

症例研究

トシリズマブが奏功した難治性小児高安動脈炎の女子例

藤田 円¹⁾ 湯澤 健太郎¹⁾ 三浦 文武¹⁾ 相澤 知美¹⁾
嶋田 淳¹⁾ 北川 陽介¹⁾ 渡邊 祥二郎¹⁾ 津川 浩二¹⁾
敦賀 和志²⁾ 丹代 諭³⁾ 大谷 勝記¹⁾ 田中 完⁴⁾
高橋 徹⁵⁾ 伊藤 悦朗¹⁾

抄録 小児期発症の高安動脈炎 (TA) に対し IL-6 受容体抗体である tocilizumab (TCZ) を使用した報告は少なく、加えて TA 症例に対して冠動脈バイパス術 (CABG) を施行した症例も稀である。症例は11歳女子。反復する胸痛、心臓超音波検査で大動脈弁閉鎖不全、心電図で ST 低下、血液検査で CRP 上昇と赤沈亢進、トロポニン T 陽性、CT で左冠動脈開口部の狭窄を認め TA と診断した。ステロイド薬、各種免疫抑制剤薬、抗 TNF α 抗体のインフリキシマブを併用しても寛解が得られなかった。倫理委員会承認後に TCZ の点滴投与を行い、速やかに症状と検査所見の改善を認め、ステロイド薬を減量・中止した。TCZ 使用に伴う有害事象は認められなかった。炎症が鎮静化後、左冠動脈開口部 99% 狭窄に対して CABG が施行され術後の経過は良好である。本邦でも成人領域において難治性の TA に対する TCZ 皮下注射製剤が適応となった。今後、小児例においても適応の拡大が期待される。

弘前医学 70 : 56—61, 2019

キーワード : 高安動脈炎 ; 小児 ; tocilizumab ; 冠動脈バイパス術.

CASE STUDY

Successful treatment with intravenous tocilizumab in a girl with refractory Takayasu arteritis

Madoka Fujita¹⁾, Kentaro Yuzawa¹⁾, Fumitake Miura¹⁾, Tomomi Aizawa¹⁾,
Jun Shimada¹⁾, Yosuke Kitagawa¹⁾, Shojiro Watanabe¹⁾, Koji Tsugawa¹⁾,
Kazushi Tsuruga²⁾, Satoru Tandai³⁾, Katsuki Otani¹⁾, Hiroshi Tanaka⁴⁾,
Toru Takahashi⁵⁾, and Etsuro Ito¹⁾

Abstract Although Takayasu arteritis (TA) is rarely seen in children, difficult cases of childhood-onset TA have sometimes been reported. Recently, clinical efficacy of anti-proinflammatory cytokines treatment, including anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab (TCZ) has been reported in adult patients with refractory TA. However, only a few papers describing successful TCZ treatment in childhood onset TA has been reported to date. A 11-year-old girl complained of recurrent chest pain visited to a regional hospital. An echocardiography revealed aortic regurgitation and an electro-cardiogram revealed ST segment depression. Blood examinations revealed elevated serum C-reactive protein and troponin T. Various image inspection showed extended ascending aorta and stenosis of left coronary artery ostium, suggesting that she had probable TA. Initially, treatment with prednisolone (PSL), various immunosuppressants and anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, infliximab was started. However, the disease activity could not be controlled. Then, after obtaining the approval of the ethic committee, an initiation of intravenous TCZ resulted in a rapid clinical remission in this patient. PSL was successfully tapered. Since her coronary angiogram showed 99% stenosis of left coronary artery ostium, coronary artery bypass grafting was successfully conducted thereafter. In our patient, treatment with TCZ was effective and safe including perioperative period. In the case of TA with high risk of organ damage, we believe that early initiation of TCZ would be necessary even in pediatric cases.

Hirosaki Med. J. 70 : 56—61, 2019

Key words: Takayasu arteritis; pediatrics; tocilizumab; coronary artery bypass grafting.

¹⁾ 弘前大学医学部附属病院小児科

²⁾ 国立病院機構弘前病院小児科

³⁾ 大館市立総合病院小児科

⁴⁾ 弘前大学教育学部教育保健講座

⁵⁾ 弘前大学大学院保健学研究科

別刷請求先 : 相澤知美

平成31年2月1日受理

平成31年2月21日受理

¹⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University Hospital

²⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki National Hospital

³⁾ Department of Pediatrics, Odate Municipal General Hospital

⁴⁾ Department of School Health Science, Faculty of Education, Hirosaki University

⁵⁾ Graduate School of Health Science, Hirosaki University

Correspondence: T. Aizawa

Received for publication: February 1, 2019

Accepted for publication: February 21, 2019

はじめに

高安動脈炎(TA)は大動脈およびその基幹動脈、冠動脈、肺動脈に生ずる大血管炎で小児期発症例は非常に稀である^{1,2)}。近年、画像診断の進歩により早期診断例が増え、予後も改善してきているが、未だ既存のステロイド薬や免疫抑制薬で治療に難渋する症例も存在する。そのような症例に対し、2017年10月より抗 interleukin - 6 (IL - 6)受容体抗体であるtocilizumab (TCZ)の皮下注射製剤が成人TAに適応となったが、小児期発症のTAに対しTCZを使用した報告は少ない³⁾。

今回、筆者らは、高度の冠動脈狭窄を合併しステロイド薬の減量が困難であったTAに対し、院内倫理委員会の承認を得てTCZの点滴静脈注射を行い、ステロイド薬の減量・中止後に冠動脈バイパス術(CABG)が可能となった女子例を経験したので報告する。

症 例 11歳11か月、女子

主 訴 胸痛、上肢痛

家族歴 祖母が全身性エリテマトーデス

既往歴 特記事項なし。

現病歴

11歳11か月時、反復する胸痛、心窩部痛、上肢痛を認め近医小児科へ入院した。心臓超音波検査で大動脈弁閉鎖不全と心嚢液の貯留、胸痛時の心電図でI, aVL, V4-6のST低下とII, III, aVFのST上昇、血液検査でWBC 11890 / μ l, CRP 4.58 mg/dl, ESR 47 mm/hと炎症反応の上昇とトロポニン T陽性を認めた。高安動脈炎を疑われ精査加療のため当科へ転院となった。

入院時現症

身長 135.5 cm (+0.23 SD), 体重 44.1 kg (+ 0.24 SD), 体温 36.8度, 心拍数 104 bpm, 呼吸数 20 回/分, 血圧 118/60 mmHg(右上肢), 115/54 mmHg(左上肢), SpO₂ 99%, 呼吸音正常, 心音整, 胸骨右縁第2肋間を最強点とするLevine II度の駆出性収縮期雑音と拡張期雑音を聴取した, 腹部平坦・軟, 肝脾腫無し, 下肢浮腫無し, 橈骨動脈・足背動脈の拍動は触知良好・左右差無し。

入院後経過 (図1)

入院時の血液検査で、白血球数, CRP, 赤沈, 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP), トロポニンT, 血清アミロイドA蛋白の上昇を認めた(表1)。胸痛時の心電図検査では、I, aVL, V4-6のST低下, II, III, aVF, V1-3でST上昇を認めた(図2)。入院後に施行した心・大血管系の磁気共鳴血管撮影(MRA)では明らかな狭窄は認めなかったが、冠動脈CTで左冠動脈起始部の狭窄を認め、症状、検査所見と合わせて高安動脈炎の診断となった。心筋シンチグラフィーでは前壁中隔から心尖部の低集積を認めた。Aspirin, enalapril, carvedilolの内服を開始した。入院後も1日1回程度の胸痛が持続し、nitroglycerin舌下噴霧と酸素投与で対応した。Prednisolone (PSL) 30mg/日を開始し、症状は改善傾向となり、2週間後には炎症反応が陰性化した。PSL開始4週間後から、5mg/2週の間隔でPSL 20mg/日まで漸減したが、炎症反応と赤沈の再上昇を認めた。御家族と本人への十分な説明と同意を得た上で、12歳2か月時(PSL 20mg/日投与時)にcyclophosphamide間歇静注療法(IVCY) 500mg/m², 4週間隔の投与と、tacrolimus (Tac) 2 mg/day内服の併用を開始した。IVCYは計4回投与し、Tac 3 mg/dayまで増量したが効果は得られず中止した。Methotrexate (MTX) 6mg, 週1回の内服を開始し、御家族と本人の同意を得た上で、院内倫理委員会承認後に抗TNF α 抗体であるinfliximab (INF)の点滴静脈投与を開始した。初回と2週目にINF 3 mg/kg投与し、CRP 0.287 mg/dl, ESR 28 mm/hまで低下した。PSL 10 mg/dayまで漸減したところ炎症反応の再上昇を認め、MTX 8 mg/weekへ増量、INFも初回から6週目、10週目に6 mg/kgへ増量し投与した。しかし、炎症反応は遷延し再度PSL 20 mg/日まで増量した。更なる治療として、御家族と本人の同意を得た上で、院内倫理委員会承認後、12歳11か月時、IL-6受容体抗体のTCZ 8 mg/kg, 4週間隔の点滴静脈投与を開始した。これまで海外では難治性小児期発症TAに対するTCZの点滴静脈投与の有効例の報告がなされていた³⁾。また、投与開始時、TAに対しTCZの皮下注射製剤の適応はまだ無く、若年性特発性関節炎に有

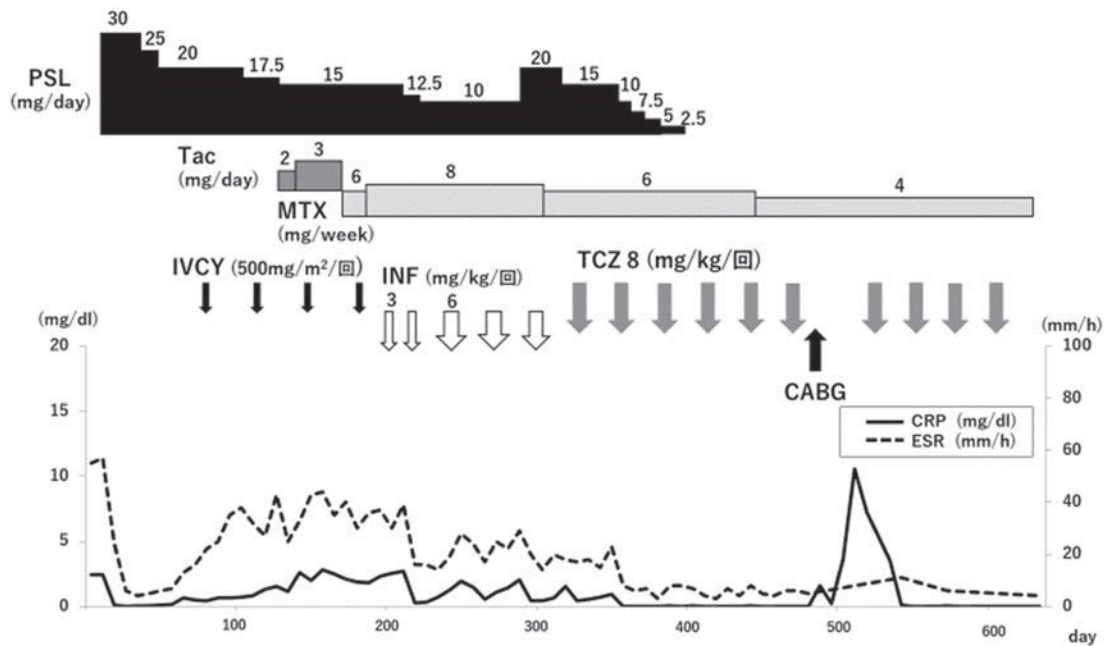


図1 入院後経過

PSL : prednisolone, Tac : tacrolimus, MTX : methotrexate, IVCY : intermittent pulse intravenous cyclophosphamide therapy, INF : infliximab, TCZ : tocilizumab

表1 入院時検査所見

WBC	10,550 / μ l	TP	7.2 g/dl
好中球	53.3 %	ALB	3.6 g/dl
リンパ球	40.3 %	AST	14 U/l
単球	5.3 %	ALT	7 U/l
好酸球	0.6 %	LDH	177 U/l
好塩基球	0.3 %	BUN	7 mg/dl
RBC	469 $\times 10^4$ / μ l	Cre	0.44 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	Na	139 mmol/l
PLT	47.3 $\times 10^4$ / μ l	K	3.9 mmol/l
ESR	55 mm/h	Cl	99 mmol/l
PT	14.7 sec	CRP	2,415 mg/dl
APTT	32.3 sec	BNP	95 pg/ml
FIB	555 mg/dl	CPK	58 U/l
FDP	2.1 μ g/dl	CK-MB(≤ 12)	8 U/l
Dダイマー	0.3 μ g/dl	トロポニンT(≤ 0.014)	0.10 ng/ml
AT-III	103 %	フェリチン(12~60)	48 ng/ml
		血清アミロイドA蛋白(≤ 8)	162 μ g/ml

効かつ安全に使用されてきた TCZ の点滴静脈投与を選択した⁴⁾。TCZ 投与開始後、炎症反応は速やかに陰性化し、PSL の漸減が可能となった。13歳0 か月時に心臓カテーテル検査を施行し、左冠動脈主幹部の99%狭窄(図3)、上行大動脈の拡張、大動脈弁閉鎖不全 Sellers 2 度を認め、冠動脈病変に対しバイパス手術を行う方針となった。13歳1 か月時に PSL を中止し、術前2 週間

前に定期的 TCZ を投与した。13歳3 か月時に冠動脈病変に対するバイパス手術(腋窩動脈-左冠動脈#7バイパス術、左橈骨動脈グラフト)を施行した。明らかな感染兆候は無く、術後3 週間から TCZ の定期投与を再開した。12歳11 か月時に術後評価の心臓カテーテル検査を施行し、グラフトの開存は良好で、冠動脈の血流も良好に保たれていた。

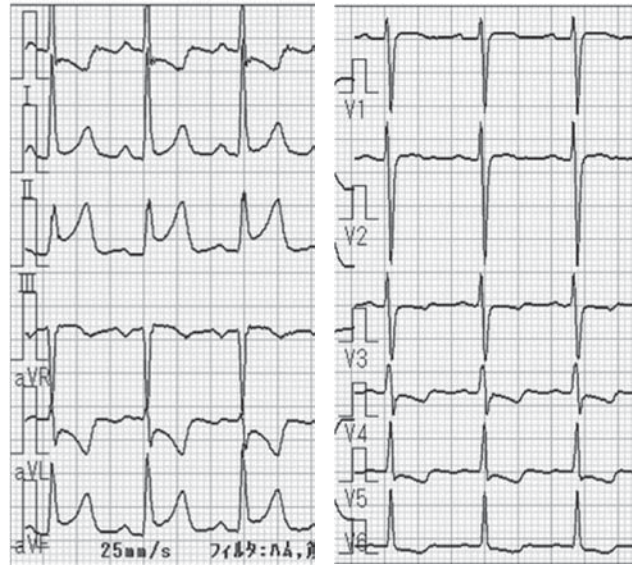


図2 心電図検査

I, aVL, V4-6 のST低下と, II, III, aVF, V1-3 のST上昇を認めた。

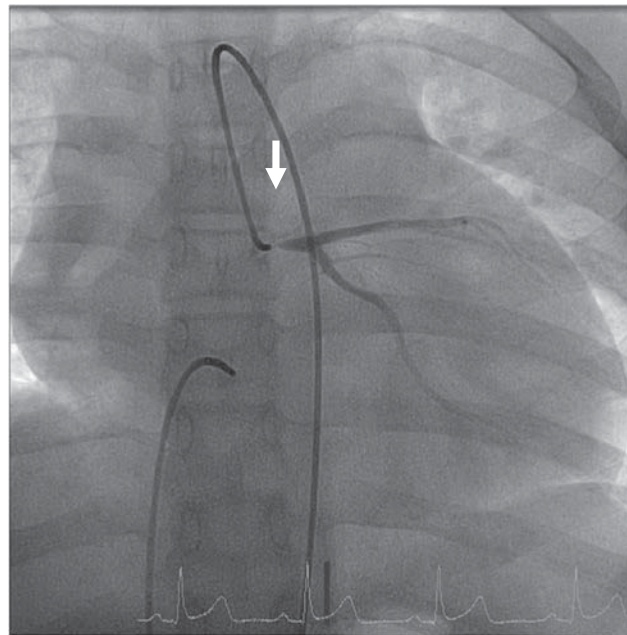


図3 心臓カテーテル検査(CABG術前)

左冠動脈主幹部の99%の狭窄を認めた(矢印)。

その後、TCZの4週間毎の投与とMTX 4 mg/週の併用を継続し、現在14歳2か月時点では寛解を維持しており、TCZによる重篤な副作用は認めていない。

考 察

TAの血管狭窄は、脳梗塞、虚血性心疾患などの重篤な臓器梗塞を引き起こすことが知られており、患者の生命予後に大きく関与する⁵⁾。治療は抗血小板薬に加え、ステロイド薬が第一選択であ

るが、ステロイド抵抗例や、いったん寛解に至るも再燃する症例が認められる。しかし、免疫抑制薬の併用においても治療に難渋する症例が認められ、近年、そのような難治性のTAに対し、IL-6受容体抗体であるTCZの有効性が報告されている^{3,6,9}。わが国では、Nishimotoらが、2008年に潰瘍性大腸炎を合併する難治性高安動脈炎の患者にTCZによる治療を行い、臨床症状と血液検査の改善を認めたと報告した⁷。また、Nakaokaらは2013年にステロイド抵抗性の高安動脈炎の患者4症例に対して、TCZ治療のパイロット研究を行い、有効性と安全性を報告した⁸。これを受け、わが国でも高安動脈炎に対するTCZの追加承認を獲得する動きがあり、国内臨床第Ⅲ相試験(TAKT study)が行われ、2017年8月より、TAに対するTCZ皮下注射製剤(162mg/回、1週間隔)の保険適用が追加された⁹。海外では、小児TAへ若年性特発性関節炎と同様にTCZ 8mg/kg/回、2週もしくは4週間隔での点滴静脈投与の有効性が報告されており、観察期間に有害事象は認められなかった^{3,6}。本邦の小児期発症難治性特発性血管炎の全国調査では、31人のTA患者のうち9例の患者がPSL、免疫抑制剤に加えて生物学的製剤を併用しており、そのうち7例はIFN、2例はTCZであったと報告されている¹⁰。

本症例は、冠動脈狭窄による狭心痛を頻繁に認めており、突然死のリスクを考慮し早期の外科治療が必要であった。周術期や遠隔期の合併症を抑えるため、手術は炎症の非活動期かつステロイド非使用時が原則とされている²。本症例は、免疫抑制薬や生物学的製剤のIFNの併用においてもステロイドを10mg/日以下に減量することが出来ず、炎症の鎮静化が非常に困難であった。海外の報告例と同様に、TCZ 8mg/kg/回を4週間隔の点滴静脈注射投与で開始後、速やかに炎症反応は低下、臨床症状も改善し、PSLを減量・中止後にCABGが可能となった。周術期も感染などの合併症無く経過した。これまでの小児TAの報告では、TCZ導入後も5-10mg/日程度のPSL投与が継続されていた症例が多くみられる^{3,6}。本症例はTCZ導入2か月後にはステロイドを中止することが可能となった。また、本症例のTA発症からTCZ導入までの期間は約1年3か月で

あった。これまでの報告例は多くが発症後数年から5年経過してからTCZを導入しており^{3,6,7}、比較的早期のTCZ導入が本症例のPSLの早期離脱に至った要因として考えられた。

また、IL-6がTh0細胞からTh17細胞への分化を誘導し、Th17細胞から産生されるIL17がTAの病態に関与していることが報告されている¹¹。サイトカインカスケードにおいてTNF α はIL-6の上流にあるとされることから、本症例でTCZがINFより有効であった理由として、TNF α よりも直接的にIL-6を抑制する方が疾患活動性の抑制に働いた可能性が考えられた。

TCZの問題点として、感染症罹患時や疾患活動期にCRP等の炎症反応のマーカーの変化が乏しくなること、稀ではあるが腸穿孔のような重篤な副作用の危険性があることが挙げられる¹²。また、本邦でTAに保険適用がある皮下注射製剤は小児の投与量が設定されておらず、成人と同量であると過剰投与となる可能性がある。このようなことから、小児期TAに対するTCZの導入については、投与量、安全性、またCRP以外での疾患活動性の評価方法について、更なる症例の蓄積と検討が必要である。本症例は今後もTCZを継続する予定であるが、年齢の上昇に伴い皮下注射製剤への切り替え時期の検討も必要である。

今回、冠動脈病変を合併したTAに対してTCZが奏功し、CABGが可能となった女子例を経験した。小児期発症のTAにおいても冠動脈病変などの重篤な臓器障害が危惧される症例においてはTCZの早期導入が選択肢の一つとなると考えられた。

利益相反

全ての著者に、本研究内容に関する利益相反はありません。

謝辞

本症例の冠動脈バイパス術を施行していただきました弘前大学附属病院心臓血管外科の先生方に深謝いたします。

本論文の主旨は第121回日本小児科学会学術集

会(福岡市)で発表しました。

引用文献

- 1) Mathew AJ, Goel R, Kumar S, Danda D. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:116-26.
- 2) 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) 血管炎症候群の診療ガイドライン.
- 3) Bravo Mancheño B, Perin F, Guez Vázquez Del Rey Mdel M, García Sánchez A, Alcázar Romero PP. Successful tocilizumab treatment in a child with refractory Takayasu arteritis. *Pediatrics.* 2012;130:e1720-4.
- 4) Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2014;41:759-67.
- 5) Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47:900-6.
- 6) Batu ED, Sönmez HE, Hazirolan T, Özaltın F, Bilginer Y, Özen S. Tocilizumab treatment in childhood Takayasu arteritis: Case series of four patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46:529-35.
- 7) Nishimoto N, Nakahara H, Yoshio-Hoshino N, Mima T. Successful treatment of a patient with Takayasu arteritis using a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1197-200.
- 8) Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J.* 2013;54:405-11.
- 9) Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, Tanaka Y, Ishii T, Yokota S, Nomura A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:348-54.
- 10) Nakano N, Mori M, Umebayashi H, Iwata N, Kobayashi N, Masunaga K, Imagawa T, et al. Characteristics and outcome of intractable vasculitis syndrome in children: Nation-wide survey in Japan. *Mod Rheumatol.* 2018;28:697-702.
- 11) Mirault T, Guillet H, Messas E. Immune response in Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46:e189-96.
- 12) Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol.* 2018;14:1-29.