

RA 肺の最新情報

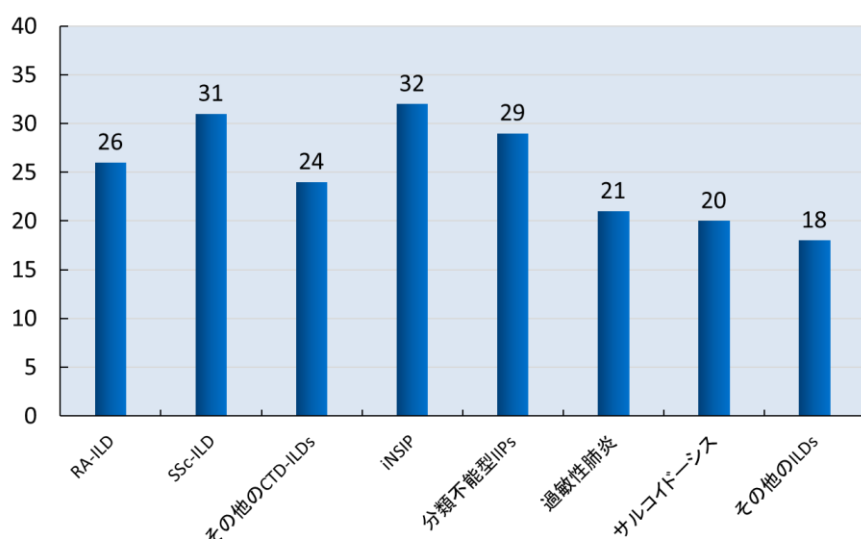
新古賀病院 膠原病リウマチ科

末松 栄一

(2023年 第22回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) に合併する肺疾患は気道病変 (気管支拡張症, 細気管支炎など), 間質性肺疾患 (interstitial lung disease ; ILD), 胸膜病変, 血管病変 (肺高血圧症) など多岐に渡る. 中でも RA-ILD は抗リウマチ薬の選択や RA の予後自体に大きな影響を及ぼすため, RA-ILD に対する評価は重要である. RA-ILD の分類は基本的には特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs) に準じる. ILD に関する最近の話題として進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (progressive fibrosing ILD ; PF-ILD) が注目されている. PF-ILD は正確には病名ではなくフェノタイプを表し, いくつかの疾患が含まれる. 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosing ; IPF) は PF-ILD の代表的疾患である. 中央生存期間は 3~4 年と短く, 悪性腫瘍に匹敵する程に予後不良である. RA-ILD の中で PF-ILD を呈する割合は 26~40%と報告され¹⁾²⁾, IPF と同様に予後不良と考えられている. しかしながら,



これまでは有効性のある治療薬もそれ程無く, 積極的に治療されることは少なかったのが実情である. RA-ILD に関する新規治療薬も含め, 最近の流れを紹介する.

SSc ; 全身性強皮症

CTD ; connective tissue disease

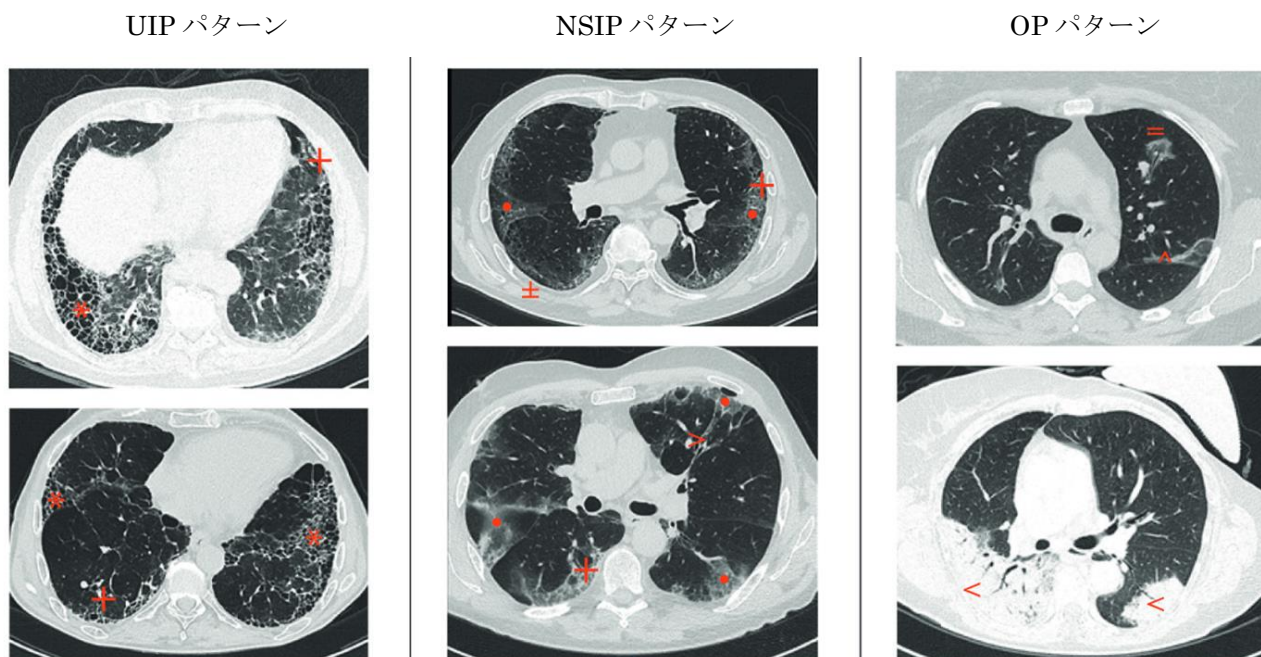
図 1. 各疾患における進行性の線維化を呈する患者の割合 (%) (文献 1 より)

2. RA-ILD の分類と経過

RA-ILD の頻度はモダリティ, 検出方法の感度により違う. 一般的な胸部レ線では約 5%, 高分解能 CT (high-resolution CT ; HRCT) 検査では 10~30%, 気管支鏡 BAL 所見では約 50%とされている. 実臨床では胸部レ線は罹患関節と共に撮影する機会が多いと思われるが, ILD に対しては HRCT 検査が最も有用であり, できれば早期に施行することが望ましい. RA-ILD の分類は特発性間質性肺炎 (IIPs) の病理組織パターンに準じて UIP (usual interstitial pneumonia ; 通常型間質性肺炎), NSIP (nonspecific interstitial pneumonia ; 非特異性間質性肺炎), RB-ILD (respiratory bronchiolitis-ILD ; 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患), DIP (desquamative interstitial pneumonia ; 剥離性間質性肺炎), OP (organizing pneumonia ; 器質化肺炎), DAD (diffuse alveolar damage ; びまん性肺胞障害) などに分けられる. 時間経過よりは UIP, NSIP は慢性型, OP, DAD は急性/亜急性型に分類される³⁾. RA-ILD では経気管支鏡肺生検, 外科的肺生検が行われること

は少なく、HRCT 画像より診断されることが多い。

図 2. ILD の画像所見 (文献 4 より改変)



(+) 牽引性気管支拡張, (*) 蜂窩肺, (·) すりガラス陰影, (<) air bronchogram を伴う consolidation, (=) reversed halo sign

表 1. RA-ILD の分類 (文献 6 より改変)

下肺野の 主な分布	異常陰影 (すりガラス陰影又は網状影)	胸膜下所見あり			胸膜下 所見なし
		蜂巢肺 有	胸膜下網状影		
			*TB を伴う	*TB を伴わない	
すりガラス陰影<網状影 末梢性分布	Definite UIP (確定)	Probable UIP (ほぼ確定)	Indeterminate for UIP (UIP 早期)	—	
すりガラス陰影>網状影 および/又は 中心性又はびまん性分布	Indeterminate for UIP NSIP/UIP (蜂巢肺有)	Indeterminate for UIP NSIP/UIP (蜂巢肺無し)	NSIP		
		NSIP/UIP			

*TB; traction bronchiectasis or traction bronchiolectasis

RA-ILD では UIP, NSIP の混在も多く, IPF 分類⁵⁾に準じた分類が提唱されている⁶⁾. Definite UIP は①胸膜直下, 肺底部優位の分布, ②蜂巢肺 (牽引性気管支拡張を伴う/伴わない場合も) の 2 つを満たすもの, probable UIP は①を満たし, ②の蜂巢肺はないが, 牽引性気管支拡張を伴うもの, indeterminate for UIP は UIP が考えやすいが未確定, NSIP/UIP は混在型と分類される。

頻度は UIP が比較的多く, 続いて NSIP, OP が経験されるが DAD は稀である. UIP は IPF と同様予後不良であり, 生存期間中央値は約 3 年, 5 年生存率 30~40%と報告されている⁷⁾. また UIP は Non-UIP に比べ, 悪性腫瘍の頻度が高く, 急性増悪の危険も高い⁸⁾. OP は治療反応性ならびに予後は良いが, DAD は共に不良である. DAD には慢性型 IP の急性増悪, 感染続発, 薬剤誘発などが含まれる. 臨床的に問題となるのは PF-ILD であり, 進行性の肺の線維化, 呼吸機能の低下, 呼吸症状の悪化

がみられる。進行性の定義としては24ヵ月の評価期間において① %FVC (Forced vital capacity) の10%以上の低下 (相対変化量), ② marginal decline (%FVC 相対変化量 5%以上 10%未満) の際には自覚症状, 又は画像上の線維化変化, 又は%DLco の低下 (%DLco の相対変化量 15%以上), ③ 呼吸機能に関わらず画像所見かつ自覚症状の両者が悪化, 以上のいずれかを満たすことが提唱されている⁹⁾。RA-ILD の予後不良因子として男性, 高齢, 拡散能 (DLco) 低下, 広汎な線維化, HRCT で UIP パターン, 急性増悪などがあげられる。

3. RA-ILD の成因

RA-ILD の発症メカニズムは, RA の遺伝的素因を有するヒトに微粒子や感染などにより気道や肺胞上皮細胞の損傷がおこると免疫細胞が活性化されることから始まる。抗原刺激により肺組織に誘導性気管支関連リンパ組織 (inducible bronchus-associated lymphoid tissue ; iBALT) が形成される¹⁰⁾。本来 iBALT は感染症などに対する防御免疫として働くが, RA などの自己免疫疾患では炎症の増強やリウマトイド因子 (RF), 抗 CCP 抗体 (ACPA) の産生に関わってくる。ACPA の抗体価が高い患者ではILD を発症しやすく¹¹⁾, ACPA は肺で産生されるのみならず, ILD の原因や増悪因子である可能性が示唆されている。また iBALT 近傍には筋線維芽細胞の増加が観察され, iBALT が ILD の病態形成に深く関与していることが考えられている。線維化の機序は, 障害組織又は障害部位にリクルートされた T 細胞やマクロファージなどの免疫細胞が活性化され TGF β (transforming growth factor β), PDGF

(platelet-derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor) が産生される。これらは線維芽細胞に作用し線維化の中心的役割を果たしている筋線維芽細胞への形質転換を促す。筋線維芽細胞は細胞外マトリックス (extracellular matrix ; ECM) を分泌する。分泌が亢進し ECM の過剰沈着が起きると肺組織のリモデリングを生じ組織硬化に至る。この環境がさらに組織損傷と筋線維芽細胞活性化の自己増殖ループを形成し, 肺線維化を促進させていく経路が想定されている¹²⁾¹³⁾。

最近 RA-UIP と IPF/UIP の差異が議論されている。RA-UIP では IPF に比べ, 線維芽細胞巣が少なく, 胚中心を持つリンパ濾胞の形成や間質への炎症細胞浸潤が目立ち, 細気管支炎を伴うことが指摘されている。炎症を伴わない IPF/UIP では小葉辺縁の肺胞の虚脱から始まるのに対し, RA-UIP では気管支拡張症の炎症が持続し, 末梢気道の肺胞構造が破壊され, 徐々に蜂巣肺を形成する機序が提唱されている¹⁴⁾。RA では気管支拡張症, 細気管支炎の合併が高く, 感染の focus となっていることが多く, RA-UIP と診断された中に, 末梢気道の炎症性破壊に基づく拡張であることがかなり含まれることが推察されている。このような場合, 早期の感染対策が RA-UIP への進展予防に重要である。

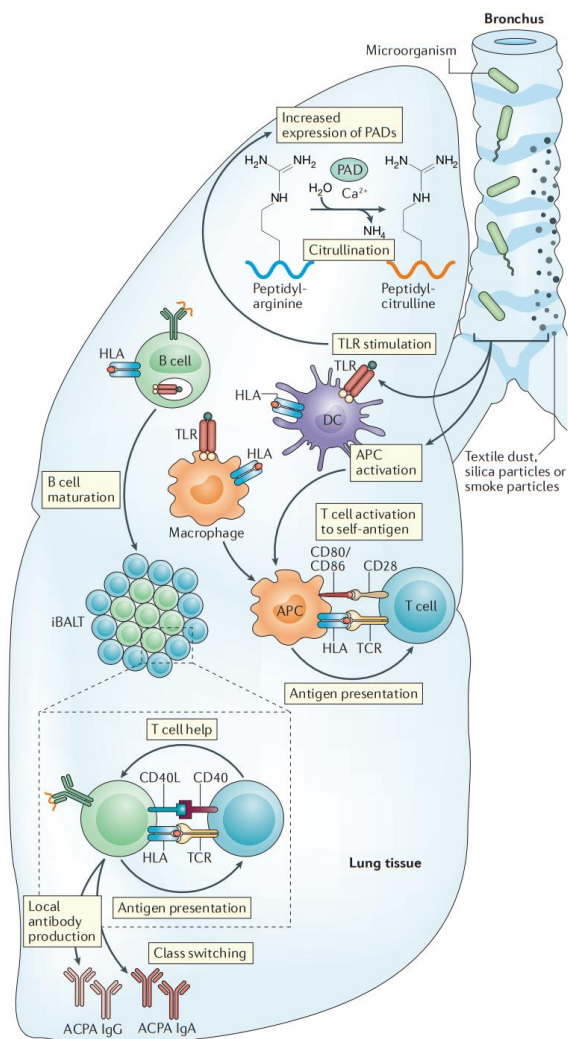


図 3. RA における肺内での免疫反応 (文献 10 より)

4. 遺伝的素因

遺伝的素因として HLA-DR shared epitope, PTPN22, PAD4, 気道粘液ムチンにかかわる遺伝子変異, テロメア関連の遺伝子変異などが知られている。

ヒトの気道粘液には分泌型ムチンの MUC5AC と MUC5B の 2 種類がほぼ等量含まれ, 感染防御に働いている。11 番染色体 p15 MUC5B promoter 領域に IPF に関与する多型 rs35705950 が報告された¹⁵⁾。日本人の IPF に関する検討では rs35705950 は有意差を持って高かったが (IPF, NSIP, HS=3.4%, 1.7%, 0.8%), ドイツ人 (IPF, NSIP, HS=33.1%, 27.4%, 4.3%) に比べると低かった¹⁶⁾。RA-ILD における MUC5B promoter 多型 rs35705950 に関して, 日本 (筑波大学, 国立病院機構相模原病院) の 797 例, 中国の 1,025 例が登録された最近の研究では, 日本人および中国人の rs35705950 は confidence interval が大きくて有意差が得られず¹⁷⁾, アジア系人種では MUC5B は有意ではないと考えられている。

Telomere の機能不全は細胞応答における障害を引き起こし, 一連のさまざまな臓器障害の原因となる。肺線維症は telomere の障害に関連する最も代表的疾患である。TERT (telomerase reverse transcriptase), RTEL1 (regulator of telomere elongation helicase 1), PARN (Poly(A)-specific ribonuclease) に変異のある RA-ILD では, telomere の長さが健常人に比べて短いことが知られている。最近, 7 番染色体 RPA3-UMAD1 領域の多型 rs12702634 が CT 画像での RA-UIP, probable UIP と関連しており, 線維化と密接に関連している可能性が報告された¹⁸⁾。RPA3 (replication protein A3) は telomerase 活性を調整することにより telomere 伸長に関わっている。

表 2. RA-ILD に関連する遺伝子変異 (文献 13 より改変)

遺伝子	変異	関連性
HLA	HLA-DRB1 shared epitope	ILD リスク低下
	HLA-DQB1 *03:01	気管支拡張症, 肺気腫のリスク上昇
	HLA-DQB1 *03:02	気管支拡張症, 肺気腫のリスク低下
	HLA-DR2 (HLA-DRB1*15 & HLA-DRB1*16)	ILD のリスク上昇
PTPN22	rs2476601	obliterative bronchiolitis のリスク上昇
MUC5B	rs35705950 G>T	IPF のリスク RA-ILD との関連 (アジア人以外)
SFTPC	c.180G>A, p.Met60Ile c.218T>C, p.Ile73Thr	びまん性肺実質疾患との関連 2 型肺胞上皮細胞の機能障害
RTEL1	c.900C>G, p.Ser300Arg c.2695T>C, p.Phe899Leu c.2824G>A, p.Asp942Asn c.2875C>T, p.His959Tyr c.2890T>C, p.Phe964Leu	telomere の短縮に関係 若年での RA-ILD 発症のリスク
TERT	c.1234C>T, p.His412Tyr c.2383-2A>G c.3323C>T, p.Pro1108Leu	telomere の短縮に関係 若年での RA-ILD 発症のリスク

5. ILD のマーカー

ILD の血清マーカーとして KL-6, SP-D が用いられる。両者は半減期の違いにより上昇・下降の時期が異なる。KL-6 は感度・特異度共に最も優れていると報告されている。SP-D, CCL-18 と比較した検討では KL-6 は ROC 曲線で診断値としての信頼性が高く, 進行性 RA-ILD 群では有意に高値であった¹⁹⁾。一方, SP-D は重症度の判定に有用であり, 200ng/ml 以上は予後不良である。KL-6 は SP-D と組み合わせることによりさらに診断の精度が上がるが, 保険診療上同時算定は認められていないため,

外来では KL-6, 入院時には SP-D が病勢の把握, 治療反応性の判断に役立つ. しかし KL-6, SP-D が上昇しない場合もあり, 新たなマーカーが期待されている²⁰. 最近ストラテフィン (SFN) が DAD と他の薬剤性肺障害との鑑別や, 他の肺疾患との識別に有用であることが発表された. DAD では転写因子 (p53) 依存的なアポトーシスを介して SFN が細胞外に放出される可能性が示唆されている²¹.

図 4. RA-ILD における KL-6, SP-D, CCL-18 の検討 (文献 19 より)

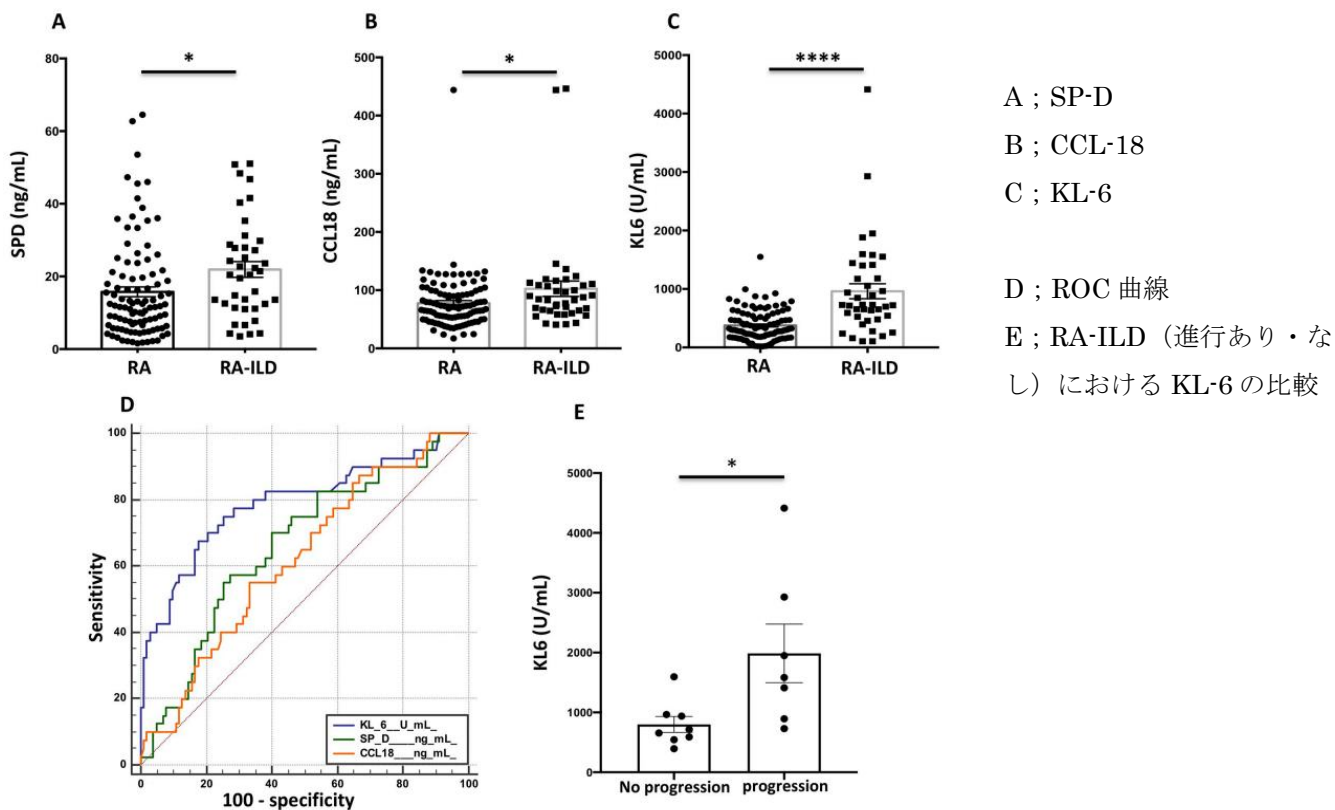


表 3. RA-ILD のマーカーの候補 (文献 20 より改変)

<p>抗体</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid factors (RF) • IgA rheumatoid factors (IgA RF) • Anti-citrullinated protein antibodies (CCP) • Circulating secretory IgA anti-citrullinated protein antibodies • Anti-carbamylated protein antibodies • Anti-citrullinated alpha-enolase peptide-1 antibodies • Anti-citrullinated heat shock protein 90 antibodies • Anti-malondialdehyde-acetaldehyde antibodies • Anti-major histocompatibility complex class I chain-related gene A antibodies <p>遺伝子</p> <ul style="list-style-type: none"> • rs35705950 in MUC5B gene • rs12702634 in the RPA3-UMAD1 gene • Rare variants in the genes responsible for IPF • Rare variants of the MUC5B gene 	<ul style="list-style-type: none"> • Rare variants in the genes upregulated in acute exacerbation of IPF • HLA DR2 alleles • Shared epitope alleles (protective) • HLA-A*31:01 • hsa-miR-214-5p and hsa-miR-7-5p • Long non-coding RNAs <p>タンパク質</p> <ul style="list-style-type: none"> • Matrix metalloproteinase7, C-C motif chemokine ligand 18 • Matrix metalloproteinase7, C-X-C motif chemokine ligand 10 • Krebs von den lungen-6 (KL-6) • Surfactant protein-D (SP-D) • Interleukin-18 • Interleukin-13 • Soluble programmed death-ligand 1 <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amino acid • Decanoic acid, morpholine, and glycerol • Platelet/lymphocyte ratio
---	--

RA-ILD の評価は胸部レ線, HRCT 検査, 肺機能検査 (spirometry), 運動耐容能 (6 分間歩行), KL-6, SpO₂ などより行われる. 検査の頻度として軽症, 中等症の ILD であれば胸部レ線, HRCT 検査は 6~12 ヶ月に 1 回, KL-6 は 3 ヶ月に 1 回, SpO₂ は適宜が妥当と考えられる²²⁾. 肺機能検査, 運動耐容能 (6 分間歩行) は 3~12 ヶ月毎が勧められているが, 検査体制が必要であり, 呼吸器内科等との連携も視野に入れると良い. 12 ヶ月で絶対値の 10%以上の FVC 低下あるいは 15%以上の DLco 低下が予後不良と言われる. 日本における IIPs の重症度分類では安静時の動脈血酸素分圧値 PaO₂ と歩行時の SpO₂ より重症度 I から IV に分類されている³⁾. しかしながら RA 患者における運動耐容能 (6 分間歩行) は関節症状に影響されるため, ケースバイケースで検討する必要がある. 外来診療で最も重要であるのは自覚症状であり, 患者の訴えに丁寧に耳を傾ける必要がある. ただし高齢者では自分で訴えないこともあるので家人にも状況を聴取すると良い.

表 4. PF-ILD の管理 (文献 22 より改変)

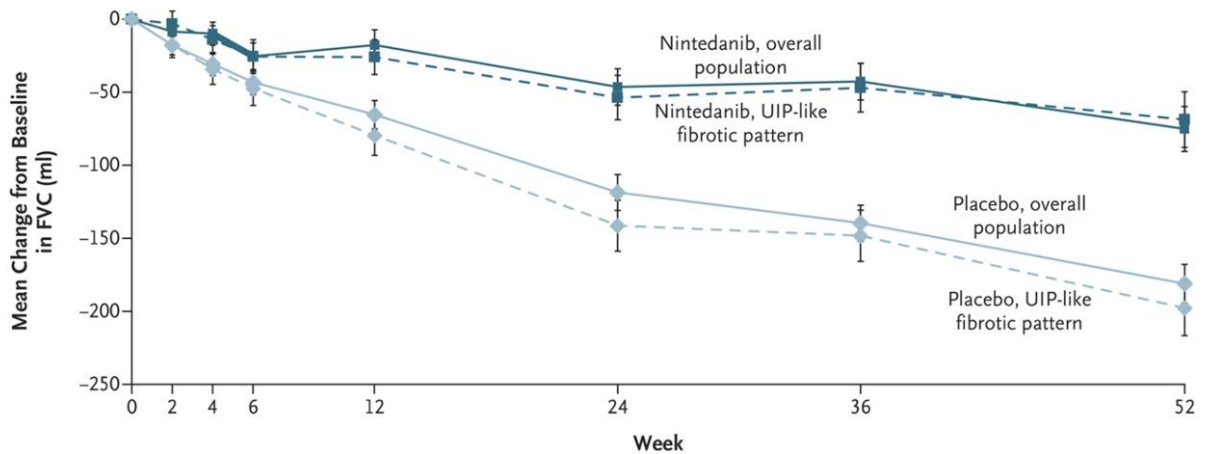
	軽症	中等症	重症
症状	無症状	軽い症状	QOL の低下±頻回の急性増悪
肺機能検査	12 ヶ月時の予測 FVC の減少が 5%未満	12 ヶ月時の予測 FVC の減少が 5%以上 10%未満	12 ヶ月時の予測 FVC の減少が 10%以上
HRCT	肺の線維化が 10%未満, 又は CT の特徴が UIP と不一致	肺の線維化が 10%超え, 又は UIP 不確定	肺の線維化が 10%超え HRCT でほぼ, 又は典型的 UIP, 又は病理組織診断で UIP 確定
頻度	肺機能検査 運動耐容能 6~12 ヶ月毎 (6-MWT) HRCT 12 ヶ月毎	肺機能検査 運動耐容能 3~6 ヶ月毎 (6-MWT) HRCT 6~12 ヶ月毎	肺機能検査 運動耐容能 3~6 ヶ月毎 (6-MWT) HRCT 6~12 ヶ月毎
治療	原因薬物の中止 禁煙 詳細な観察 根本的な原因の治療 (免疫抑制療法)	集学的議論 組織診断実施 免疫抑制療法 抗線維化療法の開始を検討 肺リハビリテーション	集学的議論 一次治療として抗線維化療法を検討 免疫抑制療法の継続 肺リハビリテーション 早期の肺移植の検討, 緩和ケア

6-MWT ; 6 分間歩行

6. 治療

従来 RA-ILD の中で治療対象となるのは NSIP, OP であった. NSIP は早期の場合, ステロイドと免疫抑制剤で改善が期待できる. 通常プレドニゾン (PSL) 0.5~1.0mg/kg/日で開始し, 2~4 週毎に 5mg/日ずつ漸減する. 免疫抑制剤はシクロホスファミド 1~2mg/kg/日, シクロスポリン 2~3mg/kg/日, 又はタクロリムス 0.05~0.075mg/kg/日が用いられる. OP は PSL0.5mg/kg/日を 2~4 週投与後, 漸減する. 治療反応性はかなり良好であり, OP は RA-ILD の中では最も予後良好と言える²³⁾. 一方 UIP となると治療抵抗性であり, 実際には積極的薬物療法は行わず, もっぱら関節炎の治療に集中することが多い傾向であった. しかし予後的には UIP の方が不良で悪性腫瘍や急性増悪の危険があり, 本来はより治療が必要な病態である.

最近, 線維化に関わる TGF β, PDGF, FGF 受容体に作用する低分子チロシンキナーゼ阻害剤ニンテダニブが使用できるようになり, 期待されている. ニンテダニブは線維芽細胞の増殖, 遊走, 筋線維芽細胞への形質転換を阻害し, 抗線維化作用に働く. ニンテダニブ国際共同第Ⅲ相試験 (INBUILD 試験) は RA (89 例) や全身性強皮症, 混合性結合組織病を含む PF-ILD に対して行われた. ILD の進行基準を満たす患者 663 例 (日本人 108 例) を, ニンテダニブ 150 mg 1 日 2 回投与群とプラセボ群に分けて, 52 週後の FVC の減少率を検討した. 全体集団群 (663 例) ではニンテダニブ群は FVC 減少率 -80.8ml/年, プラセボ群は -187.81ml/年 (p<0.001) であり, 特に HRCT で UIP パターンがみられ



No. of Patients							
Overall population							
Nintedanib	332	326	320	322	314	298	285
Placebo	331	325	326	325	320	311	296
Patients with UIP-like fibrotic pattern							
Nintedanib	206	203	200	199	193	180	171
Placebo	206	202	202	201	197	190	176

図 5. ILD に対するニンテダニブの有効性 (文献 24 より)

る群 (412 例) における検討ではニンテダニブ群は $-82.9\text{ml}/\text{年}$ 、プラセボ群は $-211.1\text{ml}/\text{年}$ ($p < 0.001$) となり、ニンテダニブは FVC 年間減少率を有意に抑制し、線維化の進行を抑えることが示された²⁴⁾。ニンテダニブは 2015 年特発性肺線維症 (IPF)、2019 年全身性強皮症に伴う ILD、2020 年 PF-ILD に保険適応となった。現在 RA-ILD にも使用できる状態であるが、問題は薬価である。2023 年 1 月現在 150mg 1 カプセル 5966.4 円、100mg 1 カプセル 3982.4 円と高額である。1 日投与量は 300mg 又は 200mg であるので、十分な説明と同意が必要となってくる。また主な副作用として下痢、肝機能障害、悪心、腹痛等が報告されている。

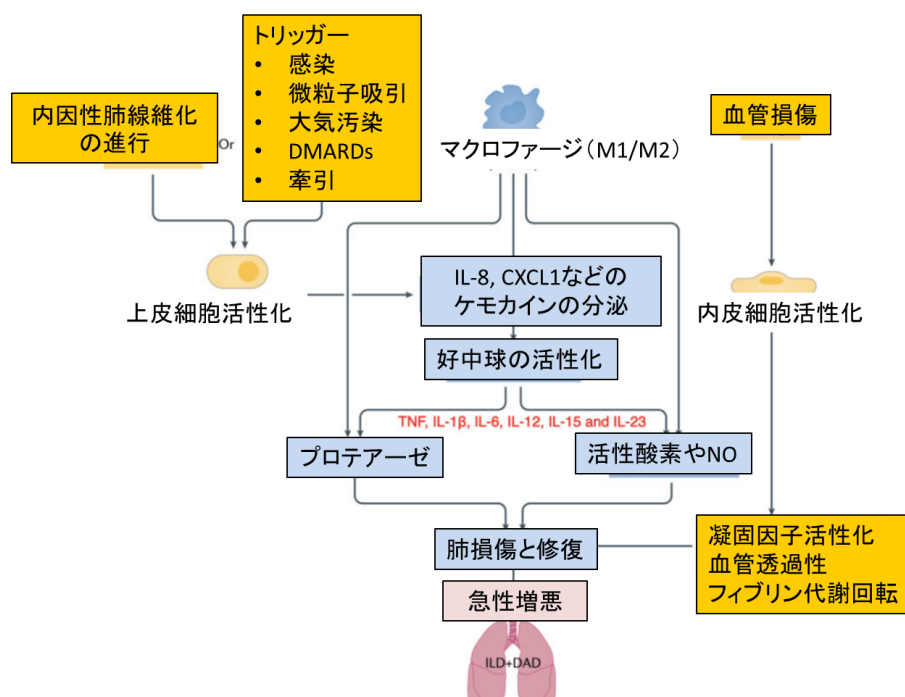
7. 急性増悪

RA-ILD の急性増悪の発現率は 1 年で 2.8%、5 年で 11%と報告され、特に UIP パターンでの発現率が高く注意が必要である²⁵⁾。一旦発症すると 1 ヶ月以内に急速に進行し、厳しい転帰となることが多い。HRCT 検査では既存の ILD に加えて、両側性にすりガラス陰影やコンソリデーションが観察される。原因としては日和見感染を含む感染症、抗リウマチ薬、微粒子の吸入、食道胃逆流症、外科・気管支鏡処置、大気汚染等が考えられている。鑑別として心不全、ニューモシスチス肺炎 (PCP)、サイトメガロウイルス肺炎などの感染症、薬剤性肺障害などがあげられる。

表 5. IPF 急性増悪の定義 (文献 3 より)

1	IPF の経過中に、1 ヶ月以内の経過で、①から③のすべてが見られる場合を「急性増悪」とする
	① 呼吸困難の増強
	② HRCT 所見で蜂巢肺所見 + 新たに生じたすりガラス陰性・浸潤影
	③ 動脈血酸素分圧の低下 (同一条件で PaO ₂ 10mmHg 以上)
2	明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する
	参考所見：(1) CRP, LDH の上昇 (2) KL-6, SP-D, SP-A などの上昇

図 6. ILD の急性増悪のメカニズム (文献 26 より改変)



急性増悪の機序は種々のトリIGGERにより障害された上皮細胞や活性化された M1 マクロファージより IL-8 や CXCL1 などの化学的走化因子が分泌され、好中球の遊走や活性化が引き起こされる。続いてプロテアーゼ、活性酸素、NO などが産生され肺組織が障害される。同時に血管障害・内皮細胞の活性化を起因とする凝固能の活性化、血管透過性亢進、フィブリンの代謝回転が促進され、肺組織の損傷と修復を亢進させる経路が想定されている。この時に M2 マクロファージは抗炎症分子を産生して M1 マクロファージに対抗し、組織修復に必要な役割を果たしていることが知られている²⁶⁾。

治療ではステロイドパルス療法 (mPSL 500mg~1000mg/日, 3 日間) に続いてステロイド大量療法、免疫抑制剤が用いられる。状態により挿管、人工呼吸器管理や非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 療法が行われるが、難治性であることも多い。

8. ILD 合併 RA の治療.

ILD 合併 RA に対する抗リウマチ薬の選択には困難さを感じる事が多い。メトトレキサート (MTX) は最近では RA-ILD の増悪には寄与しないと考えられ、軽度の ILD には慎重に投与することができるが、中等症以上の ILD に対しては投与されない。添付文書上は間質性肺炎、肺線維化等の肺障害、又はその既往歴にある患者に対しては慎重投与とされている。日本リウマチ学会の MTX 診療ガイドラインでは PaO₂<70 Torr, %VC<80%の拘束性障害、画像で高度の間質性肺炎に対しては投与禁忌、軽度の間質性肺炎に対しては、少なくとも 3 ヶ月は自覚症状、検査所見、画像所見を観察することとなっている。レフルノミドは重篤な肺障害をきたすことがあり、禁忌である。サラゾスルファピリジンは間質性肺炎、薬剤性肺炎があらわれることがあると記載され、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には投与を中止する。イグラチモドも発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状に注意し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止する。タクロリムスは間質性肺炎発症の副作用や間質性肺炎を合併している患者では間質性肺炎が悪化する可能性があり慎重に投与とあるが、実臨床ではむしろ使用されることが多い。タクロリムスは皮膚筋炎合併 ILD では ILD の治療に用いられ、

有効性が期待される。

生物学的製剤の中では TNF 阻害剤は ILD の発症，又は増悪のリスク因子である可能性が指摘されている²⁷⁾。一方，TNF 阻害剤は新たな ILD の発症を増加させないとの報告もある²⁸⁾。しかし MTX を併用できないことが多く，有効性に支障がでてくる。また TNF 阻害剤に関しては，肉芽腫の形成・維持には TNF α が必須であり，TNF 阻害剤を使用すると結核，非結核性抗酸菌症（NTM），真菌感染，PCP など肉芽腫性感染症の再燃，増悪の危険が高まることが知られており，既存肺疾患がある場合には特に慎重さが必要とされる。

海外ではアバタセプト，リツキシマブが用いられることが多い。本邦ではリツキシマブの RA に対する適応はない。IL-6 阻害剤は間質性肺炎の発症の副作用や既往がある場合は増悪又は再発することがあるとの記載があるが，その頻度は低い。JAK 阻害剤も間質性肺炎の既往・合併がある場合には慎重な投与が要求されるが，有意に増悪させることはないと考えられている²⁹⁾。

9. おわりに

RA-ILD の中では UIP は IIPs と同様最も予後不良である。また RA 自体の薬物療法も制限されることが多く，さらに急性増悪を発症すると厳しい結果になることが経験される。しかし抗線維化療法が開発され，薬価の問題もあるが，今後 RA に対しても少しずつ適用が広がり，予後の改善につながることを期待される。最近 ILD の診療において多分野による集学的検討（multidisciplinary discussion；MDD）が提唱されている。呼吸器科医，放射線科医，リウマチ科医，病理医を中心に，検査法の選択や診断に際して議論を行い，診断，治療計画の策定，病態進行の評価を行うものである。さらにコメディカルを含めた診療チームによる治療も試みられており，今後の診療の主流になっていくことが予想される。

文献

1. Wijsenbeek M, Kreuter M, Olso A et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35:2015–2024.
2. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS et al. Progressive decline of lung function in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69:542–549.
3. 特発性間質性肺疾患 診断と治療の手引き 2022（改訂第4版）日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編，南江堂，2022.
4. Wijsen M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet* 2022; 400(10354):769-786.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5):e44-e68.
6. Yamakawa H, Sato S, Tsumiyama E et al. Predictive factors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease analysed by modified HRCT classification of idiopathic pulmonary fibrosis according to the 2018 ATS/ERS/ JRS/ALAT criteria. *J Thorac Dis* 2019; 11:5247-5257.
7. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35:1322–1328.
8. Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A et al. Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2020; 30:458–464.
9. George PM, Spagnolo P, Kreuter M et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 9:925-934

10. Malmstrom V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol* 2017;17:60-75.
11. Wilsher M, Voight L, Milne D et al. Prevalence of airway and parenchymal abnormalities in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106:1441-1446.
12. Distler JHW, Gyorfi AH, Ramanujam MR et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15:705-730.
13. Wang D, Zhang J, Lau J et al. Mechanisms of lung disease development in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15:581-596.
14. Takemura T. Pathology of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. In Gono T, Tokuda H, Sakai T et al. editors. *Lung diseases associated with rheumatoid arthritis*. Singapore: Springer. 2018; 91-116.
15. Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;364:1503–1512.
16. Horimasu Y, Ohshimo S, Bonella F et al. MUC5B promoter polymorphism in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2015; 20:439–444.
17. Juge PA, Lee JS, Ebstein E et al. MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2018; 379:2209-2219.
18. Shirai Y, Honda S, Ikari K et al. Association of the RPA3-UMAD1 locus with interstitial lung diseases complicated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Ann Rheum Dis* 2020; 79:1305–1309.
19. Avouac J, Cauvet A, Steelandt A et al. Improving risk-stratification of rheumatoid arthritis patients for interstitial lung disease. *PLoS One* 2020;15(5):e0232978.
20. Furukawa H, Oka S, Higuchi T et al. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2021; 13:1–12.
21. Arakawa N, Ushiki A, Abe M et al. Stratifin as a novel diagnostic biomarker in serum for diffuse alveolar damage. *Nature Commun* 2022; 13:5854.
22. Gibson CD, Kugler MC, Deshwal H et al. Advanced in targeted therapy for progressive fibrosing interstitial lung disease. *Lung* 2020; 198:597-608
23. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針作成委員会 メディカルレビュー社, 2020
24. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381:1718-1727.
25. 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(9): e003132.
26. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2022; 18:85-96.
27. Nakashita T, Ando K, Kaneko N et al. Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 2014; 4(8):e005615.
28. Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L et al. Association between anti-TNF-alpha therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013; 22:394-402.
29. Cronin O, McKnight O, Keir L et al. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int* 2021; 41:921–928.