

症 例

メソトレキセートによる薬剤性肺炎の2死亡例

松島 秀和¹⁾ 高柳 昇¹⁾ 川田 一郎¹⁾ 坂本 龍彦¹⁾ 茂木 充¹⁾
 生方 幹夫¹⁾ 柳沢 勉¹⁾ 杉田 裕¹⁾ 金沢 実¹⁾ 河端 美則²⁾

要旨：メソトレキセート (methotrexate：以下 MTX) による薬剤性肺炎にて死亡した2症例を経験した。症例は72歳, 78歳の男性で, 慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis：以下 RA) にて MTX の少量間欠投与がなされた2カ月後, 3カ月後に急性呼吸不全を発症して入院した。2症例とも MTX に対する薬剤リンパ球刺激試験が陽性であった。MTX の中止とステロイド剤を中心とした治療に反応せず, 死亡した。剖検では, びまん性肺胞傷害の組織像を呈していた。RA に対する MTX の少量間欠投与が保健適応になった今日, その使用頻度が高くなっている。MTX による致命的な薬剤性肺炎も存在することに留意し, 厳重に経過観察することが必要と思われた。

キーワード：メソトレキセート, 薬剤性肺炎, 薬剤リンパ球刺激試験, びまん性肺胞傷害, 慢性関節リウマチ
 Methotrexate, Drug-induced interstitial pneumonitis, Drug-lymphocyte stimulation test, Diffuse alveolar damage, Rheumatoid arthritis

緒 言

メソトレキセート (methotrexate：以下 MTX) は, 本来悪性腫瘍細胞の代謝を阻害し, その増殖を抑える化学療法剤として開発, 使用されてきた。副作用としての肺毒性の報告は1969年になされ¹⁾, 以後多数あり, 抗癌剤, 免疫抑制剤のなかでは肺毒性の比較的強い薬である。近年, 慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; 以下 RA) の薬物治療として MTX の少量間欠投与が行われ, その有効性が確認されている²⁾⁻⁴⁾。症例の蓄積に伴い, MTX 少量間欠投与でも薬剤性肺炎を発症したとの報告がみられる⁵⁾⁻⁶⁾。今回我々は, MTX の少量間欠投与による薬剤性肺炎と診断し, 入院当日より MTX を中止しステロイド治療をしたにもかかわらず死亡した RA の2例を経験した。MTX を使用する際の注意を惹起する意味も込めて若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：72歳, 男性。

主訴：発熱, 呼吸困難。

既往歴：69歳, RA と診断。2000年10月より MTX 4 mg/週を内服。2000年12月よりプレドニゾロン 14 mg/日を内服していた。MTX 内服後関節症状は改善傾向

〒360 0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696

¹⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

²⁾同 検査部

(受付日平成13年7月6日)

であった。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙20本/日(20歳~69歳)。アルコール摂取歴なし。

現病歴：2000年1月19日より発熱が出現。1月23日より呼吸困難が出現したため, 当センターを受診。著明な呼吸不全のため, 同日緊急入院した。

入院時身体所見：身長162 cm, 体重52 kg, 血圧94/60 mmHg, 脈拍130/分不整, 呼吸数30/分, 体温38.9℃, 眼瞼結膜 貧血なし, 眼球結膜 黄疸なし。表在リンパ節触知せず, 甲状腺腫大なし。心雑音なし, 両側全肺野に fine crackle を聴取した。腹部異常なし。両側下肢に浮腫なし, チアノーゼ著明, パチ状指なし, 四肢関節の軽度の腫脹と変形あり。

入院時検査所見 (Table 1): WBC 17,100/μl と白血球増多を認め, ESR 128 mm (1 hr), CRP 32.8 mg/dl と著明な炎症反応の亢進を認めた。血清蛋白では α₁, α₂, γ-globulin 分画の上昇を認めた。KL-6 は1,011 U/ml と上昇していた。RA に関しては, RF 505 倍, RAHA 1,280 倍と高値を示した。MTX に対する薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は6.1 SI と陽性であった。動脈血ガス分析では, FI_{O2} 1.0 にて PaO₂ 40 Torr, PaCO₂ 36.7 Torr, SaO₂ 72.8% と著明な低酸素血症を認めた。気管内喀痰塗抹検査, 血液培養検査では一般細菌, 抗酸菌とも陰性であった。

画像所見：入院時胸部 X 線 (Fig. 1) では, 両側びまん性に浸潤影を認めた。胸部高分解能 CT (以下 HRCT)

Table 1 Laboratory findings in case 1

| | | | | | |
|--------------|----------------------------------|---------------------------|------------|--|--------------|
| Hematology | | BUN | 30 mg/dl | <i>Mycoplasma</i> -Ab | < 40 × |
| WBC | 17,100 / μ l | Cr | 1.0 mg/dl | <i>Legionella</i> -Ab | < 128 × |
| Neu | 91.1 % | Na | 138 mmol/l | <i>C. psittaci</i> -Ab(CF) | < 4 × |
| Eos | 1.2 % | K | 4.5 mmol/l | β -D-glucan | 9.4 pg/ml |
| Bas | 0.8 % | Cl | 99 mmol/l | DLST(MTX) | 6.0 SI |
| Mono | 0.6 % | TP | 5.7 g/dl | | |
| Lymph | 6.3 % | Alb | 32.2 % | Arterial blood gas(F _{IO2} 1.0) | |
| RBC | 397 × 10 ⁴ / μ l | α ₁ -gl | 6.6 % | pH | 7.35 |
| Hb | 11.4 g/dl | α ₂ -gl | 16.0 % | PaO ₂ | 40 Torr |
| Plt | 35.1 × 10 ⁴ / μ l | β -gl | 8.5 % | PaCO ₂ | 36.7 Torr |
| ESR | 128 mm(1hr) | γ -gl | 30.7 % | SaO ₂ | 72.8 % |
| | | Glu | 110 mg/dl | | |
| Biochemistry | | Serology | | Sputum examination | |
| GOT | 50 IU/l | CRP | 32.8 mg/dl | cytology | class II |
| GPT | 22 IU/l | KL-6 | 1,011 U/ml | culture | normal flora |
| ALP | 751 IU/l | ANA | 160 × | Gaffky | (-) |
| LDH | 521 IU/l | RF | 505 × | | |
| | | RAHA | 1,280 × | | |
| | | ADNA | < 80 × | | |



Fig. 1 Chest radiograph in case 1 showing diffuse infiltrative shadows in both lung fields.

(Fig. 2a , b)では , 両側下葉を中心に ground-glass attenuation , air-space consolidation を認めた . 蜂窩肺は明らかでなかった .

入院後経過(Fig. 3): 入院時より人工呼吸器管理とし , MTX の中止 , メチルプレドニゾロン , エンドキサンのパルス療法を施行したが呼吸不全は改善せず , 第 28 病日死亡した . 家族の了解を得て剖検を施行したところ , 肺胞入口部 (硝子膜が存在したと推測される部) の膜状器質化と閉塞性肉芽を認め , 器質化期びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : 以下 DAD) と診断した (Fig. 4a) . 核内および細胞質内封入体は認めず , グロコット染色にてカリニ原虫も確認出来なかった . また , 胸膜の線維性癒着があり , 一部の肺に散在性に平滑筋の増生を伴うミクロ的線維化を認めた (Fig. 4b) .

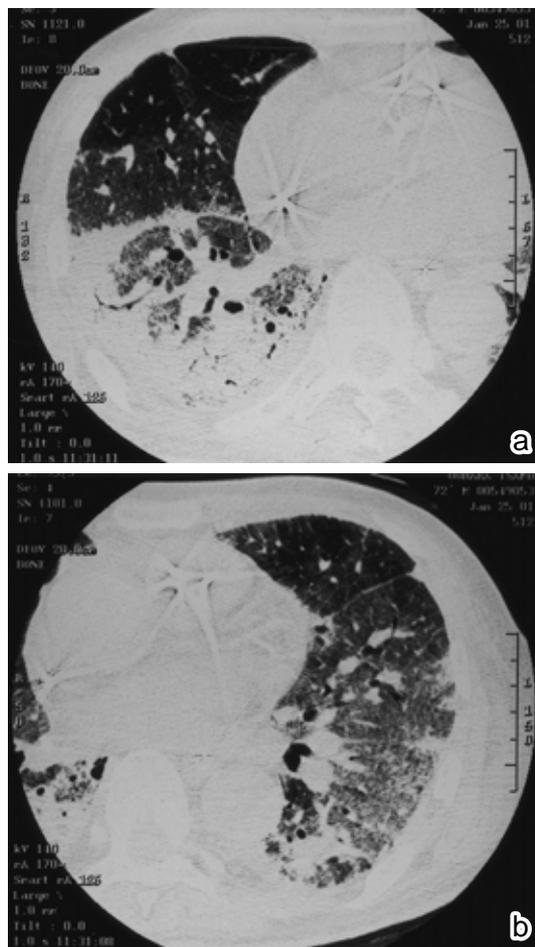


Fig. 2 Chest HRCT in case 1 revealing diffuse ground-glass opacity and air-space consolidation in both lung fields.

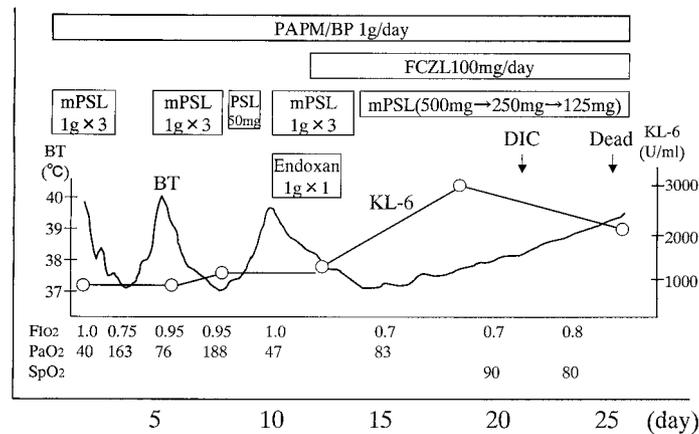


Fig. 3 Clinical Course in Case 1

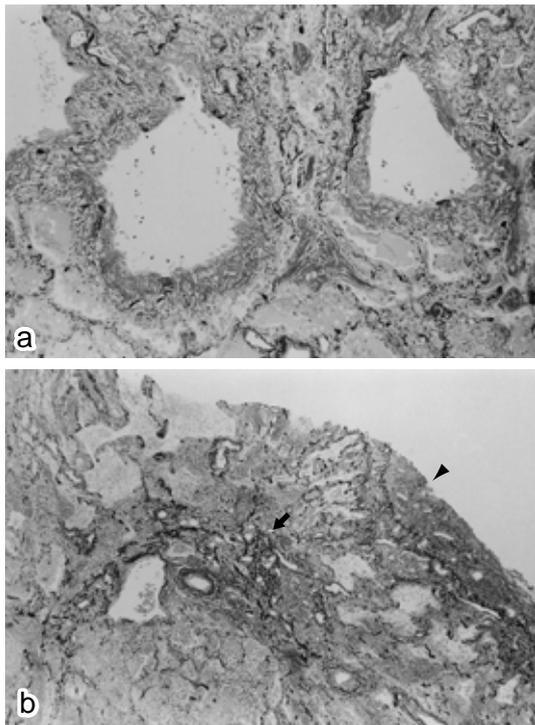


Fig. 4a, b Postmortem lung tissue revealing organizing diffuse alveolar damage characterized by membranous organization along the alveolar orifice (a: EVG, ×100) microscopic focal lung fibrosis characterized by smooth muscle proliferation (arrow) and pleural fibrous adhesion (arrowhead) (b: EVG × 40)

MTXの内服3カ月後に間質性肺炎による急性呼吸不全で発症したこと、気管内採痰を含めた感染症の検索で明らかな原因菌を認めなかったこと、剖検にて器質化期DADの所見が得られたこと、MTXに対するDLSTが陽性であったことより、MTXによる薬剤性肺炎と診断した。

症例2: 78歳, 男性.

主訴: 発熱, 呼吸困難.

既往歴: 76歳よりRAと診断され, プレドニゾロン6mg/週3回の内服を開始した. 2000年12月よりMTX4mg/週の内服追加後関節症状は改善傾向であった.

家族歴: 特記すべきことなし.

生活歴: 喫煙歴なし, アルコール摂取歴なし.

現病歴: 2001年2月20日より発熱, 呼吸困難が出現. その後増悪傾向を認めたため, 3月5日当センターに入院した.

入院時身体所見: 身長165cm, 体重58kg, 血圧114/60mmHg, 脈拍83/分整, 呼吸数26/分, 体温37.1. 眼瞼結膜 軽度の貧血あり, 眼球結膜 黄疸なし. 表在リンパ節触知せず, 甲状腺腫大なし. 心雑音なし, 両側全肺野にfine crackleを聴取した. 腹部異常なし. 両側下肢に浮腫なし, チアノーゼあり, パチ状指なし, 四肢関節の軽度の変形あり.

入院時検査所見(Table 2): WBC 18,100/μl と上昇し, RBC 330 × 10⁴/μl, Hb 9.8 g/dl と軽度の貧血を認めた. ESR 76 mm (1 hr), CRP 10.9 mg/dl, α₁, α₂-globulin 分画の上昇と急性炎症反応の亢進を認めた. KL-6 は 776 U/ml と軽度上昇していた. RF は 112 倍, RAHA は 5,120 倍, 抗核抗体は 640 倍であった. MTX に対する DLST は 21.9 SI と陽性であった. 動脈血ガス分析では, 酸素 8 リットル吸入下で PaO₂ 78 Torr, PaCO₂ 31 Torr, SaO₂ 96.1% と低酸素血症を認めた. 気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : 以下 BAL) を施行したところ, リンパ球分画, 好中球分画の上昇と CD₄/CD₈ 比の上昇を認めた. 培養では一般細菌, 抗酸菌とも陰性であった. また血液培養も陰性であった.

画像所見: 入院時胸部 X 線 (Fig. 5) では右上中肺野に浸潤影, 左上中肺野にすりガラス陰影を認めた. 胸部

Table 2 Laboratory findings in case 2

| | | | | | |
|--------------|----------------------------------|----------------|-------------|---|----------------------------|
| Hematology | | TP | 5.0 g/dl | <i>Mycoplasma</i> -Ab | < 40 × |
| WBC | 18,100 / μ l | Alb | 49 % | <i>Legionella</i> -Ab | < 128 × |
| Neu | 92.1 % | α_1 -gl | 7.2 % | <i>C. psittaci</i> -Ab(CF) | < 4 × |
| Eos | 0.1 % | α_2 -gl | 14.5 % | Arterial blood gas(O ₂ 8L) | |
| Lymph | 3.7 % | β -gl | 11.7 % | pH | 7.48 |
| RBC | 330 × 10 ⁴ / μ l | γ -gl | 17.6 % | PaO ₂ | 78 Torr |
| Hb | 9.8 g/dl | Glu | 100 mg/dl | PaCO ₂ | 31 Torr |
| Plt | 21.7 × 10 ⁴ / μ l | Serology | | SaO ₂ | 96.1 % |
| ESR | 76 mm(1hr) | CRP | 10.9 mg/dl | BAL(rt. B ³ _b) | |
| Biochemistry | | KL-6 | 776 U/ml | recovery rate | 80/150 m(60%) |
| GOT | 39 IU/l | IgG | 1,076 mg/dl | Cell count | 3.0 × 10 ⁵ / ml |
| GPT | 29 IU/l | IgM | 287 mg/dl | Neu | 23 % |
| LDH | 464 IU/l | RF | 112 × | Eo | 1.5 % |
| BUN | 22 mg/dl | RAHA | 5,120 × | Lym | 62 % |
| Cr | 1.1 mg/dl | ANA | 640 × | Macro | 13.5 % |
| Na | 136 mmol/l | DLST(MTX) | 21.9 SI | CD ₄ /CD ₈ | 2.5 |
| K | 4.2 mmol/l | | | cytology | class II |
| Cl | 105 mmol/l | | | culture | normal flora |
| | | | | Gaffky | (-) |

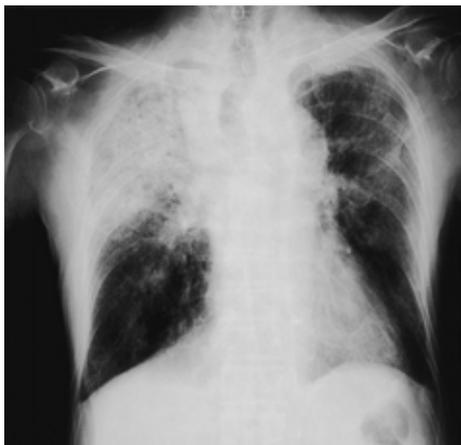


Fig. 5 Chest radiograph in case 2 showing consolidation in the right upper and middle lung fields, and ground-glass opacity in the left upper and middle lung fields.

HRCT(Fig. 6a , b)では右上葉の air-space consolidation , 左肺の ground-glass attenuation と小葉間隔壁の肥厚像を認めた . 蜂窩肺は明らかではなかった .

入院後経過 : MTX の内服を中止するとともに , 第 1 病日よりメチルプレドニゾロンのパルス療法を施行したところ , 呼吸不全及び胸部 X 線所見の一時的な改善が得られたが (Fig. 7a) , 第 14 病日の胸部 X 線にて再増悪を認め (Fig. 7b) , その後もメチルプレドニゾロンのパルス療法を繰り返し施行したが効果なく , 第 22 病日死亡した . 家族の了解を得て剖検を施行した . 病理学的

には肺胞入口部を覆う膜状の線維化を認め , 器質化期 DAD の所見であった (Fig. 8a) . 核内および細胞質内封入体は認めず , グロコット染色にてカリニ原虫は確認出来なかった . また , 肺の一部には胸膜の癒着と帯状の線維化を認めた (Fig. 8 b) . MTX 内服 2 カ月後に発症した呼吸不全であること , BALF 所見より間質性肺炎に矛盾しない所見が得られ感染症として原因菌を認めないこと , 剖検にて器質化期 DAD の所見が得られたこと , MTX に対する DLST が陽性であることより MTX による薬剤性肺炎と診断した .

考 察

我々は , RA に対する MTX の少量間欠投与中に急性呼吸不全をきたし , MTX の中止とステロイドを中心とした治療を行ったが死亡した 2 症例を経験した .

MTX は , RA に対して最もよく使用される疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drug : DMARD) のひとつである . RA 症例での MTX による薬剤性肺炎は 2.1%⁶⁾ , 0.3 ~ 7.5%⁷⁾ の頻度でおこる . リスクファクターとして , 高齢者 , 先行肺病変 , 他の DMARD の使用および副作用の出現歴 , アルブミン低値 , 糖尿病が言われている⁸⁾⁹⁾ . 特にリウマチ肺を含む先行肺病変が本症発症に相関するため , 肺病変のある例での MTX の使用は慎重であるべきと報告されている⁹⁾¹⁰⁾ . 診断にはいくつかの診断基準が提唱されているが , 病理所見 , 胸部画像上新たな陰影の出現 , 血液・喀痰からの原因菌の否定の 3 項目が特に重要である⁸⁾⁹⁾¹¹⁾ . 原因薬剤としての

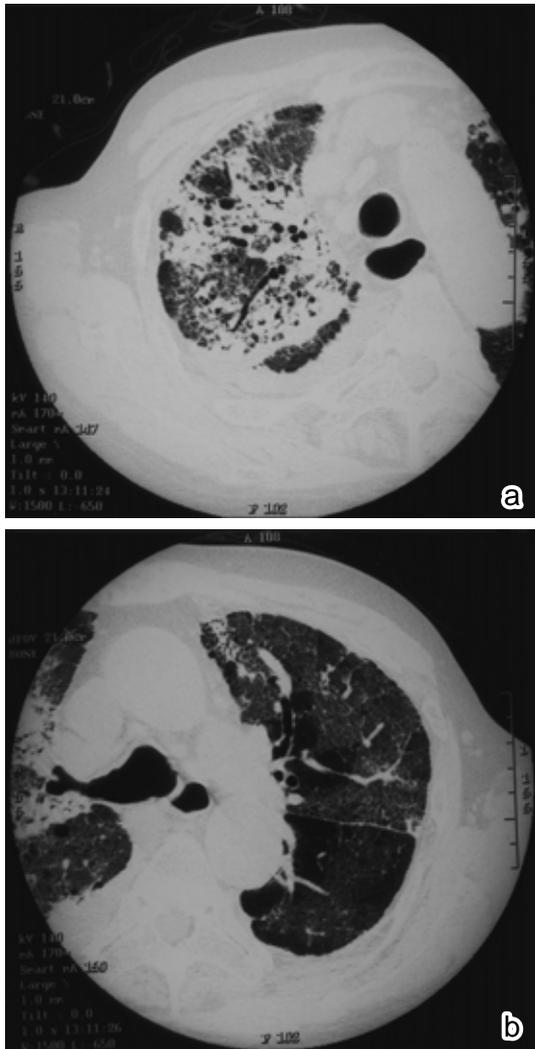


Fig. 6a, b Chest HRCT in case 2 revealing air space consolidation in the right upper lobe (a) ground-glass opacity and thickening of interlobular septum in the entire left lung (b)

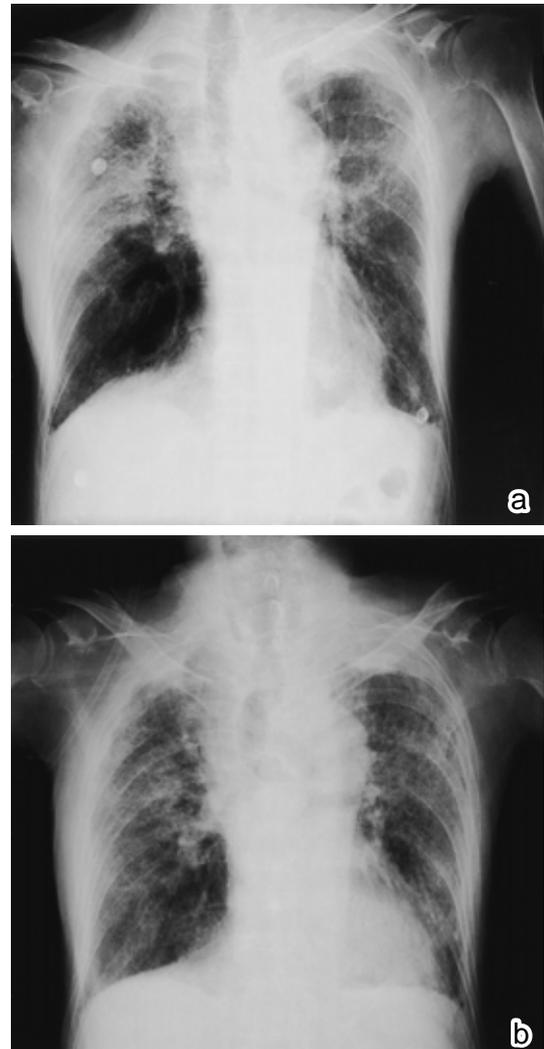


Fig. 7a, b Chest radiograph in case 2 showing improvement by steroid pulse therapy (a) and deterioration on 14 hospital day (b)

MTX の決定に、白血球遊走阻止試験 (leukocyte migration inhibition test : 以下 LMIT) の有用性を示した報告がある¹²⁾。BALF 所見は、細胞数の増加、リンパ球数の増加、CD 4/CD 8 比の上昇が言われている¹³⁾⁻¹⁴⁾。特に CD 4/CD 8 比は、他剤の薬剤性肺炎を含め間質性肺炎では CD 4/CD 8 比が低下することから診断的意義が高い。病理学的所見としては、9 例に対して開胸肺生検による検討をした Imokawa ら¹⁵⁾によると、4 例が acute and organizing DAD、5 例が cellular interstitial infiltration with or without granuloma formation で、DAD 4 例のうち 2 例が死亡したと報告しているが、DAD 症例において生存例、死亡例での組織学的な違いについては言及されていない。また、9 例全例に蜂窩肺は認めなかった。治療は、薬剤の中止とパルス療法を含めたステロイ

ド治療が主であるが、ステロイド抵抗例にエンドキサンパルス療法が有効であったという報告もある¹⁶⁾。予後については、過去の報告例を集計した Kremer ら¹⁷⁾によると、68 例中 12 例が死亡し、死亡率 17.6% と少量間欠投与といえども予後不良であるため、临床上嚴重なる注意が必要である。

今回我々が経験した 2 症例は、本症の診断基準 (病理所見、胸部画像上新たな陰影の出現、血液、喀痰からの原因菌の否定) の 3 項目を満たし、いずれも確診例に該当した。一方、薬剤性肺炎の一般的診断基準に関して、例えば Naranjo¹⁸⁾による adverse drug reaction の診断基準 (1. 症状が被疑薬物の副作用として確立している、2. 症状が原因として疑われる薬物の投与開始後に出現した、3. 症状が被疑薬物の中止または拮抗薬の投与で改善した、4. 症状が被疑薬物の再投与によって再び出現

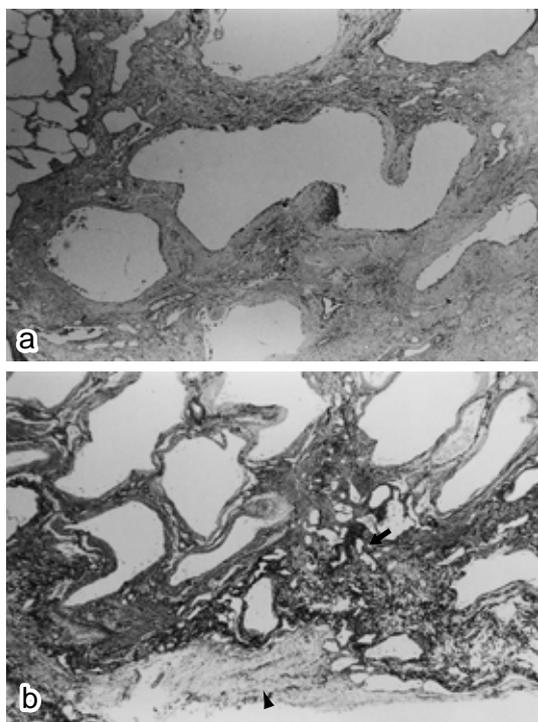


Fig. 8a, b Postmortem lung tissue revealing organizing diffuse alveolar damage (a : HE, $\times 40$) microscopic peripleural lung fibrosis characterized by elastocollagenosis and smooth muscle proliferation (arrow) and pleural fibrous adhesion (arrowhead) b : EVG, $\times 40$)

した, 5. 薬物以外に症状を起こしうる原疾患や合併症があった, 6. プラセボ投与によって症状の誘発があった, 7. 被疑薬物の血清濃度が中毒域であった, 8. 症状が被疑薬物の投与量の増減にて増悪・軽快した, 9. 類似の薬物による同様の症状の既往があった, 10. 薬物有害反応が客観的な方法によって確定された, の 10 項目) を適応すると, possible に該当した. 本疾患は, 薬剤中止が必ずしも回復に結びつかない例のあること, 薬剤再投与にて必ずしも再燃しない例のあること, 急性呼吸促進症候群をきたす例があることなどの特徴をもつため¹⁹⁾, 一般的薬剤性肺炎の診断基準に当てはめるのは無理があり, 本症独自の診断基準が必要と考えた. また, リウマチ肺 (usual interstitial pneumonia : 以下 UIP) の急性増悪が鑑別にあげられるが, 本例は胸部 HRCT 上明らかな蜂窩肺を認めず, 剖検にて UIP の病理像を呈さなかったことより否定された. 以上より本症例は MTX による薬剤性肺炎として診断した. MTX に対する DLST は 2 例とも陽性であり, 症例 2 での BALF 所見は過去の報告に矛盾しない所見であった. 両症例とも入院日より MTX の中止とステロイドパルス療法を施行し, 症例 1 においてはエンドキサンパルス療法を追加したが, 救命することが出来なかった. 剖検にて 2 症例

とも DAD と診断され, 発症時にはすでに予後不良な組織像を呈していたと推察された.

なお, 本症例は画像上明らかではなかったが, 剖検にてミクロレベルの陳旧性線維化を認めた. 河端ら²⁰⁾は, 限局性 UIP が DAD の準備状態であることを報告したが, 本症例も限局性ではあるがリウマチ肺による間質性肺炎が潜在性に存在し, MTX により急性経過の薬剤性肺炎を引き起こした可能性があると考えた.

文 献

- 1) Acute Leukemia Group B: Acute lymphocytic leukemia in children. Maintenance therapy with methotrexate administered intermittently. *JAMA* 1969; 207: 923-928.
- 2) Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA, et al: Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312: 818-822.
- 3) Williams HJ, Willkens RF, Samuelson CO Jr, et al: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 721-730.
- 4) Anderson PA, West SG, O'dell JR, et al: Weekly pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: clinical and immunologic effects in a randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1985; 103: 489-496.
- 5) Cannon GW, Ward JR, Clegg DO, et al: Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1269-1274.
- 6) Engelbrecht JA, Calhoun SL, Scherrer JJ: Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1275-1283.
- 7) Barrera P, Laan RFJM, van Riel PLCM, et al: Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 434-439.
- 8) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al: Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356-364.
- 9) Searles G, McKendry RJR: Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four cases reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1987; 14: 1164-1171.
- 10) Y Ohson, Y Okano, H Kameda, et al: Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and

- methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2299-2303.
- 11) Carson CW, Cannon GW, Egger MJ, et al: Pulmonary disease during the treatment of rheumatoid arthritis with low-dose pulse methotrexate. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 186-195.
- 12) Akoun GM, Rahman SG, Mayand CM, et al: Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 1987; 91: 96-99.
- 13) White DA, Rankin JA, Stover DE, et al: Methotrexate pneumonitis. Bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 18-21.
- 14) Schnabel A, Richter C, Bauerfeind S, et al: Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997; 52: 377-379.
- 15) S Imokawa, TV Colby, KO Leslie, et al: Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 2000; 15: 373-381.
- 16) A Suwa, M Hirakata, S Satoh, et al: Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1999; 17: 355-358.
- 17) Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al: Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1829-1837.
- 18) Naranjo CA, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.
- 19) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-340.
- 20) 河端美則, 福島一雄, 内山隆司, 他: 限局性 usual interstitial pneumonia の存在は diffuse alveolar damage の重要な危険因子 限局性 UIP 例の急性増悪. *日呼吸会誌* 2001; 39: 82-87.

Abstract

Two Fatal Cases of Methotrexate-Induced Interstitial Pneumonitis

Hidekazu Matsushima¹, Noboru Takayanagi¹, Ichiro Kawata¹, Tatsuhiko Sakamoto¹,
Mitsuru Motegi¹, Mikio Ubukata¹, Tsutomu Yanagisawa¹, Yutaka Sugita¹,
Minoru Kanazawa¹ and Yoshinori Kawabata²

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pathology,
Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Saitama, Japan

We report two cases of methotrexate-induced pneumonitis. Both patients died despite steroid pulse therapy. Postmortem lung tissue revealed diffuse alveolar damage, and focal lung fibrosis. Physicians should be aware of the possibility of MTX-induced interstitial pneumonitis in diagnosing RA patients with MTX when diffuse pulmonary infiltration is present.