

ANCA 関連血管炎の診断基準改訂の準備・検討
アメリカリウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準との比較

| | | |
|-------|------|------------------------|
| 研究分担者 | 佐田憲映 | 高知大学 医学部 臨床疫学講座 特任教授 |
| | 長坂憲治 | 青梅市立総合病院 リウマチ膠原病科 診療局長 |
| | 要 伸也 | 杏林大学 腎臓・リウマチ膠原病内科学 教授 |
| | 針谷正祥 | 東京女子医科大学 膠原病リウマチ内科学 教授 |

研究要旨 ANCA 関連血管炎 (AAV) の厚生労働省の診断基準を、米国リウマチ学会 (ACR) /欧州リウマチ学会 (EULAR) の新基準と比較し、改訂の必要性を検討した。厚生労働省の疑い基準を EGPA、MPA、GPA の順に適用すると、ACR/EULAR の新基準を参照基準としたときの分類性能が改善した。分類不能となる症例は少なかったが、腎病変の定義を変更することで更なる改善が期待できる。

A. 研究目的

現在特定疾患の認定に用いられている厚生労働省の顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の診断基準の妥当性の検証は行われていない。

2022 年にアメリカリウマチ学会 (ACR) /欧州リウマチ学会 (EULAR) から MPA, GPA, EGPA の、臨床研究で使用する目的の新分類基準が提案された。この新 ACR/EULAR 分類基準の開発を目的とした研究 DCVAS には、日本人集団も登録されているため、わが国の ANCA 関連血管炎 (AAV) 患者の特徴が反映されていることが期待される。これまでに、我々は、日本人 AAV 集団を対象として、従来疫学研究で用いられてきた分類アルゴリズムとこの ACR/EULAR 新基準の比較検討を行い、新基準で分類不能例が少なくなること、従来のアルゴリズムでは GPA と分類されていた症例が MPA と分類されることを報告した。

今回は、MHLW 基準の妥当性の検証、および改訂の必要性などを評価するために、新 ACR/EULAR 基準と厚生労働省 (MHLW) 基準を比較検討した。

B. 研究方法

1. データベース

2つの全国規模の前向きコホート研究 (RemIT-JAV, RemIT-JAV-RPGN) のデータを使用した RemIT-JAV には、2009年4月から2010年12月までに新たに AAV と診断された患者さん 156 名が登録され、RemIT-JAV-RPGN には 2011年4月から2014年3月までに 321 名が登録された。

2. 臨床的変数

本研究では、先述のデータベースに蓄積されている変数のうち、病歴、先行する好酸球増多、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の存在、間質性肺障害 (ILD) の存在、好酸球数、ANCA タイプ (PR3-ANCA

または MPO-ANCA), 組織所見, Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) 2003 を用いた。

3. 疾患分類

本研究では, 患者を AAV の MHLW 基準および ACR/EULAR 2022 新基準に従って分類し直した。ACR/EULAR 2022 基準の一部の項目は十分に評価できなかったため, 代替項目を使用した。

4. 統計解析

厚生労働省の疑診基準および確定 e 基準の感度および特異度は, ACR/EULAR 2022 基準を参照基準として算出した。連続変数はデータ分布に応じて Mann-Whitney U test または Student's t-test を用い, カテゴリー変数は, 適宜カイ二乗検定または Fisher の直接確率検定を用いて比較した。統計的有意性は, $p < 0.05$ とした。すべての統計解析は, Stata (version 17.0) を用いて実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は, 高知医科大学倫理委員会 (2022-120) の承認を得て, ヘルシンキ宣言および「日本における疫学研究の倫理指針」に従って実施した。コホート研究のプロトコルは各参加病院の倫理委員会により承認されている。RemIT-JAV および RemIT-JAV-RPGN 試験は, 大学病院医療情報ネットワーク臨床試験レジストリ (UMIN000001648 および 000005136) に登録した。

C. 研究結果

1. 厚生労働省の基準と ACR/EULAR 2022 年の基準による分類

MHLW 基準では, EGPA 確定を満たす症例が 38 名, 疑診を満たす症例 50 名, MPA 確定を満たす症例が 143 名, 疑診を満たす症例が 365 名, GPA 確定を満たす症例が 164 名, 疑診を満たす症例が 405 名であった。

EGPA と GPA の MHLW 確定基準を重複して満たす症

例は 5 名, MPA と GPA の両方の MHLW 確定基準を重複して満たす症例は 71 名であった。また, MHLW 疑診基準では, EGPA と MPA 基準を重複して満たす症例が 39 名 (EGPA 疑診を満たす症例の 78.0%, MPA 疑診を満たす症例の 10.7%), MPA と GPA 基準を重複して満たす症例は 312 名 (MPA 疑診を満たす症例の 85.5%, GPA 疑診を満たす症例の 77.0%) であった。20 例が 3 つの疑診基準すべてを満たした。登録された全症例のうち 10 人 (2.1%) は, MHLW 疑診基準をいずれも満たさなかった。分類不能症例のうち, ACR/EULAR 2022 の基準により MPA と分類された 3 名の患者では, RPGN 以外の腎症状を有していた。

ACR/EULAR 2022 基準では, EGPA 51 例 (10.7%), GPA 47 例 (9.9%), MPA 361 例 (75.6%) に分類された。29 人 (6.1%) が分類不能であった。GPA と MPA の両方の基準を満たした症例は 8 例, MPA と EGPA の両方の基準を満たした症例は 3 例であった。

2. 厚生労働省基準と ACR/EULAR 2022 年基準との比較

EGPA の ACR/EULAR 2022 基準を参照基準とした場合, MHLW 確定基準の感度と特異度はそれぞれ 72.5% と 99.8%, MHLW 疑診基準の感度と特異度は 88.2% と 98% であった。MHLW 疑診基準の感度を向上させるために, ACR/EULAR 2022 の EGPA の基準を満たすが, MHLW 疑診基準を満たさない 6 例の患者の特徴を検討したところ, 5 例では気管支喘息はなかったが, 血管炎の症状に加えて, 好酸球増多または生検による好酸球性炎症を認めた。

MPA の分類については, MHLW 確定基準の感度と特異度は 37.1% と 92.2%, MHLW 疑診基準の感度と特異度はそれぞれ 91.4% と 69.8% であった。MHLW 疑診基準の特異度を向上させるため, ACR/EULAR 2022 の MPA 基準を満たさない患者の特徴を, MHLW 疑診基準を満たした症例と満たさなかった患者で比較したところ, MPA の ACR/EULAR 2022 基準を満たさないが, MHLW 疑診基準を満たす症例の全例が MPO-ANCA 陽性であったが, そのうちの 25 例 (71%) では好酸球増多を認め, 22 例 (63%) は ACR/EULAR 基

準では EGPA と分類された。

GPA の ACR/EULAR 2022 年基準と比較して、MHLW 確診基準の感度と特異度はそれぞれ 51.5%と 67.4%であったのに対し、MHLW 疑診基準ではそれぞれ 100%と 16.7%であった。MHLW 疑診基準の特異度を改善させる、ACR/EULAR 2022 の GPA の基準を満たさない症例の特徴を、MHLW 疑診基準を満たす患者と満たさない患者で比較したところ、GPA の ACR/EULAR 2022 基準を満たさず、MHLW 疑診基準を満たした 358 例のうち、334 例 (93.1%) が MPO-ANCA 陽性であり、PR3-ANCA 陽性はわずか 10 名 (2.8%) であった。これらの症例は ACR/EULAR 2022 基準では、297 例 (83.0%) が MPA、39 例 (10.9%) が EGPA に分類された。

MHLW 疑診基準により EGPA に分類された 50 例を除外した後、MHLW 疑診基準で MPA に分類されたのは 343 例であった。これらの MPA 症例において、ACR/EULAR 2022 年 MPA 基準と比較した際の感度と特異度は、それぞれ 90.6%と 86.2%であった。EGPA と MPA の MHLW 疑診基準により、50 名を EGPA、343 例を MPA と分類した後、MHLW 疑診基準により、74 例が GPA に分類された。ACR/EULAR 2022 基準と比較した GPA の MHLW 疑診基準の感度と特異度は、それぞれ 76.5%と 91.2%であった。

D. 考察

EGPA の MHLW 疑診基準は、EGPA と他の 2 種類の AAV を比較的良好に区別することができたが、一部の症例で、MPA と EGPA の区別が困難であった。EGPA は、好酸性炎症相と血管炎相の 2 つの病態を有する疾患である。MPO-ANCA は EGPA 患者の 30~50%で陽性と報告されており、ANCA の有無により臨床症状が異なる。MPO-ANCA 陽性の EGPA 患者では腎臓病変の頻度が高く、神経障害や皮膚症状などの症状は MPA と EGPA 患者で共通して見られる。MPO-ANCA 陽性と 1 つの血管炎症状を有した場合、MPA の MHLW 疑診基準では、厚生労働省確約基準を満たすため、

MPO-ANCA 陽性の EGPA は、MPA の MHLW 疑診基準を満たす可能性が高いと考えられる。最終的に EGPA の MHLW 疑診基準を除外してから MPA の MHLW 疑診基準を適用することで MPA 基準の感度と特異度が向上した。

MHLW の GPA 疑診基準では、MPA と GPA を明確に区別できなかった。ACR/EULAR 基準 2022 では、ANCA のタイプが重視されている。GPA の MHLW 基準の 3 項目のうち、1 項目は PR3-ANCA 陽性を含むが、他の 2 つの基準は ANCA 陽性を問わない。また、GPA の MHLW 基準における呼吸器症状は、血痰、咳、呼吸困難などの臨床症状で構成されているが、これらの呼吸器症状は、肺胞出血やILDを有するMPAでもみられる呼吸器症状である。従って、肺胞出血やILDを呈するMPA患者では、このGPAの呼吸器症状の基準を満たす可能性がある。さらに、MPA で高頻度に認める半月体形成性糸球体腎炎も MHLW-GPA 基準に含まれる。実際、MHLW の GPA 疑診基準に従って GPA と分類された患者の 93%が MPO-ANCA 陽性であり、この基準を満たす症例の大半が MPA 患者である可能性が高いことが示唆された。結果的に、EGPA と MPA を除外して本基準を適用した場合、特異度が改善した。

腎臓病変の定義を変更することで、分類不能症例を減らせる可能性がある。本研究で分類不能となった患者の中には、RPGN ではない腎活動病変を有する MPO-ANCA 陽性例があり、これらの症例は ACR/EULAR2022 基準では MPA に分類された。RPGN の診断には腎機能の経過情報が必要であり、腎機能変化が特定できない症例では RPGN かどうかの判断が困難であるため、腎臓病変の定義を変更することで、分類不能となる症例を減らすことが出来るかもしれない。

E. 結論

厚生労働省の疑診基準を用いると、AAV 患者の大半は、3 疾患のいずれかに分類できることが分かっ

た。病変の定義を変更することで、さらに分類不能症例を減らすことが出来るかもしれない。また、適用順序を考慮すると、ACR/EULAR 2022の基準と比較的一致する基準であることもわかった。

F. 健康危険情報

既存データを用いた研究のため健康危険情報にあたるものはない。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Validation of new ACR/EULAR 2022 classification criteria for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.
Sada KE, Kaname S, Higuchi T, Furuta S, Nagasaka K, Nanki T, Tsuboi N, Amano K, Dobashi H, Hiromura K, Bando M, Wada T, Arimura Y,

Makino H, Harigai M.

Mod Rheumatol. 2023 Jan 27:road017. doi: 10.1093/mr/road017.

2. 学会発表

- 佐田憲映 ANCA関連血管炎・腎炎のすべて ANCA関連血管炎の分類, 疫学とガイドライン 第51回日本腎臓学会東部学術大会 オンライン開催 2021年9月25日~26日
- 佐田 憲映 ANCA関連血管炎の疫学と臨床的課題. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会 松山 2020年10月24日~25日

H. 知的財産権の出願・登録

なし

