

関節リウマチ治療と肺障害

古藤 洋 九州中央病院 呼吸器内科

(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ患者の肺病変に関するコンサルトは呼吸器科医にとって試練といえる。疾患そのものによる間質性肺炎や胸膜病変、慢性下気道感染症、薬剤性肺障害、日和見感染症、腫瘍との鑑別を要する結節状陰影など、多彩な病態、そしてほとんどすべての画像所見を網羅するからである。加えて近年の生物学的製剤の普及は、感染症の鑑別診断の幅をさらに広げた。日本人RA患者では、欧米人と比較して呼吸器系の疾患が多く、男性では30%弱、女性でも20%あまりを占めている¹。一方で呼吸器科医の目からみても近年のRA治療の進歩は明らかである。肺障害の原因診断を速やかに進めて重篤な事態を避けることは当然であるが、その上で患者に可能な限りの治療オプションを残してあげたいとの思いが自然に生まれ、さらにプレッシャーとなる。

今回はRA診療に伴う肺障害のうち頻度が高いものと、特に診断を遅らせたくないものに焦点を絞って概説し、専門医に相談するタイミングについて紹介する。

1. RAそのものに起因する肺障害

症状のないものを含めれば半数以上のRA患者が何らかの肺障害を有するといわれる。従来からリウマチ肺と呼ばれてきたが現実問題としては様々な病変が含まれ、予後も多彩であるため一括しての表現はあまり意味をなさないとの指摘もある。肺障害は生命予後を規定しうる重要な臓器障害であるだけでなく、亜急性から慢性の経過で頑固な咳嗽や繰り返す感染症状、呼吸困難のために関節症状とは違った側面から患者のQOLを損なう可能性がある。

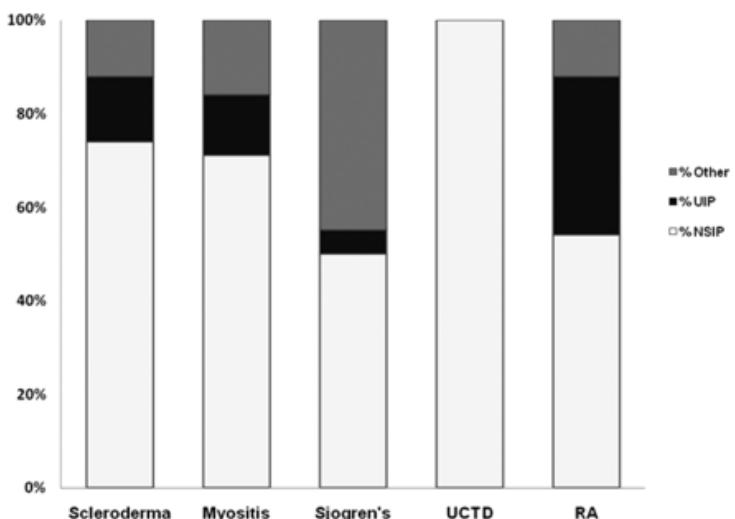
A) 間質性肺炎

間質性肺炎はRAに伴う肺疾患のうち最も頻度が高い²。特発性間質性肺炎に準じた病理組織所見5タイプと胸部X線上の特徴を表にまとめた。

組織パターン	略語	胸部X線写真上の特徴
通常型間質性肺炎	UIP	肺底部・胸膜直下優位、肺野縮小、蜂巣肺
非特異性間質性肺炎	NSIP	時相均一、すりガラス陰影、蜂巣肺目立たず
器質化肺炎	OP	散在性肺胞性陰影、すりガラス陰影、結節影
リンパ球性間質性肺炎	LIP	びまん性のすりガラス陰影、のう胞形成
剥離性間質性肺炎	DIP	胸膜直下優位のすりガラス陰影

ただし UIP: usual interstitial pneumonitis, NSIP: non-specific interstitial pneumonitis, OP: organizing pneumonia, LIP: lymphocytic interstitial pneumonitis, DIP: desquamative interstitial pneumonitis

このうち頻度が高いものはNSIPとUIPである。他の膠原病に比べるとRAではUIPの頻度が高いのが特徴といえる(右図)³。OPがこれについて多いとされる。報告によって頻度の差はあるが、これら3つのパターンがリウマチ患者の日常臨床において頻繁に遭遇する病型であることは疑いない。OPの多くは亜急性、UIPとNSIPはおおむね慢性の経過を辿るが、稀に急性増悪をきたして呼吸状態や画像の急激な悪化を来すことがある。



B) 気道病変

RA患者には気管支拡張性変化が多く見られることが指摘されてきた⁴。我が国においても森らは126例の連続した患者にHRCTを施行し、約40%で気管支拡張性変化を認めたと報告している⁵。この頻度の高さは以下の2点において臨床的に重要な意義を持つ。

- 慢性下気道感染症の増悪を来しやすく、自然経過やRA治療薬の選択に影響を及ぼす
 - しばしば小葉中心性の粒状影を伴い、後述の非結核性抗酸菌症との鑑別が困難となる
- この他、極めて稀ではあるが、進行性の呼吸不全を呈して治療に抵抗性で予後不良の閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans; BO)については一応念頭に置いておく必要があるだろう。画像所見が乏しくとも呼吸困難が目立つ症例では精査が必要である。他には濾胞性細気管支炎、びまん性汎細気管支炎様の病態がびまん性の小粒状影を呈する。画像からの鑑別は困難であるため、診断を絞り込むには気管支鏡検査を含めた精査が必要となる。
- このほか胸膜炎、リウマチ結節などがリウマチ関連の肺病変として成書に記載されているが、それぞれ胸膜疾患、結節性陰影の鑑別に従って対処すべきものであり、ここでは触れない。

2. 薬剤性肺炎

anchor drugであるメトトレキサート(MTX)について述べる。MTX投与に伴う肺障害は炎症性、感染性、腫瘍性の3つの機序に分類される。炎症性の肺障害は、典型的には発熱、末梢血好酸球増加、気管支肺胞洗浄液中のCD4+T cell增加と組織での肉芽腫性炎症を伴い、過敏反応を原因として想定する研究者が多いが、直接の細胞毒性や潜在的なウィルス感染の関与を示唆する報告もある。確立した診断基準はなく除外診断が中心となるため正確な頻度は決定しがたいが、Kinderらが英国で行った後ろ向き調査では薬剤性間質性肺炎の合併頻度は約1%⁶、我が国のIORRA研究では5699人中18例と報告されている⁷。

MTXによる肺障害のリスクファクターとして報告されているものを表に示す⁸。

Risk factor	Odds ratio	95% confidence interval
Older age (≥ 60 yrs)	5.1	1.2 to 21.1
Diabetes mellitus	35.6	1.3 to ∞
Previous use of disease-modifying drugs	5.6	1.2 to 27.0
Rheumatoid pleuropulmonary involvement	7.1	1.1 to 45.4
Hypoalbuminemia	19.5	3.5 to 109.7

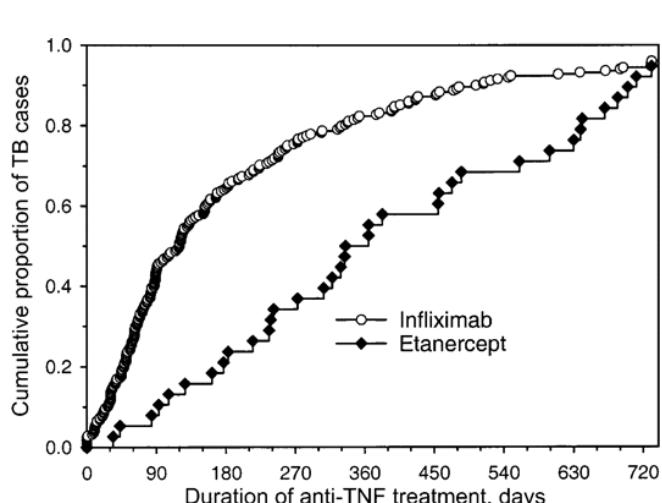
感染性の肺障害としては *Pneumocystis jirovecii* が最も多いとされ⁹、症状、画像とも間質性肺炎との鑑別が問題となる。腫瘍性疾患としては非ホジキンリンパ腫が報告されている。なお平成 23 年に我が国でも従来の 8mg/週を越えて、16mg/週までの MTX の使用が認められた。これまでに得られた我が国のデータでは、投与量増加に伴う重篤な有害事象の増加は明らかでないようである¹⁰。

MTX 投与に際しては、日本リウマチ学会が公表している MTX 診療ガイドライン¹¹を参照いただきたい。

3. 生物学的製剤投与に伴う日和見感染

TNF α 阻害薬を始めとする生物学的製剤の進歩は RA 患者にとって大きな福音となったが、日和見感染症の頻度が無視できない増加傾向を示している。TNF α はケモカインや接着分子の誘導、マクロファージのアポトーシス誘導などの機構、さらには自然免疫にも関与することで感染症に対する防御を担っていると考えられている¹²。ここでは特に抗酸菌感染症を取り上げる。その他の感染症においては、一般細菌感染に加え、ニューモシスチス肺炎を含む真菌感染症に留意する必要がある。ニューモシスチス肺炎は進行性の低酸素血症と地図状に分布するすりガラス陰影が特徴であり、間質性肺炎との鑑別が問題となる。血液の β -D グルカンが診断の参考となる。いずれもステロイドの併用がリスクファクターと報告されているため、生物学的製剤の投与に際しては可能な限り減量を考慮する。

A) 結核

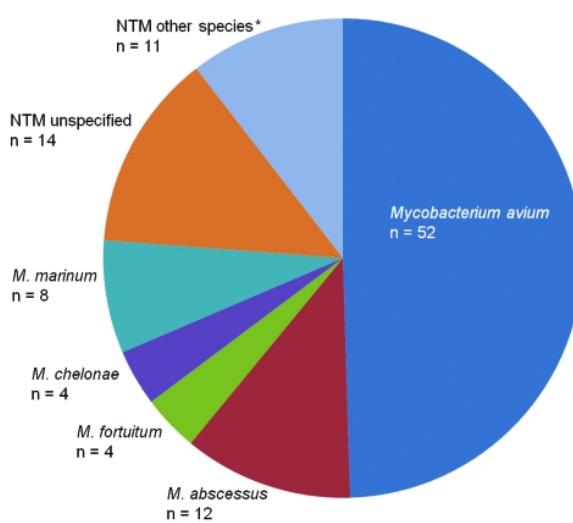


TNF α は抗酸菌感染症の発症に至る過程を阻止する肉芽腫の形成に重要な役割を担っており、抗 TNF α 療法の導入時には潜在性結核の顕在化や陳旧性病巣の再燃に警戒する必要がある。我が国は欧米諸国に比べると依然として結核罹患率の高い「中等度蔓延国」であり、十分な注意を要する。投与開始に際してはツベルクリン反応あるいはクオントイフェロン検査を行うとともに陳旧性病巣の有無に関して画像のチェックを

行い、結核菌の潜在感染や既感染が疑われる場合には、イソニアジド(INH)の前投与が推奨される。投与期間は通常の潜在性結核患者に準じて6・9ヶ月間が一般的であるが、薬剤によって発症様式に差がある可能性も残されており¹³（図）、またツベルクリン反応やクオントイフェロンの感度も100%ではないため、定期的な経過観察は必須である。

B) 非結核性抗酸菌症

日本リウマチ学会のTNF阻害療法施行ガイドライン¹⁴においては、「非結核性抗酸菌症（non-tuberculous mycobacteriosis, NTM）に対しては有効な抗菌薬が存在しないため、TNF阻害薬は投与すべきでない」と記載されている。NTM症の起炎菌は多彩であり、



Wintropらの報告¹⁵では約半数を*Mycobacterium avium*が占める（左図）。*M. avium*および*M. intracellulare*のいわゆるMAC（*M. avium* complex）と*M. abscessus*をはじめとする迅速発育菌は臨床像や治療に対する反応性も異なり、一律に論ずることはできない。

非結核性抗酸菌は環境常在菌であるため少數が喀痰から検出されたとしても直ちに起炎菌とは断定できず、さ

らにMAC症の画像的特徴とされる気管支拡張像＋小葉中心性小粒状影は、前述のとおりRAそのものに伴ってしばしば見られる画像所見であることも診断を難しくしている。進行したNTM感染症のために肺組織が高度に破壊されて致命的な呼吸不全をきたす症例が経験されることも事実であるが、抗TNF阻害療法中でも問題なく治療できる例も少なくない¹⁶ことから、現時点においてはNTM感染が疑われる症例全てをTNF阻害療法の禁忌とはせず、個々の症例においてリスクベネフィットを勘案する姿勢が妥当と考えられる。

文献

-
- ¹ Nakajima A, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol* 2010;39:360
- ² Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):667
- ³ Kim EJ, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397
- ⁴ Perez T, et al. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional, and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1658
- ⁵ Mori S, et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1513
- ⁶ Kinder AJ, et al. The treatment of inflammatory arthritis with methotrexate in clinical practice: treatment duration and incidence of adverse drug reactions. *Rheumatology*. 2005;44:61
- ⁷ Shidara K, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010;20(3):280
- ⁸ Alarcon GS, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):356
- ⁹ LeMense GP, et al. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(1):258
- ¹⁰ MTX の週 8mg を超えた使用の有効性と安全性に関する研究：日本の 3 つの RA 患者のコホート (IORRA, REAL, Ninja) 研究. 日本リウマチ学会情報解析研究所 <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/MTXHighdose.pdf>
- ¹¹ 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン第 1 版（簡易版）
<http://www.ryumachi-jp.com/info/img/MTX2011kanni.pdf>
- ¹² Harris J and Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010;161:1
- ¹³ Wallis RS, et al. Reactivation of Latent Granulomatous Infections by Infliximab. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:S194–8
- ¹⁴ 関節リウマチに対する TNF 阻害療法施行ガイドライン（2010 年改訂版）
http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_100930.html
- ¹⁵ Winthrop KL, et al. Nontuberculous Mycobacteria Infections and Anti-Tumor Necrosis Factor-α Therapy. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10): 1556
- ¹⁶ Mori S, Sugimoto M. Is continuation of anti-tumor necrosis factor-α therapy a safe option for patients who have developed pulmonary mycobacterial infection? : Case presentation and literature review. *Clin Rheumatol*. 2011 Dec 15. [Epub ahead of print]