

## じん肺患者における好中球細胞質抗体（ANCA）陽性率の検討 —多施設共同横断的研究—

大塚 義紀<sup>1)</sup>, 宇佐美郁治<sup>2)</sup>, 水橋 啓一<sup>3)</sup>, 岸本 卓巳<sup>4)</sup>  
坂本 浩一<sup>5)</sup>, 宮本 顕二<sup>1)</sup>, 木村 清延<sup>1)</sup>, 藤本 伸一<sup>4)</sup>  
加藤 宗博<sup>2)</sup>, 横山多佳子<sup>2)</sup>, 太田 千晴<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>北海道中央労災病院内科

<sup>2)</sup>旭労災病院呼吸器科

<sup>3)</sup>富山労災病院アスベスト疾患センター

<sup>4)</sup>岡山労災病院内科

<sup>5)</sup>神戸労災病院呼吸器科

(平成 29 年 10 月 5 日受付)

**要旨：**【はじめに】 ANCA 関連腎疾患患者に、シリカばく露を受けた者が多いとする報告がみられるが、本邦においてじん肺患者における ANCA 関連腎疾患・血管炎の頻度は明らかでない。そこでじん肺患者（以下 PP 群）およびじん肺以外の患者または健常人（以下 NP 群）における MPO-ANCA, PR3-ANCA の陽性率を調べた。

【対象と方法】 2014 年 11 月 1 日から 2017 年 1 月 14 日の期間中に協力病院を受診したじん肺管理 3 以上の男性患者 453 名およびじん肺以外の男性患者（経口ステロイド使用者および担癌患者は除く）および健常成人を対象者併せた対照群を 447 名とした。方法は、採血にて MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗核抗体(ANA), リウマチ因子(RF), 抗 CCP 抗体の ELISA 検査を行った。統計は、抗体陽性比率をカイ二乗検定にて検討し、 $p < 0.05$  を有意とした。

【結果】 粉じん職歴の主なものは炭山 357 名 (81%)、窯業 22 名 (4.9%) であった。PP 群は、全員が管理 3(口)以上で、画像所見上 88% 以上に大陰影を認めた。平均年齢が PP 群で  $78.6 \pm 6.4$  SD 歳, NP 群で  $75.2 \pm 6.3$  歳で PP 群が有意に高齢であったが、eGFR は両群に有意差がなかった。NP 群で GPA 症例 1 例の発症があった。MPO-ANCA の陽性者 (PP 群 6 例 : NP 群 3 例) および PR3-ANCA の陽性者 (13 例 : 11 例) にて、両群間で有意差がなかった。その他、抗 CCP 抗体は、(14 例 : 4 例), ANA (59 例 : 26 例), RF (58 例 : 29 例) いずれも PP 群で有意に陽性率が高かった ( $p < 0.001$ )。

【結語】 PP 群で平均年齢が NP 群に比べて高齢であったが、ANCA 陽性率は両群で有意差はなかった。しかし、PP 群で RF, ANA, 抗 CCP 抗体の陽性率は有意に高かった。これらの結果から、じん肺は ANCA 陽性率と関係がない可能性がある。

(日職災医誌, 66 : 196—200, 2018)

### —キーワード—

MPO-ANCA, PR3-ANCA, 珪肺症

### はじめに

じん肺にはカプラン症候群をはじめ、関節リウマチやその他の膠原病の合併が知られ、近年では好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; 以下 ANCA) に関連した血管炎や腎炎の合併じん肺患者に見

られるとの報告もみられる<sup>1)</sup>。

ANCA は自己抗体の一つで、1982 年 pauci-immune glomerulonephritis と呼ばれる免疫複合体沈着を伴わない糸球体腎炎に発見されて以来<sup>2)</sup>、その後の研究で、肉芽腫性多発血管炎 (granulomatosis with polyangitis ; 以下 GPA), 顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis ;

表1 対象者および採血結果

	じん肺群	じん肺以外群	P
N	453	447	
年齢±標準偏差（範囲）	78.6±6.4（57～92）	75.2±6.3（60～92）	<0.001
MPO-ANCA 陽性者率（陽性者数/検査症例数）	1.3%（6/447）	0.7%（3/443）	NS
PR3-ANCA 陽性率（陽性者数/検査症例数）	2.9%（13/447）	2.4%（11/443）	NS
抗 CCP 抗体陽性率（陽性者数/検査症例数）	3.2%（14/439）	0.9%（4/440）	<0.05
抗核抗体陽性率（陽性者数/検査症例数）	15.1%（59/390）	6.3%（26/416）	<0.001
RF 陽性率（陽性者数/検査症例数）	16.3%（58/355）	7.0%（29/417）	<0.001
eGFR（ml/min）±標準偏差	65.6±17.6	65.0±15.4	NS

N：Number of subjects, P：chi-squared test, NS：not significant

以下 MPA), 腎限局性血管炎との関連が確立された<sup>3,4)</sup>. 活動性の GPA や MPA の 90% が ANCA 陽性とされ<sup>5)</sup>, さらに好酸球性肉芽腫性血管炎の約 40% に ANCA が陽性になることが明らかにされている<sup>6)</sup>.

ANCA の検査法には, 蛍光抗体法と ELISA 法の 2 つがあり, 蛍光抗体法の方が感度は高いが ELISA 法の方がより特異度が高いと言われ, より定量的な ELISA 法が現在では一般的になっている. 血管炎では, 好中球のアズール顆粒や単球のペルオキシダーゼ陽性ライソゾームに存在するそれぞれ PR3 (proteinase-3) と MPO (myeloperoxidase) の 2 つの抗原が標的になっており, これらに対する抗体が PR3-ANCA, MPO-ANCA である<sup>7)</sup>.

本邦においてもじん肺患者における ANCA 関連腎疾患の症例報告はあるが, その頻度は明らかでない. そこでじん肺患者を多くかかえる 5 労災病院に通院中であるじん肺患者とじん肺以外の患者または健常人における MPO-ANCA, PR3-ANCA の陽性率の比較検討をおこなった.

### 対象と方法

対象は, 2014 年 11 月 1 日から 2017 年 1 月 14 日の期間中に 5 つの研究協力病院を受診したじん肺管理 3 以上の男性患者 455 名 (うち 2 名取り下げ希望) およびじん肺以外の男性患者 (65 歳以上, 経口ステロイド使用者および担癌患者は除く) を内科系と循環器内科に通院している患者を中心に募集した. また, 老人ホームまたはシルバーボランティア所属の 65 歳以上の高齢者ら (経口ステロイドおよび担癌患者を除く. じん肺以外, 通院している基礎疾患は不問) を募集し, 併せて 447 名とした.

方法：検査をする前に書面にて同意書を取得後, 採血を行った. 5 つの病院からの検体は, 同一の検査会社 BML で行い, 抗核抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体, RF (rheumatoid factor), 尿素窒素, クレアチニンを測定した. それぞれの検査項目の基準値も MBL 社の基準値を用いた. MPO-ANCA, PR3-ANCA については, とともに  $\geq 3.5$  IU/ml を陽性とした. また, 推算糸球体濾過量 (estimate glomeru-

lar filtration rate: 以下 eGFR) については, 日本腎臓病学会にて用いられている  $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times 年齢^{-0.287}$  の計算式を採用して計算した<sup>8)</sup>.

統計は, じん肺患者群とそれ以外の群の比率を IBM SPSS Statistics Base, version 24 を用いてカイ二乗検定にて検討し,  $p < 0.05$  を有意とした. なお, 表中セルの期待度数が 5 よりも小さいときには, Fisher の直接法による計算値を用いた.

なおこの研究は, 労働者健康安全機構の倫理委員会ならびに参加 5 施設の倫理委員会にて了承されている.

### 結 果

じん肺群 453 名, じん肺以外群 447 名が集積された. じん肺患者の主な職歴は, 炭山 367 名 (81.0%), 窯業 22 名 (4.9%), 隧道 12 名 (2.6%), 金属鋸山 10 名 (2.2%), 溶接 6 名 (1.3%), 石材加工 5 名 (1.1%), 石綿 3 名 (0.7%), 鋳物 3 名 (0.7%), その他 25 名 (5.5%) であった. また, 平均的な粉塵職業従事年数は,  $28.0 \pm 9.3$  年 (平均値  $\pm$  標準偏差. 以下同様とする) であった. じん肺群の背景をみると, 管理 3 (口) が 45%, 管理 4 が 55% を占めた. じん肺の画像所見では, 小陰影の密度である Profusion Rate (以下 PR) 1 の症例が 5%, PR2 の症例 5%, PR3 の症例が 2%, PR4A 24%, PR4B 35%, PR4C 29% であった. つまり大陰影を持つ者が 88% を占めた. 両群を比較した結果を表 1 に示した. 背景因子の比較では, 平均年齢がじん肺群で  $78.6 \pm 6.4$  歳, じん肺以外群で  $75.2 \pm 6.3$  歳でじん肺群が有意に高齢であった. eGFR はじん肺群で  $65.6 \pm 17.5$  ml/min, じん肺以外群で  $65.1 \pm 15.4$  ml/min と有意差はなかった. 両群で ANCA 関連血管炎を発症していた者は, じん肺以外群の GPA 症例 1 例 (PR3-ANCA 33.1IU/ml) のみでじん肺群に発症者はなかった. 抗体の陽性率を比較すると, MPO-ANCA の陽性者はじん肺群で 6 例 (1.3%), じん肺以外群で 3 例 (0.7%) であった. PR3-ANCA の陽性者は, じん肺群で 13 例 (2.8%), じん肺以外群で 11 例 (2.5%) であった. いずれも両群で有意差はなかった. ちなみに, ANCA 陽性者中尿蛋白陽性者の数は, じん肺群で 5 名, じん肺以外群で 1 名であった. Cr が  $> 1.1$  mg/dl のものは, 各群で 2 名ずつであ

た。また、じん肺群の中で、抗体陽性者と抗体陰性者において、年齢 ( $78.9 \pm 5.4$  歳 :  $78.6 \pm 6.4$  歳) および粉じん職従事年数 ( $27.5 \pm 8.0$  年 :  $28.1 \pm 9.3$  年) に有意差はなかった。

その他の自己抗体の陽性率の比較では、抗 CCP 抗体はじん肺群で 14 例 (3.2%)、じん肺以外群で 4 例 (0.9%) とじん肺群で有意に比率が高かった ( $p < 0.001$ )。いずれの群でも関節リウマチの発症はなかった。抗核抗体、RF もじん肺群でいずれも 59 例 (15.1%)、58 例 (15.1%) とじん肺以外群のそれぞれ 26 例 (6.3%)、29 例 (7.0%) に比較し有意に陽性率が高かった (いずれも  $p < 0.001$ )。各抗体の陽性者に複数の抗体の重複は少なく、他の抗体によって ANCA 関連抗体陽性の予測は難しい。例えば、MPO-ANCA と PR3-ANCA では 1 例のみであった。

### 考 案

今回の検討対象になったじん肺患者群は、参加研究施設にてじん肺管理手帳ならびに合併症や管理 4 で定期検査を受けているほぼ全ての患者が対象である。多少の困難をおしても定期検査を受けている患者も多く、そのため対照群となるじん肺以外群の年齢よりも高齢となったものと考え。その対象者をもとに検討をおこなった。その結果、発症者はじん肺以外群でのみ GPA 症例が存在し、じん肺群での発症者はいなかった。また、じん肺群で平均年齢が 3 歳ほど高いものの、両群で MPO-ANCA および PR3-ANCA の陽性率に有意差はなかった。しかしながら、それ以外の自己抗体である RF、抗核抗体、抗 CCP 抗体はじん肺群で有意に陽性率が高かった。

Beaudreuil らの検討では、聞き取り調査で粉じん吸入歴がある方が 2.6 倍の ANCA 陽性の危険性があり、シリカに職業的なばく露を受けている人ではさらに高い 3.4 倍の ANCA 陽性の危険性があると報告している<sup>9)</sup>。今回の我々の検討した対象の 88% が大陰影を有したじん肺患者であり、その群をもってしても ANCA 陽性率は高くはなかった。じん肺で見られる小陰影ならびに大陰影の成立には、シリカの存在が必要であり、今回検討したじん肺群は粉じん吸入職従事年数が 28 年と長期にわたり、管理区分 3 以上とシリカを含む粉じんを高度に吸入した群を対象にしている。そのため、シリカ吸入に関しては十分な対象者と考える。それにもかかわらず、以前の報告とは異なる結果であった。

じん肺群でじん肺以外群に比較して年齢が 3 歳ほど有意に高齢であった。そのため、早期に ANCA 関連腎疾患・血管炎に罹患したものが除かれてしまうバイアスがかかる危険性がある。しかしながら、今回のじん肺以外群における ANCA 陽性率は、c-ANCA (蛍光抗体法による抗体 ELISA 法での PR3-ANCA に相当) 陽性率が異なるものの、以前報告された一般フランス人高齢者の

MPO-ANCA 陽性率 0.73% とほぼ同等の陽性率であった<sup>10)</sup>。その報告では c-ANCA は 0% であり、今回の対照群の PR3-ANCA 陽性率は 2.5% であり、この点は異なる。その報告では、我々の検討よりもさらに HIV 感染や最近の輸血をした対象者を除外している点が異なるのかもしれない。

また、Fujimoto らの宮崎県の ANCA 関連腎疾患患者の平均年齢をみると  $70.4 \pm 10.9$  歳であり、今回検討したじん肺以外群の平均年齢が  $75.2 \pm 6.3$  歳 (範囲 65~92 歳) であり、ほぼ好発年齢をカバーしていると考えられる<sup>11)</sup>。今回の検討でのじん肺群は、各病院のほぼじん肺患者全員のデータであり、その意味では本邦のじん肺患者の現状を表していると考え。ANCA 関連腎疾患・血管炎は高齢者に発症することが多く、さらにじん肺患者群も高齢化していることで、非じん肺群も高齢者を中心に募集した。

その一方で、ANCA 以外の自己抗体である RF、抗核抗体、抗 CCP 抗体については、じん肺群で有意に陽性率が高値であった。Zaghi らの報告でも、実際の関節リウマチはないが珪肺症患者で RF の陽性率が高く、年齢や喫煙歴には関係なかったとしている<sup>12)</sup>。今回の我々の検討でもじん肺患者で RF 陽性者は有意に非じん肺群よりも多く、またじん肺群で RF 陽性 58 名 ( $>15$  IU/ml) 中、抗 CCP 抗体陽性者 ( $>4.5$  IU/ml) は 9 名であった。また、じん肺以外群で RF 陽性者 29 名中、抗 CCP 抗体陽性者は 3 名であった。いずれの群も問診票で、非ステロイド性抗炎症薬の使用歴はなく、関節リウマチの診断は受けていない。じん肺は RF および CCP 抗体陽性にも働く要因にもなっている可能性がある。これらの結果は、今までのじん肺における結果と同様であり、普遍性のあるじん肺患者であるといえよう。その意味で、今回の研究はじん肺が ANCA 陽性率に無関係であることを支持しているものと考え。

シリカを含む粉じん自己抗体が陽性になることが言われているが、その機序として、シリカの adjuvant 効果や制御性 T 細胞の免疫寛容などの自己免疫原性がこれらの陽性率に関与している可能性が想定されている<sup>13)14)</sup>。今回の検討で、じん肺群における ANCA とそれ以外の自己抗体の陽性率が異なることは、じん肺の存在と ANCA 陽性率が無関係である可能性と ANCA が陽性に成る機序が他の自己抗体が陽性になる機序と異なる可能性の二つが考えられる。今後の研究が期待される。

今回の検討の限界として、じん肺対象者が少ないことが挙げられる。ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率を検討することが望ましいが、ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率は 10 万人に 20 人前後であり、対照群を併せて 20 万人相当の対象者が必要であろう。そのため、今回は ANCA 陽性率を両群間で比較した。さらに今回の研究は横断的研究であり、じん肺が ANCA 関連腎疾患・血管

炎の発症に寄与するかどうかを判断するためには、数万人規模のじん肺または粉じん吸入した対象者を数年にわたって経時的に観察する必要がある。ただし、今回の対象者でも今までに報告された ANCA 陽性率を有し、ANCA 以外の自己抗体の陽性率が得られており、今回の検討は妥当な対象の集団で検討していることがうかがわれた。

最後に、今回の検討ではじん肺患者で ANCA 陽性率が有意差をもって高いということは無かった。ただし、膠原病の発症はないものの、他の自己抗体である抗核抗体, RF, 抗 CCP 抗体がじん肺患者でじん肺以外群に比較して有意に陽性率が高い結果であった。

謝辞：この研究は、独立行政法人労働者健康安全機構第3期労災疾病研究補助金にて行われた。貴重なアドバイスをいただきました愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 坂野章吾教授、対照群の収集にご尽力いただきました北海道中央労災病院循環器科医師酒井寛人先生、高野英行先生、今 寿先生ならびに当研究グループ参加病院の外来医師、看護師、検査科技師、医師事務補助の皆様のご協力を深謝します。

利益相反：利益相反基準に該当無し

## 文 献

- Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH: The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129—1135, 2013.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 606, 1982.
- Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318: 1651, 1988.
- Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kid Int* 37: 799, 1990.
- Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al: Microscopic angitis: clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthritis Rheum* 42: 421, 1999.
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143: 632, 2005.
- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班編：第2章 疾患概念、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2014 年改訂版。東京、2014, pp 7—17. <http://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf> (参照：2017.07.20).
- 日本腎臓病学会編：6-1 腎機能の評価法：成人、CKD 診療ガイド 2012。東京、東京医学社、2012, pp 18—21. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf> (2017.07.20. 参照)。
- Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al: occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney International* 76: 1961—1966, 2005.
- Maillerfert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M, et al: Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. *Clin Exp Rheumatol* 15: 603—607, 1997.
- Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1016—1022, 2006.
- Zaghi G, Koga F, Nishihara RM, et al: Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int* 30: 1071—1075, 2010.
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, et al: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 961—973, 2013.
- Lee S, Matsuzaki H, Kumagai-Takei N, et al: Silica exposure and altered regulation of autoimmunity. *Environ health Prev Med* 19: 322—329, 2014.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市四条東 16—5  
北海道中央労災病院内科・職業性呼吸器疾患センター

大塚 義紀

## Reprint request:

Yoshinori Ohtsuka  
Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-jo, Higashi 16-5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

## Clinical Investigation of ANCA (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody) in Japanese Pneumoconiosis Patients—Multicenter Cross-sectional Study—

Yoshinori Ohtsuka<sup>1)</sup>, Ikuji Usami<sup>2)</sup>, Keiichi Mizuhashi<sup>3)</sup>, Takumi Kishimoto<sup>4)</sup>, Kouichi Sakamoto<sup>5)</sup>,  
Kenji Miyamoto<sup>1)</sup>, Kiyonobu Kimura<sup>1)</sup>, Nobukazu Fujimoto<sup>4)</sup>, Munehiro Kato<sup>2)</sup>,  
Takako Yokoyama<sup>2)</sup> and Chiharu Ohta<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

<sup>3)</sup>Asbestos Related Disease Prevention Center, Toyama Rosai Hospital

<sup>4)</sup>Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

<sup>5)</sup>Department of Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital

**Background:** Silica exposure history has been reported as one of the etiological/environmental factors of ANCA-related renal disease patients. Several cases of ANCA-related renal or vasculitis with silica exposure have been reported in Japan, although no epidemiological study has been conducted. Therefore we have planned a cross-sectional study to evaluate the prevalence rate of MPO (myeloperoxidase)-ANCA and PR3 (proteinase 3)-ANCA positivity both in Japanese pneumoconiotic patients (PP) and in non-pneumoconiotic patients or volunteers (NP).

**Subjects and Method:** During the period of November 1, 2014 to January 14, 2017, 455 PP recognized as more than grade 3 (2 patients rejected later) and 477 NP without steroid treatment and without past history of cancer treatment were recruited from 3 hospitals. With written permission of agreement, serum antibodies including MPO-ANCA, PR3-ANCA, RF (rheumatoid factor), anti-CCP (citrulinated cationic protein) antibody, ANA (anti-nuclear antibody) were analyzed with ELISA in a nation-wide clinical examination company. Statistical analyses were conducted with chi-square tests and were considered as significant with p value under 0.05.

**Results:** Four hundred fifty three PP and 447 NP were studied. PP were consisted with 45% of grade 3 and 55% of grade 4 according to the Japanese Pneumoconiosis Law grade criteria. PP were consisted with 12 % simple silicosis type and 88 of complicated silicosis type. Mean age of PP was 78.6 + / - 6.4 SD years old and was significantly higher than that of NP group 75.2 + / - 6.7.3 years old ( $p < 0.05$ ). Estimated eGFR was not significantly different between the two groups. One GPA (granulomatous poly angitis) was detected in NP group. There was not significantly difference in the positive rate of MPO-ANCA, and PR3-ANCA antibodies between the two groups (MPO-ANCA; 6 case vs 3 case, PR3-ANCA; 13 cases vs 11 cases). Although, PP group had significantly higher autoantibody positivity in anti-CCP antibody (14 cases vs 4 cases), ANA (59 cases vs 26 cases), and RF (58 cases vs 29 cases). There were few overlap among antibody positivity and were difficult to estimate the ANCA positivity from other antibody results.

**Conclusion:** PP group patients were significantly older than NP group by 3 years. Except ANCA, autoantibodies, such as RF, ANA, and anti-CCP antibodies were more frequently positive in PP group than in NP group. From these results, pneumoconiosis might have no relationship with the positivity of MPO-ANCA and PR3-ANCA.

(JJOMT, 66: 196—200, 2018)

### —Key words—

MPO-ANCA, PR3-ANCA, pneumoconiosis, silicosis