

REPORT

リポート◎見逃される高安動脈炎、実際の患者は登録数の数倍か

その若い女性の慢性頸部痛、高安動脈炎では？

生物学的製剤、FDG-PETの保険適用で治療成績向上に期待

2018/5/15

本吉 葵＝日経メディカル

大動脈だけでなく全身の臓器・組織に病変が生じる**高安動脈炎**。昨年8月に生物学的製剤の**トシリズマブ**（商品名**アクテムラ**）が保険適用され、ステロイドと併用することでより高い治療効果を期待できるようになった。見逃されている患者も多く、早期治療につなげるため、各科での的確な拾い上げが求められている。

「肩凝りや頭痛が続いても患者自身が病気として捉えていないことが多く、受診しても若い女性によくある頭痛などとして対処されているケースもあり、実際は登録数の数倍の患者がいる可能性もある」。こう語るのは、榊原記念病院（東京都府中市）院長の磯部光章氏だ。磯部氏が指摘するこの疾患は、指定難病の1つである高安動脈炎。患者の9割が女性で好発年齢は10歳代～30歳代と若く、登録患者数は7000人ほどとされている。



「高安動脈炎は以前は大動脈炎症候群や脈なし病などと呼ばれており、大動脈のみに症状が表れると誤認されている」と指摘する榊原記念病院の磯部光章氏。

高安動脈炎は大動脈弓とその分枝血管に障害を引き起こすことが多く、狭窄、閉塞を来した動脈の支配臓器に特有の虚血障害が表れたり、拡張病変による大動脈瘤が出現する。病変の生じた血管の支配領域により臨床症状が異なり、症状は多彩だ。病名は、発見者の高安右人氏の名に由来する。

トシリズマブの併用で再燃を抑える

治療は薬物療法が中心であり、ステロイドが標準治療薬となる。日本循環器学会などの合同研究班（班長：磯部氏）により2017年に改訂された「血管炎症候群の診療ガイドライン」では、ステロイドの推奨度を最も高い「I」（実施すべきである）としている（図1）。

	推奨クラス	エビデンスレベル
ステロイド	I	B
ステロイドパルス療法	IIb	C
メトトレキサート (MTX)*	IIa	B
アザチオプリン (AZA)	IIa	B
シクロフォスファミド (CY)	IIb	B
ミコフェノール酸モフェチル (MMF)*	IIb	B
タクロリムス (TAC)*	IIb	C
シクロスポリン (CyA)*	IIb	C
トシリズマブ (TCZ)	I	B
TNF 阻害薬*	IIa	B
抗血小板薬	IIa	B
血管バイパス手術	IIa	C
血管内治療	IIb	C

*保険適用外

図1 高安動脈炎の治療に関する推奨とエビデンス

(推奨クラス分類) クラスI：実施すべきである クラスIIa：実施は妥当である クラスIIb：考慮してもよい
 (エビデンスレベル) レベルB：単一のランダム化比較試験または非ランダム化研究から得られたエビデンス レベルC：専門家の合意による意見
 (出典：血管炎症候群の診療ガイドライン)

ただ、治療に携わる医師にとって、ステロイドの減量に伴い再燃するケースが多いのが悩みの種で、約7割の患者で再燃するというデータもある（[Ohigashi H,et al.Circ J.2012 ; 76 : 1004-11.](#)）。これまで、再燃例やステロイドの減量が困難な例に対しては、メトトレキサートなどの免疫抑制薬が併用されてきたが、高安動脈炎の保険適用がなく、併用しても再燃する例が多い。

こうした状況を改善させる切り札として、昨年8月に生物学的製剤のトシリズマブ（商品名アクテムラ）が保険適用された。トシリズマブはIL-6受容体モノクローナル抗体であり、関節リウマチなどの治療に使用されている。高安動脈炎患者では、IL-6値が健常人と比較して高値を示すことが報告されている（[Noris M,et al.Circulation.1999 ; 100 : 55-60.](#)）。国立循環器病研究センター研究所血管生理学部・部長の中岡良和氏は「ステロイドに抵抗性の患者や、漸減に伴い再燃した患者にトシリズマブを用いることで、ステロイドを短期間で減らすことができる」と語る。前述の改訂ガイドラインでも、トシリズマブはステロイドとともに「推奨クラスI」と位置付けられた。

我が国で難治性高安動脈炎を対象にトシリズマブの有効性、安全性を検討した治験（TAKT study）では、ステロイドで症状が寛解した患者36人を、トシリズマブを毎週皮下投与する群とプラセボ群にランダムに割り付け、二重盲検下でステロイドを漸減した。その結果、主要評価項目の「高安動脈炎再発までの期間」については、登録された全患者を対象とした解析法のITT解析では有意性を示せなかったものの、プロトコル通りの治療を受けた患者のみを対象としたPPS解析では有意性が示された（Nakaoka Y, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 348-54.）（図2）。

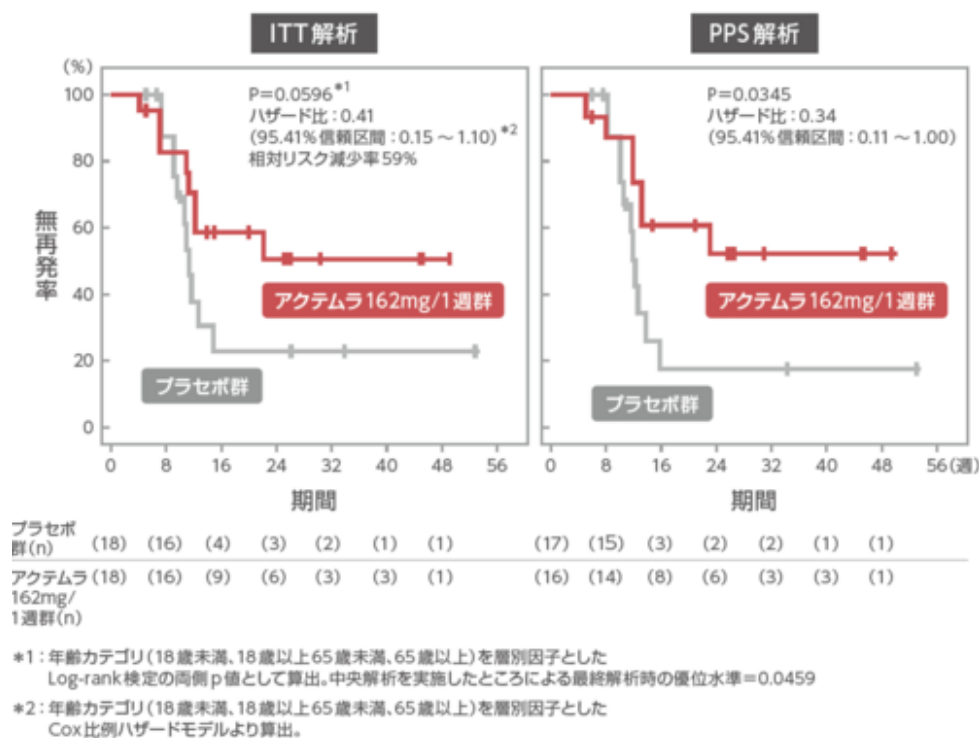


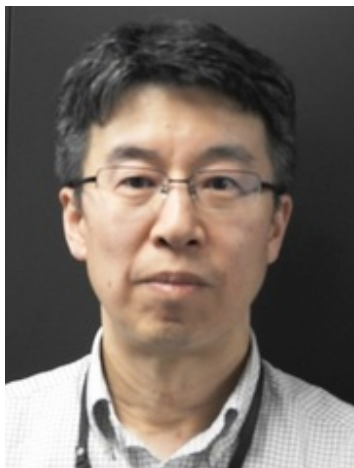
図2 TAKT studyにおけるトシリズマブ投与群とプラセボ群の無再発率の推移

（左）ITT解析（Intention To Treat）、（右）PPS解析（Per Protocol Set）。ITT解析では主要評価項目の有意性を示せなかったものの、PPS解析では有意性が示された。（*クリックで拡大できます）

高安動脈炎の治療を後押しするのが、**FDG-PET**検査の保険適用だ。今年4月の診療報酬改定で、高安動脈炎などの大型血管炎の診断のためのFDG-PET検査が保険適用となった。既に大動脈炎と診断がついている患者で、他の検査では病変の局在や活動性の診断がつかない場合に限り保険請求できる。

トシリズマブはCRPを陰性化し、CRPによりトシリズマブの治療効果を測定できないという問題があるため、FDG-PETでの画像検査は有用な評価手法となる。「トシリズマブの治療開始前にFDG-PETでSUV（病変への放射性薬剤の集積程度）を測定し、1年後に再度FDG-PETでSUVの測定を行うことで治療効果などを的確に把握できる。FDG-PET検査が保険適用になったことの臨床的意義は大きい」と中岡氏は話す。

高安動脈炎を疑う8つの所見



「プライマリ・ケア医が早期に高安動脈炎を疑い、専門医に紹介してもらえば、病状が進展しないうちにトシリズマブなどを活用できる」と話す国立循環器病研究センター研究所の中岡良和氏。

今後、高安動脈炎の早期治療につなげるためには、各科での的確な拾い上げが求められる。「プライマリ・ケアを担う医師が早期に診断し、専門医に紹介してもらえれば、症状が進展しないうちにトシリズマブなども活用して寛解を達成しやすくなる」と中岡氏は語る。

とはいえ、前述の通り同疾患は多彩な症状を示すことから、診断されにくく、診断がついた例でも初診から診断までに時間を要するケースが多い。平均して1年程度かかるという調査結果もある（磯部氏を中心とする東京医科歯科大学の調査による）。様々な診療科を受診しても診断がつかず、各科を渡り歩く患者も少なくない（末尾の別掲記事参照）。

改訂ガイドラインで示された高安動脈炎の診断基準は、全身症状または局所症状（疼痛、眼症状、頭頸部症状、上肢症状、下肢症状、胸部症状、腹部症状、皮膚症状）のうちいずれか1つ以上が表れ、かつ画像検査所見として、大動脈とその第一次分枝の両方あるいはどちらかに肥厚性病変、狭窄性病変、あるいは拡張性病変が検出されること。巨細胞性動脈炎、動脈硬化症やIgG4関連疾患などの鑑別疾患が除外された場合に、高安動脈炎と診断される。

改訂ガイドラインによれば、高安動脈炎の初発時に見られる主訴のうち頻度が高いのは、全身症状（発熱、全身倦怠感など）、頭頸部症状（頭痛、めまいなど）といった症状だが、これらは多くの疾患に共通するものであり、直ちに高安動脈炎を疑うことは難しい。

- ☐ 40歳以下の女性
- ☐ 上肢の血圧左右差
- ☐ 上肢の跛行※
- ☐ 血管雑音（頸部、鎖骨下、腹部）
- ☐ 頸部痛
- ☐ 背部痛
- ☐ めまい
- ☐ 歯痛

図3 高安動脈炎を疑うべき所見（中岡氏による）

※上肢の労作、例えば洗髪やつり革を持つ作業などにより、上肢の痛みや脱力が生じて、上肢を間欠的に動かすこと

中岡氏が、高安動脈炎を疑うポイントとして挙げるのが、図3の8つの所見・特徴。例えば「上肢の血圧左右差」（10mmHg以上）、「上肢の跛行」という上肢症状や体幹部の疼痛（頸部痛、背部痛）は、初発患者に比較的好く見られる所見だ。上肢の血圧左右差は鎖骨下動脈の障害により生じる。「8つの所見で複数項目が該当すれば高安動脈炎を強く疑い、症状が持続する場合には血液検査でCRPや血沈などを調べて陽性ならば、高安動脈炎の可能性は高くなる」と中岡氏はアドバイスする。これらの症状で患者が受診する診療科は整形外科や耳鼻咽喉科など多岐にわたり、高安動脈炎の専門治療を行う循環器科やリウマチ内科に限らないことに留意が必要だ（図4）。

1 内科（総合内科・一般内科）	→ 頭痛などでプライマリケア医に受診
2 小児科	→ 10代の患者が受診
3 循環器内科	この2科での専門外来フォロー数が多い （メインの診療科となることが多い）
4 免疫内科（リウマチ内科）	
5 心臓血管外科	→ 大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全症で紹介される
6 消化器内科	→ 下痢・下血などで受診（潰瘍性大腸炎の合併症例で）
7 眼科	→ 眼症状で受診
8 耳鼻咽喉科	→ 頸部痛、顎関節痛、難聴、めまいなどで受診
9 整形外科	→ 関節痛、背部痛などで受診
10 皮膚科	→ 結節性紅斑、皮疹などで受診
11 歯科	→ 歯痛で受診

図4 高安動脈炎の初発患者が受診する可能性のある主な診療科（中岡氏による）（*クリックで拡大できます）

画像検査ではCTが最も有効で、アンギオを用いれば大動脈壁の石灰化がクリアに観察できる（図5）。胸部単純X線や頸部超音波検査も高安動脈炎の診断ツールとなり、X線では下行大動脈辺縁の液状化、超音波検査では血管の肥厚が確認できる。ただ、磯部氏によれば胸部単純X線での診断は難しく、エコーも動脈硬化との鑑別が容易ではない。症状、炎症所見といった臨床所見から高安動脈炎を疑い、CT検査につなげることが大切だと同氏は強調している。

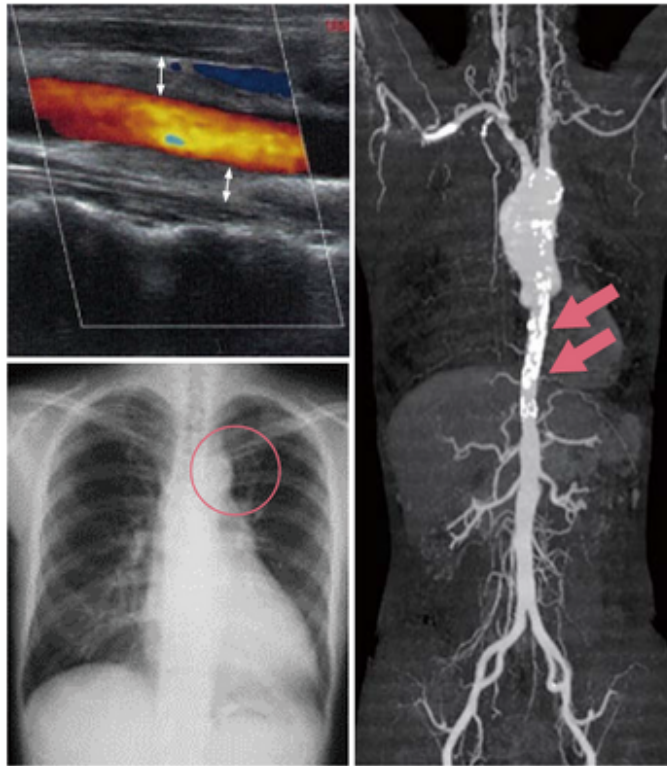


図5 高安動脈炎の画像所見（提供：磯部氏）

写真右：CTアンギオ像（矢印の部分に大動脈壁の石灰化が見られる） 左上：頸動脈エコー像（矢印が肥厚した血管壁） 左下：胸部X線像（大動脈弓部に強い石灰化が見られる）（*クリックで拡大できます）

多科を渡り歩き診断までに1年以上を要した症例（中岡氏による）

30歳代女性 主訴：頸部痛。

ある年の夏に頸部痛が出現し、A歯科とB耳鼻咽喉科を受診したが、原因不明とされた。翌年の春に下血のため、C病院の消化器科に入院。大腸内視鏡検査などが施行され、ウイルス性腸炎と診断された。炎症性腸疾患の可能性は否定し得ないとされたが確定診断には至らなかった。

同年11月に関節痛が出現したため、D整形外科クリニックを受診。その際に採血でCRP高値を指摘され、精密検査のため大学病院に紹介された。大学病院では総合診療科を經由し耳鼻咽喉科へ紹介されたが、異常所見なしと診断された。耳鼻咽喉科から心臓血管外科を紹介され、造影CT検査でようやく高安動脈炎と診断された。