

ANCA陽性間質性肺炎部会報告

研究分担者 坂東政司（自治医科大学教授）、本間栄（東邦大学教授）

針谷正祥（東京女子医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】ANCA 関連血管炎（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。前班において、本研究班（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、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施し、現時点においてもMPO-ANCA 陽性間質性肺炎の疾患概念や治療戦略は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いことが明らかとなった。以上の状況を踏まえ、本部会では今年度、以下の3つの調査研究を行った。【結果】①AAV 診療ガイドライン2017の改訂に向けた連携、②血管炎班の血管炎前向きコホート研究（JPVAS）への協力、③「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2021（改訂第4版）」作成に向けた連携【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、本疾患に関す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）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（血管炎班）が中心となり行った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（JMVA）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。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。

前班において、本研究班（びまん班）に所属する呼吸器専門医（専門施設）および血管炎班に所属する各科専門医（専門施設）を対象とし、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施し、現時点においてもMPO-ANCA 陽性間質性肺炎の疾患概念や治療戦略は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いことが明らかとなった³⁾。

B. 研究方法

今回、本調査研究班と血管炎班の合同による、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するエビデンス構築に向けた臨床研

究として、AAV 診療ガイドライン2017⁴⁾の改訂に向けた連携、血管炎班の血管炎前向きコホート研究（JPVAS）への協力、「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2021（改訂第4版）」作成に向けた連携を行った。

C. 結果

1. AAV 診療ガイドライン2017の改訂に向けた血管炎班との連携

日本呼吸器学会代議員に対する新規クリニカルクエスト募集および、ガイドライン作成グループ会議と顕微鏡的多発血管炎（MPA）/多発血管炎性肉芽腫症（GPA）寛解基準策定会議への参加によるAAVにおける呼吸器病変に対する提言を行った。

2. 血管炎班の血管炎前向きコホート研究（JPVAS）への協力

血管炎疾患における患者の臨床情報を集積し、血管炎疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に血管炎疾患の新しい治療法の開発や確立を目的としたJPVASに、本調査研究班に所属する2施設が参加し、症例集積を開始した。

3. 「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き2021（改訂第4版）」作成に向けた連携

今回新たに設定された進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing interstitial lung diseases；

PF-ILDs) の項目において、血管炎に伴う間質性肺疾患および ANCA 陽性間質性肺炎の位置づけについて意見交換し、分類図を作成した。今後、本調査研究班のガイドライン・診断治療の手引き部会と連携し、パブリックコメント等の意見をもとに、修正を行う予定である。

D. 考察

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するこれまでの疫学的エビデンスを表 1 に示す。Ando ら⁵⁾は 61 例の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; 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 (22.2%) が経過中に MPA を発症したと報告している。また、Kagiyama ら⁶⁾も IPF 患者における MPO-ANCA の陽性率は初診時で MPO-ANCA は 20/504 例 (4.0%)、その後の経過での陽性化は 15/264 例 (5.7%) で、MPO-ANCA 陽性 IPF 35 例のうち 9 例 (25.7%) で MPA を発症したと報告している。同様に Hozumi ら⁷⁾は IIPs 305 例中 16 例 (5.2%) が初診時から MPO-ANCA 陽性で、10 例 (3.3%) が経過中に MPO-ANCA が陽性化し、5 年間の観察期間で 9 例 (24.3%) が MPA を発症したと報告し、MPA の発症リスクとして HRCT での UIP パターンと IIPs に対する無治療の 2 つを指摘している。一方、海外では Liu ら⁸⁾は北米の IPF 患者集団を対象に ANCA 陽性率に関する後方視的に研究を行い、診断時点で MPO-ANCA 陽性であった IPF 患者は探索コホートでは 353 名中 6 名 (1.7%)、検証再現コホートでは 392 名中 12 名 (3.0%) であったと報告している。また、MPO-ANCA 陽性患者の中でその後に血管炎を発症していたのは、探索コホートでは 6 名中 2 名 (33%)、検証再現コホートでは 12 名中 3 名 (25%) であったが、ANCA 陽性患者と ANCA 陰性患者との間で非移植生存期間の中央値に有意差は認められなかった。以上より、北米の IPF 患者における ANCA 陽性例はわが国と比べ少ないが、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎から一定の頻度で MPA が発症するものと考えられる。AAV の有病率には人種差が存在し、欧州系集団では臨床分類では GPA、ANCA 特異性による分類ではプロテインアーゼ 3 (PR-3) -ANCA 陽性 AAV が大部分を占めるのに対し、日本人を含む東アジア集団ではそれぞれ MPA、MPO-ANCA 陽性 AAV が多くを占める。MPO-ANCA 陽性間質性肺炎を検討する上でも、人種差を認識しておくことが重要であり、今後は国際共同研究を積極的に進めることが重要であると考えられる。

また現時点においても、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い³⁾。AAV 診療を担当する各科専門医間での MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に対するコンセンサス形成に向けた疫学研究、病態解析のための基礎研究および診断基準・標準的な治療戦略の確立に向けた臨床研究を推進するためには、引き続き今後も本調査研究班と、血管炎班および難治性腎疾患に関する調査研究班の 3 班の緊密な連携が不可欠である。

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) 針谷正祥、坂東政司、高崎俊和、藤元昭一、本間栄. 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. 令和元年度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, 2020.
- 4) Harigai M, et al. 2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 20-30.
- 5) 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; 107:608-15.
- 6) Kagiyama N, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2015; 2:e000058.
- 7) Hozumi H, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2018; 13:e0199659.
- 8) Liu GY, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in North American patients with

idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2019;
156:715-723.

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

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎のまとめ

| 報告国 | 報告者 | 報告年 | 対象疾患・ 対象者数 | MPO-ANCA 陽性 | | 年齢 | 性別 男性 (%) | MPA の発 症, n (%) | 生存期間中央値 (month) 1yr/5yr 生存率 | 死亡率 % |
|-------|------------|------|-------------------------------------|---|--------------|----------|----------------------|--|-----------------------------------|----------------|
| | | | | Total, n(%) | 初診時, n(%) | | | | | |
| Japan | Homma S | 2004 | MPO-ANCA IP, 31 (MPA-IP, 8) | NR | NR | NR | 69 17 (54.8) | NR | 5yr, 50% | 41.9 (n=13) |
| Japan | Tanaka T | 2012 | MPO-ANCA IP, 9 | NR | NR | NR | 62.1 6 (66.7) | 0 | NR | 44.4 (n=4) |
| Japan | Ando M | 2013 | IPF, 61 | 9 (14.8%) | | | 69 3 (100) | 2 (22%) | MST 62 | 66.7 (n=6) |
| Japan | Kagiyama N | 2015 | IPF, 504 504 → 264 | 35(6.9%) | 20 | 15 | 71.4 11 (55.0) | 9 (25.7%) 3 (15%) All PSL(-) | 5yr, 51.3% | NR |
| Japan | Hosoda C | 2016 | IPF/UIP, 108 | 12 (11.1%) | 11 | 1 | 65.2 8 (66.7) | 3 (25%) | MST 132 | NR |
| Japan | Hozumi H | 2018 | IIPs, 305 | 26 (8.5%) | 16 | 10 | NR (76.9) | 9 (24.3%) | 5yr, 81.5% | NR |
| US | Liu GY | 2019 | IPF ① 353 ② 392 | 6 (1.7%) <PR-3 8> 12 (3.0%) <PR-3 2> | NR NR | NR NR | 64.8 68.8 | 2 3 (33.3%) 0 (0%) 3 (25%) 4 0 (0%) (33.3) | MST 60 | NR |
| US | Baqir M | 2019 | MPO-ANCA ILD, 18 (MPA-IP, 11) | NR | NR | NR | 58.0 8 (55.5) | 3 (42.0%) | MST 66 | 50 (n=9) |