

●症 例

維持透析中に急性増悪をきたしたステロイド治療抵抗性

関節リウマチ関連間質性肺疾患の1例

川崎 貴裕* 福井 潤 小中 八郎
 藤本 潤 小林久美子 藤原 弘士

要旨：症例は47歳女性。維持血液透析（HD）中に関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-ILD）の急性増悪をきたした。高用量のステロイドでは改善しなかったが、シクロスポリン（cyclosporine A：CsA）および低用量のシクロホスファミド（cyclophosphamide）静注療法（IVCY）の追加にて改善した。HD中であっても、RA-ILD増悪時にCsAやIVCYの投与も考慮されうることを示唆する症例として報告する。

キーワード：関節リウマチ関連間質性肺疾患，血液透析，シクロホスファミド，シクロスポリン

Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD), Hemodialysis (HD), Cyclophosphamide, Cyclosporine A (CsA)

緒 言

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）において、関節リウマチ関連間質性肺疾患（RA-associated interstitial lung disease：RA-ILD）の合併は生命予後に重要な影響を及ぼす¹⁾。RA-ILDの急性増悪時はステロイド大量療法が行われるが、無効時の免疫抑制治療は確立されていない。まして、維持血液透析（hemodialysis：HD）中は、免疫抑制剤の使用はより慎重となる。今回、我々はHD中に急性増悪した大量ステロイド抵抗性のRA-ILDに対してシクロスポリン（cyclosporin A：CsA）および低用量のシクロホスファミド静注（intravenous cyclophosphamide：IVCY）療法の追加にて救命できた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：47歳，女性。

主訴：倦怠感，呼吸困難（MRC Grade 2），咳嗽。

既往歴：急性B型肝炎。

喫煙歴：なし。

現病歴：16年前にIgA腎症のため末期腎不全となりHD依存状態となる。3年前に、小関節を含む11ヶ所以上の関節の腫脹とリウマトイド因子（RF）陽性からRAと診断された。経過中にエタネルセプト（etanercept）によるRA治療が行われたが、2ヶ月後に間質性肺炎を発症した。エタネルセプトは中止となり、間質性肺炎は大量ステロイドの投与にて改善した。ステロイドは漸減の後、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）10mg/日で継続されていた。1年後に倦怠感と呼吸困難，咳嗽が出現し、増悪傾向のため当科に入院となった。

入院時身体所見：体温37.1℃，血圧148/92mmHg，脈拍数80回/min・整，呼吸数24回/min，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）88%（室内気），胸部聴診上fine cracklesを全肺野に聴取した。関節は両膝に腫脹を認めたが、圧痛を伴う関節はなかった。皮疹や筋症状は認めなかった。

入院時血液検査所見：LDH 437U/L，KL-6 3,992U/mL，CRP 3.27mg/dLと高値，β-D-グルカンや抗好中球細胞質抗体は陰性，補体（C₃，C₄，CH₅₀）は正常であった。蛍光抗体法による抗核抗体検査は核内および細胞質ともに陰性であった。また、3年前に陽性であったRFは陰性化しており、抗CCP抗体も陰性であった（表1）。

入院時画像所見（図1）：胸部単純X線写真では、6ヶ月前と比較して、両肺の下肺野優位にすりガラス影，consolidationの増加を認めた。胸部CTでは、両側肺に収縮性変化を伴うすりガラス影とconsolidationを認めた。関節X線写真では右第3および左第2，3，5中足趾間関節に辺縁性の骨びらんを認め、RAとして妥当な所見であった。

入院後臨床経過（図2）：直近2年間に新たに開始された

連絡先：川崎 貴裕

〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56

大阪急性期・総合医療センター免疫リウマチ科

*現所属：大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学

(E-mail: tkawasaki@imed3.med.osaka-u.ac.jp)

(Received 8 May 2018/Accepted 16 Oct 2018)

表1 入院時検査所見

血算		生化学		血清	
WBC	8,400/μL	TP	6.5 g/dL	CRP	3.27 mg/dL
Neut	82.0 %	Alb	3.3 g/dL	IgG	1,038 mg/dL
Eos	2.0 %	AST	68 U/L	CH ₅₀	41.2 U/mL
Lym	8.0 %	ALT	62 U/L	KL-6	3,992 U/mL
Mon	8.0 %	LDH	437 U/L	フェリチン	352.8 ng/mL
RBC	332 × 10 ⁴ /μL	γ-GTP	201 U/L	抗核抗体	<40倍
Hb	10.5 g/dL	CK	130 U/L	リウマトイド因子	<3 IU/mL
Plt	237 × 10 ⁴ /μL	Na	138 mmol/L	抗CCP抗体	(-)
動脈血液ガス分析 (室内気)		K	4.6 mmol/L	抗SS-A抗体	(-)
pH	7.407	Cl	103 mmol/L	抗SS-B抗体	(-)
PaCO ₂	37.8 Torr	BUN	25 mg/dL	抗Jo-1抗体	(-)
PaO ₂	69.3 Torr	Cr	8.01 mg/dL	MPO-ANCA	(-)
HCO ₃ ⁻	23.3 mmol/L			PR3-ANCA	(-)
BE	-0.6 mmol/L			β-D-glucan	<6.0 pg/mL
				血中サイトメガロウイルス抗原	(-)

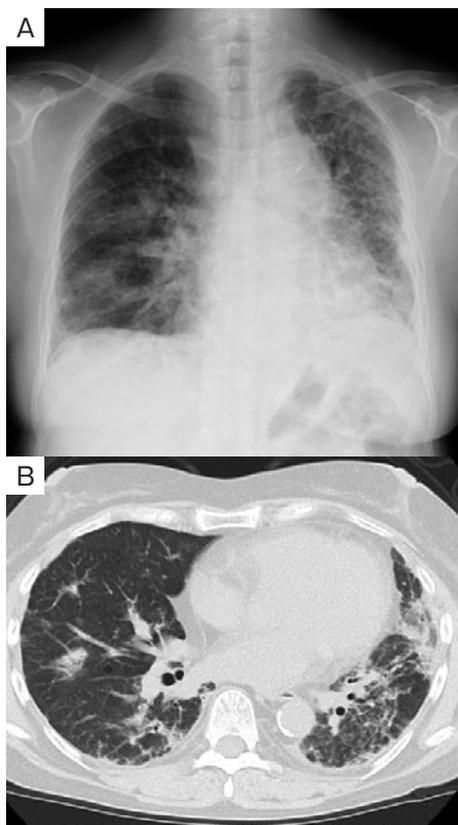


図1 入院時画像所見。(A) 胸部単純X線写真。両側肺に中下肺野優位にすりガラス影と斑状の浸潤陰影を認める。(B) 下肺野レベルの胸部CT。すりガラス影と斑状の浸潤陰影を認める。

考えPSL 60mg/日を開始した。当初はセフェピム (cefepime) を併用したが、喀痰培養検査の陰性を確認後に終了した。また、入院数日後に判明した前述の血清検査の結果と自他覚症状から、RA以外の膠原病の合併も否定的であると判断した。呼吸不全の進行のため、入院後6日目にステロイドパルス療法を施行し、さらにCsA (トラフ値は100から150pg/mLになるように用量調節をした) 併用を開始した。その1週間後には、胸部CT (図3A) で陰影が悪化し2コース目のステロイドパルス療法とIVCYの併用を開始した。IVCYはHD終了後1時間で施行し、投与量は300mg/bodyとした。しかしながら肺病変は悪化し (図3B) 必要酸素量は5~7L/minとなり、縦隔気腫も併発した。そのため、初回IVCYの2週間後に2回目のIVCY (300mg/body) を行った。その後、呼吸状態は改善に向かった。ステロイドは漸減し、IVCYは3コースで終了した。これらの治療に伴った有害事象は、サイトメガロウイルス抗原血症と低IgG血症であった。前者にはガンシクロビル (ganciclovir) を投与し、後者にはγグロブリンの補充を行った。なお、ニューモシスチス肺炎の予防にスルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole/trimethoprim) 合剤の投与を行った。

治療開始6ヶ月後の時点では、PSL 10mgおよびCsA併用下で酸素が不要な状態であり、胸部CTでのすりガラス影も軽減した (図3C)。その後、3年間の経過においても間質性肺炎の再燃は認めず、RA以外の膠原病を示唆する症状の出現も認めなかった。

考 察

RA-ILD急性増悪時の治療として、ステロイド大量療法に加え、確立された治療法ではないが免疫抑制剤が併

薬剤はなく、免疫抑制作用のある薬剤は1年間PSL 10mg/日のみであったことから、薬剤性肺炎や日和見感染の可能性は低いと判断した。入院当日にRA-ILDの急性増悪と

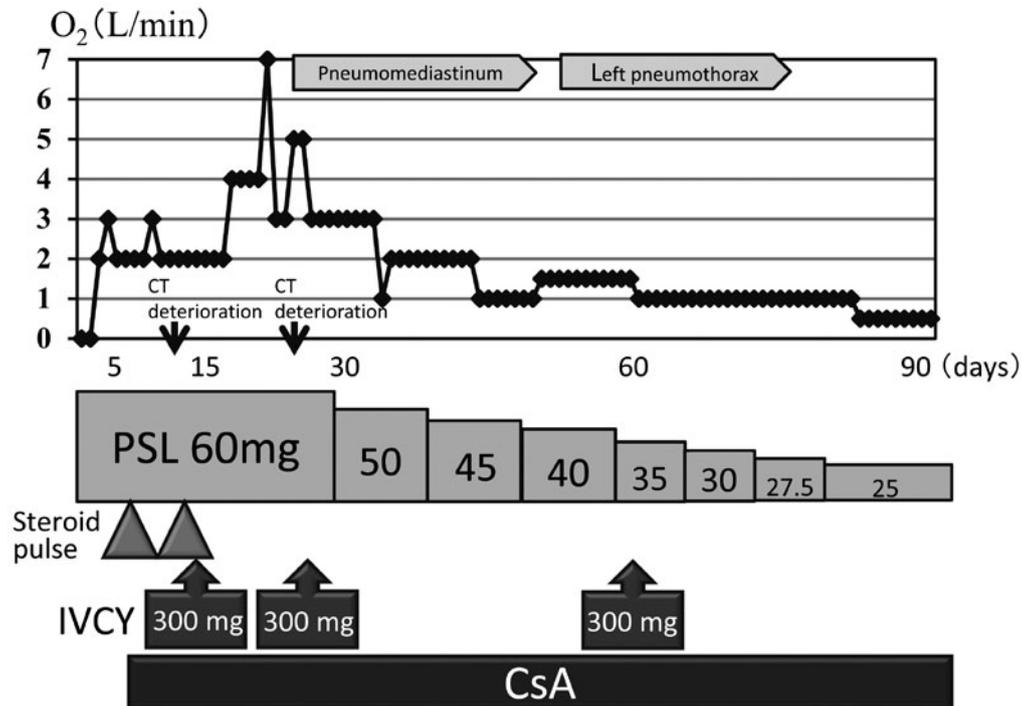


図2 入院後臨床経過. PSL : prednisolone, IVCY : intravenous cyclophosphamide therapy, CsA : cyclosporine A.

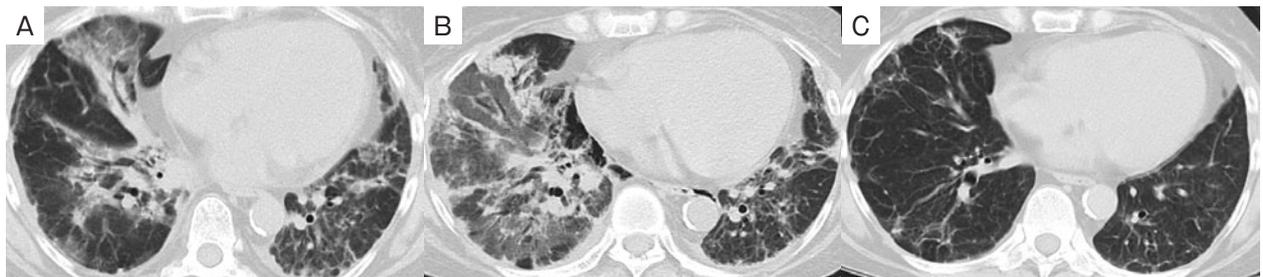


図3 治療開始後の胸部CT画像所見. (A) 入院後13日目のIVCY開始時. (B) 入院後27日目の2回目のIVCY開始時. (C) 治療開始6ヶ月後.

用されることがある。本症例はHD中だったため、併用する免疫抑制剤の選択が問題となった。

RA-ILDにCsAが有効であったとの報告がある²⁾ 一方で、4例の解析にて継続的な有効例はなかったとの報告もある³⁾。CsAは主に肝代謝、胆汁排泄⁴⁾のため、HD中でも用量調節の必要はない。したがって、本症例で最初に追加する免疫抑制剤としてCsAが選択された。しかし、追加後1週間で胸部CT所見が悪化したためIVCYも併用することになった。

RA-ILD急性増悪に対するIVCYの有用性に関しては少数例の報告がある⁵⁾。最近報告されたRA-ILDの増悪17症例の後ろ向き研究では、IVCY併用症例の予後が良いことが示された⁶⁾。これらの報告ではIVCYの投与量は一

定しておらず、RA-ILD以外の良性疾患への使用量を参考に決定しているものと思われる。しかし、正常腎機能の場合ですら以下のように一定の用量・用法が定まっていないことが多い。たとえばループス腎炎に対しては0.5~1.0mg/m²を3~4週間ごと、または500mg/bodyを2週間ごととされる⁷⁾。2017年に発行されたわが国の「ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017」では、経口は50~100mg、IVCYでは500~1,000mg/m²/回を原則4週間ごとに投与するが、年齢、腎機能によって用量調整する、としている⁸⁾。「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」では、急速進行性の間質性肺炎に対して、4週間ごとに500mg/m²で開始して750mg/m²まで増量する方法と、2週間ごと500mg/bodyで開始して増量する方法の記載が

ある⁹⁾。

HD患者へのIVCY投与量を決めるのはさらに難しい。CYは腎排泄と肝代謝の両方が関与する¹⁰⁾¹¹⁾。腎機能低下時のIVCYについてHaubitzらが詳細に検討した結果¹⁰⁾、用量補正のAUCが増加していることから投与量の減量が必要であること、その一方でHDの場合はHD直前のCY量の4~5割がHDにより除去されるので、効果減弱の観点でCY投与後12時間以内のHDは望ましくないとされている。この報告以後は、HD患者へのCY投与は、25~50%減量してHD直後に施行としている報告が多い。日本でのHD患者に対するIVCYの使用実態に関して情報は乏しい状況である。過去の日本のANCA関連血管炎の前向き試験ではHD患者は除外されていた¹²⁾。その一方、別の日本の後ろ向き研究では透析中のMPO-ANCA陽性の血管炎に対して、CY使用は16.9%で行われていたという報告もある¹³⁾。最新のガイドラインである「エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017」では主に海外の文献を引用して、ANCA関連RPGNやループス腎炎に関してはHD患者へのCYの使用が弱い推奨度で提案された¹⁴⁾。HD患者でのRA-ILD急性増悪に対するIVCYに関しては、我々が検索した限りこれまでに報告がなかった。今回の症例では、正常腎機能のRA-ILD患者に300~400mg/body(5.2~6.9mg/kg, 183~244mg/m²)の低用量のIVCYで改善を示した難波らの報告¹⁵⁾を参考に、HD施行中であることを考慮して300mg/body(5.2mg/kg, 186mg/m²)の低用量で治療した結果、改善を認めた。

本症例においては、CsA開始1週間の時点でIVCYの追加併用を行ったため、CsAとCYのいずれかが奏効したのか、あるいは両者の併用が効果的であったのかを区別することはできない。少なくともステロイド治療に抵抗性のRA-ILDの急性増悪症例に免疫抑制剤が有効なことがあり、HD患者の場合はCsAやIVCYが有用な選択薬剤となりうることを示唆する貴重な症例であった。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Hyldgaard C, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1700-6.
- 2) Ogawa D, et al. Successful use of cyclosporin A for

the treatment of acute interstitial pneumonitis associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000; 39: 1422-4.

- 3) Tokano Y, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol* 2002; 12: 305-10.
- 4) 山路 健. シクロスポリン. *日内会誌* 2011; 100: 2942-7.
- 5) 立石陸人, 他. 膠原病難治性病態に対するシクロホスファミド大量静注療法の有用性. *日臨免疫会誌* 1997; 20: 152-8.
- 6) Ota M, et al. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 22-8.
- 7) Hahn BH, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797-808.
- 8) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業). ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 2017; 119-22.
- 9) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第3版). 2016; 117-8.
- 10) Haubitz M, et al. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 61: 1495-501.
- 11) Pinto N, et al. Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1897-903.
- 12) Ozaki M, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 394-404.
- 13) Hasegawa M, et al. A retrospective study on the outcomes of MPO-ANCA-associated vasculitis in dialysis-dependent patients. *Mod Rheumatol* 2016; 26: 110-4.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎疾患に関する調査研究班. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン2017. 2017; 58-61.
- 15) 難波大夫, 他. マクロファージの著明な気腔内滲出を認め免疫抑制剤が奏効したりウマチ肺の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 55-60.

Abstract**Corticosteroid-resistant acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in a patient on maintenance hemodialysis: a case report**

Takahiro Kawasaki*, Jun Fukui, Hachiro Konaka, Jun Fujimoto,
Kumiko Kobayashi and Hiroshi Fujiwara

Division of Rheumatology, Osaka General Medical Center

* Present address: Department of Respiratory Medicine,
Allergy and Rheumatic Disease, Graduate School of Medicine, Osaka University

We report the case of a 47-year-old woman with an acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD) on maintenance hemodialysis (HD). She did not respond to high-dose glucocorticoids, but her condition improved significantly after the administration of cyclosporine A (CsA) and intravenous cyclophosphamide therapy (IVCY). This study reports the case of a patient with RA-ILD on maintenance HD successfully treated with combination therapy using high-dose glucocorticoids, IVCY, and CsA.