

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ANCA陽性間質性肺炎部会報告

研究分担者 針谷正祥（東京女子医科大学教授）、坂東政司（自治医科大学教授）、
高崎俊和（自治医科大学病院助教）、藤元昭一（宮崎大学教授）、本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景と目的】AAVの科々連携およびAAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎の疾患概念については、AAV診療を担当する各専門医において十分なコンセンサスは得られていない。今回、びまん性肺疾患に関する調査研究班（びまん班）に所属する呼吸器専門医（専門施設）および難治性血管炎に関する調査研究班（血管炎班）に所属する各科専門医（専門施設）を対象とし、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。【結果】AAV診療の科々連携に関しては、全身性疾患であるAAV診療の主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携が行われている現状が明らかとなった。また、現時点でMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られていなかった。【結論】今後も引き続き、本調査研究班と血管炎班の合同による、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。

A. 研究目的

ANCA関連血管炎（ANCA-associated vasculitis : AAV）には、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis : MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis : GPA）、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¹⁾。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）²⁾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。さらにMPO-ANCAの重症度および病型分類¹⁾では、間質性肺炎・肺線維症のみの病型は軽症型、びまん性肺胞出血の場合には最重症型に分類されている。

しかし、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に含めるべきか否か、及び間質性肺炎・肺線維症のみであるAAVの病型を軽症型に分類することに関する見解は、AAV診療を担当する各専門医において十分なコンセンサスは得られていない。

そこで今回、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に対する疾患概念の現状認識を明らかにするため、アンケート調査研究を行った。

B. 研究方法

今回、びまん班に所属する呼吸器専門医（専門施設）および血管炎班に所属する各科専門医（専門施設）を対象とし、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した（表1）。

C. 結果

びまん班29施設と血管炎班31施設（膠原病・リウマチ内科22施設、腎臓内科6施設、呼吸器内科・アレルギー科3施設）より回答を得た。

1. AAVを診療する・すべき主科について

主に診療を行なっている科、または行うべき科については、びまん班の86%が膠原病・リウマチ内科と回答した。また、血管炎班においても94%の施設が膠原病・リウマチ内科と回答した。

2. 肺病変（無症候性・症候性の間質性肺炎、肺胞出血）の診療について。

無症候性及び症候性の間質性肺炎、肺胞出血が自科の担当であるか否かに関しては、びまん班の全施設がいずれの肺病変も自科（呼吸器内科）の担当であると回答した。一方、血管炎班の施設では無症候性の間質性肺炎が自科の担当であると回答した施設は74%、症候性の間質性肺炎で84%、肺胞出血で84%であった。呼吸器内科以外の科から呼吸器内科にコンサルテーションを行う肺病変に関しては、無症候性の間質性肺炎で39%、症候性の間質性肺炎で68%、肺胞出血で71%の施設が呼吸器内科にコンサルテーションを行うと回答した。

3. 他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎とAAVの関係について（図1）

びまん班の34%の施設では、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎を肺限局型AAVとして、28%の施設ではIIPsとして捉えていた。一方、血管炎班の64%の施設では、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎を肺限局型AAVとして、10%の施設ではIIPsとして捉えていた。血管炎班において肺限局型AAVとして捉えることが多かったが、その理由としては経過中に全身型AAVを発症する症

例もあるとの意見が多かった。また、IIPsとして捉えられている理由としてはUIPパターンをとることが多く、治療として抗線維化薬が選択肢の1つになりうるとの意見があった。

4. 間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型の重症度分類(図2)

間質性肺炎・肺線維症のみのAAVを軽症型に分類することに賛成するか否かについては、びまん斑において賛成14%、反対65%、血管炎班においても賛成26%、反対61%で、両班とも反対が半数以上を占めた。反対理由としては、間質性肺炎のみのAAV症例においても臨床経過は多様で、進行性の経過をたどり予後不良なケースがあるため、全てを軽症型とすべきかについてはさらなる検討が必要である、との意見がいずれの班からもあがった。

5. AAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎に対する治療について(図3)

びまん斑の21%の施設がAAVの診療ガイドラインに基づいた治療、58%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。一方、血管炎班の58%の施設がAAVの診療ガイドラインに基づいた治療、6%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。

D. 考察

今回、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。AAVの科々連携については、両班の90%前後の施設で膠原病・リウマチ内科がAAV診療の主たる担当科であると考えており、認識に差はなかった。AAVにおける無症候性及び症候性の間質性肺炎、肺胞出血の診療に関しては、びまん斑の全施設でいずれの肺病変も呼吸器内科が担当すると回答したが、血管炎班の約3/4以上の施設においても3つの肺病変を自科で担当すると回答した。また、呼吸器内科にコンサルテーションを行う肺病変に関しては、症候性の間質性肺炎と肺胞出血の場合に約70%の施設が呼吸器内科にコンサルテーションを行うとの回答であった。以上より、AAV診療の科々連携に関しては、各々の医療機関における診療体制により様々であると考えられるが、全身性疾患であるAAVの主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状で治療の必要性のある症候性の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携を行っている現状が明らかとなった。しかし、無症候性の間質性肺炎では、血管炎班の半数以上の施設で呼吸器内科との連携は行っておらず、この領域での科々連携の必要性については今後の検討課題であると考えられた。

また今回のアンケート調査結果では、間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型を軽症型に分類することに関しては、びまん斑と血管炎班のいずれの施設においても反対する施設が多かった。しかし、呼吸器

専門医(施設)の約1/3が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として捉えていたのに対し、血管炎班では約2/3の施設が肺限局型AAVとして捉えており、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎は、びまん斑と比較して、血管炎班の多くの施設で肺限局型AAVと捉えていた。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)²⁾において、MPO-AAV48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³⁾はMPA17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⁴⁾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^{5,6)}があり、またAndoら⁷⁾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AAVを発症するものの、多くの症例ではMPAを発症しないためIIPsとして捉えるとの考え方を支持するものである。この2つの考え方の違いは、AAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎の治療方針にも大きく影響を与えるものと考えられ、今回のアンケート結果においても、2班での治療方針に違いを認めた。

以上より、現時点でMPO-ANCA陽性の間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られておらず、今後もびまん斑と血管炎班の合同による疫学・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。

E. 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* 2012;22:394-404.
3. 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.
4. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary

fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004;9:190-196.

5. 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.
6. 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.
7. Ando M, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:608-615.

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

表 1

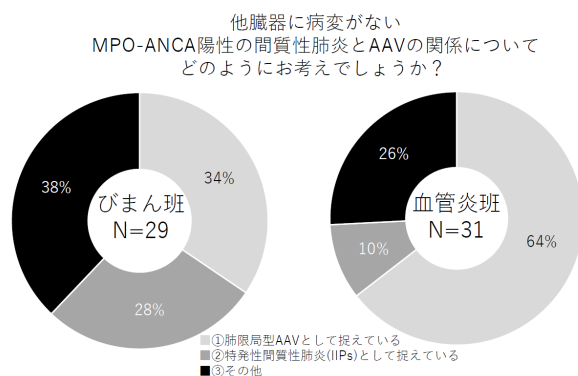


図2

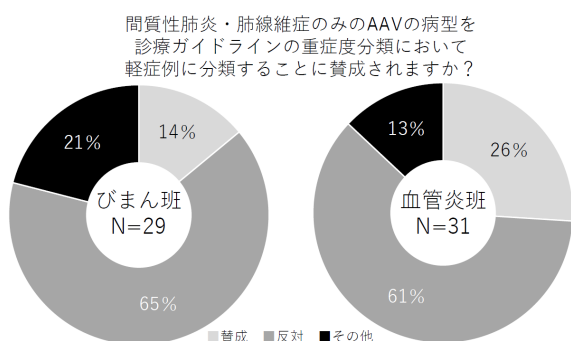


図3

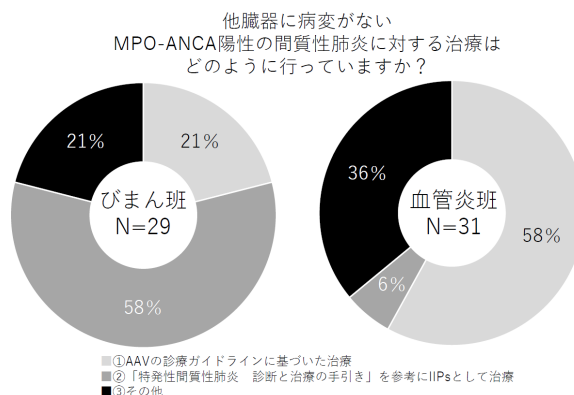


表1

ANCA 関連血管炎(AAV)の科々連携および
MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する専門医アンケート調査

- Q1 先生が主に診療されている科を教えてください。
- Q2 AAV全般に関して、先生はどの診療科が主に診療するべきとお考えでしょうか？または先生のご施設ではどの診療科が主に診療することが多いでしょうか？
- Q3 MPAの症候に関して先生の診療科の守備範囲と考えられるもの、または先生のご施設で実際に診療されているものを全てお選び、チェックしてください。
- 急速進行性糸球体腎炎
 - 症候性間質性肺炎
 - 無症候性間質性肺炎
 - 肺出血
 - 多発性脳梗塞
 - 肥厚性硬膜炎
 - 末梢神経障害
 - ANCA関連血管炎性中耳炎
 - 眼病変
 - 皮膚病変
 - その他の病変
- Q4 MPAの症候に関して先生の診療科以外の各専門科にコンサルテーションすると考えられるもの、または先生のご施設で実際にコンサルテーションされているものを全てお選び、チェックしてください。(Q3と同じ選択肢)
- Q5 呼吸器内科以外の専門医の先生に質問です。MPAの診断時にHRCTで間質性肺炎を認めなかった症例で、その後の経過で間質性肺炎が新たに出現した症例のご経験はお持ちでしょうか？
- Q6 先生(または先生のご施設)は、他臓器に病変がないMPO-ANCA陽性の間質性肺炎とAAVの関係について、どのようにお考えでしょうか？
- MPO-ANCA陽性の間質性肺炎は、他臓器に病変がない場合、肺限局型AAVとして捉えている。
 - MPO-ANCA陽性の間質性肺炎は、他臓器に病変がない場合、特発性間質性肺炎(IIPs)として捉えている。
 - その他
- Q7 間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型を、診療ガイドラインの重症度分類において、軽症例に分類することに賛成されますか？
- Q8 2015年に米国胸部疾患学会(ATS)と欧州呼吸器学会(ERS)が共同で提唱した、膠原病の基準を満たさないが自己免疫的特徴を有する間質性肺炎(IPAF)の血清学的ドメインの項目に、MPO-ANCAは含まれておりません。先生はIPAFの血清学的ドメインの項目に今後MPO-ANCAを含めることについて、どのようにお考えですか？