

## ●症 例

リウマチ性多発筋痛症寛解後非特異的間質性肺炎,  
自己免疫性溶血性貧血を合併した1例

中館 恵 南須原康行 濱田 邦夫 西村 正治

要旨：症例は75歳男性。1997年リウマチ性多発筋痛症と診断され、ステロイド治療にて寛解した。1999年10月胸部X線にてはじめて間質性肺炎を指摘され、無治療にて経過観察中、2003年頃より徐々に労作時呼吸困難が増悪したため、2004年6月に当科に入院した。CT所見及び肺胞洗浄検査液中のリンパ球比率の上昇から非特異的間質性肺炎と診断した。さらに高度の貧血(Hb 7.4g/dl)、網状赤血球上昇(113.4%)、直接及び間接クームス試験強陽性所見より、自己免疫性溶血性貧血の合併も確認した。進行性の貧血に対しステロイド治療を開始したところ、両疾患とも速やかに改善した。リウマチ性多発筋痛症の先行例に自己免疫性溶血性貧血と非特異的間質性肺炎を合併した報告はない。特異な臨床経過とともに3疾患の合併に関する免疫学的機序の考察を含めて報告する。

キーワード：非特異的間質性肺炎, リウマチ性多発筋痛症, 自己免疫性溶血性貧血, ステロイド

Nonspecific interstitial pneumonia, Polymyalgia rheumatica,  
Autoimmune hemolytic anemia, Steroid

## はじめに

リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: 以下PMR) は四肢近位部の運動痛や握痛を主症状とし、副腎皮質ステロイドホルモンが著効する膠原病類縁疾患である。しかし、他の膠原病と異なり間質性肺炎の合併は少なく、検索しえた範囲で報告は数例である。今回我々はPMR寛解後に非特異的間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: 以下NSIP) を発症し、さらにその増悪と時期を同じくして自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: 以下AIHA) も合併し、ステロイド治療が両疾患に奏功した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：72歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難 (Fletcher-Hugh-Jones V度)。

既往歴：68歳，リウマチ性多発筋痛症。

家族歴：娘，重症筋無力症。

職業：元郵便局長。

生活歴：喫煙歴；20/日×50年。飲酒歴；機会飲酒

輸血歴；なし。

現病歴：1997年に肩、四肢の多発筋肉痛と両膝の関節痛が出現し歩行不能となった。強い炎症反応に対し、筋原性酵素が正常でリウマチ因子の上昇もなくPMRと診断した。プレドニゾロン (prednisolone; 以下PSL) 5mgの経口投与を開始したところ、臨床症状・炎症反応ともに消失したため、1999年8月にステロイドを中止した。PMRの診断時および治療期間中の胸部X線写真では異常を指摘されたことはなく、胸部CTは施行されていなかった。2カ月後の検診の胸部X線写真で、はじめて間質性肺炎を指摘された。自覚症状はなく、近医にて無治療で経過観察されていたが、2003年秋頃より徐々に労作時呼吸困難が増悪し、低酸素血症の出現・進行と画像上の間質性肺炎像の悪化を認め、2004年6月14日当科に入院となった。

入院時現症：身長171.4cm，体重70.1kg，血圧124/78mmHg，脈拍84回/分・整，呼吸数20回/分，体温36.6℃，眼瞼結膜に軽度貧血，胸部聴診上両背部にfine cracklesを聴取，ばち指なし，肝・脾触知せず，神経学的異常所見なし。

検査所見 (Table 1)：軽度の正球性正色素性貧血と網状赤血球の上昇のほか，ANA 320倍など軽度の免疫学的異常を認めた。安静時，室内気における動脈血ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 50.8torrと著明な低酸素血症があり，呼吸機能検査では拘束性換気障害及び拡散能の低下を認め

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematology		BUN	20 mg/dl	C <sub>4</sub>	19 mg/dl
WBC	3,450 / $\mu$ l	Cr	0.8 mg/dl	CH <sub>50</sub>	48.6 U/ml
Neu	65.4 %	KL-6	1,041 U/ml	Anti Jo-1 Ab	16.3 INDEX
Lym	24.5 %	SP-A	172 ng/dl	MPO-ANCA	11 EU
Mon	6.6 %	SP-D	176 ng/dl	$\beta$ -D glucan	< 6 pg/dl
Eos	3.2 %	Fe	45 $\mu$ g/dl	Bronchoalveolar lavage	
Bas	0.3 %	TIBC	227 $\mu$ g/dl	Total cell counts	61.8 $\times 10^4$ /ml BALF
RBC	345 $\times 10^4$ / $\mu$ l	UIBC	182 $\mu$ g/dl	Macrophage	53 %
Hb	10.8 g/dl	Ferritin	429 ng/dl	Lymphocyte	27 %
MCV	92.6 fl	Haptoglobin	2 > mg/dl	Neutrophils	9 %
MCH	31.2 pg	Transferrin	209 mg/dl	Eosinophils	11 %
MCHC	33.7 %	ACE	9.7 U/l	CD4/CD8	1.64
Plt	33.2 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Serology		Arterial blood gas (room air)	
Ret	25.3 ‰	CRP	3.8 mg/dl	pH	7.43
ESR	120 mm/2hr	IgG	2,981 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	50.8 Torr
Biochemistry		IgM	99 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	45.8 Torr
TP	7.4 g/dl	IgA	452 mg/dl	AaDO <sub>2</sub>	42.0 Torr
Alb	3.1 g/dl	RF	48 U/l	Pulmonary function	
T-Bil	0.8 mg/dl	ANA	320 $\times$	VC	1.82 L
D-Bil	0.1 mg/dl	Anti-DNA	4.61 U/l	%VC	55.2 %
AST	12 U/l	Sm	< 5 INDEX	FEV <sub>1</sub>	1.63 L
ALT	10 U/l	RNP	< 5 INDEX	FEV <sub>1</sub> /FVC	88.6 %
LDH	209 U/l	Anti-SSA	< 5 INDEX	DLcO	5.29
$\gamma$ -GTP	27 U/l	Anti-SSB	< 5 INDEX	%DLcO	30.8 %
ALP	236 U/l	Scl-70	< 5 INDEX	DLcO/V <sub>A</sub>	2.10
ALD	3.8 U/l	CENP-B	< 5 INDEX	%DLcO/V <sub>A</sub>	48.8 %
CPK	36 U/l	C <sub>3</sub>	115 mg/dl		



**Fig. 1** Chest X-ray on admission shows reticular shadows in both lower and peripheral lung fields.

た。

画像所見

胸部 X 線 (Fig. 1) : 両下肺野および外側優位の粒状網状影を認める。濃度は不均一で、一部輪状影も混在していた。

胸部 CT (Fig. 2A) : 両肺野に多発性に斑状の淡い濃度上昇が認められた。内部には網状影および気管支拡張が顕著であり、細胞浸潤のみならず病変内部の線維化を示唆していた。胸膜直下領域では部分的に嚢胞性変化を認める部分もあったが全体的には病変は軽微であり、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : 以下 UIP) に認められるような壁の厚い蜂窩肺は明らかではなかった。また、小葉中心性の細気管支周囲病変や上葉優位の病変分布などはなく、慢性過敏性肺炎を積極的に示唆する所見は認められなかった。以上より CT 画像所見は NSIP パターンで、fibrosing NSIP を疑わせる所見と考えられた。

臨床経過 : 先行する PMR や抗核抗体高値、高ガンマグロブリン血症を認めたことから、当初は膠原病関連間質性肺炎を疑ったが、膠原病を疑う身体所見は無く、特異的自己抗体も認めず、特発性と診断した。著明な低酸素血症と全身状態の悪さより外科的肺生検は施行できなかったが、肺胞洗浄検査液 (以下 BALF) ではリンパ球比率が 27% と上昇しており、環境、ペット飼育歴、職業歴からは明らかに慢性過敏性肺炎を疑う所見は無

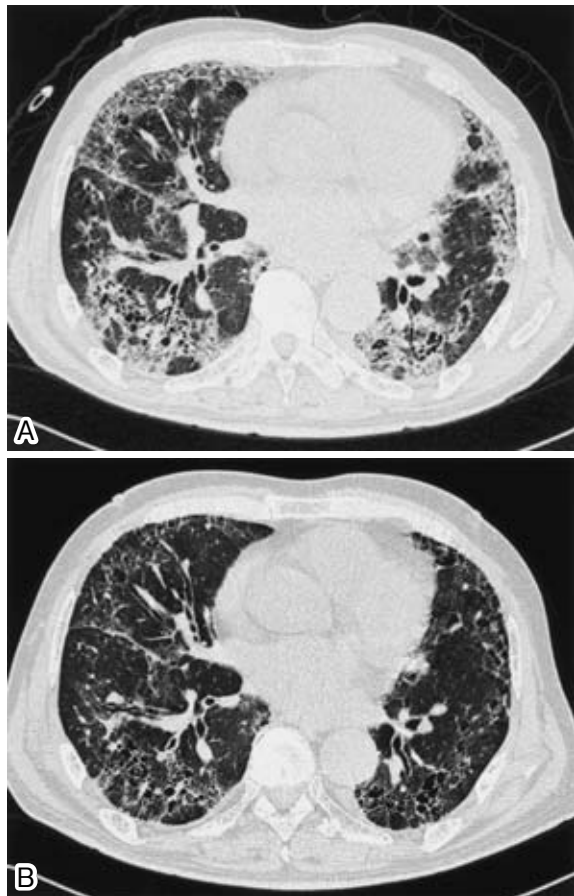


Fig. 2 A: Chest CT shows diffuse ground-glass opacity and traction bronchiectasis in both lower and peripheral lung fields. Honeycombing is not observed. B: Chest CT after 2 months of treatment shows decrease of the interstitial changes in both lung fields.

く、CT 画像所見もあわせ NSIP が強く疑われた。

入院直後より貧血が進行した。上下部内視鏡検査では異常を認めず、LDH の上昇やハプトグロビンの低下、網状赤血球の上昇に加え、直接・間接クームス試験の強陽性を認めた。2 次性 AIHA を引き起こす薬剤使用歴や輸血歴もないことから、特発性温式 AIHA と診断した。

間質性肺炎については fibrosing NSIP が疑われ、かつ患者が高齢であったことより、ステロイド治療は行わない予定であったが、呼吸機能の低下に加え、AIHA による進行性の Hb 低下の合併は致命的と考えられ、AIHA への治療として PSL 1mg/kg の投与を開始した。貧血は速やかに治療に反応し、開始後 2 カ月で Hb は 7.4g/dl から 12.9g/dl に上昇した。加えて、開始後 3 カ月の呼吸機能検査においては VC 1.82L から 2.79L と改善しており、室内気の動脈血ガス分析でも PaO<sub>2</sub> 50.8torr から 75.0torr まで改善していた。またレントゲン、CT 画像上ともに間質性陰影の明らかな改善を認めた (Fig. 2B)。

その後、近医にて PSL の漸減が行われたが、その経過中に 2 度の急性増悪 (1 度目は PSL 30mg/day, 2 度目は PSL 45mg/day の時点) を来した。最終的にシクロスポリン A も併用されたが、当科退院後およそ 8 カ月で永眠された。経過中、AIHA や PMR の再発は認めなかった。剖検の承諾は得られなかった。

## 考 察

PMR は老人に多く、四肢の筋痛を主訴とする膠原病類縁疾患であるが、間質性肺炎の合併は他の膠原病と比較して稀である。PMR と合併した間質性肺炎について組織学的診断が得られているものは現在までに検索しえた範囲で 5 例の報告があり、その組織学的診断は bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (以下 BOOP) 1 例<sup>1)</sup>, organizing pneumonia 1 例<sup>2)</sup>, NSIP 1 例<sup>3)</sup>, lymphocytic interstitial pneumonia 1 例<sup>4)</sup>, UIP 1 例<sup>5)</sup> となっている。本症例の肺病変は、肺生検による病理組織学的診断は得られていないが、BALF 中のリンパ球比率の上昇および画像所見より NSIP と診断した。ただし、NSIP の診断は病理学的診断に基づいてなされるものであり、本症例の肺病変を NSIP と断定はできない。また、このような症例では慢性過敏性肺炎との鑑別が問題になるが、本症例では沈降抗体検査は施行しておらず、組織学的検査もなされていないため、完全には否定できない。間質性肺炎の発症時期については、臨床的には PMR 寛解後と考えられるが、PMR の治療中に CT 検査は施行されていなかったため、ごく軽度な間質性肺炎が存在し、それが PMR に対するステロイド治療が中止されたことにより増悪した可能性は否定できない。

PMR から rheumatoid arthritis に移行した例もごく少数ながら報告されているが<sup>6)~8)</sup>、本症例では膠原病の診断基準を満たす所見は認めず、膠原病関連間質性肺炎は否定的であった。また、抗 Jo-1 抗体が境界領域の上昇を示したが、CPK、アルドラーゼは正常範囲内であり、また、多発性筋炎・皮膚筋炎を示唆するような身体所見も認めなかった。

AIHA は膠原病、悪性疾患、薬剤などの 2 次性が多数を占め、また NSIP も膠原病に伴うものや薬剤、ウイルス感染やアレルギーなどの免疫学的異常からの発症も考えられている。大塚ら<sup>10)</sup>は  $\alpha$ -メチルドーパ少量投与開始 1 カ月後に AIHA、間質性肺炎、肝障害を同時に発症した例を報告しており、薬剤への自己免疫異常を背景として AIHA と間質性肺炎は同時に発症する可能性を示唆した。しかし、AIHA と特発性間質性肺炎の合併は稀であり、現在までに世界で 10 例程度の報告しかない<sup>9)~18)</sup>。報告の中では同時診断例が多いが、本症例と同様、特発性間質性肺炎を先に診断し、その増悪とともに AIHA

を発症した例も報告されている<sup>9)18)</sup>。AIHA と合併した特発性間質性肺炎について現在まで報告されている中で、組織学的診断が得られている症例は10例であり、UIP 1例<sup>9)</sup>、fibrosing alveolitis 5例<sup>10)~12)</sup> (論文中の病理学的基準が不十分なため、正確な病理診断は不能)、BOOP 1例<sup>13)</sup>、生検で診断した間質性肺炎とのみ記載されているものが3例<sup>14)~16)</sup>となっている。

1977年にfibrosing alveolitisとAIHAの合併につき2例の症例報告をしたScadding<sup>11)</sup>はその病因について血中および肺胞壁中のマクロファージが免疫複合体の付着した赤血球を貪食する結果、溶血が起き、同時に活性化したマクロファージが肺胞壁に炎症を引き起こすという仮説をたてた。しかし、症例報告中でBALを施行している3例<sup>9)13)14)</sup>中2例<sup>13)14)</sup>及び本症例ではBALF中のリンパ球比率が上昇しており、むしろリンパ球の役割が強い可能性がある。本症例のような間質性肺炎の増悪期に一致してAIHAが発症した例<sup>17)</sup>では以下の考察がある。間質性肺炎の成立、進行において、胞隔炎の段階ではTh1サイトカインが、線維化の段階ではTh2サイトカインの関連が示唆されており、Th2優位に変化していく過程で液性免疫が促進され、自己抗体産生が誘導され、AIHAを発症するというものである。本症例は、残念ながら間質性肺炎の急性増悪の繰り返しにより亡くなられたが、その際にはAIHAの合併はみられなかった。この点については、当院での治療にてAIHAは非常に速やかにステロイドに反応したことより、継続して行われていたステロイド治療がAIHAの発症のみを抑制し、間質性肺炎の急性増悪の抑制には有効ではなかった可能性が考えられる。

本症例は、PMR寛解後にNSIPと考えられる間質性肺炎を発症し、その増悪と一致してAIHAを発症した。間質性肺炎とAIHA、または間質性肺炎とPMRについては、すでに述べたように少数ながらも報告がある。しかし、現在までに3疾患が合併した報告は無い。偶然の合併である可能性も否定できないが、PMRは特異的血清抗体が無く、疼痛を主訴とする疾患であるため、医療側の認識が無ければ診断が難しく見逃されている可能性もある。3疾患ともに免疫異常が背景にある可能性の高い疾患であり、その病態の解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

なお本論文の要旨は第235回日本内科学会北海道地方会(2005年6月4日、札幌)において発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、自己免疫性溶血性貧血の診断をしていただいた北海道大学大学院免疫・代謝内科学分野、藤本勝也先生、及び胸部CTの読影で貴重なご助言をいただいた京都大学大学院医学研究科放射線部、小山貴先生に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Stey C, Truninger K, Marti D, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with polymyalgia rheumatica. *Eur Respir J* 1999;13: 926—929.
- 2) Robert ES, Eugene JM, Betty UM. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Eng J Med* 1986; 314: 1627—1635.
- 3) 川上かおる, 門田淳一, 阿部 航, 他. 病理学的分類不能の間質性肺炎に尋常性乾癬とリウマチ性多発筋痛症を合併した1例. *日胸疾会誌* 1997;35: 1395—1399.
- 4) Puruckherr M, Gupta K, Youngberg G, et al. A 76-year-old woman with polymyalgia, polyarthralgia, and interstitial lung disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 113—116.
- 5) Shimada T, Matsumura K, Higashi K, et al. Pulmonary fibrosis associated with Polymyalgia Rheumatica. *Int Med* 1997; 36: 837—840.
- 6) Chang TT, Hunder GG, Illstrup DM, et al. Polymyalgia rheumatica: a 10 years epidemiologic and clinical study. *Ann Int Med* 1982; 97: 677—686.
- 7) Horsley-Peterson K, Helin P. Coexistence of temporal arteritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 831—832.
- 8) Fauchald P, Pygvald O, Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Int Med* 1982; 77: 845—852.
- 9) 井上竜治, 加堂哲治, 高田佳木, 他. 特発性肺線維症(IPF)に溶血性貧血を合併した1例. *日胸疾会誌* 1994; 32: 596—601.
- 10) Ian RM, Blair R. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosing of the lungs); two cases with autoimmune features. *Thorax* 1965; 20: 200—205.
- 11) Scadding JW. Fibrosing alveolitis with autoimmune haemolytic anaemia; two case reports. *Thorax* 1977; 32: 134—139.
- 12) Williams AJ, Marsh J, Stableforth E. cryptogenic fibrosing alveolitis, chronic active hepatitis and autoimmune haemolytic anaemia in the same patient. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 200—203.
- 13) 藤森勝也, 鈴木栄一, 荒川正昭, 他. 胸部X線及びCT上, 多発結節状, 斑状陰影を呈した, 自己免疫性溶血性貧血と慢性甲状腺炎合併の1例. *アレルギー* 2000; 49: 352—357.
- 14) 大塚 実, 藤村政樹, 越野 健, 他.  $\alpha$ -Methyl dopa少量投与開始1カ月後に, 自己免疫性溶血性貧血, 間質性肺炎, そして肝障害を同時に発症した1例. *臨床血液* 1985; 26: 1647—1653.

- 15) 和田敏裕, 井端英憲, 吉峰順子, 他. 間質性肺炎合併エバンス症候群の一例. 総合臨床 1989;38:2720—2723.
- 16) Hizawa N, Kojima J, Kojima T, et al. A Patient with Chronic Hepatitis C Who Simultaneously Developed Interstitial Pneumonia, Hemolytic Anemia and Cholestatic Liver Dysfunction after Alpha-Interferon Administration. *Int Med* 1994; 33:337—341.
- 17) 岩見寿美子, 柳 富子, 笠井昭吾, 他. 特発性間質性肺炎と自己免疫性溶血性貧血を併発した1例. 日内会誌 2003;92:149—151.
- 18) 吉峰順子, 白井絹江, 岸本幸彦, 他. 早期胃がんとともに肺線維症の合併を疑われた自己免疫性溶血性貧血の1例. 治療 1985;6:1358—1362.

### Abstract

#### **A case of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and autoimmune hemolytic anemia after complete cure of polymyalgia rheumatica**

Megumi Nakadate, Yasuyuki Nasuhara, Kunio Hamada and Masaharu Nishimura  
First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

In 1997, at the age of 68, a man was admitted with polymyalgia rheumatica, which was successfully treated with oral prednisolone. In 1999, a chest X-ray revealed that he had interstitial changes in both lung fields. Because there were no symptoms, he was observed without treatment. However, from around 2003, he began to experience gradual progression of severe dyspnea on exertion. He was admitted to our hospital in 2004, at the age of 75, and we found interstitial lung deterioration. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) was diagnosed because of the increase in the number of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid and CT findings. He was also found to have autoimmune hemolytic anemia (AIHA). Treatment of AIHA with 1mg/kg prednisolone led to improvement of not only the anemia but also the interstitial pneumonia. The coexistence of both idiopathic interstitial pneumonia and autoimmune hemolytic anemia is very rare. Moreover, this is the first report of polymyalgia rheumatica occurring prior to these two diseases.