

# 関節リウマチ (RA) 治療における肺障害のリスク管理

福田 孝昭 久留米大学医療センター リウマチ膠原病センター  
(2007年、第8回博多リウマチセミナー)

## はじめに

膠原病のなかでも、RA は最も多彩な肺病変を生じる。表1に示すごとく、胸膜病変、間質性肺炎、気道病変など様々である<sup>(1)</sup>。この中で、特に間質性肺炎、抗リウマチ剤による薬剤性肺障害、肺感染症は生命予後を左右する重要な合併症で、早期の診断と治療が重要である。薬剤性肺障害について、その特徴や頻度、リスクファクターなどにつきまとめた。

表1 関節リウマチの肺病変

1. 胸膜病変	(胸膜炎・胸水)
2. 気道病変	・気管支拡張症 ・閉塞性細気管支炎 ・濾胞性細気管支炎
3. 間質性肺病変	間質性肺炎/肺線維症 UIP, NSIP, OP/BOOP, DAD, LIP
4. 肺内リウマトイド結節	
5. 肺高血圧	
6. 薬剤性肺障害	(金製剤、プシラミン、 メトレキサート、レフルノミドなど)
7. 肺感染症	(肺結核症、肺真菌症、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎)

平野道人: Modern Physician 25:727, 2005

## RA に合併する間質性肺炎

間質性肺炎は、CTによる検索によれば、合併率が50%程度あるとの報告もあり、RAの肺合併症では最も多くを占めるが、臨床問題になる例は数%程度と考えられている。また、関節症状に先行して間質性肺炎が生じていた症例が、20%近くを占めているとの報告もある。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とされる。

RA に合併する肺障害は、病理組織学的にも画像診断上も UIP、NSIP、細気管支炎、器質化肺炎の4パターンが主な変化である。UIPとNSIPは5:3程度の割合であるとの報告がなされている。

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)

治療への反応性は悪いが、進行は緩徐なものが多く、予後は比較的良好で自覚症状がないものが多い。なお、抗リウマチ剤の選択に当たっては、特に、メトレキサートやレフルノミドなど禁忌・要注意薬剤も多い。

## RA 治療薬による肺障害

RA 治療薬による肺障害について武村<sup>(2)</sup>による、その頻度・病理像のまとめを表2に示す。薬剤性肺障害についてはその他多くの論文が参考となる<sup>(19,20,21)</sup>。比較的、間質性肺炎を起こしやすい薬物について簡単にまとめる。抗リウマチ剤の副作用で、記載がないものは唯一カルフェニールのみである。

金製剤は、従来に比し使用頻度は低下しているが、副作用として、細胞性間質性肺炎、器質化肺炎、閉塞性細気管支炎がみられる。また、注射用金剤以外に、経口金剤による間質性肺炎の報告もみられる。最近では使用頻度の低下と注射用量の減少により、症例報告が減少している。一般に、金剤による肺障害の予後は良好とされている。

表2 リウマチ治療薬による肺障害

薬剤	頻度	病理像
金製剤	1%	細胞性間質性肺炎、器質化肺炎、閉塞性細気管支炎
D-ペニシラミン プシラミン	1~3%	間質性肺炎、器質化肺炎、好酸球性肺炎、閉塞性細気管支炎
メトレキサート	0.4%~1%	細胞性間質性肺炎、器質化肺炎、過敏性肺炎様肉芽腫形成、びまん性肺胞傷害
レフルノミド	1.2%	間質性肺炎、びまん性肺胞傷害
インフリキシマブ	0.6%	結核

武村氏子: 臨床リウマチ18(1):127, 2006

D- ペニシラミンは比較的肺病変の存在下にも使用されているが、閉塞性細気管支炎との関連が報告されている。

ブシラミンは、本邦では使用頻度の高い薬剤であるが、間質性肺炎の報告では多くの場合、抗リウマチ効果が発現して関節炎が改善しており、血清 IgG の低下した症例に見られることが多いといわれている。

メトトレキサートは、1999 年我国で使用可能となった。発売当初、各地で講演会が開催され、その有効性が報告されると共に、間質性肺炎などの重篤な副作用について報告されたため、薬剤使用の伸びは速やかではなかった。その後、心配するほど副作用出現頻度が高くないとの経験から、現在では最も多く使われている RA 治療の中心的薬剤である。死亡症例についての新聞報道があったが、医者サイド、患者サイドからも RA について重要な薬剤であることが定着しており、一過性に終わった。メトトレキサートによる間質性肺炎は、アレルギー性の機序に基づいたものと考えられ、服用量とは関係がないとされる。乾性咳嗽のほか発熱がみられ、酸素飽和度の低下や CRP・LDH の上昇が認められ、末梢血リンパ球の減少、IgG の減少が見られる。危険因子として、間質性肺炎の既往、高齢者、糖尿病合併、腎機能低下などが上げられる。

レフルノミドは、海外における薬剤性肺障害の副作用が、0.02% と低かったが、我国では 6191 人の登録患者のうち、80 人 (1.3%) が発症し、死亡症例が 27 人と報告されている。薬剤の特徴である半減期の長さも関係し、治療が奏功せず多くの死亡症例が見られている<sup>(3)</sup>。クエストランによる解毒は必要であるが、薬剤除去のために血漿交換療法が奏功した報告も見られるが、どのフィルターを使うかその他、詳細はまだ明らかではない。既に間質性肺炎がある例では、ない例に比し 10 倍発症率が高いので禁忌である。低アルブミン血症、男性、喫煙者でも発症率がやや高い。

生物学的製剤である、インフリキシマブやエタネルセプトは、その有効率や骨破壊抑制効果より、他の生物学的製剤を含め、米国の報告では約 40% の RA 患者に使用されている。感染症の誘発や、結核の再燃などに注意が必要である。インフリキシマブが RA の肺線維症に有効であるとの Vassallo<sup>(4)</sup> らの報告がある一方で、Mori<sup>(5)</sup> らの間質性肺炎誘発症例や、Tengstrand<sup>(6)</sup> らの重篤な fibrosing alveolitis の報告などもある。前者の特徴として、注射数回目で発症する特徴を有し、MTX 肺炎に比し予後不良だとされている。後者は、インフリキシマブ・エタネルセプトいずれでも発症しており、fulminant lung fibrosis with alveolitis の診断で、6 人中 4 人が死亡している。5 人には mild な肺線維症があり、いずれも 60 歳以上であった。また半数は 2ヶ月以内で発症しているという特徴を有していた。

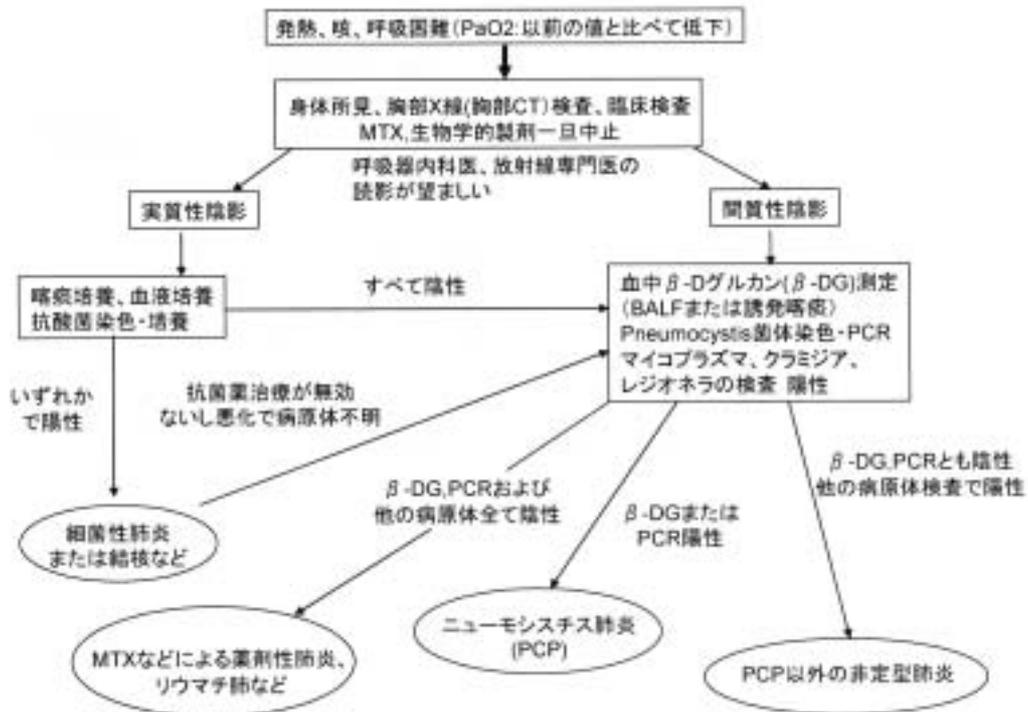
RA の間質性肺障害は、進行すると肺高血圧症をきたし、生命予後は非常に悪く、もはや肺移植も考えるべきであるとの報告も見られる<sup>(9)</sup>。

以上、薬剤誘発の副作用、主として間質性肺炎についてまとめた。

一方、生物学的製剤の全例調査より、特に肺感染症の副作用の頻度についてまとめたものを表 3 に示す。いずれも副作用は 30% ぐらい見られ、そのうち重篤な副作用は、平均 5% にも及ぶ。細菌性肺炎のほか、ニューモシスチス肺炎、結核の発症もみられ安易に投与すべき薬剤ではないことがうかがわれる。呼吸器症状出現時の鑑別法を図 1 に示す。これらに影響する因子として、患者側では年齢・罹病期間 (Stage、Class)、栄養状態 (アルブミン・免疫グロブリン量や白血球数 (リンパ球数)、関節外合併症の有無、その他としてステロイド量、併用薬剤など多くの易感染性因子が想定される。有効性が著しいだけに、多くの患者さんに恩恵を受けてもらいたいのは山々であるが、安易な使用は慎むべきであろうと考えられる。

表 3 生物学的製剤の副作用 (本邦例)

	Infliximab	Etanercept
症例数	5000	3319
副作用	1401(28.0%)	1024(30.85%)
重篤な副作用	308(6.2%)	141(4.02%)
細菌性肺炎	108(2.2%)	28(0.9%)
間質性肺炎	25(0.5)	5(0.2%)
ニューモシスチス肺炎	22(0.4%)	5(0.2%)
結核	14(0.3%)	2(0.1%)



駒野有希子：リウマチ科 36：501, 2006

図1 生物学的製剤投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート

抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤と、重篤な感染症や発癌についてのBongartz<sup>(10)</sup>レビュー、生物学的製剤と結核に関して、松本智成<sup>(7)</sup>、渡辺彰<sup>(8)</sup>による詳しい総説を、ニューモシスチス肺炎の診断治療に関しては小池ら<sup>(16)</sup> 斎藤<sup>(18)</sup>らの文献が参考となる。RAの肺合併症；画像診断については酒井ら<sup>(14)</sup>、杉山<sup>(15)</sup>の論文が参考となる。抗リウマチ薬の使い方と副作用対策については、特集号<sup>(17)</sup>に、薬剤ごとの有効性や副作用についての詳述があるので、参考にされたい。

### リスクを避けるためにはどうするか

その患者が新規治療に、耐えるかどうかは、あらゆるデータ以外に臨床医としての感も重要であるが、胸部レントゲンは初診時必ず撮影を行う。抗リウマチ剤選択に必ず必要であり、肺合併症を起こした時に、比較対照となる。側面像があればより間質性肺炎を指摘でき、胸部CT写真はさらに有効である。HRCTでは、細気管支病変なども読影可能である。一般に肺線維症は、肺の下部、後ろ側であり、背部の聴診でヴェルクロー音が聴取できる。生物製剤の場合、治療初期は、前述の肺合併症の出現があるので、毎月撮ってもとりすぎとはいえない。呼吸器症状の出現・変化した時は図1のフローチャートに沿って、撮影を行う。整形外科医の場合、相談できる胸部に精通した内科医とのコンタクトが出来るように準備が必要である。

生物学的製剤使用の際は、必ずガイドラインを忠実に遵守<sup>(11,12,13)</sup>。

日和見感染の危険性が低い患者としての条件を満たす (1) 末梢血は白血球数 4000 以上、(2) 末梢血リンパ球 1000 以上、(3) 血中 $\beta$ D グルカン陰性を満たすこと。

投与禁忌としての (1) 感染症を有している、(2) 過去 6ヵ月以内に重篤な感染症の既往を有する、(3) 肺結核既感染者・胸部 X 線像で陳旧性肺結核に合致する陰影を有する患者、ただし本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には、抗結核薬の投与を行った上で本剤の開始を考慮する。(4) 肺外結核症、カリニ肺炎の既往を有する、(5) うっ血性心不全を有する、(6) 悪性腫瘍・脱髄疾患を有するなど。(インフリキシマブとエタネルセプトでは少し異なるが、基本的には大きな変化なし)

## 結核に対する検査ならびに抗結核剤の併用

最も重要な、副作用・合併症である結核については、再燃する結核が、必ずしも肺結核とは限らないので油断は出来ない。抗結核剤の併用を行うかどうかについては、図2 にのっとって決定する。INHの予防投与患者については、結核の再燃報告はなく、明らかに結核再燃を抑えうる。論文によっては、35歳以上は全例併用した方が良いとの報告もあるくらいである。

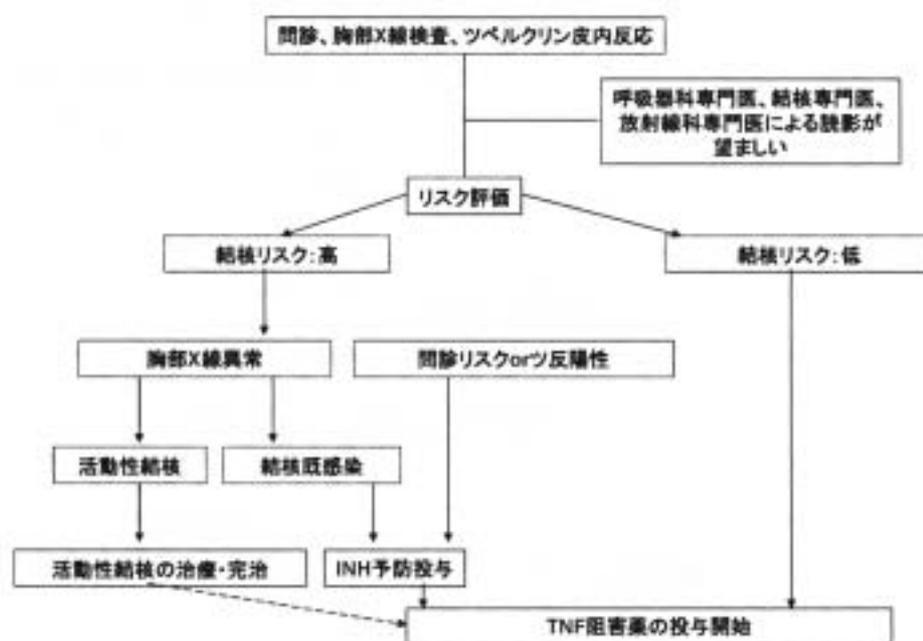
**感染症予防対策** インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンなど不活化ワクチンは推奨される。関節リウマチ治療の経過判断に必要な検査項目以外に、合併症の予知に役立つ、KL-6、SP-D などの間質性肺炎マーカー、 $\beta$ -D グルカンなども随時測定する。

**外来で酸素飽和度の測定** パルスオキシメーターによる経皮的酸素飽和度 (oxygen saturation by pulse-oximeter) (SpO<sub>2</sub>) は、簡単に外来で測定できる。呼吸器症状を訴える時に、肺炎や間質性肺炎の存在を考える上で、非常に有用である。

**問診の重要性** 外来にて、定期的に生物学的製剤を注射する際、問診項目を決めて、co-medical に協力してもらう。エタネルセプトなど、数回の中止では、炎症再燃を回避できることが多い。

**患者教育が重要** 間質性肺炎などの予後は、発症より治療開始までの期間が非常に有用である。使用薬剤の効果と副作用についてはよく教育し、症状出現時は速やかに来院を指示する。

最後に、最近の抗リウマチ剤の進歩は目覚ましいものがある。一方で、重篤な副作用が起こることもまれではない、早期診断・早期治療が最も大切 (Window of Opportunity) である。早期リウマチ患者は、薬剤有効性も高く、副作用も少ないが、現実には、治療対象としている患者は、すでに進行期にあり、ステロイド服用、関節外合併症も多く十分密な診療フォローが必要である。



Miyasaka N: Modern Rheumatol 16:66, 2006.

図2 RAにおける結核リスク評価法

## 【文献】

- 1) 平形 道人：関節リウマチの肺病変. *Modern Physician* 25 : 727-730, 2005.
- 2) 武村 民子：関節リウマチにおける肺病変の病理. *臨床リウマチ* 18 (3) : 122-128, 2006.
- 3) サノフィ・アベンティス・ジャパン (株)：アラバ安全情報ホームページ. <http://safety.sanofi-aventis.co.jp/arava/aravad/index.html>
- 4) Vassallo R, Matteson , Thomas CF : Clinical Response of Rheumatoid Arthritis-Associated Pulmonary Fibrosis to Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibition. *Chest* 122 : 1093-1096, 2002.
- 5) Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M : Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  -neutralizing antibody. *Modern Rheumatol* 16 : 251-255, 2006.
- 6) Tengstrand B, Ernestam S, Engvall IL, Rydvald Y, Hafstrom I. : TNF blockade in rheumatoid arthritis can cause severe fibrosing alveolitis. Six case report. *Lakartidningen*. 102 (49) : 3788-3790, 2005.
- 7) 松本 智成：日本における抗TNF- $\alpha$  製剤による結核：多くの側面をもつ問題. *臨床リウマチ* 18 (3) : 24-35, 2006.
- 8) 渡辺 彰：インフリキシマブと結核. *分子リウマチ* 2 : 272-277, 2005.
- 9) Vassallo R, Thomas CF : Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 16 (3) : 186-191, 2004.
- 10) Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting WJ et.al : Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of serious Infections and Malignancies. *JAMA* 295 (19) : 2275-2285, 2006.
- 11) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K : Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatol* 15 : 4-8, 2005.
- 12) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K : Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Modern Rheumatol* 16 : 63-67, 2006.
- 13) 桃原 茂樹、山中 寿：RAの新しい治療戦略—生物学的製剤の使用のために— . *骨・関節・靭帯* 19 : 557-570, 2006.
- 14) 酒井 文和、牛見 尚志、鎌田 憲子、松尾 周也、鈴木 瑞佳、児玉 麻紀、高杉 昌平、高杉 麻理恵：慢性関節リウマチの肺合併症；画像診断. *リウマチ科* 36 : 386-395, 2006.
- 15) 杉山 幸比古：関節リウマチの肺病変とその治療. *リウマチ科* 30 (6) : 582-588, 2003.
- 16) 小池 竜司、針谷 正祥：ニューモシスチス肺炎の危険因子とそのスクリーニング. *リウマチ科* 36 (3) : 312-320, 2006.
- 17) 特集：抗リウマチ薬の使い方と副作用対策. *リウマチ科* 36 (6) : 433-497, 2006.
- 18) 斎藤 和義、田中 良哉：膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の早期診断, 早期治療. *リウマチ科* 35 (1) : 79-86, 2006.
- 19) 竹内 勤、亀田 秀人、天野 宏一：抗リウマチ薬の薬剤性肺障害. *日医雑誌* 134 (11) : 2148-2153, 2006.
- 20) 杉井 章二：抗リウマチ薬による肺障害. *骨・関節・靭帯* 19 : 477-483, 2006.
- 21) 田中 良明、猪熊 茂子、背戸口 京吾、矢島 宣幸：間質性肺炎(薬剤性を含む). *日内会誌* 94 (10) : 2112-2118, 2005.