

高安動脈炎は大動脈を中心とした太い血管におきる炎症の結果、狭窄(きょうさく)や拡張を生じ多様な症状を示す病気で高安病とも呼んでいます。1908年に眼科医の高安右人(たかやすみきと)博士が報告しました。男女比は1:9と女性に多く、発病年齢のピークは20歳前後です。ほとんどの患者さんが若年女性で10代から30代で発病しますが、中高年以降で発病される方も珍しくありません。厚生労働省の集計では現在約5000人の患者さんが登録されており、年々増加しています。病気の原因は不明です。症状が多彩で早期診断が困難なこともこの病気の特徴です。これまで大動脈炎症候群と呼ばれてきましたが、1. 国際的に高安動脈炎と呼ばれていること、2. 全身性の疾患であり、必ずしも大動脈だけに病変の場所が限られていないこと、3. 発見者に対する敬意、などの理由で「高安動脈炎」が特定疾患として正式な呼称となりました。かつて「脈なし病」と呼ばれていたこともあります。

画像を中心とした早期診断法と、免疫抑制薬を中心とした治療法が進歩したこともあり、 患者さんの経過は大きく改善しています。そのため最近では重症例は著しく減りました。 ただ一旦この疾患に罹患した方は後遺症が残ることもあり長期的な合併症の注意も必 要です。

この疾患はケースによって障害の場所、程度が大きく異なるため、治療法も**一人一人違うことが特徴**です。専門医と相談して、根気よく病気とつきあっていくことが大切です。この冊子は患者さん向けの講演会でのスライドに簡単な解説を付けたものです。患者さんやご家族が高安動脈炎のことを理解される一助となれば幸いです。



高安先生の発見から100年を期に記念 公開講座が開かれました。患者さん130 名ほどが参加されました。公開講座の 記録は、ホームページ上に公開されて います。

http://www2.convention.co.jp/takayasu/kiroku.pdf

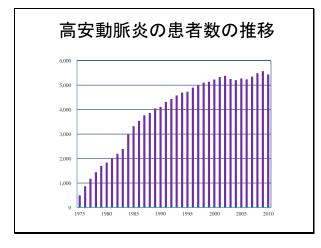
高安f動脈炎の診断マニュアル 診断基準

- 難治性血管炎の診療マニュアル2002年厚生科研「難治性血管炎に関する調査研究班」(橋本博史)
- ▶血管炎症候群の診療ガイドライン 2008年合同委員会(安藤太三)
- ▶難病情報センターホームページ

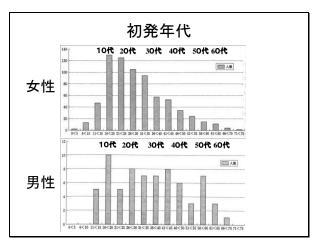
http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/065.htm 2008年難病医学研究財団(磯部光章)

病気の情報は特定疾患情報. 難病情報 センター

(http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/065_i.htm) からも入手可能です。医師向けですが、診療ガイドラインも読むことができます。「血管炎症候群の診療ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン」(2006-2007年度合同研究班報告) pp1260-1275、2008 (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ozaki_h.pdf)



高安病として登録されている患者さんは全国で約5000人です。新しい患者さんの増加数は若干減る傾向にあります。



高安病を発病する年齢です。女性は10 から20代にピークがありますが、男性 は年代に関わりなく発症します。女性 の発症数が男性の約10倍であることが わかります。

高安病の原因は?

- >自己免疫疾患?
- ▶感染?
- ▶遺伝?
- >膠原病?
- ▶性ホルモン?

高安病の原因は未だに不明です。自己 免疫疾患である膠原病の一つのタイかり と考えられますが、その原因はわから ません。まれに母娘や姉妹で発病 る方がいることから何らかの体質 がいる可能性がありません。体で は現在研究が進んでります。それまでの生活や環境との関く ます。それまでの生活や環境との関くよ もりません。原因について は失きにありません。 は特にありません。 は特にありません。 は特にありません。 は特にありません。 は大事です。

初診時愁訴

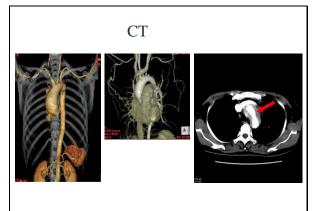
患者数

手のしびれ、疲労、脈なし 969/1341 (72%) 全身倦怠・違和感(発熱) 885/1324 (67%) めまい、失神 873/1351 (65%) 動悸発作 742/1344 (55%) 高血圧 606/1336 (45%) 頸部痛 492/1292 (38%) 視力障害 310/1297 (24%) 初発症状は様々ですが、風邪と間違われることも多く、長く診断がつかいいことも珍しくありません。一番多いのは上肢の症状と発熱などの全身症状です。歯の痛みや聴力障害(難聴、耳頭固な肩こり、シャンプーやドライヤなりの方がとても多い症状です。

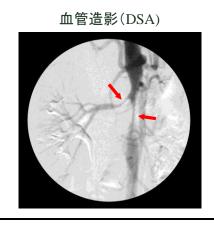
高安病の診断

- > 症状からこの病気を疑う(特に若年女性)
- ▶ 血液検査(CRP、免疫グロブリン、など)
- ▶ 画像検査(MRI、CT、心エコー、血管撮影、PETなど)
- 他疾患の除外(ベーチェット病、動脈硬化症、側頭動脈炎、細菌性動脈瘤など)
- > 合併症(血管狭窄・閉塞・拡張、眼、耳など)の検索
- ▶ 特殊検査(HLA)(血液から遺伝子を取り出して検査)

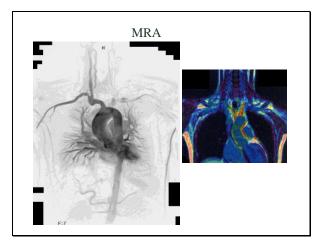
医師がこの病気の診断をする際に、何を行うかについて述べた表です。全ての検査を行うわけではありませんが、きちんと診断するためには血液、画像を査は必須です。最近は安全にむり、合意とが出来るようになり、言ないます。HLAは個人ごとに異なる組織の型です。この病気では50%以上の方がHLA-B52という型を持っています(一般日本人では約10%)。B52を持っている高安病の方は治療への反応が悪いと言われています。B67を持っているもいます。



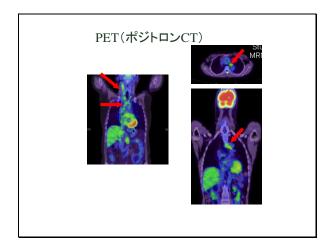
CTの画像をコンピュータを使って3次元的に再構成すると血管の様子がよくわかります。安全性の高い検査ですが、まれに造影剤にアレルギー反応を起こす方がいます。左の写真では大動脈の拡張、中央の写真では血管の閉塞、右側は断層写真で大動脈の壁が厚くなっていることが分かります。



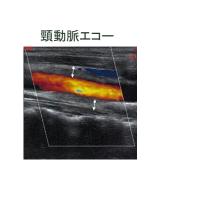
血管撮影は最近は静脈内に造影剤を入れて撮影し、コンピューター解析によってこのようなきれい画像が取れるようになりました。最近は行われなくなった検査です。



MRAは磁気共鳴画像 (MRI)をコンピュータで血管を中心に再構成してえられる画像です。放射線の被曝もなく、使用される造影剤のアレルギー反応もより安全とされています。最近では高安病の診断、治療効果の判定、長期的な経過観察によく使われる信頼性と安全性の高い検査です。右側の写真では大動脈の壁厚が赤く染まって見えます。



最近ガンの早期診断が可能であること からよく知られるようになった検査です。高安病の炎症がある血管が濃るの まります。現在活動性の炎症があるなど を知るために最も信頼性が高い検査で す。安全性の高い検査ですが、放射注 の被曝があり繰り返し行う場合はなく の被曝です。現在保険の適用がなり が必要です。現在保険の適用がなり ます。



頸動脈エコー。安全に頸動脈の壁厚を 測定できます。写真は赤いところが血 液が流れている部分(血管内腔)、矢印 が肥厚した血管壁。頸部しか検査をす ることはできませんが、繰り返し安全 に検査することができます。

心臓超音波(心エコー) 11:18:08 逆流した血流 79108808 10 78 11:18:08

心臓超音波(心エコー)は簡便で、安全な検査です。心臓の働き、逆流の程度などが短時間でわかります。大動脈弁閉鎖不全のある方は、定期的に行うべき検査です。

高安動脈炎の合併症

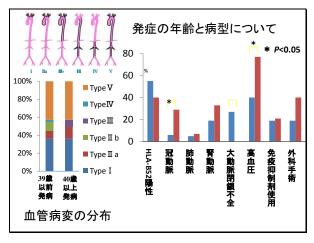
- > 眼底の変化・失明(網膜症)
- > 難聴・耳鳴り
- > 歯痛
- ▶ 血管狭窄•拡張
- > 大動脈弁閉鎖不全
- > 高血圧
- > 冠動脈狭窄(狭心症、心筋梗塞)
- > 肺動脈狭窄
- > 腎不全
- > 炎症性腸炎
- > 膠原病
- ▶ 肩こりなど

高安動脈炎は大血管の炎症によって引き起こされる全身性の疾患です。様々な合併症が患者さんを苦しめます。いくつかの合併症を併せ持つ方も多く、人によって程度も広がりも様々です。従って、循環器内科、膠原病内科、心臓外科、血管外科、消化器内科、眼科など多くの専門医が協力し合って患者さんの診療にあたることが特に大切です。

臨床病型の変遷 1999年以前の発病者と2000年以降の発病者

	全体	1999年以前 に発病した人	2000年以後 に発病した人
人数	106	71	35
女性/男性	102/4	70/1	32/3
年齢	49.3±17.9	57.9±14.1	33.0±11.8
発症時の年齢	26.9±11.8	26.7±11.9	27.3±11.7
発病から診断されるまで(年)	3.3±5.0	5.2±6.1	1.2 ± 2.3
HLA-B52(+) (%)	51.7	43.3	69.0

2000年以降に発病した患者さんでは発病から診断されるまでの期間が大幅に短くなっています。東京医科歯科大学でかかった患者さんの統計です。 合併症も減ってきています。失明された方や透析になった方はいませんでした。



血管のどの部位に炎症があるかで、 TypeIからVに分類します。若年(39歳以下)で発症した方と40以上で発症した方で違いはありません。

右側はB52陽性者、血管病変の部位、免疫抑制剤を必要とした人、手術を行った人の割合です。赤の40歳以上発症者では青の39歳発症者と比べて、冠動脈病変、高血圧の人が多い傾向にあります。東京医科歯科大学にかかった患者さんの統計です。

高安動脈炎の薬物療法

<副腎皮質ステロイド>

適応・・・・・・活動性を示す症状(発熱、痛み)、 検査所見(血沈促進、CRP陽性)の存 在

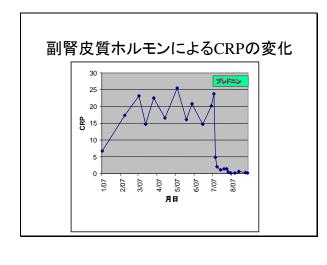
初期量・・・・・プレドニン30~60mg/日(成人)、症状・年齢などで適宜増減する

初期量の持続・・最大効果(症状・検査所見が2週間 以上安定)が得られるまで継続

いつまで飲み続けるのか・・・見解は一定しませんが、少量を長期間 (何年も) 続けるのが一般的

治療の基本はプレドニンです。通常は 体重 1 kgあたり0.8~ 1 mg程度のプレ ドニンを 2 から 4 週間をメドに内服し て、効果を見ながら徐々に減らしてい きます。減らし方や維持量はケースに よって異なります。

プレドニンを止められるか、について は一定の見解がありません。通常は長 期間少量の内服を継続します。



プレドニンを内服を始めると速やかに 炎症が沈静化し、症状も一気に改善し ます。プレドニンで一旦炎症が治まっ ても、減量の過程で過半数の方が再燃 します。プレドニン治療で皆さんの病 気が治まるわけではありません。

副腎皮質ホルモンの効果と副作用

- ▶臨床症状の強い活動期にはステロイドを使用する
- ▶ステロイドは長く使われてきた薬剤であり、その副作用はすでに知られており、副作用を生じた際の対応についても確立されている
- ▶炎症のコントロールにより血管狭窄の進行を 弱め、将来の機能障害の程度が改善する
- ▶20~15mgまで減量した後は再燃のおそれがあるので、長期にわたって慎重に減量を行う

ステロイドの副作用は大変心配ですが、書いてあるとおり、用心しながら使わざるを得ないのが現状です。

副腎皮質ホルモンの副作用

特に注意が必要な副作用

- ◎感染症
- ◎糖尿病、過血糖
- 〇消化性潰瘍
- 〇血栓、動脈硬化、血管炎
- 〇精神変調(多幸症、うつなど)
- 〇骨折

副作用の概要をよく知って主治医と相談をしながら慎重に経過を追っていくことが大切です。

副腎皮質ホルモンの副作用

高頻度に認められる副作用

- >無菌性骨壊死(大腿骨頭ほか)
- >ステロイド筋症(筋力低下、筋萎縮)
- >皮膚線条、紫斑、皮膚萎縮
- ▶高血圧
- > 不眠
- ▶高脂血症

副腎皮質ホルモンの副作用

ほとんどの人に認められる副作用

- ざそう様発疹(にきび)
- > 多毛症
- > 骨粗鬆症
- 興奮、うつ
- > 満月様顔貌
- ▶ 体重増加▶ 多尿
- > 白血球增多
- > 月経異常
- > 成長障害(小児)

高安動脈炎の薬物療法指針

▶副腎皮質ホルモン

▶免疫抑制薬 (保険外診療)

ネオーラル、サンディミュン(サイクロスポリン) アザニン、イムラン(アザチオプリン) エンドキサン(シクロフォスファミド) リウマトレックス(メトトレキセート) プログラフ(タクロリムス)

▶生物学的製剤(保険外診療)

レミケード、アクテムラ、エタネルセプト、など

➤NSAID・・ステロイドの補助治療薬 インダシン、ロキソニンなど

プレドニンでの効果が十分ではなかっ たり、副作用で使用が制限される場合 には免疫抑制剤を併用します。保険診 療が認められているのはアザチオプリ ンとシクロフォスファミドだけです。 薬剤ごとに様々な副作用があり、注意 が必要です。どの薬剤を使用するかは 医師や施設によって、考え方が異なり ます。新しい薬が開発されています。 生物学的製剤というのは新しいタイプ の免疫抑制剤です。保険診療での使用 はできません。経験が少ないため、有 効性、安全性が確立されているとは言 えません。感染症などの副作用も心配 されます。定期的な注射が必要で、ま た高額な薬です。ただ、他の免疫疾患 での使用例が増えていますし、免疫抑 制剤が効かなかった高安動脈炎の方に 使用して、非常に良い効果を得た経験 を何度もしています。医師の薦めがあ った場合はよく話を聞いて、十分に理 解をした上で決めて下さい。現在アク テムラの臨床治験行われています。

<その他の薬物療法>

- ▶ 高血圧の管理・・血管狭窄に伴う臓器障害への影響を考慮しつつ、本 態性高血圧に準じて降圧薬を内服する
- ACE阻害薬、ARB、β遮断薬(高血圧、腎動脈狭窄による高血圧)
- 心不全の管理・・ジギタリス、利尿薬、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬など
- 狭心症の管理・・抗狭心症薬
- 血管拡張薬の使用・・高血圧、心不全治療の補助として用いる 血管狭窄性病変には期待できない
- 抗血小板薬の使用・・・血管狭窄に伴う臓器障害(脳梗塞など)や血栓の 危険が予測される場合
- > 抗凝固薬の使用・・血栓溶解・予防に用いる

高安動脈炎では高血圧や弁膜症、心不全、狭心症、血栓症など様々な合併症を併発することがあります。それに応じて薬物療法が行われます。これらの疾患の治療は最近めざましく進歩しています。

よく使用される薬剤

- ➤ ACE阻害剤(高血圧、心不全・腎不全にも有効) レニベース、エースコール、ロンゲス、タナトリルなど
- > ARB(高血圧、心不全・腎不全にも有効) アンギオテンシン受容体拮抗薬

ニューロタン、ディオバン、ブロプレス、など

- β遮断薬(高血圧、心不全、狭心症)アーチスト、セロケン、ロプレソール、メインテート、など
- Ca拮抗薬(高血圧)アダラート、アムロジン、ペルジピン、コニール、など
- ▶ 利尿薬:ラシックス、アルダクトン
- > 抗血小板薬
 - バイアスピリン、バファリン、プロサイリン、プレタール、など
- ▶ 抗凝固薬:ワーファリン、プラザキサ、イグザレルトなど

高安病の方に処方されることが多いお薬です。長期間にわたって服薬を続けなければならない方が多いです。

血行再建手術について

- 外科治療が必要となる患者さんはごく一部 血管炎の患者さんのうち手術例は20%程度(多くは大動脈瘤、大動脈弁閉鎖不全)
- ▶手術の時期は慎重に(外科と内科の共同作業)
- ▶炎症が治まっていることが重要
- ▶症状を伴う血管狭窄が対象となる
- >近年血管外科治療の進歩は著しい
- ▶術後長期を経た吻合部動脈瘤に注意が必要
- ▶術後の抗血小板、抗凝固療法が必須(生涯)

血管のバイパス手術や弁膜症の手術が 必要となることもありますが、ご番いいてするともありますがして、 部の患者さんでする時期です。炎症でする時期でするためでする時期でするです。 をすることが望ましずのでは ですることが可能をするが望ましずの をきたすが自に手術のりました。 がはまたすのはまたです。 のはまだではないとの を変にないたけいました。 かしたがおましたがある。 性にでするはまだによってなる。 とが管内にないたが多くされています。

大動脈瘤手術

- ►MRA、CTで経過(大きさの変化)を観察する
- > 疼痛を伴う場合、拡大傾向の明らかな場合、一定の大きさを超えた場合は手術を検討する

大動脈瘤の手術は大きな手術です。症 状がある場合と徐々に拡大していく場 合は手術をお勧めすることがありま す。

大動脈弁閉鎖不全

- >大動脈拡張の結果として弁閉鎖不全が生 じる
- 手術は弁置換手術
- ▶大動脈置換手術を併用することもある
- ▶人工弁には機械弁と生体弁がある
- >手術が必要な大動脈弁閉鎖不全
 - 心不全・狭心症の自覚症状がある場合
 - > 息切れ、易疲労感、動悸、胸痛、失神など
 - 心機能が低下する場合
 - 心エコー、レントゲン、心電図での定期的チェックが必要
- > 感染性心内膜炎の予防が必要

大動脈閉鎖不全は手術以外には直す方法がありません。ある程度の血液の逆流があり心臓に負担が大きい場合には手術が必要になります。術後もいくつか注意すべきことがあります。

高安動脈炎の経過

- ▶炎症は副腎皮質ホルモンの減量の過程で 再燃することが多い(約7割)
- →一般的に予後がよく、長期的には炎症は 消失する
- ▶長期的な経過で炎症の再燃もありうる
- ▶高血圧、大動脈弁閉鎖不全、血管狭窄などの合併症について長期的な管理が必要
- ▶動脈硬化の予防について一般的な注意が 必要

妊娠・出産について

- ▶ケースが少なく明確な指針がない
- ▶ケースバイケースで総合的に判断する 血管病変の程度と広がり、心機能、腎機能など
- >安全に出産しているケースが多い
- >一般に高血圧、心不全のリスクがある
- ▶炎症が再燃することもある
- ▶胎児発育遅延のリスクも報告されている
- >薬剤の副作用にも注意が必要

若い女性の患者さんが多く、しばしば ご質問を受けます。かなり病状の重い 方でも無事に出産されたケースが沢山 あります。お一人ごとに状況は異なり ますので、主治医とよく相談して下さい。計画的な妊娠・出産が望まれます。 赤ちゃんを産んだあとの育児の方がよ ほど苦労が多いという感想もよく聞き ます。

高安病の長期的な注意

- ▶合併症の有無、程度によって生活上の注意は異なる
- >動脈硬化に対する一般的な注意が必要
- > 高血圧を合併する場合が多い
- > 定期的な血液、画像検査は必要
- >薬の急な中断は危険

炎症はやがて治まりますが、様々な合併症を残してよくなるケースがほとんどです。長期間にわたって注意が必要です。

アスピリンなどの抗血小板薬を継続的 に内服して、血栓症の発生を防ぐ治療 を行います。

薬物による継続治療

- >少量の副腎皮質ホルモン?
- ▶抗凝固薬:ワーファリン?
- >血小板凝集抑制薬
 - ▶ アスピリン(バイアスピリン、バファリン)
 - ▶プロサイリン
 - >パナルジン
 - >ドルナー
 - >プレタール

炎症が治まった後、治療を継続すべき かどうかは決まりがありません。人に よっては少量のプレドニンを飲み続け る方もいます。中止する方もいます。 抗血小板薬(血小板凝集抑制薬)は長 期に服用を続けた方がよいとされてい ます。

日常生活での注意

- ▶ 免疫力が低下している→感染症の予防
- ▶服薬(自己判断で調節しない)
- > 体重管理
- > 食事
- > 睡眠
- ▶ 過労を避ける
- > 規則正しい生活
- > 禁煙
- > 医師と長い良い付き合い

日常の注意は病気の広がり、炎症の程度、合併症、時期、治療内容、年齢、などによって様々です。よい状態を長く続けられるよう主治医とよく相談して健康的な日常生活を送って頂きたいと思います。

研究論文

- Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M: Sensitive assessment of activity of Takayasus's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. J Am Coll Cardiol 57:1712-1713, 2011 (英文)
- Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M: Improved Prognosis of Takayasu Arteritis in the Last Decade: Comprehensive Analysis of 106 Patients. Circ J 76(4): 1004-1011, 2012 (英文)
- Tezuka D, Haraguchi G, Ishihara T, Ohigashi H, Inagaki H, Suzuki J, Hirao K, Isobe M: 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(4): 422-429, 2012 (英文)
- Takamura C, Ohigashi H, Ebana Y, Isobe M: A New HLA Risk Allele in Japanese Patients with Takayasu Arteritis. Circ J 76(7): 1697-1702, 2012 (英文)

著書

- 磯部光章: "高安病"発見から1世紀-研究と診療のあゆみ. 医学のあゆみ2010年4月24日号
 - 診療の現況についてまとめた医師向けの論文集です。
- 磯部光章:話を聞かない医師 思いが言えない患者. 集英社新書 、2011年
 - 診療した高安病患者さんのお話しなどに触れています(IV章患者の世界)。

東京医科歯科大学では150名以上の高 安動脈炎患者さんの診療をしていま す。

倫理委員会の承認の元に、患者さんの 同意と協力をいただいて、研究させて 頂いた成果は論文にして発表していま す。この場を借りてご協力に感謝致し ます。左はその一部です。

一番下の新書には高安病患者さんの苦労や悩み、医師にとっての診断の難しさなどについて少し触れさせて頂きました。

ARTICLE

Two Susceptibility Loci to Takayasu Arteritis Reveal a Synergistic Role of the *IL12B* and *HLA-B* Regions in a Japanese Population

Chikashi Terao, 1-2° Hajime Yoshifuji,² Akinori Kimura,³ Takayoshi Matsumura,⁴ Koichiro Ohmura,² Meiko Takahashi,¹ Masakazu Shimizu,¹ Takahisa Kawaguchi,¹ Zhiyong Chen,³ Taeko K. Naruse,³ Alko Sato-Otsubo,⁵ Yusuke Ebana,⁶ Yasuhiro Maelima,⁷ Hideyuki Kinoshita,⁸ Kosaku Murakami,⁹ Daisuke Kawabata,² Yoko Wada,¹⁰ Ichiel Karita,¹⁰ Junichi Tazaki, ¹ Yasushi Kawaguchi,¹² Hisashi Yamanaka,¹² Kimiko Yurugi,¹³ Yasuo Miura,¹³ Taira Maekawa,¹³ Seishi Ogawa,⁵ Issel Komuro,⁴ Ryozo Nagai,¹⁴ Ryo Yamada,¹ Yasuharu Tabara,¹ Mitsuaki Isobe,⁷ Tsuneyo Mimori,² and Fumihiko Matsuda¹

 京都大学では東京医科歯科大学他多くの研究者と共同して、高安動脈炎の体質(遺伝子多型)に関わる研究成果を発表しました。この疾患の原因究明と患者さん一人一人に合わせた治療法を開発するための第一歩です。まだ今お困りの患者さんに役立てる所までは至っていません。今後の発展が期待されています。



高安右人先生は明治時代の眼科医です。東京帝国大学から28歳の若さで金沢大学眼科の初代教授に就任され、1908年にこの病気を発見して報告されました。退官後も金沢市内で開業され、名医として尊崇を集めました。金沢大学の構内にその功績を讃えた銅像と碑文が建っています。





東京医科歯科大学循環器内科

おしまい

高安右人先生は明治時代の眼科医です。東京帝国大学から28歳の若さで金沢大学眼科の初代教授に就任され、1908年にこの病気を発見して報告されました。退官後も金沢市内で開業され、名医として尊崇を集めました。金沢大学の構内にその功績を讃えた銅像と碑文が建っています。

ホームページ

http://www.tmd.ac.jp/med/med3/cvm/index.html