

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）における間質性肺炎の発症や進展のメカニズムおよび間質性肺炎の病態における ANCA の役割については現時点で不明な点が多く、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も 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。これまで本部会では、難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 向上に資する研究班（血管炎班）と連携し、エビデンス構築に向けた臨床研究および AAV 診療ガイドライン 2017 の改訂作業等を行ってきた。今年度に血管炎班と連携して行った本部会の主な活動は以下のとおりである【結果】 ① AAV 診療ガイドライン 2017 の改訂作業、② JPVAS 血管炎前向きコホート研究への協力、③顕微鏡的多発血管炎（MPA）および多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の臨床調査個人票データベースを用いた調査研究との連携、④MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する総説論文の作成【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 における間質性肺炎の発症や進展のメカニズムおよび間質性肺炎の病態における ANCA の役割については現時点で不明な点が多い。また、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、MPA および GPA の臨床調査個人票データベースを用いた調査研究との連携、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する総説論文作成を行った。

C. 結果

1. AAV 診療ガイドライン 2017 の改訂作業

今回の改訂版においても、血管炎班と難治性腎疾患に関する調査研究班との 3 班合同で作業を行っており、すでにシステマティックレビューが終了し、昨年 11 月からパネル会議において推奨に関する討議を行っている。また、Part 2 の AAV の診療マニュアルにおいて呼吸器領域の最新知見に関する執筆も担当する。

2. JPVAS 血管炎前向きコホート研究への協力

血管炎患者の臨床情報を持続的・長期的に集積し、血管炎の自然歴・予後因子の解明や新規治療法の開発を目的とした本レジストリー研究は、開始後 1 年以上が経過し（昨年 12 月現在）、AAV 78 例を含む計 115 例が登録されている。これまでに AAV の臨床経過における間質性肺炎の発症様式を詳細に検討した報告はなく、本研究が重要な役割を果たすものと考えられる。本調査研究班に所属する 2 施設も症例集積に参加している。

3. MPA および GPA の臨床調査個人票データベースを用いた間質性肺炎合併頻度の調査研究

血管炎班では、AAV の臨床調査個人票を利用した診療状況を検討し、すでに論文報告⁵⁾している。その中で MPA の 53.9%、GPA の 13.3%で間質性肺炎を認めた。今後は、同じデータベースを利用し、間質性肺炎の有無別での AAV の臨床像や ANCA 値、治療法の相違について検討予定である。

4. MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する総説論文の作成

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関するこれまでに報告された 50 論文の内容を検討し、現状と今後の課題に関する総説⁶⁾を作成した。

D. 考察

間質性肺炎と MPO-ANCA および MPA との関連に関するこれまでの疫学的エビデンスのまとめを図 1 に示す⁶⁾。MPA における間質性肺炎の合併頻度は国内報告で 26.2-53.9%、海外報告で 7.2-42.5%である。一方、GPA における間質性肺炎の合併頻度については、Sada ら⁷⁾は 9.0%に、Nagasaka ら⁵⁾は 13.3%に間質性肺炎を認めたと報告しており、その合併頻度は MPA と比べると低い。また、間質性肺炎の合併は MPA の長期的な生命予後に影響を与えることが報告されている⁸⁾。予後不良因子としては、65 歳以上の高齢、肺胞出血合併、UIP パターンの間質性肺炎が報告されている⁹⁾。さらに、間質性肺炎合併 MPA では努力肺活量の低値が重要な予後因子で、MPA の死亡率および間質性肺炎の急性増悪発症率と関連していることも報告されている¹⁰⁾。以上より、AAV に伴う間質性肺炎は重要な臓器病変であるが、これまでに AAV の臨床経過における間質性肺炎の発症様式を詳細に検討した報告はなく、AAV が間質性肺炎を発症させるか否かに関しては、間質性肺炎を認めない AAV を対象とした前向き観察研究が必要である。

一方、特発性間質性肺炎 (IIPs) における MPO-ANCA の陽性率は、日本では 6.9~14.8%、米国では 1.7~3.0%と報告されている⁶⁾。また、特発性肺線維症 (IPF) を含む MPO-ANCA 陽性 IIPs の経過中に MPA を発症する頻度は 22~42%と報告されている⁶⁾ (図 1)。以上より、IPF を含む IIPs 患者における ANCA の陽性率は国内外で差を認めるが、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、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、楨野博史編. 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) Nagasaka K, et al. Nation-wide survey of the treatment trend of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis in Japan using the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare database. *Mod Rheumatol* 2021;Oct 7:roab088. doi:10.1093/mr/roab088.
- 6) Bando M, et al. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Dis* 2021;38:e2021045.
- 7) 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.
- 8) Hirayama K, et al.: Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30 Suppl 1:i83-93.
- 9) Maillet T, et al.: Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2020;106:102338.
- 10) Hozumi H, et al.: Clinical significance of interstitial lung disease and its acute

exacerbation in microscopic polyangiitis. Chest
2021;159:2334-2345.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：Bando M, et al. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. Sarcoidosis Vasc Dis 2021;38:e2021045.
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図1. 間質性肺炎とMPO-ANCAおよびMPAとの関係

