

□ 症例報告

間質性肺炎の急性増悪を認めた 慢性関節リウマチの1剖検例

荒 武 弘一朗

江口 勝美・右田 清志・河部 庸二郎
松岡 直樹・富永 雅博・中村 英樹
一瀬 恭史・長瀧 重信・鳥山 寛*

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (3) : 129~136, 1998.

An autopsy case of rheumatoid arthritis accompanied with acute exacerbation of interstitial pneumonia

Koichiro Aratake,
Katsumi Eguchi, Kiyoshi Migita, Yojiro Kawabe,
Naoki Matsuoka, Masahiro Tominaga, Hideki Nakamura,
Kyoji Ichinose, Shigenobu Nagataki and Kan Toriyama*

First Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

**Department of Pathology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University*

[Summary]

An autopsy case of rheumatoid arthritis (RA) with acute exacerbation of interstitial pneumonia is reported.

A 57-year-old woman with longstanding RA was admitted to our hospital because of progressive dyspnea. On chest roentgenogram, diffuse interstitial shadow was confirmed in both lungs. Chest computed tomography (CT) showed diffuse lesion of elevated density of CT level in both lung. She was diagnosed as an acute exacerbation of interstitial pneumonia, and treated by methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg/day). Although cyclosporin A (2 mg/kg/day) was combined to steroid therapy, she was died of progressive respiratory failure. The histological findings of the lung showed extensive fibrosis with alveolar damage associated with hyaline membranes, edema and hemorrhage in alveolar space.

Key words : rheumatoid arthritis,
interstitial pneumonia,
diffuse alveolar damage

【概 要】

間質性肺炎の急性増悪をきたし、急速な経過をとり呼吸不全で死亡した慢性関節リウマチ (RA) の1剖検例を報告する。症例は57歳女性、33歳時、RA発症。41歳時、肺線維症を指摘される。平成8年5月15日より安静時呼吸困難出現。同年6月3日、精査加療のため当科入院となる。入院時、胸部X線上、両側全肺野にびまん性のスリガラス状陰影を認め、高度の呼吸不全を認めた。間質性肺炎の急性増悪を疑い、入院当日より、ステロイドパルス療法を行った。しかし症状改善なく、シクロスポリンの投与を併用するも、呼吸不全は急速に進行して第14病日に死亡した。剖検肺組織では、下葉の一部にHoney comb lung、肺胞壁の線維化と蜂巢状拡張を認めたが、病変の主体は、著明な炎症細胞の浸潤と肺胞構築の破壊を伴うびまん性の線維化であり、肺胞上皮の剝離や肺胞内出血、一部には硝子膜も認められ、DAD (diffuse alveolar damage) の所見を認めた。

I. 緒 言

最近、膠原病の難治性病変の一つである間質性肺炎は、生命予後を左右する合併症として注目されている。特に、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に合併する間質性肺炎は予後不良とされている。一方、慢性関節リウマチ (RA) においても間質性肺炎患の合併は高頻度に見られる。今回、我々は、間質性肺炎の急性増悪をきたし、急速な経過をとり死亡したRAの1剖検例を経験し、剖検上DADと診断した。RA患者に薬剤と無関係にDADの合併した症例は、稀な症例と考えられるため報告する。

II. 症 例

症 例：57歳、女性。

主 訴：呼吸困難。

家族歴：父、胃癌。姉、肝疾患。

現病歴：昭和46年 (33歳) RAの診断を受けた。昭和53年 (40歳) よりプレドニゾン投与を開始された。昭和54年 (41歳) 胸部X線上、肺線維症を指摘された。平成8年 (57歳) 2月、関節痛増強したため某病院入院し、内服中のプレドニンを10mgから15mgへ増量され、以後15mgで加療。入院後、5月15日より労作時呼吸困難の出現を認めた。5月31日より次第に呼吸困難が増悪し、安静時にも自覚するようになったため、6月3日精査加療のため、当院に転院となった。

入院時現症：身長150cm、体重50kg、体温36.2°C、血圧104/62mmHg、脈拍は80/分 (整)。眼

瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし、頸部にリンパ節腫や甲状腺腫は触知せず、胸部は心音正常、呼吸音減弱、両側下肺野に吸気終末にfine crackleを聴取した。腹部では肝脾腎触知せず、四肢に浮腫を認めなかったが、チアノーゼを認めた。関節：両側手指のPIP関節・MP関節、両側膝関節に軽度の熱感、圧痛を認めた。神経学的所見で膝蓋腱反射とアキレス腱反射の亢進を認めた。

入院時検査所見 (表1)：検尿は異常なし。末梢血白血球数は $11,100/\text{mm}^3$ と軽度上昇、血沈は69mm/hrと亢進。生化学検査では血清アルブミンと血清鉄の低下、LDH、 γ -GTP、LAP、TTTおよびZTTの上昇を認めた。血清学検査ではリウマトイド因子陽性 (401.2OU/l) で、CRPは15.54mg/dlと著明に亢進していた。C3は54mg/dl、C4は14.6mg/dlであった。免疫学的検査では抗核抗体は陰性、抗SS-A抗体陽性、抗SS-B抗体陰性、抗HTLV-1抗体 (ELISA法) 陽性、抗-サイトメガロウイルス抗体 (IgM) は陰性であった。血液ガス分析は、酸素3L/min投与下で、pH 7.393、PaCO₂ 50.7mmHg、PaO₂ 65.7mmHg、HCO₃ 30.9mmHg、SaO₂ 92.5%であった。

胸部X線では、volume lossによる右横隔膜挙上と両側全肺野にびまん性のスリガラス状陰影を認め (図1)、胸部CTでは、上葉から下葉にかけてびまん性に広がる高吸収域を認めた (図2)。呼吸困難出現前の平成6年9月の胸部CTでは、中～下肺野に蜂窩状変化を主体とした線維化を認める (図3)。尚、右横隔膜挙上は平成8年2月の胸部X線でも認められた。

表 1 入院時検査成績

<検血>		<血清学>	
白血球数	11,100 /mm ³	リウマトイド因子	401.2 IU/l
好中球	88 %	CRP	15.54 mg/dl
単球	2 %	抗核抗体	(-)
リンパ球	10 %	抗DNA抗体	(-)
赤血球数	494×10 ⁴ /mm ³	HBs抗原	(-)
ヘモグロビン	14.0 g/dl	抗HTLV-1抗体(ELISA法)	(+)
ヘマトクリット	43.8 %	ANCA	(-)
血小板数	18.1×10 ⁴ /mm ³	CMV抗体(IgM)	(-)
<凝固>		血清カンジダ抗原	(-)
PT	10.4秒(10.8秒)	<喀痰培養>	
APTT	26.5秒	一般細菌	(-)
血沈値	69 mm/h	真菌	(-)
<生化学>		CMV DNA	(-)
電解質	異常なし	結核菌DNA	(-)
尿素窒素	23 mg/dl	<動脈血ガス分析>	
クレアチニン	0.7 mg/dl	O ₂ : 3 L/分(経鼻)	
総蛋白	7.6 g/dl	pH	7.393
アルブミン	3.2 g/dl	PaO ₂	65.7 mmHg
総ビリルビン	0.6 mg/dl	PaCO ₂	50.7 mmHg
GOT	35 IU/l	HCO ₃ ⁻	30.9 mmHg
GPT	32 IU/l	SaO ₂	92.5%
ALP	319 IU/l		
ChE	0.93 ΔpH		
LDH	714 IU/l		
CPK	42 IU/l		
γ-GTP	75 IU/l		
LAP	101 IU/l		
TTT	14.2 U		
ZTT	19.8 U		
血清鉄	6 μg/dl		
UIBC	182 μg/dl		

入院後経過(図4):臨床症状および検査所見より、間質性肺炎の急性増悪を考え、抗生剤併用のもと、ソルメドロール1,000 mg/日、5日連続のステロイドパルス療法を施行した。しかし、低酸素血症の改善や胸写上、間質性肺炎の改善は認めなかった。シクロフォスファミドパルス療法も考慮したが心内膜下梗塞を合併したため大量輸液ができず、シクロスポリン(100 mg/日)を開始した。投与3日目のシクロスポリンの血中トラフレベルは231.58 ng/mlに達したが、呼吸不全の改善はみられず、第11病日からは人工呼吸器による呼吸管理となった。同日より2度目のステロイドパルス療法を併用するも呼吸不全は急速に進行し、胸部X線上も間質陰影の改善認めず(図5)、

第14病日に死亡した。

剖検所見(図6):下葉の一部にHoney comb lung, 肺胞壁の線維化と蜂巢状拡張を認めた。肺病変の主体は著明な炎症細胞の浸潤と肺胞構築の破壊を伴うびまん性の線維化であり、肺胞上皮の剝離や肺胞内出血、一部には硝子膜も認められた。以上の肺組織所見よりDAD(Diffuse alveolar damage, びまん性肺胞障害)と診断された。

III. 考 察

リウマチ性疾患患者にみられる肺合併病変は、その予後を左右する重要な因子であるが、そのなかでも問題になるのは、間質性肺病変である。RAに合併する

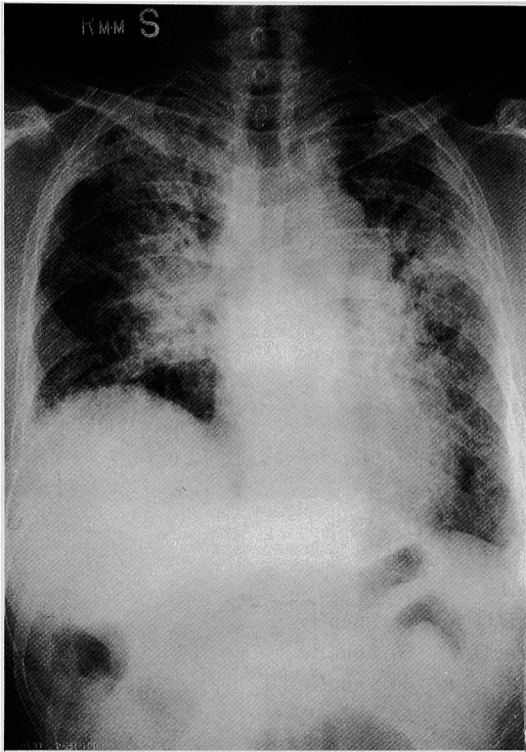


図 1 入院時胸部 X-p

右横隔膜の挙上と両側全肺野にびまん性スリガラス状陰影を認める。

間質性肺病変は、リウマチ固有の肺病変と抗リウマチ薬などの薬剤によって惹起される肺病変の二つに大きく分けられる^{1,2)}。本症例にみられた間質性肺病変に関しては、各種検査にて感染症の関与は否定的であり、RA の治療薬としてステロイド以外に抗リウマチ剤の使用歴はなく、RA 固有の肺病変と考えられる。更に、入院前の胸部 CT 所見 (図 3) を考慮すると、肺線維化を主体とする蜂窩肺形成がすでに存在していたものと思われる。入院時より、重篤な呼吸不全を呈し、胸部 X 線上、両側びまん性のスリガラス状陰影を認め、また胸部 CT で肺の線維化に加えびまん性に肺野濃度の上昇を認めたため、間質性肺炎の急性増悪が疑われた。ステロイドパルス療法、シクロスポリンの投与にもかかわらず、急激に呼吸不全が進行し、死亡した。剖検肺組織には、下肺葉の一部で UIP (usual interstitial pneumonia) の所見を認めたが、病変の主体は肺胞内出血、浮腫、硝子膜形成、びまん性の線維化であり、いわゆる DAD (diffuse alveolar damage)³⁾ の像を呈していた。本症例の間質性肺炎の

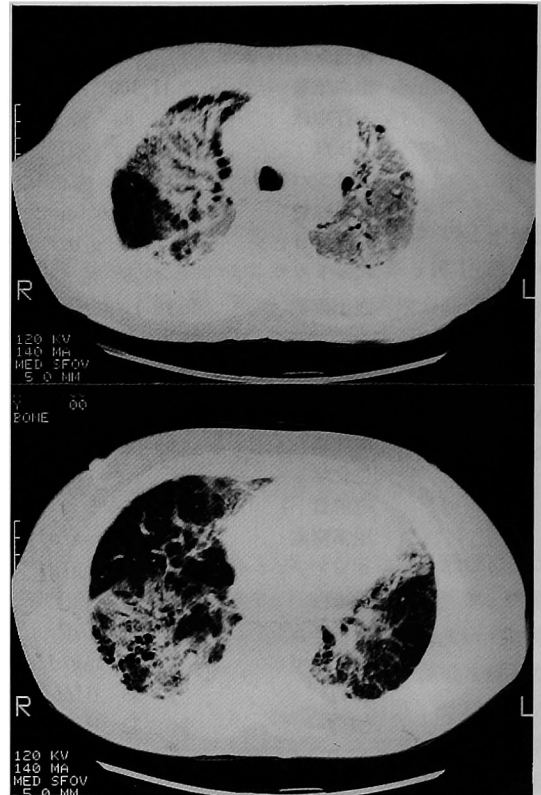


図 2 入院時胸部 CT (上：上葉，下：下葉)

両側で上葉から下葉にかけて、びまん性に広がる高吸収域を認め、また下葉の一部では著明な線維化と蜂窩状肺を呈していた。

病像として、(1) UIP と DAD が混在していた。(2) UIP 型の間質性肺炎が急性増悪をおこし DAD の組織所見をとった。の 2 点が考えられる。一般に、慢性型の間質性肺炎の経過中、急性増悪はその 5.7% に認められ⁴⁾組織学的に DAD の所見であることが報告されている⁵⁾。また、本症例の当科入院前の臨床経過を考慮すると、以前からあった UIP 型の間質性肺炎が急性増悪し、組織学的に DAD の像を呈した可能性が強いと考えられる。

近年、膠原病において、間質性肺炎に代表される難治性肺病変の合併がその予後を大きく左右するといわれ^{6,7)}、特に皮膚筋炎に合併する間質性肺炎は予後が悪いとされている^{8,9)}。リウマチに合併した間質性肺病変は、その組織型によりいくつかに分類されている。従来までは、RA にみられる間質性肺病変は、組織学的に UIP (usual interstitial pneumonia) を呈する蜂窩肺が多いとされてきたが、最近、BOOP

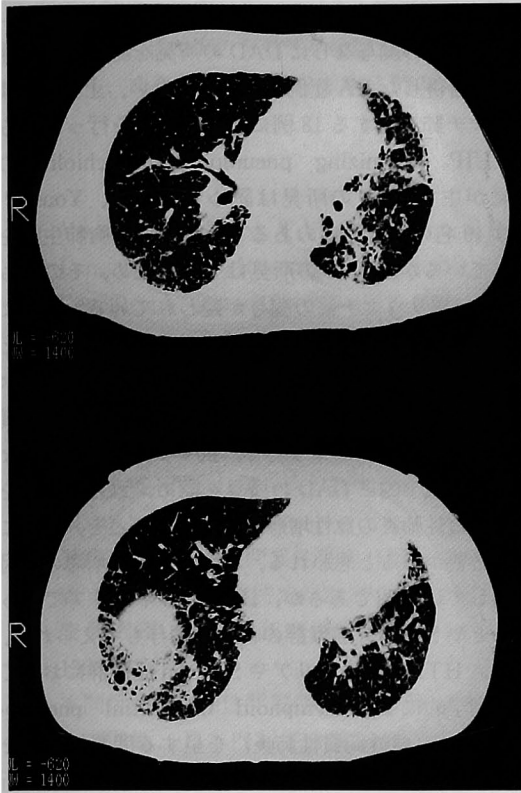


図3 当科入院前の胸部CT

呼吸困難出現前の平成6年9月のCT。中肺野から下肺野にかけて蜂窩状変化を主体とする線維化を認める。

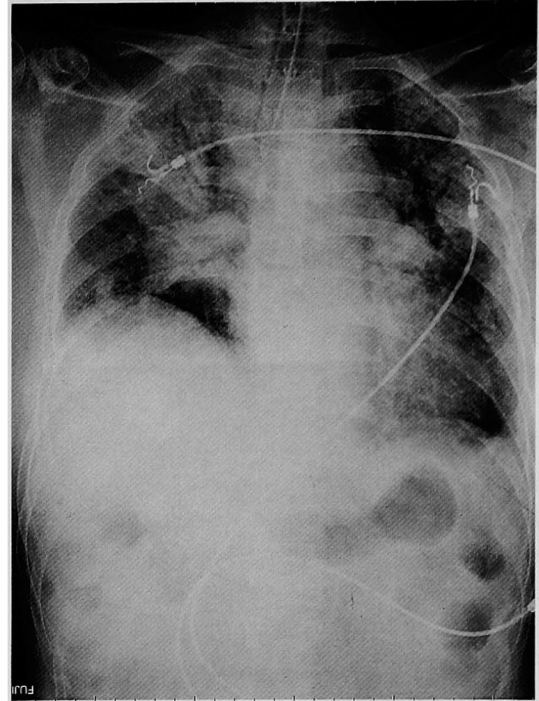


図5 死亡直前の胸部X-p

ステロイドパルス、シクロスポリンで加療するも間質陰影の改善は認められない。

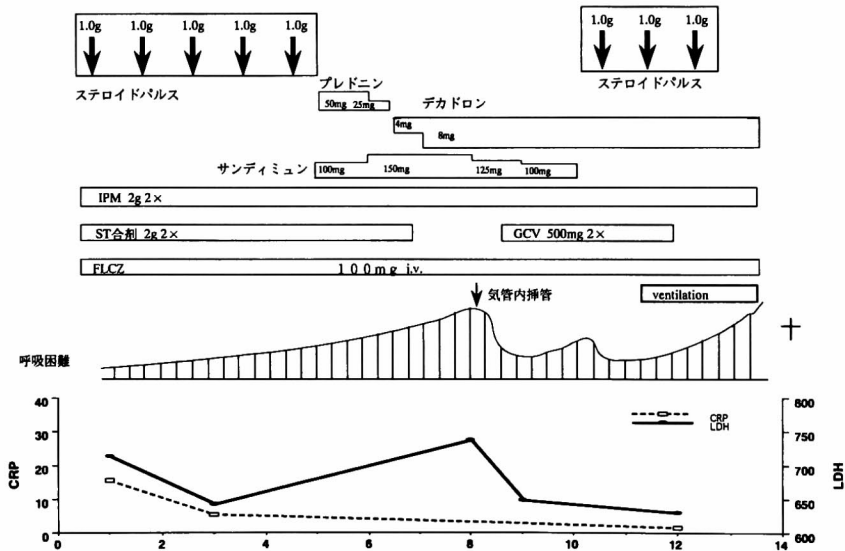


図4 臨床経過

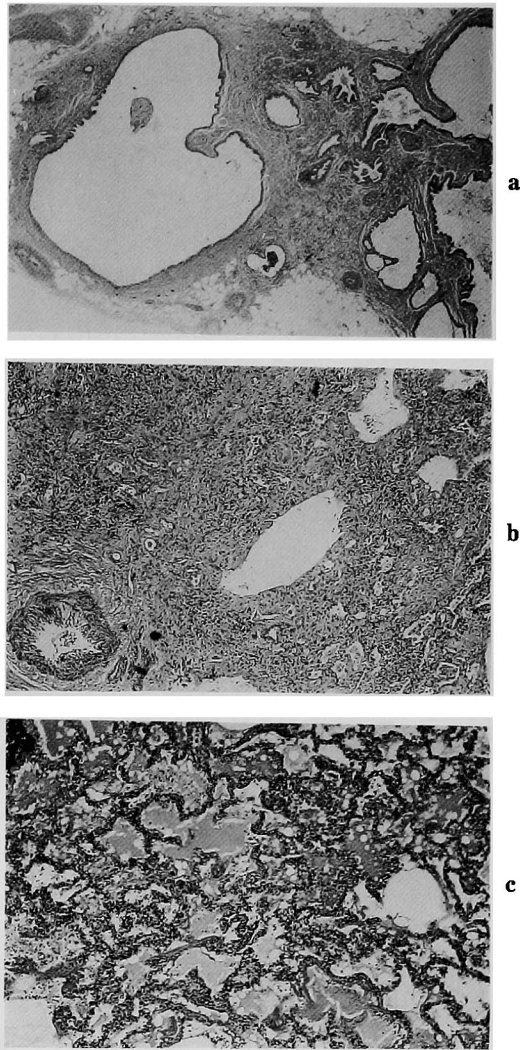


図 6 肺の病理組織所見

- a ; 肺胞構築の破壊と肺胞壁の線維化，蜂巣状拡張を認める。(H.E.×5)
 b ; 肺胞構築の破壊を伴うびまん性の線維化を認める (H.E.×10)
 c ; 著明な炎症細胞の浸潤と硝子膜の形成を認める。(H.E.×40)

(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) 等の合併が報告されている^{1,10)}。一方，組織学的に，本症例で認められた DAD を呈する重篤な間質性肺炎の報告は TBLB 等での病理組織診断では不十分なこともあり，組織学的に確認された症例報告は少ない。金製剤，メソトレキセートなどの抗リウマチ薬は間質性肺炎を惹起することが知られているが^{11,12)}，Mack らは，金製剤による間質性肺炎で死亡した患者の剖検肺

組織で DAD の所見を認めたことを報告している¹²⁾。一方，薬剤の関与なしに DAD の所見を認めた間質性肺炎を合併した RA 症例の報告は少ない。土井ら¹³⁾はリウマチ肺を有する 18 例に開胸肺生検を行っているが，UIP, organizing pneumonia, bronchiolitis の所見が主で DAD の所見は認めていない。Yousen¹⁾らは 40 名の肺合併症のある RA 患者に開胸肺生検を行っているが，DAD の所見は 2 名に認め，そのうち 1 例では抗リウマチ薬の関与が疑われている。このように，RA 患者において，組織学的に DAD を主体とする肺病変の頻度は皮膚筋炎等における頻度⁴⁾に比べて少ないと考えられる。しかし，RA に合併した間質性肺炎を診療していくうえで，抗リウマチ薬の関与なしに，組織学的に DAD の所見を認め，致死経過をとる間質性肺炎の急性増悪があり得ることを，念頭におく必要があると思われる。本症例の急性増悪の病因に関しては不明であるが，HTLV-1 キャリアであったことや Sjogren 症候群の合併の関与も考えられる。一般に HTLV-1 キャリアや Sjogren 症候群においては組織学的に LIP (lymphoid interstitial pneumonia, リンパ球性間質性肺炎) を呈する間質性肺炎を合併することが知られている¹⁴⁾。本症例の病理学的所見からは，LIP の所見は確認できなかった。また，間質性肺炎症例の肺胞上皮へのヘルペスウイルス，アデノウイルス，EB ウイルスの感染が確認されている^{15,16)}が，これらウイルスに対する抗体価の上昇はなかったとの報告¹⁷⁾もありウイルスの関与が病因にどのように関わっているか，現時点では明確でない。DAD 型の間質性肺炎の病因において，HTLV-1 感染を含めたウイルス感染や各種自己抗体の関与¹⁸⁾は，今後の症例の集積，検討が必要と考えられる。

間質性肺炎の急性増悪は一般に治療抵抗性で予後不良といわれている。最近，多発性筋炎に合併した間質性肺炎にシクロスポリンが有効であったとする報告が散見される^{19,20)}。本症例においても入院当初よりステロイドパルス療法を行ったが改善を認めなかったため，シクロスポリンを併用したが効果なく，救命できなかった。Puttick らは RA 合併した進行性の間質性肺炎にシクロスポリンが著効したことを報告しているが²¹⁾，その肺組織像は検索されていない。また，小澤ら²²⁾は，シクロスポリン投与にもかかわらず急速な呼吸不全で死亡した皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の一例を報告しているが，剖検肺組織で，UIP と DAD の混在を認めている。今後，RA を含めた膠原病に合併

した間質性肺炎の治療において、その肺組織像を踏まえたうえで、各種治療の有効性を検討する必要があると思われる。またRAにおいても本症例の様に急速

に進行する予後不良の間質性肺炎の合併に注意するとともに、今後、免疫抑制剤を含めた新たな治療法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Yousen, S.A., Colby, T.V., Carrington, C.B.: Lung biopsy in Rheumatoid Arthritis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 770~777, 1985.
- 2) Roschmann, R.A., Rothenberg, R.J.: Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis. A review of clinical features and therapy. *Semin. Arthritis. Rheum.*, 16: 174~185, 1987.
- 3) 泉 孝英: 間質性肺疾患の概念と分類. *日本臨床*, 48: 474~479, 1990.
- 4) 近藤有好: 特発性間質性肺炎 (IIP) の疫学調査 (監). 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成4年度研究報告書: 11~16, 1993.
- 5) 本間行彦: 特発性間質性肺炎 (IIP) の概念および診断. *日本内科学会雑誌*, 83: 734~738, 1994.
- 6) Hunninghake, G.W., Fauci, A.S.: Pulmonary involvement in collagen vascular disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119: 471~503, 1979.
- 7) Wiedemann, H.P., Matthay, R.A.: Pulmonary manifestations of collagen vascular disease. *Clin. Chest. Med.*, 10: 677~722, 1989.
- 8) Tazelaar, H.D., Viggiano, R.W., et al.: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141: 727~733, 1990.
- 9) 齊藤栄造・小川武彦: 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) の間質性肺炎. *医学のあゆみ*, 173: 4~6, 1995.
- 10) 中村邦夫・平形直人・藤井隆夫・他2名: リウマチ性疾患の経過中に Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia を発症したと考えられた3症例. *リウマチ*, 35(1): 9~14, 1995.
- 11) Leduc, D., DeVuyst, P., et al.: Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Chest.*, 104: 1620~1623, 1993.
- 12) Mack, U., Schmidt, K., Heine, M.: Fetal diffuse alveolar damage after gold medication. *Pneumologie.*, 48: 405~408, 1994.
- 13) 土井 修: リウマチ肺における CT 画像と病理像. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成6年度研究報告書: 27~30, 1995.
- 14) Setoguchi, Y., Takahashi, S., Nukiwa, T., Kira, S.: Detection of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1-related Antibodies in Patients with Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144: 1361~1365, 1991.
- 15) Vergnon, J.M., Vincent, M., de The G, Mor-nex, J.F.: Fibrosing alveolitis and Epstein-Barr Virus: An association?. *Lancet.*, 2(8406): 768~771, 1984.
- 16) Kawai, T., Fujiwara, T., Aoyama, Y., Aizawa, Y., Yamada, Y.: Diffuse interstitial fibrosing pneumonitis and adenovirus infection. *Chest.*, 69: 692~694, 1976.
- 17) 宮本昭正: 特発性間質性肺炎における血清中ウイルス抗体の検討. 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和61年度研究報告書: 30~37, 1987.
- 18) Bernstein, R.M., Morgan, S.H., Chapman, J., et al.: Anti-Jo-1 antibody: a marker for myositis with interstitial lung disease. *Br. Med. J.*, 289: 151~152, 1984.
- 19) 安藤聡一郎・小林茂人・山中健次郎・他2名: シクロスポリンの併用が有効と考えられた多発性筋炎に合併した間質性肺炎の2症例. *リウマチ*, 35(1): 95~99, 1995.
- 20) 曾我隆義・萩原恵里・白井 輝・他3名: シクロスポリンが奏功したと思われる多発性筋炎に伴う間質性肺炎の1例. *日本臨床免疫学会会誌*, 19(2): 157~162, 1996.
- 21) Puttick, M.P.E., Klinkhoff, A.V., Chalmers, A., et al.: Treatment of progressive

rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine. J. Rheumatol., 22 : 2163~2165, 1995.

した難治性間質性肺炎を合併した皮膚筋炎の1剖検例. 日本臨床免疫学会誌, 18(5) : 552~558, 1995.

22) 小澤義典・黒坂大太郎・橋本信也. 急速に進行
