

## 症 例

## 間質性肺炎を伴う RA の経過中，SLE 発症と同時に 肺病変の急性増悪を来した 1 例

定形 綾香    山口 正雄    三崎 義堅    小宮 明子    黨 康夫  
飯倉 元保    山田 浩和    田中 良一    土肥 眞    山本 一彦

**要旨：**症例は 36 歳女性．1998 年発症の関節リウマチ（RA）の経過中に両側下肺野の間質性肺炎を指摘されていた．1999 年に発熱，咳嗽，皮疹が出現し，全身性エリテマトーデス（SLE）及び活動性の間質性肺炎と診断された．入院後 SLE の病勢に一致して間質性肺炎の急性増悪を認め，胸部 CT で両側肺野背側に広範囲に consolidation が出現した．パルス療法を含むステロイド大量投与及び免疫抑制剤シクロスポリン投与により臨床症状及び画像上の著明な改善を得た．血清 KL-6 は治療開始直後に 1,600 から 4,140 U/ml と著増したが，以後徐々に低下した．本症例の間質性肺炎の増悪は SLE の活動性に一致して出現した点で，臨床上 acute lupus pneumonitis と考えられた．acute lupus pneumonitis は予後不良の症例も少なくないが，本症例では著明な改善を示し，またその経過を画像的に追跡しえたので報告する．

**キーワード：**間質性肺炎，関節リウマチ，全身性エリテマトーデス，急性ループス肺炎

Interstitial pneumonia, Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, Acute lupus pneumonitis

## 緒 言

全身性エリテマトーデス（SLE）は多彩な臓器障害を呈する自己免疫疾患であり，肺・胸膜病変もしばしば伴う．このうち急性の経過をとる間質性肺炎（急性ループス肺炎 acute lupus pneumonitis; ALP）は比較的まれであるが，予後は悪いとする報告が多い．

今回我々は関節リウマチ（RA）の経過中に，SLE 発症と同時に間質性肺炎の急性増悪を呈した一例を経験した．臨床上 ALP と考えられた本症例は，治療が奏効するとともに，顕著な画像変化を呈したので報告する．

## 症 例

症例：36 歳，女性．

主訴：発熱，皮疹，咳嗽．

家族歴：特記すべきことなし．

既往歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：15 本/日 × 15 年（入院後禁煙）．

現病歴：平成 9 年始め頃より両手指・肩関節炎と朝のこわばりが出現し，他院で RA と診断され，漢方薬で加療されていた．平成 10 年 12 月に胸部 X 線・CT（Fig.

1a, e）で間質性肺炎の合併を指摘されたが特にステロイド加療は受けなかった．平成 11 年 7 月頃より 38 台の発熱が持続，乾性咳嗽も徐々に出現し，8 月には顔面の紅斑，脱毛も出現した．9 月に当科初診し，その際認められた舌下腺貯留嚢胞の感染に対し抗生剤を投与され，局所所見は改善したが発熱の改善を認めず，10 月 15 日に精査加療目的で当科に入院した．

入院時現症：身長 152 cm，体重 40 kg，体温 39.2℃，血圧 120/70 mmHg，脈拍 108/分・整．頬部紅斑及び口腔内潰瘍と舌下腺嚢胞を認めた．吸気時に両側下背部に fine crackles を聴取．ばち指は認めず．両手・手指 PIP・肩・肘関節の腫脹・疼痛を認めた．心音・腹部及び神経に異常所見を認めなかった．

入院時検査所見（Table 1）：Hb 8.9 g/dl と正球性正色素性の貧血を認め，血液生化学検査では Alb の低下，LDH・GOT・GPT の軽度上昇を認めた．血沈は一時間値 113 mm と著明に亢進し，CRP も 7.6 mg/dl と上昇，補体は低下していた．抗核抗体・抗 Sm 抗体陽性，抗 ds-DNA 抗体高値，KL-6 は 1,600 U/ml と高値を示した．

動脈血液ガス検査（room air）では PaO<sub>2</sub> は 69.2 Torr と低下，呼吸機能検査では %VC 74% と拘束性障害を呈し，拡散能低下も認めた．また心臓超音波検査で心嚢液の貯留を認めた．

10 月 26 日に右 B<sup>s</sup>a で施行した BAL では総細胞数の

Table 1

WBC	4,900 / $\mu$ l	ESR	113 mm/hr	Arterial Blood Gas ( room air )	
Neu	77%	CRP	7.6 mg/dl	pH	7.41
Lym	18%	RA test	88 IU/ml	PaO <sub>2</sub>	69.2 torr
Mono	5%	C3	59 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	40.3 torr
Eos	0%	C4	6 mg/dl	[ HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	25.7 mEq/l
Baso	0%	CH <sub>50</sub>	20 U/ml	SaO <sub>2</sub>	94.1%
RBC	313 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgG	2,625 mg/dl	Pulmonary Function	
Hb	8.9 g/dl	STS	( - )	VC	2.06 l ( 74% )
Ht	27.6 %	ANA speckled	320 X	FEV <sub>1</sub>	1.85 l ( 72% )
Plt	34.2 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Anti-ds-DNA	29 IU/ml	FEV <sub>1</sub> %	90.0%
TP	7.1 g/dl	Anti-ss-DNA	56 IU/ml	DLCO	9.30 ml/min/mmHg ( 48% )
ALB	2.6 g/dl	Anti-Sm	180 U/ml	BAL	
LDH	351 IU/l	Anti-SS-A	21.6 U/ml	Recovery	117/150 ml ( 78% )
GOT	65 IU/l	Anti-SS-B	1.2 U/ml	Total cells	1.66 × 10 <sup>7</sup>
GPT	61 IU/l	KL-6	1,600 U/ml	M $\Phi$	77.2%
$\gamma$ -GTP	47 IU/l	Urinalysis	normal	Lym	20.7%
ALP	221 IU/l			Neu	1.5%
T. Bil	0.3 mg/dl			Eos	0.3%
T-Chol	151 mg/dl			Mast	0.3%
BUN	8 mg/dl			CD4/CD8	0.54
Cr	0.5 mg/dl				

軽度増加，リンパ球の増加，CD 4/CD 8 比の低下を認めた．なお肺出血を示唆する所見は認めなかった．

入院後経過：顔面紅斑，関節炎，口腔内潰瘍，心膜炎，抗核抗体陽性，抗 Sm・抗 ds-DNA 抗体陽性の所見から SLE と診断，間質性肺炎を伴う RA の経過中に活動性の高い SLE を発症したと考えた．

入院時の胸部 X 線 ( Fig. 1b ) では，両下肺野に網状影を認め，10 月 22 日 ( Fig. 1f ) の胸部 CT では前年 ( Fig. 1e ) で認めていた両側背部の淡い網状影と小葉間隔壁肥厚の増強だけでなく，bronchovascular bundle の肥厚，背側肺野にすりガラス状陰影，背側胸膜直下に honey-combing の出現を認めた．入院後呼吸困難感が出現，咳嗽も増悪し，27 日の胸部 X 線 ( Fig. 1c ) では肺野全体の透過性が低下し，翌日の CT ( Fig. 1g ) では両側背部の広範囲に air bronchogram を伴う比較的濃度の高い consolidation が出現し，すりガラス状陰影も肺野全域に広がった．BAL 後の急性増悪<sup>1)</sup>が一部関与した可能性も否定できないものの，BAL 以前から既に血液ガスの悪化傾向を示し，間質性肺炎の急性増悪が始まっていたものと判断し，同日よりステロイドパルス療法を開始した．

ステロイドパルスを 3 日間行った時点で発熱は軽快したが ( Fig. 2 )，咳嗽は持続し，血液ガス値は増悪が続き，AaDO<sub>2</sub> 開大も進行 ( パルス前 77.8 ， パルス 2 日目 140.2 ， 3 日目 155.2 ) したため反応性不十分と判断し，ステロイドパルスを計 1 週間に延長し，パルス 2 クール目 ( 第 1 クール目終了 1 週間後より 3 日間 ) も施行，シクロス

ポリンとウリナスタチンも併用した．また 1 週間のステロイドパルスの前後の KL-6 の値は 1,600 から 4,140 U/ml と著明な上昇を認め，予後不良の懸念があったものの，臨床的にはパルス 1 クール目終了後には咳嗽は減少し，プレドニゾン 60 mg/日投与及びシクロスポリン ( 目標トラフ値 100 ng/ml ) を続けていたところ更に臨床症状の改善を認め，血液ガス値や抗 ds-DNA 抗体の値も改善した．ステロイドパルス 1 クール目終了時の CT ( Fig. 1h ) ではすりガラス状陰影と consolidation の著明な改善を認めるとともに，残存する consolidation の内部に牽引性拡張を伴う air bronchogram, air bronchiogram の出現がみられた ( Fig. 3 )．ステロイドパルス 2 クール目以降も経過順調で，プレドニゾン量も漸減し 2 月に退院となった．なお退院前の血液ガス ( room air ) は PaO<sub>2</sub> 99.9 Torr ， PaCO<sub>2</sub> 41.4 Torr ，呼吸機能は %VC 92% ， FEV<sub>1</sub> 93% と良好であったが，%DLCO 52% と低値であった．退院時の胸部 X 線 ( Fig. 1d ) で下肺野の網状影は残存，CT ( Fig. 1i ) で honey-combing は認めるものの網状影の濃度低下と consolidation の完全な消失を確認した．治療前後の Ga シンチ ( Fig. 4a, b ) では，治療開始時には全肺野に uptake を認めたが，退院時には uptake はほぼ消失し，治療効果を反映していた．2001 年 11 月の時点でも間質性肺炎は落ち着いており再増悪をみていない．

## 考 察

SLE は多彩な臓器障害を呈する疾患であり，肺・胸

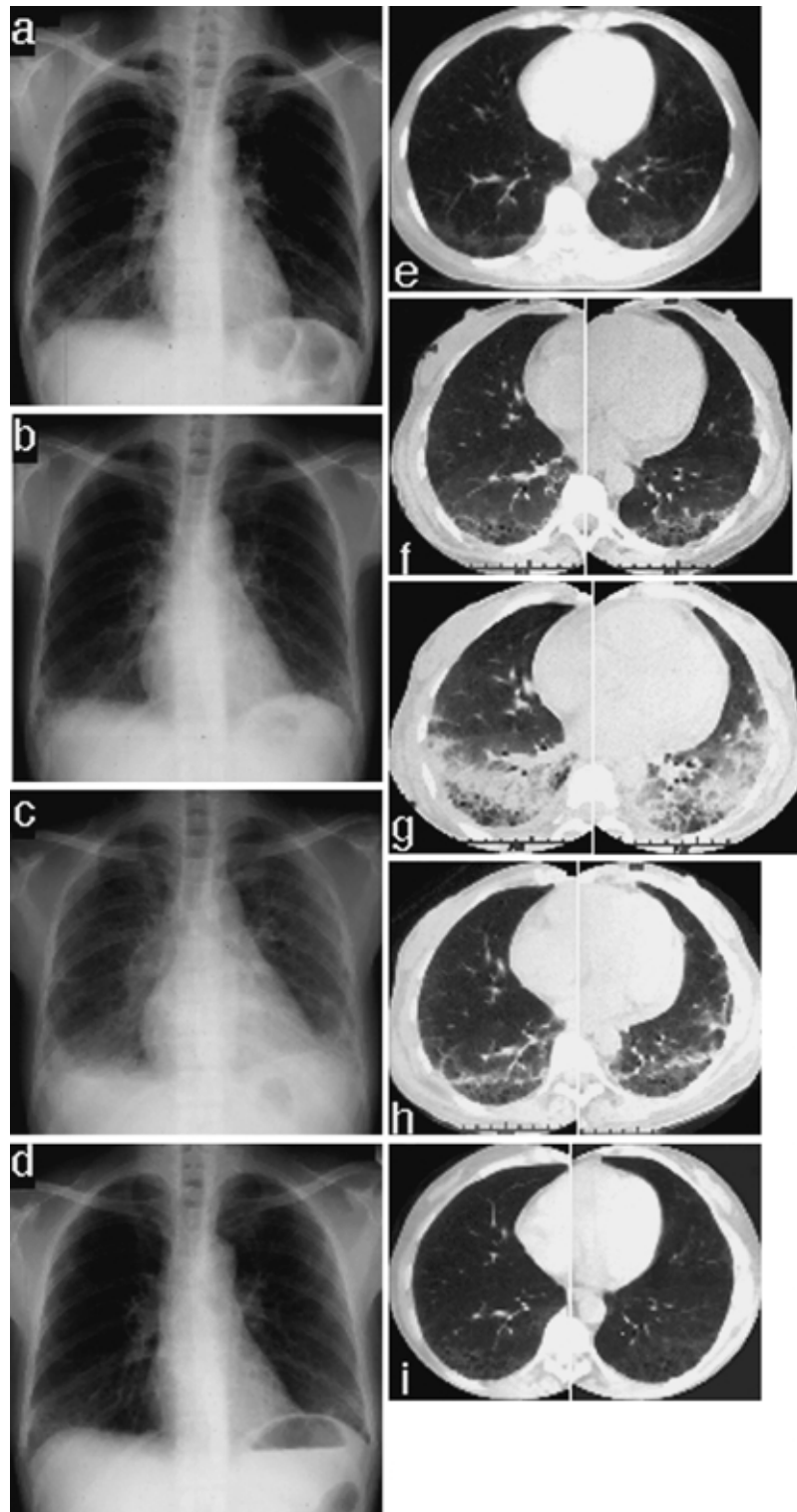


Fig. 1 Chest radiographs ( a-d ) and CT ( e-i ) Radiographs taken ( a ) in December 1998 and ( b ) on admission, demonstrating reticulonodular shadows in both lower lung fields. On the 13th hospital day ( c ) diffuse infiltrative shadows in both lung fields were also observed, but ( d ) disappeared 3 months after admission following treatment with corticosteroids and cyclosporine. ( e ) Chest CT in December 1998 showed thickening of the interlobular septa and fine reticular shadows in both lower lobes. On the 8 th hospital day ( f ) apparent thickening of the bronchovascular bundles, reticular shadows, ground-glass opacity and honeycombing were all clearly present bilaterally. ( g ) On the 14th hospital day , ( the day after ( c ) ) a newly developed consolidation with an air bronchogram was observed in both lungs, located adjacent to exaggerated reticular shadows ; and the rest of lung field was filled with ground-glass opacity. Following treatment, consolidation and ground-glass opacity have been resolved ( h , on the 21st hospital day ) partially and ( i , 3 months after admission ) completely, and the reticular shadows improved greatly, but honeycombing was still observed.

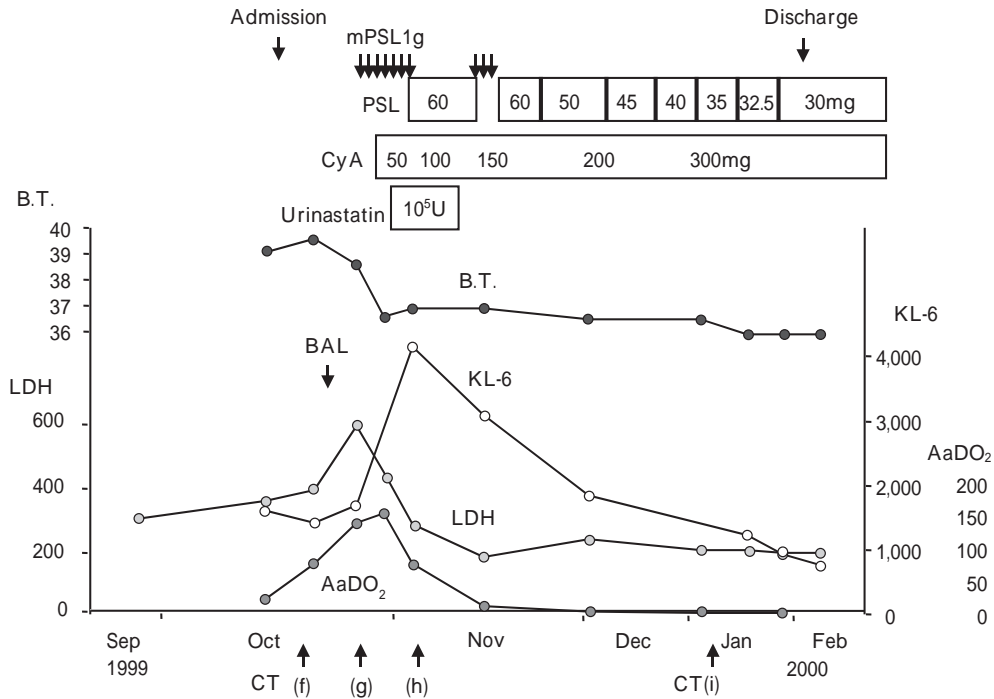


Fig. 2 Clinical course

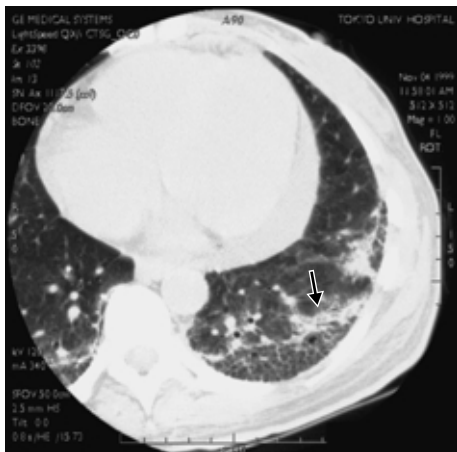


Fig. 3 High-resolution CT on the 21st hospital day, showing pulmonary traction and bronchiolar dilation (arrow) at residual consolidation.

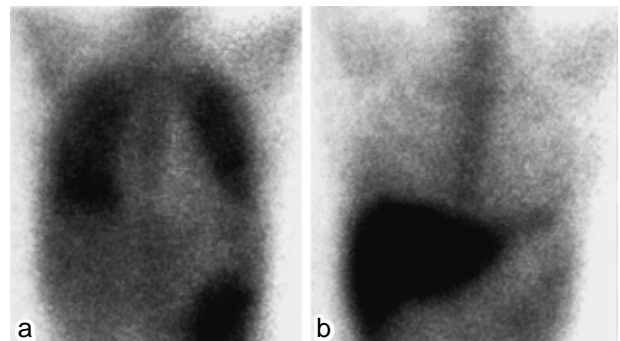


Fig. 4 (a) Ga scintigram on the 15th hospital day demonstrating obvious Ga uptake in both lung fields. (b) Three months later, Ga uptake has mostly disappeared.

膜病変も高頻度に合併することが知られている。肺・胸膜病変で高率にみられるのは胸膜炎であり、その頻度は17~60%と報告されている<sup>3)</sup>。重篤な肺病変としては肺胞出血(頻度は1.6~3.7%)が有名であるが、その他にも急性に発症する間質性肺炎(ALP)も該当し、その頻度は1-4%とされ稀と考えられている<sup>3)-10)</sup>。

ALPの発症頻度が低いいためその詳細な病態や治療法については確立していないが、ステロイドがある程度有効であることは報告されている<sup>3)-11)</sup>。また、ステロイドに反応しない症例では免疫抑制剤の使用が推奨されてい

るが、死亡率は50%ともいわれ予後不良の症例も少なくない<sup>10)-12)</sup>。ALPは臨床診断名であり、組織学的にALPに特異的な所見があるわけではないが、予後不良例では間質の肥厚、炎症細胞浸潤とともに硝子膜形成が認められたと報告されており、diffuse alveolar damage(DAD)が主な病理像と考えられている。

本症例は、RA発症直後から下肺の網状影を呈していたが、SLE発症と同時に、網状影の増強・背部から全肺野に広がるすりガラス状陰影・背部の網状影に接する部位(すりガラス状陰影が特に強い部位と一致)を中心としたair-space consolidationからなる急性増悪を生じたものである。加療により急性増悪が軽快した後は淡

い honeycombing と網状影が残存した。元々の陰影は、RA に伴い honeycombing に至る (Fig. 1, 3) 経過から慢性間質性肺炎と考えられるが、SLE の肺病変先行発症も否定はできない。これに対し、急性増悪については SLE の全身的活動性に一致していた点から、臨床的に ALP と考えられ、慢性間質性肺炎の経過中に ALP を発症したものと推測された。また、急性増悪の経過中に施行した BAL が、病勢の進行を加速した可能性は否定できない。本症例では BAL 施行前後に LDH (385 446 IU/l), CRP (6.7 9.6 mg/dl) の上昇傾向がみられたが、白血球数は正常 (5,000 6,600/μl) であった。これらの検査値の変化について病勢の自然経過と BAL の影響を分離することは困難ではあるが、LDH, CRP とともに検査前から高値であったことは BAL が間質性肺炎急性増悪の誘因となった過去の症例報告<sup>12)</sup>の経過とも一致する (白血球増加についても報告されているが、本症例では SLE が原疾患であったため増加が抑制されたのかもしれない)。

治療開始前に胸腔鏡下肺生検を行う時間的余裕はなかったが、入院後広汎な画像変化と呼吸不全を来した時点で、予後の悪い間質性肺炎として DAD, 治療が奏功する間質性肺炎として BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)・NSIP (non-specific interstitial pneumonia) が想定された。画像上鑑別を要する病態であるびまん性肺胞出血や肺水腫は経過から否定した。ステロイドパルス治療当初の反応性が不十分と考え、我々は治療強化 (パルスの延長と、ウリナスタチン投与、治療抵抗性の間質性肺炎に対し近年有効と報告されている<sup>13)-15)</sup>シクロスポリン併用) で対応したが、これらの強化治療が病勢のコントロールに有用であった印象を持っている。retrospective に見ると、BOOP, NSIP のうちでは、治療により consolidation が改善消失する過程で、内部に牽引性気管支・細気管支拡張を伴う肺組織の収縮機転 (Fig. 3) を一過性に生じた画像経過から BOOP は考え難く、NSIP (線維化を残さない点から cellular NSIP) が考えられる。本症例の急性増悪時には NSIP の一般的な画像所見とされるすりガラス状陰影 (出現率 48%)<sup>6)</sup>, 網状影 (同 22%), air-space consolidation (同 19%) がいずれも認められ、予後良好な点も一致する。また、DAD については、急性増悪の時点で画像所見から当然考慮すべき病態であるが、線維化に進展する前の急性期 DAD であったとするならば、強力な治療により急性増悪時の陰影が痕跡を残すことなく消失した本症例の経過を説明しうるとも考えられる。従って本症例の間質性肺炎の急性増悪時の病態としては、cellular NSIP と急性期 DAD が鑑別に挙げられる。なお SLE に NSIP を合併すること自体は我々の検索では頻度は稀と考えられるが、

Cottin らの報告<sup>17)</sup>では NSIP 12 例のうち 3 例は基礎疾患にそれぞれ RA, シェーグレン症候群, 多発性筋炎を有しており、NSIP が膠原病でみられる免疫異常と共通の基盤から生じることが推測される。本症例における間質性肺炎の病理像については推測の域を出ないものの、強力な治療の前後で顕著な画像変化を急性に呈した経過は非常に貴重と考えられる。

本症例の経過において特筆すべき検査所見として、治療開始直後での KL-6 の著増が挙げられる。KL-6 は肺に大量に存在するムチン MUC 1 に分類される糖蛋白である。血清 KL-6 濃度は特発性間質性肺炎の急性増悪時において予後の指標になりうる事が知られており、治療開始 1 週間後の KL-6 の上昇は一般的に予後不良で、その前値に比べ 5% 以上の増加を認めた症例で 3 カ月以上生存した症例は認めていないとの報告もある<sup>18)</sup>。本症例では治療開始後 KL-6 の急上昇がみられ、予後不良と予測していたものの、強力な治療により著明な改善を得ることができた。本症例でみられた KL-6 の経過が何に起因するものか現時点で確定していない。しかし多発性筋炎に伴う間質性肺炎の治療経過中に SP-A, SP-D に遅れて KL-6 が低下に転じたとの報告<sup>19)</sup>もみられることから、治療初期における KL-6 の動態 (月 2 回以上の測定は保険上問題となりうるのであるが) が病態により異なる可能性が考えられ、今後このような症例の集積が必要と考えられる。

本症例は第 141 回日本呼吸器学会関東地方会において報告した。

謝辞：時間経過に伴い生じた微細な画像変化についてまで詳細に御教示を頂いた福井医大放射線科伊藤春海先生、KL-6 の動態について貴重なコメントを頂いた広島大第 2 内科河野修興先生に深謝します。

## 文 献

- 1) 吉富 淳, 佐藤篤彦, 田村 亨, 他: 気管支肺胞洗浄を契機に急性増悪をきたした特発性間質性肺炎の 2 例. 日胸疾会誌 1993; 31: 1606-1611.
- 2) 須賀達夫, 杉山幸比古, 大野彰二, 他: 気管支肺胞洗浄を契機として急性悪化した IIP の 2 症例. 日胸疾会誌 1994; 32: 174-178.
- 3) Keana MP, Lynch JP III: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax 2000; 55: 159-166.
- 4) Orens JB, Martinez FJ, Lynch JP III: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Am 1994; 20: 159-193.
- 5) Cheema GS, Quismorio FP Jr.: Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med 2000; 6: 424-429.

- 6) 河野 肇, 猪熊茂子: リウマチ性疾患・膠原病 膠原病の肺病変とその対策. 治療 1999; 81: 740-746.
- 7) 佐伯誠子, 種市幸二, 芝木秀俊: 急性ループス肺臓炎の 1 例 免疫組織学的検索を含めて. リウマチ 1995; 35: 90-94.
- 8) 小林信之, 滝沢 始, 石井 彰, 他: 経気管支肺生検ならびに気管支肺胞洗浄により経過を観察しえた Lupus Pneumonitis の 1 例. 日胸疾会誌 1987; 25: 675-680.
- 9) 柏原光介, 庄田慎一, 成島勝彦, 他: 急性の経過で胸膜炎および間質性肺炎による呼吸不全を呈しステロイドパルス療法に奏効した SLE の 1 症例. 日胸疾会誌 1996; 34: 106-110.
- 10) 富井啓介, 岩田猛邦, 種田和清, 他: 高分解能 CT で経過を追うことのできた急性ループス肺臓炎の一例. 日胸疾会誌 1990; 28: 786-791.
- 11) Domingo-Pedrol P, de la Serna AR, Mancebo-Cortes J, et al: Adult respiratory distress syndrome caused by acute lupus erythematosus. Eur J Respir Dis 1985; 67: 141-144.
- 12) Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al: Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: Review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine 1974; 54: 397-409.
- 13) 針谷正祥, 原まさ子, 鎌谷直之, 他: 多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎に対するシクロスポリン A 療法に関するアンケート調査. リウマチ 1999; 39: 819-828.
- 14) 小澤義典, 黒坂大太郎, 横山 徹, 他: 急性進行性間質性肺炎を合併した Amyopathic Dermatomyositis に対するシクロスポリン A の有効性についての検討. リウマチ 2000; 40: 798-809.
- 15) 平井弥夫, 黨 雅子, 黨 康夫, 他: シクロスポリン A により, 感染を契機とした急性増悪を回避できたと思われる特発性間質性肺炎の 1 症例. アレルギー 2001; 50: 399-406.
- 16) Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, et al: Idiopathic interstitial pneumonias: Diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients. Radiology 1999; 211: 555-560.
- 17) Cottin V, Donsbeck AV, Revel D, et al: Nonspecific interstitial pneumonia; Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1286-1293.
- 18) Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, et al: Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1680-1684.
- 19) 大塚満雄, 高橋弘毅, 藤嶋卓哉, 他: 肺特異的血清マーカーの経時的測定が治療効果の判定に有用と思われた間質性肺炎の一例. 日呼吸会誌 2001; 39: 298-302.

## Abstract

### Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Associated with Active Systemic Lupus Erythematosus in a Patient with Rheumatoid Arthritis

Ayaka Sadakata, Masao Yamaguchi, Yoshikata Misaki, Akiko Komiya, Yasuo To, Motoyasu Iikura, Hirokazu Yamada, Ryoichi Tanaka, Makoto Dohi and Kazuhiko Yamamoto

Department of Allergy and Rheumatology, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

A 36-year-old woman with rheumatoid arthritis was admitted to our hospital for evaluation of newly developed active systemic lupus erythematosus (SLE). After hospitalization, she showed progressive respiratory failure. Chest CT revealed exacerbation of interstitial pneumonia, showing acute development of air-space consolidation and ground-glass opacity in addition to intensified reticular shadows. Administration of high-dose corticosteroids and cyclosporine A resulted in recovery from respiratory failure, accompanied by obvious improvement in the chest radiographs and CT, as demonstrated by the disappearance of air-space consolidation and ground-glass opacity. Clinically, the exacerbation of her interstitial pneumonia was compatible with acute lupus pneumonitis, a rare complication with active SLE.