

抗シトルリン化ペプチド抗体強陽性を呈し、陰影が移動した 間質性肺炎の1例

横山 絵美, 神田 暁郎, 浅田 成紀
秋保 直樹

はじめに

関節リウマチ (RA) ではリウマチ結節, 間質性肺炎/肺線維症, 胸膜炎を含む様々な肺・胸膜病変を生じることが知られている¹⁾. また, 関節症状に先行して肺病変が出現し, のちに RA と診断されることもある^{2,3)}. 抗 CCP 抗体は RA に特異性の高い自己抗体であり, RA の諸症状に先行して陽性化することが知られている. 今回抗 CCP 抗体強陽性で, 関節症状がなく, 移動する間質性肺炎を示した 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 56 歳, 女性

主訴: 発熱, 咳.

既往歴: 特になし.

家族歴: 父に肺線維症, 母に急性骨髄性白血病, 父方おじ, おばに RA あり.

現病歴: 初診の 2 週間前から咳, 咽頭痛, 食欲低下あり, 両側下肺 S6 中心 (図 1a, 図 2a) の間質性肺炎の診断で, 1 回目の入院 (17 日間) となった. CTRX と AZM 投与し, 解熱傾向はあったが悪化・改善とも顕著でなく, 外来経過観察となった. 退院後 4 日目に両下肢の皮疹が出現. 退院後 6 日目に 39°C 台の発熱と咳あり, 退院後 7 日目に胸部レントゲン写真および CT 上, 陰影が両側上葉 S2 中心 (図 1b, 図 2b) に移動していた. 精査のため 2 回目の入院となった.

入院時現症: 脈拍 53/min, 血圧 110/58 mmHg.

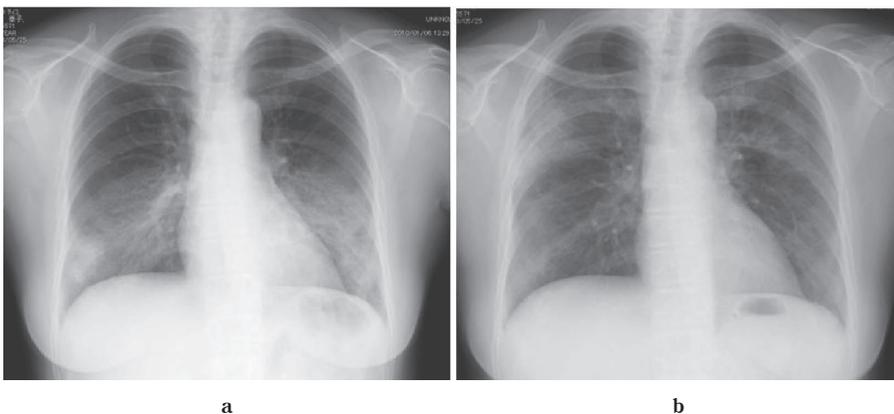


図 1. a: 1 回目入院時の胸部レントゲン写真, 両側下葉中心に淡い肺野濃度上昇を認める. b: a の 2 週間後, 両側上葉中心に淡い肺野濃度上昇を認める. 下葉の陰影は改善している.

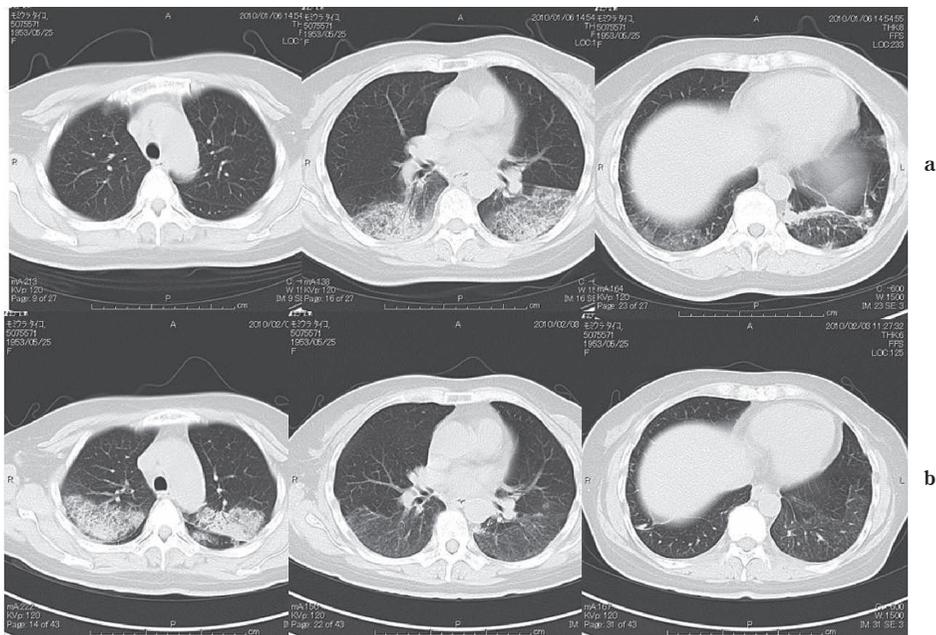


図2. a: 図1aと同時期のCT, 両側下葉S6を中心にスリガラス影を認め, major fissureで明瞭に境界されている. 肺底部では胸膜病変も疑われる. b: 図1bと同時期のCT, 両側上葉S2を中心にスリガラス影を認め, やはりmajor fissureで境界されている. S6および肺底部の病変は改善している.

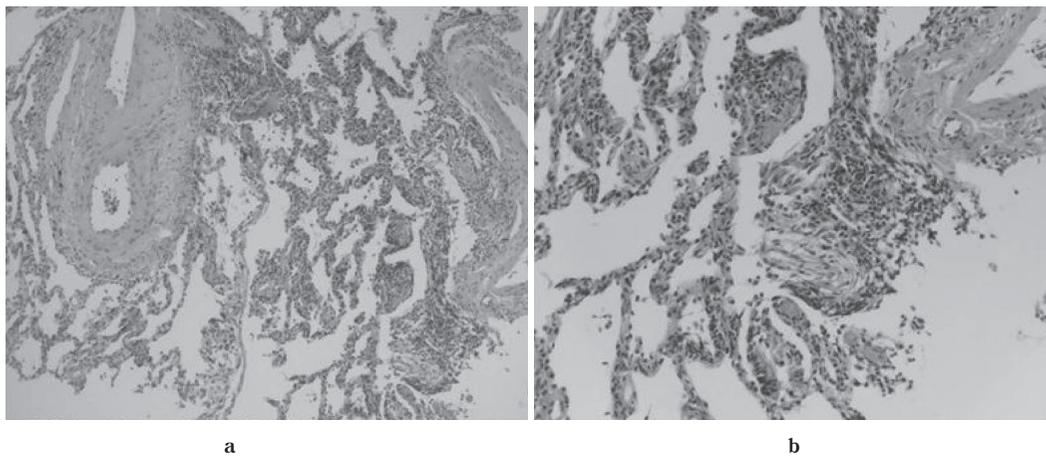


図3. 経気管支肺生検の病理像; 肺胞壁の軽度肥厚, 肺胞壁内に軽度の炎症性細胞浸潤, わずかな肺胞腔内線維化を認めた (a; 弱拡大, b; 強拡大 HE染色)

室内気下で酸素飽和度 95%, 体温 37.1°C, 心雑音・肺ラ音聴取せず, 腹部軟・平坦, 関節痛なし, 手指のこわばりなし, レイノー症状なし, ばち指なし, 嗝声あり, 両下肢に淡赤色, 斑状, 丘疹あり.

嗜好: 喫煙歴 51歳まで 16 pack-year

内服薬: なし

検査所見: WBC 11,200/ μ l, RBC 333/ μ l, Hb 8.9 g/dl, Ht 27.4%, Plt 53.1 $\times 10^4$ / μ l, AST 16 IU/l, ALT 20 IU/l, LDH 104 IU/l, BUN 13 mg/dl, Cre 1.0 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.3 mEq/l, CRP



図4. 左下腿皮疹像；両下腿に淡赤色，斑状丘疹を認めた.

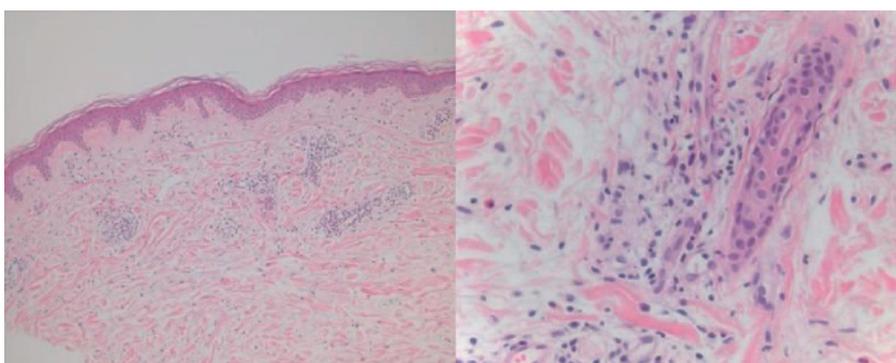


図5. 皮膚生検の病理像；軽度の表皮突起の索状延長，表皮基底部分には液状変性，真皮の毛細血管に内皮細胞の腫大，核崩壊産物を伴う壊死性血管炎の像を認めた（左；弱拡大，右；強拡大 HE 染色）.



図6. 両手，両膝のレントゲン写真.

13.24 mg/dl, フェリチン 351 ng/mL, C3c 173.3 mg/dl, C₄ 39.5 mg/dl, CH₅₀>60.0, PT 12.7 秒, PT-INR 0.96, APTT 32.1 秒, D-dimer 1.96 µg/ml, CK 27 IU/l, RF 97 IU/ml, 抗 CCP 抗体>100 U/

ml, ANA 40 倍, P-ANCA<10 EU, C-ANCA<10 EU, 抗 ds-DNA 抗体<10, 抗 ss-A/R 抗体 (-), 抗 Jo-1 抗体 (-), 抗 RNP 抗体 (-), 抗 scl-70 抗体 (-), ACE 7.2 U/l, KL-6 399 U/l, CEA 3.7 ng/ml, パルボ

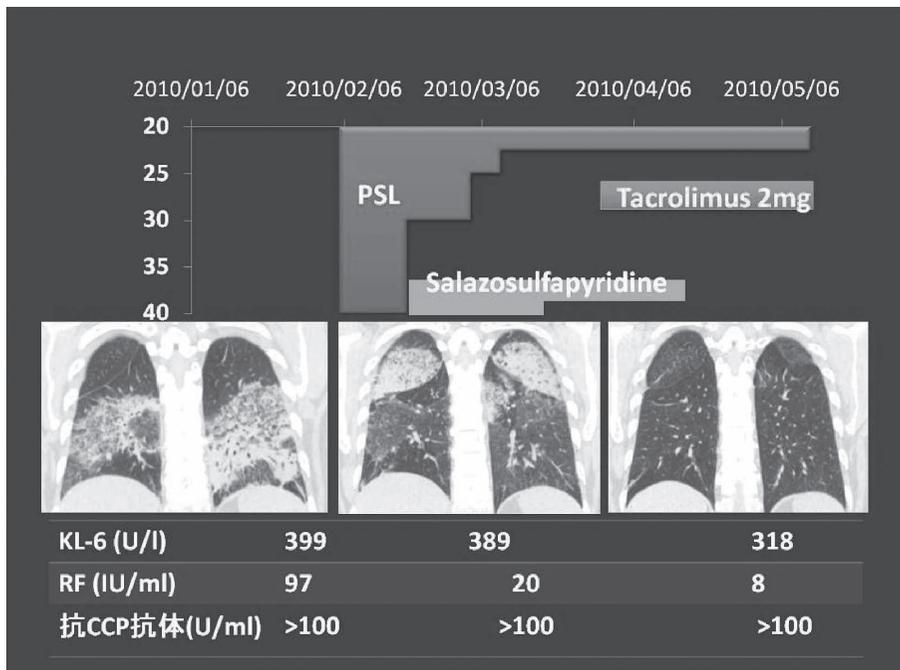


図7. 入院治療経過

ウイルス IgM (-), CMV IgM (-), EB VCA IgM (-), 抗 HTLV-1 抗体 (-), マイコプラズマ抗体 (PA) <40 倍, Q 熱抗体 (-), C. ニューモニエ IgM (-), 血液ガス: pH 7.43, pCO₂ 39.8 mmHg, pO₂ 72.5 mmHg, HCO₃⁻ 26.2.

尿定性: Glu (-), Pro (2+), Uro (1+), Bil (-), Ket (-), OB (-), pH 7.5, SG 1.016.

尿沈査: WBC 1-4/HPF, RBC 5-9/HPF, 硝子円柱 1-9.

臨床経過: 1 回目入院中に気管支鏡検査を施行した。右 B5 での気管支肺胞洗浄液では細胞数 8,000/μl, 好中球 3%, 好酸球 0%, マクロファージ 73%, リンパ球 24% (CD4/CD8=39.4/44.6=0.88) とリンパ球の増加を認めた。右 S6 からの経気管支肺生検 (図 3) では肺胞壁の軽度肥厚, 肺胞壁内に軽度の炎症性細胞浸潤, わずかな肺胞腔内線維化を認めた。肺胞内マクロファージの集積や硝子膜の形成ははっきりしなかった。

2 回目の入院時, 両下腿に淡赤色, 斑状丘疹を認め (図 4), 左下腿皮膚より生検を行った。病理組織 (図 5) では軽度の表皮突起の索状延長,

表皮基底には液状変性, 真皮の毛細血管に内皮細胞の腫大, 核崩壊産物を伴う壊死性血管炎の像を認め, 膠原病関連の血管炎の所見としても矛盾しないと考えられた。

リウマチ因子陽性で抗 CCP 抗体は 100 U/ml を超えていたが, 手のこわばりを含めて, 関節症状は認めなかった。両手, 両膝のレントゲン写真でも関節の狭小化や骨びらんは認められなかった (図 6)。以上より RA の診断基準は満たさなかった。膠原病関連の間質性肺炎と診断し, 経口プレドニゾロン 40 mg/日 で治療開始し, 漸減した (図 7)。途中サラゾスルファピリジンを使用し, 最終的にタクロリムス 2 mg/日 を併用している。胸部 CT ではスリガラス影は認められなくなっている。リウマチ因子の低下は確認されたが, 抗 CCP 抗体は依然として 100 U/ml を超えている。貧血は改善し, 尿定性・沈査での異常も認められなくなった。これまでの経過中, 関節症状は出現していない。

考 察

RA では、Usual interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia, Lymphocytic interstitial pneumonitis, Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia など様々なタイプの間質性肺炎を生じることが報告されている¹⁾。

本症例は間質性肺炎に加え RA の家族歴を有し、リウマチ因子および抗 CCP 抗体が強陽性であり、Pre-rheumatic immune disorder を示していた。皮膚生検からは血管炎の関与も示唆された。

移動する肺炎の鑑別として、Cryptogenic organizing pneumonia (COP)、慢性好酸球性肺炎、嚥下性肺炎、肺胞蛋白症、肺梗塞、細気管支肺胞上皮癌などが考えられるが⁴⁾、本症例の胸部 CT、病理所見からは COP パターン または Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) パターンの間質性肺炎が疑われた。副腎皮質ステロイド剤への反応性が良好であった点も、これと矛盾しない。機序は不明であるが、短期間で陰影が移動する、つまり肺局所の炎症の程度が経時的に変化し、しかも左右対称性に分布している点は興味深い。

また COP パターンの間質性肺炎の原因としては、特発性間質性肺炎、RA を含む膠原病、放射

線性肺障害、アミオダロン等による薬剤性肺障害、潰瘍性大腸炎、移植等による免疫抑制状態等の報告がある⁴⁾。本症例では、膠原病関連の間質性肺炎と考えられ、他の病因を疑わせる要素は認められなかった。

近年 RA に関しては早期に診断し、メソトレキセートや生物学的製剤を用いて積極的に治療し、関節破壊を防ぐという考え方が主流になっている⁵⁾。本症例で、今後関節症状が出現するか否かは興味深く、本症例が RA の早期の病態であるのか、あるいは他の膠原病の徴候が出現するのか、についても今後の注意深い経過観察が重要であると思われる。

文 献

- 1) Lake FR: Overview of lung disease associated with rheumatoid arthritis. UpToDate, 2010
- 2) 河村哲司 他: 肺病変先行したリウマチ肺の1例. 日呼吸会誌 **39**: 131-134, 2001
- 3) 永山雅春 他: 慢性関節リウマチに先行した濾胞性細気管支炎の1例. 日呼吸会誌 **40**: 236-240, 2002
- 4) Keane MAR et al: Wandering consolidation. Postgrad Med J **71**: 685-686, 1995
- 5) 竹内 勤: 関節炎の鑑別: 診断と治療の進歩, 1. 関節リウマチ. 日内会誌 **99**: 2392-2400, 2010