

# ANCA 関連血管炎における肺病変（間質性肺炎）に関する呼吸器専門医（びまん班所属医療機関）へのアンケート調査

坂東 政司<sup>1</sup>、杉野 圭史<sup>2</sup>、坂本 晋<sup>3</sup>、針谷 正祥<sup>4</sup>、有村 義宏<sup>5</sup>、本間 栄<sup>2</sup>

- 1 自治医科大学呼吸器内科
- 2 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）
- 3 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
- 4 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座
- 5 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科

## 背景および目的

ANCA 関連血管炎（ANCA-associated vasculitis : AAV）には、①顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis : MPA）、②多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis : GPA）、③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）の3疾患が含まれる。また、AAVの病型は全身諸臓器に血管炎を発症する全身型と、一臓器のみに血管炎を発症する臓器限局型に分類されている<sup>1)</sup>。肺限局型とは、難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり行った myeloperoxidase (MPO) -AAV に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)<sup>2)</sup>において「肺病変以外の臓器障害を伴わない AAV」と定義さ

れている。また、MPO-AAVの重症度および病型分類<sup>1)</sup>では、間質性肺炎・肺線維症のみの病型は軽症例、びまん性肺胞出血の場合には最重症例に分類されている（表1）。

しかし、間質性肺炎・肺線維症のみである AAVの病型を軽症例に分類すること、および AAVを発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAVに含めるか否かについては、呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られていない。現時点では、間質性肺炎と AAVとの関連性に関して、① ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAVである、②特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias; IIPs）の経過中に ANCA が陽転化し AAVを発症することがあり、AAVを発症するまでは IIPsである、と

表1 AAVの重症度および病型の分類

分類	病型	備考
軽症例	腎限局型 肺線維症型 その他型	RPGN型は除外 肺出血型は除外 筋・関節型、軽症全身型 末梢神経炎型など
重症例	全身性血管炎型 肺腎型 RPGN型	3臓器以上の障害 限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎の合併 血清Cr値が1ヶ月以内に2倍以上に増加
最重症例	びまん性肺出血型 腸管穿孔型、脾炎型 脳出血型 抗基底膜抗体併存陽性型 重症例の治療抵抗性症例	

ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版) 尾崎承一、榎野博史編. 2014

の 2 つの考え方があり、治療方針に影響を与える可能性もある。

そこで今回、本研究班に所属する呼吸器専門医（専門施設）を対象とし、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類してよいのか、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV と考えてよいのか、について、アンケート調査を実施した。

## 結果

アンケート内容を表 2 に示す。47 施設中、21 施設（44.7%）より回答を得た。間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することについて、57% の施設が反対であった（図 1）。その理由として、間質性肺炎・肺線維症のみの AAV 症例においても臨床経過は多様で、予後不良な転帰をたどることもあるため、全てを軽症例としてよいか否かについてはさらなる検討が必要であるとの意見が多かった。間質性肺炎と AAV との関係については、MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えている施設が 19%、AAV を発症するまでは IIPs であると捉えている施設が 67% であった（図 2）。また、AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることについて、33% の施設が賛成、43% の施設が反対であった（図 3）。

反対の理由は、肺生検で血管炎が証明されれば肺限局型 AAV に含めてもよいと考えるが、生検ができず血管炎が証明されていない症例は分類不能型 IIPs 等の IIPs の範疇で捉えるべきとの意見や、ANCA 陽性の間質性肺炎の一部には血管炎が関与している可能性が推察されるが、すべての ANCA 陽性間質性肺炎が血管炎の限局型であると言えただけのエビデンスが現時点ではないなどであった。AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療については、14% の施設が AAV の診療ガイドラインに基づいた治療、48% の施設が「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」を参考に IIPs として治療すると回答した（図 4）。

## 考察

今回のアンケート調査結果では、呼吸器専門医（施設）の半数以上が、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類すべきでない、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えていない、と回答した。Sada ら<sup>3)</sup> は難治性血管炎に関する調査研究班による前向きのコホート研究である RemIT-JAV (Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis) において、78 例の MPA および腎限局型 (RLV)

表 2 アンケート内容

Q1	間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することに賛成されますか？
Q2	先生（または先生のご施設）は、間質性肺炎と AAV との関係について、どのようにお考えでしょうか？ ① MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAV として捉えている。 ② IIPs の経過中に MPO-ANCA が陽転化し AAV を発症することがあるが、AAV を発症するまでは IIPs であると捉えている。
Q3	AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることに賛成されますか？
Q4	AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療はどのように行っていますか？ ① AAV の診療ガイドラインに基づいた治療 ② 「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」を参考に、IIPs として治療 ③ その他

のうち 37 例（47.4%）で間質性肺炎を合併し、間質性肺炎の合併頻度は GPA や EGPA よりも高かったと報告している。一方、欧州での AAV における間質性肺炎の合併率は 10% 前後と報告<sup>4,5)</sup>されており、間質性肺炎の合併はわが国で高頻度であり、人種差が存在している可能性が考えられている。以上より、現時点で ANCA 陽性の間質性肺炎に関する考え方は呼吸器専門医において十

分なコンセンサスは得られておらず、今後も積極的に疫学・臨床研究を遂行し、わが国から質の高いエビデンスを発信していく必要があるものと思われる。

難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり実施された myeloperoxidase (MPO) -AAV に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)<sup>2)</sup> において、

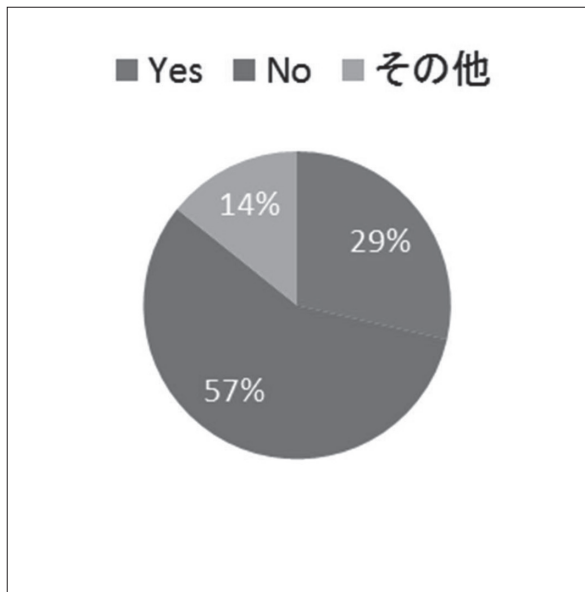


図 1 間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することに賛成されますか？

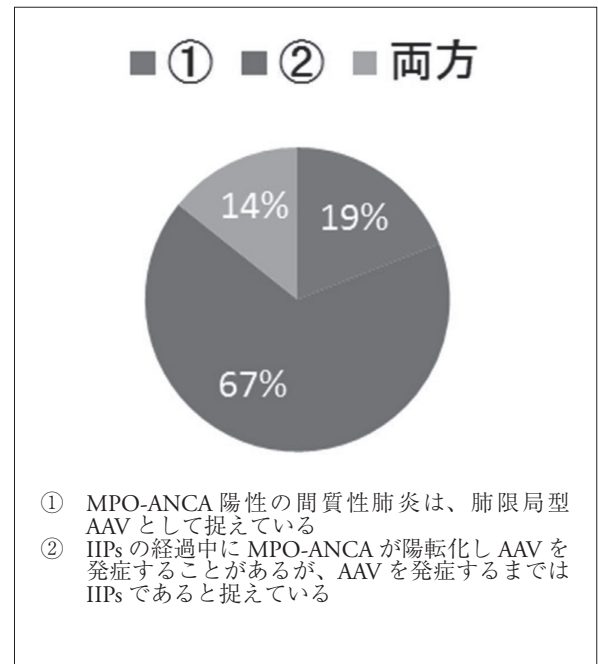


図 2 間質性肺炎と AAV との関係について、どのようにお考えでしょうか？

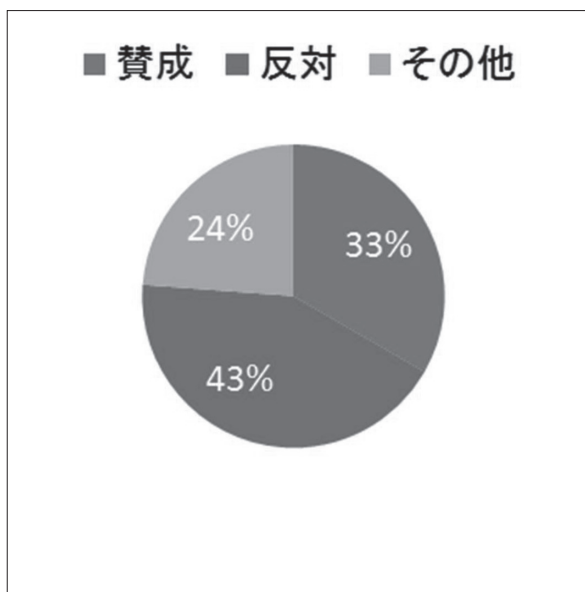


図 3 AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることに賛成されますか？

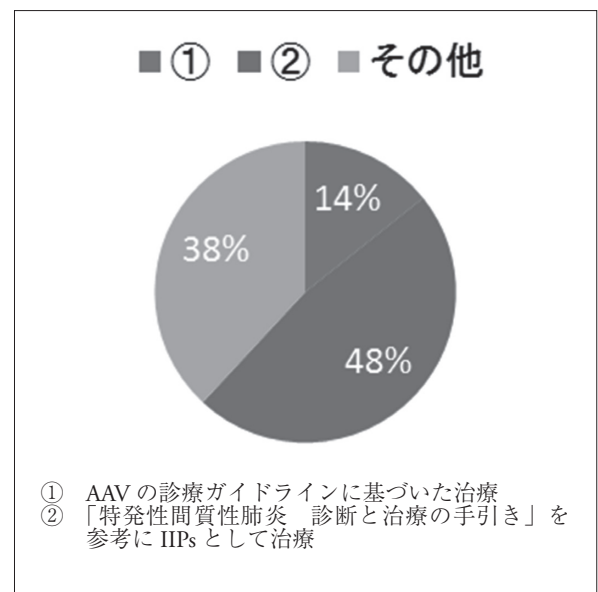


図 4 AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療はどのように行っていますか？

MPO-AAV 48 例中肺限局型は 4 例 (8%) であったと報告されているが、有村ら<sup>6)</sup>は MPA 17 例中 9 例 (52.9%) で間質性肺炎を認めたと報告している。また Homma ら<sup>7)</sup>も、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 31 例中 14 例で腎炎の合併を認めたと報告しており、これらの報告は間質性肺炎が MPA の先行病変または肺限局型 AAV である可能性を支持するものである。一方、IIPs の 7.2%、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の 9% で MPO-ANCA が陽性であったとの報告<sup>8,9)</sup>があり、また Ando ら<sup>10)</sup>は 61 例の IPF と診断した連続症例の臨床経過を検討し、初診時に MPO-ANCA が陽性であったのは 3 例 (4.9%) のみで、6 例 (9.8%) が経過中に MPO-ANCA が陰性から陽性に転じ、この 9 例の MPO-ANCA 陽性 IPF のうち 2 例が経過中に MPA と診断されたと報告している。これらの報告は、一部の間質性肺炎の経過中に ANCA が陽転化し、その後に AAV を発症する可能性を支持するものである。

## 結論

MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎の臨床像は多彩で、臨床経過も多様であることから、今後も引き続き本調査研究班と、難治性血管炎に関する調査研究班および難治性腎疾患に関する調査研究班の 3 班合同による、エビデンス構築に向けた臨床研究が必要であると考えられた。

## 文献

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版) 尾崎承一、榎野博史編. 第一資料印刷. 2014
- 2) Ozaki S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2011.
- 3) Sada K, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R101.
- 4) Arulkumaran N, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology* 2011; 50: 2035-2043.
- 5) Bhanji A, Karim M: Pulmonary fibrosis-an uncommon manifestation of anti-myeloperoxidase-positive systemic vasculitis? *NDT Plus* 2010, 3: 351-353.
- 6) 有村義宏, 他. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ*. 1995; 35: 46-55.
- 7) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-196.
- 8) 白木晶, 他. 間質性肺炎における myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody の陽性率と予後の検討. *日呼吸会誌* 2007; 45:921.
- 9) 金沢実, 他. 特発性肺線維症症例での MPO-ANCA 陽性群、陰性群の臨床像の比較および陽性群における治療の必要性の研究. 2003 年厚生科学研究特定疾患びまん性肺疾患に関する調査研究班報告書 101-104.
- 10) Ando M, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013; 107: 608-615.