

背景要因としての既存の肺病変： 気道病変を中心に

関節リウマチ(RA)患者には、中枢気道病変としての気管支拡張症、末梢気道病変としてのさまざまな細気管支炎が高頻度に合併する。これらは RA という全身性の免疫性炎症性疾患の肺における現れ(関節外病変)として理解されている。一方これら気道病変は、間質性肺炎と並んで、RA 診療中に起こる細菌性肺炎、非結核性抗酸菌症などの感染症、その他各種肺合併症の危険因子でもある。一般的には早期からの積極的治療が推奨されている現在の RA 治療において、これら既存の肺疾患がある場合の治療選択をどのように判断または助言するのかは、今後のリウマチ診療に携わる者に求められる厳しい課題である。

はじめに

生物学的製剤が投与される疾患は多岐にわたる。免疫性炎症性疾患(immune-mediated inflammatory diseases : IMID)との包括名称で呼ばれることがあるその疾患とは、リウマチ性疾患として関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、関節症性乾癬など、炎症性腸疾患としてクロhn病(Crohn's disease : CD)や潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis : UC)、そして皮膚科疾患として乾癬(尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症等)があり、さらにベーチェット病によるぶどう膜炎や腸管病変がある。

これらの疾患すべてで、生物学的製剤投与が肺合併症を引き起こしているのかというと必ずしもそうではない。肺合併症は RA などリウマチ性疾患で圧倒的に多くみられ問題となっているが、ほかの疾患ではあまり問題となっていない。

ひとつには投与対象となった患者数の違いもある。生物学的製剤を投与された、あるいはされている RA 患者数は現在延べ 20 万人に迫っていると推定され、一方その他の疾患では、以下インフリキシマブ(infliximab : IFX；最近までこれらの疾患の大部分に保険適用を有する唯一の薬であった)に限定してこれを見ると、CD は約 2 万人、UC は 5,800 人、ベーチェット病 1,300 人、乾癬性疾患は 2,800 人である。

しかしやはり発生率そのものが異なる。

結核症でこれを見ると、インフリキシマブの投与さ

れた RA 患者の結核症は市販後調査(post marketing surveillance : PMS)では 0.32% に発症しているが、炎症性腸疾患では、さほど多くはない。やはりインフリキシマブで見ると、2013 年 2 月時点では CD では 38 例(0.17%)、UC では 2 例(0.04%) の結核が発症しており、発症率にかなりの差がある。

これにはわが国特有の結核蔓延事情が関与していることは別項に述べられているとおりである。生物学的製剤投与下に発症する結核症はその大部分が内因性再燃と考えられており、したがって投与される患者集団の結核の既感染率が問題となるが、RA ではその好発年齢層は 50~70 歳代、その既感染率は 10~50%，CD では好発年齢 10~30 歳代で既感染率は 3% 以下と推計されている(いずれも 2010 年頃の推計値)。この母集団の既感染率の差が、生物学的製剤投与下の結核発症リスクの差を説明し得ると考えられる。

しかしほかの肺合併症についてはこのような説明は成り立たない。事実をニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia* : PCP)について見ると、RA 患者における発症数、発症率は、先行 5 薬剤の PMS で見ると 41,042 人中 104 例、0.25% であるが、CD では約 22,000 例中 5 例、0.03%(インフリキシマブ)と、数だけでなく、発症率も低い。

これは RA 患者がほかの疾患患者より年齢が高いことだけで説明可能であろうか？

生物学的製剤投与下の RA の肺合併症について行われた多くの臨床疫学的検討を通じて、PCP、細菌性肺

炎、間質性肺炎(薬剤性を含む)のいずれにおいても、そのリスク因子として、高齢、副腎皮質ステロイド薬の使用と並んで、既存の肺疾患が挙げられている。すなわち既存の肺疾患がこれら多発するRAの肺合併症の共通のリスク因子として抽出されている。RAという宿主には、一般人口はもとより、ほかのIMIDに比べてもずっと高率に慢性の肺病変(気道病変、間質性肺炎など)が見られる。その理由はいまだほとんど解明されていないが、その疫学的事実(後述)を知り、個々の患者におけるそれら合併症の有無を把握しておくことが、RAの肺合併症、そしてそこに生物学的製剤を投与して起こる合併症の理解と対策に不可欠である。

本項では肺合併症の最大の危険因子としての既存肺病変について、特に気道病変(気管支拡張症、末梢気道病変)について述べる。間質性肺炎については別項に詳述される。

1 RA と気道病変

以前よりRAには気道病変が多いと言われてきた。気道病変としては、中枢側に発生する気管支拡張症(bronchiectasis)と、末梢気道に発生する細気管支炎(その細分類がいくつか提案されている)がある。従

来両者を一連のものとして捉える見方は希薄であったが、最近の研究は、両者がRA特有の免疫異常が関与して形成される一連の病態として理解されるべきことを強く示唆している¹⁾。

RAは関節の滑膜炎を主座とした全身性の免疫性炎症性疾患である。この免疫性の炎症が関節外臓器において発現される場合、RAの関節外病変(extra-articular manifestation: EAM)と呼ばれ、血管炎、心筋炎、末梢神経炎、腎アミロイドーシスなどが知られている。呼吸器系のEAMとしては、末梢気道病変、間質性肺炎、胸膜炎、肺や胸膜のリウマトイド結節などが取り上げられてきた。しかし中枢気道病変である気管支拡張症の位置付けはいまだ議論が煮詰まっている。近年、RAに合併するシェーグレン症候群(Sjögren's syndrome: SS)の影響も否定できないながら、気管支拡張症もRAのEAMの一つとして重視すべきという主張が見られるようになった²⁾³⁾。

2 中枢気道病変—気管支拡張症

気管支拡張症は、反復、慢性化する中枢気道の炎症により、気管支壁が肥厚、内径が拡大し、細菌の定着が起こり、さらに次の感染の母地となる病態である(図1)。古典的には、気管支拡張症は胸部単純X線写真で

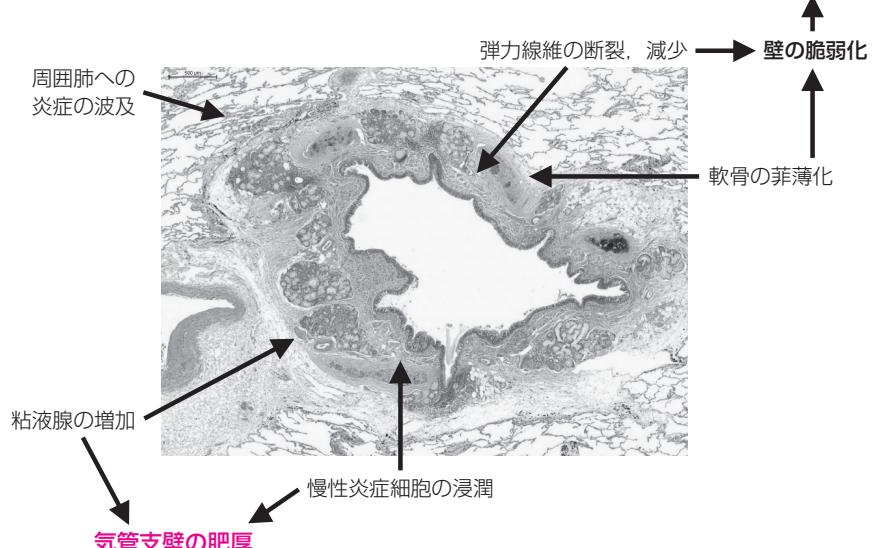


図1 気管支拡張症の病態

も明らかな肺の破壊を伴い、症状としても連日の咳、膿性痰に苦しむとの病像で語られてきた。しかし今日、このような古典的気管支拡張症の新規発生はまれであり、軽微な症状～無症状で、高分解能CT(high resolution computed tomography: HRCT)によってのみ診断される例が増えていく。

RAにおける気管支拡張症の頻度については、1990年代半ばにフランスのRemy-JardinらがHRCTを用いた検討で30%との数字を提出⁴⁾、その後も各国から同様の数字が相次いで報告されている(25～41%)。わが国では、Moriらが連続126例の患者についてRAの診断確定時にCT検査を施行、全体で41%に気管支の壁肥厚、径の拡張が見られたと報告している⁵⁾。一般人口における気管支拡張症の頻度について国内で信頼できるデータは乏しいが、1～2%内外と推定され、その20～40倍に達するRA患者のこの高い頻度は決して偶然ではない。その成因についてはさまざまに議論されてきた。Moriらの報告では、気管支拡張は治療開始3年以内の早期RA患者においても34%にみられている。RA治療期間のいまだ短い患者においても高率に観察されるというこの事実は、気管支拡張症の成立が治療の副産物ではなく、RAの病態そのものに深く根ざしたものであることを強く示唆している。

2-1 気管支拡張症の病態

気管支拡張症の病態についての最近の研究によれば、気道に定着した病原菌、肺炎球菌、绿膿菌等それ自体が気道を損傷するのではなく、それらを認識したマクロファージ、気道上皮細胞よりIL-8、TNF- α などの種々の炎症性サイトカインが放出され、好中球を中心とした炎症細胞が動員され、それら炎症細胞から放出される活性酸素、matrix metalloproteinase (MMP)等により、気管支壁の支持構造である弾力線維、軟骨などが破壊され、気道の拡張が起こり、進行すると考えられている⁶⁾(図2)。また近年の研究は、これらの炎症過程が菌の定着がなくとも進行し得ることを示している⁷⁾。慢性炎症過程が気管支壁を破壊するというこの構図は、最初の引き金が何であれ、引き続いて起こる慢性炎症が関節滑膜を破壊するRAという疾患の病態と基本的に類似している。RA患者について中枢気道の病態を調べた報告はまだないが、同様の慢性炎症過程が健常人よりも強く発現し、気管支壁の損傷が進行している可能性は十分に考えられる。今後の検討がまたれる。なお、以下にそのような機序を強く考えさせられた症例を提示する。

症例：54歳、男性。8年前RAの診断。4年前から計4回、肺炎を起こした。その都度、発熱、咳、膿性痰、肺野のすりガラス影を呈し、当初病原菌として绿膿菌などが見いだされ、抗菌薬治療を行うも炎症が制

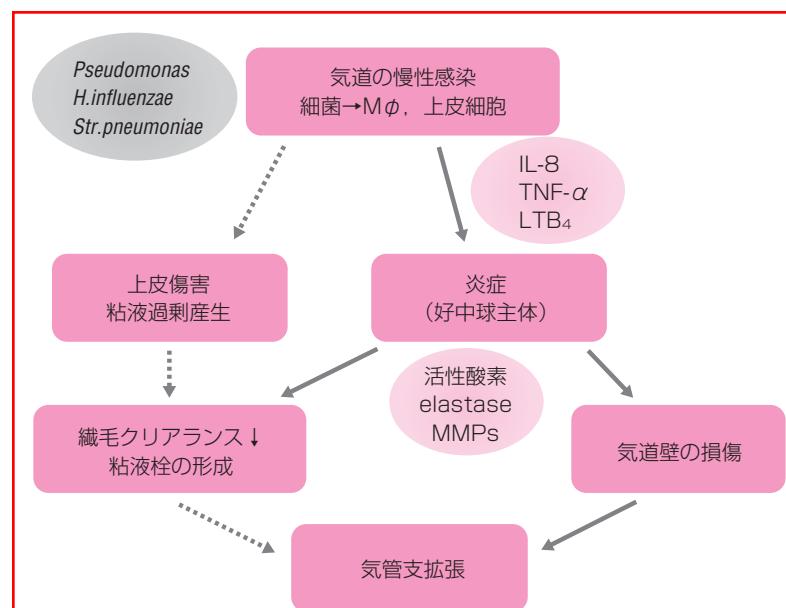


図2 サイトカインネットワークから見た気管支拡張症の病態
(文献7を基に作成)

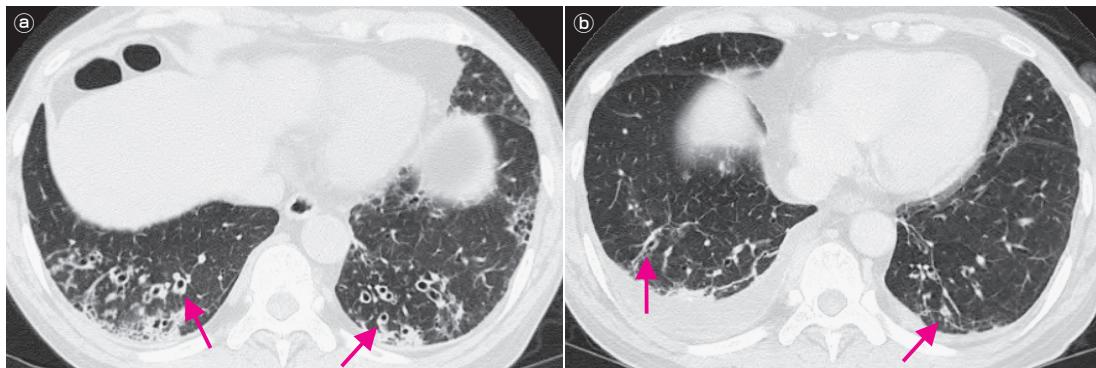


図 3 5 年間で急速に進展した RA 患者の気管支拡張症

a. 第 4 回入院時の CT：両下葉に広く著明な気管支壁の肥厚と拡張が見られる(矢印)。
 b. 5 年前の CT：両下肺野の気管支壁肥厚(矢印)は、ごく軽度である。

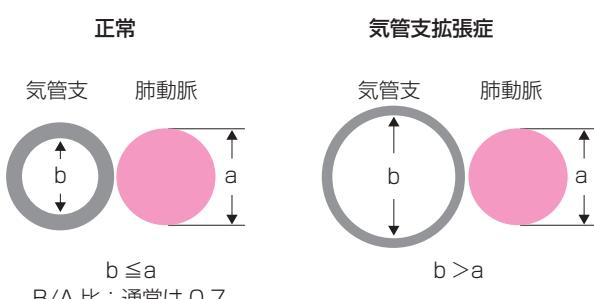


図 4 HRCT での気管支拡張症の診断
(文献 8 より改変引用)

御できず、器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)と判断、副腎皮質ステロイド薬を投与、ようやく収束、という経過であった。

主要臨床検査値は、RF 314 IU/ml, MMP-3 207 ng/ml, 抗 CCP 抗体 375 IU/ml, KL-6 736 U/ml, 咳痰 *Pseudomonas* 3+。

CT(図 3a)では両下葉背側に著明な気管支の壁肥厚と拡張、およびその周囲の浸潤影を認める。5年前の CT(図 3b)では該当部位にはごく軽度の気管支壁肥厚を認めるのみで、5年間で急速に気管支拡張が進行してきたことがわかる。なお本患者は非喫煙者、職業は事務職、副鼻腔炎はなく、ほかに気道疾患のリスク因子はない。

この間、上述のように患者は肺炎を繰り返し、そのいずれもが、抗菌薬のみでは制御不能で副腎皮質ステロイド薬の投与が必要であった、すなわち感染を契機として過剰な炎症が繰り返されたと考えられ、気管支拡張症の進展との間に何らかの関連が想定される。

2-2 ● 気管支拡張症の診断—HRCT が必須

上述のように近年は気管支拡張症が著しく軽症化している。胸部単純 X 線写真で明らかな陰影があり、常時咳と膿性痰に悩むような古典的気管支拡張症は、今日ほとんど遭遇しない。HRCT でのみ診断し得る軽症例が増加している。気管支拡張症の好発部位は、右中葉、左舌区、左下葉であり、いずれも胸部単純 X 線写真正面像では見落とされやすい部位である。これらより診断には HRCT が必須である。放射線診断学的には気管支の内径が伴行する肺動脈よりも大きい場合、気管支拡張症と診断するという Naidich らの定義が広く承認されている⁸⁾(図 4, 5)。

2-3 ● 気管支拡張症と末梢気道病変

RA 患者の気管支拡張症は、細菌性肺炎の母地となり得るのみでなく、末梢気道病変を伴い、閉塞性肺機能障害を進行させる。

一般の気管支拡張症患者においてもしばしば CT 上末梢気道病変が見られ、あるいは肺機能上の閉塞性障害が見られるといわれてきた⁶⁾。

RAにおいても同様で、HRCT を用いた検討で、RA の気管支拡張症には 19~48% に細気管支炎もしくは閉塞性障害が認められるとの報告がある⁹⁾。また RA 患者には肺機能上閉塞性障害を有する患者が多いことは以前より知られているが、喫煙の影響を除いてもその傾向は明らかで、そのような患者においては気管支拡張症の頻度が高い(71%)ことも報告されている⁹⁾。すなわち両者はしばしば併存するのであって、反復する気道の感染、菌の定着、そして RA 特有

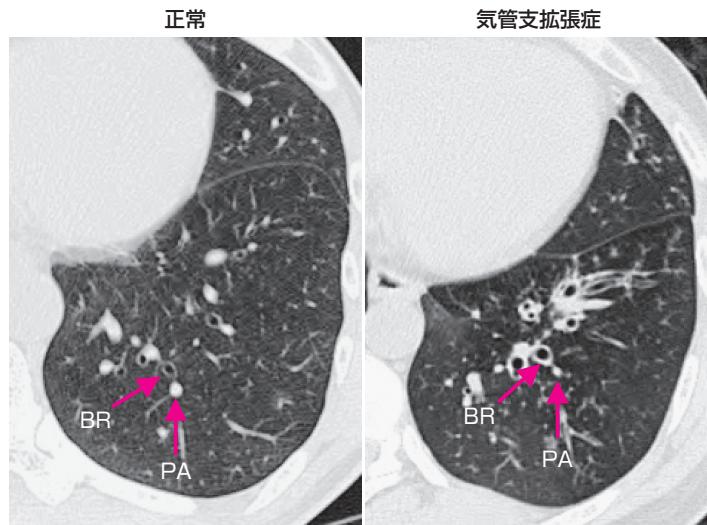


図5 HRCTで見いだされる気管支拡張症

の因子(過剰免疫)がそこに加わり、中枢気道にも末梢気道にも炎症を発生、持続させ、形態学的、機能的変化を惹起する可能性が想定されている¹⁾。

3 末梢気道病変—細気管支炎 (small airway obstruction)

RA患者には末梢気道病変が多いことは以前より知られている。呼吸生理学的検討から、RA患者にはしばしば肺機能上の閉塞性パターンが観察される。この頻度はRAの病期、罹病期間などと相関するといわれる。その病理学的実態は何らかの細気管支病変であろうと考えられている。

この末梢気道病変の一部が、細気管支炎として画像、病理などの形態学的検討で確認できる。細気管支炎の頻度は、HRCTを用いた検討で、8~17%といわれ⁵⁾、また、剖検肺では61%と報告されている¹⁰⁾。またHRCTでは検出されず、肺機能検査のみで診断される末梢気道閉塞(small airway obstructionとも呼ばれる)は30%との報告もある¹⁾。

RAの細気管支炎については、病理学的な解析から、細胞性細気管支炎、濾胞性細気管支炎、閉塞性細気管支炎、細胞性破壊性細気管支炎、などの亜分類が提案されている(表)。

3-1 ●細胞性細気管支炎

細胞性細気管支炎(cellular bronchiolitis)は濾胞性

表 RAに合併する気道病変

1. 中枢気道病変：気管支拡張症
2. 末梢気道病変
 - ・細胞性細気管支炎(cellular bronchiolitis)
 - ・濾胞性細気管支炎(follicular bronchiolitis)
 - ・閉塞性細気管支炎(obliterative bronchiolitis)
 - ・small airway obstruction

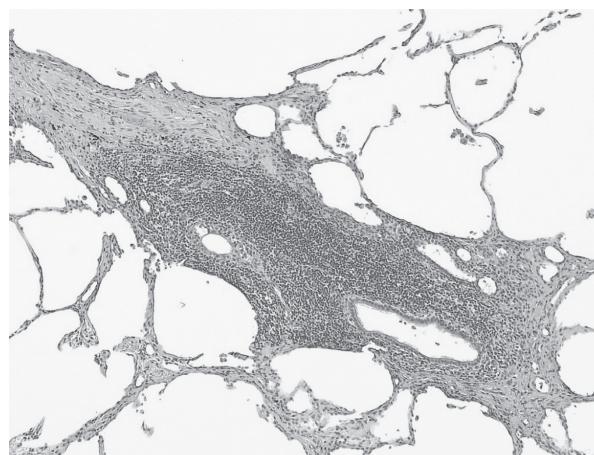


図6 細胞性細気管支炎(cellular bronchiolitis)

終末、呼吸細気管支壁の全層にわたる高度のリンパ球浸潤と線維化、内腔狭窄が見られる。膠原病、移植後、さまざま慢性気道炎症においてみられる非特異的所見であるが、RAにおいてもしばしば見られ、濾胞性細気管支炎や細胞性破壊性細気管支炎と移行、混在する。

細気管支炎と一部オーバーラップする概念で、RAやSS、その他にさまざまな病態で見られる。気管支壁の全層にわたってリンパ球の浸潤、線維化などが起こり、高度になると内腔の狭窄を来す。非特異的な所見ではあるが、RAでは剖検肺で22%に見られるとの報告がある¹⁰⁾(図6)。

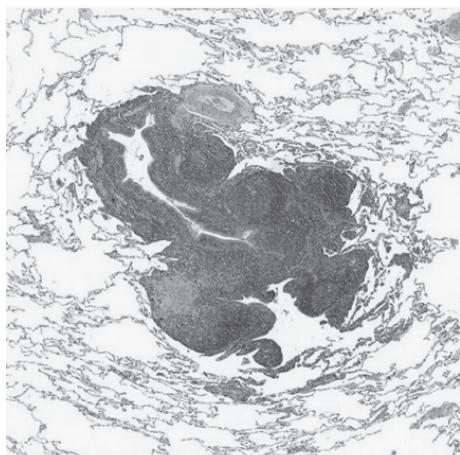


図7 濾胞性細気管支炎(follicular bronchiolitis)

気道壁のリンパ濾胞の過形成とそれによる内腔狭窄を主徴とする。リンパ濾胞は bronchus associated lymphoid tissue(BALT)の過形成とも呼ばれる。健常人には見られず、RA, SSなど的一部の免疫異常疾患のみに見られる。

濾胞中に集まつた成熟リンパ球、形質細胞からは炎症性サイトカイン、ケモカイン、抗 CCP 抗体などが産生されている。局所での過剰免疫反応であり、局所に炎症、線維化を起こし、肺傷害性に働く。



図8 閉塞性(狭窄性)細気管支炎(constrictive bronchiolitis)

細気管支壁の肉芽組織の増生、あるいは線維化により、細気管支内腔が閉塞、狭窄する。気道の構造は保たれることが多い。RA、移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)、などの全身性の免疫異常を基礎に発症する。

3-2 ● 濾胞性細気管支炎

濾胞性細気管支炎(follicular bronchiolitis)は細胞性細気管支炎とも移行する概念であるが、細気管支の壁にリンパ濾胞が形成され、内腔が狭細化するもので¹¹⁾、剖検肺においては RA 患者の 22% に見られる¹⁰⁾。疾患名として使用する報告が散見されるが、そ

れらによると、非常にまれな疾患で、画像診断上も肺機能上も特徴的な像に乏しく、治療に対する反応もはつきりしないとされる。しかし RA 肺の病理所見としては頻度の高いものであり、病理所見名として使用すべきであろう。壁のリンパ濾胞〔健常人には見られず、RA, SS などにおいてのみ見られることから、inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) とも呼ばれる〕に集積するリンパ球、形質細胞の役割については長らく不明であったが、近年の免疫学的研究により、種々の炎症性サイトカイン、ケモカイン、抗 CCP 抗体等が産生、放出され、周囲肺に線維化をもたらし、宿主にとって傷害的に働いていることが明らかにされている¹²⁾ (図7)。

3-3 ● 閉塞性細気管支炎

閉塞性細気管支炎(obliterative bronchiolitis)は狭窄性細気管支炎とも呼ばれ、気管支壁の慢性炎症により壁の構造は保たれたまま同心円状の狭窄を来し、呼吸障害を来すもので、まれな病態であり、予後は不良である¹³⁾ (図8)。RA, SS, 移植後等、免疫学的異常宿主においてのみ見られる。RA の場合は、治療薬 D-ペニシラミン(D-penicillamine) 使用との関連が示唆されているが、まれな合併症なので確かではない。

3-4 ● 細胞性破壊性細気管支炎

細胞性破壊性細気管支炎(cellular and destructive bronchiolitis)は、近年閉塞性細気管支炎の一型として蛇澤、本間らによって提出された概念で¹⁴⁾、細胞性細気管支炎と混在してみられる。細気管支に強いリンパ球性、時に好中球性の炎症がみられ、気管支構造は破壊され、ついには細気管支の完全な瘢痕性閉塞を来すものである (図9)。RA と SS に多く、臨床像は持続、進行する咳、膿性痰で、しばしば中枢気道の拡張を認める。

最近、RA の閉塞性細気管支炎 25 例の検討で、HRCT 上中枢側の変化として 40% に気管支拡張症を、96% に気管支壁の肥厚所見を合併し、また症状として息切れのほかに、咳、多量の痰が多かった、との報告があり¹⁵⁾、その一部は本概念が妥当する可能性がある。

このように RA 患者の閉塞性細気管支炎については未解決のことが多く、中枢気道病変と併せて包括的に再検討することが求められている。

またこれらの細気管支炎各亜型は、1人のRA患者の肺に併存することもしばしばで、その意味からも、疾患名としてではなく病理所見名として扱うのが妥当であろう。

末梢気道病変による閉塞性肺機能障害は通常緩慢にしか進行しないが、閉塞性障害が高度となり呼吸不全となる症例も時に経験されるなど、患者の生命予後への意義はいまだ十分には解明されていない。

またこれらRAの細気管支炎の治療としてはさまざまな試みがあるが、マクロライド療法の有効性についてはいくつかの報告があり、有効(症状緩和)率は限定されたもので、非RA患者よりは低い。

4 気道病変と肺合併症

4-1 気管支拡張症と細菌感染症

RA患者に見られる肺炎などの呼吸器感染症は、RAの罹患歴が長く、進行した病期で、機能障害の強い患者において多いとは諸家が一致して指摘するところである¹⁶⁾。このような患者は日常生活動作(activities of daily living: ADL)が低く、また副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制薬を使われていることがその一因とされる。それらとともに、むしろそれ以上に、背景の肺病変、特に中枢気道病変が重要であるとの認識が広まりつつある。

RA患者に合併する肺感染症の実態について大規模な臨床的検討を行った高柳らの報告によると、細菌感染に限ると、肺炎46例、気管支拡張症急性増悪7例などについて、その92%において背景に何らかの慢性疾患、すなわち気管支拡張症、慢性間質性肺炎、肺気腫などが見られたとしている¹⁷⁾(図10)。

また生物学的製剤投与下の細菌性肺炎リスクの検討で、気管支拡張症合併のRA患者は非合併のRA患者に比べ、肺炎を発症するリスクが8.7倍だったとの報告もある¹⁸⁾。

肺炎は生命予後に直結する。米国のSwinsonらは気管支拡張症を有する患者の予後を検討し、その5年生存率は68.8%と低く、肺炎など呼吸器感染症と心肺不全がその死因であったとしている¹⁹⁾。すなわち気管支拡張症を有するRA患者は肺炎に罹患しやすく、そ

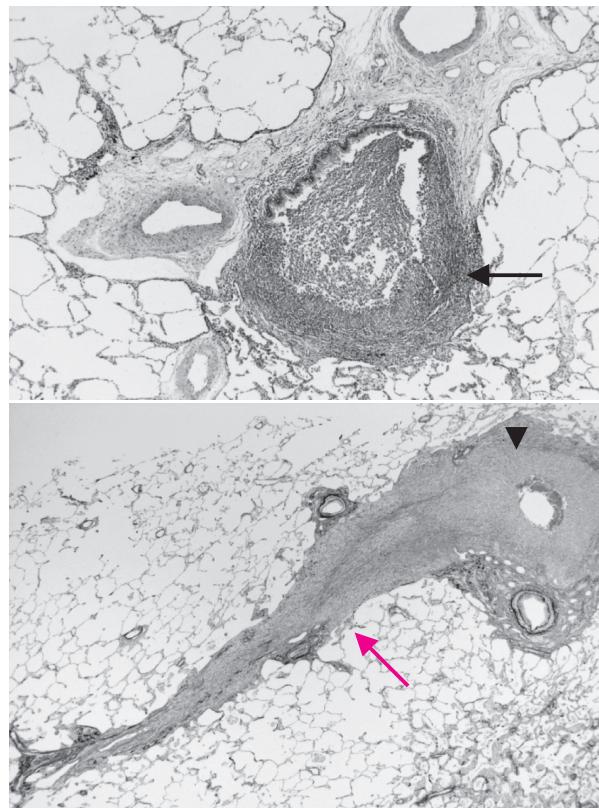


図9 細胞性破壊性細気管支炎(cellular and destructive bronchiolitis)

細胞性細気管支炎と併存する。RA、SSに多い。活動期には気道内腔に多数の好中球性の浸出性変化、また粘膜の潰瘍性変化(黒矢印)を見る。

気管支構造(平滑筋、弾力線維)が完全に消失(矢頭)、また中枢から末梢まで広い範囲に線維化、閉塞(赤矢印)が起こる。

れが原因で命を落としやすいとの報告である。しかしこれとは異なる数字がわが国から提出されている。高柳らは、自施設の気管支拡張症患者の10年生存率は81.7%であるとし、決して生命予後は不良ではないとしている²⁰⁾。対象が同じかどうかの問題はあるが、長期にわたる気道感染のコントロール、また急性増悪、肺炎を起こした際の迅速な対応がこの差を生み出していることも考えられる。

4-2 気管支拡張症とさまざまな肺感染症、肺合併症

上述のように、気管支拡張症と、RA患者の細菌性肺炎との密接な関係はほぼ明らかである。気管支拡張症には綠膿菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などの各種細菌の定着が起こりやすいことからこれは理解しやすい。

その他の感染症、PCP、薬剤性肺障害等との関係に

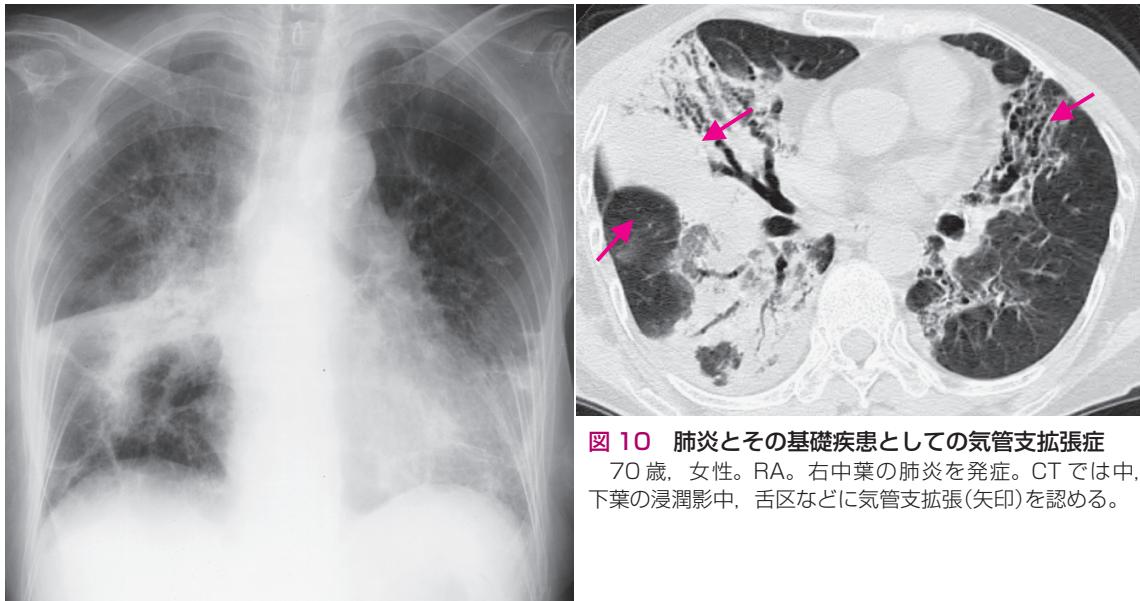


図 10 肺炎とその基礎疾患としての気管支拡張症
70歳、女性。RA。右中葉の肺炎を発症。CTでは中、下葉の浸潤影中、舌区などに気管支拡張(矢印)を認める。

については、肺気腫、間質性肺炎などと併せた「肺の既存病変」というくくりで調べられ危険因子であるとされているが、その中で気管支拡張症のみを抽出して調べた報告はない。一般に気管支拡張症には非結核性抗酸菌(nontuberculous mycobacteriosis: NTM)、真菌(アスペルギルス)の定着が起こりやすいといわれる。*Pneumocystis jirovecii*(以下 *Pneumocystis*)の定着が多いかどうかは明らかでない。結核菌も気管支拡張症の部に定着しやすいということではなく、事実、結核症の発症と気管支拡張症とは無関係である。そこでこれらその他の感染症の中では気管支拡張症と密接に関連する疾患としてNTM症が問題となるが、これは別項で詳述されるのでそちらを参照されたい。

4-3 ●末梢気道病変とさまざまな感染症

疾患名として報告されている濾胞性細気管支炎、閉塞性細気管支炎が特に重篤な感染を起こしやすいとの報告はない。しかしNTM症については、生物学的製剤投与下に発症した13例を解析したMoriらは、その大部分の例において気管支拡張症、細気管支炎などの気道病変が先行しており、まずそれら気道病変に環境常在菌であるNTMの定着が起こり、そこから発症してきたと推定している²¹⁾。

おわりに

従来、RAの気道病変は、特に末梢気道病変については亜分類別に議論される傾向があったが、上述のように、気管支拡張症に末梢気道病変が高率に合併すること、また末梢気道病変には気管支拡張症あるいは気管支壁の肥厚など中枢気道病変が高率に合併することが次々と明らかとなり¹⁾⁹⁾、両者は統一した視点の元に、すなわちRAという宿主の過剰免疫の気道における現れとして理解される機運である(図11)。

気道病変には病原性細菌、NTMなどの定着が多いことが知られている。これが細菌性肺炎、NTM症の発症の最大の危険因子である理由もここにある。また本項では取り上げなかったが、慢性間質性肺炎においても、細菌、NTM、*Pneumocystis*などの定着が起こりやすく、これらを考え併せてことで、RA患者の既存の肺病変(気道病変、間質性肺炎など)が、細菌性肺炎、PCP、さらには薬剤性肺障害、既存の間質性肺炎の急性増悪などに関わる機序についても解明の道が開けてくる可能性がある。

これらを踏まえると、メトトレキサート(methotrexate: MTX)や生物学的製剤により治療を開始する前にはなるべくHRCT検査を施行し、気道病変や間質性肺炎の存否、その広がり、重篤度を確認しておくことが、起こり得る合併症を予測し、起きた際の治療方針を決定するうえで有用と考えられる。

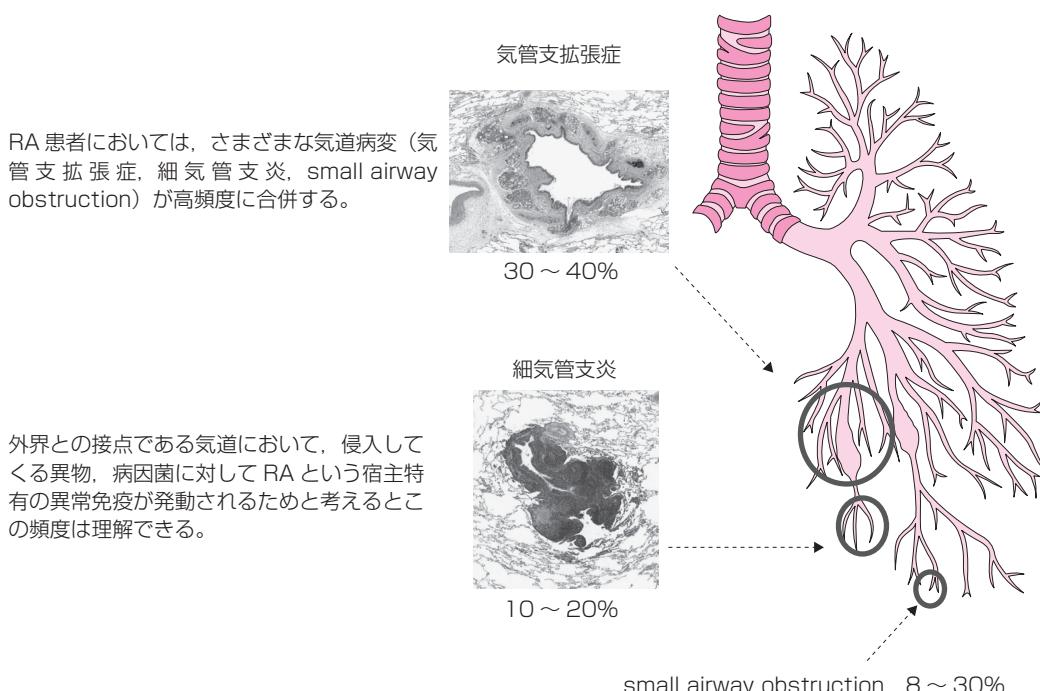


図 11 RA 患者の気道病変は RA の extra-articular manifestation(関節外病変)という考え方

ただ、HRCT で気道病変や間質性肺炎が見いだされた場合の治療方針が問題となる。ここでは気道病変について述べる。**気道病変は細菌性肺炎などのリスク因子であるから、メトトレキサートや生物学的製剤は投与を控えるべきであろうか？**

気道病変、特に気管支拡張症が細菌性肺炎のリスク因子であるといつても、重篤化し死亡につながるとの報告は少ない。今日抗菌療法の進歩により、慢性下気道感染症の急性増悪や軽症肺炎においても外来、入院での迅速な対応によりその制御は容易になりつつある。したがって**重い気道病変の存在だけをもって生物学的製剤の投与を控える必要はない**。感染を繰り返し、増悪時の制御が困難な場合にのみ、慎重投与すべきであろう。**メトトレキサートについては細菌感染症のリスクを増すとのエビデンスはないので、控える必要はない**（なお、感染症発症から治癒までの期間は控えるべきであることは言うまでもない）。

RA は全身性の免疫性炎症性疾患であり、多くの臓器に関節外病変(extra-articular manifestation)を併発し、肺病変もその一つである。メトトレキサート、生物学的製剤の導入などで RA の疾患活動性がしっかりと

コントロールされるようになるにつれ、これら関節外病変も着実に減少しつつあり、特に心血管系、腎疾患などでこの傾向が明らかである。しかし肺病変のみは増加傾向であると報告されている²²⁾。その原因は不明であるが、肺という臓器は常に外界に曝されており、**感染などによって RA の過剰免疫が誘発され、その結果炎症の激化とその遷延という形をとることも想定される**。

ここに RA の呼吸器合併症の難しさがある。感染をおそれ、メトトレキサートや生物学的製剤の投与を控えれば、気道病変は感染を反復しつつ悪化の一途をたどっていくであろう。構造破壊が高度となればさらに感染のリスクが増大し、感染もしくは心肺不全による死亡へとつながっていく。その悪循環を断つには、**感染とは積極的に闘いつつ、メトトレキサートや生物学的製剤という RA の活動性を強力に制御し得る治療は極力継続する**という戦略が求められる。

このような取り組みによって、RA の合併症としての呼吸器感染症が制御できるようになるかどうかはいまだ実証されていないが、RA の根本的治療が可能になった今、取り組むべき課題と言えよう。

文献

- 1) Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 164-73.
- 2) Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic diseases. *Chest* 1999; 116: 1063-74.
- 3) Lieberman-Maran L, Orzano IM, Passero MA, et al. Bronchiectasis in rheumatoid arthritis: report of four cases and a review of the literature-implications for management with biologic response modifiers. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 379-87.
- 4) Remy-Jardin M, Remy J, Cortet B, et al. Lung changes in rheumatoid arthritis: CT findings. *Radiology* 1994; 193: 375-82.
- 5) Mori S, Cho I, Koga Y, et al. Comparison of pulmonary abnormalities on high-resolution computed tomography in patients with early versus longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 1513-21.
- 6) King PT. The pathophysiology of bronchiectasis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 411-9.
- 7) Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396-406.
- 8) McGuinness G, Naidich DP. CT of airways disease and bronchiectasis. *Radiol Clin North Am* 2002; 40: 1-19.
- 9) Cortet B, Perez T, Rémy-Jardin M, et al. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 596-600.
- 10) 武村民子. 関節リウマチにおける肺病変の病理像. *日胸* 2007; 66: 470-84.
- 11) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 700-6.
- 12) Rangel-Moreno J, Hartson L, Navarro C, et al. Inducible bronchus-associated lymphoid tissue (iBALT) in patients with pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2006; 116: 3183-94.
- 13) White ES, Tazelaar HD, Lynch JP 3rd. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 543-66.
- 14) 蛇澤 晶, 朝川勝明, 本間 栄, ほか. 閉塞性細気管支炎の病理. *呼吸* 2008; 27: 265-74.
- 15) Devouassoux G, Cottin V, Lioté H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 2009; 33: 1053-61.
- 16) Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34.
- 17) 高柳 昇, 宮原庸介, 杉田 裕, ほか. 関節リウマチに合併した肺感染症の検討. *日呼吸会誌* 2007; 45: 465-73.
- 18) Geri G, Dadoun S, Bui T, et al. Risk of infections in bronchiectasis during disease-modifying treatment and biologics for rheumatic diseases. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 304.
- 19) Swinson DR, Symmons D, Suresh U, et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 689-91.
- 20) 高柳 昇. 関節リウマチと肺障害: 固有肺病変を中心に. *分子リウマチ治療* 2011; 4: 38-45.
- 21) Mori S, Tokuda H, Sakai F, et al. Radiological features and therapeutic responses of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in rheumatoid arthritis patients receiving biological agents: a retrospective multicenter study in Japan. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 727-37.
- 22) Bartels CM, Bell CL, Shinki K, et al. Changing trends in serious extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis among United States veterans over 20 years. *Rheumatology* 2010; 49: 1670-5.