

# RA 肺障害の見方

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター膠原病内科

(2009年 第10回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

関節リウマチ(RA)に伴う肺障害は、間質性肺炎、胸膜病変、気道病変、肺感染症、薬剤性肺障害など多彩な病変がある(表1)。なかでもRAそのものに起因する間質性肺炎やRA治療中に合併する肺感染性、薬剤性肺障害は早期診断と活動性の評価、早期治療が予後を大きく左右する。

RAの診療において、肺障害は迅速な対応が必要な最も注意すべきポイントの1つである。

## 2. 間質性肺炎

間質性肺炎は肺胞隔壁の炎症、線維化病変を基本とする疾患の総称である。原因はRAをはじめとする膠原病、感染、薬剤、無機ならびに有機粉塵吸入などさまざまであるが、原因が特定できないものを特発性間質性肺炎と呼ぶ。特発性間質性肺炎は病理組織学的に分類され、国際的には2002年のAmerican Thoracic SocietyとEuropean Respiratory Societyの共同作業であるInternational Multidisciplinary Consensus Classificationによる分類が用いられる<sup>1)</sup>。

表1. 関節リウマチの肺病変

### 1) 肺実質病変

#### 間質性肺炎

- ① 通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP)
- ② 非特異的間質性肺炎 (non specific interstitial pneumonia: NSIP)
- ③ 器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia: COP)
- ④ びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD)
- ⑤ 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease: RB-ILD)

リウマトイド結節

アミロイドーシス

### 2) 胸膜病変

胸膜炎

胸水

気胸

### 3) 気道病変

気管支拡張症

閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans)

濾胞性細気管支炎 (follicular bronchiolitis)

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis)

### 4) 血管性病変

肺高血圧症

肺梗塞

### 5) その他

肺感染症

薬剤性肺障害

悪性腫瘍

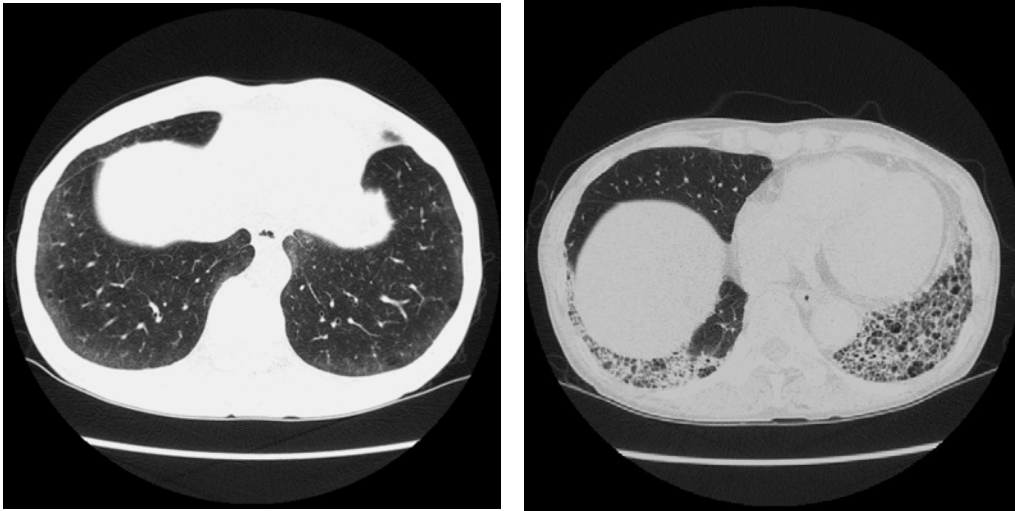


図1. 間質性肺炎(NSIP(左)とUIP(右))

#### (1) RAに合併する間質性肺炎

基本的な分類は特発性間質性肺炎に準じて、臨床病理学的疾患単位に分類される。RAに合併する間質性肺炎の頻度は、胸部X線で約5%、HRCTで30~50%に認められると報告されている<sup>2,3)</sup>。UIP、NSIP、COPの順に多く、DADは稀である。特発性間質性肺炎と異なり、濾胞様リンパ球集簇やリンパ濾胞形成が顕著であり、予後は特発性に比べ比較的良好とされている。

UIPは進行は遅いが、治療には反応しないことが多い。CT像は網状影、蜂巢肺、気管支拡張像、部分的すりガラス陰影等の病変が広範に分布し、容積減少を来す。特に胸膜直下の蜂巢病変が特徴である。NSIPは病変がびまん性に認められ、細胞型(cellular NSIP)と線維型(fibrotic NSIP)に分けられる<sup>4)</sup>。細胞型ではリンパ球を中心とする細胞の間質への浸潤、線維型では幼弱な線維化がびまん性に肺胞隔壁に認められる。CT像はすりガラス陰影、線状影、網状影がさまざまな割合で出現するが、蜂巢肺は呈せず、胸膜直下は病変が軽微である。細胞型では副腎皮質ステロイド剤が奏効する。しかし、個々の症例ではこれらは厳密に区別できるものではなく、病理診断ではNSIPとUIPが混在していた例が26%に見られたとの報告<sup>5)</sup>もあり、注意が必要である。

一般に高齢男性、喫煙者、リウマトイド因子高値、関節外症状合併患者に多い傾向が見られる。最近、RAにおける肺病変としてはCPFE(combined pulmonary fibrosis and emphysema)が注目されている。これは肺気腫を合併した間質性肺炎であり、喫煙者に多い。さらに薬剤性肺障害や感染症の危険因子となる。またRAでは気道合併症も多く、brochiectasis, bronchiolitis obliterans, follicular bronchiolitis, diffuse panbronchiolitis などがある。

#### (2) KL-6とSP-D

間質性肺炎の血清マーカーとして、KL-6とSP-Dが臨床的によく用いられる。KL-6はII型肺胞上皮細胞などに発現されるムチン様糖蛋白質であり、線維芽細胞の活性化や、走化性因子として作用する<sup>6)</sup>。膠原病に合併した間質性肺炎、肺線維症の診断と活動性の評価<sup>7)</sup>や、細菌性肺炎との鑑別に有用である。ただしニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス(CMV)肺炎などの感染

性間質性肺炎や、肺腺癌、乳癌、膀胱癌など悪性腫瘍でも上昇する。一方、SP-D は II 型肺胞上皮細胞、細気管支領域に存在するクララ細胞から分泌されるサーファクタント蛋白質に分類されるが、SP-D 自体は親水性蛋白であり、感染防御の働きや自然免疫調節作用などが注目されている<sup>8)</sup>。

表 2. KL-6 と SP-D の特徴

	KL-6	SP-D
産生細胞	II 型肺胞上皮細胞, クララ細胞	II 型肺胞上皮細胞, クララ細胞
線維化病変	再生 II 型肺胞上皮細胞と 線毛上皮細胞	再生 II 型肺胞上皮細胞
分子量	5000kDa 以上	約 500kDa
分子構造	MUC1 ムチン	コレクチンに属する糖蛋白質
存在様式	細胞膜構成蛋白質	分泌型蛋白質
生理的機能	線維芽細胞の活性化, 走化性因子	感染防御, 自然免疫調節作用

(文献 8 より改編)

KL-6 と SP-D の使い分けに関しては、SP-D は細菌性肺炎、喫煙者、心不全患者でも上昇することがあるので、特異性では KL-6 が優れている。さらに KL-6 は %VC、%DLco との相関が高く、呼吸機能との関連が認められる。SP-D はすりガラス陰影の程度と相関するが、蜂巣肺の程度や呼吸機能とは相関しない。しかし KL-6、SP-D が共に上昇している症例では %DLco がより低下している場合が多く、重症度の評価に有用と考えられる<sup>9)</sup>。間質性肺炎の急性増悪時には SP-D が先に上昇し、遅れて KL-6 が上昇することが多く、ステロイド療法奏効時には先に SP-D が低下するため、増悪および治療効果判定には SP-D が優れている。外来経過観察時には KL-6、入院治療時には SP-D が有用と思われる。

### 3. 肺感染症

メトトレキサート(MTX)等の強力なDMARDsや生物学的製剤の登場により、RAの予後は格段に改善してきたが、負の側面としての感染症も大きな問題となってきている。肺感染症に関しては、肺炎、肺結核、ニューモシスチス肺炎、CMV肺炎などに注意を払う必要がある。

#### (1) 肺結核

生物学的製剤使用時には肺外結核、播種性結核の報告が多い。生物学的製剤による発症リスクの差はなくなりつつあるが、エタネルセプト使用時の結核発症は平均 11.5 ヶ月と、インフリキシマブに比べやや遅れる傾向が指摘されている。わが国でも、生物学的製剤投与前の潜在性結核に対するリスク評価に関するガイドラインが提唱されている<sup>10)</sup>。十分な病歴聴取、理学所見、胸部 X 線や CT 検査、ツ反などによりリスク評価を行う。生物学的製剤導入患者のツ反陽性率は 60%、強陽性は 20%であり<sup>11)</sup>、危険性の高い症例には INH の予防投与を行う。しかしながら、INH 予防投与による耐性菌の出現も危惧されている。

#### (2) ニューモシスチス肺炎

以前に pneumocystis carinii と呼ばれていたが、ヒトに感染するのは pneumocystis jirovecii (発音

yeerow-vetsee)であることが解明された。真菌に属し、ヒトでは幼少期に不顕性感染する。MTX や生物学的製剤使用時などの免疫抑制状態では、新たな経気道感染を起こすと考えられていたが、潜在感染の再活性化の可能性も指摘されている<sup>12)</sup>。発症例では血清アルブミン値、IgG 値、リンパ球数の低下が多い。発熱、咳、呼吸困難があり、低酸素血症、CT 検査にてびまん性やモザイク状すりガラス陰影などの間質性肺炎の像が認められた場合、血中  $\beta$ -D-グルカンの測定、喀痰、あるいは気管支肺胞洗浄液(BAL)でニューモシスチスの菌体検出(Grocott 染色、免疫組織化学染色)や PCR 法による DNA の検索を行う<sup>13)</sup>。喀痰が出ないことも多く、その場合は 3%食塩水をネブライザーで吸入後に喀痰を採取する誘発喀痰により、検査を行う。

$\beta$ -D-グルカンはニューモシスチス肺炎を疑う際の重要なマーカーとなる。 $\beta$ -D-グルカンは真菌の細胞壁骨格の主要構成成分であり、酵母の出芽、または糸状菌菌糸の先端発育の際、内因性グルカナーゼの作用により細胞外へ遊離される。クリプトコッカス、接合菌症を除く多くの真菌血症で陽性となり、感度が高く(カンジダ症 90%、アスペルギルス症 60~80%)、感染早期から検出され、病態と良好に反応する。本邦では、カプトガニ凝固系を利用した測定方法に基づくファンギテック G テスト MK、 $\beta$ -グルカンテストワコー、 $\beta$ -グルカンテストマルハなどが用いられる。ニューモシスチス肺炎の cut off 値として 31.1pg/ml が提唱され、感度は 86.1%と報告されている<sup>14)</sup>。

Tokuda らは、MTX 肺炎(10 例)、AIDS 合併ニューモシスチス肺炎(11 例)、RA 合併ニューモシスチス肺炎(14 例)の CT 所見を比較検討し、MTX 肺炎は小葉間隔壁で健常肺と境界される碁盤の目、あるいは市松模様用のすりガラス陰影(70%)、AIDS 合併ニューモシスチス肺炎は小葉間隔壁で境界されない均一ないし不均一なすりガラス陰影を示すことが多く(91%)、RA 合併ニューモシスチス肺炎はそのいずれか(43%、36%)、あるいはすりガラス陰影とコンソリデーションの混在(21%)を示したと報告している<sup>15)</sup>。

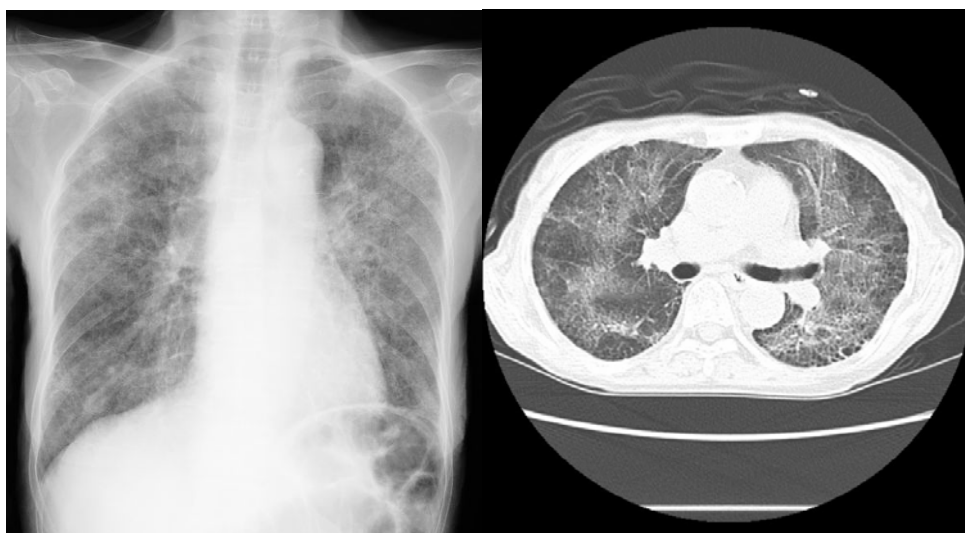


図 2. RA に合併したニューモシスチス肺炎の胸部 X 線と CT 所見

### (3) サイトメガロウイルス(CMV)肺炎

CMV は人に初感染した場合、大部分は不顕性感染で終わり、その後、生涯に渡る潜伏感染状態となる。成人の約 8 割は抗 CMV 抗体が陽性である。成人になっての初感染は、伝染性単核症様症候群を引き起こすことが知られている。免疫不全状態では再活性化して肺炎、網膜炎、脳炎、肝炎、消化性潰瘍、骨髄抑制など多彩な症状を呈する。診断は CMV 抗原血症で判断されることが多い。通常の RA 患者に CMV 感染症を起こすことは比較的稀であるが、重症感染症や間質性肺炎の合併例、ステロイド大量療法、生物学的製剤を使用した場合などに経験される。

## 4. 薬剤性肺障害

肺障害を来す DMARDs として金製剤、ブシラミン、MTX、レフルノミドなどがあげられる。薬剤性肺障害の発症機序は、肺組織を直接障害する細胞障害性と、アレルギーや免疫反応による非細胞障害性(アレルギー性)に分けられるが、実際には背景因子も複雑に絡まり、単純ではない場合が多い。

### (1) 金製剤

Gold lung として知られているが、頻度は約 0.1%と稀である。細胞性間質性肺炎、器質化肺炎、閉塞性細気管支炎などが認められる。病変は RA に合併する間質性肺炎と違い、上中肺野肺門側から斑状、索状、綿花状に分布することが多い。典型例は累積投与量が 500mg を超えたあたりから発症する。予後は一般に良好である。金製剤の使用は年々減少しており、それに伴い肺障害もあまり経験しなくなった。

### (2) ブシラミン

間質性肺炎の合併が比較的多いが、低用量からスタートすると肺障害が起こりにくいといわれている。当初 300mg/日を処方されることもあったが、50mg 錠の発売もあり、最近では 200mg/日を超えて投与されることが少なくなった。それに伴い副作用も減少してきている。開始後 3ヶ月以内の発症が多い。しかし 1年以上経過しての発症も見られる。聴診所見に乏しい。胸部 X 線では肺野中央に広がるまだらな浸潤影で、肺野末梢は保たれる。RA に対する有効例に多く、一般には軽症例である。

### (3) メトトレキサート(MTX)

アレルギー性の機序が想定され、開始後 6ヶ月以内の発症が多く、1年で約 70%、2年で約 80%に起きるが、5~7年経っても起きた症例がある。頻度は 1~2%である。ほとんどの症例は既存の肺病変がなく、発症を予測する現実的な方法はないといわれている。急性あるいは亜急性に発症する乾性咳嗽、発熱、呼吸困難が認められる。身体所見では両下肺野の捻髪音(fine crackle)を聴取し、X 線はびまん性間質性陰影や肺胞性浸潤影を呈するが、当初は限局性陰影より始まることもある。捻髪音は時に聴き取れないこともあり、また軽い例では胸部単純 X 線で所見が明らかでない場合もある。動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)、動脈血ガス所見が参考になる。検査所見では CRP の上昇、LDH の上昇、免疫グロブリンの低下、末梢血リンパ球数の減少などが認められる。

診断に関しては Kremer らの基準<sup>16)</sup>が参考とされる。注意すべき点として、MTX の DLST は健常人や MTX 未投与の患者でも 1/3 程度で stimulation index が 2 以上(陽性)となる。細胞内 salvage

経路を介した thymidine の取り込み亢進による偽陽性が生じることが多い。また、副腎皮質ステロイド剤投与中はリンパ球数低下、リンパ球のサイトカイン産生低下のため、結果が正確ではない。軽症の場合は薬剤中止のみで軽快する。重症化するとステロイド大量療法が必要となる。既に間質性病変がある RA では、NSIP では避けた方が良く、UIP でも肺機能が低下している場合には重篤化しやすいので使用しない方が良い。

表 3. MTX 肺障害の改訂診断基準

---

■ Major criteria (大基準)
1. 病理組織学的には過敏性肺炎の所見を呈し、病原体が検出されない
2. X線写真で肺間質性浸潤影あるいは肺泡性浸潤影
3. 血液培養(有熱時)と初回の喀痰培養で病原体陰性
■ Minor criteria (小基準)
1. 息切れ<8週間
2. 乾性咳嗽
3. 初回検査で O <sub>2</sub> 飽和度≤90%(room air)
4. DLCO≤年齢換算予測値の 70%
5. 白血球数≤15,000/ $\mu$ l

---

Definite: 大基準 1 or 大基準 2+3, plus 小基準 3 項目以上  
Probable: 大基準 2+3 plus 小基準 2 項目以上

---

(文献 16 より)

#### (4) レフルノミド

2008年11月30日までの6731症例の中で、89例(1.3%)の間質性肺炎の報告があり、29例が死亡している<sup>17)</sup>。これらの中にはニューモシスチス肺炎などの日和見感染による間質性肺炎も含まれており、実際の頻度は0.5%と報告されている。しかし、既存の間質性肺炎や肺線維症が存在する場合は発症率が約10倍高く、また死亡率も高いのが特徴であり、本邦では使用例は増えていない。既存の肺障害、低体重、喫煙歴、男性、60歳以上、肝障害、腎障害のある例は投与を避け、loading doseも勧められない<sup>18)</sup>。肺の線維化と薬剤性肺障害を起こす共通の遺伝的要因が推察されている。

#### 5. おわりに

RAにおける肺障害は、日常診療で最もよく遭遇する合併症の1つである。関連肺疾患、薬剤性肺障害、肺感染症などの鑑別診断が重要となり、重症の場合は速やかに専門医にコンサルトすることが必須である。日頃の呼吸器症状に関する問診や聴診、SpO<sub>2</sub>、胸部X線は肺病変を見つける第一歩と考えられる。

#### 参考文献

- 1) American Thoracic Society/ European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.

- 2) Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:528-35.
- 3) Kim EA, Lee KS, Johkoh T, et al. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. RadioGraphics 2002;22:151-165.
- 4) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-664.
- 5) 田中良一. 呼吸器科医のための膠原病の診断—肺合併症を中心に. Annual Review 呼吸器, 工藤翔二・他編, 中外医学社, 2005;163-172.
- 6) 大成洋二郎, 服部 登, 河野 修興. 新しい検査の意義と使い方, KL-6 と SP-D. 日内会誌 2007;96:2144-2150.
- 7) Nakajima H, Harigai M, Hara M, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. J Rheumatol 2000;27:1164-1170.
- 8) 高橋弘毅, 白鳥正典. びまん性肺疾患と血清マーカー. 日内会誌 2006;95:986-992.
- 9) 末松栄一, 宮村知也, 嶋田裕稔, 他. 膠原病に合併した間質性肺炎における血清マーカーKL-6 および SP-D の臨床的検討. リウマチ 2003;43:11-18.
- 10) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K, et al. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. Mod Rheumatol 2006;16:63-67.
- 11) 丘野光洋, 村上修司, 石ヶ坪良明. TNF 阻害薬の臨床-我が国における臨床成績を中心に-主な副作用とその対策 感染症 結核. 日本臨床 2007;65:1308-1313.
- 12) Mori S, Cho I, Ichiyasu H, et al. A symptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in elderly patients with rheumatoid arthritis in Japan: a possible association between colonization and development of Pneumocystis jiroveci pneumonia during low-dose MTX therapy. Mod Rheumatol 2008;18:240-246.
- 13) Saito K, Nakayamada S, Nakano K, et al. Detection of Pneumocystis carinii by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: re-evaluation of clinical features of P. carinii pneumonia in rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford) 2004;43:479-485.
- 14) Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. Chest 2007;131:1173-1180.
- 15) Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. Clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. Intern Med 2008;47:915-923.
- 16) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt M, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. Arthritis Rheum 1997;40:1829-1837.
- 17) サノフィ・アベンティス株式会社ホームページ; <http://safety.sanofi-aventis.co.jp/arava>
- 18) Inokuma S, Sato T, Sagawa A, et al. Proposal for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2008;18:442-446.