

ANCA 陽性間質性肺炎の頻度と病態

野津朋子

女性医学研究者支援室

兼 呼吸器内科

【はじめに】

ANCA は 1982 年に Davis らにより免疫複合体の沈着をみない壊死性糸球体腎炎と細小血管炎を有する症例に見いだされた自己抗体である¹⁾。この ANCA は対応抗原の相違により分類され、好中球細胞質のアズール顆粒に存在する proteinase3(PR3)に対する ANCA (PR3-ANCA) は Wegener 肉芽腫症に特異性が高く、myeloperoxidase(MPO)に対する ANCA (MPO-ANCA) は、顕微鏡的多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎などに陽性例が多いとされている²⁻⁶⁾。ANCA 関連血管炎症候群、特に MPO-ANCA 陽性例では、腎臓の糸球体毛細血管の壊死性血管炎と考えられる壊死性半月体形成性腎炎が高率に認め、またその経過中に肺病変を高頻度に合併する^{7,8)}。ANCA はこれらの疾患の病因に関与し、血清学的診断や疾患活動性判定の指標になると考えられ注目されている。臨床的には肺出血が最も良く知られているが、最近では間質性肺炎を発症することが注目されており、腎病変と並んで ANCA 関連血管炎症候群の予後を左右する重要な因子の一つになっている。ANCA 陽性例に何らかの肺病変を認める頻度は、Noel らは 67%⁹⁾、DeRemee らは 31%¹⁰⁾と報告している。本邦では 1995 年、有村らが MPO-ANCA 陽性者 28 例の検討を行い、何らかの肺病変を認めたものが 28 例(60.8%)であり、その内訳は間質性肺炎が 20 例(43.5%)、肺出血が 11 例(23.9%)、そして両者を合併したものが 7 例(15.2%)であった¹¹⁾。また、特発性間質性肺炎と診断され経過観察しているものの中に ANCA 関連血管炎症候群が含まれている可能性も示唆されている。しかし、これまで間質性肺炎を ANCA 陽性例と陰性例に分けて検討した報告はなく、その詳細は不明である。これまで肺についての検討は少なかったが、肺病変から腎病変に移行する症例が多く、早期に発見するためにも肺病変の検討が重要と考えられる。

【目的】

ANCA 関連血管炎における間質性肺炎 (pulmonary fibrosis:PF) の病態についての報告は少ない。血管炎において肺障害はさまざまな頻度で起こりうる。Wegener 肉芽腫症や MPA といった ANCA 関連血管炎では肺病変の頻度も多く重要である。本研究の目的は ANCA 陽性の間質性肺炎の頻度と病態を検討することである。

【方法】

2000 年 1 月から 2006 年 12 月までの間に東京女子医科大学呼吸器内科に間質性肺炎として入院し、ANCA を測定できた 54 例 (男性 30 例、女性 24 例、平均年齢 69.1 歳) を対象とした。これらを ANCA 陽性群と ANCA 陰性群に分け、症状、尿所見、血液検査 (WBC、Cr、CRP、LDH、KL-6、SP-A、SP-D)、AaDO₂ (714×FiO₂ - PaO₂/0.8 - PaO₂)、呼

吸機能検査 (%VC、FEV_{1.0}%、%DLco) 画像所見 (胸部 X-p、胸部 CT)、BAL (気管支肺胞洗浄) について検討した。

【結果と考察(途中経過)】

ANCA を測定できた 54 例のうち 19 例 (35.2%) が ANCA 陽性であった。ANCA 陽性例のうち MPO-ANCA 陽性は 16 例、PR3-ANCA 陽性は 3 例であった。

表 1 に発症年齢を示す。発症年齢 ANCA 陰性群では加齢と共に頻度が上昇するが、ANCA 陽性群では 50 歳代、60 歳代、70 歳代にほぼ均等に分布している。特に 50 歳代の分布をみると、ANCA 陰性群(8.6%)に比べて ANCA 陽性群(31.6%)で高いこと分かる。一般に特発性間質性肺炎(IPF)の発症年齢の平均は 60 歳代であるといわれているが、それに比しても ANCA 陽性群ではやや若年性の発症といえる。

男女比は ANCA 陽性群で 1:1.1。ANCA 陰性群で 1.5:1 であった。

表1

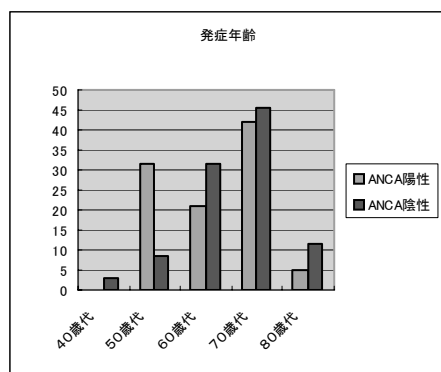


表 2 に入院時症状を示した。ANCA 陽性群、陰性群ともに呼吸苦が最も多く咳、発熱 (37.5℃以上) と続いた。ここに示したものは呼吸器内科入院時の所見であり、腎病変を合併しているものは少ない。ANCA 陽性群で腎病変を合併している症例をみると、発熱、全身倦怠感が有意に多い。腎病変発現以前の ANCA 陽性例は症状において陰性群と差がなく、鑑別が困難であり、間質性肺炎での ANCA 測定は重要である。

表 2

	ANCA 陽性群(n=19)	ANCA 陰性群(n=35)
呼吸苦	14(66.6%)	29(80.6%)
咳	6(28.6%)	12(33.3%)
発熱	4(19.0%)	5(13.9%)
血痰	1(4.8%)	1(2.8%)
体重減少	1(4.8%)	1(2.8%)
動悸	1(4.8%)	0(0%)
全身倦怠感	0(0%)	3(8.3%)
無症状	0(0%)	1(2.8%)

【まとめ】

UIPと診断され経過観察しているものの中に ANCA 関連血管炎が含まれている可能性がある。間質性肺炎と診断された時点で ANCA の測定を行うことが、血管炎の早期発見につながり、治療を介入することで重症化を防ぐことができるのではないかと。

【参考文献】

- 1) Davies DJ, Moan JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology.
- 2) Ludemann J, Utecht B, Gross WL. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's granulomatosis recognize an elastinolytic enzyme. *J Exp Med* 1990; 171:357-362
- 3) Falk RJ, Jenette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657
- 4) van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-1657
- 5) Nolle B, Specks U, Ludemann J, Rohrbach MS, DeRemee RA, Gross WL. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989;111:28-40
- 6) Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-2465
- 7) 小林明子、橋本修:ANCA 関連血管炎と肺病変.呼と循.51 巻4号.2003 年4月
- 8) ter Maten JC, Franssen CFM, Gans ROB, Syrack van Schijndal RJM, Hoorntje SJ. Respiratory failure in ANCA-associated vasculitis. *Chest* 1996;110:357-62.
- 15) Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies, diversity and clinical application. *Adv Nephrol* 22: 237-267,1993
- 16) DeRemee RA, Homburger HA, Specks U. Lesions of the respiratory tract associated with findings of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern. *Mayo Clin Proc* 69:819-824,1994
- 17) Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U et al. Pulmonary involvement in patients with myeloperoxidase specific antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ryumachi* 1995; 35: 46-558(in Japanese)