

しょう に はっ しょう たか やす どう みやく えん

小児発症高安動脈炎の 子どもと親のための ガイドブック

病気を知ろう

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)難治性血管炎に関する調査研究班
日本小児リウマチ学会



はじめに

高安動脈炎は「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」で定められた指定難病し てい なん びょうの1つであり、2017年の調査時点で、難病法に基づく医療費の助成を受けている患者さんは全国で約4,500名、20歳未満に限るとわずか48名です。

このまれな病気は、多くの場合、成人以降も向き合い続けていく必要がある慢性疾患まん せい しつ かんです。その長い道のりの第一歩として、高安動脈炎とはどのような病気なのかを知っていただくために、原因や病態しん だん、診断のために必要な検査、そして治療法などについて専門医がわかりやすい言葉で解説しました。正しい知識を得ることが、病気とともに過ごす日々の力強い支えとなってくれるでしょう。

2020年7月

東京女子医科大学医学部こう げん びょう膠原病リウマチ内科学講座
研究代表者 はり がい まさ よし 針谷正祥

執筆担当者

- 横浜市立大学はつ せい せい いく しょう に い りょう がく発生成育小児医療学 伊藤秀一 い どう しゅう いち
- 東京女子医科大学病院とう じょう膠原病リウマチ痛風センター・小児リウマチ科 宮前多佳子 みや まえ た か こ
- 愛媛大学え ひめ医学部小児科学 中野直子 なか の なお こ





1	高安動脈炎の歴史と日本における実態	4
2	高安動脈炎の症状	5
3	高安動脈炎の診断・管理のための検査	7
	高安動脈炎の診断基準	7
	血管画像検査	9
	血液検査	10
	遺伝学的検査(HLA検査)	11
	眼科的検査	11
	鑑別疾患について	11
4	高安動脈炎の原因と病態	12
	高安動脈炎と免疫	12
	高安動脈炎の原因	12
	高安動脈炎の病態	13
5	高安動脈炎の治療	14
	高安動脈炎における治療の考え方	14
	小児の高安動脈炎の治療上の注意点と目標	15
	薬物療法	16
	外科的治療	23
	リハビリテーション	25
6	高安動脈炎の合併症と予後	26
	合併症および予後不良因子	26
	予後	26

1 高安動脈炎の歴史と日本における実態

高安動脈炎は、大動脈や、そこから枝分かれする太い血管に炎症が生じて血管が狭くなったり（狭窄）、拡張したりすることによって、さまざまな症状が現れる慢性の病気です。リウマチ性疾患や膠原病に属し、血管炎という仲間分類されます。

高安動脈炎の病名は、日本人の眼科医である高安右人博士が、約100年前に第一例目の患者さんを発見し報告をしたことに由来します。高安博士は1908（明治41）年4月に日本眼科学会の学術集会での発表で、「奇異ナル網膜中心血管ノ変化ノ一例」という演題名で、急激な視力低下が出現した22歳の女性患者さんを世界で初めて報告しました。

当初は眼の病気と考えられていましたが、その後、全身のさまざまな臓器が障害される病気であることが判明しました。

高安動脈炎はアジア人に多く、とくに日本には多くの患者さんがいます。日本では指定難病と定められ、現在の登録患者数は6,000人を超えており、毎年300人前後の患者さんが新たに発症しています。男女比は1:9と女性に多く、発症のピークは20歳前後とされていますが、中高齢で発症する場合もあり、平均発症年齢は女性で35歳、男性では43.5歳となっています。

小児期の発症はまれです。2016年に行われた厚生労働科学研究班による実数調査では、成人移行例を含む小児期発症の患者さんは140人であり、半数の70人が16歳未満でした。わが国における正確な小児患者数は不明ですが、100人程度と推察されています。小児の高安動脈炎は発熱や倦怠感（だるさ）で発症することが多いとされていますが、その時点では診断に至らず、自然経過で発熱などの自覚症状がいったん消失した後、数年を経て血管が狭窄したり、詰まったり（閉塞）、心臓の弁の逆流が生じるなどの障害が起きて初めて診断される場合もあります。

高安 右人

（たかやす・みさと）

1860年に佐賀県の現在の多久市に生まれ、1887（明治20）年に現



東京大学である帝国大学医科大学を卒業。その後、第四高等中学校医学部（現金沢大学医学部）の眼科学教室に勤務。教授や学長を務めた。

2 高安動脈炎の症状

高安動脈炎の症状は、血管の炎症が全身に広がることによって起こる「全身症状」と、血管の炎症が原因で生じる病変によって起こる「局所症状」に分けられます。

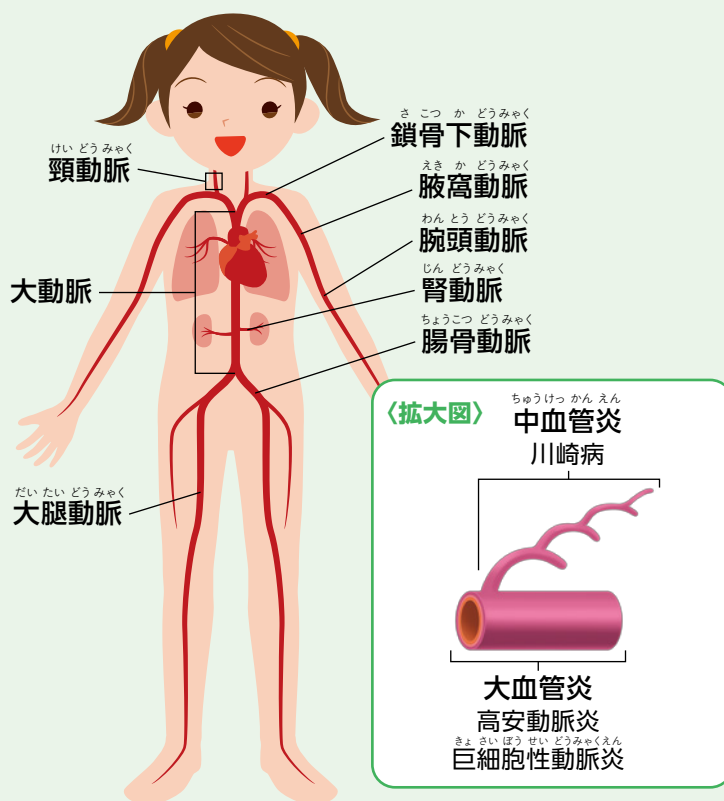
全身症状には発熱、全身倦怠感、関節痛、体重減少などがありますが、高安動脈炎に特徴的なものはなく、最初は風邪と診断されることも少なくありません。局所症状は病変が起こっている血管により多様で、首の痛み、胸痛、背部痛、腰痛、手足のしびれや脱力、頭痛、歯の痛み、めまい、難聴、耳鳴り、視力障害、息切れ、動悸、呼吸困難、結節性紅斑(皮膚の赤くて痛いしこり)などがみられます。

小児発症高安動脈炎の患者さんでは、成人になってから発症する場合に比べて炎症を起こす血管がより広い範囲に分布することが知られています。そのため、より多様な症状がみられる傾向があります。

高安動脈炎で炎症が生じる血管

全身に酸素や栄養を供給する血液の流れる管を動脈といいます。動脈は心臓からスタートし、途中で枝分かれをしながら最終的に目には見えないほどの小動脈となり毛細血管につながります。

高安動脈炎においては、心臓から出発した大動脈とそこから最初に枝分かれた太い動脈(拡大図で示した部分)の血管の壁に炎症が生じて、さまざまな症状が起こります。大動脈とそこから最初に枝分かれた太い動脈のことを「大血管」といいます。



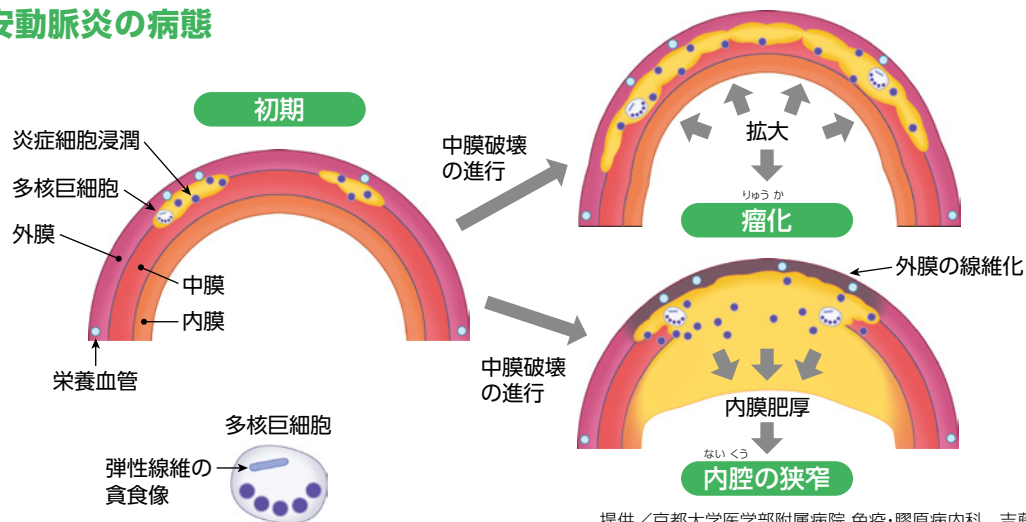
血管の炎症が原因で生じる病変

血管の壁が固く分厚くなる(血管壁肥厚)^{けっかんへきひこう} ⇒ 痛み

血管の壁が弱くなって拡張する⇒^{こぶ}瘤、瘤が裂けることによる出血

血液の通り道が狭くなる(狭窄や閉塞) ⇒ 臓器への血流の低下^{きょけつこうそく}(虚血や梗塞)など

高安動脈炎の病態



提供/京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 吉藤 元 先生

● 成人と小児の高安動脈炎の違い

	小児期発症 米国 ¹⁾ 、トルコ ²⁾ 、南米 ³⁾ 、インド ⁴⁾ 、韓国 ⁵⁾	成人発症 プール解析 ⁶⁾
発表年	1998～2014	該当データなし
症例数	計181例	該当データなし
男女比(女:男)	1.3～4.3:1	該当データなし
年齢	1～17歳	該当データなし
全身症状		
頭痛	14～84%	25%
体重減少	5～48%	9%
発熱	6～45%	15%
息切れ	19～52%	10%
動悸	5～31%	該当データなし
失神	5～15%	該当データなし
関節症状	1～16%	17%
腹痛	5～37%	1%
高血圧	57～93%	53%
臓器特異的症状		
血管雑音	26～57%	48%
跛行 ^{ほつこう}	7～40%	27%
心病変	20～64%	20%
脳梗塞・出血	8～22%	8%
腎病変	19～33%	該当データなし

1) Szugye HS, et al. *Pediatr Rheumatol Online J* 12; 21, 2014

2) Cakar N, et al. *J Rheumatol* 35; 913-9, 2008

3) Hahn D, et al. *Pediatr Nephrol* 12; 668-75, 1998

4) Goel R, et al. *J Rheumatol* 41; 1183-9, 2014

5) Hong CY, et al. *Heart Vessels Suppl* 7; 91-96, 1992

6) Brunner J, et al. *Rheumatology* 49; 1806-14, 2010

3 高安動脈炎の診断・管理のための検査



高安動脈炎の診断基準

高安動脈炎の診断をするには、炎症による大血管の形態の変化を証明する必要があります。かつて大血管の形態変化を証明することは簡単ではありませんでしたが、医学の進歩に伴って大血管の変化をとらえることが可能な画像検査が登場したことで、現在ではより早期の診断・治療が行えるようになりました。

小児の高安動脈炎については2008年、ヨーロッパリウマチ学会/小児リウマチ国際研究機関/小児リウマチヨーロッパ協会 (EULAR/PRINTO/PReS) により小児高安動脈炎の分類基準が発表されています。

一方、成人については、日本循環器学会から『血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版)』が発刊され、現在そのガイドラインによる診断基準が用いられています。この診断基準は前述の小児の診断基準に比べて、より早い段階での診断と治療開始が可能となる利点があります。小児例でも本診断基準に合致すれば高安動脈炎と診断し、早期に診断を始めることが重要です。

● 小児高安動脈炎の分類基準 (2008年 EULAR/PRINTO/PReS)

項目		感度 (%)	特異度 (%)	AUC (%)	
必須項目	血管画像所見異常	大動脈またはその主要分岐や肺動脈の血管造影 (一般/CT/MRI) 所見にて瘤形成、拡張、狭窄、閉塞または線維筋性異形成に因らない動脈壁肥厚を認める	100	99.9	99.9
かつ下記5項目のうち1項目以上					
1	脈拍触知不良または障害	末梢動脈の完全触知不能/減弱/左右差または身体運動によって誘発される局所的な筋肉痛	74.7	99.1	86.9
2	血圧の左右差	四肢収縮期血圧の10mmHg以上の左右差	63.5	99.6	81.6
3	血管雑音	聴取可能な血管雑音または大血管上で触知可能なスリル	58.8	99.8	79.3
4	高血圧	身長別の95パーセンタイル以上の収縮期・拡張期血圧	63.2	90.5	76.8
5	急性相蛋白質の反応	赤沈値>20mm/1hまたはCRPの陽転化	95.0	14.1	54.6

AUC : Area Under the Curve

Ozen S, et al. Ann Rheum Dis 69; 798-806, 2010

● 高安動脈炎の診断基準

A. 症状

1. 全身症状：発熱、全身倦怠感、易疲労感、リンパ節腫脹（頸部）、若年者の高血圧（140/90mmHg以上）
2. 疼痛：頸動脈痛（carotidynia）、胸痛、背部痛、腰痛、肩痛、上肢痛、下肢痛
3. 眼症状：一過性又は持続性の視力障害、眼前明暗感、失明、眼底変化（低血圧眼底、高血圧眼底）
4. 頭頸部症状：頭痛、歯痛、顎跛行^{※a}、めまい、難聴、耳鳴、失神発作、頸部血管雑音、片麻痺
5. 上肢症状：しびれ感、冷感、拳上困難、上肢跛行^{※b}、上肢の脈拍及び血圧異常（橈骨動脈の脈拍減弱、消失、10mmHg以上の血圧左右差）、脈圧の亢進（大動脈弁閉鎖不全症と関連する）
6. 下肢症状：しびれ感、冷感、脱力、下肢跛行、下肢の脈拍及び血圧異常（下肢動脈の拍動亢進あるいは減弱、血圧低下、上下肢血圧差^{※c}）
7. 胸部症状：息切れ、動悸、呼吸困難、血痰、胸部圧迫感、狭心症状、不整脈、心雑音、背部血管雑音
8. 腹部症状：腹部血管雑音、潰瘍性大腸炎の合併
9. 皮膚症状：結節性紅斑

- ^{※a} 咀嚼により痛みが生じるため間欠的に咀嚼すること
- ^{※b} 上肢労作により痛みや脱力感が生じるため間欠的に労作すること
- ^{※c} 「下肢が上肢より10～30mmHg高い」から外れる場合

B. 検査所見

画像検査所見：大動脈とその第一次分枝^{※a}の両方あるいはどちらかに検出される、多発性^{※b}またはびまん性の肥厚性病変^{※c}、狭窄性病変（閉塞を含む）^{※d}あるいは拡張性病変（瘤を含む）^{※d}の所見

- ^{※a} 大動脈とその一次分枝とは、大動脈（上行、弓行、胸部下行、腹部下行）、大動脈の一次分枝（冠動脈を含む）、肺動脈、心とする。
- ^{※b} 多発性とは、上記の2つ以上の動脈または部位、大動脈の2区域以上のいずれかである。
- ^{※c} 肥厚性病変は、超音波（総頸動脈のマカロニサイン）、造影CT、造影MRI（動脈壁全周性の造影効果）、PET-CT（動脈壁全周性のFDG取り組み）で描出される。
- ^{※d} 狭窄性病変、拡張性病変は、胸部X線（下行大動脈の波状化）、CT angiography、MR angiography、心臓超音波検査（大動脈弁閉鎖不全）、血管造影で描出される。上行大動脈は拡張し、大動脈弁閉鎖不全を伴いやすい。慢性期には、CTにて動脈壁の全周性石灰化、CT angiography、MR angiographyにて側副血行路の発達を描出される。
- 画像診断上の注意点：造影CTは造影後期相で撮影。CT angiographyは造影早期相で撮影、三次元画像処理を実施。血管造影は通常、血管内治療、冠動脈・左室造影などを同時目的とする際に行う。

C. 鑑別診断

動脈硬化症、先天性血管異常、炎症性腹部大動脈瘤、感染性動脈瘤、梅毒性中膜炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、血管型ベーチェット病、IgG4関連疾患

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち1項目以上+Bのいずれかを認め、Cを除外したもの。

（参考所見）

1. 血液・生化学所見：赤沈亢進、CRP高値、白血球増加、貧血
2. 遺伝学的検査：HLA-B*52またはHLA-B*67保有

血管画像検査

拡張、狭窄、閉塞など、血管の形態の変化を調べる検査には、DSA、超音波検査、CT検査、MRI/MRA検査、¹⁸F-FDG-PET/CT検査などがあります。

● 高安動脈炎の診断時に行われる血管画像検査

DSA (血管造影検査)

血管造影によって血管壁の内側が描出されるが、血管壁そのものの評価ができないことや放射線の被曝量が多いことから、現在ではほとんど行われていない。

超音波検査

被曝の心配がなく、設備さえあればどこでも手軽に検査ができるのが利点だが、観察できる範囲が限られる。超早期の高安動脈炎における血管壁異常を検出するのは難しい。

CT検査 (放射線を利用しコンピューターを用いて体の内部画像を構成する検査)

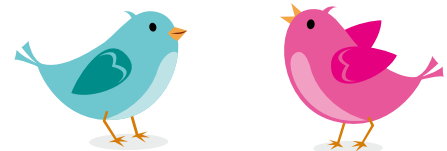
短時間で施行でき、全身の血管の評価が可能。さらに造影することで血管壁の炎症の程度も把握できるため、経過中の血管炎の病勢の評価にもきわめて有効。被曝を伴うことと造影剤アレルギーがある患者さんには使えないことが欠点。

MRI/MRA検査 (強い磁力をかけて体の内部の血管の画像を構築する検査)

磁気を利用した検査法であるため、被曝を伴わずに広範囲の血管病変を評価することが可能。CT検査と比較して総検査時間が長い、石灰化の検出能に劣るといった欠点があるが、長期的な経過観察は被曝を伴わないMRIで行うのが望ましいとされている。

¹⁸F-FDG-PET/CT検査

現時点において最も早期に全身の血管病変の部位が確認できる検査。¹⁸F-FDGは活動性の炎症が存在する部位に集積するため高安動脈炎の診断に有用とされているが、CT検査よりも被曝量が多いこと、実施できる施設が限られていること、検査時間が長いこと、費用が高いことが問題となる。

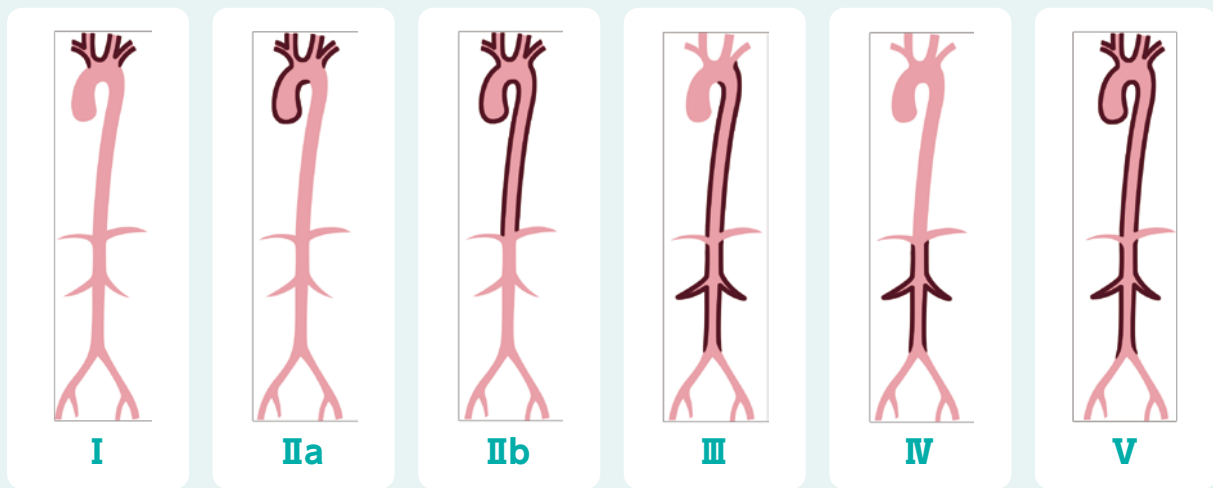


これらの血管画像検査を駆使して高安動脈炎の診断を行い、血管病変の広がりから病型を分類します。

治療経過中の血管病変の状態や炎症の活動性を確認する際にも、症状や血液検査所見に加えてこれらの血管画像検査を実施して総合的に評価を行います。

高安動脈炎の病型分類

血管病変（黒線で示した部分）の広がりから5つの病型に分類されます。



I型: 大動脈弓分枝血管

IIa型: 上行大動脈。大動脈弓ならびにその分枝血管

IIb型: IIa病変+胸部下行大動脈

III型: 胸部下行大動脈、腹部大動脈、腎動脈

IV型: 腹部大動脈、かつ/または、腎動脈

V型: IIb+IV型(上行大動脈。大動脈弓ならびにその分枝血管、胸部下行大動脈に加え、腹部大動脈、かつ/または、腎動脈)

血液検査



高安動脈炎では血管に炎症が生じることから、血液検査により炎症性マーカーの上昇が認められます。炎症性マーカーには、赤血球沈降速度(ESR)、C反応性蛋白(CRP)、白血球数、 γ グロブリン(血液中の蛋白成分)、補体などがあります。一般的にESRやCRPが広く行われます。



遺伝学的検査(HLA検査)

高安動脈炎は遺伝病ではありませんが、日本人に高安動脈炎が多い理由の1つに、日本人の多くがヒト白血球抗原B*52(HLA-B*52)を保有していることが指摘されています。HLAは白血球をはじめとする全身の細胞の型を示すもので、血液型と同じく人によって異なり、生まれつき決まっています。日本人のHLA-B*52保有率は10～20%と欧米人に比べて高いことが知られています。

わが国の高安動脈炎患者さんのHLA-B*52保有率は約50%で、HLA-B*52を保有する人は保有しない人に比べて高安動脈炎になるリスクが2倍以上あるとされています。小児発症高安動脈炎の患者さんにおいても成人と同様に、半数以上がHLA-B*52を保有しています。また、HLA-B*67の保有も高安動脈炎の発症に関するハイリスクとされ、診断の参考所見の1つとして扱われています(2020年3月現在、HLA検査は保険適用外)。

眼科的検査

高安動脈炎患者の18～30%に霧視(霧がかかったようにかすんで見える状態)、視力低下、一過性の視力障害や眼痛など、眼に関する自覚症状がみられるとされています。これらの自覚症状は、おもに眼の血管の炎症による血流障害により生じます。

このような自覚症状がない場合でも、治療中に異常が出現したり、治療薬に使われるステロイドの副作用として緑内障や白内障が起こる可能性もあるので、高安動脈炎と診断されたら定期的な眼科受診が必要になります。

鑑別疾患について

ある日突然発熱し、血液検査により炎症反応が確認されても、それだけで高安動脈炎と診断することはできません。原因が特定できない不明熱として、他の疾患との鑑別が必要になる場合があります。

鑑別すべき疾患には、感染症、悪性腫瘍、先天異常症、自己免疫疾患、自己炎症疾患などがあります。血液検査の追加や画像検査を行うことで診断を確定しますが、最終的に高安動脈炎と診断された患者さんの中には、それまで違う病気として診療を受けてきたケースも少なからずみられます。

4 高安動脈炎の原因と病態

高安動脈炎と免疫

人間には、体の中に入ってきた異物(病原体など)を認識して排除することで自分を守る「免疫」というしくみが備わっています。免疫の異常によって起こる病気として、①免疫がうまく機能しないことによって感染を繰り返す「免疫不全」、②無害な異物に過剰反応する「アレルギー」、③自分自身の細胞を異物と勘違いして攻撃する「自己免疫」などがあります。

高安動脈炎は、自己免疫により発症する病気であると考えられています。

高安動脈炎の原因

高安動脈炎は自己免疫、すなわち自分の細胞を異物と勘違いして攻撃することで大血管に炎症が起こる病気です。この理由については、現時点において2つの可能性が推測されています。

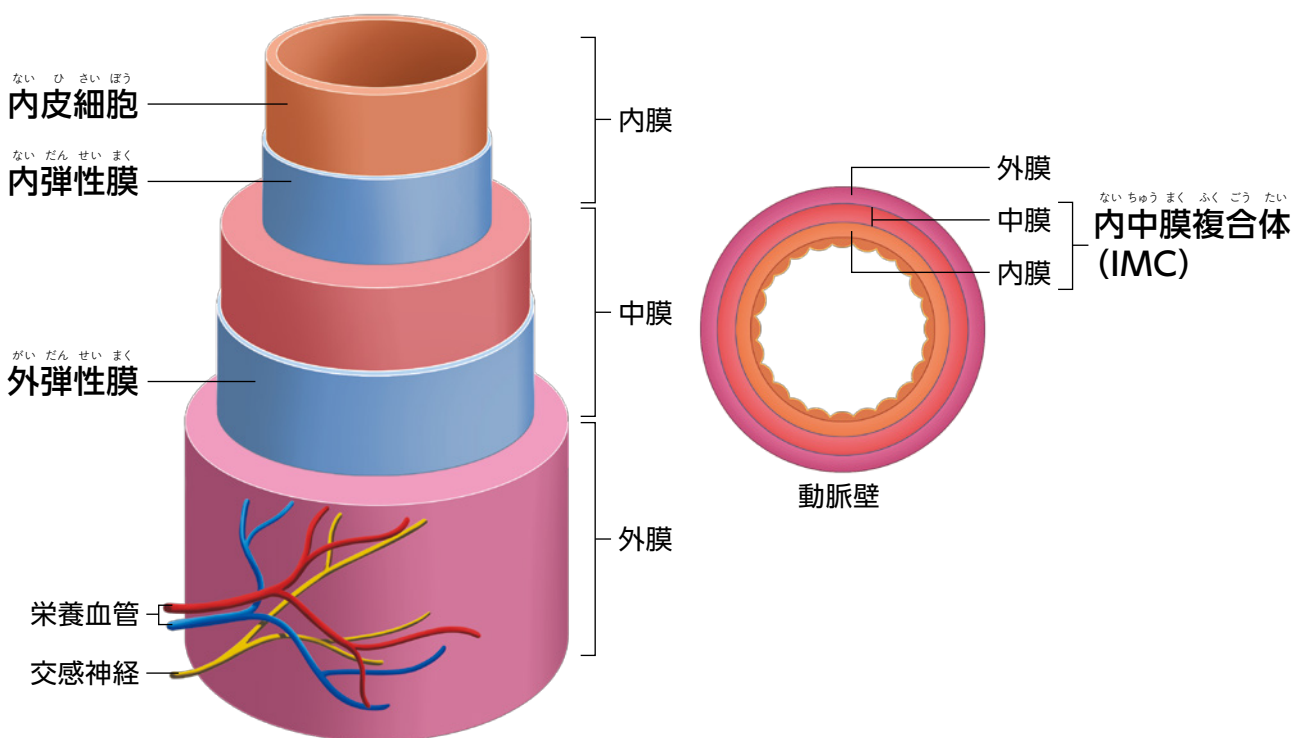
その1つが、異物の存在を知らせるヒト白血球型抗原(HLA-class I)という蛋白の働きです。高安動脈炎患者さんに高い比率で見られるHLA-B*52も同じく異物の存在を知らせる働きをしますが、ごくわずかな変化に対して過剰に反応するのかもしれません。

もう1つの可能性として、何らかのきっかけ(多くは感染症)で血管に対する抗体(自己抗体)がつくられて、抗体がくっついた血管に対して攻撃が開始されるのではないかと考えられています。



高安動脈炎の病態

高安動脈炎で炎症がみられる大血管の壁は外膜、中膜、内膜の3層で構成されています。顕微鏡で見ると、炎症は外膜と中膜の境目に生じていることがわかります。この部分は大動脈へ酸素や栄養を運ぶ血管(栄養血管)が入り込む場所であり、この血管を標的とする自己免疫性の炎症が生じ、加速的に広がっていくことがわかってきました。その結果、血管壁にさまざまな病変が起こってきます(p.6参照)。



5 高安動脈炎の治療



高安動脈炎における治療の考え方

高安動脈炎を含むリウマチ性疾患・結合組織病(膠原病)は、主に自己免疫(自己に対する異常免疫)により皮膚・筋肉・関節・血管・骨などが傷害される自己免疫疾患です。こうした自己に対する異常免疫を原因とする病気は、非常に治りにくいことが知られています。

高安動脈炎の治療(薬物療法)には、「ステロイド」や「免疫抑制薬」めん えき yok せい やく、「生物学的製剤」せい ぶつ がく てき せい ざいが使われます。成人患者さんの治療に関しては『血管炎症候群の診療ガイドライン(2017年改訂版)』において、ステロイドで治療を開始して、その後ゆっくり減量し、治療効果が乏しいとき、ステロイドの減量が難しいときには免疫抑制薬や生物学的製剤の使用を検討するとされています。

自己免疫疾患が治りにくい理由

免疫は「記憶」という特徴を持っています。感染症予防のために用いるワクチンは、病原体を体内に取り込むことで免疫を教育し、病原体への抵抗力を記憶させます。ワクチンを追加接種することで免疫力がさらに高まるように、免疫は病原体などの敵に遭遇すると記憶をより強くする性格を持っています。

自己に対する異常免疫を原因とする病気が治りにくいのは、自分にとって不都合な異常免疫も記憶されることに加えて、攻撃すべきターゲットと誤認されていた体内の物質に常にさらされるため、免疫の記憶が強化されてしまうからです。

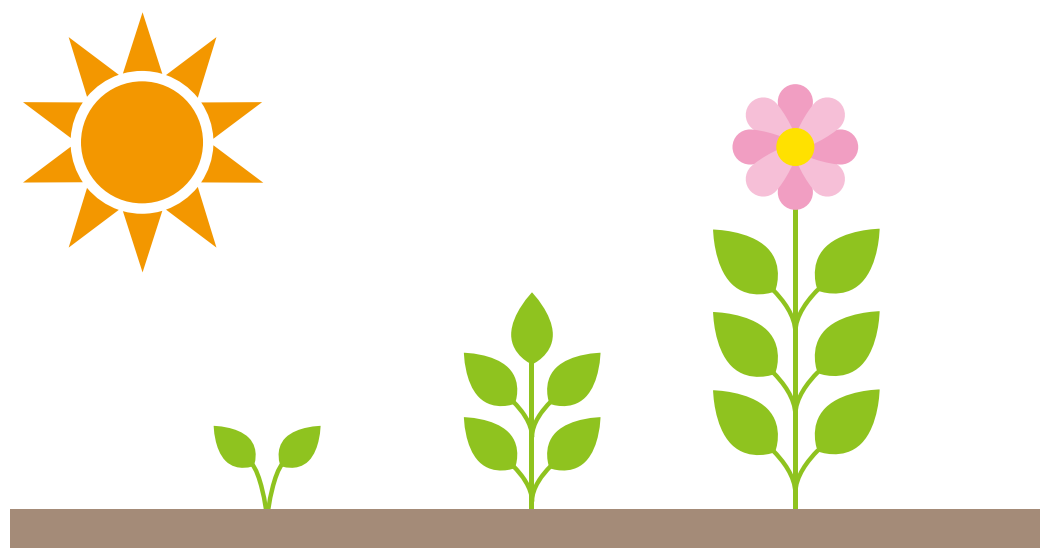
小児の高安動脈炎の治療上の注意点と目標

小児の高安動脈炎は患者数が少ないこともあり、小児に特化した治療はなく、基本的には成人の治療法に準じた治療が行われます。ただし小児患者さんでは、ステロイドの高用量投与時の副作用である成長障害に十分注意する必要があります。

できるだけ早くステロイドの投与量を副作用が出ない量まで減らすために、小児の高安動脈炎患者さんではしばしば「ステロイドパルス療法」(p.17参照)が適用されます。また、高安動脈炎は再発が多い病気であり、再発→ステロイド再増量→成長障害という悪循環に陥ることを避けるために、早期から免疫抑制薬や生物学的製剤を併用することが成人例よりも多く行われています。再発を疑わせる臨床症状がみられない場合でも、血液検査や画像検査で炎症があると判断されれば、その段階で治療の強化や変更を考慮します。

また、ステロイド、免疫抑制薬、生物学的製剤は、いずれも必要な免疫も抑える治療であるため、感染症が重症化する可能性があることに注意が必要です。

高安動脈炎は慢性疾患であり、長期の治療を必要とします。治療の目標は、①炎症を完全になくす(寛解と呼びます)、②臓器障害の発生や悪化の防止、③寛解を維持して再発させない、④副作用が出にくい少量のステロイドで管理する、⑤可能であればステロイドを中止することです。長期に寛解を維持できていれば徐々に薬を減量し、中止を試みます。主治医の指示があるまで根気よく治療を続けることが大切です。



薬物療法

ステロイド

ステロイドは高安動脈炎の治療の中心ともいえる薬剤です。とくに初発あるいは再発時の炎症が強い時期には不可欠です。ステロイドについては副作用を心配する声が多く聞かれますが、効果と副作用の両方について正しく理解することが大切です。

① 経口ステロイド

合成副腎皮質ホルモン製剤プレドニゾン(商品名プレドニン®、プレドニゾン®)を多く使用します。

〔服用法〕 一般に体重あたり0.5～1mg/kgで治療を開始します。
小児での初期投与量は、1日最大でプレドニゾン
30～40mg程度です。

〔副作用〕 成長障害、緑内障・白内障、高血圧、感染症、食欲の異常亢進、胃痛、肥満、
高血糖、筋肉痛、多毛、満月様顔貌、にきび、皮膚線条、気分の変化、骨粗
しょう症、骨壊死など



- ほとんどの副作用はステロイドの中止により改善しますが、白内障、皮膚線条、骨壊死などは中止後も継続することがあります。
- 長期の使用にともなう副作用には、白内障、糖尿病、骨粗しょう症、成長障害(低身長)などがあります。
- 思春期の子どもにとって肥満、多毛、満月様顔貌、にきびなどの容貌の変化は、自己評価の低下、怠薬や服薬拒否、いじめなどの原因になることもあり、深刻な問題となります。服薬を続ける大変さに理解を示しつつ治療を頑張っていることをほめるなど、治療を安全かつ効果的に続けていくためには周囲からのサポートがとても大切です。

ステロイドの離脱症状

ステロイドは副腎皮質という器官でつくられているホルモンの一種で、炎症を抑えたり、血圧や血糖値を上げるはたらきがあり、生命を維持するために必須のホルモンです。その治療効果を利用して薬剤にしたものがステロイド製剤です。

発熱、強い痛み、脱水などの症状があるとき、副腎皮質から普段より多めのステロイドホルモンが分泌されて症状をやわらげることで体を守っています。しかし、長期間ステロイド製剤を使用していると、「体の外からステロイドが補充されるなら、体内でつくる必要はないだろう」と認識した副腎皮質は小さく縮んでしまい、ステロイドホルモンをつくる能力が低下します。そのような状態で突然ステロイド剤の使用を中止すると、ステロイドホルモンの不足による症状(食欲不振、眠気、悪心、嘔吐、低血圧、ショック、低血糖、頭痛、筋肉痛など)が起きることがあります。これをステロイドの離脱症状といいます。長期間にわたるステロイド剤の使用を中止後、2～3ヵ月以内に発熱、強い痛み、脱水などの離脱症状が出現することがあるので注意が必要です。

離脱症状を予防するには、プレドニゾロンを1日3回に分けて内服します(体重30kg程度の子どものであれば5mgを1日3回服用)。離脱症状が生じた場合のステロイド剤の必要性や使用方法は状況によって異なるため、主治医に相談してください。

② ステロイドパルス療法

通常の10～30倍の大量ステロイド(メチルプレドニゾロン;商品名ソル・メドロール®など)を点滴で数時間かけて投与する治療法です。ちょうど燃え盛る炎に大量の水をかけて、炎を一気に消すような治療だと言えます。大量に投与されたステロイドは1～2日後にはほとんど代謝されてしまうため、成長障害などの副作用は出にくいというメリットがあります。

〔投与法〕3日間連続投与で1回の治療(1コース)となります。小児の高安動脈炎の初期治療には2～3コース(週あたり1コース)のステロイドパルス療法で治療を開始し、その後のプレドニゾロンの開始量を抑える工夫が広く行われています。

〔副作用〕不整脈、高血圧、高血糖、血栓症 など

- 副作用を監視するため心電図モニターをつけ、血圧を測りながら行います。成人に比較すると小児ではこれらの副作用が出にくいいため、積極的に行われています。
- 腎動脈などの病変のために血圧が高い場合には、高血圧の増悪によるけいれんや意識障害が発生することがあるため、血圧の変動により注意して行う必要があります。

免疫抑制薬

免疫抑制薬は、再発の予防、難治例の治療、ステロイド減量の促進、経口ステロイドの維持量の減量などを目的に、多くの場合、ステロイドや生物学的製剤と併用して用いられます。高安動脈炎に使用される代表的な薬剤について説明します。

① メトトレキサート (商品名 リウマトレックス®カプセル、メトレート®錠など)

関節リウマチや小児の若年性特発性関節炎などの治療にもっとも使用されている薬です。高安動脈炎の治療薬としても有効性が示されており、わが国および海外で広く用いられています(日本では2020年8月現在、保険適用外)。



〔服用法〕1週間のうち1日か2日内服し、残りの日は休薬きゅうやくします。毎日の内服ではない点に注意が必要です。1週間全体の量として、4～16mgを使用します。

- この薬剤に即効性はなく、効果が得られるまで最大で2カ月程度必要と考えられています。

〔副作用〕嘔気・嘔吐おうけ、肝機能障害、白血球減少、貧血、血小板減少、口内炎こうないえん など

- 定期的な血液検査でチェックします。
- 小児で問題となることが多いのは嘔気・嘔吐と肝機能障害で、減量や休薬・中止を余儀なくされる場合もあります。
- 嘔気・嘔吐、肝機能障害、口内炎の軽減・予防に葉酸けいげんというビタミンの一種(商品名、フォリアミン®)をメトトレキサート服用1～2日後に内服する場合があります。
- 腎臓の機能が悪い場合は血中濃度が高くなり副作用が出やすくなるため、減量・中止が必要になります。
- 妊娠中には胎児にんしんに先天異常たいじを生じるリスクがあることが知られています。

② アザチオプリン(商品名 イムラン[®]、アザニン[®])

1960年代に開発され、さまざまなリウマチ性疾患・結合組織病の治療に用いられてきた薬です。わが国では成人の高安動脈炎の治療薬として有効性が示され、広く用いられています(保険適用あり)。



〔服用法〕 1～2mg/kg/日を毎日内服します。

- 効果が得られるまでに最大で1ヵ月程度の服用期間が必要と考えられています。

〔副作用〕 白血球減少、貧血、血小板減少、肝機能障害、^{すいえん}脾炎、脱毛、感染症 など

- 100人に1人程度、重度の白血球減少症や全身脱毛症等が発生することが知られており、少量から投与しゆっくり増量したり投与前に危険性を予測するための遺伝子検査(保険適用あり)を行います。
- ほかの免疫抑制薬や生物学的製剤と併用することで、悪性リンパ腫という血液のがん発生の危険性が少し高くなる可能性が知られています。

③ シクロホスファミド(商品名 エンドキサン[®])

1970年代から、小児ではネフローゼ症候群などの慢性の腎臓疾患に使われてきました。高安動脈炎の治療にも使用されますが、メトトレキサートやアザチオプリンに比べて使用頻度は少ない薬です。ほかの治療で十分な効果が得られない場合に保険適用があります。

〔服用法〕 服用あるいは点滴による治療が行われます。服用する場合は毎日1～2mg/kg/日を12週程度続けます。点滴する場合は月に1回かそれ以上の間隔で大量に投与(500～750mg/回で合計12回以下の回数投与)するエンドキサンパルス療法が行われます。

- 小児ではほかの薬剤で治療困難な場合、あるいは重症である場合に、副作用である出血性膀胱炎^{ほうこうえん}を回避する目的でエンドキサンパルス療法が行われるのが一般的です。

〔副作用〕 出血性膀胱炎、嘔気・嘔吐、感染症、白血球減少、脱毛 など

- 長期の副作用として発がんの可能性の増加(膀胱がん、悪性リンパ腫、白血病など)、性腺障害(無月経や早期閉経^{ほうせいししょう}、乏精子症)などがあるため、生涯で安全に使用できる総投与量が決められています。
- 性腺障害は、成人に比較すると小児、とくに思春期前であればその危険性はより低いと考えられています。また発がん性は通常の投与量内であれば可能性はきわめて低いとされています。

④ ミコフェノール酸モフェチル(商品名 セルセプト®)

全身性エリテマトーデスという病気に合併する腎炎(ループス腎炎)に保険適用があり、アザチオプリンの進化形ともいえる薬剤です。高安動脈炎には2020年3月現在保険適用はありませんが、メトトレキサートやアザチオプリンが無効あるいは副作用のため使用が難しい場合に使用されることがあります。



〔服用法〕 毎日500～2,000mgを2回に分けて服用します。副作用が少なく、長期使用の安全性にも優れています。

〔副作用〕 下痢・腹痛、白血球減少、貧血、脱毛 など

- 副作用の発現頻度はアザチオプリンより少ないという利点があります。
- 胎児に先天異常が発生する可能性があるため、妊娠中の使用は禁じられています。

⑤ その他の免疫抑制薬

シクロスポリン(商品名ネオーラル®)やタクロリムス(商品名:プログラフ®)が、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロホスファミドが無効あるいは使用できないときに使用されることがあります。しかし過去の治療実績は多くはなく、使用される頻度は少なく限定的です(2020年8月現在、保険適用外)。

生物学的製剤

生物学的製剤は、最先端のバイオテクノロジー技術により、ヒトが体内で作りに出す抗体の特徴を利用した薬剤で、関節リウマチに対しては2003年から国内での使用が開始されています。

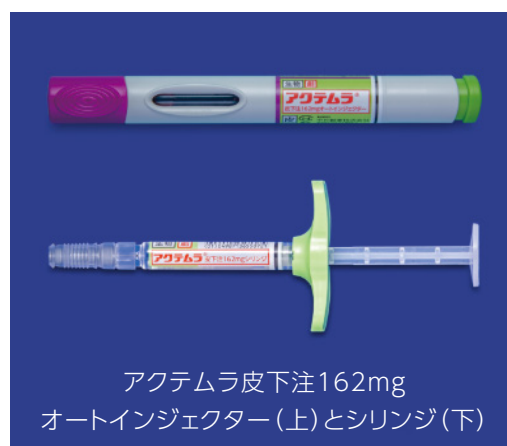
リウマチ性疾患・結合組織病の発症には、炎症を起こす物質「サイトカイン」が関与していることが明らかにされています。このサイトカインを標的とする抗体を人工的に作って薬として患者さんに投与することで、血液の中のサイトカインが減少し、病気の治癒や改善が得られます。

生物学的製剤はステロイドや免疫抑制薬と異なり、作用する標的が1つの物質に限定されているため、副作用が少なくすむメリットがあります。

高安動脈炎ではインターロイキン6 (IL-6) やTNF- α などのサイトカインが血管炎症に関わっていることが判明しており、IL-6を抑制するトシリズマブやTNF- α を抑制するインフリキシマブが使用されています。

① トシリズマブ(商品名 アクテムラ®)

2017年に、従来の治療で十分な効果が得られない高安動脈炎に対して保険適用となった最も新しい薬剤です。わが国で開発された薬剤で、若年性特発性関節炎に点滴製剤の保険適用があり、長く使われてきた実績があります。高安動脈炎に適用が認められているのは皮下注射製剤のみです。



〔投与方法〕 通常、1回162mg(1本)を1週間隔で皮下注射により投与します。30kg未満の場合には2週間ごとに1本の投与が望ましいと、「小児高安動脈炎におけるヒト化ヒト抗IL-6レセプターモノクローナル抗体(アクテムラ®皮下注162mgシリンジ・アクテムラ®皮下注162mgオートインジェクター)の使用における留意点」として厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患等政策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班・日本小児リウマチ学会より提唱されています。

- 添付文書では小児への適用は12歳以上とされていますが、12歳未満でもトシリズマブ投与を必要とする場合があります。その適用については、主治医とよく相談してください。

〔副作用〕 感染症、接種部位^{せつしゅぶい}の発赤^{ほっせき} など

- トシリズマブ使用時には感染症にかかったときに生じる発熱や痛みなどの生体反応も抑えられてしまうため、症状が軽くても重症化していることが起こりえます。トシリズマブ使用時には、軽い風邪症状であっても早めに主治医に相談する必要があります。高安動脈炎の活動性を反映して上昇するESRやCRPなどの検査値も基本的に陰性になってしまうため、画像検査や他の身体症状で評価することになります。
- B型肝炎ウイルスを保有する患者さんでは重症肝炎を発症することがあります。結核の危険性も高まるため、治療開始前にこれらのリスクがないことを確認します。

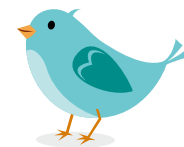
* トシリズマブの小児への投与経験はまだ浅く、今後より多くの患者さんにおける有効性や副作用に関する情報の蓄積が必要とされています。

② インフリキシマブ(商品名 レミケード[®])

関節リウマチに対して最も早く承認された生物学的製剤です。小児では、潰瘍性大腸炎^{かいようせいだいちょうえん}やクローン病など腸の炎症を起こす疾患や川崎病にも保険適用があります。高安動脈炎には保険適用がありませんが、これまで難治例に使用されてきました。保険適用が認められているトシリズマブが無効あるいは副作用などで適応困難な場合に選択されます。投与量や投与間隔などについて定まった使用法はありません(2020年8月現在、保険適用外)。

〔副作用〕 感染症、投与時のアレルギー反応^{やくしん}、薬疹 など

- B型肝炎ウイルスを保有する患者さんでは重症肝炎を発症することがあります。さらに結核の危険性も高まるため、治療開始前にこれらの危険がないことを確認します。



外科的治療

外科的治療が必要になる場合

薬物療法を中心とする内科的治療を行っても病勢がコントロールできず、血管の形状の変化により重度の障害が引き起こされるような場合には、外科的治療を検討します。

● 外科的治療が必要となる場合(例)

- 血管の閉塞より臓器に重度の血流障害が生じる場合(頭部に栄養を送る頸動脈の狭窄によって失神やめまいがよく起こる など)
- 腎動脈の重度狭窄による腎血管性高血圧を薬物療法でコントロールできない場合
- 大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全または大動脈縮窄症による重度の心不全が生じた場合 など

外科的治療の種類

血管の変化やそれに伴う障害に応じて、以下のような外科手術が行われます。

● 高安動脈炎で行われる外科的治療

動脈の狭窄により生じた血液障害に対する手術

- ・人工血管や自分の血管を使って、別の血流ルートを作る手術(外科的血管再建術^{さいけん})
- ・風船つきカテーテルで詰まったところを内側から広げる手術(血管内治療) など

大動脈弁閉鎖不全症に対する手術

- ・弁を人工(既製品)の弁に取り替える
- ・弁を縫い縮めてうまく閉じるように形を整える など

動脈が太くなり破れそうな部分(動脈瘤)に対する手術

- ・人工血管に取り替える手術
- ・動脈の内側から補強する手術 など

外科的治療の原則

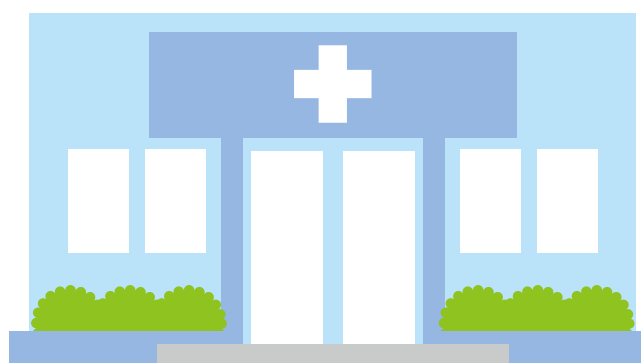
外科手術や血管内治療は、内科的治療により炎症が落ち着いているときに行うことが原則です。手術が順調に進み、血管を縫った箇所から血液がもれたり、縫い目がほころびたりする術後の合併症が少なくてすみます。また、術後に病気の勢いが強くなった場合でも、強力な薬物療法を併用することで、血管の縫い目が引きつれたり、内側が狭くなって再狭窄が起こるといったリスクを減らすことができます。

手術が必要と判断される際には、内科医や外科医、血管内治療の専門医らが一緒に準備を整えて、最良の手術とその前後の内科的治療を計画します。

外科的治療による成績

外科的血行再建術は、術後すぐの成績は良好であると報告されていますが、長期的な観察では、手術した箇所の閉塞や再狭窄が生じることが問題となっています。実施した病院により成績は異なりますが、米国での閉塞・狭窄率が30～36%と報告されているのに対して日本では12～33%と比較的良好です。

血管内治療は、痛みや術後の感染などの合併症が少ない治療法ですが、炎症によって壁が固くなってしまった血管には適しません。米国では再狭窄率が87%と報告されていますが、長期的な成績は不明です。



リハビリテーション

リハビリテーションの語源はラテン語でre(再び)+ habilis(適した)、すなわち「再び適した状態になること」「本来あるべき状態への回復」などを意味します。障害の改善・回復だけを目指すのではなく、1人の人間として、身体的、精神的、社会的に自立した生活を送れるようにすることです。

高安動脈炎に合併する血流障害は、しばしば手足の疼痛や運動障害を引き起こすことから、リハビリテーションが必要になる場合があります。小児患者さんでは、学校生活への復帰・参加が目指すべき1つのゴールになります。

リハビリテーションでは主に運動療法により血流障害が改善されることで、疼痛や運動障害の改善が期待できますが、その他、住環境の改善や学校生活をはじめとする社会生活への適応、社会資源の活用など、患者さんや家族だけでは解決が難しい問題もあります。その解決に向けて、医師や看護師のほか理学療法士(PT)、作業療法士(OT)など複数の専門職種がチームを組んで連携・協力して患者さんの社会復帰へ向けたサポートを行います。

リハビリテーションの必要性や実施内容などについては主治医に相談してください。



6 高安動脈炎の合併症と予後

合併症および予後不良因子

高安動脈炎は長期間にわたって血管の炎症が持続する病気です。幼少時に発症し、次第に活動性が高まり、女性では妊娠・出産するころにピークを迎えますが、その後は徐々に治まっていくのが一般的です。

血管の炎症が沈静化しても、血管の機能が障害された結果、さまざまな合併症が残存する可能性があります。

また、高安動脈炎の予後不良因子(病気を悪化させる原因)については、人種・合併症・治療法も異なる諸外国からの報告ですが、網膜症、高血圧、大動脈弁閉鎖不全、大動脈瘤が共通して挙げられています。また若年発症であることも、複数の報告で予後不良因子として挙げられています。若年発症例では血管の炎症がより広い範囲に分布すること、罹病期間が長く炎症が持続すること、とくに幼少例では自覚症状を訴えることができず他覚的症状が出現するまで進行してしまうこと、などが考えられます。

予後

小児発症高安動脈炎患者さんの長期予後(長期的にどのような経過をたどるかに関する医学的な見通し)については、小児科から内科に移行していくことも影響し、ほとんどわかっていません。

日本で2000年代はじめに行われた全国調査では、小児期に発症した高安動脈炎の患者さんの約40名のうち2人が亡くなっています。1人は免疫抑制薬を大量に使用せざるを得ない状況下での感染症が原因で、もう1人は突然の腹部大動脈の狭窄が原因とされています。これまでの報告では、症状が出現してから診断・治療までに長い時間が経過してしまった患者さんほど重症であるとされています。しかし、現在は早期診断が広まりつつあり、今後は発症早期から適切な治療が開始されることにより、その後の病気の経過も改善することが期待されています。



「日常生活を考えよう」編も
あわせてご覧ください。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)
難治性血管炎に関する調査研究班

<https://www.vas-mhlw.org/html/kaisetsu-ippan.html>



日本小児リウマチ学会

<http://plaza.umin.ac.jp/praj/>

