

関節リウマチ 152 例における間質性肺疾患罹患状況の検討

分担研究者 田中良一 東京大学 大学院医学系研究科 内科学専攻アレルギーリウマチ学 助手
研究協力者 中込一之 東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科 医員

研究要旨：関節リウマチ（RA）ではしばしば間質性肺病変（ILD）を合併し、またILDはRAの重要な予後決定因子となることが知られている。従って、RAに対する治療戦略を立てる上で、RAに合併するILD（RA-ILD）の罹患状況を知ることが非常に重要と考えられる。今回、我々は当科に通院中の文書で同意が得られたRA患者152例につき、ILDの頻度及び特徴をretrospectiveに検討した。胸部X線又は胸部CTが撮影されたRA患者145例のうち、ILD合併は19例（13.1%）に認められた。一方で、検討した152例において胸部CTでILDを合併していない症例が60例認められた。Retrospectiveな検討であるが、当院におけるRA患者でのILDの合併率は、過去の文献的報告とほぼ同様であることを今回確認することができた。

A. 背景、研究目的

間質性肺病変(ILD: interstitial lung diseases)は、画像上両側びまん性陰影を特徴とし、肺の間質を炎症の場とする疾患群である。原因として、

- 1) 粉塵、抗原の吸入
- 2) 薬剤[□]放射線
- 3) 膠原病などの全身疾患
- 4) 不明などが挙げられる。

その中で、発症原因不明のものを特発性間質性肺炎(IIPs: idiopathic interstitial pneumonias)と呼び、

- ① 特発性肺線維症 (IPF: idiopathic pulmonary fibrosis)
- ② 非特異性間質性肺炎 (NSIP: nonspecific interstitial pneumonia)
- ③ 急性間質性肺炎 (AIP: acute interstitial pneumonia)
- ④ 特発性器質化肺炎 (COP: cryptogenic organizing pneumonia)
- ⑤ 剥離性間質性肺炎 (DIP: desquamative interstitial pneumonia)
- ⑥ リンパ球性間質性肺炎 (LIP: lymphoid interstitial pneumonia)

⑦ 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD: respiratory-bronchiolitis-associated interstitial lung disease) に分類される。

そ 中でも特に頻度が高い病態がIPFであるが (対応する病理組織像はUIP: usual interstitial pneumonia)、治療法は限られ、その予後はあまり良くないことが知られている。

関節リウマチ(RA: rheumatoid arthritis)は代表的な自己免疫疾患の一つであり、しばしば関節を破壊することで生活の質(QOL: quality of life)を低下させる。またRAではしばしばILDを合併し、ILDは生命予後を規定する重要な因子となることが知られている。近年、RAの関節破壊に対する治療は、生物学的製剤の導入などにより、格段に進歩しているにもかかわらず、RAに合併するILD(RA-ILD)の治療はIIPs(IPF)に対する治療と同様、大きな進歩が見られていないのが実状である。

RA-ILDはIIPsとは、様々な点で異なる病態であることが示唆されている。RA-ILDでは気管支血管周囲結合織、小葉間隔壁や胸膜近傍などの広義間質に炎症や線維化が見られ、特にリンパ濾胞

の過形成を伴うことが多い。病理学的には RA-ILD は NSIP pattern をとることが多いが、例えば、NSIP pattern と UIP pattern など複数の病理所見が同一患者で混在することもしばしば経験される。一般に NSIP pattern の方が UIP pattern よりも、生命予後は良好と考えられており、RA-ILD の方が IPF よりも生命予後は良好とされている。ILD は、粉塵を含む何らかの吸入抗原が関与する可能性が高いと考えられているが、RA-ILD ではその他に免疫学的な機序も関与すると考えられる。一方で、RA-ILD 及び IIPs (IPF) どちらにおいても、発症に対する喫煙の関与が示唆され、共通の発症原因の存在も疑われる。このように、RA-ILD と IPF とは、共通点及び相違点があり、RA-ILD の研究は、RA だけではなく、ILD (IIPs) の病態の解明のきっかけとなる可能性がある。

以上をふまえた上で、今回は RA 患者におけるILDの罹患状況を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

B. 研究方法

東京大学附属病院アレルギーリウマチ内科に通院中の RA 患者のうち文書で同意の得られた 152 例に対して、胸部 X 線 (CXR)、胸腹部 CT 画像を retrospective に検索し、以下の分類を行った (表 1)。すなわち、CT 上、ILD の所見が認められ、所見が最大となるスライスにおいてその病変の短径が 2cm 以上であるものを「あ」、2cm に満たないものを「い」、CT が施行されていないが、CXR にて明らかな ILD の所見が認められるものを「う」、ILD の所見が認められないものを「え」、CT 上 ILD の所見が見られないものを「お」とした。CT、CXR いずれも未施行であるものを「か」とした。

C. 研究結果

表 2 に分類結果を示す。152 例中、79 例 (52.0%) に CT が施行されていた。このうち 19 例に ILD を認めた。CT の撮影されていない 73 例中、66 例に CXR が施行されていたが、これらに ILD は認

められなかった。CT または CXR が施行されていた 145 例中の ILD の頻度は 19 例 (13.1%) であった。このうち、最大病変の短径が 2cm 以上であるものは 12 例 (145 例中 8.3%) であった。

D. 考察

RA におけるILDの頻度に関する報告については、その診断法により大きく異なり、5~40%以上と様々である。RA 患者においては、CXR での検討で 11% の肺線維症合併 (Jurik AG et al. Scand J Rheumatol 11:217, 1994)、高分解能 (HR) CT にて約 20% の ILD の合併 (McDonagh et al. Br J Rheumatol 33:118, 1994) が報告されており、CT (一部 HRCT) による本研究での罹患率とおおむね一致している。

ただし本研究の限界として、retrospective な検討であり、過去 11 年遡っての画像検索を行ったため、画像上 ILD が見られなかった症例でも現在までに発症している可能性があり、実際の罹患率はより高値でありうる点が挙げられる。

E. 結論

胸部 X 線又は胸部 CT が撮影された RA 患者 145 例のうち、ILD 合併は 19 例 (13.1%) に認められた。一方で、検討した 152 例において胸部 CT で ILD を合併していない症例が 60 例認められた。Retrospective な検討であるが、当院における RA 患者での ILD の合併率は、過去の文献的報告とほぼ同様であることを今回確認することができた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakaya M, Dohi M, Okunishi K, Nakagome K, Tanaka R, Imamura M, Baba S, Takeuchi N, Yamamoto K, Kaga K. Noninvasive system for evaluating allergen-induced nasal hypersensitivity in

murine allergic rhinitis. Lab Invest. 2006;86(9):917-26.

2. Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, Tanaka R, Miyazaki J, Yamamoto K. In vivo IL-10 gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF-beta in the lung. Thorax. 2006;61(10):886-94.
3. Shoda H, Nakazaki K, Izutsu K, Tanaka R, Komagata Y, Misaki Y, Yamamoto K. Epstein-Barr virus-associated mononucleosis caused by weekly low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. Scand J Rheumatol. 2006;35(2):152-3.
4. Nagatani K, Dohi M, To Y, Tanaka R, Okunishi K, Nakagome K, Sagawa K,

Tanno Y, Komagata Y, Yamamoto K.

Splenic dendritic cells induced by oral antigen administration are important for the transfer of oral tolerance in an experimental model of asthma. J Immunol. 2006;176(3):1481-9.

2.学会発表

1. 田中良一 シンポジウム 3「関節リウマチと肺合併症」関節リウマチと肺合併症 まとめ 第21回臨床リウマチ学会 2006 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 分類

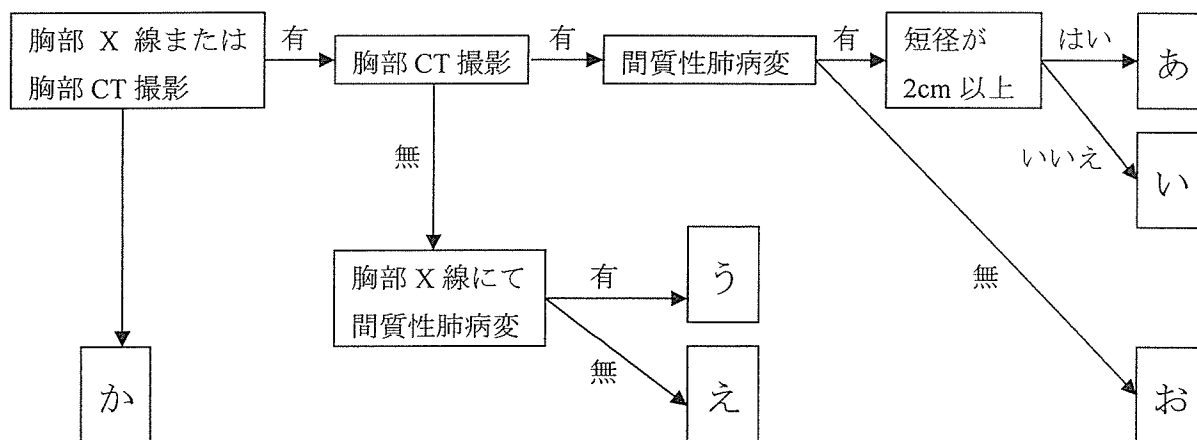


表2. ILD の罹患状況

分類	あ	い	う	え	お	か	計
症例数	12	7	0	66	60	7	152
(%)	7.9	4.6	0.0	43.4	39.5	4.6	100.0

研究成果の刊行に関する一覧表（平成18年度）

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	<u>Kota Shimada</u> , Toshihiro Matsui, Misato Kawakami, Hisanori Nakayama, Yoshinori Ozawa, Hiroyuki Mitomi and Shigeto Tohma	Methotrexate-related Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report of Spontaneous Regression of Large Tumors in Multiple Organs After Cessation of Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis.	Scand J Rheumatol	36(1)	64-67	2007
2	島田浩太、千葉実行	関節リウマチへの悪性リンパ腫の合併	リウマチ科	37(1)	92-96	2007
3	Gotoh N, <u>Yamada R</u> , Hiratani H, Renault V, Kuroiwa S, Monet M, et al.	No association between complement factor H gene polymorphism and exudative age-related macular degeneration in Japanese.	Hum Genet.	120(1)	139-43	2006
4	Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, Ohtake-Yamanaka M, Inoue T, Hasebe T, <u>Yamada R</u> , et al.	Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4GI as novel autoantigen in rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun.	341(1)	94-100	2006

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	Yamada R, Yamamoto K	Gene-based large scale LD-mapping of rheumatoid arthritis-associated genes.	Holmdahl RE.	Birkhauser Verlag	2006
			The Hereditary Basis of Rheumatic Diseases	Basel, Switzerland	43-57