



新潟県立新発田病院における呼吸器内科と リウマチ科の連携による間質性肺炎治療について －特にニンテダニブの使用について－

伊藤 聡¹⁾、田邊 嘉也²⁾

1) 新潟県立新発田病院リウマチセンター リウマチ科

2) 新潟県立新発田病院呼吸器内科

はじめに

膠原病・リウマチ患者は高率に間質性肺炎 (Interstitial lung disease: ILD) を合併し、予後不良であるため、膠原病リウマチ医から呼吸器内科医への紹介が非常に重要である¹⁾。以前は免疫抑制療法がILDの唯一の治療法であったが、2015年に特発性肺線維症に保険適応を取得したニンテダニブが、2019年に全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に、さらに2020年に進行性線維化に伴う間質性肺疾患に保険適応を取得したため、膠原病・リウマチ患者での使用が可能になった。新潟県立リウマチセンターでは、ILD合併患者を県立新発田病院 (以下新発田病院) 呼吸器内科に紹介していたが¹⁾、隣接する別の病院であるため、受診までにかかなりの時間を要していた。しかし2025年4月にリウマチセンターが新発田病院に統合されたため、受診までの時間が短縮された²⁾。さらに、統合前は別の病院であり、ニンテダニブが呼吸器内科から処方されていたため、個人情報保護の観点から、リウマチセンターの医師は、ニンテダニブ使用中患者の患者名、IDを入手することが困難であった。この度統合によりリウマチセンター通院中でニンテダニブ使用中の患者について解析することが可能になったため報告する。

対象と方法

ニンテダニブが新発田病院で使用可能になった2016年4月から、2025年9月30日までに投与された患者の、年齢、性別、原疾患。原疾患の罹病期間、ILDの罹病期間、ニンテダニブの使用量、使用期間、副作用、併用薬、KL-6の推移、どちらの科から紹介があったのか、さらに予後について

調査を行った。KL-6については、Wilcoxon signed rank test を用いて統計学的な解析を行った。

結果

ニンテダニブは、94例 (男性65例、女性29例) に使用されていた。うち、呼吸器内科のみで診療中の膠原病患者は3例 (びまん皮膚硬化型全身性強皮症 dcSSc の男性1例、一度だけリウマチセンターにコンサルト、dcSSc の女性1例とシェーグレン病 SjD の男性1例) であった。リウマチセンターと呼吸器内科が連携して診療している膠原病・リウマチ患者は31例 (男性9例、女性22例) で、dcSSc11例 (関節リウマチ RA 合併3例、全身性エリテマトーデス合併1例)、自己抗体は、抗 Scl-70抗体陽性が8例、膠原病特異抗体陰性が2例、抗 RNA polymerase III 抗体陽性が1例、限局皮膚硬化型全身性強皮症 lcSSc 2例、RA 14例で、抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) 陽性は13例で、ACPA>100U/mL が10例、ILD 先行4例、混合性結合組織病 (MCTD 3例、うち RA 合併2例)、SjD 1例であった。今回は、連携による膠原病・リウマチ患者にフォーカスを当てるが、呼吸器内科だけで診療をしている膠原病・リウマチ以外の患者 (主に特発性肺線維症 IPF) は、60例 (男性52例、女性8例)、平均年齢71.0±6.0歳で、20例がすでに死亡しており、ほぼお看取りの転院が9例と、改めて既報のように IPF は男性に多いこと、予後が悪いこと³⁾ が明らかとなった。

呼吸器内科とリウマチセンターで連携してニンテダニブを使用している29例は、平均年齢68.3±9.3歳、原病の平均罹病期間12.1±11.5年、ILDの

平均罹病期間 8.1 ± 7.1 年であった。紹介は、リウマチセンターから呼吸器内科へ：18例、呼吸器内科からリウマチセンターへ：9例、他の医療機関からリウマチセンターへ：3例（1例は同時に呼吸器内科に）、他の医療機関から呼吸器内科へ：2例（1例は同時にリウマチセンターに）であった。他の医療機関からリウマチセンターへの紹介は、呼吸器内科で診療を行っていたILDの患者が関節痛を発症し、整形外科のクリニックを受診し、リウマチセンターに紹介されたというような経緯であった。ニンテダニブ初期用量は、150mg/日 28例、100mg/日 3例で、最終観察時の用量は、150mg/日 12例、100mg/日 19例であった。最初の投与は全員が呼吸器内科医からであったが、最終観察時は3例がリウマチ医からの投与を受けていた。これは、毎回両科を受診するのではなく、年に数回呼吸器内科医のチェックを受けるという体制が確立しつつあるためと思われる。副作用は下痢22例、食思不振2例、肝機能障害1例で、副作用のため中止は4例（全例下痢）であった。ニンテダニブ使用期間は 2.6 ± 1.6 年であった。死亡は7例で、ILD悪化3例（RA 2例、dcSSc 1例）、肺高血圧症1例（dcSSc）、食道癌1例（MCTD）、肺癌1例（RA）、自宅で心停止1例（lcSSc）、お看取りのための転院1例（dcSSc）であった。

プレドニゾロン（PSL）の初期量は 12.9 ± 15.0 mg/日（最大60mg/日、30mg/日以上が7人）、グルココルチコイドパルス療法は、ニンテダニブ導入前6例、導入後悪化時に1例（その後死亡）であった。ニンテダニブ導入時のPSL量は 4.1 ± 5.2 mg/日、終観察時のPSL量は 4.4 ± 3.7 mg/日であった（死亡直前に増量した症例あり）。ニンテダニブ導入時の免疫抑制薬は、タクロリムス（TAC）4例、シクロスポリン（CyA）2例、シクロホスファミド（CY）点滴静注2例、経口CY 1例、アザチオプリン1例、最終観察時の免疫抑制薬はTAC 4例、ミコフェノールモチリン酸3例、CyA 1例であった。ニンテダニブ導入時の経口抗リウマチ薬（免疫調整薬）は、サラゾスルファピリジン（SASP）9例、ブシラミン（BUC）4例、最終観察時の経口抗リウマチ薬は、SASP 8例、BUC 4例、イグラチモド1例であった。ニンテダニブ導入時の生物学的製剤は、トシリズマブ（TCZ）3例、アバタセプト（ABT）2例（1例はすでに中止）、エタネルセプト（ETN）1例、サリルマブ（SAR）1例で、最終観察時の生物

学的製剤は、TCZ 3例、ABT 2例、ETN 1例、SAR 1例であった。

ニンテダニブ導入時のKL-6は 1178.0 ± 951.4 U/mL、最終観察時のKL-6は 854.2 ± 638.9 U/mL で、有意に低下していた（ $p=0.00046$ ）。

考察

ニンテダニブは、第Ⅲ相国際共同試験のSENSCIS試験において、SSc-ILD患者における投与52週までの努力性肺活量（FVC）の年間減少率を有意に抑制した^{4),5)}。年間FVCの減少率は、dcSSc、lcSSc共に、また、抗トポイソメラーゼI抗体の有無にかかわらず有効であった^{4),5)}。また、進行性線維化を伴う間質性肺疾患（PF-ILD）でのニンテダニブの有効性及び安全性を検討する国際共同、第Ⅲ相、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、並行群間比較試験であるINBUILD試験では、投与52週までのFVCの年間減少率を有意に減少させていた⁶⁾。膠原病リウマチ領域では、SScをはじめ各疾患に伴うILDで、進行が認められればニンテダニブを導入すべきであろう。Wijsenbeekらは、SScに伴うILDの平均死亡期間は33.0ヶ月と非常に短い⁷⁾が、RAに伴うILDも非常に予後が悪く、平均死亡期間41.6ヶ月であったと報告している⁷⁾。これにはRAでのILDではnon-specific interstitial pneumonia（NSIP）よりもusual interstitial pneumonia（UIP）が多いこと⁸⁾、UIPの予後が悪いこと⁹⁾が関与している。ACPA高値のRA患者は疾患活動性が高いこと¹⁰⁾、ACPA高値のRA患者でILDの合併が多いこと¹¹⁾、RAの疾患活動性が高いとILDを合併しやすいこと¹²⁾はすでに知られているが、今回の私達の検討でもニンテダニブを使用したRA患者でACPA陰性は1例のみであり、多くの患者がACPA>100U/mLの高抗体価であった。ACPA高値の患者では、生物学的製剤やJAK阻害薬などを使用して積極的に疾患活動性を低下させること、ACPA高値ですでにILDを発症している患者では、ABTを使用することが重要であると思われる¹³⁾。当院の症例では、肝機能障害はほとんど認められなかったが、悪心、下痢は従来の報告の通り非常に多かった。しかし、減量、止痢剤、整腸剤の使用で、かなりの患者はニンテダニブを継続していた。ニンテダニブで咳や呼吸困難が改善することは少ないが、筆頭著者は、患者にSENSCIS試験やINBUILD試験におけるFVCの年間減少率のプラセボとの差を患者に説明し、副

作用があってもニンテダニブを継続するように説明している。当院の成績で、ニンテダニブによりILDの活動性マーカーであるKL-6が有意に低下していた。免疫抑制療法の影響も考慮すべきであるが、Ushioらは、ニンテダニブが有意にKL-6を低下させ、特に免疫抑制療法を行っている患者で低下が著しいことを報告している¹⁴⁾。

新潟県立リウマチセンターは、2006年に村上市にあった旧新潟県立瀬波病院から新発田市に移転し、新発田病院に隣接して設置され、我が国初の、そして我が国唯一の独立したリウマチセンターとなった。経営難のために、新発田病院に統合されたのは、患者、職員にとっては大きなストレスであったが^{15)、16)}、結果的により高いレベルの医療が行われるようになったと感じている²⁾。リウマチセンターと新発田病院本院の他科との連携は、ILDの治療のみならず肺高血圧症の治療などでも行われている。

結論

新発田病院における、呼吸器内科とリウマチ科の連携によるニンテダニブの使用について報告した。今後は、リウマチ科はより早期にILD合併の膠原病リウマチ患者を呼吸器内科に紹介すること、呼吸器内科はILD患者が関節痛を発症した時により早期にリウマチ科に紹介することを心掛ける予定である。また、当院における呼吸器内科とリウマチ科の連携は、全国各施設のILD治療のモデルケースとなってほしいと願っている。

文献

- 1) Boehringer Ingelheim Japan, 伊藤聡 (監修), 田邊嘉也 (監修). “膠原病関連間質性肺疾患における診療連携の重要性”.
<<https://pro.boehringer-ingelheim.com/jp/product/ofev/importance-respiratory-medicine-collagen-disease-medicine>>. (閲覧2025年12月24日)
- 2) 伊藤聡: 新潟県立リウマチセンターは新潟県立新発田病院リウマチセンターになりました. 県立新発田病院だより 2025; 75.
- 3) Kim DS, Collard HR, King Jr TE: Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 285-292.
- 4) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al: Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med 2019;

- 380: 2518-2528.
- 5) ニンテダニブ承認時評価資料 第Ⅲ相国際共同試験 (1199. 214試験)
- 6) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al: Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med 2019; 381: 1718-1727.
- 7) Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al: Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. Curr Med Res Opin 2019; 35: 2015-2024.
- 8) Yunt ZX, Chung ZH, Hobbs S, et al: High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Relationship to survival. Respir Med 2017; 126: 100-104.
- 9) Matteson EL, Bendstrup E, Streck ME, et al: Clinical Course of Interstitial Lung Disease in Patients With Rheumatoid Arthritis. ACR Open Rheumatol 2024; 6: 836-845. doi: 10.1002/acr.2.11736.
- 10) Sobhy N, Gohniem SA, Eisa BM, et al: Disease characteristics in high versus low titers of rheumatoid factor or anti-citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis patients. The Egyptian Rheumatologist 2022; 44: 325-328.
- 11) Rocha-Munoz AD, Ponce-Guaneros M, Gamez-Nava JI, et al: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and severity of Interstitial Lung Disease in Women with Rheumatoid Arthritis. J Immunol Research 2015; Article ID 151626, 10 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/151626>.
- 12) Sparks JA, He X, Huang J, et al: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Predicting Incident Clinically Apparent Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Prospective Cohort Study. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1472-1482.
- 13) 伊藤聡: 関節リウマチにおける生物学的製剤の選択基準. 臨床リウマチ 2022; 34: 16-33.
- 14) Ushio Y, Wakiya R, Dobashi H, et al: Nintedanib combined with immunosuppressive agents improves forced vital capacity in connective tissue disease-associated PF-ILD. BMC Rheumatology 2024; 8: 27. doi: 10.1186/s41927-024-00400-y.
- 15) 伊藤聡: 新潟県立リウマチセンターの院長に就任しました. 新発田北蒲原医師会報 2024; 717: 4-5.
- 16) 伊藤聡: 新潟県立リウマチセンターの院長に就任しました. 新潟大学第二内科同窓会誌 2024; 43: 81-90.

利益相反: なし