

RA 肺障害の診断と治療

浜の町病院 呼吸器内科

前山 隆茂

(2025年 第24回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ(RA)の患者では、さまざまな肺の合併症が見られる。これらの合併症には、感染症(肺炎、気管支炎、胸膜炎)、薬剤性肺障害、RA自体に起因するもの(胸膜病変、気道病変、血管病変、間質性肺疾患[ILD])が含まれる。特にILDはRA患者の治療選択、日常生活動作(ADL)、予後に大きな影響を及ぼす。昨年、アメリカリウマチ学会(ACR)からRAを含む膠原病関連ILDについてガイドラインが示された(1)。同時期に、日本国内の著名な専門家によって膠原病に伴うILDに関するコンセンサスステートメントも発表されている(2)。本稿では、ACRガイドラインおよびコンセンサスステートメントに基づいてRA-ILDについて概説する。

1. RAにおけるILDの影響

呼吸器症状がないRA患者でも、約20%に高分解能CT(HRCT)でILDが認められると報告されている(3)。日本の調査では、RA患者の死因の約11%がILDによるものであることが明らかにされている(4)。デンマークの調査では、RA患者の死亡率がILDの有無で異なることが示されており、5年死亡率はILD無しで18.2%、ILD有りで39.0%、10年死亡率はILD無しで34.5%、ILD有りで60.1%だった(5)。さらに、ILDの合併はRA患者のADLを低下させることがわかっている(6)。このように、ILDの合併はRA患者の予後やADLに悪影響を及ぼす可能性があるため、早期発見と適切な管理が重要となる。

2. RA-ILDの治療選択

呼吸器内科医の立場ではILDの治療選択ではその病因と経過が重要である(7)。特発性肺線維症では、ステロイドや免疫抑制剤は使用せず、抗線維化薬の使用が検討される。一方でRA-ILDを含む他のILDでは、まずステロイドや免疫抑制剤が選択肢となり、これらの治療を行ってもILDが進

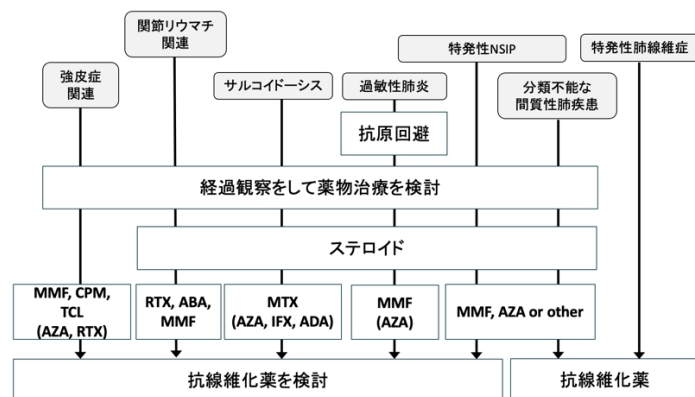


図1. 間質性肺疾患: 症候・疾患別 治療方針 文献7より改変引用

行する場合には、抗線維化薬が考慮される(図1)。抗線維化薬の一つ、nintedanib はさまざまな原因による進行性線維化性間質性肺疾患 (PF-ILD) の進行を抑制する効果が示されている。

INBUILD 試験では、RA を含む PF-ILD に対して nintedanib の有効性が確認され(8)、サブグループ解析においても RA-ILD の%肺活量の低下を抑制し、予後の改善が示された(9)。ACR ガイドラインでは、RA-ILD 進行時の治療選択肢として他の抗リウマチ薬と共に nintedanib が推奨されている。ただし、抗線維化薬は肺線維化そのものを改善するわけではない点に留意する必要がある。抗リウマチ薬の多くには呼吸器感染症とILDを含む肺障害リスクが知られているが、ILD に対する有効性も報告されている(10)。かつては使用が避けられていた MTX はILD が軽度であれば関節炎コントロールを目的に使用されるようになり、さらにILD そのものに対する有効性が報告されている(11)。抗 RA-ILD に対する抗リウマチ薬の効果について今後の検証が期待される。

3. RA-ILD の管理

ILD のスクリーニングと評価には、胸部 CT、スパイロメータ、血中酸素飽和度 (SpO₂) の測定が重要である。ただし、RA 患者すべてに対してこれらの検査を行うことは、実際の臨床では難しい場合もある。コンセンサスステートメントでは、RA 患者のILD 合併リスク因子として、男性、高齢者(60 歳以上)、喫煙歴、自己抗体(リウマトイド因子、抗 CCP 抗体)の高力価が挙げられている。ACR ガイドラインでも、RA 患者のILD 発症リスク因子として、自己抗体(リウマトイド因子、抗 CCP 抗体)の高力価、喫煙歴、高齢でのRA 発症、高い疾患活動性、男性、高いBMI などが挙げられており、これらの患者に対してスクリーニングを行うことが推奨されている。

1) 画像評価

ACR ガイドラインでは、RA-ILD の評価には高分解能 CT (HRCT) が推奨されているが、胸部 X 線写真は推奨されていない。しかし、胸部 X 線写真は肺や心臓の状態を基本的に確認できる簡便な検査であり、抗リウマチ薬開始時や薬剤性肺障害のスクリーニング、また呼吸器症状がある場合の初期検査として有用と考えられる。コンセンサスステートメントでも、HRCT と共に胸部 X 線写真がスクリーニングに利用されることが提案されている。胸部 X 線写真では特に

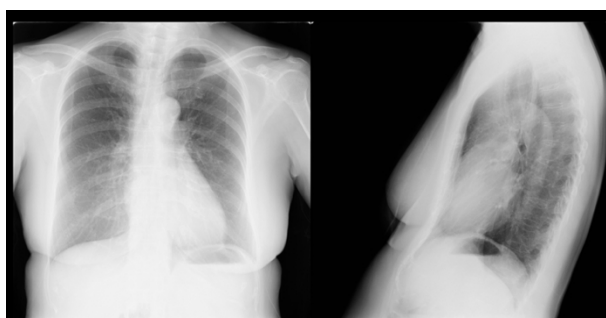


図2. 胸部X線写真: 側面写は背側肺底部の評価に有効



図3. 胸部X線写真: 以前と比較して肺野が収縮していないか評価

肺野の外側を確認することが重要で、背側下肺野を評価する際には側面像も有効である(図 2)。フォローアップでは、以前の胸部 X 線写真と比較することが重要となる。肺線維化が進行すると特に下肺野の収縮が起こるため、横隔膜レベルの挙上は ILD の進行を示唆する(図 3)。

2) 胸部聴診

ILD では、fine crackles (捻髪音) が聴取されることがあり、コンセンサスステートメントではスクリーニング手段として聴診が挙げられている。通常、背側下肺野付近で聴取されやすい。fine crackles は吸気後半から終わりにかけて聴かれる短く鋭い”パチパチ”という呼吸音である。呼吸音についてインターネット上には参考になるリソースが豊富にあり、その一例を以下にリンクとして紹介する(<https://www.youtube.com/watch?v=l0G7iXalfOg>)。

3) スパイロメータ

%努力肺活量(%FVC)は ILD の診断や病態評価において重要な指標である。スパイロメータは非侵襲的で簡便な検査であり、呼吸器疾患の診断や管理に非常に有用だが、検査結果は患者の努力や検査技師の技量に依存するので、実施には慣れが必要である。健康診断や人間ドックのオプションとして利用できるため、これらを活用することも一つの方法である。

4) デサチュレーション(血中酸素飽和度の低下)評価

安静時に SpO₂ が正常に維持している患者でも、運動時には SpO₂ が低下することがあり、これをデサチュレーションと呼ぶ。デサチュレーションは ILD の進行を示す指標となり、呼吸器専門医のスタンダードな評価法は 6 分間歩行テストである。コンセンサスステートメントでは重症度指標の一つに 6 分間歩行テストにおけるデサチュレーションが挙げられている。ただし外来で実施するのは容易ではなく、代替法として 1 分間椅子立ち上がりテストが提案されている(12)。ACR ガイドラインでは、外来でのデサチュレーション評価は、ILD のモニタリングや酸素療法導入の指標として挙げられているが、具体的な評価方法は述べられていない。また 6 分間歩行テストは関節炎や心疾患などの影響があり得るとして、推奨されていない。

5) 血清バイオマーカー

ILD の血清バイオマーカーとして KL-6、SP-D、SP-A などがあり、KL-6 は日本で開発されたため、東アジア圏での有用性に関する研究が多く報告されている。メタ解析でも、KL-6 は RA-ILD の診断や予後に関連することが示されている(13)。なお KL-6 は細菌感染には影響されないが、ニューモシスチス肺炎や COVID-19 などの感染症では上昇するため、注意が必要である(14、15)。ACR ガイドラインでは、KL-6 など血清バイオマーカーに関する記載はなく、西欧圏での大規模な検証が期待されている。

6) フォローアップ

スクリーニングでILDが発見された場合、定期的に病勢の評価を行う必要がある。ACRガイドラインでは、最初の1年間は3ヶ月～6ヶ月ごとにスパイロメータと外来デサチュレーション評価を行い、病状が安定すれば検査間隔を延長することが推奨されている。HRCTは必要に応じて実施される(図4)。一方、コンセンサステートメントでは、HRCTは6～12ヶ月ごとに、スパイロメータは少なくとも1年ごとに実施することが推奨されている。胸部X線写真はILDフォローアップには推奨されていないが、有症状時や薬剤性肺障害のモニタリングとして役立つ日常検査である。

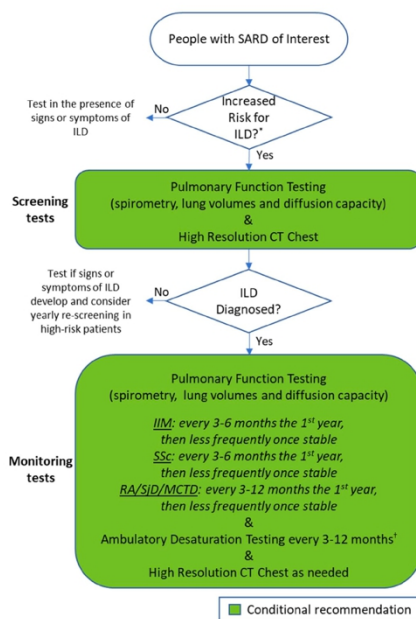


図4. Recommendation for ILD Screening and Monitoring 文献1から引用

おわりに

RA-ILD について概説した。RA-ILD に関する臨床試験は比較的小規模な観察研究が多いため、さらなるエビデンスの蓄積が期待される。現時点での信頼できるエビデンスに基づいて作成されたACRガイドラインと、実践的な考え方を反映したコンセンサステートメントを、日常診療では相補的に活用していきたい。

文献

- 1) Johnson SR et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Screening and Monitoring of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Aug;76(8):1201-1213.
- 2) Kondoh Y et al. Identification and management of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD), rheumatoid arthritis (RA-ILD), and polymyositis/dermatomyositis (PM/DM-ILD): development of expert consensus-based clinical algorithms. *Expert Rev Respir Med.* 2024 Jun;18(6):447-456.
- 3) Juge PA et al. A risk score to detect subclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(11):1755–1765.
- 4) 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(5):360-7.
- 5) Hyldgaard C et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung

disease: comorbidity and mortality *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct;76(10):1700-1706.

6) Ohashi Y et al. Associations of frailty with RA-ILD and poor control of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center retrospective observational study. *Orthop Sci.* 2024 Nov;29(6):1496-1502.

7) Wijsenbeek M et al. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):958-968.

8) Wells AU et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):453-460.

9) Matteson EL et al. Effect of nintedanib in patients with progressive pulmonary fibrosis associated with rheumatoid arthritis: data from the INBUILD trial. *Clin Rheumatol.* 2023 Sep;42(9):2311-2319.

10) Matson SM et al. Treatment outcomes for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a real-world, multisite study of the impact of immunosuppression on pulmonary function trajectory. *Chest* 2023;163(4):861–869.

11) Kim K et al. Protective effect of methotrexate on lung function and mortality in rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666221135314.

12) Oishi K et al. The 1-minute sit-to-stand test to detect desaturation during 6-minute walk test in interstitial lung disease. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2022 Jan 27;32(1):5.

13) Guo L et al. Biomarkers of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024 Oct 29;15:1455346.

14) Nakamura H et al. Clinical utility of serum beta-D-glucan and KL-6 levels in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Intern Med.* 2009;48(4):195-202.

15) Cambier M et al. Increased KL-6 levels in moderate to severe COVID-19 infection. *PLoS One.* 2022 Nov 28;17(11):e0273107.