

原 著

## 間質性肺炎で入院した関節リウマチ合併患者の 臨床的特徴の検討

免疫リウマチ科

池 晃 弘 (現・消化器外科) 福 井 潤 小 中 八 郎 川 崎 貴 裕  
森 田 貴 義 加 藤 保 宏 小 林 久 美 子 藤 本 潤 藤 原 弘 士

Clinical features of rheumatoid arthritis patients who hospitalized with interstitial pneumonia  
Akihiro Ike, Jun Fukui, Hachiro Konaka, Takahiro Kawasaki, Takayoshi Morita, Yasuhiro Kato,  
Kumiko Kobayashi, Jun Fujimoto, Hiroshi Fujiwara

### Abstract

Objective. To clarify clinical features of rheumatoid arthritis (RA) patients who hospitalized due to interstitial pneumonia (IP).

Methods. We retrospectively examined the medical records of hospitalized RA patients with IP from April 2008 through August 2014.

Results. We found 45 events consisted of 41 patients. Chest CT findings on admission were mainly UIP (usual interstitial pneumonia) pattern (19cases, 42%) and NSIP (non-specific interstitial pneumonia) pattern (11cases, 24%). We compared the characteristics of these two groups. Pre-existing IP was found in 12 in UIP group and 2 in NSIP group ( $P=0.017$ ). Anti-CCP antibodies levels were  $279.9 \pm 207.8$  in UIP group and  $159.0 \pm 203.8$  in NSIP group ( $P=0.207$ ). The number of cases received steroid pulse therapy were 9 (47.3%) and 3 (27.2%) ( $P=0.279$ ), while immunosuppressive drugs were used in 8 (42.1%) and 2 (18.2%) ( $P=0.181$ ), respectively. Nine patients out of total population died. Among them, 6 patients had UIP pattern on admission, while none had NSIP pattern ( $P=0.037$ ).

Conclusion. In our study, 20% of the RA patients hospitalized due to IP died. More patients with UIP died than those with NSIP.

**Key words**: rheumatoid arthritis, interstitial pneumonia, UIP, NSIP

### 要 旨

【目的・方法】間質性肺炎（IP）のため入院加療となった関節リウマチ（RA）患者の臨床的特徴を明らかにするため、2008年4月から2014年8月までの期間に当科にIPのため

入院となったRA患者の臨床的特徴を後方視的に検討した。

【結果】該当入院件数は45件、実患者数としては41名であった。平均年齢は $67.2 \pm 12.4$ 歳。入院時の胸部CT画像所見では、主にUIP (usual interstitial pneumonia) パターン（以

下 UIP) と NSIP (non-specific interstitial pneumonia) パターン (以下 NSIP) で、前者が 19 例 (42%)、後者が 11 例 (24%) であった。UIP 群と NSIP 群を比較検討すると、既存の IP を指摘されていた患者数は 12 名 vs 2 名と前者で多かった ( $P=0.017$ )。全死亡症例数は 9 例 (20%) で、UIP では 19 例中 6 例 (31.6%)、NSIP では 11 例中 0 例 (0.0%) であり、UIP において有意に死亡率が高かった ( $p=0.037$ )。

【結論】 IP のため入院加療となった RA 患者のうち、20% の患者が死亡していた。死亡率は NSIP に比べ UIP において高かった。

## はじめに

関節リウマチ患者では関節以外の臓器にも病変を起こすことがあるとされており、その一つとして呼吸器が挙げられる。呼吸器病変は、気道病変、胸膜病変、間質性肺炎など多彩である。その中でも間質性肺炎は、薬剤性肺障害や感染症、関節リウマチに起因する肺障害などで起こり、しばしば重症化する。間質性肺炎を含めた呼吸器病変は関節リウマチ患者の予後に影響を与える臓器病変である。そのため関節リウマチ患者の診療を行うにあたって、呼吸器病変の特徴を把握し、呼吸器病変の適切な病態管理を行うことは非常に重要である。

今回我々は、間質性肺炎のため当科にて入院加療を行った関節リウマチ患者の臨床的特徴を検討した。

## 対象と方法

2008 年 4 月から 2014 年 8 月までの期間に、当センター免疫リウマチ科に入院となった 755 例の関節リウマチ患者の全症例の中で、間質性肺炎が原因で入院となった 45 例 (当科関節リウマチ患者の全入院症例の 6.0%) の画像検査、血液検査などのデータを抽出し、臨床的特徴を後方視的に検討した。

## 結果

対象となった入院件数は 45 件 (男性 16 件、女性 29 件) であり、同一患者で 2 回入院している症例もあるため、実入院患者数は 41 人 (男性 14 人、女性 27 人) であった (表 1)。

表 1 対象症例

|        | 男性         | 女性         | 全体         | P 値   |
|--------|------------|------------|------------|-------|
| 入院件数   | 16件        | 29件        | 45件        | —     |
| 実入院患者数 | 14人        | 27人        | 41人        | —     |
| 入院回数   |            |            |            |       |
| 1回     | 12人        | 25人        | 37人        | —     |
| 2回     | 2人         | 2人         | 4人         | —     |
| 平均年齢   | 66.8±11.0歳 | 67.4±13.3歳 | 67.2±12.4歳 | 0.873 |
| 喫煙*    |            |            |            |       |
| あり     | 12人        | 4人         | 16人        | —     |
| なし     | 0人         | 20人        | 20人        |       |
| 不明     | 2人         | 3人         | 5人         |       |

\* 喫煙は入院時の喫煙の有無

入院時の平均年齢は 67.2±12.4 歳 (男性 66.8±11.0 歳、女性

67.4±13.3 歳)、入院時に確認できた喫煙者数は、全体の 41 症例のうち 16 人 (39.0%)、男性では 14 人中 12 人 (85.7%)、女性では 27 人中 4 人 (14.8%) であった。年代別にみると、70 歳台が 21 人と最も多く、次いで 60 歳台の 12 人であった (図 1)。

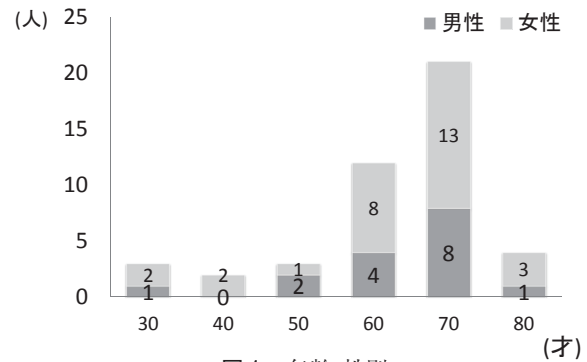


図 1 年齢・性別

入院時点での関節リウマチ罹病期間は、1 年以内が 9 人 (20.0%)、1 年を越えて 5 年以内が 11 人 (24.4%) であり、関節リウマチ発症から 5 年以内に間質性肺炎で入院となった症例が計 20 人で全体の 44.4% を占めていた (図 2)。

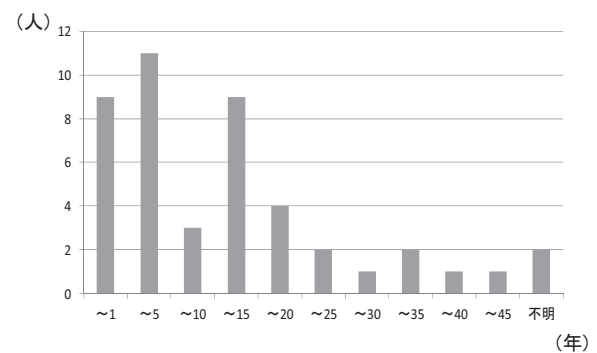


図 2 入院時の RA 罹病期間

アメリカ胸部疾患学会・ヨーロッパ呼吸器学会による特発性間質性肺炎の病理分類に準じて入院時の胸部 CT 所見から分類すると、UIP が 19 例 (42.2%)、NSIP が 11 例 (24.4%)、DAD (diffuse alveolar damage) pattern が 4 例 (8.9%)、その他が 9 例 (20.0%)、分類不能が 2 例 (4.4%) であり、UIP が最も多かった。

表 2 画像パターンからの検討①

|                    | UIP (n=19)   | NSIP (n=11)  | P 値   |
|--------------------|--------------|--------------|-------|
| 平均年齢               | 73.2歳        | 63.8歳        | 0.003 |
| 男性の割合              | 男性:8人(42.1%) | 男性:2人(18.2%) | 0.18  |
| 喫煙者                | 7人(36.8%)    | 3人(27.3%)    | 0.592 |
| 以前の間質性肺炎の指摘        | 12人(63.2%)   | 2人(18.2%)    | 0.017 |
| 以前に間質性肺炎急性増悪の病歴がある | 7人(36.8%)    | 1人(9.1%)     | 0.098 |

UIP の症例と NSIP の症例の 2 群の画像パターン別に比較

してみると、平均年齢はUIP群で73.2歳、NSIP群で63.8歳 ( $p=0.003$ )、入院時点での喫煙者はUIP群で7人 (36.8%)、NSIP群で3人 (27.3%) ( $p=0.592$ )、以前から間質性肺炎を指摘されていた症例は、UIP群で12人 (63.2%)、NSIP群で2人 (18.2%) ( $p=0.017$ )、以前に間質性肺炎の急性増悪の病歴がある症例は、UIP群で7人 (36.8%)、NSIP群で1人 (9.1%) ( $p=0.098$ ) であった。UIP群では、以前に間質性肺炎の指摘を受けたことのある患者の割合が、NSIP群と比べて多かった (表2)。

同様にUIP群とNSIP群で入院時の検査値を比較した。抗CCP抗体はUIP群とNSIP群でそれぞれ  $279.9 \pm 207.8$  IU/L,  $125.9 \pm 203.8$  IU/L ( $p=0.207$ )、リウマトイド因子 (Rheumatoid factor; RF) は  $516.4 \pm 559.1$  IU/mL,  $118.1 \pm 262.7$  IU/mL ( $p=0.071$ )、KL-6 は  $1187.8 \pm 742.9$  U/mL,  $1296.9 \pm 1012.5$  U/mL ( $p=0.709$ )、フェリチンは  $201.2 \pm 95.2$  ng/mL,  $204.8 \pm 137.6$  ng/mL ( $p=0.960$ )、LDH は  $346.6 \pm 106.2$  IU/L,  $332.4 \pm 90.8$  IU/L ( $p=0.721$ )、Alb は  $2.95 \pm 0.55$  g/dL,  $3.09 \pm 0.69$  g/dL ( $p=0.578$ ) であり、いずれも有意差は認めなかった (表3)。

表3 画像パターンからの検討②

|                   | UIP (n=19)         | NSIP (n=11)         | P値    |
|-------------------|--------------------|---------------------|-------|
| 抗CCP抗体(U/mL)      | $279.9 \pm 207.8$  | $159.0 \pm 203.8$   | 0.207 |
| RF (IU/mL)        | $516.4 \pm 559.1$  | $118.1 \pm 262.7$   | 0.071 |
| KL-6 (U/mL)       | $1187.8 \pm 742.9$ | $1296.9 \pm 1012.5$ | 0.709 |
| SP-D (ng/mL)      | $184.1 \pm 113.7$  | $295 \pm 93.7$      | 0.028 |
| フェリチン (ng/mL)     | $201.2 \pm 95.2$   | $204.8 \pm 137.6$   | 0.960 |
| LDH (IU/L)        | $346.6 \pm 106.2$  | $332.4 \pm 90.8$    | 0.721 |
| Alb (g/dL)        | $2.95 \pm 0.55$    | $3.09 \pm 0.69$     | 0.578 |
| リンパ球数 (/ $\mu$ L) | $952.6 \pm 605.6$  | $818.2 \pm 454.9$   | 0.542 |
| IgG (mg/dL)       | $1461.4 \pm 776.2$ | $1144.2 \pm 338.9$  | 0.229 |

UIP群とNSIP群とでステロイドの初期治療量を比較してみたが、ステロイドパルス療法を行った症例はUIP群で9例 (47.3%)、NSIP群で3例 (27.2%) ( $p=0.279$ )、PSL換算1mg/kgの投与を行った症例は7例 (36.8%) と6例 (54.5%)、PSL換算0.8mg/kgの投与を行った症例は1例 (5.2%) と1例 (9.1%)、PSL換算0.6mg/kg以下の投与を行った症例は2例 (10.4%) と1例 (9.1%) であり、有意差は認められなかった。

表4 画像パターン別の治療

|            | UIP (n=19) | NSIP (n=11) | P値    |
|------------|------------|-------------|-------|
| 初期治療ステロイド  |            |             |       |
| pulse      | 9例 (47.3%) | 3例 (27.3%)  | 0.279 |
| 1mg/kg     | 7例 (36.8%) | 6例 (54.5%)  |       |
| 0.8mg/kg   | 1例 (5.3%)  | 1例 (9.1%)   |       |
| 0.6mg/kg以下 | 2例 (10.5%) | 1例 (9.1%)   |       |
| 免疫抑制薬併用例   | 5例 (26.3%) | 1例 (9.1%)   | 0.256 |

免疫抑制薬を併用した症例はUIP群で5例 (26.3%)、NSIP群で1例 (9.1%) ( $p=0.256$ ) であり、これも有意差は認めなかった (表4)。

死亡退院症例は全45例中9例 (20%) であり、UIP群で6例 (31.6%)、NSIP群で0例 (0%) と、UIP群がNSIP群に比べて多かった ( $p=0.037$ )。人工呼吸器管理を必要とした症例はUIP群で3例 (15.8%)、NSIP群で1例 (9.1%) であった (表5,6)。死亡例の9例中7例でステロイドパルス療法が施行され、9例中5例でシクロホスファミドパルス療法が施行されていた。

表5 画像パターン別の予後

|         | UIP (n=19) | NSIP (n=11) | 全症例(n=45)  |
|---------|------------|-------------|------------|
| 死亡退院症例  | 6例 (31.6%) | 0例 (0.0%)*  | 9例 (20%)   |
| 人工呼吸器管理 | 3例 (15.8%) | 1例 (9.1%)   | 7例 (15.6%) |

\* $P=0.037$

表6 死亡症例

|    | 年齢 | 性別 | 喫煙 | RA罹患歴 | 画像パターン | 入院時酸素量 | 治療                       | 入院日数 |
|----|----|----|----|-------|--------|--------|--------------------------|------|
| 1  | 78 | 男  | あり | 2ヶ月   | UIP    | 3ℓ     | ステロイドパルス                 | 26日  |
| 2  | 72 | 女  | なし | 42年   | DAD    | 人工呼吸器  | ステロイドパルス+IVCY            | 46日  |
| 3  | 75 | 女  | なし | 35年   | UIP    | 人工呼吸器  | ステロイドパルス+IVCY            | 96日  |
| 4* | 81 | 女  | なし | 1年    | UIP    | 3ℓ     | ステロイドパルス+IVCY            | 164日 |
| 5  | 76 | 女  | 不明 | 24年   | UIP    | 2ℓ     | ステロイドパルス                 | 10日  |
| 6  | 65 | 男  | 不明 | 不明    | DAD    | 人工呼吸器  | ステロイドパルス+IVCY            | 62日  |
| 7  | 77 | 女  | 不明 | 37年   | UIP    | 1ℓ     | PSL1.0mg/Kg              | 72日  |
| 8  | 59 | 女  | あり | 3年    | OP     | 1ℓ     | ステロイドパルス<br>+ IVCY + CsA | 30日  |
| 9  | 77 | 女  | なし | 5年    | UIP    | 1ℓ     | PSL1.0mg/Kg              | 50日  |

\*: 1例のみ脳出血の死亡例。他症例は肺疾患による死亡  
IVCY: Intravenous cyclophosphamide, CsA: Cyclosporine

免疫抑制薬を併用した群と併用しなかった群とで比較してみると、死亡症例は併用群で10例中5例 (50%)、非併用群で35例中4例 (11.4%) と免疫抑制薬併用群が非併用群に比べて有意に高かった ( $p=0.0072$ ) (表7)。

表7 免疫抑制薬併用有無別の比較

|        | ステロイド単剤 (n=35) | 免疫抑制薬併用 (n=10) | P値     |
|--------|----------------|----------------|--------|
| IPパターン | UIP 14例        | UIP 5例         |        |
|        | NSIP 10例       | NSIP 1例        |        |
|        | OP 7例          | OP 2例          |        |
|        | DAD 2例         | DAD 2例         |        |
|        | 分類不能 2例        |                |        |
| 挿管管理   | 4例 (11.4%)     | 3例 (30%)       |        |
| 死亡退院症例 | 4例 (11.4%)     | 5例 (50%)       | 0.0072 |

\* 1例のみ脳出血の死亡例。他症例は肺疾患による死亡

## 考 察

関節リウマチは、関節の滑膜炎を主体とした疾患であるが、関節だけでなく様々な臓器の病変を起こすことがあり、それらは関節リウマチの関節外病変と呼ばれ、関節リウマチ患者の40%に関節外病変を起こすとされている<sup>1)</sup>。呼吸器における病変は、気道病変、胸膜炎、間質性肺炎、肺リウマトイド結節などが挙げられる。その他に、感染症や薬剤性肺障害なども重要な合併症である。

関節リウマチ患者に間質性肺炎を合併する頻度は、高分解能CT (HRCT) による診断で19%、剖検による診断で35%などとの報告がある<sup>2-3)</sup>。関節リウマチ患者の死因として、欧米では循環器疾患が最多を占めるのに対して、IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) 研究による日本人の関節リウマチ患者の死因は悪性腫瘍と呼吸器疾患が24.2%の同率で最多であった。呼吸器疾患24.2%の内訳は、肺炎と間質性肺炎が大半を占め、前者が12.1%、後者が11.1%であった<sup>4)</sup>。

関節リウマチに伴う間質性肺炎 (RA-ILD) 発症のリスクは、性別 (男性)、喫煙、RF 高値、抗 CCP 抗体高値が挙げられる<sup>5-10)</sup>。また、RA-ILD は60歳以上の患者に多いとされ<sup>5)9)</sup>、RA-ILDによる死亡率も、高齢者において上昇傾向である<sup>11)</sup>。

本研究においては、男女比は1:1.8であり、一般的な関節リウマチ患者の男女比 (1:3~5) と比較すると男性患者の割合が数字上は多かった。喫煙者は39%であった。平均年齢は67.2 (±12.4) 歳、年齢の分布は70歳台が最も多く、次に60歳台の順番であり、年齢層としては60歳以降で多いという傾向に合致していた。

関節リウマチ患者に伴う間質性肺炎は、特発性間質性肺炎と類似した画像や病理所見のパターンを示すため、便宜上、アメリカ胸部疾患学会・ヨーロッパ呼吸器学会による特発性間質性肺炎の病理分類<sup>12)</sup>と同様の分類が用いられる。外科的肺生検を用いた病理分類が望ましいが、実臨床ではHRCTの画像所見や臨床経過から分類することが多い。RA-ILDではUIPが最も多いとする報告もあるが<sup>5-6)13)</sup>、必ずしも一致した見解ではない。本研究では、全45例のうち、UIPは19例 (42%)、NSIPは11例 (24%) であり、UIPの方が数字上は多かった。

RA-ILDの治療を行うかどうかは、病変の進行速度、自覚症状、画像所見などを加味して検討する。治療を行う際には、主に副腎皮質ホルモンが使用され、必要に応じて免疫抑制薬が併用されることもある。

本研究では、副腎皮質ホルモンの初期投与量として、ステロイドパルスを行った症例、プレドニゾロン (PSL) 換算1mg/kg、0.8mg/kg、0.6mg/kgを投与した症例など様々であった。また、免疫抑制薬を併用した症例は、UIPで19例中5例、NSIPで11例中1例であった。ステロイドパルスの

有無や免疫抑制薬併用の有無に関してはUIPの症例とNSIPの症例とで有意差は認めず、治療内容の差異は見いだせなかった。ただ、免疫抑制薬併用の有無によって全体を2群に分けてみると、ステロイド単剤治療群の死亡率 (11.4%) に比べ、免疫抑制薬併用群の死亡率 (50%) が有意に高かった。この原因としては、死亡例では免疫抑制薬の併用を必要とするほど、重症度が高かった、もしくは治療抵抗性であったことによる可能性が挙げられる。

RA-ILDの予後は病理分類により異なる<sup>13-16)</sup>。144人のRA-ILDの患者を後方視的に検討した報告では<sup>16)</sup>、HRCTによる分類で5年生存率が最も悪かったのはDAD patternの20%であり、UIPは37%であった。OP (organizing pneumonia) patternでは60%、NSIPでは94%という結果であった。RA-ILDにおいても、特発性間質性肺炎と同様に、UIPは、NSIPを含めた他のパターンよりも予後が悪いとされる<sup>6) 8-10) 17-20)</sup>。しかし、関節リウマチにおけるUIPの間質性肺炎は、特発性間質性肺炎におけるUIPと比較して治療反応性がよい可能性も示唆され、関節リウマチに伴う間質性肺炎と特発性間質性肺炎の相違も示唆されている。また、ある症例対照研究では、関節リウマチのUIPはNSIPなど他の病理分類に比べて再燃例が多いとされる<sup>8) 17) 21)</sup>。

本研究では、死亡退院症例は、全45例中9例 (20%) であった。そのうち、UIPでは19例中6例 (31.6%)、NSIPでは11例中0例 (0.0%) とUIPの方が有意に死亡例が多かった。但し、UIPにおいて有意に年齢が高かったなどの交絡因子による影響も考えられ、UIPそのものが死亡のリスク因子かどうかに関しては、本研究では多変量解析に必要な症例数ではなく不明である。UIPでは、NSIPに比して、以前に間質性肺炎を指摘された症例が有意に多く、また、有意差は認めなかったが急性増悪の経験がある症例も数値上は多かった。

生物学的製剤の登場により、近年、関節リウマチの治療は目覚ましい発展を遂げた。一方で、関節リウマチに伴う間質性肺炎は、関節リウマチの治療薬の選択に大きな影響を及ぼすだけでなく、間質性肺炎自体も生命予後に大きく影響を及ぼすものである。関節リウマチに伴う間質性肺炎の特徴を捉え、適切にマネージメントすることは関節リウマチの診療において非常に重要である。

## 結 語

今回我々は、当科にRA-ILDで入院となった症例の特徴を検討した。全症例のうち20%と多くの患者が死亡の転帰をたどった。UIPの患者は、NSIPの患者と比較し、死亡退院症例が多かった。

# 文 献

- 1) Turesson C, O'Fallon W, Crowson C, Gabriel S, Matteson E: Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 62: 722-727, 2003
- 2) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, Siafakas NM: Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 33: 882-896, 2009
- 3) Suzuki A, Ohosone Y, Obana M, Mita S, Matsuoka Y, Irimajiri S, Fukuda J: Cause of death in 81 autopsied patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 21: 33-36, 1994
- 4) Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, et al: Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol* 39: 360-367, 2010
- 5) Mark J. Hamblin, Maureen R. Horton: Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Diagnostic Dilemma. *Pulm Med*. 2011; 2011: 872120
- 6) Brown KK. : Rheumatoid Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 4: 443-448, 2007
- 7) Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, Nagata K, Nanjo S, Sakurai A, Otsuka K, Kaji R, Hayashi M, Katakami N: Clinical Feature Outcome of Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia: Collagen Vascular Diseases-Related versus idiopathic. *Respiration*. 83: 20-27, 2012
- 8) Assayag D, Lee JS, King TE Jr: Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease A review. *Medicina (B Aires)* . 74: 158-165, 2014
- 9) Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, Dawson J, Sathi N, Ahmad Y, Koduri G, et al: Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicenter UK study. *Rheumatology (Oxford)* . 53: 1676-1682, 2014
- 10) Song JW, Lee HK, Lee CK, Chae EJ, Jang SJ, Colby TV, Kim DS: Clinical course and outcome of rheumatoid arthritis-related usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 30: 103-112, 2013
- 11) Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, Murphy J, Cohen M, Raghu G, Brown KK: Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 183: 372-378, 2011.
- 12) American Thoracic Society; European Respiratory Society. : American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS) , and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Resp Crit Care Med*. 165: 277-304, 2002.
- 13) Kim EJ, Collard HR, King TE Jr: Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease : the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 136 : 1397-1405, 2009
- 14) Bongartz T, Nannini C, Medina-velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, Vassallo R, Gabriel SE, Matteson EL: Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis : a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1583
- 15) Koduri G, Norton S, Young A, Cox N, Davies P, Devlin J, Dixey J, Gough A, Prouse P, Winfield J, et al.: Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis : results from an inception cohort. *Rheumatology (Oxford)* 49: 1483-1489, 2010
- 16) Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, Miyahara Y, Tokunaga D, Kawabata Y, Sugita Y: Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J*. 37: 1411-1417, 2011
- 17) Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, Sumikawa H, Colby TV, Kono M, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, et al: Acute exacerbation in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: a retrospective case control study. *BMJ Open*. 3: e003132, 2013
- 18) Cavagna L, Monti S, Grosso V, Boffini N, Scorletti E, Crepaldi G, Caporali R: The Multifaceted Aspects of Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 759760
- 19) Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, Espinoza LR: Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 24: 242-254, 1995
- 20) Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, Webb WR, Ryu JH, Van Uden JH, Lee JS, King TE, Collard HR: Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 35: 1322-1328, 2010

- 21) O'Dwyer DN, Armstrong ME, Cooke G, Dodd JD, Veale DJ, Donnelly SC: Rheumatoid Arthritis associated interstitial lung disease. Eur J Intern Med. 24: 597-603,

2013本研究の要旨は、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会（平成27年4月24日）で発表した。