

症例から学ぶ

間質性肺炎が先行して発症した関節リウマチの1例

臼杵 二郎 松本 亜紀 榎本 達治 吾妻安良太 工藤 翔二

日本医科大学内科学第4教室

A Case of Rheumatoid Arthritis Preceded by Interstitial Pneumonia

Jiro Usuki, Aki Matsumoto, Tatsuji Enomoto, Arata Azuma and Shoji Kudoh

Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

A 69 year-old man presented with interstitial pneumonia associated with rheumatoid arthritis (RA). About 7 months before the appearance of signs of arthritis, his chest roentgenogram showed interstitial shadows. Serological examination at that time already revealed high titers of antinuclear antibody and rheumatoid factor. The high-resolution chest CT showed a pattern of interstitial pneumonia with patchy thickening of the pleura. Bronchoalveolar lavage revealed increases in neutrophils and lymphocytes, suggesting non-usual interstitial pneumonia. Transbronchial biopsy showed a histopathologic pattern of fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. On admission, the patient suffered persistent arthritis in multiple joints, consistent with RA. At that time, lung involvement preceding RA was diagnosed. Clinically, it is important to differentiate interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease (CVD-IP) from idiopathic interstitial pneumonias (IIPs), because prognosis and treatment of these two diseases is different. However, a patient may sometimes present the clinical features of IIPs and later develop a defined connective tissue disease. Therefore, it is always necessary to consider the possibility of CVD-IP when following patients with IIPs.

(日本医科大学医学会雑誌 2005; 1: 79-83)

Key words: interstitial pneumonia, rheumatoid arthritis, collagen vascular disease

間質性肺炎の原因は多岐にわたり、診断にあたっては粉塵吸入や薬剤によるもの、さらに膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患を鑑別すべきである。そのためには詳細な問診や理学所見・検査所見を見逃さないことが重要である。そして、今日の医療水準では原因が特定できない場合に、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) という診断に至る。しかし中には間質性肺炎で発症し、当初は“特発性”と診断していたが、後に膠原病の症状・所

見が顕在化し二次性間質性肺炎と判明する例があり、十分な経時的観察が必要である。このような症例は、決して稀ではなく日常診療上知っておく必要があると考えられるので、ここに呈示する。

症例：69歳，男性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：高血圧(55歳，加療中)，急性心筋梗塞(57歳)，白内障(62歳)。アレルギー歴なし

喫煙歴：ex-smoker 30本/日×30年(20~50歳)

Correspondence to Jiro Usuki, Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: usukij@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)



図1 01年7月(自覚症状出現前)の胸部X線写真
両側下肺野を中心にスリガラス様陰影, 網状影を認める。肺容量の減少もみられる。

職業歴: 57歳までタクシー運転手, 以後運送業,
明らかな粉塵吸入歴はなし

ペット飼育: なし

羽毛布団使用歴: なし

現病歴: 01年10月より乾性咳嗽を伴う労作時呼吸困難(HJ II度)を自覚。近医を受診し, 胸部X線写真より間質性肺炎を指摘され, 11月当科初診。外来にて精査を行い, KL-6 1,490 U/ml, SP-D 177 ng/ml, SP-A 151 ng/ml という間質性肺炎マーカーの上昇の他, γ -グロブリン分画 29.9%, 抗核抗体 $\times 640$ (Ho + Spパターン), 抗SS-A抗体 500 U/ml以上, RF 901.5 IU/ml, RAHA $\times 1,280$, RF-IgG 3.9 mg/dl と膠原病を示唆する所見を呈した。また, 01年7月の胸部X線写真(図1)では, 既に両側下肺野を中心とするスリガラス状陰影, 網状影を認め, 胸膜肥厚を伴っていた。99年の写真に比し, 明らかな肺容量の低下を認めた。当科初診時胸部高分解能CT(HRCT)(図2)は, 両側上肺野中心の気腫性変化に加え, 両側下肺野胸膜下を中心とした比較的小さな囊胞性変化とスリガラス状濃度上昇, 牽引性気管支拡張を示し, 画像上 fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) もしくは usual interstitial pneumonia (UIP) パターンの間質性肺炎と考えられた。翌年2月に施行した気管支鏡検査では, 気管支肺胞洗浄にてリンパ球 21%, 好中球 29% とリンパ球と好中球割合の増加を認め, 経気管支肺生検では fibrotic NSIP パターンの間質性肺炎の診断を得た。以上の所見より, 膠原病に

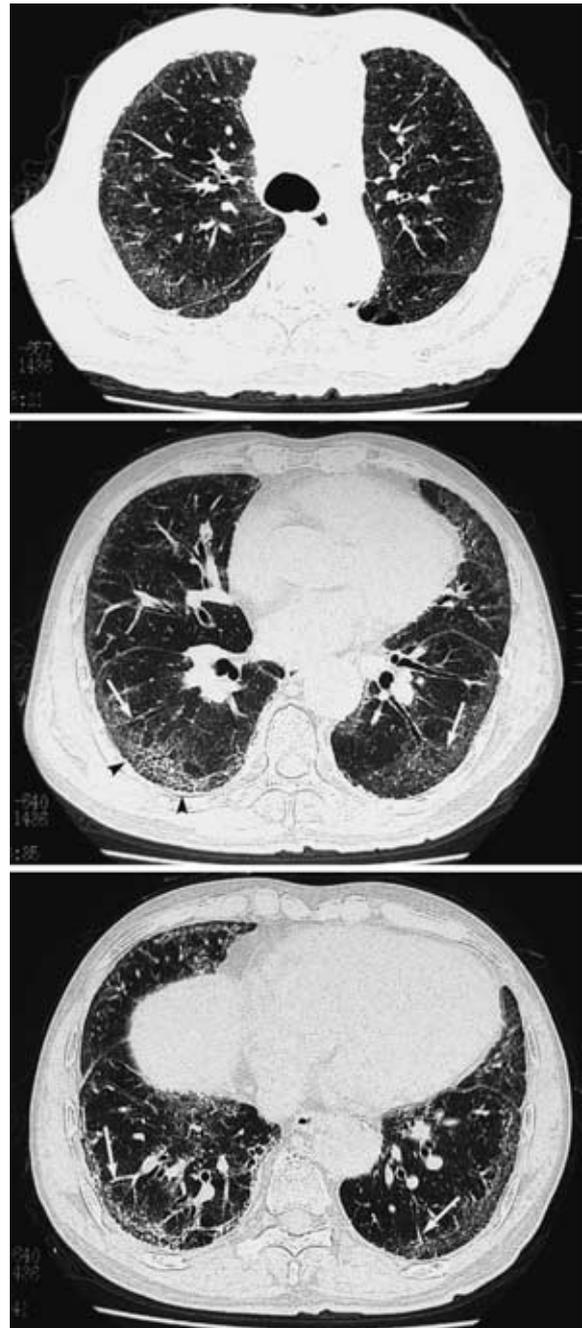


図2 当科初診時胸部HRCT像
両側下肺野胸膜下を中心として比較的小さな囊胞性変化とスリガラス様濃度上昇を認める。その内部には牽引性気管支・細気管支拡張(矢印)も見られ, 肺胞構造の改築を示唆している。軽度だが, 胸膜の肥厚(矢頭)もみられる。

伴う間質性肺炎を疑った。しかし, 手のこわばりや関節痛, 皮疹, 口腔乾燥症状をはじめとする膠原病の根拠となる自他覚所見に乏しく, 初診時は膠原病の存在を確定することはできなかった。従って, この時点ではNSIPパターンの特異性間質性肺炎と診断したが, 膠原病所見の顕在化について十分な経過観察が必要と

表1 アメリカリウマチ協会の関節リウマチの分類基準(1987)

1. 朝のこわばり: 最大の改善までに少なくとも1時間続く
2. 3カ所以上の関節炎: 少なくとも3カ所の関節で同時に軟部組織の腫脹または関節液貯留を認める. 発症可能部位は, 左右のPIP, MCP, 手, 肘, 膝, 足, MTPの計14カ所.
3. 手関節炎: 手, PIP, MCPの少なくとも1カ所の関節炎(定義は2に同じ)の確認.
4. 対称性関節炎: 上記2の左右同じ関節が同時に罹患している.
5. リウマトイド結節
6. 血清リウマトイド因子
7. X線異常所見: 手指または手関節の前後撮影による典型的な所見(関節の骨びらんや近傍の骨萎縮を含む)

以上7項目のうち少なくとも4項目を満たす場合, RAと分類する.
基準1~4は少なくとも6週間持続していなければならない.

表2 膠原病に伴う肺病変

病変		RA	SLE	PM/DM	SSc	SjS	MCTD
気道病変	濾胞性細気管支炎	++	+ / -		+	+	
	閉塞性細気管支炎	++				+	
間質性肺炎	UIP	++	+	+	++	+ / -	+
	NSIP	++	+	++	+	+	+
	OP	+	+ / -	+	+ / -	+	+
	LIP					+	
	DAD	+	+	+	+ / -		
胸膜炎		++	++		+	+ / -	+ / -
血管病変	肺血管炎・肺胞出血	+ / -	++				+
	肺高血圧症	+	+		+	+	++
リウマチ結節		+					

++: 比較的高頻度にみられるもの, +: 比較的低頻度にみられるもの, + / -: 稀にみられるもの.
略語: RA: 関節リウマチ, SLE: 全身性エリテマトーデス, PM: 多発性筋炎, DM: 皮膚筋炎, SSc: 強皮症, SjS: シェーグレン症候群, MCTD: 混合性結合織病. UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, OP: organizing pneumonia, LIP: lymphoid interstitial pneumonia, DAD: diffuse alveolar damage.

考えた.

その後 02年2月ごろより朝方の両手指のこわばり, 両手関節の疼痛を自覚するようになり, さらに胸部X線写真上肺野の縮小が進行している所見を認めため, 4月当科入院となった. 膠原病については, 入院時にはアメリカリウマチ協会の関節リウマチ分類基準(表1)上, 朝のこわばり, 3カ所以上の関節炎, 手関節炎, RF陽性の4項目を満たし関節リウマチ(RA)と診断した. 但し, X線上手・肘・膝・足のいずれにも関節腔狭小化・変形・融解像はなく, 臨床像とあわせ早期RAと考えた. またRAなどにおける滑膜炎のマーカーとして知られる血清MMP-3は24.6 ng/mlと正常値であったことから, 本症例の滑膜炎が軽度あるいは限局していることが示唆された. 他の膠原病合併の可能性についても精査を行い,

シェーグレン症候群が疑われた(ローズベンガル試験陽性, 抗SS-A抗体陽性)が, 診断基準上確定に至らなかった. その後, プレドニン30 mg/日で治療を開始し, 関節症状は速やかに寛解し, 間質性肺炎についても肺機能の改善や血清マーカーの低下を認め, 退院となった.

関節リウマチをはじめ膠原病に間質性肺炎をはじめとする多彩な肺病変・気道病変が合併しやすいことは, 以前より報告されている(表2). RAにおける間質性肺炎の合併頻度は, 胸部単純写真に基づくわれわれの施設の報告では3.1%¹であるのに対し, HRCTによる検討では50%以上であったと報告されている². 中には本症例の様に肺病変が膠原病の全身症状に先行するものがあり, そのうち原疾患で最も頻度が多いのは, 多発性筋炎といわれている.

表3 日本リウマチ学会による早期関節
リウマチ診断基準

1. 3 関節の圧痛または他動関節痛
2. 2 関節以上の腫脹
3. 朝のこわばり
4. リウマトイド結節
5. 赤沈 20mm 以上の高値または CRP 陽性
6. リウマトイド因子陽性
以上の 6 項目中 3 項目以上みたすもの。

臨床の現場では、特発性肺線維症を代表とする IIPs と膠原病関連間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease, CVD-IP) を区別することは、疾患の予後、治療方針を考える上で重要である。そこで IIPs と肺病変先行型 CVD-IP の間で、間質性肺炎診断時に臨床的特徴に差が見られるかという研究³ がなされている。CVD-IP における初診から膠原病発症までの期間は、平均 24.9 カ月であった。そして、CVD-IP 群は IIP 群より年齢が有意に若く、女性の割合が多く、また発熱、関節痛、関節変形が多くみられた。検査所見では、CVD-IP 群の血沈がより亢進していたが、RF、抗核抗体の陽性率については有意差を認めなかった。一方、肺病変先行型以外の CVD-IP では、RF の値は IIP に比し有意に高いと言われており⁴、肺病変先行型における診断の難しさを説明している。この結果から学べることは、肺病変先行型 CVD-IP では間質性肺炎診断時に抗核抗体や RF の上昇など CVD-IP を疑わせる所見が乏しいものがむしろ多く、発熱や関節所見などを手がかりに間質性肺炎症例を注意深く観察する必要があるということであろう。但し、抗核抗体や RF の titer が非常に高い場合は、CVD-IP を強く疑ってよい。反対に、初診時全く CVD-IP を疑わせる所見がなくても、後に膠原病と診断される例もあることを常に念頭におくべきである。HRCT 所見は IIPs と CVD-IP を鑑別するのに有用であり、いろいろなパターンの肺病変の混在や、気管支血管束の肥厚を認める場合には、CVD-IP が示唆される。しかし肺病変先行型 CVD-IP については、HRCT で鑑別可能か否かは未検討である。本症例の HRCT では CVD-IP を強く疑う所見は乏しいが、胸膜肥厚を認める点が CVD-IP の可能性を示していると考えられる。

RA においては、疾患の自然歴を変えるためには、早期に強力な治療を行わなければならないという考えが近年打ち出されている。そこで、従来のアメリカリウマチ協会の分類 (診断) 基準を満たすような関節症

の確定する前の症例を、いかに診断するかが重要になる。本症例を日本リウマチ学会が提唱している早期 RA の診断基準 (表 3) にあてはめて検討を行ってみると、02 年 2 月の関節症状出現時に既に早期 RA と診断できることになる。この診断基準は、関節症状の 6 週間以上継続という時間の要素が入っていないためである。但しこの基準は、感度は高いが特異性が低いと考えられるので、十分な鑑別診断が必要である。また、RF や抗核抗体の陽性率が特発性肺線維症をはじめ IIPs において健常人に比し高いことは、前述のわが国の報告のみならず欧米においても知られている⁵。従って、これら既存のマーカーのみで CVD-IP の診断につなげるのは困難である。そこで、肺病変先行型 CVD-IP の鑑別にも有用な、疾患特異的かつ比較的早期に出現する他のマーカーの発見が期待される。

最近 RA の診断の新たなマーカーとして、抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体が注目されている。この抗体は当初 RA 血清に特異的な抗体として発見されたが、その抗原は不明であり抗ケラチン抗体と呼ばれていた。近年上皮細胞内の filaggrin (フィラグリン) というタンパクが、その対応抗原であることが明らかとなっている。上皮細胞の分化に伴いフィラグリンは合成され、peptidylarginine deiminase (PADI) という酵素を介し、フィラグリン内の arginine 残基が citrulline 残基に変化する (シトルリン化)。そして、このシトルリンとその周辺構造が本抗体の epitope であると報告されている⁶。但し、本来滑膜細胞にフィラグリンは存在せず、RA においては他のシトルリン化タンパクが真の抗原である可能性があり、その候補の一つとしてシトルリン化 fibrin が想定されている。抗 CCP 抗体の有用性に関しては、諸家の報告では RA における感度は 80~90%、非 RA における特異度は 90% 以上とされており、特に特異度では RF に勝っている。また早期 RA においては、抗 CCP 抗体の陽性率は 40~70% と報告されているが、特異度が高い点で優れている。さらに、RA 患者の発症前の血清を用いた研究では、抗 CCP 抗体の感度は IgM-RF より高く、発症 2 年前で既に約 32% に陽性であったという⁷。従って、本症例の様な肺病変先行型 RA においても、その診断有用性が期待されるが、現在まで CVD-IP を含めた間質性肺炎における本抗体の意義についての報告はない。既に測定キットが発売されており、われわれの今後の課題としたい。

診断のポイント：間質性肺炎を認めた場合，明らかな膠原病の所見が乏しくとも肺病変先行型の膠原病関連間質性肺炎の可能性を念頭に置き，経過観察する必要がある．中には関節症状や発熱が手がかりになることがある．特発性間質性肺炎と膠原病関連間質性肺炎の鑑別は，治療方針や予後を考える上で非常に重要である．

文 献

1. 榎本達治, 吾妻安良太, 村田 朗, 谷口泰之, 中広一善, 高橋卓夫, 橋元恭士, 金子泰之, 阿部信二, 工藤翔二, 判治直人, 吉野楨一: 慢性関節リウマチ患者における肺病変の解析. アレルギー 1997; 46: 1156-1162.
2. 奥田恭章, 高杉 潔, 今井淳子, 小山 徹, 小山宏子, 河村幸子: 高分解能 CT による慢性関節リウマチにおける間質性肺炎/肺線維症の検討. リウマチ 1993; 33: 12-19.
3. 大塚義紀, 本間行彦, 谷村一則, 小笠原英紀, 日下大隆, 浮田英明, 棟方 充, 川上義和: 特発性間質性肺炎 (IIP) と肺病変先行型膠原病肺の比較. 日本胸部疾患学会雑誌 1990; 28: 1209-1213.
4. Ishioka S, Nakamura K, Maeda A, Hiyama K,

Watanabe K, Maeda H, Hayakawa N, Yamakido M: Clinical evaluation of idiopathic interstitial pneumonia and interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease using logistic regression analysis. Intern Med 2000; 39: 213-219.

5. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS International Consensus Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 646-664.
6. Schellekens GA, de Jong BAW, van den Hoogen FHJ, van de Putte LB, van Venrooij WJ: Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. J Clin Invest 1998; 101: 273-281.
7. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, van de Stadt RJ, van der Horst-Bruinsma ZE, de Koning MH, Habibuw MR, Vandenbroucke JP, Dijkmans BA: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 380-386.

(受付 : 2005年 2月 9 日)

(受理 : 2005年 3月 31 日)