

ANCA 陽性間質性肺炎部会報告

研究分担者 針谷正祥（東京女子医科大学特任教授）、坂東政司（自治医科大学教授）

研究要旨

日本の多施設共同疫学研究 JMAAV study において、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の 45.8%に間質性肺炎（IP）を認め、12.5%は肺に局限した MPA（肺局限型 MPA）であった。また RemIT-JAV study において、MPA の 47.4%に肺病変を認め、Unclassifiable 血管炎にともなう肺病変で予後が有意に悪いことが報告されている。一方、安藤らは特発性肺線維症と当初診断した患者の 14.8%で MPO-ANCA が陽性であり、そのうち 77.8%は他臓器に血管炎病変を認めなかったと報告している。以上より MPO-ANCA 陽性 IP は全身性血管炎に進展する症例と進展しない症例が存在する。本部会では MPO-ANCA 陽性 IP 症例を、MPA を発症する群（肺病変先行型 MPA）としない群（肺局限型 MPA（仮称））の 2 群に分け、臨床的特徴・経過、バイオマーカー、原因遺伝子の解析、治療戦略を後ろ向きおよび前向きに比較検討する予定である。本研究は、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班・国際分科会との協同研究として行う予定である。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、ANCA が病態に関与すると考えられている小型血管の壊死性血管炎で、腎・肺・神経など多様な臓器に障害が生じる。難治性血管炎に関する調査研究班が実施した Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis (RemIT-JAV) では、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の 47.4%、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の 9%、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の 14.3%、分類不能 AAV の 61.3%に間質性肺病変が認められ、日本人の AAV 患者において間質性肺病変が重要な合併症であることが示された(1)。また、特発性間質性肺炎と診断される患者の一部は myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性であり、その中の一部の患者は経過中に全身性血管炎に進展することが報告されている(2)。

Chapel Hill 分類(3)では単一臓器血管炎の概念が記載され、皮膚小血管や中枢神経系の血管炎がその例として挙げられている。Watts 分類(4)では MPA のサブカテゴリとして腎局限型血管炎が示されている。一方、全身性血管炎、特に AAV における間質性肺病変の位置づけ、および ANCA 陽性間質性肺病変と AAV の関連性については、国際的なコンセンサスは十分に得られておらず、ANCA 陽性間質性肺病変の臨床的特徴・バイオマーカー・治療反応性・予後などについての知見は不足している。本部会では、これらの点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

AAV における間質性肺病変、ANCA 陽性間質性肺病変に関する文献を収集・解析し、国際共同研究の道筋を提案する。

C. 結果

1. AAV における間質性肺病変

RemIT-JAV と同様に、難治性血管炎に関する調査研究班が実施した Severity-based treatment for Japanese Patients with MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV)では、全登録 AAV 症例の 45.8%が肺病変を合併し、そのうちの 6 例が肺局限型（肺胞出血を除く）であった(5)。欧州では国・地域によって、AAV における間質性肺病変の報告頻度には差があるが、ギリシャからの報告では MPA 患者の 39.3%に間質性肺病変が認められた(6)。これらの国内外の報告をまとめると AAV の 36-47.4%に間質性肺病変が認められ、稀な合併症ではないことが判る。

わが国の急速進行性腎炎のコホート研究では、間質性肺病変を合併した AAV301 例の 1 年生存率は 69.9%、5 年生存率は 50.2%であり、5 年生存率は肺胞出血群について低かった(7)。上述のギリシャからの報告でも間質性肺病変合併群の生存率は非合併群よりも低かった。

これらの結果から、全ての AAV 患者において間質性肺病変の有無を検索することが重要であると考えられる。

2. MPO-ANCA 陽性間質性肺炎

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する 7 報告で、合計 138 例の臨床的特徴が示されている。60 - 70 代の MPO-ANCA 陽性患者が主体で、CT 画像では Usual Interstitial Pneumonia パターンを示すことが多い。Ando らは 61 例の特発性間質性肺炎（IPF）例を検討し、9 例（14.8%）が MPO-ANCA 陽性で、そのうちの 3 例は IPF 診断時に陽性、6 例は IPF の経過中に陽性となったことを報告した。東邦大学の自験例では、ANCA 陽性間質性肺炎の 59.4%が経過中に全身性血管炎に移行したが、その一方で間質性肺炎以外に全身性病変を認めないまま長期間経過する ANCA 陽性例も存在した。

D. 考察

これまで述べたように、特発性間質性肺炎の 8-15%

が MPO-ANCA 陽性で、その中の 75-80%は全身性血管炎を発症することなく経過する (Group A) 一方で、20-25%は経過中に全身性血管炎を発症する (Group B)。MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎の一部には病理学的に血管炎が証明される例があり、Group A を肺限局型血管炎、Group B を肺野先行型全身性血管炎と考えることが出来る。一方、全ての MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎で血管炎を証明するのは困難であり、血管炎が証明された場合にのみ、肺限局型血管炎という用語を使用すべきとの考えもある。

ANCA 陽性間質性肺炎部会は、MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎を上述の 2 群に分類し、両群間の臨床的特徴、バイオマーカー、遺伝学的特徴、治療反応性などを解析することを 2017 年に San Diego で開催された Vasculitis Investigators Meeting で発表した。Mayo Clinic の Ulrich Specks から類似の提案があり、今後国際共同研究を進める方向で意見が一致した。

E. 文献

1. Eur Respir J 2010;36:116-121
2. Mod Rheumatol 2012;22:394-404
3. Arthritis Research & Therapy 2014;16:R101
4. R Nephrol Dial Transplant 2015;30:i83-93
5. Mod Rheumatol 2012;22:394-404
6. Respiratory Medicine 2013;107:608-615
7. Clin Exp Nephrol 2013;17:667-671

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし