

間質性肺炎

- Q1** RA に合併する間質性肺炎の頻度や分類，臨床像などは？
- Q2** 生物学的製剤と関連した薬剤性間質性肺炎の発症頻度や死亡率は？
- Q3** どんな患者が生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症しやすいのか？
- Q4** 生物学的製剤を使ってどのくらいの期間で本剤と関連した間質性肺炎を発症するのか？
- Q5** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の発症時の症状は？
- Q6** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の検査所見は？
- Q7** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の画像所見は？
- Q8** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の診断(鑑別診断を含む)は？
- Q9** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の治療は？
- Q10** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予後は？ また，予後不良因子は？
- Q11** 既存の間質性肺炎がある患者に生物学的製剤を投与できるか？ またその場合，注意すべき点は？
- Q12** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予防は可能か？
- Q13** 生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症した患者に本剤の再投与は可能か？

はじめに

各種の生物学的製剤が実臨床で広く使用されるようになり，多数例を対象とした市販後調査(post marketing surveillance：PMS)の結果によって本剤が薬剤性間質性肺炎を惹起し，その一部の症例においては致死적인ことが明らかになってきた。また，関節リウマチ(rheumatoid arthritis：RA)患者は，元々間質性肺炎(interstitial pneumonia：IP)を合併していることが少なくなく，このような患者に生物学的製剤を投与した場合，既存の間質性肺炎が増悪することも報告されている。しかし実臨床では，間質性肺炎の既往のある患者において，「生物学的製剤による薬剤性間質性肺炎」と「生物学的製剤によって誘発される既存の間質性肺炎の増悪」を鑑別することは困難であり，PMSにおいても同様に扱われている。したがって，本項では，これらの2つをまとめて「生物学的製剤と関連した間質性肺炎」として解説する。まず，RAに合併する間質性肺炎を概説した後に，生物学的製剤と関連した間質性肺炎の頻度，危険因子，臨床像などについて述べる。

Q1 RA に合併する間質性肺炎の頻度や分類，臨床像などは？

A1

1 ●疫学

RAにおける間質性肺炎(RA-IP)の合併頻度は，その検索に用いる検査方法などによって4～68%と幅があるが¹⁾，高分解能CT(high resolution computed tomography：HRCT)を用いた前向き研究では20%前後と報告されている²⁾。また，最近の大規模な縦断的疫学調査によればRA-IPの年間累積発症率は0.35～0.41%であった³⁾⁴⁾。間質性肺炎合併の危険因子として，高齢，男性，喫煙，RAおよび血沈高値例などが挙げられている。また，経年的にみると，RA患者における間質性肺炎の合併率は上昇しており，さらに生物学的製剤などの導入によってRA全体の死亡率が低下しているにもかかわらず，RA-IPの死亡率(特に女性，高齢者)は上昇傾向にあることが報告された⁵⁾。

表 1 RA に合併した間質性肺炎の組織分類

組織パターン	頻度
UIP (usual interstitial pneumonia)	22~64%
NSIP (nonspecific interstitial pneumonia)	33~88%
OP (organizing pneumonia)	11~13%
DAD (diffuse alveolar damage)	まれ
その他 (LIP, unclassifiable interstitial pneumonia など)	

LIP : lymphocytic interstitial pneumonia.
(文献 1, 6~9 より引用)

2 ●組織分類

RA-IP は組織学的に、特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)の組織分類に準じて、通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia : UIP), 非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia : NSIP), 器質化肺炎(organizing pneumonia : OP), びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage : DAD), リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia : LIP)等の組織パターンに分類されることが多い^{1)6)~9)}(表 1)。ただし、IIPs とは異なり、細気管支炎などの気道病変も含めて複数の組織パターンが混在し多彩な病理所見を呈することも多く、組織分類が難しいこともある。一般に膠原病に合併した間質性肺炎は組織学的に NSIP パターンを呈することが多いが、RA-IP は比較的 UIP パターンが多いことが知られている¹⁾(表 1)。

3 ●臨床像

UIP や NSIP などの大部分の RA-IP は慢性の経過を呈し、進行すると咳、労作時呼吸困難などがみられる。しかし、OP では急性から亜急性に発症し、発熱などの症状を呈することが多い。UIP や NSIP では KL-6, SP-D が上昇する。BAL ではリンパ球分画が増加するとの報告もある⁷⁾。また、近年、RA-IP は、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)と同様に、予後不良の急性増悪を起こすことも明らかになってきた¹⁰⁾。

4 ●治療と予後

RA-IP の治療に関する質の高いエビデンスはない。

実臨床では呼吸器症状を伴う進行例に対しては経験的に副腎皮質ステロイド薬が投与されることが多い。副腎皮質ステロイド薬が無効な場合などは免疫抑制薬が併用される。

予後に関しては、最近の大規模な縦断的研究によって、本症の予後は以前に考えられていたよりかなり不良であることが報告された。Early Rheumatoid Arthritis Study(ERAS)や Rochester Epidemiology Project(REP)では、RA-IP の生存期間中央値は3年、5年生存率は38%前後と IPF に匹敵するほど予後不良であった³⁾⁴⁾。また、一般に膠原病に合併した間質性肺炎は、IIPs とは異なり、UIP と NSIP の予後は同等と考えられていたが、最近では RA-IP においては UIP の方が予後が不良とする報告が多い⁸⁾¹¹⁾¹²⁾。特に HRCT 所見において画像上、蜂巣肺などの UIP パターンを呈す症例の予後は不良とされる¹¹⁾¹²⁾。

Q2 生物学的製剤と関連した薬剤性間質性肺炎の発症頻度や死亡率は？

A2

1 ●発症頻度

生物学的製剤の種類によって頻度は多少異なるものの、PMS によれば本剤と関連した間質性肺炎の発症頻度は0.4~0.58%と報告されている^{13)~16)}(表 2)。長期使用調査では、インフリキシマブ(infliximab : IFX)とエタネルセプト(etanercept : ETN)による発症率はそれぞれ0.4%と1.7%であったが、これらの頻

表 2 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の頻度と転帰(PMS)

	全例調査			長期使用調査		
	症例数	IP 発症例	死亡例	症例数	IP 発症例	死亡例
インフリキシマブ	7,522	34 (0.45%)	3 (8.8%)	1,455	5 (0.4%)	0 (0%)
エタネルセプト	13,849	81 (0.58%)	10 (12.3%)	679	9 (1.7%)	1 (11.1%)
アダリムマブ	7,740	53 (0.68%)	4 (7.5%)			
トシリズマブ	7,901	35 (0.4%)	7 (20%)			

IP : interstitial pneumonia.
(文献 13~16 より引用)

表 3 生物学的製剤(トシリズマブ)と関連した間質性肺炎の発症危険因子(多重ロジステック解析)(PMS)

危険因子	オッズ比	95%信頼区間
年齢(65 歳以上)	2.459	1.128-5.360
IP の既往・合併(あり)	8.935	4.187-19.067
喫煙歴(あり)	2.193	1.005-4.784

調整因子：性別，年齢，間質性肺炎の既往・合併，喫煙歴，併用薬(メトトレキサート)，併用薬(ステロイド薬)。

IP : interstitial pneumonia.
(文献 14 より引用)

度の解釈に当たっては対象症例数が少ないことに留意する必要がある。

2 ●死亡率

PMS では死亡率は 7.5~20%と報告されている。中でもトシリズマブ(tocilizumab : TCZ)の死亡率は 20%と高めである^{13~16)}(表 2)。ただし，本薬剤の投与患者はほかの生物学的製剤による治療歴を有する割合が高く，メトトレキサート(methotrexate : MTX)併用率が低く，副腎皮質ステロイド薬併用率が高いという特徴があり，死亡率をほかの薬剤と直接比較することはできない。また，スペインで行われた生物学的製剤に関する Medline-base の調査研究(BIOGEAS project)では死亡率は 29~32%であった¹⁷⁾¹⁸⁾。

1 ●トシリズマブ

多変量解析などで間質性肺炎の発症危険因子を検討した研究はトシリズマブの報告しかない。この解析では，高年齢，間質性肺炎の既往・合併，喫煙歴が独立した本剤と関連した間質性肺炎の危険因子であった(表 3)。特に間質性肺炎の既往・合併は 8.395 と高いオッズ比であった¹⁴⁾。

2 ●その他の生物学的製剤

エタネルセプトやアダリムマブ(adalimumab : ADA)と関連した間質性肺炎症例の PMS では，その 34.0~63.0%に間質性肺炎の既往があった¹⁵⁾¹⁶⁾(表 4)。また，BIOGEGAS project では 38%に既存の間質性肺炎を認めている¹⁷⁾。したがって，やはり既存の間質性肺炎の存在は，トシリズマブに限らず，一般的に生物学的製剤と関連した間質性肺炎の危険因子と考えられる。

Q3 どんな患者が生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症しやすいのか？

A3

表 4 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の背景因子(PMS)

	症例数	年齢(歳)	MTX 使用	IP の既往	発症までの期間(日)
インフリキシマブ	34	63.5±8.8*	全例	3 (9%)	69±35 (21~153)
エタネルセプト	81	66.0±8.0	21 (25.9%)	51 (63.0%)	92±53 (6~194)
アダリムマブ	53	69.2±8.4	36 (67.9%)	18 (34.0%)	97±42 (23~188)
トシリズマブ	35	67.2 (48~84)**	9 (25.7%)	21 (60.0%)	79 (11~197)

* : SD, ** : range, MTX : メトトレキサート, IP : interstitial pneumonia.
(文献 13~16 より引用)

Q4 生物学的製剤を使ってどのくらいの期間で本剤と関連した間質性肺炎を発症するのか？

A4 PMS によれば、発症までの期間は平均 69~97 日間である(表 4)^{13)~16)}。しかし、生物学的製剤投与後 1 週間前後で間質性肺炎を発症した症例や、200 日間前後で発症した症例も報告されている¹⁷⁾。

Q5 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の発症時の症状は？

A5 呼吸困難(32~86%)、咳嗽(31~38%)、発熱(25~44%)等がよく見られる症状である¹⁷⁾¹⁸⁾。その他に頻度は低いものの、胸痛、血痰等の症状も報告されている。

Q6 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の検査所見は？

A6

1 ●血液生化学検査

間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 や SP-D が上昇する。しかし、全例で高値となるわけではなく、PMS では、エタネルセプトの間質性肺炎において KL-6 を測定した 44 例中 15 例(34%)が、アダリムマブの間質性肺炎では 47 例中 15 例(31%)が正常値であった¹⁵⁾¹⁶⁾。また、KL-6 については、RA 患者では間質性肺炎の存在、あるいはその病勢などと無関係に変

動することも知られている¹⁹⁾。

2 ●気管支肺胞洗浄液検査(BAL)

気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage : BAL)所見が検討できた 12 例中 6 例(50%)においてリンパ球分画の増加を認めたとする報告がある¹⁷⁾。

Q7 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の画像所見は？

A7 すりガラス影を呈することが多いが、網状影や浸潤影の報告もある。前述の BIOGEGAS project の報告では、HRCT 所見が検討できた 36 例の中ですりガラス影が 31 例(86.1%)と大部分を占め、次いで網状粒状影が 7 例(19.4%)、網状影が 5 例(13.9%)、粒状影が 2 例(5.6%)であった¹⁷⁾。既存に間質性肺炎が存在する場合は、元々ある蜂巣肺、網状影に加え、すりガラス影、時に濃厚影が加わる。

Q8 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の診断(鑑別診断を含む)は？

A8 生物学的製剤投与中の患者において、呼吸困難や咳嗽などの症状に加え、画像上、すりガラス影などの新たな陰影が出現した場合、本剤と関連した間質性肺炎を疑う。

1 ●鑑別診断(表 5)

鑑別すべき疾患として、①ニューモシスチス肺炎(*Pneumocystis pneumonia* : PCP)などの感染症、②

RA 固有の間質性肺炎、また、既存の間質性肺炎が存在する症例では③既存の間質性肺炎の増悪等が挙げられる。さらに、メトトレキサート等のほかの薬剤を投与している症例では、④生物学的製剤以外の薬剤による薬剤性間質性肺炎も鑑別しなければならない。

実臨床ではこれらの鑑別が困難なことが少なくないが、①については、別項で解説されているように、 β -D-グルカンの上昇や *Pneumocystis* DNA の real-time PCR などが補助的診断として役に立つ。②については、急性～亜急性に発症した症例においては、RA 固有の間質性肺炎では OP 以外、急性発症する間質性肺炎はまれであるので画像所見や経気管支肺胞洗浄 (transbronchial lung biopsy : TBLB) などが鑑別の参考となる (OP では斑状の濃厚影を呈し、TBLB で器質化病変を認めることが多い)。③、④については、臨床的に生物学的製剤による薬剤性間質性肺炎と区別することは難しいが、④の場合、各種薬剤の服用時期などを詳細に問診することが診断の一助となる。

Q9 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の治療は？

A9

本症が疑われた場合、基本的には被疑薬の生物学的製剤を速やかに中止する。副腎皮質ステロイド薬などの薬物治療に関してはエビデンスはないが、生物学的製剤を中止しても改善が乏しい症例、または呼吸不全を呈する症例に対しては副腎皮質ステロイド薬〔プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 0.5～1.0mg/kg/日等〕が投与されることが多い¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾。重症呼吸不全例にはメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : MPSTL) 1.0g/日×3 日間のパルス療法が行われることもある。少数例ではあるが、免疫抑制薬の併用や免疫グロブリン大量静注療法等の報告もみられる¹⁷⁾。

Q10 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予後は？ また、予後不良因子は？

A10

表 5 生物学的製剤投与中の RA 患者に発症した間質性肺病変の鑑別

- ・生物学的製剤と関連した間質性肺炎
- ・肺感染症 (PCP など)
- ・RA 固有の肺病変
- ・既存の間質性肺炎の増悪
- ・生物学的製剤以外の薬剤性間質性肺炎

1 ●予後と予後不良因子

Q2 の回答にあるように PMS では死亡率は 7.5～20% である。予後不良因子としては、高齢 (65 歳以上)、生物学的製剤投与開始から間質性肺炎発症までの期間が長いこと、既存の間質性肺炎、免疫抑制薬の併用等が報告されている¹⁷⁾。

2 ●既存の間質性肺炎

BIOGEAS project では、生物学的製剤と関連した間質性肺炎の死亡率は、間質性肺炎の既往のある患者で 67%、既往のない患者で 32% で前者において高率であった¹⁸⁾。さらに、The British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) の調査では、生物学的製剤は間質性肺炎の既往のある RA 患者の総死亡率を上昇させないが、間質性肺炎関連死を 3 倍に増加させることが報告されている²¹⁾。

Q11 既存の間質性肺炎がある患者に生物学的製剤を投与できるか？ またその場合、注意すべき点は？

A11

生物学的製剤は、基本的には間質性肺炎の既往のある患者は「慎重投与」となっており、その理由として本剤が「間質性肺炎を増悪または再発させることがある」と記載されている。間質性肺炎の既往のある患者に生物学的製剤を投与し、新たにすりガラス影などが出現した場合、それが①「本剤が誘発した既存の間質性肺炎の増悪」か、あるいは②「本剤による新たな薬剤性肺障害」が加わったのかを区別することは臨床的にはほとんど不可能である。したがって、生物学的製剤が実際どのぐらいの頻度で既存の間質性肺炎を増悪させるかは不明である。PMS などでは、①と②を合わせて本剤と関連した間質性肺炎として検討されていることが多い。その結果などから、Q3 と Q10 の回答にある

ように、既存の間質性肺炎は本剤と関連した間質性肺炎の重要な発症危険因子であるとともに、予後不良因子であることが示されている。以上より、間質性肺炎の既往のある患者に対しては、生物学的製剤による利益がこれらの危険性—既存の間質性肺炎の増悪や薬剤性間質性肺炎の発症—を上回ると判断された場合に限り、十分なインフォームド・コンセントをしたうえで本剤の投与を考慮すべきである。なお、既存の間質性肺炎の広がり、重症度と、薬剤と関連して起こる間質性肺炎の発症率や予後との関係を定量的に検討した報告はない。すなわち、たとえばHRCTで初めて見いだされる小範囲の間質性肺炎なら安全であるとか、単純X線写真でも明らかな間質性肺炎なら危険であるとかを言うためのデータはまったく蓄積されていない。今後の検討がまたれる。

間質性肺炎の既往のある患者に生物学的製剤を投与するときは、本剤と関連した間質性肺炎の発症を早期に発見するために、咳、呼吸困難などの症状の増悪に留意するとともに、定期的にKL-6やSP-Dなどの血清マーカーを測定し、必要であれば胸部単純X線写真のみでなく胸部CT(HRCT)の撮影も積極的に行うべきである。

Q12 生物学的製剤と関連した間質性肺炎の予防は可能か？

A12 現時点で確立された予防法はない。したがって、実臨床では早期発見が重要となる。

文献

- 1) Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease : the relevance of histopathologic and radiographic pattern. Chest 2009 ; 136 : 1397-405.
- 2) Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, et al. Fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis as assessed by high resolution computed tomography, chest radiography, and pulmonary function tests. Thorax 2001 ; 56 : 622-7.
- 3) Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis : results from an inception cohort. Rheumatology (Oxford) 2010 ; 49 : 1483-9.
- 4) Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis : a population-based study. Arthritis Rheum 2010 ; 62 : 1583-91.
- 5) Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. Am J Respir Crit Care Med 2011 ; 183 : 372-8.
- 6) Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. Histopathology 2004 ; 44 : 585-96.
- 7) Lee HK, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated

Q13 生物学的製剤と関連した間質性肺炎を発症した患者に本剤の再投与は可能か？

A13 間質性肺炎を引き起こした生物学的製剤の再投与が安全に行えるというエビデンスはない。したがって、原則的には同一薬剤の再投与は禁忌である。しかし、他系統の生物学的製剤は必ずしも禁忌とならない。同じ系統の異なった抗体製剤(例えば同じTNF阻害薬)の再投与の安全性についてはまだ十分な知見が集積されておらず、慎重な配慮が必要である。

おわりに

生物学的製剤と関連した間質性肺炎の頻度は本邦のPMSの結果を見る限り0.5%前後とそれほど高くはないが、その中では死亡例も少なくない。特に既存の間質性肺炎が存在する患者においては、本剤と関連した間質性肺炎の発症および死亡リスクが高まることに十分留意すべきである。そして実臨床で問題になることは、本剤と関連した間質性肺炎と、感染症、原疾患固有の肺病変の出現などとの鑑別が困難であり、診断が遅れる場合が多いことである。今後、さらに症例が蓄積され、生物学的製剤使用中の肺障害の鑑別診断や早期診断に関する知見が得られることが期待される。

- interstitial lung disease. *Chest* 2005 ; 127 : 2019–27.
- 8) Park JH, Kim DS, Park IN, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia : idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 175 : 705–11.
 - 9) Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, et al. Rheumatoid lung disease : prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med* 2012 ; 106 : 1164–9.
 - 10) Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease : a retrospective case control study. *BMJ Open* 2013 ; 3 : e003132.
 - 11) Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010 ; 35 : 1322–8.
 - 12) Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011 ; 37 : 1411–7.
 - 13) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 189–94.
 - 14) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan : interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 2148–51.
 - 15) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 343–51.
 - 16) Koike T, Harigai M, Ishiguro N, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients : postmarketing surveillance report of 7,740 patients. *Mod Rheumatol* 2013(in press).
 - 17) Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies : analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011 ; 41 : 256–64.
 - 18) Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, et al. Pulmonary disorders induced by monoclonal antibodies in patients with rheumatologic autoimmune diseases. *Am J Med* 2011 ; 124 : 386–94.
 - 19) Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, et al. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients : a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol* 2013 ; 23 : 297–303.
 - 20) Sen S, Peltz C, Jordan K, et al. Infliximab-induced nonspecific interstitial pneumonia. *Am J Med Sci* 2012 ; 344 : 75–8.
 - 21) Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease : results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1086–91.