

呼吸器疾患の診断と治療 — 最近の進歩 —

8. 膠原病に伴う肺病変

北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学・第二内科

助教 小谷 俊雄

北海道大学大学院医学研究科免疫代謝内科学・第二内科

教授 渥 美 達 也

はじめに

関節リウマチをはじめとする膠原病疾患において、生命予後を左右する重要臓器合併の一つが肺病変である。本稿では代表的疾患の中で肺病変を呈する頻度の高い、関節リウマチ(RA)、多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)、強皮症(SSc)、血管炎症候群の肺病変につき概説する。

1. 関節リウマチ

関節リウマチ(rheumatoid arthritis:RA)に合併する肺病変は、RAの死因の10~20%を占める重要臓器合併症である¹⁾。間質性肺病変(Interstitial lung disease:ILD)、胸膜炎、気管支・細気管支炎などRAそのものの合併症や、細菌性肺炎や結核、ニューモシチス(pneumocystis pneumonia:PCP)、サイトメガロウイルスなどの感染症、および薬剤性

肺炎が鑑別に挙げられる。ILDは、2002年米国胸部疾患学会/欧州呼吸器病学会の分類の中で、非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia:NSIP)、通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia:UIP)、器質化肺炎(organizing pneumonia:OP)、びまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage:DAD)、リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia:LIP)の5病型を呈する²⁾。最近の報告では、組織型はUIPやNSIPが多く、OPの報告例は8~15%とされており、DAD、LIPの頻度は低い。関節炎の活動性と必ずしも相関しないことから、胸部X線の変化や呼吸器症状が出現した際には、high-resolution computed tomography(HRCT)の撮像が望ましい。ILDに対する免疫抑制療法は、OPはステロイドへの反応が良好であるが、UIP・NSIPの中で進行例にはステロイドに加えシクロスポリンA(cyclosporin A:CsA)、タクロリムス(tacrolimus:TAC)、シクロホスファミド(cyclophosphamide:CY)の併用が有効とされている。また、免疫抑制療法に伴い結核や非定型抗酸菌症、PCPなどの日和見感染症、メトトレキサート(methotrexate:MTX)などの抗リウマチ薬の積極的な使用に伴い薬剤性肺炎も増加している。MTXやTNF阻害剤療法施行中に肺炎を発症した場合は、通常の中肺炎とは異なり原疾患に伴う肺病変を考慮した対応を行う(図1)。また発症予防の観点から、MTX・生物学的製剤使用前の結核スクリーニング、発症危険症例でのイソニアジド予防内服が推奨されており、PCPについては高齢、既存の肺病変を副腎皮質ステロイドなどのリスク因子を有する患者群では、ST合剤の予防内服が有効である。

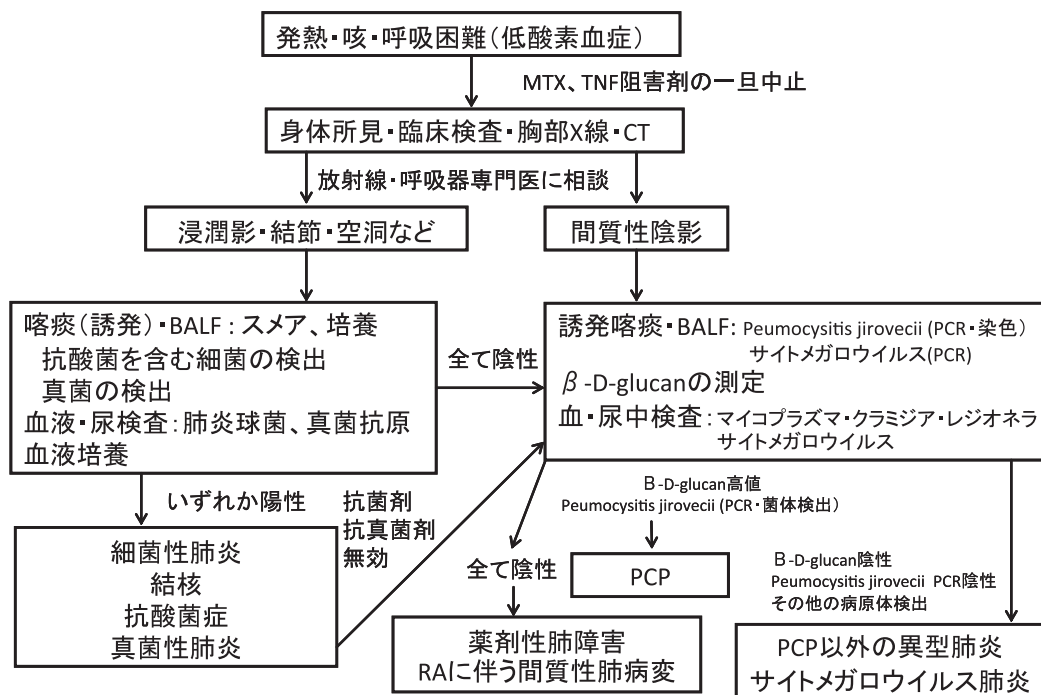


図1 関節リウマチに対するTNF阻害薬使用ガイドライン(2012年改訂版)
関節リウマチ診療におけるメトトレキサート(MTX)診療ガイドライン より改変

2. 筋炎

多発性筋炎 (polymyositis : PM) と皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) は、四肢・体幹の骨格筋に単核球の浸潤を認め、筋痛や筋力低下などの筋障害をきたす炎症性疾患である。PM/DMにおけるILDの頻度は、各研究により異なるが20%から65%とされている。近年はHRCTの普及により、発症早期や無症候性のILDを発見できるようになった³⁾。また、最近特異的自己抗体が多く同定され自己抗体毎に臨床像の違いが明らかになっている。なかでも、抗アミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 抗体、抗CADM-140抗体は、ILDの併発と関連している。臨床的に問題になるのは、diffuse alveolar damage (DAD) をきたす急速進行性ILDであるが、抗CADM-140抗体陽性のILDは、急性～亜急性の経過でHRCT上consolidationや病初期から汎小葉性陰影を認める。

このような症例には、早期にステロイド+シクロホスファミド間歇静注療法 (IVCY) +カルシニューリン阻害剤 (CsA, TAC) の3剤併用療法を開始すべきであるが、積極的治療にも関わらず治療抵抗性で致命的な転帰をとる症例が多く存在する⁴⁾。近年は、新規治療として免疫グロブリン静脈大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) やミコフェノールモフェチル (MMF)、CD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブなどの使用も試みられている⁵⁾。

3. 強皮症

全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) は、微小血管傷害、皮膚の線維化と特有の内臓障害を特徴し、特異的自己抗体やHLAなどの遺伝的背景により、それぞれ多様な合併症を呈する疾患群である。このため、内臓病変が少なく皮膚硬化のみに留まる軽症型から広範囲に内臓障害をきたし、QOLや生命予後に影響を与える重症型まで多彩であるが⁶⁾、中でもILDは強皮症患者の50%以上に合併する最も深刻な合併症の一つである⁷⁾。組織型はNSIPが最も多く、ILDを合併した強皮症患者の死亡の頻度は、この30年間で強皮症関連死亡については6%から33%に、全死亡については5%から16%に増加している。他の疫学研究においてもILDの存在は予後不良因子であると報告されており、強皮症関連肺病変は生命予後を規定する臓器合併症である。生命予後を改善する治療法の確立が望まれるが、シクロホスファミド (CY) は近年2つの無作為化比較試験において有効性が報告され、2009年のヨーロッパリウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) より唯一推奨度Aに挙げられている⁸⁾。また、MMF、メシル酸イマチニブ、造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) など、新規治療の可能性も近年評価されつつある。

4. ANCA関連血管炎

血管炎は、罹患血管のサイズから大型・中型・小型血管炎に大別される。小型血管炎の中で、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) という共通認識抗体に基づく疾患群は、ANCA関連血管炎 (AAV) と総称される。AAVの中で、全身型AAVは、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 ((Wegener肉芽腫症) (granulomatosis with polyangiitis : GPA))、好酸球性肉芽腫性多発血管炎 ((Churg-Strauss症候群) (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA)) の3疾患に分類される。

AAVに合併する肺病変は、MPAでは肺泡毛細血管炎による肺泡出血、ILDの合併が高頻度にみられる。一方で、GPAでは肺泡出血や浸潤影・結節影・空洞影などを伴う壊死性肉芽腫性病変を呈し、EPGAでは気管支喘息を伴う。特に肺泡出血とILDは生命予後を規定する重要臓器合併症である。びまん性肺泡出血は、MPAの25～55%、GPAの5%に合併されており⁹⁾、気管支肺泡洗浄液におけるヘモジリン貪食マクロファージの確認が診断に有用である。肺病変に対する治療は、ステロイド+CYの併用療法が中心となる。最近の報告では、IVCYは経口CYと比較し同等の寛解導入率を保ち、かつ感染症死や血球減少などの副作用を減少させるとされており、治療の中心となりつつある¹⁰⁾。

おわりに

膠原病に合併する肺病変について略述した。各疾患における肺病変の形態はさまざまであるが、間質性肺病変や日和見感染症などを含め急速進行性の症例も少なくない。内科医・呼吸器専門医・放射線科読影医との連携も非常に重要であり、速やかな診断、治療介入が望まれる。

文 献

- 1) Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):221-7.
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277-304.
- 3) Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung

- disease and idiopathic inflammatory myopathies: progress and pitfalls. *Curr Opin Rheumatol.* 2010 Nov;22(6):633-8.
- 4) Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2005 Sep;32(9):1719-26.
- 5) Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2011 Nov;11(1):6-13.
- 6) Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1994 Sep;37(9):1283-9.
- 7) Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Nov;17(6):737-45.
- 8) Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):620-8.
- 9) Gomez-Puerta JA, Hernandez-Rodriguez J, Lopez-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest.* 2009 Oct;136(4):1101-11.
- 10) ANCA関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究班. ANCA関連血管炎診療ガイドライン. 2011

お知らせ

平成24年度生涯教育申告書提出期限の変更について

◇学術部◇

日本医師会生涯教育制度の申告の時期がまいりました。

北海道医師会では、例年のとおり、特別な申し出がない限り、当会からお送りした受講記録にもとづいて申告をとりまとめる「一括申告方式」をいたします。

従って、既にお手元に届いている日医雑誌同封の「平成24年度生涯教育申告書」に記載され

ている提出期限を、当会独自に下記のとおり変更いたします。

申告手順に関しましては、5月に改めてお知らせいたします。

記

変更前 4月30日(火) → 変更後 5月24日(金)