

RAの間質性肺炎と抗リウマチ剤による間質性肺炎

九州大学大学院医学系研究科病態修復内科学（第一内科）

堀内孝彦

<はじめに>

慢性関節リウマチ（rheumatoid arthritis ; RA）は、破壊性の非化膿性関節炎を特徴とする慢性炎症性疾患である。しかし、単に関節だけの疾患ではなく、全身臓器を障害する可能性があり、なかでも、RAに伴う肺病変の有無は、患者の予後を決定する非常に重要な因子である。RAに伴う肺病変は、気道、肺胞、胞隔、肺血管、胸膜のいずれにも起こりうる。更に、抗リウマチ剤（disease modifying antirheumatic drugs ; DMARDs）によるもの、ステロイド剤や免疫抑制剤の影響による日和見感染によるもの、シェーグレン症候群など他の膠原病によるものなどがある。ここでは、RAおよび抗リウマチ剤による間質性肺炎について述べる。

<RAの間質性肺炎>

RAに合併する間質性肺炎・肺線維症は、剖検で20%に認められるが、HRCTによる検討で65%に認められたとの報告もある。そのほとんどが、Usual interstitial pneumonia (UIP)である。高齢者、男性、血中リウマチ因子高力価、関節外症状を有するなどが危険因子として指摘されているが、HRCT等により見直しが必要とされている。労作時息切れ、乾性咳嗽、胸痛や発熱が自覚症状で、活動期には赤沈は亢進し、CRP、血中免疫グロブリンは値は上昇する。また、肺病変と関節症状の活動性とは必ずしも一致しない。呼吸機能検査では、拘束性肺障害、拡散能低下を示す。UIPの組織学的特徴は、正常肺胞域を介在する形で間質の炎症病変から高度の線維化、蜂窩肺に至るまで多様性に富み、肺既存構築の改変を伴うことである。胸部単純X線写真は、両側下肺野優位の小粒状、線状・網状影が認められ、進行すると輪状影となり、肺野は縮小する。CT所見は多数の壁厚の小のう胞の集合像、肺野濃度の強い上昇を背景に見られる air bronchogram 様所見、胸膜表面の凹凸、比較的太い肺血管や気管支壁の不規則な腫大に要約される。BALFは、活動期には総細胞数の増加、リンパ球、好中球の増加がみられる。治療は、活動期にはステロイド剤や免疫抑制剤を投与する。

<抗リウマチ剤による間質性肺炎>

高齢者、治療前からの間質性肺炎の存在、ほかの抗リウマチ剤による副作用歴があるなどが危険因子としてあげられている。肺障害発症症例のほとんどが抗リウマチ剤有効例であり、抗リウマチ剤の効果が出てきたころに肺障害が出てくることが多いが、いずれの薬剤も、使用期間や容量、血中濃度との関連性は指摘されていない。肺病変は、肺野中央を主とする薬剤が多く、RA 自体による間質性病変では下肺野胸膜直下の病変を主とすることと対照的である。ただし MTX によるものは下肺野を中心とすることが多い。治療は、早期であれば、原因薬剤中止のみで改善をみることもあるが、ステロイド剤の投与が必要となることが多い。

RAに見られる間質性肺炎の特徴

	RA 自体による (一次性)	抗リウマチ剤によるもの (二次性)			
		Gold	MTX	Bc	D-Pc
頻度	30-50%	<5%			
リスクファクター	①男性に多い ②高齢者 ③リウマチ因子力価が高い ④関節外症状あり ⑤喫煙	①高齢者 ②治療前からの間質性肺炎の存在 ③有効例 ④他のDMARDsの副作用歴			
臨床症状	乾性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱				
経過	慢性 (数年)	急性～亜急性 (数カ月)			
画像	下肺野背側横隔膜直上～粒状、網状 蜂窩肺	上中肺野 まだら状の 線状、網状影	両側下肺野 粒状、網状	上中肺野 まだら状 綿花状影	肺野中央 斑状
BALF	好中球↑↑リンパ球↑ CD4/CD8 < 1	リンパ球↑ CD4/CD8 < 1	リンパ球↑ CD4/CD8 >> 1	リンパ球↑ CD4/CD8 < 1	

<文献>

- 1) Anaya J-M, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 24: 242-254, 1995
- 2) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, Kaymakcian MV, Macaluso M, Cannon GW, Palmer WR, Sundry JS, St Clair EW, Alexander RW, Smith GJW, Axiotis CA. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 40: 1829-1837, 1997
- 3) Searles G, McKendry RJR. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. *J. Rheumatol.* 14: 1164-1171, 1987.
- 4) Evans RB, Etensohn DB, Fawaz-Estrup F, Lally EV, Kaplan SR. Gold lung: recent development in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin. Arthritis Rheum*. 16: 196-205, 1987.
- 5) 曾根三郎、馬庭幸二 膠原病肺の診断と治療 日本医事新報 3816: 1-6, 1997.