

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（東邦大学客員教授）  
針谷正祥（東京女子医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】近年、ANCA 関連血管炎（AAV）における間質性肺炎の重要性が広く認識されてきているが、AAV に伴う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 の役割については依然不明な点が多い。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 に関するエビデンス・プラクティスギャップ調査、② AAV 診療ガイドライン 2017 の改訂作業、③ JPVAS 血管炎前向きコホート研究への協力、④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【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の推進が必要である。

A. 研究目的

2022 年にアメリカリウマチ学会（ACR）と欧州リウマチ学会（EULAR）が AAV の新分類基準を発表し、MPA の分類基準として肺線維症/間質性肺炎の存在がさらに重要視されるようになった<sup>1)</sup>。しかし、AAV に伴う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<sup>2)</sup>。

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 2017<sup>3)</sup> の活用状況の検証と改訂に向けた連携、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を行った。

C. 結果

1. AAV 診療ガイドライン 2017 に関するエビデンス・プラクティスギャップ調査

202 名の医師（呼吸器内科医 49 名を含む）が参加した血管炎班によるインターネット調査に本調査研究班も協力し、血管炎非専門医を含む内科医のエビデンス・プラクティスギャップについて以下の 3 点を明らかにした。①寛解導入療法の際、60%以上の AAV 患者にグルココルチコイドにシクロホスファミドあるいはリツキシマブを併用すると回答した医師の割合は 31.5%と低かった。②リウマチ膠原病医では、併用すると回答した割合

がその他の領域の内科医よりも 2.4 倍高かった。③呼吸器内科医では、リツキシマブを使用する割合がリウマチ膠原病医と比較し 1/3 程度と低かった。以上より、AAV 診療ガイドライン 2017 で公表されているエビデンスと診療現場におけるプラクティスにはギャップが存在することが示唆された<sup>4)</sup>。

2. AAV 診療ガイドライン 2023 の刊行

今回の改訂版（AAV 診療ガイドライン 2023）も、本調査研究班と血管炎班・難治性腎疾患に関する調査研究班との 3 班合同で改訂作業を行っており、現在校正作業中で、2023 年 4 月中旬に発刊予定である。

3. 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、2022 年 9 月末時点で、AAV 112 例を含む計 187 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、本調査研究班に所属する 2 施設が症例集積に参加している。

4. 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<sup>5)</sup>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。今後は調査期間を延長し、新たに提出された臨床調査個人票（MPA は平成 25 年度から令和 4 年度、多発性血管炎性肉芽腫症（GPA）は平成 24 年度から令和 4 年度）の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の検討を開始予定である。

#### D. 考察

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<sup>6)</sup>は 9.0% に、Nagasaka ら<sup>5)</sup>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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。以上より、MPA に伴う間質性肺炎は重要な臓器病変であり、ACR と EULAR により作成された AAV の新分類基準では、MPA の分類基準の項目として肺線維症/間質性肺炎が新たに追加された<sup>1)</sup>。しかし、MPO-ANCA が陽性かつ肺線維症/間質性肺炎が存在すれば末梢血好酸球増多を認める場合には好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) ではなく、MPA と分類される可能性があり、AAV の疫学研究において MPA に分類される頻度がこれまで以上に増える可能性が指摘されており<sup>10)</sup>、新分類基準の妥当性についてさらなる検証が必要である。

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<sup>2)</sup>。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<sup>2)</sup>。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ナーゼ 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、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎が多い日本から世界に向け、引き続き情報発信す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、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) Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:321-326.
- 2) Bando M, et al. MPO-ANCA positive interstitial pneumonia: Current knowledge and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Dis* 2021;38:e2021045.
- 3) 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.
- 4) Miyawaki Y, et al. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 1;roac118. doi: 10.1093 /mr/roac118.
- 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* 2022;32:915-922.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Maillet T, et al.: Usual interstitial pneumonia in ANCA-associated vasculitis: A poor prognostic factor. *J Autoimmun* 2020;106:102338.
- 9) Hozumi H, et al.: Clinical significance of interstitial lung disease and its acute exacerbation in microscopic polyangiitis. *Chest* 2021;159:2334-2345.
- 10) Sada K, et al. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-

associated vasculitis. Mod Rheumatol. 2023; road017.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

1. Sada KE, et al. Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Mod Rheumatol. 2023;

road017.

2. Miyawaki Y, et al. Concordance between practice and published evidence in the management of ANCA-associated vasculitis in Japan: a cross-sectional web-questionnaire survey. Mod Rheumatol. 2022 Oct 1:road118. doi: 10.1093/mr/road118.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし