



## Frequency and clinical relevance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in idiopathic interstitial pneumonias

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 勝又, 峰生 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004105">http://hdl.handle.net/10271/00004105</a>

博士（医学） 勝又 峰生

論文題目

Frequency and clinical relevance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in idiopathic interstitial pneumonias

（特発性間質性肺炎における抗環状シトルリン化ペプチド抗体の頻度と臨床的意義）

論文の内容の要旨

[はじめに]

抗環状シトルリン化ペプチド抗体（ACPA）は、関節リウマチ（RA）に特異的な自己抗体であり、血清 ACPA の測定は実臨床において RA の診断に貢献している。特発性間質性肺炎（IIPs）とは、特発性肺線維症（IPF）や非特異性間質性肺炎など 9 つの疾患を含む、原因不明の間質性肺疾患（ILD）群の総称である。IIPs の診断には、RA を含む膠原病などの二次性 ILD の除外が必須である。しかしながら、IIPs 患者には、血清 ACPA が陽性だが RA の診断には至らない症例が存在する。このような患者における ACPA の臨床的意義は不明である。本研究は、IIPs と診断された患者における血清 ACPA 陽性の頻度や、RA が続発する頻度とその危険因子を調査することを目的とした。

[患者ならびに方法]

2002～2018 年の間に浜松医科大学医学部附属病院で IIPs と診断された 382 例の連続した患者のうち、血清 ACPA の結果が利用可能だった 370 例を後方視的に分析した。IIPs 患者における血清 ACPA 陽性の頻度および IIPs 診断以降に RA が続発する頻度とその危険因子を評価した。危険因子の同定には多変量 Cox 比例ハザード解析を用いた。IIPs に含まれる各疾患群における ACPA 陽性の頻度と IIPs 診断以降の RA 続発率、生存率の評価も行った。本研究は浜松医科大学の臨床研究倫理委員会によって承認されている（承認番号 17-164）。

[結果]

370 例の IIPs 患者のうち、24 例（6.5%）が ACPA 陽性だった。追跡期間中に ACPA 陽性群 24 例のうち 10 例（41.7%）が RA を発症したのに対し、ACPA 陰性群 346 例のうち RA を続発したのは 5 例（1.4%）だった。ACPA 陽性群は陰性群と比較して、IIPs 診断以降の RA 累積続発率が有意に高かった（3 年累積続発率はそれぞれ 28.9% 対 1.1%、 $P<0.01$ ）。IIPs 全体における ACPA 陽性群と陰性群の患者背景や予後には有意差はなかった。

IIPs 患者を IPF 患者とそれ以外の IIPs 患者（非 IPF）に分けた場合、IPF と診断された 144 例のうち 7 例（4.9%）が、非 IPF の 226 例のうち 17 例（7.5%）が ACPA 陽性だった。IPF 患者において、ACPA 陽性群は陰性群と比較して RA 続発率が有意に高かった（それぞれ 57.1% 対 0.7%、 $P<0.01$ ）。患者背景に有意差

はなかったが、ACPA 陽性群は陰性群よりも 5 年生存率が高い傾向にあった（それぞれ 100.0% 対 49.6%、 $P=0.12$ ）。非 IPF 患者においても、ACPA 陽性群は陰性群と比較して RA 続発率が有意に高かったが（それぞれ 35.3% 対 1.9%、 $P<0.01$ ）、患者背景や 5 年生存率には有意差はなかった。

多変量 Cox 比例ハザード解析では、ACPA 陽性は IIPs 患者全体における RA 続発の独立した危険因子だった（ハザード比 35.0、95%信頼区間 11.8 – 117.8、 $P<0.01$ ）。また、ACPA 陽性 IIPs 患者群において、年齢が若いほど RA 続発の独立した危険因子だった（ハザード比 0.93、95%信頼区間 0.87 – 0.99、 $P=0.03$ ）。

#### [考察]

本研究は、IIPs おける ACPA の臨床的意義を報告した最初の研究である。IIPs と初期診断された患者の 6.5%が ACPA 陽性であり、ACPA 陽性は RA 続発と有意に関連した。また、ACPA 陽性 IIP 患者の中では年齢が若いほど RA 続発の独立した危険因子であることがわかった。

血清 ACPA は、RA 患者では 50% – 80%、健常者では 0.6% – 2%に検出されると報告されている。本研究では IIPs 患者における ACPA 陽性率は、報告されている健常者の ACPA 陽性率よりも高かった。

今回の研究では、IPF 患者であっても非 IPF 患者であっても、ACPA 陽性群と陰性群間の患者背景に有意な差はなかった。しかし、IPF 患者では、統計学的な有意差はなかったが ACPA 陽性群の方が陰性群よりも累積生存率が高い傾向にあった。一般的に RA に関連したILDは IPF よりも予後良好である。本研究において ACPA 陽性 IPF 患者の半数以上が RA を続発したという事実が、ACPA 陽性 IPF 患者群と陰性 IPF 患者群の予後の違いに影響した可能性がある。現在、IPF の治療には、ピルフェニドンやニンテダニブなどの抗線維化剤が推奨されている。しかし、RA 関連ILDを含む膠原病関連ILDの患者には、一般的に免疫抑制療法が有効であると考えられている。したがって、ACPA の値に基づいて IPF の治療法を選択することが重要な可能性があるが、これについては更なる検討が必要である。

本研究にはいくつかの限界がある。後方視的研究であるためバイアスがかかっている可能性があること、追跡期間中の ACPA 値の変化を評価しなかったこと、ACPA 陽性の患者数が少ないため統計的比較には注意が必要であること、IIPs に対する治療法の違いが RA の続発率や生存率に影響を与えている可能性があることである。

#### [結論]

IIPs と診断された患者には、一定の割合で ACPA 陽性患者が存在し、そのうち約 3 分の 1 が IIPs 診断から 3 年以内に RA を続発した。更に、年齢が若いほど ACPA 陽性 IIPs 患者における RA 続発の独立した危険因子だった。ACPA 陽性 IIPs 患者、特に若年の患者においては RA を続発する可能性に注意を払う必要が

あり、リウマチ専門医と呼吸器科専門医が連携した慎重な経過観察が重要となる。