

原 著

病職歴データベースによるじん肺患者における ANCA (好中球細胞質抗体) 関連血管炎・腎疾患発症頻度の検討

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

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾旭労災病院呼吸器科

³⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁴⁾岡山労災病院内科

⁵⁾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】抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil antibody: 以下 ANCA) 関連血管炎・腎疾患患者に, シリカばく露を受けた者が多いと報告されるが, 本邦のじん肺患者における ANCA 関連疾患の頻度は明らかでない. そこでじん肺患者およびじん肺以外の患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度を明らかにするために, 全国労災病院の病職歴データベースを用いて検討した.

【目的】後方視的に労災病院群に入院したじん肺患者およびじん肺以外の患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度を比較検討する.

【対象と方法】2005 年 4 月 1 日から 2014 年 9 月 19 日までに全国の労災病院に入院した 32 歳以上の患者 (じん肺男性患者: 3,597 人, じん肺以外の男性患者 523,541 人) を対象とした. ICD-10 におけるコード「急性糸球体腎炎症候群」, 「過敏性血管炎」, 「結節性多発動脈炎」, 「肺の併発症を伴う多発性動脈炎」, 「チャージ・ストラウス」にてソートし, 該当患者の退院時要約のコピーを取り寄せて診断の妥当性を調べ, その頻度を χ^2 検定にて検討した.

【結果】じん肺男性患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患患者は 8 人, 100 万人あたり 236.2 人/年. じん肺以外の男性患者では ANCA 関連血管炎・腎疾患患者は 123 人, 100 万人あたり 24.9 人/年であり, 有意にじん肺患者で ANCA 関連血管炎・腎疾患患者の頻度が高かった ($p < 0.001$). じん肺患者の発症者 8 名中 5 名が石綿ばく露によるじん肺であった. そこで, 石綿肺に限定すると 100 万人あたり 563.2 人/年であり, じん肺患者全体よりもさらに高い数であった. また, じん肺患者と非じん肺患者の年齢を調整し, 非じん肺患者における標準化罹患比を求めると 11.55% (95% 信頼区間: 11.53~11.57, $p < 0.05$) で 100% をまたいでいず, じん肺患者群の罹患率に比較して有意に低値であった.

【結論】じん肺患者群において ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度が非じん肺群に比較して有意に高かった. とくに, じん肺群の中の石綿肺群でさらに ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の頻度が高く認められた.

(日職災医誌, 66: 259—263, 2018)

—キーワード—
石綿肺, シリカ

表1 対象者 (単位 人)

	じん肺群	非じん肺群
J60 から J64 でソートされたじん肺対象総数 (繰り返しを除く)	3,599	
除いたベリリウム肺症例	2	
じん肺以外の対象総数 (32 歳以上の男性で繰り返しを除く)		523,541
最終的各群の総母数	3,597	523,541
4つのキーワード*でソートされた血管炎患者症例	9	285
ソートされた症例中サマリーが破棄されていた数	0	15
検討にて除外した症例数 (発症が期間以前, ANCA 関連等 不適格症例)	1	162
最終 ANCA 関連腎疾患・血管炎例	8	123

*4つの ICD-10 キーワード: M300「結節性多発(性)動脈炎」, M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎(チャウグ・シュトラウス)」, M310「過敏性血管炎」, N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: 以下 ANCA) 関連血管炎は、小型血管炎に分類され比較的まれな疾患であり、免疫複合体が関与しない血管炎に含まれる。さらに、壊死性糸球体腎炎を伴うことが多く、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: 以下 MPA) がその代表である。ANCA 関連血管炎には、その他気道の肉芽腫性炎症も伴う、肉芽腫性多発血管炎 (granulomatous polyangiitis: 以下 GPA)、好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症を示す好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: 以下 EGPA) が含まれる。

ANCA 関連血管炎の原因はいまだに不明であるが、原因の一つとして環境因子としてのシリカまたは抗甲状腺薬プロピルチオウラシルの関与が報告されている¹⁾²⁾。さらに、石綿ばく露患者で非ばく露患者に比較し ANCA 陽性率が高いことも報告されている³⁾。本邦でも、シリカの関与が疑われた ANCA 関連血管炎の症例報告が散見されるが、じん肺における ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調べた報告はない。そこで我々は、後方視的に約 10 年間に労災病院群に入院した患者群で、ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調査した。

対象と方法

事前の調査で、じん肺患者の中で ANCA 関連腎疾患・血管炎を発症した患者がすべて男性であったため、すべての対象者を男性に限定した。またじん肺の発症には、多くの場合粉じん職歴が 10 年以上必要であり、じん肺群の中でシリカが関与しないベリリウム肺患者 2 人を除くと対象者が 32 歳以上であったため、非じん肺群も年齢 32 歳以上に限定した。対象は、2005 年 4 月 1 日から 2014 年 9 月 19 日までに全国の独立行政法人労働者健康福祉機構 (現、安全機構) 労災病院 34 病院に入院し、この間の重複を避けたじん肺男性患者 3,597 名と非じん肺男性患者 523,541 名である (表 1)。全入院患者の第 1 から第 7 病名までを国際疾病分類第 10 版 (以下、ICD-10)

コードの J60 から J64 にてソートし石綿肺を含むじん肺患者をじん肺患者群とした。それ以外の入院患者を非じん肺群とした。両群を 4 つのコード、つまり M300「結節性多発(性)動脈炎」、M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎(チャウグ・シュトラウス)」, M310「過敏性血管炎」、N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」にて再度 ANCA 関連腎疾患・血管炎症例を絞り込んだ。

方法は、上でソートして患者を絞り込んだ後に退院時要約のコピーを回収し ANCA 関連腎疾患・血管炎に合致するかどうかを検討し、最終的にそれぞれの群の ANCA 関連腎疾患・血管炎症例とした。その際に、非じん肺群で退院時要約にアスベストシスの記載があった 2 例、胸膜プラークの記載があった 1 例、石綿肺の記載があった 1 例の 4 例が含まれていたが、第 7 病名までじん肺との記載が無い場合非じん肺群の中に入れたままとした。じん肺患者群と非じん肺患者群の年齢構成が異なるため、年齢を標準化した標準化罹患比を検討した。

なお、最終的な検討段階で、ANCA 関連血管炎を発症したじん肺患者群の 1 例は「胸膜プラーク」のみで石綿肺と間違えて診断され、「じん肺」群にソートされ組み入れられている (表 4 症例 5)。本来はじん肺群から削除すべき症例ではあるが、退院時サマリーを入手でき詳細を検討できたのは ANCA 関連血管炎を発症した群のみであり、発症していない「じん肺群」にも同様な症例がいることが想定される。そのため、発症した症例のみを削除することは、よりデータの偏りを生む可能性があり、そのまま「じん肺群」の症例とした。

統計は、検討母数をさらに調査年数で除して 10 万人あたりの発症率として表記し χ^2 検定にて比較検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

今回、検索したじん肺男性患者数は総数 3,597 人、平均年齢 72.4 歳 (標準偏差 (SD): 7.1 歳)。そのうち ANCA 関連血管炎患者は、8 人だった。一方、非じん肺男性患者群の患者数は、523,541 人で、平均年齢 71.4 歳 (SD: 9.6 歳)。ANCA 関連腎疾患・血管炎患者数は 123 人であっ

表 2 ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の背景因子

	じん肺群	非じん肺男性群
N	8	123
年齢 (歳) ±SD	72.4±7.1	71.4±9.6
年齢範囲	65～85	34～94
年齢 中央値	68.5	72
MPO-ANCA ±SD (U/ml)	625±1,117	316±479
MPA/RPGN/GPA/EGPA/その他 (症例数)	6/2/0/0/0	67/28/3/19/6

MPO-ANCA : myelo peroxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPA : microscopic polyangiitis, RPGN : rapidly progressive glomerular nephritis, GPA : granulomatosis with polyangiitis, EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

表 3 年齢調整患者数

年齢階級	じん肺		非じん肺 (男性)	
	ANCA 患者数	階級別患者数	階級別患者数	ANCA 患者数 (期待値)
65～69 歳	5	384	65,820	857.0
70～74 歳	0	689	71,758	0
75～79 歳	1	958	68,379	71.4
80～84 歳	1	807	50,619	125.3
85～89 歳	1	364	26,805	73.6
90～94 歳	0	90	9,183	0
95～ 歳	0	16	1,830	0
計	8	3,308	294,395	1,064.7

表 4 じん肺に見られた ANCA 関連血管炎症例の内訳

症例	年齢	MPO-ANCA (U/ml)	診 断	背景の基礎疾患
1	85	3,130	MPA-P	じん肺
2	68	68	MPA-P	じん肺
3	68	186	RPGN	じん肺
4	76	不詳	MPA-P	石綿肺
5	65	188	ANCA 陽性 IP	胸膜プラーク
6	68	60	MPA-P	石綿肺
7	80	561	MPA-P	石綿肺
8	69	182	MPA, RPGN	石綿肺

MPO-ANCA : myelo peroxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody

MPA : microscopic polyangiitis

MPA-P : MPA with pulmonary involvement

RPGN : rapidly progressive glomerular nephritis

GPA : granulomatosis with polyangiitis

IP : pulmonary interstitial pneumonia

た。それぞれの群で ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の背景を表 2 に示す。血管炎群での内訳は、じん肺群で MPA, 急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerular nephritis : 以下 RPGN) が占めたのに比較し、非じん肺群では MPA, RPGN 以外の GPA, EGPA がみられた。

年間 100 万人あたりの発症数は、じん肺男性群は 236.2 人/年になる。非じん肺男性患者群では 100 万人あたり 24.9 人/年であった。両者を比較すると、有意にじん肺患者群で頻度が高かった ($p < 0.01$)。また、じん肺患者の症例の年齢階層毎の発症率をもとに非じん肺群で、各年齢階層の人数を掛けて非じん肺群で期待される罹患数を計

算すると、1,064.7 人になる。実際の罹患数は 123 人であり、非じん肺群の標準化罹患比 = $123 \times 100 / 1064.7 = 11.55\%$ (95% 信頼区間 ; 11.53~11.57) で 100% をまたがないことから、じん肺群に比べ非じん肺群で有意に低値であると考えられた (表 3)。

じん肺患者群でみられた ANCA 関連血管炎 8 例を表 4 に示す。8 例中 4 例が石綿肺、1 例が胸膜プラークであった。そこでじん肺群を石綿肺だけに限定すると、この期間内に石綿肺は 754 人おり、その中で ANCA 関連血管炎を 4 人発症している。100 万人あたりに換算すると 563.2 人/年になり、さらに多い数と計算された。

考 察

約10年間における全国の労災病院に入院した患者データをもとに、じん肺男性群と非じん肺男性群でANCA関連腎疾患・血管炎発症頻度を調査した。その結果、平均年齢が有意にじん肺群で高いものの、ANCA関連腎疾患・血管炎は有意にじん肺群で発症率が高率であった。また、年齢を調整したANCA関連腎疾患・血管炎罹患比を計算してもじん肺群で高かった。しかしながら、じん肺群で発症した8例のANCA関連腎疾患・血管炎患者の5例の背景が石綿に関連した肺疾患であった。シリカが関与するとされるものは3例であった。この3例を元に両群での発症率を比較し、 χ^2 検定を行っても、じん肺群で有意に高率であった ($p < 0.001$)。

じん肺群では、じん肺法に則りじん肺手帳健診にて年に1回から2回各労災病院を定期受診している。そのため、非じん肺患者群に比較して、ANCA関連腎疾患・血管炎が発症した際に比較的労災病院を受診しやすい傾向が考えられる。そのため、多くのじん肺患者が集まりANCA関連腎疾患・血管炎の発症率を高めている可能性も考えられる。

年齢については、じん肺群で対照群よりも高齢であった。じん肺が発症するためには少なくとも濃厚な粉じん職歴が10年以上必要である。じん肺を発症してからじん肺患者群に加わるため、非じん肺群に比べて年齢が高くなるのは必然であると思われる。今回のじん肺群の平均年齢72.4歳 (SD: 8.3歳) は、宮崎県で発症したANCA関連腎疾患・血管炎患者の平均年齢70.4歳 (SD: 10.9歳) より高齢であり⁴⁾、発症のピークを過ぎた一群の経過をみている危険性も考えられ、少なく見積もる可能性がある。実際には、じん肺群で高率にANCA関連腎疾患・血管炎が発症がみられており、年齢差は問題無いと思われる。

今回じん肺患者群でANCA関連腎疾患・血管炎患者8例の粉じん職歴を見ると5例が石綿に関連した肺疾患であった。5例中4例は石綿肺であり、その他1例は胸膜プラークであった。さらに今回のじん肺患者群で石綿肺とコードされた症例に限定して検討した結果、100万人あたりに換算すると563.2人/年とじん肺患者群全体の数字よりもさらに多い数と計算された。このことは、石綿粉じんのばく露をうけた石綿肺でANCA関連腎疾患・血管炎の発症が多く見られる可能性を示唆している。Pelcovaらも、石綿ばく露した対象者でコントロールに比べて有意にANCA陽性率が高いことを報告している³⁾。このことは、石綿ばく露でシリカよりもANCA関連血管炎の発症に関与している可能性を示唆する。石綿ばく露者でANCA陽性率が高いことや、ANCA関連血管炎が高いかどうかを検証するためには、石綿ばく露を受けた集団での発症率を調べる前向き研究による検証

が必要である。

今回の研究には、いくつかの限界がある。非じん肺群においては、労災病院の立地（都市部や過疎地）やその院内に腎臓内科等の専門科がある場合は、よりANCA血管炎症例が集中しやすい傾向があるなど、必ずしもその地域の有病率を反映しない可能性がある。また、じん肺患者群では、じん肺手帳を使った半年ごとの検診があり、よりじん肺患者の方が、有症状になった際にかかりつけの労災病院に多く受診する傾向があるかもしれない。しかしながら、今回の非じん肺患者群の100万人あたりの発症率24.9人/年は、宮崎県で調査されたANCA関連腎疾患・血管炎の発症率22.6人/年と非常に近い値であり⁵⁾、それほど偏った数字では無いと考えられる。そのため、34病院のデータを集めることで非じん肺患者群は均一化され、良い対照群かもしれない。

以上、今回の研究が後方視的な研究であるため、じん肺患者群でよりANCA関連腎疾患・血管炎患者が集積しやすい傾向は否めないが、石綿関連肺疾患を除くじん肺のみとしても、ANCA関連血管炎が3名となり、対照群と比較して有意に頻度が高く、じん肺はANCA関連血管炎発症を増加させる要因である可能性があるかもしれない。さらに、石綿肺でより多くのANCA関連血管炎発症がみられた。シリカよりも石綿ばく露の方がよりANCA関連血管炎発症の病態に関与している可能性があるかもしれない。

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より行われた。

様々な面でご教授いただきました労働者健康安全機構臨床研究監 加藤賢朗先生、データ調査ならびに統計処理をいただいた労働者健康安全機構本部病職歴専門員 荒木亮子氏、同課システムエンジニア砂山藤広氏、サマリー回収等当院事務長 高橋幸三氏、診療情報管理士 佐藤由美子氏、全国労災病院事務局長ならびに診療情報管理士の皆様方に感謝申し上げます。

この研究の一部を、平成28年日本職業災害学会学術大会(仙台)および平成29年アメリカ胸部疾患学会総会で報告いたしました。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costebader KH, et al: The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systemic review and meta-analysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129—1135, 2013.
- 2) Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al: Occupational exposure in ANCA-positive patients: A case-control study. *Kidney International* 76: 1961—1966, 2005.
- 3) Pelcova D, Bartunkova J, Fenclova Z, et al: Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *AEOH* 58: 662—668, 2010.
- 4) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epide-

miologic survey in Japan. Clin Am Soc Nephrol 1: 1016—1022, 2006.

5) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatol 50: 1916—1920, 2011.

別刷請求先 〒068-0004 岩見沢市四条東 16 丁目 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

**Incidence Rate of ANCA-related Vasculitis and Renal Disease in Pneumoconiosis and Asbestosis Patients
—A Retrospective Study of 34 Rosai Hospital Group Admission Records—**

Yoshinori Ohtsuka¹⁾, Ikuji Usami²⁾, Keiichi Mizuhashi³⁾, Takumi Kishimoto⁴⁾, Kouichi Sakamoto⁵⁾,
Kenji Miyamoto¹⁾, Kiyonobu Kimura¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁴⁾, Munehiro Kato²⁾,
Takako Yokoyama²⁾ and Chiharu Ohta²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

³⁾Asbestos Related Disease Prevention Center, Toyama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁵⁾Department Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital

Backgrounds: ANCA-related vasculitis and renal disease has been reported to be frequent among silica or asbestos exposed patients. However, it is not clear whether it is true among Japanese pneumoconiosis or asbestosis patients.

Purpose: To know the incidence rate of ANCA-related vasculitis in Japanese pneumoconiosis and asbestosis patients, retrospectively.

Methods: Using ICD-10 cords(from J60 to J64), we selected 3,597 pneumoconiosis or asbestosis male patients and male 523,541 neither pneumoconiosis nor asbestosis patients as a control group among 34 Rosai hospitals' admission records from April 1st, 2005 to September 19th, 2014. Then we sorted data with 4 ICD-10 key words in both groups. We avoided duplication of cases and counted the number of patients. We examined the discharge summary of the sorted cases and compared the incidence rate of ANCA-associated vasculitis with the control group. Statistical analyses were done with Chi-square test, $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: The number of ANCA-related vasculitis patients was 8 (made up of 3 pneumoconiosis, 4 asbestosis, and 1 asbestos-related pleural plaque), and annual incidence per million per year was 236.2. Restricted to asbestosis patients, annual incidence per million per year was 563.2, which was higher than that of the whole pneumoconiosis group. In the control group, the number of ANCA-related vasculitis patients was 123, and annual incidence rate was 24.9 per million. The incidence rate of ANCA-related vasculitis in pneumoconiosis or asbestosis was significantly higher than that in control patients ($p < 0.001$). The standardized incidence ratio of control group was 11.55% (95%CI: 11.53-11.57) and was significantly low.

Conclusion: Not only silica but also asbestos might have a role in the development of ANCA-related vasculitis and renal disease in Japanese pneumoconiosis patients.

(JJOMT, 66: 259—263, 2018)

—Key words—

Asbestosis, silica