4-Ig），トシリズマブ（抗 IL-6 受容体抗体）の有用性が示されている．3 個の臨床試験を合わせたメタ解析で，新規に診断された GCA に対し，PSL 単独群に比較し，MTX 併用群は統計学的に有意に再燃率が低く，累積ステロイド離脱率が高いことが示された¹²⁾．

ステロイドの急速減量法（PSL 初期投与量 40～60 mg を 6 週間で漸減開始し，12 週後に 20 mg 以下，28 週後に終了）とアパタセプト（10 mg/kg を 0，2，4，8 週に点滴静注）併用による寛

図3 前向き臨床試験におけるステロイド投与法

A: アダリムマブとプラセボとの二重盲検比較試験 (文献9より) では, 初期投与量は PSL 0.7 mg/kg (図は体重 50 kg 相当), 12 週後に 0.2 mg/kg, 24 週後に 0.1 mg/kg まで減量され, 以後 48 週までに漸減終了された. 26 週時点で PSL < 0.1 mg/kg 投与下に寛解維持された症例はアダリムマブ群 20/34 (58.9%), プラセボ群 18/36 (50%), 52 週での再燃率はそれぞれ 76%, 71.8% といずれも有意差がなかった.

B: 抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブを用いた二重盲検プラセボ比較対照試験 (文献 10) では, PSL 1 mg/kg から開始され, 12 週後に 0.1 mg/kg まで急速に減量して寛解できた比率が比較された. その結果, プラセボ群では, 12 週後に 10 例中 4 例 (40%), 52 週後に 2 例 (20%) で寛解が達成・維持された.

C: トシリズマブの二重盲検プラセボ比較対照試験 (文献 11) では, PSL 60 mg/日で開始され, 1 週毎に減量して 8 週目に 20 mg とし, 以後, 二重盲検下に早期に減量して 26 週までに終了する群と, 52 週後までに終了する群とに分けて比較された. 52 週間に亘り, プロトコルどおりに PSL が減量され, 持続的に寛解が維持された率は, 26 週群で 7/50 (14%), 52 週群で 9/51 (18%) と差がなかった.

解導入療法を行い, 第12週の時点で寛解した症例をランダムにアパタセプト継続群とプラセボ投与群に分け, 最低12カ月間観察した二重盲検試験が行われた¹³⁾. その結果, 1年後の寛解維持率はプラセボ群31%に対し, アパタセプト群48%と有意に高く, 寛解維持期間の中央値がプラセボ群3.9カ月に対し, アパタセプト群が9.9

カ月と有意に長かった. 感染症を含め, 有害事象に差がみられなかった. 高齢者に多い本疾患に対し, リスクを増やさず, ステロイドなしに寛解維持期間を長くできた点でアパタセプトの有用性が示された. しかし, アパタセプト併用による寛解導入療法12週間で寛解導入困難例が10%見られている点も注目すべき点である.

先に示したスイスにおける二重盲検プラセボ対照試験 (図3B)¹⁰⁾では、12週後の寛解導入率は、プラセボ群40%に比しトシリズマブ群85%、52週後の寛解維持率は、プラセボ群20%に比しトシリズマブ群で85%と、いずれも有意に高かった。この試験では、頭部症状を伴わないminor relapseに対し、2週間以内のPSL 10 mg追加投与が許されていた。その結果、52週間の累積PSL投与量は、プラセボ群110 mg/kgに比しトシリズマブ群43 mg/kgと有意に少なかったが、感染症の頻度は、プラセボ群で20%に対しトシリズマブ群で50%と多かった。この試験では、52週後にトシリズマブを終了してその後1年以上経過がフォローされたが、18例中11例が平均5カ月で再燃した。トシリズマブによるIL-6作用の障害は、GCAの根本の病態を改善できないことが示唆された。

一方、別の大規模な臨床試験 (図3C)¹¹⁾では、さらに長期の寛解維持率や安全性の比較検討が必要であるが、ステロイド急速減量終了後6カ月間、ステロイドフリー下で高率に寛解維持できた点で、トシリズマブの有用性が示された。

3) 合併症予防対策

高齢者に多い疾患であるため、既存に肺病変、CKD (chronic kidney disease)、高血圧・脂質代謝異常、糖代謝異常、骨粗鬆症、潜在性感染症 (結核、非結核性抗酸菌症、HBV (hepatitis B virus)/HCV (hepatitis C virus) 感染、*Pneumocystis jirovecii*感染) 等が高頻度に見られる。そ

こに大量ステロイドが投与されるため、これらの合併症は、感染症を含めて全てが悪化ないし顕在化するリスクが高い。従って、初診時の合併症スクリーニングとステロイド投与後の定期的モニタリングが欠かせない。感染症予防対策は厳重に行う。さらに、骨粗鬆症は確実に悪化するので、ステロイド骨粗鬆症の診療ガイドライン¹⁴⁾に基づいた対策が必要である。

また、GCAは心血管イベント発症率が一般人口より高く、心筋梗塞のハザードリスクが12倍、脳梗塞が4倍と報告されている¹⁵⁾。診断1カ月以内が特に失明や一過性脳虚血、脳梗塞などを発症しやすいので、低用量アスピリンの併用が推奨される。

おわりに

高齢者に多いGCA患者に対し、早期診断・早期治療のみならず、既存の合併症に対する迅速な評価とその悪化予防対策や感染症予防管理等の継続的マネージメントが重要である。それが、患者の生命予後やQOLを大きく左右する重要課題である。また、最新の分子標的薬等の開発とその臨床応用により、GCAの寛解導入・寛解維持療法におけるステロイド依存からの脱却を可能にすることが期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Kobayashi S, et al : Clinical and Epidemiologic Analysis of Giant Cell (Temporal) Arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan : The first government-supported nationwide survey. *Arthritis Care Res* 49 : 594–598, 2003.
- 2) Liozon E, et al : Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis : a prospective study of 174 patients. *Am J Med* 111 : 211–217, 2001.
- 3) Hall S, et al : The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 2 : 1217–1220, 1983.
- 4) Prieto-González S, et al : Large vessel involvement in biopsy-proven giant cell arteritis : prospective study in 40 newly diagnosed patients using CT angiography. *Ann Rheum Dis* 71 : 1170–1176, 2012.
- 5) Muratore F, et al : Large-vessel giant cell arteritis : a cohort study. *Rheumatology* 54 : 463–470, 2015.
- 6) Espitia O, et al : Giant Cell Arteritis with or without Aortitis at Diagnosis. A Retrospective Study of 22 Patients with Longterm Followup. *J Rheumatol* 39 : 2157–2162, 2012.
- 7) Robson JC, et al : The relative risk of aortic aneurysm in patients with giant cell arteritis compared with the general population of the UK. *Ann Rheum Dis* 74 : 129–135, 2015.
- 8) Kermani TA, et al : Large-vessel involvement in giant cell arteritis : a population-based cohort study of the incidence-trends and prognosis. *Ann Rheum Dis* 72 : 1989–1994, 2013.
- 9) Seror R, et al : Adalimumab for steroid sparing in patients with giant-cell arteritis : results of a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 73 : 2074–2081, 2014.
- 10) Villiger PM, et al : Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis : a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 387 : 1921–1927, 2016.
- 11) Stone JH, et al : Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 377 : 317–328, 2017.
- 12) Mahr AD, et al : Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis : an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 56 : 2789–2797, 2007.
- 13) Langford CA, et al : A randomized, double-blind Trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of giant cell arteritis. *Arthritis Rheumatol* 69 : 837–845, 2017.
- 14) Suzuki Y : Glucocorticoid and Bone. Updated Japanese guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Calcium* 24 : 1309–1318, 2014.
- 15) Tomasson G, et al : Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis : a cohort study. *Ann Intern Med* 160 : 73–80, 2014.