

RAの間質性肺炎

堀内 孝彦 九州大学大学院 病態修復内科学分野 (第一内科)

(2006年、第7回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) 患者にみられる肺障害は大きく分けて以下の3つがあげられる。

- 1) RAによるもの (CVD-IP)
- 2) 抗リウマチ薬自体の副作用によるもの (薬剤性肺臓炎)
- 3) 日和見感染によるもの

肺病変はRA患者の予後に大きな影響を与えるため、適切な診断や治療が必要である。

画像的には、1) 2) は間質性肺炎のパターンを取ることが多い。3) は起炎菌によって様々であるが、間質性肺炎を示すこともある。

2. 間質性肺炎

1) 分類および病理

間質性肺炎とは、肺胞隔壁 (間質) を病変の主座とする炎症で、肺胞に炎症性細胞の浸潤を伴うものである。病因や病変の進行により、さまざまなパターンで炎症や間質の線維化が認められる。

特発性間質性肺炎 (IIP) の分類 (第4次改訂、2003年) を以下に示す。

Idiopathic interstitial pneumonia : IPF (特発性肺線維症)
Nonspecific interstitial pneumonia : NSIP (非特異的間質性肺炎)
Cryptogenic organizing pneumonia : COP (特発性気質化肺炎)
Acute interstitial pneumonia : AIP (急性間質性肺炎)
Lymphoid interstitial pneumonia : LIP (リンパ球性間質性肺炎)
Desquamative interstitial pneumonia : DIP (剥離性間質性肺炎)
Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease : RB-ILD (呼吸細気管支炎による間質性肺疾患)

また上記の特発性間質性肺炎に対応する病理学的分類は下記のようなになる。

Usual interstitial pneumonia : UIP (通常型間質性肺炎)
Nonspecific interstitial pneumonia : NSIP (非特異的間質性肺炎)
Organizing pneumonia : OP (器質化肺炎)
Diffuse alveolar damage : DAD (びまん性肺胞障害)
Lymphoid interstitial pneumonia : LIP (リンパ球性間質性肺炎)
Desquamative interstitial pneumonia : DIP (剥離性間質性肺炎)
Respiratory bronchiolitis : RB (呼吸細気管支炎)

RAの間質性肺炎の分類も、基本的には上記に基づいておこなわれる。

2) 原因疾患

・膠原病

強皮症、関節リウマチ、皮膚筋炎、混合性結合組織病、シェーグレン症候群、血管炎症候群

・薬剤性

抗リウマチ薬、抗がん剤、アミオダロン、インターフェロン、小柴胡湯、抗菌剤

・感染

ウイルス、真菌、原虫（カリニ）、結核

・塵肺

石綿など

・肉芽腫性

サルコイドーシス、過敏性肺臓炎

・特発性

3) 診断のきっかけとなる症状、所見

乾性咳嗽、労作時の息切れ、呼吸困難、発熱、両側肺底部の捻髪音（fine crackle）

3. RA 自体による間質性肺炎

男性、喫煙者、関節外症状合併、リウマトイド因子高値例に多い

進行は緩徐、予後は悪くない（急速な症状の悪化は他の原因を疑う）

病理組織的には UIP であることが多い（UIP 40%、NSIP 30%）

典型的には、胸部 CT 上、横隔膜直上、背側末梢から始まることが多い

4. 抗リウマチ薬の副作用による間質性肺炎

1) メトトレキサート（リウマトレックス®）市販後情報 1999年3月～2005年2月

発生頻度 0.1～5%

1999年3月～2005年2月で、間質性肺炎発症は310例、うち死亡53例（17%）。リウマトレックスによる全死亡例154例の死因の中では、第1位の骨髄抑制58例に次ぐ第2位。

死亡例53例の解析では、投与期間、投与量の多少によらず、投与開始後いずれの時期にも生じる。60歳以上が88%を占める。

リスク因子として、肺疾患の既往、喫煙歴、男性があげられる。

2) レフルノミド（アラバ®）市販後全例調査 2003年8月～2005年9月

発生頻度 1.4%（登録患者5675例中79例）、発症例の1/3（26例）が死亡するため、一旦発症すると予後不良。

既往に、間質性肺炎、喫煙歴、低アルブミンなどの危険因子がある場合は原則として使用しない。

3) 金製剤（シオゾール®、リドーラ®）、ブシラミン（リマチル®）、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン®）

ともに発生頻度 0.1%未満

関節症状の改善後に発症する例が多い。

4) タクロリムス (プロGRAF®) 市販直後調査報告 2005年4～10月

発生頻度 < 0.001% (使用推定患者数 2800 例あまりで 2 例)

2 例とも 80 歳代、女性、間質性肺炎の既往あり

5) インフリキシマブ (レミケード®) 全例使用成績調査 4000 例

発生頻度 0.5% (4000 例中 19 例、うち 2 例死亡)

平均年齢 62.9 歳

感染症合併例も含まれる可能性あり

6) エタネルセプト (エンブレル®) 全例使用成績調査 2005年4～12月

発生頻度 0.4% (5329 例中 20 例、うち 3 例死亡)

60 歳以上が 60%を占める

感染症合併例も含まれる可能性あり

6. 対処法

(治療開始前の評価) 聴診、LDH、KL-6、胸写、胸部 CT



乾性咳嗽、呼吸困難、発熱、乾性ラ音を認めたら



LDH、KL-6、 β -D-グルカン、CRP、SaO₂の測定、胸写、胸部 CT



間質性肺炎 (+)

{ β -D-グルカン (-) : 薬剤性
 β -D-グルカン (+) : 感染症 (カリニ肺炎、真菌症)



原因薬剤の中止

必要に応じて、抗菌剤、ステロイド投与

レフルノミドの場合は、コレステラミンの投与

【文献】

- 1) Lee HK, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Chest 127 : 2019-2027, 2005.
- 2) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 71 : 301-326, 2004.
- 3) 関節リウマチの診断マニュアル (改訂版) 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン、厚生労働省研究班, 2004.
- 4) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 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, 2004.
- 5) Searles G et al. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and a review of the literature. J Rheumatol 14 : 1164-1171, 1987.
- 6) Sakai F, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. Mod Rheumatol 15 : 173-179, 2005.
- 7) Tomioka R, et al. Gold-induced pulmonary disease : clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 155 : 1011-1020, 1997.
- 8) Greg L et al. Sulfasalazine. A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Drugs 65 : 1825-1849, 2005.
- 9) Ohnishi H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax 58 : 872-875, 2003.