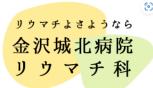


関節リウマチと間質性肺疾患



はじめに

プロフィール

リウマチ教室

薬について

ユニバーサルデザイン

診察案内



最新情報



リウマチ教室

2024年4月2日 (金)

- 関節リウマチと呼吸器疾患
講師はアコラ
- 腎臓への炎症
講師はユニア

過去のリウマチ教室は[こちら](#)

薬について

- 関節リウマチの患者さんのくらし
- オノロジ科による難治性リウマチ治療を受けた患者さんへ
- メトシクリクトで治療する患者さんへ

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>

リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

第203回城北リウマチ教室
2025.4.3

城北病院リウマチ科
村山 隆司

リウマチ治療薬の種類			
作用機序別	一般名	先行薬品	ジェネリック/BS
csDMARDs	メトトレキサート(MTX)	リウマトレックスcap	メトトレキサート錠、Cap
	タクロリムス	プログラフCap	タクロリムスCap
	イグラチモド	ケアラム錠	イグラチモド錠
生物学的製剤			
TNF阻害薬	インフリキシマブ	レミケード	インフリキシマブBS
	エタネルセプト	エンブレル	エタネルセプトBS
	アダリムマブ	ヒュミラ	アダリムマブBS
	ゴリムマブ	シンボニー	
	セルトリズマブ・ペゴル	シムジア	
	オゾラリズマブ	ナゾラ	
	トリリズマブ	アクテムラ	
IL-6阻害薬	サリムマブ	ケブザラ	
	アバタセプト	オレンシア	
CTLA-4阻害薬			
JAK阻害薬	トファシチニブ	ゼルヤンツ	
	バリシチニブ	オルミエント	
	ペフィシチニブ	スマイラフ	
	ウパダシチニブ	リンヴオック	
	フィルゴチニブ	ジセレカ	

代表的なリウマチ治療薬の種類を挙げてあります。

これからお話しする講演の中で頻繁に出てくる薬剤ですので、ご自分に投与されている薬剤の作用機序別分類、一般名、商品名（先行品薬、ジェネリック/BS）

を覚えてください。

csDMARDsについては多数あるので私が頻用しているものに限定しました。他にはブシラミン（リマチル[®]）やサラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN[®]）などがあります。

肺の構造

肺の構造とガス交換 | 呼吸する (3)

図1 肺の位置

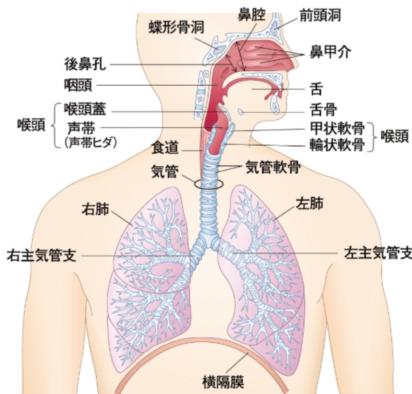
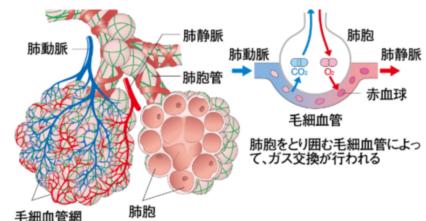


図3 肺胞の血管



<https://www.kango-roo.com/learning/1617/>

肺は右と左に分かれた、からだのなかでもかなり大きい器官の1つです。胸腔の大部分を占め、ちょうど横隔膜（おうかくまく）の上に乗っかる形をしています（図1）。左右の肺は完全に対称ではなく、大きさは8（右肺）：7（左肺）のバランス。心臓がやや左よりにあるため、左肺の方が少し小さくなっています。

肺の入り口は肺門とよばれ、ここには気管支のほか、肺動脈、肺静脈などの血管、さらには神経なども多数出入りしています。

肺門から入った空気は、気道を進んで肺胞に入ります。肺胞は直径0.2mmほどの小さな袋です。その周囲を網の目のように取りまくのは、肺動脈や肺静脈につながる毛細血管。肺における酸素と二酸化炭素のガス交換は、この毛細血管で行われます（図3）。

間質性肺炎の検査

間質性肺炎の検査には、次のようなものがあります。

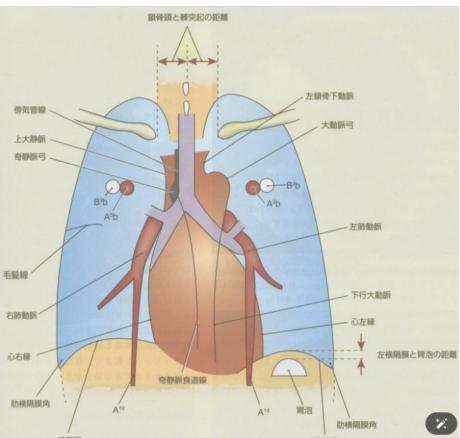
- ・ 胸部レントゲン検査
- ・ 胸部CT検査
- ・ 血液検査(KL-6、SP-D)
- ・ 呼吸機能検査
- ・ 動脈血液ガス分析
- ・ 運動時の酸素飽和度測定
- ・ 気管支鏡検査
- ・ 肺生検

胸部レントゲン検査

太田東こども＆おとな診療所

胸部写真の読み方





<https://www.otadragon.jp/radiograph/1571>

胸部レントゲンは、胸の中にある臓器（肺、心臓、血管など）や骨（肋骨、背骨など）の状態を画像で確認する検査です。主に肺炎や気胸（肺が縮む病気）、心臓の大きさなどを調べるのに使われます。

正常な場合、レントゲン画像はどう見えるの？肺は黒っぽい色肺の部分は空気がたくさん含まれているため、X線が通り抜けやすく黒っぽく見えます。左右の肺が同じくらいの大きさで、きれいな黒色なら正常と考えられます。

心臓の影は中央より少し左寄り心臓は白っぽく映りますが、胸の真ん中からやや左寄りに位置していて、形がはっきりしていれば問題ありません。

肋骨や背骨が均等に映る胸の骨（肋骨や背骨）は白っぽく見えます。これらが左右対称で、骨折や異常な変形がないのが正常です。

肺の血管も見えるが異常なし肺には血液を運ぶための血管がたくさんありますが、これが一定の範囲内で見えるのは正常です。血管が異常に太くなったり、見えなくなったりしていないかが確認されます。

横隔膜（肺の下の筋肉）は滑らかで位置が正常横隔膜は肺の下にある筋肉で、左右対称でなだらかな曲線を描いているのが正常です。

異常があるとどうなるの？

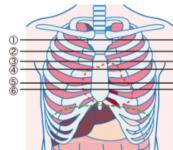
肺に白っぽい影があれば「肺炎」や「腫瘍」が疑われることがあります。心臓が異常に大きく映れば「心肥大」などが考えられます。肋骨が折れている場合は、通常の形と違う線が見えることがあります。

胸部CT検査

看護カンゴroo!

看護ケア

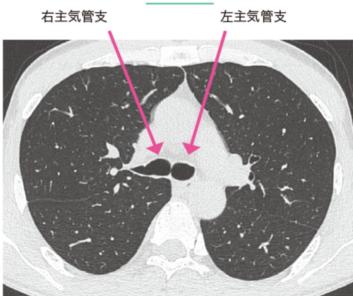
図8 胸部CTの見かた（正常画像）



以下の画像は、肺野条件の正常画像です。
①～⑥の位置で輪切りにし、下から見上げた状態になっています。一連の流れで（スクロールして）見ることで、病変を特定しやすくなります。

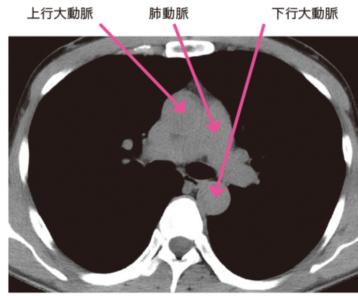


肺野条件



肺野中心に表示する。縦隔の軟部組織は白く映るため、縦隔などの病変を詳細にみることはできない

縦隔条件



縦隔や胸壁を中心に表示する。肺野は真っ黒に写るため、肺野の病変を詳細にみることはできない

<https://www.kango-roo.com/learning/8193/>

CT検査とは、X線断層撮影によって得られた画像をあらためてコンピュータ処理し、再合成することによって、従来なら描き出せなかつたわずかの濃度差も抽出できるようになった診断法である。放射線障害の問題を除けば、被検者に対する侵襲はほとんどない。



先述の正常胸部XP像

図3 IPFの胸部X線

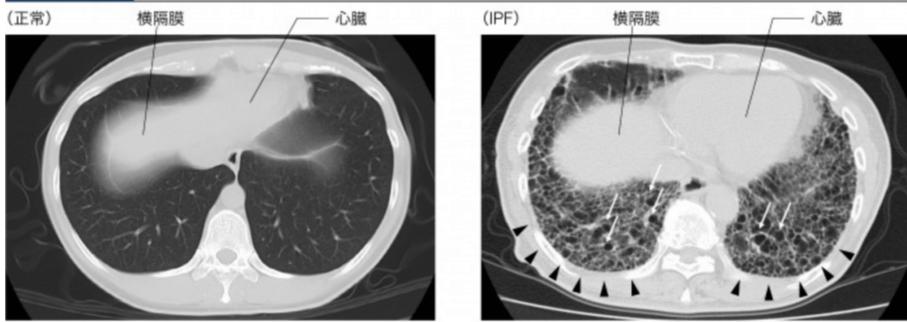


両側肺野全体に網状影を認める。胸膜直下および両側下肺野では、特に陰影が強く認められる

<https://knowledge.nurse-senka.jp/227638/>

右側の胸部XP写真が特発性間質性肺炎の像です。
全体的に含気量が少ないので白っぽく見えます。肺全体の容量も少なくなっています。

図4 胸部CT



肺底部の部位に蜂巣肺（▲）と拡張した気管支（↑）を認める

<https://knowledge.nurse-senka.jp/227638/>

右側の胸部CT写真が特発性間質性肺炎の像です。

全体的に含気量が少ないので白っぽく見えます。細かい線維化が肺野全体に広がり、蜂の巣のように穴が開いた状態になっています。

間質性肺炎の病理像

神奈川県立循環器呼吸器病センター

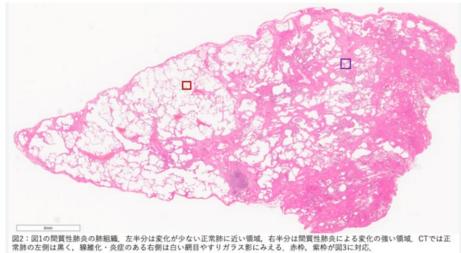


図2：図1の間質性肺炎の肺組織。左半分は変化が少ない正常肺に近い領域。右半分は間質性肺炎による変化の強い領域。CTでは正常肺の左側は黒く、線維化・炎症のある右側は白い網目やザラズ形に見える。赤枠、紫枠が図3に対応。

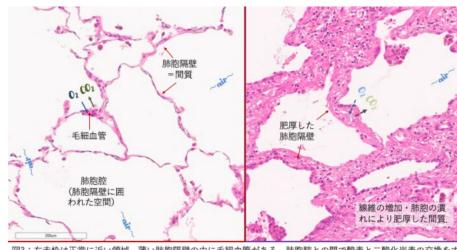


図3：左赤枠は正常に近い領域。薄い肺胞隔壁の中にも毛細血管がある。肺胞腔との間で酸素と二酸化炭素の交換をする。右紫枠は病変の領域。肺胞隔壁などの間質に線維が増えて酸素の取入れが悪くなる。肺全体が固くなる=低酸素。

<https://junko.kanagawapho.jp/diseases/interstitial.html> 2025.3.14

間質性肺炎の病理組織像です。

地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立循環器呼吸器病センターのホームページより拝借いたしました。

上段の病理組織ですが、左半分が正常な肺組織です。空洞の部分が1個、1個の肺胞です。下段左側の組織がその拡大像です。

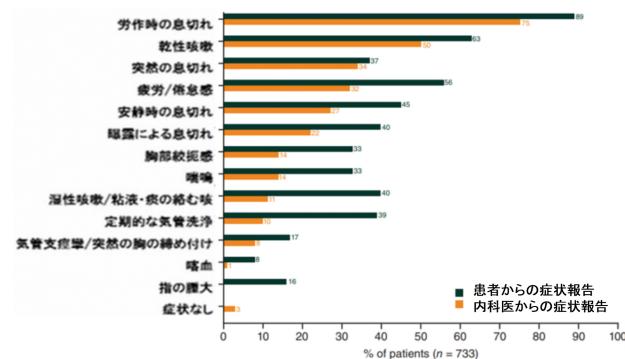
上段の右半分が間質性肺炎が強い部分です。正常な肺胞が減少し炎症性細胞が浸潤して線維化をおこしています。下段右側がその拡大像です。

間質性肺疾患(特発性肺線維症)にみられる症状

Idiopathic pulmonary fibrosis: Physician and patient perspectives on the pathway to care from symptom recognition to diagnosis and disease burden

特発性肺線維症患者733名と内科医からの症状報告

FIGURE 1 Key time points in the IPF patient journey (patient- and physician-reported data). IPF, idiopathic pulmonary fibrosis



Respirology. 2022;27:66–75

間質性肺疾患の内、特発性肺線維症患者およびその主治医から報告を受けた症状を表しております
最も多いのは労作時呼吸困難、痰を伴わない乾燥性の咳、息切れ、疲労倦怠感などが続きます。

KL-6(クレアチン・リン酸化酵素6)

KL-6とは

血液中の高分子糖タンパク質の一種で、特に間質性肺疾患(ILD:Interstitial Lung Disease)の診断や経過観察に用いられるバイオマーカー。

KL-6は、肺胞上皮細胞や気道上皮細胞の損傷や炎症の際に放出され、血中濃度が上昇することが知られている。

検査の目的

・KL-6検査は、間質性肺炎(IP:Interstitial Pneumonia)や肺線維症などの肺疾患の診断や、疾患活動性のモニタリングに用いられる。

基準値

・一般的に、KL-6の基準値は500 U/mL以下とされ、それを超える場合は間質性肺疾患の可能性が示唆される。

上昇する疾患

・特発性間質性肺炎(IIP)

・サルコイドーシス

・膠原病関連肺疾患(SSc、RA、SLEなど)

・肺がん

・感染性肺炎(まれに)

・腎機能低下

検査の利点

・KL-6は非侵襲的に測定可能であり、他の診断法(CTや肺機能検査)と組み合わせて病態を総合的に評価できる。

限界

・KL-6値は肺疾患に特異的ではなく、他の疾患でも上昇する可能性がある。

KL-6の変動がRA-ILDの急性増悪の予測因子となる

Annual variation rate of KL-6 for predicting acute exacerbation in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

(最終受診時 KL-6) - (初診受信時 KL-6)

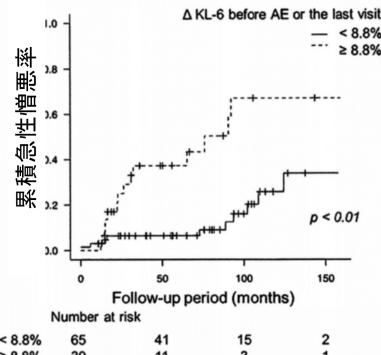


Figure 2. The cumulative incidence of AE in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Δ KL-6 is the annual variation ratio of KL-6 before AE onset or the last visit. Patients with Δ KL-6 \geq 8.8% before AE onset or the last visit had a significantly higher cumulative incidence of AE compared to others. The survival curve was determined using the Gray method. AE: acute exacerbation; KL-6: Krebs von den Lungen-6.

Tanaka N, et al. Mod Rheumatol 2021;31(6):1100-1106

間質性肺疾患 (ILD : Interstitial Lung Disease) の診断や経過観察に用いられるバイオマーカーであるKL-6の変動と関節リウマチに伴う間質性肺疾患 (RA-ILD) の急性増悪との関連を表しております。

KL-6が8.8%以上、上昇するとRA-ILDの急性増悪の危険性が高まります。

関節リウマチに伴う間質性肺疾患 (RA-ILD) の急性増悪は関節リウマチ患者の生命予後を悪くさせますが、KL-6 上昇は急性増悪の予測因子となりえます。

RA-ILDの病態

Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.

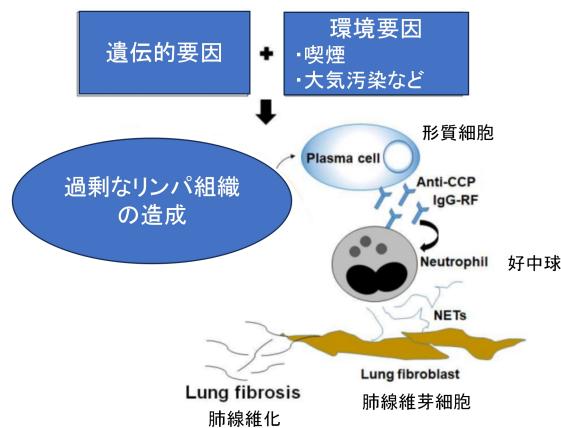


Figure 1. Pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease.

Akiyama M Autoimmun Rev 2022;21(5):103056の改変

上図は、関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）の病因を示しています。環境要因（喫煙や大気汚染など）が遺伝的に感受性のある個体において関節リウマチの伴う間質性肺疾患（RA-ILD）を引き起します。

炎症を起こした肺では、過剰な三次リンパ組織が形成されます。肺内で造成されたリンパ組織は、形質細胞(Plasma cell)を刺激し、抗CCP抗体やリウマチ因子（RF）を产生します。これらの自己抗体は病原性を持ち、好中球（Neutrophil）を刺激して肺線維芽細胞（Lung fibroblast）を活性化し、肺線維症（Lung fibrosis）の形成に寄与します。

高いPM曝露がRA-ILD患者の死亡率と関連

PM10の特徴

ホコリや煙は目に見えるPM10ですが、90%以上の粒子状物質は肉眼では見ることができません。肺に入り込み、呼吸器系や心臓に炎症を引き起こし、喘息や気管支炎などの呼吸器疾患や心血管疾患を引き起こす可能性があります。発生源としては、人間の活動(燃焼による煙や排気ガス、工場や建設現場で生じる粉塵など)によるもの、そして自然(黄砂や森林火災)によるものが挙げられます。

NO2の特徴

NO2(二酸化窒素)は、窒素と酸素が結合して生成される赤褐色の気体で、大気汚染物質として知られています。工場、火力発電所、自動車、家庭など、燃料を燃やしている場所。燃焼温度が高温になったり燃料に含まれる窒素が多くなると発生量が多くなる

呼吸器疾患、特に喘息と関連しており、呼吸器症状(咳、喘ぎ、呼吸困難など)の原因となる

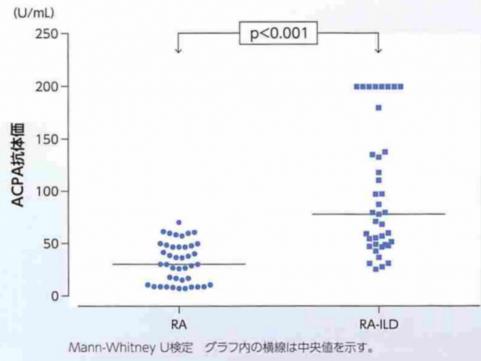
PM10（粒子状物質、直径10 μm 以下）およびNO2（二酸化窒素）への長期曝露がRA-ILD患者の死亡率に与える影響を評価
韓国で309人のRA-ILD患者（平均年齢61.7歳、男性44.3%）を対象に調査。
追跡期間の中央値は4.8年で、40.8%の患者が死亡または肺移植を受けた。
高PM10曝露は死亡リスクの増加と有意に関連していた（HR 1.68, 95% CI 1.11-2.52, p=0.013）。
NO2曝露と死亡率には有意な関連が見られなかった。
65歳未満の患者では高PM10曝露による死亡リスクが特に高かった（HR 1.98, 95% CI 1.02-3.85, p=0.045）。

Kim SH, et al. RMD Open 2024;10:e003680. doi:10.1136/rmdopen-2023-003680



ILDの有無によるRA患者のACPA抗体価(海外データ)

RA-ILD患者のACPA抗体価は、RA患者と比較して有意に高値でした(中央値77.9対30.2U/mL、 $p<0.001$ 、Mann-Whitney U検定)。



対象・方法： 単一施設の外来に通院するRA患者600例のうち、HRCTを用いて診断されたRA-ILD患者39例と性別および年齢が一致する肺病変の無いRA患者42例を対象に、ACPA抗体価とILD合併の有無ならびにILDの重症度との関係性について横断的研究を行った。ACPA抗体価は、ELISA法により測定し、ACPA陽性のカットオフ値は20U/mLとした。Mann-Whitney U検定を用いて、両群間におけるACPA抗体価を比較した。

Rocha-Muñoz AD, et al.: J Immunol Res. 2015: 151626, 2015
<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>

2022年9月作成
IMM-JP-220003521
ORC-Z198A

ristol-Myers Squibb株式会社、小野薬品工業株式会社

このスライドでもわかるように間質性肺疾患を有するRA患者ではACPA（抗CCP抗体）陽性患者の割合が多い結果でした。

RA-ILDのリスク因子

Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—a large multicentre UK study

抗CCP抗体の有無によるILDのリスク因子の解析

TABLE 2 The results of univariate analysis and multivariate LR with and without anti-CCP

Factor	多変量解析で男性、発症年齢、喫煙、RFはすべてRA-ILDと独立して関連					
	OR	95% CI	OR	P-value	OR	P-value
Sex	1.67	1.2, 2.2	0.63	0.006	0.75	0.284
Age	2.14	1.4, 3.1	0.61	0.031	0.49	0.062
RF	2.81	1.8, 4.1	0.27	0.000	0.36	0.008
Smoker	1.91	1.3, 2.7	0.62	0.011	0.72	0.279
ACCP	4.00	2.0, 7.8			0.33	0.003

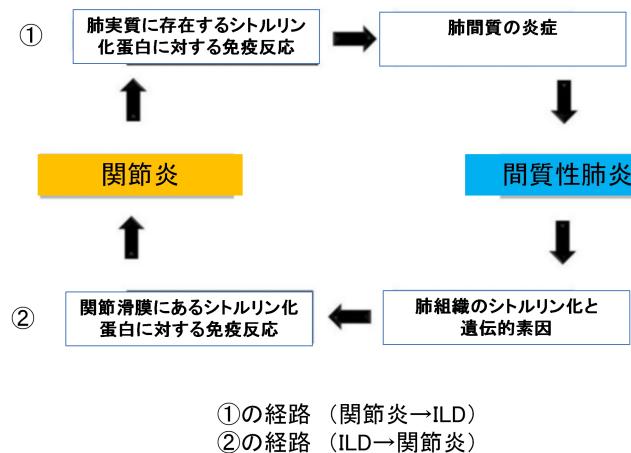
LR: logistic regression; ACCP: anti-cyclic citrullinated peptide.

多変量解析では、
抗CCP抗体陽性に加えて、男性・年齢・喫煙、リウマトイド因子がリスク因子

Kelly CA,et al. 2014;53(9):1676–1682

関節炎と間質性肺炎の発展過程

Rheumatoid Arthritis-associated Interstitial Lung Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis:
Shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms



Paulin F, et al. Rev Invest Clin. 2015 ; 67(5): 280-286

関節から肺への経路①: 最初の経路では、関節や他の部位で起こるシトルリン化ペプチドに対する免疫応答が肺に移行し、関節リウマチの関節性肺疾患 (RA-ILD) を引き起こします。

肺から関節への経路②: 2番目の経路では、間質性肺疾患を持ち、RAに対する遺伝的感感受性を持つ患者が、肺でシトルリン化ペプチドに対する免疫応答を開始し、その結果として関節に炎症プロセスが二次的に影響を及ぼします。

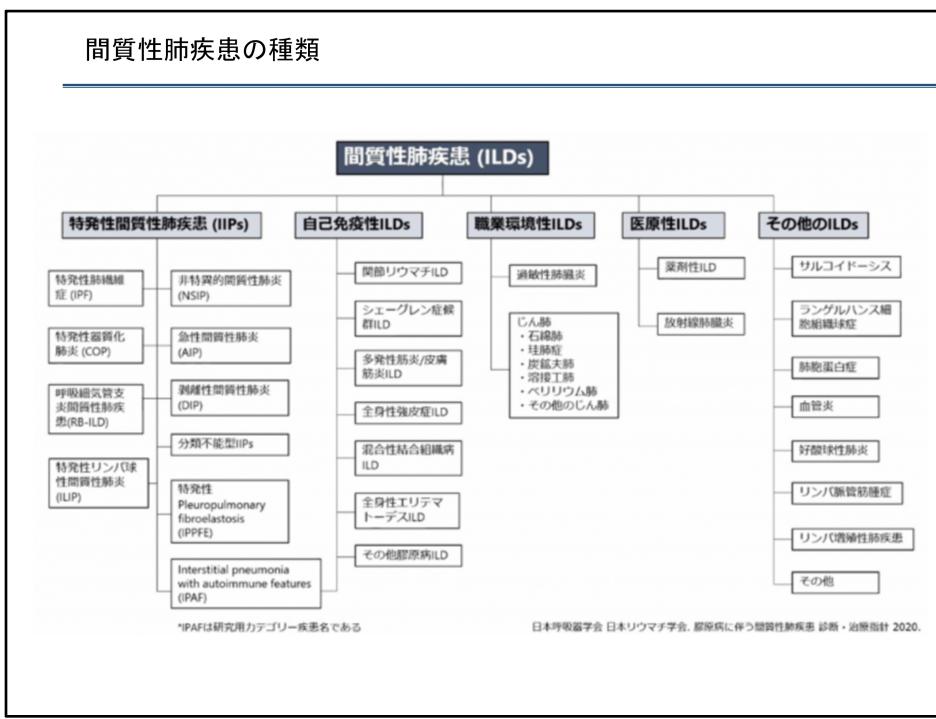
関節リウマチでみられる肺病変

1. **間質性肺炎、肺線維症**
 - ・RA関連肺病変の中でも最も一般的。
 - ・症状: 咳嗽、息切れ、労作時呼吸困難。
2. **胸膜病変**
 - ・胸膜炎や胸水貯留
 - ・症状: 胸痛、呼吸困難。
3. **リウマトイド結節**
 - ・肺内や胸膜下に孤立性あるいは多発性の結節を形成。
4. **気道病変細気管支炎**
 - ・閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、細気管支炎、肺気腫
 - ・症状: 呼吸困難や喘鳴を引き起こす。
5. **肺高血圧症**
 - ・症状: 進行性の息切れ、胸痛、疲労感。
6. **薬剤性肺障害**
7. **感染症**
 - ・結核や真菌感染症のリスクが増加。
8. **悪性腫瘍(肺癌、リンパ腫)**

関節リウマチでみられる肺病変には様々なものが、肺野、気管支、肺血管レベルに生じます。

今回は、関節リウマチでみられる間質性肺病変（RA-ILD）についてお話しします。

間質性肺疾患の種類



2020年に日本呼吸器学会と日本リウマチ学会が共同で、「膜原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針」を刊行しました。

スライドは間質性肺疾患を起こす疾患を列記しております。関節リウマチに伴う間質性肺疾患 (RA-ILD) は自己免疫性ILDに分類されております。

RA-ILDの疫学、症状、予後不良因子

疫学

- RA-ILDの有病率：RA患者の約28～67%（HRCTによる検討）
- 女性の割合：45～70%
- 喫煙歴あり：20～65%

臨床症状を伴うのは7～29%

症状

- 乾性咳嗽や労作時呼吸困難、喀痰を伴う湿性咳嗽
- 両下肺底部の捻髪音（fine crackles）
- 発熱や全身倦怠感（急性・亜急性の場合に多い）

予後不良因子

- 男性、高齢
- 拡散能低下、広範囲な線維化、HRCTでの画像診断がUIPパターン
- ILDの急性増悪

日本呼吸器学会 日本リウマチ学会. 膜原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020. p.103-113. 2020

RA-ILDの有病率は、RA患者のうち約28～67%と報告されています（HRCTによる検討）（表1）。多くは無症状での診断例であり、臨床症状を伴うのは7～29%です。女性の割合は45～70%、また、喫煙歴を有する患者の割合は20～65%と報告されています。

RA-ILDの予後不良因子として、男性、高齢、拡散能低下、広範囲な線維化、HRCTにおけるUIPパターン、間質性肺疾患（ILD）の急性増悪などが挙げられます。

RA-ILDの有病率と死亡率

Incidence and Mortality of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Population Based Study

582人のRA(582)非RA(603)

RA患者の生涯におけるILDのリスクは7.7%、非RA患者の0.9%と比較して有意に高い(ハザード比8.96)。
RA患者におけるILDの診断後の生存率は、非ILD患者に比べて有意に低く(HR 2.86)、ILDはRA患者の余剰死亡率の約13%に寄与していることが明らかになった。

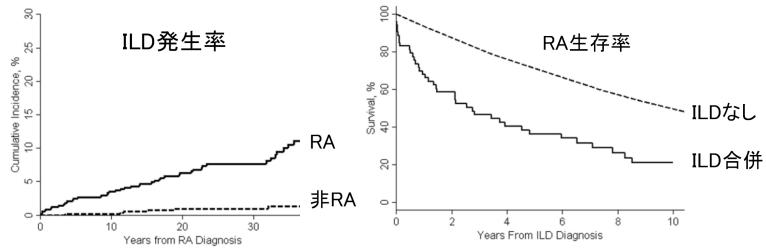


Figure 1.
Incidence of ILD in patient with RA (solid line) and control subjects (broken line)

Figure 2.
Survival of RA patients with ILD (solid line) compared to expected survival of RA patients overall (broken line)

Bongartz T, et al. Arthritis Rheum. 2010;62(6):1583-91

関節リウマチ患者は間質性肺炎 (ILD) を併発しやすく、適切な加療を怠ると生命予後にも影響します。

IPF以外の線維化を伴うILDにおいて、
進行性線維化を伴う患者さんの割合は13~40%でした。

線維化を伴うILDの進行性線維化を伴う患者さんの割合



【方法】

進行性線維化を伴う患者の割合は、呼吸器内科医、膠原病内科医を含む内科医のエキスパート（文献の発表実績が多く、ガイドラインの策定及び/又はILDの治療に参加経験のある内科医）に対する定量調査に基づき、外挿法により推定値を算出した。

*1 %DLcoが40%未満又は患者の状態による計測不可、*2 FVC低下が10%超及びHRCTによる線維化の確認、*3 FVC低下が10%以上及び/又はDLco低下が15%以上、*4 線維化を伴うサルコイドーシスの悪性の悪化が2回以上

IPF:特発性肺線維症、ILD:間質性肺疾患、iNSIP:特発性非特異性間質性肺炎、SSc-ILD:全身性強皮症に伴う間質性肺疾患、

PM/DM-ILD:多発性筋炎/皮膚炎に伴う間質性肺疾患、SS-ILD:シテーグレン症候群に伴う間質性肺疾患、SLE-ILD:全身性エリテマトーデスに伴う間質性肺疾患、

CTD-ILD:膠原病に伴う間質性肺疾患、MCTD-ILD:混合性結合組織病に伴う間質性肺疾患、DLco:一酸化炭素肺拡散能、FVC:努力肺活量、HRCT:高分解能CT

Olson A, et al.: Adv Ther 2021; 38(2): 854-867. より作図 本研究はベーリンガーイングハイム社の支援により行われました。

間質性肺疾患で進行性の線維化を伴う患者さんの割合を各疾患毎に示しています。

RA患者では40%の患者に進行性の線維化を伴う間質性肺疾患を罹患されることになります。



ベースライン時の疾患活動性別 RA-ILD発症のハザード比(海外データ)

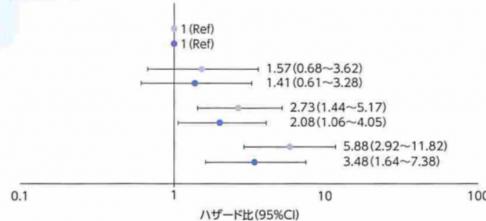
RA患者1,419例を対象とした調査では、中等度および高疾患活動性の患者が寛解の患者と比較してRA-ILD発症リスクの増加と有意に関連する傾向にあったことが報告されました[年齢、性別、喫煙歴(pack-years)、罹病期間、血清学的状態で調整したCox回帰モデル、傾向分析によるp=0.001]。

寛解(DAS28-CRP<2.6)
症例数/人・年: 18/4,232

低疾患活動性(2.6≤DAS28-CRP≤3.2)
症例数/人・年: 8/1,227

中等度疾患活動性(3.2<DAS28-CRP≤5.1)
症例数/人・年: 20/1,828

高疾患活動性(5.1<DAS28-CRP)
症例数/人・年: 15/680



Cox回帰モデル ● 未調整(*p<0.001) ● 年齢、性別、喫煙歴(pack-years)、罹病期間、血清学的状態で調整(*p=0.001)

* 傾向分析により算出したp値

対象・方法：2003年から2016年4月14日にRA患者の単一施設研究コホートであるBRASSに登録され、ベースライン時にILDがなくDAS28-CRPを測定していたRA患者1,419例を対象に、RAの疾患活動性とRA-ILD発症との関係を検討する傾向性コホート研究を実施した。DAS28-CRPは毎年測定し、その平均値と来院時の連続変数から疾患活動性別(寛解(DAS28-CRP<2.6)、低疾患活動性(2.6≤DAS28-CRP≤3.2)、中等度疾患活動性(3.2<DAS28-CRP≤5.1)、高疾患活動性(5.1<DAS28-CRP))にRA-ILD発症のハザード比と95%CIを推定した。未調整または多変数で調整したCox回帰モデル(調整因子:年齢、性別、喫煙歴(pack-years)、罹病期間、血清学的状態)を用いて解析し、傾向分析を実施してp値を算出した。

Sparks JA, et al.:Arthritis Rheumatol. 71 (9):1472-1482, 2019より作図

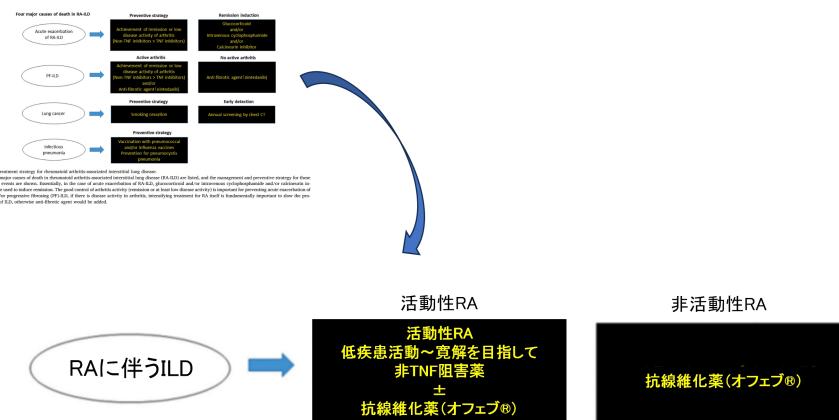
【利益相反】資金提供: Bristol-Myers Squibb

ristol-Myers Squibb株式会社、小野薬品工業株式会社

関節リウマチの活動性が寛解状態になった患者群をと比較して、低疾患活動性の患者ではRAに伴う間質性肺疾患(RA-ILD)の発症リスクは1.41倍、中等度活動性群では寛解群の2.08倍、高疾患活動性群では3.48倍に増加していました。

RA-ILDの治療戦略

Pathogenesis, clinical features, and treatment strategy for rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease.

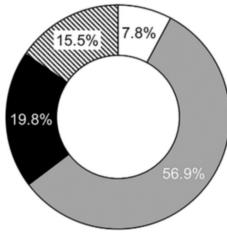


Akiyama M Autoimmun Rev 2022;21(5):103056

関節リウマチに伴う間質性肺疾患（RA-ILD）の治療戦略としてはRAが活動期であれば先ず、活動性を抑えるために生物学的製剤（特に非TNF阻害薬、アクテムラ[®]、ケブザラ[®]、オレンシア[®]）を使用。すでに肺線維症が進んでいる場合には抗線維化薬（オフェブ[®]）を併用します。すでにRAが非活動性になつておればオフェブ[®]を使用します。

RA-ILD患者の経過

Clinical Course of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis



- Improvement (increase in FVC $\geq 10\%$ predicted or in DLco $\geq 15\%$ predicted and no radiologic progression)
- Stable (change in FVC $< 10\%$ predicted and in DLco $< 15\%$ predicted and no radiologic progression)
- Progression (decline in FVC $\geq 10\%$ predicted, or decline in DLco $\geq 15\%$ predicted with radiologic progression)
- ▣ Death

Among 116 patients with RA-ILD receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) over a 60-month follow-up. Radiologic progression: $\geq 20\%$ increase in extent of ground-glass opacities, reticulation, honeycombing, diminished attenuation, centrilobular nodules, other nodules, emphysema, or consolidation.

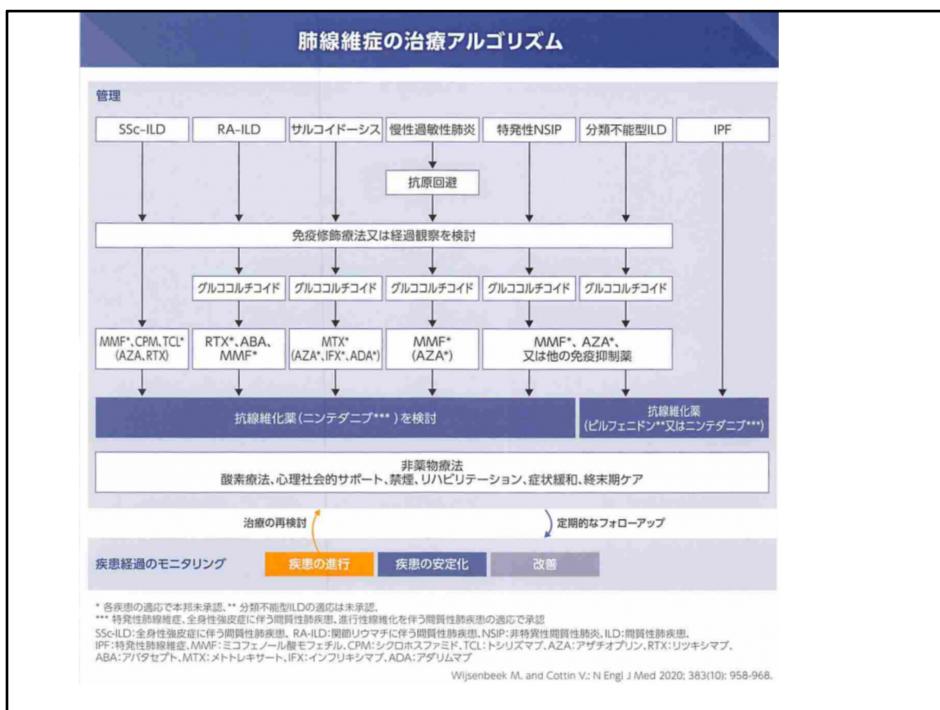
Figure 2. Course of RA-ILD based on lung function, HRCT, and death.²⁰ HRCT, high-resolution computed tomography; RA-ILD, rheumatoid arthritis–interstitial lung disease.

60か月以上DMARD治療を受けたRA-ILD患者116名
改善:7.8% 不変:56.9% 悪化:19.8% 死亡: 15.5%

ACR Open Rheumatology Vol. 6, No. 12, December 2024, pp 836–845

60か月以上疾患修飾性抗リウマチ薬による治療を受けたRA患者の経過を示しています。

65%患者さんが不变または改善で5年以上経過している結果でした。



RAに伴う間質性肺疾患 (RA-ILD) による治療アルゴリズムは、進行性、活動性のILDがあれば中～高用量のグルココルチコイドを可及的に短期間投与し、リツキシマブ (RTX) 、アバセプト (ABT, オレンシア[®]) 、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) で加療します。また、肺線維化の進行を防ぐためにニンテダニブの投与を併用します。

JCR2024診療ガイドラインの合併症としての間質性肺疾患

RA 推奨 38	合併症 1
推奨文	間質性肺疾患を合併している RA 患者では、間質性肺疾患の急性増悪に注意したうえで、DMARD の投与を推奨する（条件付き）。
推奨の強さ 弱い エビデンスの確実性 非常に低 パネルメンバーの同意度 8.06	
RA CQ38	
呼吸器合併症、特に間質性肺疾患有する RA 患者に DMARD の投与は安全か？	
サマリー	DMARD は ILD 合併 RA 患者に投与可能であるが、安全性は確立していないため注意深く使用する。
注記	bDMARD の投与による ILD の悪化は多くないので、軽度の ILD 合併であれば使用可能である。ただし、急性増悪の可能性があるため注意深く使用する。高度の呼吸機能障害を有する患者では、MTX 使用は禁忌であり、bDMARD の使用も控えるほうがよい。DMARD の ILD に対する有効性は明らかでない。

Ferndez-Diazらの研究では、**ABT**で加療されたRA患者40例において、投与前後で MMRC（息切れ指数）の改善・不变の割合は88.9%、FVCの改善・不变の割合は88.5%、 DLCOの改善・不变の割合は91.3%、CTでの陰影の改善・不变の割合は86.4 %であった。 Akiyamaらの研究では、**TCZ**で加療されたRA患者78例において、投与前後でCTでの陰影の改善・不变の割合は 92.3%であった。
Nakashitaらの研究では、TNF阻害薬で加療されたRA患者46例において、投与・前後で CTでの陰影の改善・不变の割合は69.6%であった。

JCR2024診療ガイドラインでは、
ILD合併RA患者に対するRCT、質の高い観察研究はなく、 DMARDの安全性の確立はfuture questionである。
とされています。



膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020

第2章 各論 3 関節リウマチ 課題と展望

課題と展望

進行が早い場合や重症である場合は、危険性の少ないと考えられる薬剤から治療選択をする。リツキシマブおよびアバタセプトに関しては少数例ではあるが、安全性および有効例が報告されており、今後選択肢になりうる可能性がある。

抗線維化薬(ピルフェニドン・ニンテダニブ)に関しては、基礎研究の段階ではRA-ILDの線維化の抑制に寄与したという報告がある。さらに、進行性線維化を伴うILDに対するニンテダニブの臨床試験(INBUILD)において、FVCの低下抑制が示された。

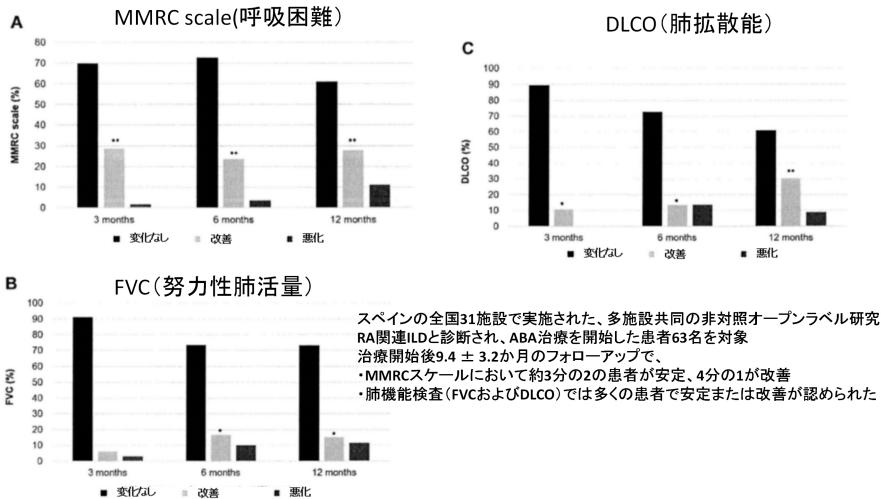
M

日本呼吸器学会と日本リウマチ学会の共同で出版された治療指針では、リツキシマブ（リツキサン®、未承認）やアバタセプト（オレンシア®）は関節リウマチに伴う間質性肺疾患（RA-ILD）に対して有効性、安全性が報告されています。また、肺線維症に関してはニンテダニブ（オフェブ®）が努力性肺活量（FVC）の低下抑制が認められています。

今後とも研究の余地は残っています。

アバタセプト(オレンシア[®])はRA肺病変を抑制

Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients



Fernández-Díaz C, et al. Semin Arthritis Rheum. 2018 Aug;48(1):22-27.

対象患者が63名と少数例での研究ですがアバタセプトは呼吸困難症状、呼吸機能検査で進行を抑制しました。

トファシチニブ(ゼルヤンツ®)は他の生物学的製剤よりRA-ILD発症は低率

Incidence of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Biologic and Targeted Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

米国の保険請求データを用いた後ろ向き研究

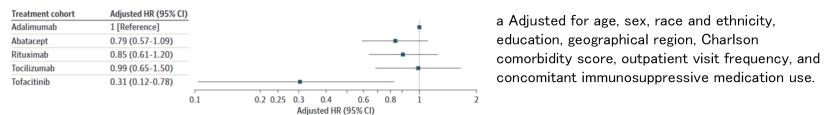
Table 2. Incidence and Adjusted HRs of ILD in Patients With Rheumatoid Arthritis by Treatment

Characteristic	Total cohort (N = 28 559)	Adalimumab (n = 13 326)	Abatacept (n = 5676)	Rituximab (n = 5444)	Tocilizumab (n = 2548)	Tofacitinib (n = 1565)
Incident ILD, No. (%)	276 (0.97)	119 (0.89)	60 (1.06)	62 (1.14)	30 (1.18)	5 (0.32)
Person-years, No.	67 087	34 682	13 447	10 074	5492	3392
IR (95% CI)	4.11 (3.65-4.62)	3.43 (2.85-4.09)	4.46 (3.44-5.70)	6.15 (4.76-7.84)	5.05 (3.47-7.12)	1.47 (0.54-3.27)
IRR (95% CI)	NA	1 [Reference]	1.30 (0.95-1.77)	1.79 (1.32-2.44)	1.47 (0.99-2.20)	0.43 (0.18-1.05)
HR (95% CI)						
Crude	NA	1 [Reference]	1.28 (0.94-1.74)	1.71 (1.26-2.33)	1.53 (1.03-2.29)	0.41 (0.17-1.01)
Adjusted ^a	NA	1 [Reference]	0.79 (0.57-1.09)	0.85 (0.61-1.20)	0.99 (0.65-1.50)	0.31 (0.12-0.78)

Abbreviations: HR, hazard ratio; ILD, interstitial lung disease; IR, incidence rate per 1000 person-years; IRR, incidence rate ratio with adalimumab as the reference group; NA, not applicable.

^a Adjusted for age, sex, race, education, geographical region, Charlson comorbidity score, outpatient visit frequency, and concomitant immunosuppressive medication use.

Figure. Adjusted Hazard Ratios (HRs) of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis by Treatment



a Adjusted for age, sex, race and ethnicity, education, geographical region, Charlson comorbidity score, outpatient visit frequency, and concomitant immunosuppressive medication use.

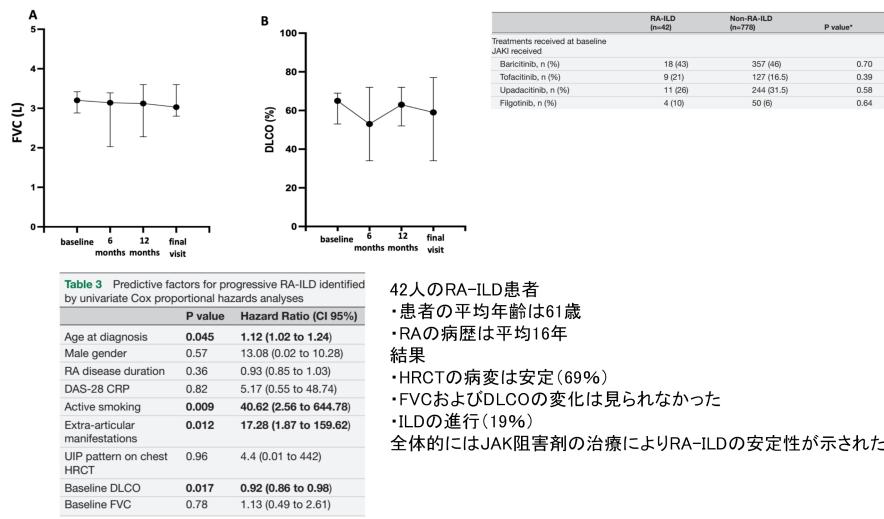
間質性肺炎の発症リスクは、アダリムマブ、他の生物学的製剤と比べて、トファシチニブで低かった

Baker AC, et al. JAMA Network Open. 2023;6(3):e233640. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.3640

米国の保険請求データを用いた後ろ向き研究では、トファシチニブ(ゼルヤンツ®)はアダリムマブ(ヒュミラ®)、アバタセプト(オレンシア®)、トシリズマブ(アクテムラ®)に比べて関節リウマチに伴う間質性肺疾患の発症は低率でした。

RA-ILDに対するJAK阻害剤の治療効果

Evaluation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in patients treated with JAK inhibitors: a MAJIK-SFR cohort study

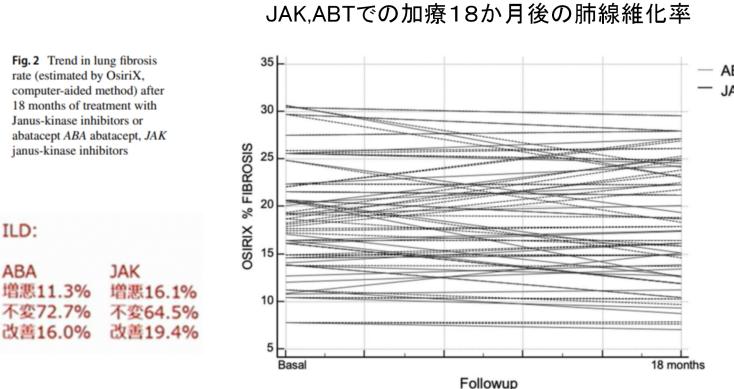


Triboulet F, et al. RMD Open 2025;11:e005062.

関節リウマチに伴う呼吸器疾患（RA-ILD）に対するJAK阻害薬（ゼルヤンツ®、オルミエント®、リンヴォック®、ジセレカ®）の治療効果については、HRCT所見、呼吸機能検査からみて少なくともRA-ILDの進行は阻止できていた。

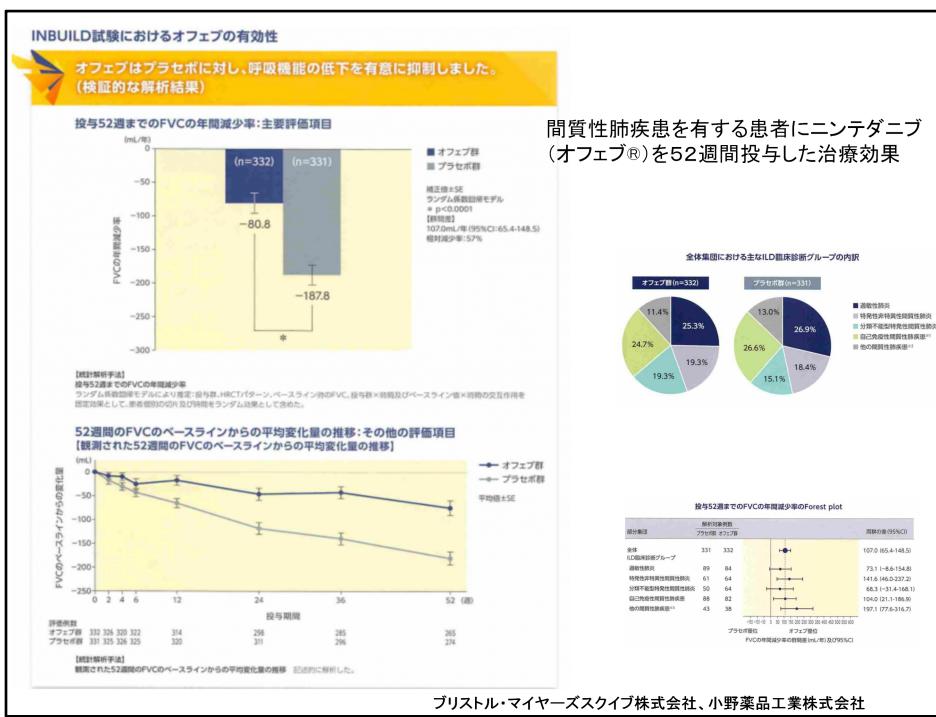
JAKはRA肺病変を抑制

A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease



Tardella M, et al. Inflammopharmacology (2022) 30:705–712

JAK阻害薬とアバタセプト (ABT、オレンシア[®]) で18か月間治療後の間質性肺疾患 (ILD) の経過はほぼ同等で、約85%の患者が不变、改善を示した。



プリストル・マイヤーズスカイプ株式会社、小野薬品工業株式会社

抗線維化抑制作作用のあるニンテダニブ(オフェブ®)を間質性肺疾患有する患者に52週間投与した治療効果です。

対照群に比べて、努力肺活量の減少は有意に抑制されていました。

また、間質性肺疾患の原疾患別の有効性では、関節リウマチを含む自己免疫性疾患ではオフェブ®投与群に有意に努力肺活量の改善がみられています。

ニンテダニブ(オフェブ[®])の主な副作用

主な副作用

- ・消化器症状下痢(最も一般的、患者の50%以上で報告)
- ・吐き気、嘔吐
- ・食欲不振腹痛、消化不良
- ・肝機能異常血液検査で肝酵素(AST、ALT)の上昇
- ・体重減少(消化器症状や食欲不振によるもの)
- ・発疹かゆみ
- ・出血リスク(抗血小板薬や抗凝固薬を使用している場合)
- ・血圧上昇

まれな副作用

- ・膵炎(まれだが深刻)
- ・心血管イベント(心筋梗塞や脳卒中のリスクがわずかに増加する可能性)

M

まとめ

関節リウマチに伴う間質性肺炎は

- ・生命予後を損なう重大な合併症である。
- ・高齢者、喫煙歴のある患者、リウマトイド因子や抗CCP抗体の強陽性群で発生・悪化しやすいので定期的な呼吸機能検査、胸部XP、胸部CT検査が必要。
- ・疾患活動性の高い関節リウマチ患者に間質性肺炎が発生しやすいので、**疾患活動性を十分に抑える治療**が重要。
- ・間質性肺炎を伴う関節リウマチには**アバタセプト、IL-6阻害薬、JAK阻害薬**が適応。
- ・肺の線維化を抑制するには**ニンテダニブ**の投与が必要

M



次回の予告です

5月はお休みです

6月5日(木)PM 2時～3時

テーマ

関節リウマチに関する医療福祉制度

特に高額療養費制度について