

3. 膠原病における間質性肺疾患の最新治療

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

桑名 正隆

Key words : 全身性強皮症, 皮膚筋炎, 関節リウマチ, 自己抗体, 抗線維化薬

はじめに

近年, 膠原病診療は早期診断・治療介入, 寛解を目指した治療戦略, 分子標的薬の導入, 安全性管理の徹底により機能・生命予後は大幅に改善した。一方で, 現状でも予後不良な難治性病態が残されており, その一つが間質性肺疾患(interstitial lung disease : ILD)である。実際に多発性筋炎(polymyositis : PM)/皮膚筋炎(dermatomyositis : DM), 全身性強皮症(systemic sclerosis : SSc)では, 疾患関連死亡の原因としてILDが最も多い。元来, 膠原病では疾患を問わず呼吸器疾患の頻度が高く, 呼吸器を構成する気道, 間質, 血管, 胸膜に多彩な病変を来すが, その中でもILDは頻度が高く, 生命予後へのインパクトが大きい。膠原病に伴うILD(connective tissue disease-associated ILD : CTD-ILD)では, 質の高い多施設レジストリデータや治療薬に関するエビデンスが少なかったことが, 診療上のアンメットニーズとして残されてきた大きな理由である。そのため, 急性, 亜急性, 慢性等発症機転に加えて, 膠原病の基礎疾患, 自己抗体, 特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)で用いられる病理組織像や高分解能CT (high-resolution computed tomography : HRCT)パターン等を勘案して, 経

験に基づいた治療適応の可否の判断や治療が行われてきた。国際的な協調作業により生命予後と関連する短期間でのILDの進行の基準が策定され, それに基づいた将来のILD進行, 呼吸不全や死亡を予測する予後因子が同定されている。また, 治療は長らくステロイド, 免疫抑制薬による免疫抑制療法が主体であったが, 近年, 病態解析に基づいて同定された標的分子や細胞に対する種々の分子標的薬の有効性が無作為化比較試験で示されている。さらに, 進行性線維化を伴うILD(progressive fibrosing ILD : PF-ILD)の概念が提案され, 抗線維化薬がPF-ILDに対して進行抑制効果を示すことが証明された。このように, CTD-ILD診療では, 適切な進行・予後予測に基づいて治療適応を判断し, 最適な治療を選択する個別化医療を実践できる環境が整った。本稿では, これらCTD-ILDにおける最近の進歩を紹介するとともに, 現状での課題, 今後の展望についてまとめた。

1. 膠原病におけるILDの頻度

膠原病では全ての疾患でILDを伴うことがあるが, その頻度は疾患毎に大きく異なる。ILD併発頻度の最も高い疾患はSSc (50~60%)で, 次いでPM/DM, 混合性結合組織病(mixed connective tissue disease : MCTD)で, 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)ではまれである。関節リウマチ(rheuma-

略歴は142頁に記載

toid arthritis : RA)やSjögren症候群における頻度は15%以下と少ないが,他の膠原病に比べて患者数が圧倒的に多いことから診療で遭遇する機会が多い。CTD-ILDでは,IIPsの病理像やHRCTパターンに準じて分類すると非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia : NSIP)を呈することが多いが,通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia : UIP),器質化肺炎(organizing pneumonia : OP),びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage : DAD),リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia : LIP)あるいはこれらの混合パターンもみられる。

2. 膠原病におけるILDのスクリーニングと評価

ILDの評価法として労作時息切れや乾性咳嗽等自覚症状,胸部聴診,肺機能検査,胸部X線,6分間歩行試験(6-minutes walking test : 6MWT)等運動負荷評価があるが,診断のゴールドスタンダードはHRCTである。これら検査はILDのスクリーニング,診断に用いられるとともに,重症度の評価としても用いられる。また,繰り返し実施することでILDの進行や治療効果の評価にも役立つ。

ILDを早期に捉えて,進行リスクが高い例に対して治療介入することで生命予後の改善につながると考えられる。そのため,無症候例に対するHRCTによるスクリーニングの必要性が提案されているが,放射線被曝によるリスクも勘案する必要がある。ヨーロッパのエキスパートによるコンセンサスステートメントによると,ILDの頻度が50%を超えるSScでは診断時に全例でHRCTの実施が推奨されている¹⁾。一方,それ以外の膠原病ではILDのリスク因子を勘案してHRCTを実施することが望ましい。ILDリスクとして高齢発症,男性,喫煙が共通して挙げられ,これらに加えて自覚症状,聴診での捻髪音,胸部X線を加味して個々の症例で胸部HRCTの必要

性を判断する。また,膠原病患者でのCTの実施は,気道病変等ILD以外の呼吸器疾患,結核等の潜在感染症の評価にも役立つことも勘案する必要がある。

3. ILD経過の多様性

膠原病患者でILDが診断されたら,次に行うべきは重症度と進行リスクの評価である。ILD診断時にすでに拘束性換気障害の進行,HRCTでの広範な病変の広がりを伴って酸素化障害を認める重症例は通常,治療対象となる。一方,診断時に軽度であっても,将来ILDが機能・生命予後を悪化させるリスクが高い例でも積極的な治療介入を行うべきである。ただし,CTD-ILDの臨床経過,治療反応性や予後はきわめて多彩で予測困難なことから,その判断が難しい。実際に無治療でも長期にわたって進行しない例から,急性経過で数週間以内に呼吸不全に至るものまで幅広い。そのため,CTD-ILDでは治療反応性や予後予測に基づいて適切な病型分類を行い,個々の病型に対する診療方針を策定していくことが望ましい。日本呼吸器学会と日本リウマチ学会が共同で策定し,2020年に発刊された「膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針」では,発症様式,進行性,病変の可逆性,急性増悪のリスク,予後を包括した「疾患の挙動」(disease behavior)による分類が提案された(表1)²⁾。病変に可逆性のある急性・亜急性の発症様式を呈する3つと慢性の発症様式を示す3つに分けられている。前者は可逆性の高いOP,NSIP,さらにNSIPとOPが混在したfibrosing organizing pneumonia (FOP)パターンを含む。免疫抑制療法により改善が得られることが多く,治療目標として改善,寛解,再燃防止が挙げられている。ただし,DM,特に筋症状に乏しい臨床的無筋症性皮膚筋炎(clinically amyopathic DM : CADM)では生命予後不良な病型も含まれ,治療目標として救命も含まれている。一方,慢性の経過を示すILDでは線維化が病変の主体で可逆性に乏し

表 1. CTD-ILDの疾患の挙動と治療目標（文献2より引用）

疾患の挙動	発症様式	想定されるILDパターン	主な膠原病	治療目標
可逆性がある (自然軽快もある)	急性	OP	RA, SS, SLE	改善
可逆性があるが、再燃 リスクあり	急性	DAD NSIP±OP/FOP	DM (抗MDA5 抗体陽性など), SLE, PM, MCTD	寛解 (救命)
	亜急性	NSIP±OP/FOP	PM/DM (抗ARS抗体陽性など), SLE, MCTD, SS	改善, 進行防止 再燃防止
持続するが安定 急性増悪もあり	慢性	NSIP UIP	RA, SS, SSc, PM/DM, MCTD, SLE	状態の維持 急性増悪の予防
進行性, 安定化する可 能性があるが非可逆性 急性増悪もあり	慢性	Fibrotic NSIP UIP	SSc, RA, SS	状態の安定化 急性増悪の予防
治療にかかわらず, 進 行性, 非可逆性 急性増悪もあり	慢性	Fibrotic NSIP UIP	SSc, RA, SS	進行を遅くする 急性増悪の予防

SS : Sjögren's syndrome

く、病変の進行がない、ある時点で進行しても自然経過で安定、持続的に進行する病型に分けられ、それぞれの治療目標は状態の維持、安定化、進行の遅延である。進行性の肺の線維化により呼吸器症状が悪化し、呼吸機能と健康関連生活の質の低下を伴い、早期に死に至るILDフェノタイプをPF-ILDと呼ぶ³⁾。慢性型ではNSIPとUIPが主たる組織型、HRCTパターンで、いずれも急性増悪のリスクがある。UIPに分類される場合でも、CTD-ILDでは特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) に比べて線維芽細胞巣は少なく、細気管支病変を伴うことがあり、胚中心をもつリンパ濾胞の過形成や間質の形質細胞浸潤が高頻度にみられる。

4. 予後因子

IIPsにおける治療反応性や予後の予測には肺生検により得られた病理像、HRCTパターンが有用で、内科医に加えて病理医や放射線医による多職種合議 (multi-disciplinary discussion : MDD) の重要性が認識されている。CTD-ILDにおいてもMDDの重要性が示されているが⁴⁾、CTD-ILDでは基礎疾患、膠原病の疾患活動性、自己抗体

も予後因子として重要である。

1) 基礎疾患

可逆性の高いOPはRAでみられることが多い。一方、急速進行性で予後不良なILDはRAとCADMを含めたDMに伴うことがほとんどで、最終的にはDADパターンを呈する。RAでは、慢性ILDを有する例が感染、薬剤性肺障害等を契機に急性増悪する場合が多い。RAに伴うILDの急性増悪の頻度は年間2～5%と報告されており、リスク因子として高齢、メトトレキサート使用、HRCTでのUIPパターンが報告されている⁵⁾。治療反応性が良好であるにもかかわらず再燃を繰り返すILDはPM/DMに伴うことが多い。一方、PF-ILDはSScやRAに伴うことが多く、MCTDや原発性Sjögren症候群でもみられる。ただし、診断時に、経過中に進行せず治療を要さない慢性型との鑑別は難しい。呼吸器症状や健康診断X線で見出されたILDの中に膠原病が紛れていることも多い。CTDの確定診断に至らない自己免疫性の特徴を伴う間質性肺炎 (interstitial pneumonia with autoimmune features : IPAF) と呼ばれる概念も提唱されている⁶⁾。

表 2. CTD-ILDと関連する自己抗体

自己抗体の 対応抗原	抗核抗体検査 (間接蛍光抗体法)	頻度	ILD 以外の 臨床関連	ILD の頻度と特徴
ARS	陰性 (細胞質の染色)	PM/DMの 15 ~ 30%, 筋炎や皮疹ない例でも検 出, 小児ではまれ	筋炎, 関節炎, 機 械工の手, 発熱, ASSDとして把握	90%にILD, 急性/亜急性 が多い, 免疫抑制療法に反 応するが再燃が高率
MDA5	陰性 (細胞質の染色)	DM (CADMを含む) の 10 ~ 30%, 小児でも同 様に検出	皮膚潰瘍, 関節炎	80%にILD, 急速進行性 が多いが, 軽症の場合あり
トポイソメラーゼ I / Scl-70	斑紋型, 均質型	SScの 30%	dcSSc, 発症早期 からの手指潰瘍	80%に慢性ILD, そのう ち 30 ~ 50%はPF-ILD
U1RNP	斑紋型	SScまたはオーバーラッ プ症候群の 5 ~ 35%, MCTD100%	若年発症, 関節炎, 筋炎, lcSSc, 肺 動脈性肺高血圧症	35%以下にILD, 急性/亜 急性と慢性の場合あり
RF	陰性	RAの 70 ~ 80%	血管炎などの関節 外症状 (特に高値 の場合)	高 値 例 の 20 ~ 40%に ILD, NSIP/UIP, 急性増 悪リスクあり
CCP	陰性	RAの 70 ~ 80%	関節破壊の進行, 心血管イベントの リスク	高 値 例 の 20 ~ 40%に ILD, NSIP/UIP, 急性増 悪リスクあり

dcSSc : diffuse cutaneous systemic sclerosis, lcSSc : limited cutaneous systemic sclerosis

2) 疾患活動性

膠原病は全身性疾患であることから, 疾患活動性を反映してILDが進行することが多い. RAでは疾患修飾性抗リウマチ薬(disease-modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs)による治療で滑膜炎の疾患活動性が抑制されればILD発症リスクが下がる⁷⁾. SScでも, びまん皮膚硬化型で罹病期間が短く, 皮膚硬化が拡大している例でILD進行リスクが高い⁸⁾. 関節炎の併存やCRP (C-reactive protein) 等の炎症マーカーの上昇も進行リスクとなる. PM/DMでもCRP, フェリチン等の炎症マーカー高値がILDによる呼吸不全死リスクと関連する⁹⁾.

3) 自己抗体

膠原病患者血清中には多彩な自己抗体が検出される. その中には, 診断の補助として役立つ疾患特異自己抗体に加えて, 臓器障害, 予後, 治療反応性と関連して病型分類に有用なものもある. 特にILDとの関連が報告されている自己抗体を表2にまとめた¹⁰⁾. PM/DMでは, ILDと関連する自己抗体として抗アミノアシルtRNA合成酵素 (aminoacyl tRNA synthetase : ARS) 抗体

と抗MDA5抗体が挙げられ, これら自己抗体陽性例は当初はILDがなくても経過中に出現することが多い. 抗ARS抗体は抗Jo-1抗体を含めたARSを標的抗原とした少なくとも6つ以上の異なる特異性を有する一群の自己抗体で, Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, KSの5種をまとめて検出する検査法が保険診療されている (抗OJ抗体は検出できない). これら自己抗体はILDの病型分類にも有用で, 抗MDA5抗体はDM (CADMを含む) にみられ, 急速進行性で治療抵抗性の場合は生命予後不良である. 一方, 抗ARS抗体陽性例は急性/亜急性の経過で発症することが多く, 免疫抑制療法に反応するが再燃が多い. 抗ARS抗体はILD, 筋炎に加えて, 関節炎, Raynaud現象, 機械工の手, 発熱等の症状とも関連し, これら臨床所見を併せもつ病型を, PM/DMとして診断できない例を含めて抗合成酵素抗体症候群 (anti-synthetase syndrome : ASSD) と呼ぶ¹¹⁾. SSc患者でILDと関連する代表的な自己抗体は抗トポイソメラーゼI/Scl-70抗体で, その30%程度はPF-ILDフェノタイプを呈する. 抗U1RNP抗体はMCTDだけでなく, さまざまな膠原病で陽性と

なり、SLEではILDと関連する。RA患者ではリウマトイド因子(rheumatoid factor：RF)、抗環状シトルリン化ペプチド(cyclic citrullinated peptide：CCP)抗体高値陽性がILDと関連する。

5. ILDのモニタリングと進行の定義

CTD-ILDのうち慢性型では、進行リスクが低いと判断された例、判断が困難であった例では、治療介入せず定期的なILD進行のモニタリングを行う。また、治療介入を行った例でも、治療効果の評価に定期的なILD評価が必要である。ILDのモニタリングには自覚症状、胸部聴診、肺機能検査、胸部X線、6MWT等による運動負荷評価、HRCTが用いられる。自覚症状については修正Borgスケール、Visual Analogue Scale(VAS)、modified British Medical Research Council(mMRC)、King's Brief ILD(K-BILD)等の半定量的な患者報告アウトカム(patient-reported outcomes：PROs)を用いる。モニタリングの間隔には一定のコンセンサスはないが、慢性型の場合は進行リスクに応じて6～12カ月程度、急性/亜急性型で治療介入後は1～6カ月で実施することが望ましい。頻度については侵襲度や簡便性に応じて調整し、修正Borgスケール、VAS、mMRC等簡便なPROsや胸部聴診は毎回の診療で評価できるが、K-BILDや肺機能検査は3～6カ月程度、胸部HRCTはさらに間隔を空けるべきである。エキスパートにより提案されたCTD-ILDの悪化の基準として、努力肺活量(forced vital capacity：FVC)の相対的低下が10%以上、または5～10%の場合には一酸化炭素肺拡散能(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide：DL_{CO})が相対的に15%以上の低下とされている¹²⁾。ただし、膠原病患者では胸郭の皮膚硬化や筋萎縮でFVCが低下する場合があります¹³⁾、また肺動脈性肺高血圧症を併発するとDL_{CO}も低下する。そのため、ILD悪化の評価には肺機能検査だけでなく、他の方法も包括した多面的評価を行うことが大切である。PF-ILDの基準として自覚

症状、肺機能検査、HRCT画像を組み合わせた基準が提案されている¹⁴⁾。

6. CTD-ILDの治療戦略

膠原病患者におけるILD診療は、スクリーニング、重症度・進行リスク評価、モニタリング、治療で構成される(図)。治療適応と判断された場合には薬物療法が中心となるが、重症度に応じて酸素療法、人工呼吸管理等の支持療法、肺移植も考慮する。CTD-ILDの治療はステロイド、免疫抑制薬による免疫抑制療法が主体である。例えば、生命予後不良が予測される抗MDA5抗体陽性の急速進行性ILDに対してステロイドパルス療法後の経口ステロイド大量、シクロホスファミド間欠静注療法、高い血中濃度を維持したカルシニューリン阻害薬による三者併用療法が用いられる¹⁵⁾。一方、SScに伴うPF-ILDにはステロイドは使用せず、臨床試験で有効性が示されているシクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルが用いられる¹⁶⁾。最近、分子標的療法の有用性が無作為化比較試験、前向き観察試験で示されている。抗MDA5抗体陽性ILDではヤヌスキナーゼ阻害薬トファシチニブ¹⁷⁾、SScでは抗IL(interleukin)-6受容体抗体トシリズマブ¹⁸⁾、抗CD20抗体リツキシマブ¹⁹⁾、RAではT細胞共刺激阻害薬アバタセプト²⁰⁾等が挙げられる。一方、ピルフェニドンやニンテダニブといった抗線維化薬がIPFの進行を抑制する効果が実証され、SScに伴うILD、CTD-ILDを含めたPF-ILDを対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で、ニンテダニブがFVCの低下を抑制する効果が実証された^{21, 22)}。このように、CTD-ILDの治療選択肢は広がっているが、今後、ステロイド、免疫抑制薬、分子標的薬、抗線維化薬の使い分け、あるいは組み合わせの意義を検討していくことが必要である。

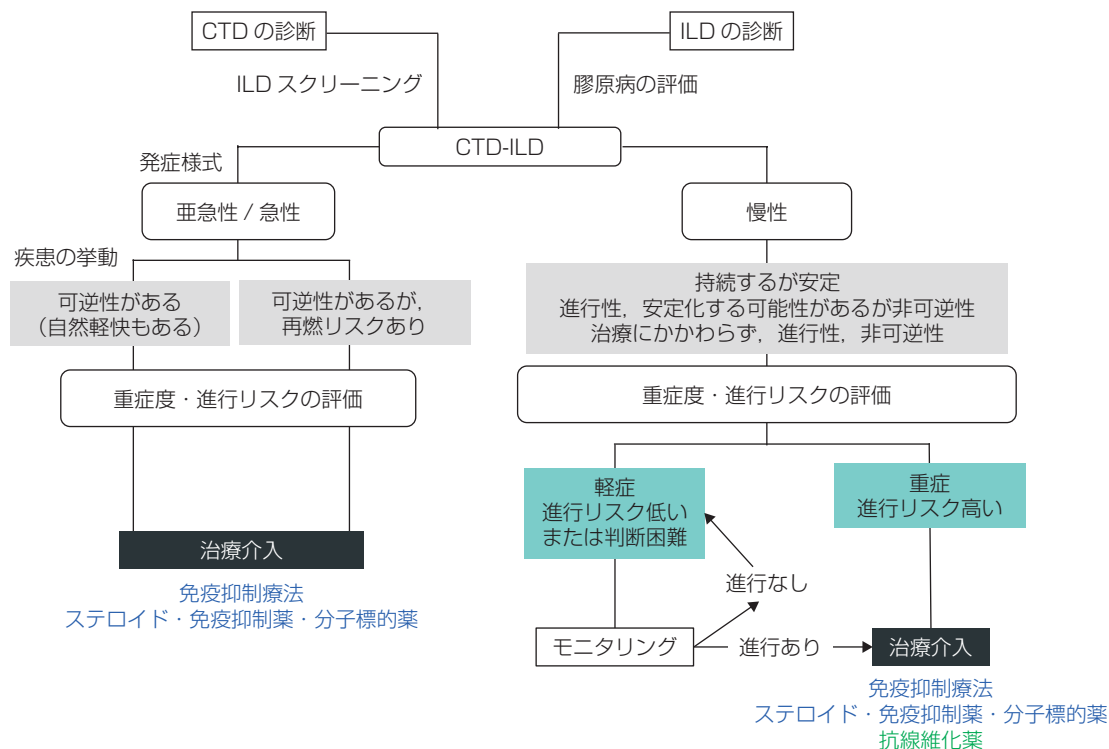


図. CTD-ILDの診療アルゴリズム

おわりに

CTD-ILDは臨床的にきわめて多彩で、病態、疾患の挙動、治療反応性、予後はIIPsとは異なる。疾患経過や予後の的確な予測に基づいた、さまざまな作用機序の薬剤の使い分けによる治療の最適化が今後の課題である。

文 献

- 1) Hoffmann-Vold AM, et al: The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2: e71-e83, 2020.
- 2) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020 作成委員会: 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針 2020. メディカルレビュー, 東京, 2020, 42-44.
- 3) George PM, et al: Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 8: 925-934, 2020.
- 4) Levi Y, et al: Rheumatological assessment is important

for interstitial lung disease diagnosis. *J Rheumatol* 45: 1509-1514, 2018.

- 5) Hozumi H, et al: Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open* 3: e003132, 2013.
- 6) Fischer A, et al: An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 46: 976-987, 2015.
- 7) Sparks JA, et al: Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 71: 1472-1482, 2019.
- 8) Wu W, et al: Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 78: 648-656, 2019.
- 9) Gono T, et al: Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarker levels in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 73: 677-686, 2021.
- 10) Kuwana M, et al: Role of autoantibodies in the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in autoimmune

- rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 13: 1759720X211032457, 2021.
- 11) Connors GR, et al: Interstitial lung disease associated with the idiopathic inflammatory myopathies: what progress has been made in the past 35 years? *Chest* 138:1464-1474, 2010.
 - 12) Khanna D, et al: Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD)—report from OMER-ACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 42: 2168-2171, 2015.
 - 13) Nawata T, et al: Chest wall muscle atrophy as a contributory factor for forced vital capacity decline in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology* 60: 250-255, 2021.
 - 14) George PM, et al: Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 8: 925-934, 2020.
 - 15) Tsuji H, et al: Multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. *Arthritis Rheumatol* 72: 488-498, 2020.
 - 16) Tashkin DP, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4: 708-719, 2016.
 - 17) Chen Z, et al: Tofacitinib in amyopathic dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 381:291-293, 2019.
 - 18) Khanna D, et al: Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 8: 963-974, 2020.
 - 19) Goswami R, et al: Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 60: 557-567, 2021.
 - 20) Fernández-Díaz C, et al: Abatacept in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: national multicenter study of 263 patients. *Rheumatology* 59:3906-3916, 2020.
 - 21) Distler O, et al: Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380: 2518-2528, 2019.
 - 22) Flaherty KR, et al: Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381:1718-1727, 2019.
-