

# RA診療における肺合併症のリスク管理と治療

慶應義塾大学 リウマチ内科

桑名 正隆

(2014年 第15回博多リウマチセミナー)

近年、関節リウマチ(RA)の診療体系は大きく変貌を遂げた。関節破壊とそれによる身体機能障害防止を目標に、できるだけ早期から薬物療法を開始し、疾患活動性を厳格にコントロールする治療理念が普及している。このような積極的治療の原動力はアンカードラッグとしてのメトトレキサート(MTX)の定着とTNF、IL-6など病態に関わる分子標的に対する生物学的製剤の導入である。さらに細胞内シグナルJAKを直接阻害する低分子化合物も治療選択肢に加わった。実際に、これら治療薬の使用により多くの例で炎症を沈静化し、関節破壊を防止することで生活の質を保つことが可能である。ただし、特定のサイトカインや細胞内シグナルを抑制することで免疫応答を修飾し、それに伴う感染症や免疫疾患の誘発などのリスクが挙がる可能性が指摘されている。しかし、RA患者に占める高齢者の割合の増加、呼吸器合併症、ステロイドの使用など様々な交絡因子があるため、コホート調査や市販後調査では起こった事象における原疾患(RA)、合併症、薬物療法の貢献度を区別することはできない。また、RAに伴う免疫異常から外来抗原に対する過敏性が増しており、ニューモシスティスなど外来微生物、MTXやレフルノミドなど薬剤に対して過敏応答を惹起する。RA、合併するシェーグレン症候群、MTXなど薬剤によりリンパ増殖性疾患の発症リスクも上がる。さらに、生物学的製剤で効果が期待できない間質性肺疾患(ILD)、胸膜炎、血管炎、肺高血圧症など関節外病変が診療の現場で目立つようになった点も否めない。これら事象はあらゆる臓器・組織で起こりえるが、不思議なことに呼吸器が主要な標的臓器となる。RA診療ではこれら多彩な呼吸器障害が起こりえることを念頭に置き、リスク層別化によるモニタリング・予防措置を実践し、発症時には速やかな対処をすることが必要不可欠である。

## 1. 呼吸器感染症

肺炎はわが国での死亡原因の3位を占め、特に高齢者でその頻度は増す。RA患者で60歳以上の割合が多いことから細菌性肺炎が死因として重要なことは当然である。わが国で実施された6施設でのコホート調査では生物学的製剤投与下での感染性肺炎による死亡の標準化死亡比は4.2と報告されている<sup>1)</sup>。ただし、リスク増加の要因として前述の通り呼吸器合併症、ステロイド使用など多彩な交絡因子が存在する。特にILDと細気管支炎を中心とした気道病変がリスク因子となる。

### 1) 細菌性肺炎

RAにおける生物学的製剤の市販後調査で最も頻度の高い感染症は細菌性肺炎である。肺炎球菌が起病菌として多く、一般人口における分布に近い。65歳以上の高齢者には5年毎の肺炎球菌ワクチンの接種が必須だが、基礎に呼吸器疾患を有する場合は若年者でも接種が推奨される。TNF

阻害薬投与下では細胞内寄生体に対する防御機能が低下することから、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアによる異型肺炎にも注意が必要である。フランスのレジストリではTNF阻害薬投与下でレジオネラ肺炎のリスクが高いことが報告されている(一般人口との標準化罹患比13.1)<sup>2)</sup>。

## 2) 結核

RA患者で見られる結核の大半は潜在性結核感染(LTBI)からの再活性化である。当初懸念された通りTNF阻害薬の投与により活動性結核の発症がみられたが、LTBIのスクリーニングと抗結核薬の予防内服を徹底することで発症は抑えられている。しかし、予防内服非実施例からの発症が少数ながらみられており、LTBIスクリーニングの徹底が重要である。TNF阻害療法下での結核は肺外結核が多いことも念頭に置く必要がある。TNF阻害薬の中でも抗体製剤が受容体製剤よりリスクが高い。また、TNF阻害薬以外の生物学的製剤(トシリズマブ、アバタセプト)の発症リスクは高くない。LTBIスクリーニングにおけるインターフェロン 遊離試験(IGRA) QFT-3GとT-SPOTの有用性が示されているが、RA患者では免疫機能異常が基礎にあることから従来通り問診、CTを含めた画像検査、ツベルクリン反応を組み合わせることが望ましい。

## 3) 非結核性抗酸菌症

わが国では非結核性抗酸菌(NTM)罹患者が多く、特に高齢RA患者でしばしば経験される。正確な有病率は不明だが、北米のデータベースではRA患者10万人あたりの年間発症数は56-105人と報告されている<sup>3)</sup>。わが国ではこの数よりはるかに多いと推定される。起因菌としては*M. avium* complex(MAC)が最も多く、自覚症状に乏しく画像検査で小葉中心性の結節影・気管支拡張所見で見つかるケースが多い。喀痰検査のみで抗酸菌を証明できない場合が多く、診断に気管支鏡検査を要する。MACに対するIgA抗体検査は特異度が高いものの感度は40-50%程度と低い。わが国でNTM症と診断された98例の後向き研究では、診断後5年、10年後の死亡率はそれぞれ33.9%、52.6%と高くきわめて予後不良である<sup>4)</sup>。NTM症の死因として直接死以外に細菌性肺炎、ILD増悪などが多く、予後不良因子としてCT上の線維空洞型や多発結節・浸潤型、既存肺疾患、CRP 1 mg/dL以上が挙げられている。NTM症患者に対する生物学的製剤の使用については一定のコンセンサスはないが、抗NTM療法下での生物学的製剤治療は比較的安全との報告が増えている<sup>5)</sup>。

## 2. 過敏性肺炎

RAでは外来抗原に対する免疫調節機構のアンバランスが存在し、ステロイドや生物学的製剤による治療により免疫機能が低下する一方で、特定の抗原に対して過剰な免疫応答を呈することがある。その代表が外来抗原に対する過敏性肺炎である。

### 1) ニューモシスティス肺炎(PCP)

PCPは真菌である*Pneumocystis jirovecii*により誘発される肺障害である。不顕性感染した病原体が宿主の免疫不全状態により再活性化して発症するが、RA患者ではHIV感染者にみられる慢性

経過で呼吸不全が進行する病型と大きく異なる。肺内でわずかに増殖した少量の菌体に対する過敏性肺炎の要素が大きく、亜急性～急性の肺障害をきたす。高分解能CT（HRCT）では境界が明瞭で汎小葉性に分布するすりガラス影が多く、MTX肺炎との鑑別は困難である<sup>6)</sup>。リスク因子として高齢（65歳以上）、呼吸器病変合併、ステロイド（プレドニゾン換算6mg以上）が示されている<sup>7)</sup>。生物学的製剤投与下では大半が開始半年以内に発症する。診断のゴールドスタンダードは誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液による菌体の検出だが、菌量の少ないRAでは菌体が検出されないことが多い。その場合、臨床経過とPCRによるニューモシスティスDNA検出、血清Dグルカン測定を組み合わせで診断する。しかし、RA患者の10%程度がPCR陽性の保菌者である<sup>8)</sup>。治療は治療用量のST合剤と大量ステロイドが用いられる。早期に治療開始すれば予後良好だが、発見が遅れると致死的な経過を取る場合もある。高リスク例ではST合剤を予防投与するが、*Pneumocystis jirovecii*が医療従事者を通じて院内で広がる可能性も指摘されている。

## 2) 薬剤性肺炎

抗リウマチ薬全てが薬剤性肺炎を誘導する可能性がある。臨床的に特に問題となるのはMTX肺炎である。投与量に関係なく、投与開始から1年以内に多い。MTX再投与により25%程度で再燃することが報告されており<sup>9)</sup>、アレルギー機序が想定されている。HRCT所見のみでPCPとの鑑別は困難である。そのため2000年以前にMTX肺炎とされていた症例の中にPCPが多数混入していた可能性が高く、MTX肺炎の頻度は既存の報告より少ないと考えられる。

## 3. 間質性肺疾患（ILD）

胸部単純X線でのILDの頻度は10%程度だが、HRCTを用いると20～30%程度で検出される。ILDリスク因子として男性、喫煙、関節外症状、リウマトイド因子高値などが報告されている。ILDはRA死因の10-20%を占める<sup>10)</sup>。また、ILDの存在は感染症や薬剤性肺障害のリスクとなり、関節および生命予後を悪化させる要因になる。経過、治療反応性、予後が多様で、無治療でも進行しないものから、急速に進行して死に至るものまで多彩である。そのため、診療では病型分類が重要で、特発性間質性肺炎（IP）の病理組織分類を参考に生検による病理組織分類が予後予測に有用である。通常型IP（UIP）はそれ以外の病型に比べて予後が悪い<sup>11)</sup>。開胸肺生検をルチーンに実施できる施設は限られるので、HRCTによるパターン分類が広く用いられている。RA-ILDの多くはUIP、非特異性IP（NSIP）、器質化肺炎（OP）、びまん性肺胞障害（DAD）のいずれかに分類される。UIPはHRCTでは蜂巢肺形成をともなう線維化病変が胸膜下優位にみられ、慢性/活動性病変が共存することが特徴である。特発性肺線維症に比べて進行が緩徐で、予後も良好なことから、通常は無治療で経過観察する。しかし、経過中に広範なすりガラス影、浸潤影出現で特徴づけられる急性増悪をきたす場合がある。病理学的にはDADへの移行が多く、その場合は治療反応性不良で予後も悪い。NSIPでは病変の時相が比較的均一で、HRCTでは下肺野優位の網状影・すりガラス陰影を呈する。亜急性から慢性の経過をとる。進行例ではステロイドを投与するが、治療反応性は比較的良好である。OPでは亜急性の経過で浸潤影が多発し、経過中に移動す

ることが多い。RA活動性に一致して出現する場合もあるが、寛解期にも起こり得る。ステロイドが有効で予後良好である。DADでは急速進行性の呼吸不全を呈し、HRCT上広範なすりガラス陰影、浸潤影と牽引性気管支拡張など構造改変を認める。病変のない肺に出現することはまれで、ほとんどがUIPの急性増悪で、治療反応性は不良で予後も悪い。感染、過敏性肺炎など肺での免疫応答、活動性コントロール不良のRAや生物学的製剤による免疫修飾がDADの誘因となる場合がある。DADのリスク因子として高齢、HRCT上のUIPパターン、MTXの使用が報告されている<sup>12)</sup>。

#### 4. 閉塞性肺疾患

##### 1) 細気管支炎

RAでは細気管支病変を高率に併発し、その頻度は感度の高い25～75%努力呼気量 (FEF<sub>25-75</sub>) を用いると12～65%と報告されている<sup>13)</sup>。濾胞性細気管支炎の頻度が高いが、閉塞性細気管支炎やびまん性汎細気管支炎様病変を伴うこともある。濾胞性細気管支炎は画像上NTM症との鑑別が難しい場合が多い。喫煙歴とRAの長い罹病期間がリスク因子である。無症状のことも多く治療を要しないが、重篤な感染症のリスクとなる。

##### 2) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

RAでは喫煙歴を有する例が多くCOPDの併発がしばしばみられる。北米のコホート調査では、RAにおけるCOPDの頻度は9.6%でRAのない対照群の6.2%より有意に高い (オッズ比1.54)<sup>14)</sup>。男性、喫煙歴、活動性の高いRAがリスク因子として報告されている。COPD併発RAは非併発例に比べて生命予後が悪く、重篤な感染症のリスクを上げることが大きな要因である。RAでは最近注目されている上肺野に気腫性病変、下肺野優位に線維化を併存する気腫合併肺線維症 (CPFE) が時にみられる<sup>15)</sup>。低酸素血症が顕著で肺高血圧症、肺癌の合併頻度が高い。肺機能検査で正常となることが多いので注意が必要である。

#### 5. 悪性腫瘍

##### 1) リンパ増殖性疾患 (LPD)

RAそのものがリンパ腫のリスクになるかについては議論があるが、MTXやTNF阻害薬の使用、シェーグレン症候群の合併など多因子がLPD発症リスクを上げる。MTXの用量増加が承認され、長期使用例が増えている現状ではLPDが増える可能性が高い。EBV関連LPDの一部はMTX中止により消退するが、化学療法を必要とするケースも少なくない。節外性が多いが縦隔、肺野に出現することもあり、見逃さないことが大切である。

##### 2) 肺癌

RA患者では喫煙歴を有する者が多く、ILDも肺癌の発生源となる。基礎に肺病変を有すると画像検査で検出が難しい場合もある。

## 6. 生物学的製剤投与下で惹起される免疫疾患

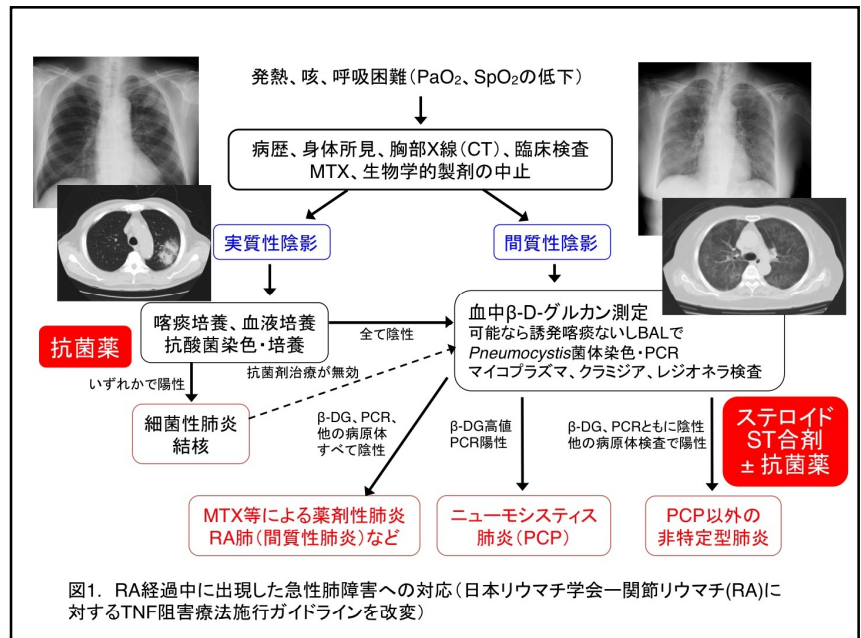
生物学的製剤投与はTNFやIL-6の阻害による免疫機能の抑制だけでなく、免疫全体のバランスを変化させることで免疫応答の質を変えることが知られている<sup>16)</sup>。TNF阻害療法中に抗二本鎖DNA抗体陽転化を伴うループス様症状、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、多発性硬化症様の脱髄病変など自己免疫応答の誘導が知られている。また、サルコイドーシスも時にみられ、肺門リンパ節腫脹を見逃さないよう注意する。さらに、このような免疫応答変化がILDや薬剤に対する感受性を修飾する可能性も否定できない。IL-6阻害薬投与下では発熱、疼痛、呼吸苦など自覚症状のマスクングが生じ得るので、患者、医療従事者を含めた教育が重要である。

## 7. その他

胸膜炎はRA患者の20～30%で見られる頻度の高い関節外症状である。急性胸膜炎として出現することが多いが、無症状で慢性に経過する場合もある。肺高血圧症はILDに伴うことがほとんどで、肺動脈性肺高血圧症はまれである。低酸素血症を伴うILD症例ではBNP、経胸壁心エコーによる定期的なフォローが必要である。

## 8. 急性肺障害の対処

RAでは経過中に低酸素血症を伴う急性肺障害が出現することがあり緊急の対策が必要である。その際には、生物学的製剤投与中に生じた急性肺障害に対するフローチャートが有用である(図1)<sup>17)</sup>。時に急速進行性で致死的な経過をとることから、迅速に病態を鑑別し、治療を開始することが求められる。特に低酸素血症が進行する場合は、間質性陰影が存在すればPCP、異型肺炎、MTXなど薬剤性肺炎、ILD急性増悪(DAD)を想定し、パルス療法を含めたステロイド大量療法、ST合剤によるPCP治療、広域抗菌薬投与を同時に開始する。当然ながら、喀痰、血液など必要な検体は事前に採取し、治療反応性と検査結果をもとに後に選択的な治療に移行する。



## おわりに

RA患者では多彩な呼吸器疾患が出現する。そのため、自覚症状の有無にかかわらず胸部X線、酸素飽和度などによる定期的なフォローが必要である。急性肺障害では緊急の対策が必要である。ステロイド、MTX、生物学的製剤など治療薬も肺合併症の発症や予後に影響を及ぼすことから、リスク-ベネフィットを考慮した適正な使用が望まれる。急性肺障害の発症は不可避なことから、適切な使用前スクリーニング、予防投与・ワクチン接種を含めた予防措置、定期的なモニタリングが必要不可欠である。

## 文献

- 1) Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 945-952.
- 2) Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, et al. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013; 144: 990-998.
- 3) Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37-42.
- 4) Yamakawa H, Takayanagi N, Miyahara Y, et al. Prognostic factors and radiographic outcomes of nontuberculous mycobacterial lung disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013; 40: 1307-1315.
- 5) Yamakawa H, Takayanagi N, Ishiguro T, et al. Clinical investigation of nontuberculous mycobacterial lung disease in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy. *J Rheumatol* 2013; 40: 1994-2000.
- 6) 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.
- 7) Komano Y, Harigai M, Koike R, et al: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 305-312.
- 8) Mori S, Cho I, Sugimoto M. A followup study of asymptomatic carriers of *Pneumocystis jirovecii* during immunosuppressive therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1600-1605.
- 9) Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al: Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-381.
- 10) Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, 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: 360-367.
- 11) Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med* 2012; 106: 1164-1169.

- 12) Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open* 2013; 3: e003132.
- 13) Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 164-173.
- 14) Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 1243-1250.
- 15) Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 295-304.
- 16) Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, et al: Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med* 2009; 103: 661-669.
- 17) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ（RA）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](http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TNF_100930.html)