

## ●症 例

sIL-2R が病状の評価に有用であった RS<sub>3</sub>PE 症候群に合併した間質性肺炎の 1 例

奥田みゆき 柏尾 誠 相谷 雅一  
中西 大亮 田中 順哉 木村謙太郎

要旨：症例は 70 歳 男性。整形外科にて RS<sub>3</sub>PE (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) 症候群と診断され、少量ステロイド治療中であった。経過中に突然の発熱・低酸素血症と胸部 X 線写真で全肺野にスリガラス影を認めたために内科紹介となった。RS<sub>3</sub>PE 症候群に合併した間質性肺炎と診断し、ステロイドパルス療法に加えて免疫抑制剤の投与を開始し、臨床症状・胸部 X 線写真などの画像所見は著明に改善した。また、本症例では病状の評価に soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) が有用であった。RS<sub>3</sub>PE 症候群に非侵襲的陽圧換気療法を要するような重篤な急性呼吸不全を伴う肺病変の合併例は報告がないため、稀な症例と考えられ文献的考察を加えて報告する。

キーワード：可溶性インターロイキン 2 受容体 (sIL-2R), RS<sub>3</sub>PE 症候群, 間質性肺炎, 非特異的間質性肺炎  
Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R),  
Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome,  
Interstitial pneumonia, Nonspecific interstitial pneumonia ; NSIP

## 緒 言

RS<sub>3</sub>PE (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) 症候群とは 1985 年に McCarty が初めて報告した<sup>1)</sup>高齢者に急性発症する、緩解傾向があり圧痕を形成する浮腫を伴う血清反応陰性対称性滑膜炎を呈する疾患である。本疾患はステロイドが著効して、一般に予後は良好とされている。現在までに加藤らが Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) の合併例を 1 例報告している<sup>2)</sup>が、非侵襲的陽圧換気療法を要するような重篤な急性呼吸不全を伴う肺病変の合併例は報告がない。また、本症例では病状の評価に soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) が有用であった。

今回我々は少量ステロイド内服治療中に滑膜病変の改善を認めていたが、重症間質性肺炎を合併した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：70 歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

既往歴：胃潰瘍（64 歳），拡張型心筋症，洞機能不全

症候群，心不全（65 歳），化膿性脊椎炎（69 歳）。

家族歴：特記事項なし。

飲酒歴：日本酒 3～5 合/日。

喫煙歴：なし。

薬剤アレルギー歴：なし。

職業：建築事務業。

現病歴：2007 年 12 月 1 日頃より 38℃ 台の発熱と左手関節・手背と左足関節・足背に圧痕を伴う浮腫，腫脹が出現したため 12 月 3 日当院整形外科外来受診された。CRP 7.95mg/dl と高値であったが，そのほかの生化学所見に異常を認めなかった。関節リウマチなどの鑑別のためリウマチ因子，抗核抗体，抗 CCP 抗体などを測定したがすべて陰性であった。足関節 MRI では滑膜炎の所見を認めた。高齢者で急性発症の手背および足背に圧痕を伴う浮腫を伴う関節炎で，各種抗体陰性のため RS<sub>3</sub>PE 症候群と診断され少量のステロイド治療が開始された（プレドニゾン 10mg/日）。関節症状と浮腫は著明に改善していたが，2008 年 2 月 2 日頃より発熱，呼吸困難が出現し増悪するため 2 月 7 日当院内科外来受診し，胸部 X 線写真（Fig. 1a）にて両側全肺野胸膜直下優位に非区域性的浸潤影を認めたため，間質性肺炎を疑われて精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 170cm，体重 69kg，体温 38.2℃，脈拍 72 回/分，不整，呼吸数 40 回で速拍，血圧 147/84 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98%（酸素リザーバーマスク 7L），意識

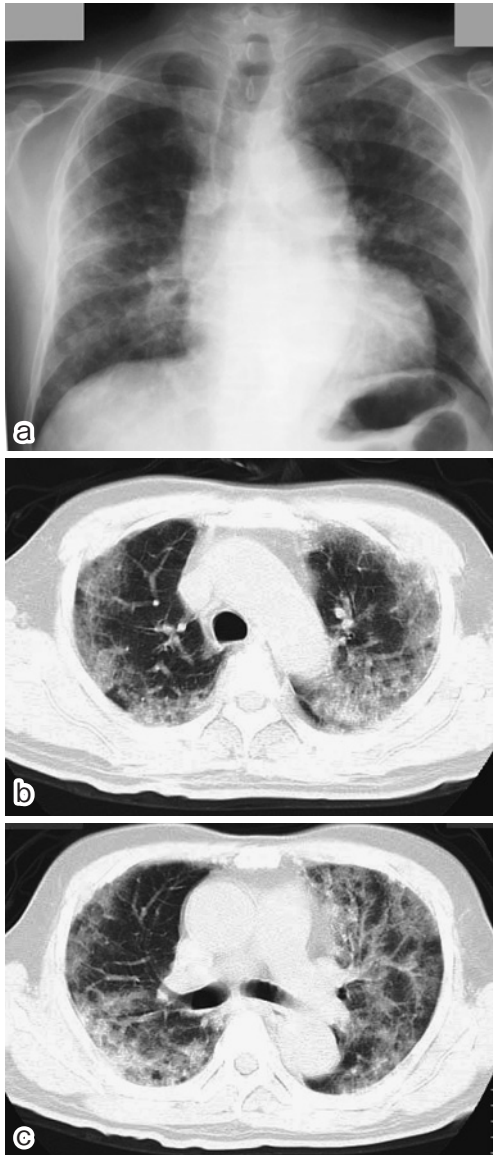


Fig. 1 a: Chest roentgenogram on admission shows consolidations and reticular shadows in bilateral lung fields. b, c: Chest CT on admission shows consolidation involving subpleural or peribronchial areas, and ground-glass opacities in the bilateral lung fields.

は清明。眼瞼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。胸部聴診上全肺野に断続性ラ音を聴取。心音に異常なし。腹部は平坦で圧痛はなく、肝・脾・腎は触知せず。頸部リンパ節を触知せず。四肢、神経学的所見に異常を認めず。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常範囲であったが、CRP の高度上昇を認めた。また軽度の肝機能異常も伴っていた。

入院時 CT 所見 (Fig. 1b, c)：両側全肺野外側優位に汎小葉性びまん性スリガラス陰影と、気管支透亮像を伴

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Virus antibody	
WBC	$70 \times 10^2 / \text{mm}^3$	HCV	(-)
RBC	$369 \times 10^4 / \text{mm}^3$	HBV	(-)
Hb	11.8 g/dl	Influenza Ag AB	(-)
HCT	34.7%	HIV	(-)
PLT	$29.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Serology	
Blood chemistry		CRP	18.96 mg/dl
T.P.	6.2 g/dl	CEA	1.5 ng/dl
Albumin	3.5 g/dl	RF	(-)
GOT	63 IU/l	RA	(-)
GPT	49 IU/l	anti-CCPAb	(-)
$\gamma$ -GTP	89 IU/l	RAPA	(-)
LDH	426 IU/l	anti-Jo-1Ab	(-)
ALP	386 IU/l	ANA	(-)
BUN	19 mg/dl	sIL-2R	3,270 U/ml
Cre	1.3 mg/dl	KI-6	607 U/ml
UA	5.0 mg/dl	Mycoplasma-IgM	(-)
Na	133 mEq/l	(1-3)- $\beta$ -D-glucan	(-)
K	4.5 mEq/l	C7 HRP	(-)
Cl	99 mEq/l	<i>C.pittaci</i> Ab	< 4 $\times$
Ca	8.4 mg/dl	<i>C.pneumoniae</i> Ab	
IgG	1,154 mg/dl	IgG	0.989
IgA	162 mg/dl	IgA	0.358
IgM	88 mg/dl	Urinary Ag	
		Legionella	(-)
		ABG	(O <sub>2</sub> 7L)
		pH	7.49
		PaO <sub>2</sub>	85.4 mmHg
		PaCO <sub>2</sub>	27.2 mmHg
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20.5 mmol/L

う consolidation を認めた。

心エコー検査：本症例では基礎疾患として拡張型心筋症を伴っているため、心不全増悪による肺水腫を鑑別するため心エコー検査を施行した。左室駆出率 33.4%、左室拡張末期径 55mm と心機能の低下を認めたが本症例の安定期と差異は認められなかった。

喀痰検査：一般細菌、抗酸菌、悪性細胞認めず。

入院時経過：胸部レントゲン・CT 所見ならびに理学的所見より鑑別疾患として急性間質性肺炎、肺水腫、ニューモシスチス肺炎などの真菌感染症、サイトメガロウイルス感染、レジオネラやクラミドフィラ、マイコプラズマ肺炎などの異型肺炎、急性好酸球性肺炎、非特異的間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia; NSIP) の急性増悪などが考えられた。呼吸状態が重篤なため、気管支鏡検査は施行できずに第 1 病日よりステロイドパルス療法 (1,000mg/日 $\times$ 3日) と上記感染症の可能性を考えて CAM 400mg/日、CPFX 600mg/日、ST 合剤 1,600mg/日を同時投与した。第 2 病日も発熱・呼吸状態・胸部レントゲン所見ともに改善せず、38 $^{\circ}$ C 以上の発熱、呼吸数 20 回/分以上、非侵襲的陽圧換気管

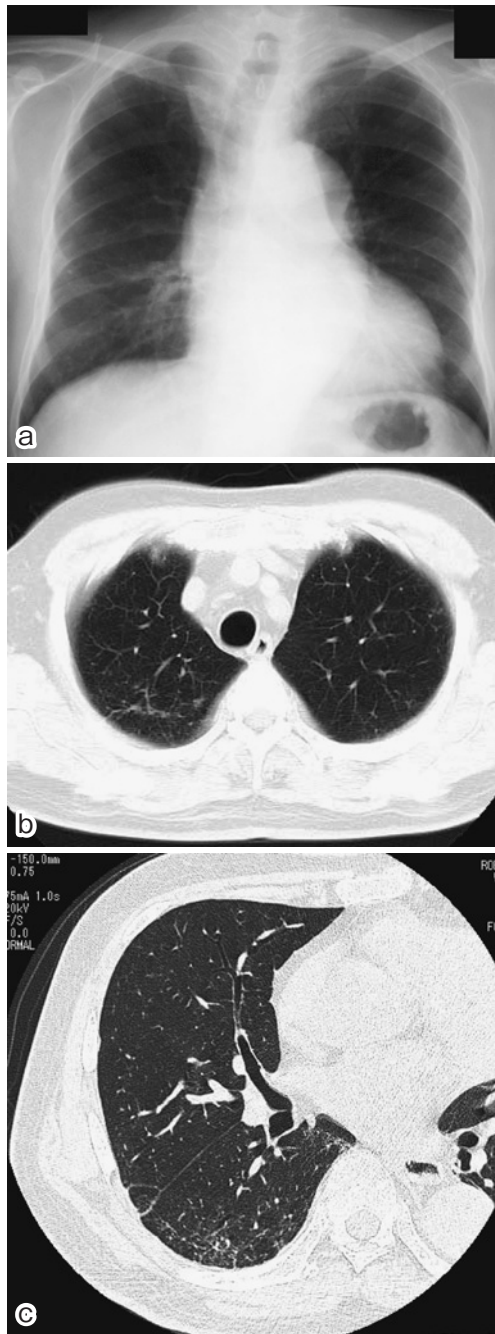


Fig. 2 a: Chest roentgenogram after 3 month shows a slightly reticular shadow in the right lower lung field. b, c: Chest CT and HRCT after 3 month shows a slightly reticular shadow in the right lower lung field.

理下 (IPAP : 8cmH<sub>2</sub>O, EPAP : 4cmH<sub>2</sub>O, ST モード) で PaO<sub>2</sub>/F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> = 247mmHg (300 以下) と急性肺障害の診断基準を満たしたためシベレスタットナトリウムの併用を開始した。徐々に呼吸状態・レントゲン所見は改善しつつありプレドニゾロン 60mg/日に減量したが、採血結果で sIL-2R が 3,270U/ml (124~466) と異常高値

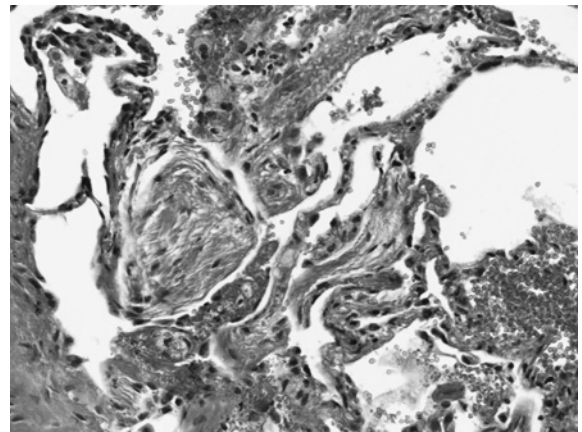


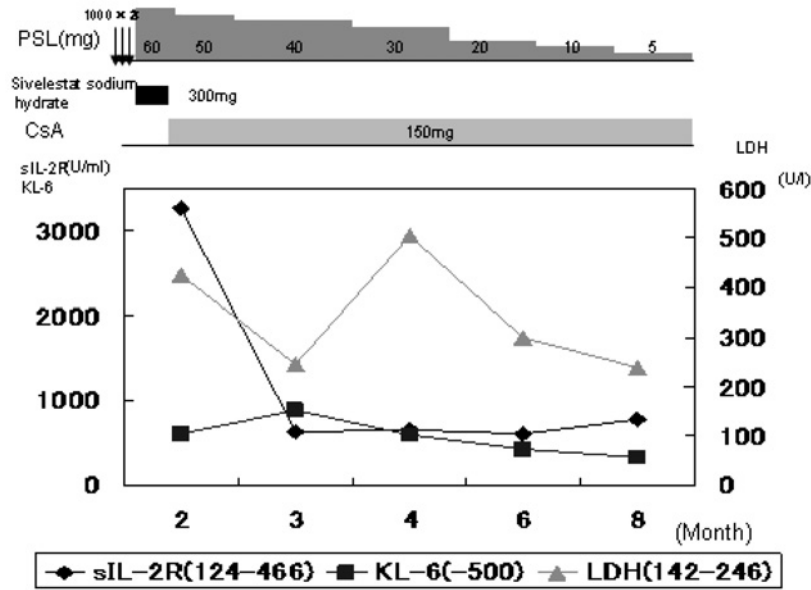
Fig. 3 Histological findings of the lung specimen obtained by transbronchial lung biopsy shows polypoid granulation involving alveoli with foamy macrophages. (HE, ×40)

を示したため T 細胞の活性化を抑える目的でシクロスポリン A (CsA) 150mg/日の追加投与を行った。第 15 病日よりプレドニゾロン 50mg/日へ減量後も病状の再燃なく呼吸状態も安定したため、第 20 病日スリガラス陰影の残存した左 B<sup>3</sup>a より経気管支肺生検を施行した。組織学的には背景の肺構造はよく保たれ、気腔内に polypoid granulation と腫大した macrophages を認め、器質化肺炎との診断であり免疫抑制剤治療後のこの時点では特発性肺線維症や好酸球性肺炎は否定的であった (Fig. 3)。その後も病状再燃することなく、順調にステロイドの漸減可能となり 3 カ月後には右下肺野に軽度の網状影を認めるのみとなった (Fig. 2)。発症より 8 カ月後の現在プレドニゾロン 2.5mg/日内服のみで経過良好となっている。

## 考 察

RS<sub>3</sub>PE 症候群とは 1985 年に McCarty らが初めて報告した<sup>1)</sup>比較的新しい seronegativeRA の疾患概念のひとつである。彼らは①高齢者 (平均 69 歳) 男性②急性発症、③比較的重篤な対称性滑膜炎、④手背および足背の圧痕性浮腫、⑤リウマトイド因子陰性、⑥ NSAIDs および抗リウマチ薬に反応良好、⑦短期間に寛解、⑧少量のステロイド剤 (10mg/日) が有効、⑨再発を繰り返さないことなどを特徴とする一つの疾患群としてまとめられている。本疾患は関節リウマチ類縁疾患に位置づけられており、鑑別すべき疾患としてはリウマチ性多発筋痛症が重要で鑑別が困難な場合がある。発症機序については、HLA 遺伝子との関連性やサイトカインの関与が推察されているが、未だ解明されていない。本疾患は悪性腫瘍に随伴する腫瘍随伴症候群の側面を有することが

Table 2 Clinical course



指摘されているが<sup>23)</sup>, RS<sub>3</sub>PE 症候群そのものの予後は良好とされている。肺病変としても悪性腫瘍の合併は多数報告されているが重篤な間質性肺炎の合併例の報告は少なく、現在までに加藤らが Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP) の合併例を 1 例報告している<sup>4)</sup>のみであるため、他疾患との鑑別が重要と考えられた。本症例では呼吸器症状を認めてから胸部 CT で非区域性の両側全肺野に汎小葉性スリガラス陰影を呈するまでにわずか 3, 4 日と急速な臨床経過であった。以上のことより鑑別疾患として急性間質性肺炎, 肺水腫, ステロイド製剤投与中の immunocompromised host の状態であったことを考慮してニューモシスチス肺炎などの真菌感染症, サイトメガロウイルス感染, レジオネラやクラミジア, マイコプラズマ肺炎などの異型肺炎, 急性好酸球性肺炎, 非特異的間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia; NSIP) の急性増悪などが考えられた。肺水腫は, 心エコーにて心機能が本症例の安定期と変化のないことが確認出来たため否定的と考えられた。上記感染症を鑑別するために各種血清学的または尿中抗原・抗体を測定したが有意な所見は認められず, また喀痰細菌検査でも一般細菌は検出されず感染症は否定的と考えられた。CT 所見で一部気管支周囲束に沿って病変を認め, 牽引性気管支拡張も伴っていたため肺病変先行型の膠原病肺である可能性が否定出来なかった。中でも急速進行性の間質性肺炎を呈する amyopathic dermatomyositis (amyopathic DM) との鑑別が必要となったが, 特徴的な皮疹・筋炎所見を認めず, 抗 Jo-1 抗体も陰性であり amyopathic DM 合併間質性肺炎は否定的と考え

られた。

経過中の sIL-2R, KL-6, LDH を経時的に測定した。(Table 2) sIL-2 は入院時に 3,270U/ml (124~466) と著明高値を示し, 治療開始後急速に低下した。KL-6, LDH は経過中軽度上昇から正常範囲内を推移しており, 病状との関連は認めなかった。また, 3 種類のマーカーそれぞれにも相関は認められなかった。血清 LDH や KL-6 は従来より間質性肺炎のマーカーとされている<sup>5)</sup>が, 本症例ではそれらよりも sIL-2R が病状の評価に非常に有用であった。sIL-2R は主として活性化 T 細胞上に表現されており, T リンパ球の活性化を伴う様々な疾患で高値を示し, 疾患の活動性を反映するという報告がみられている<sup>6)</sup>。腫瘍性疾患以外に各種膠原病<sup>7)</sup>や呼吸器疾患では結核<sup>8)</sup>, サルコイドーシス<sup>9)</sup>, 農夫肺<sup>10)</sup>, びまん性肺疾患の一部でも上昇する<sup>11)</sup>と報告されている。

多発性筋炎/皮膚筋炎に合併する間質性肺炎症例では治療前の sIL-2R が高値であった群ではサイクロスポリン A (CsA) が有効であったと報告されている<sup>12)</sup>。CsA は NF-AT (nuclear factor of activated T cells) の核内への移行, IL-2 遺伝子の転写の阻害を介して T 細胞の増殖, 活性化を抑制する。本症例でも発症時の sIL-2R が著明に高値であったため CsA をステロイド剤と併用した。経過中の胸部 CT 所見では牽引性気管支拡張を伴う時期もあり, 肺に線維化が残ることが懸念されたが本症例ではほとんど線維化を残すことなく経過中である。これも治療初期から CsA を併用することによって, T 細胞の抑制をしたことが奏功した可能性が示唆された。また, 本症例では LDH, KL-6 は病状と関係なく変動し

ていたが, sIL-2R はその後も低値を持続し病状の評価に有用であったと考えられた.

RS<sub>3</sub>PE 症候群には現時点では有用な血清学的に有用なマーカーが存在しない. 今回の sIL-2R の変動は RS<sub>3</sub>PE 症候群の病態評価の有用なマーカーとなる可能性を考え, 今後検討していく予定である.

謝辞: 本症例の診断・治療に貴重なご意見を頂きました当院整形外科山本隆文先生・有田勲生先生, 並びに病理診断に関しご教示頂いた大阪府医師会保健医療センターの菊井正紀先生にこの場を借りて厚くお礼申し上げます.

## 文 献

- 1) McCarty DJ, O'Duffy JD, Person L, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema RS<sub>3</sub>PE syndrome. *JAMA* 1985; 254: 2767.
- 2) Sibilia J, Friess S, Schaeferbeke T, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS<sub>3</sub>PE): A form of paraneoplastic polyarthritides? *J Rheumatol* 1999; 26: 115—120.
- 3) Cantini F, Salvarani C, Olivieri I. Paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 741—744.
- 4) Kato T, Ubara Y, Sawa N, et al. An Abrupt Onset of Polyarthritides with Prominent Distal Tenosynovitis Concomitant with Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP): Consideration of the Relationship with RS<sub>3</sub>PE Syndrome. *Internal Medicine* 2004; 43: 143—147.
- 5) Matusiewicz SP, Willison IJ, Sime PJ, et al. Plasma lactate dehydrogenase: a marker of disease activity in cryptogenic fibrosing alveolitis and extrinsic allergic alveolitis? *Eur Respir J* 1993; 6: 1282—1286.
- 6) Hinuma ML, Purtilo Y. Serum interleukin-2 receptor as a marker for active T cell malignancies. *Fred Proc* 1986; 45: 454.
- 7) Manousakis MN, Paradopoulos GK, Dorosos AA, et al. Soluble interleukin-2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 50: 321—332.
- 8) 多田淳彦, 河原 伸, 堀田尚克, 他. 肺抗酸菌疾患における血清可溶性インターロイキン 2 受容体. *1999; 74: 499—505.*
- 9) Rubin LA, Nelson DL. The Soluble Interleukin-2 Receptor: Biology, Function, and Clinical Application. *Ann Intern Med* 1990; 113: 619—627.
- 10) 二宮由香里, 小原秋穂, 菅原和恵, 他. 農夫肺の血清及び気管支肺胞洗浄中の Interleukin2, soluble Interleukin-2 receptor の検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 1991; 29: 1399—1406.
- 11) 本間 栄, 中田紘一郎. びまん性間質性肺炎における血清 soluble Interleukin-2 receptor 値測定の意義. *呼吸* 2001; 20: 308—313.
- 12) 天野宏一, 高野泰秀, 竹内 勤, 他. 多発性筋炎/皮膚筋炎の間質性肺炎に対するシクロスポリン A 療法. *炎症* 1997; 17: 143—148.

## Abstract

### A case of interstitial pneumonia complicating RS<sub>3</sub>PE syndrome in which soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) proved useful for assessing symptoms

Miyuki Okuda, Makoto Kashio, Masakazu Aitani, Daisuke Nakanishi,  
Nobuya Tanaka and Kentaro Kimura  
Osaka Hospital, Anti-Tuberculosis Association, Osaka Branch

The patient was a 70-year-old man who had been given a diagnosis of remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS<sub>3</sub>PE) syndrome and had been placed on low-dose steroid therapy in the Department of Orthopedics. During treatment, sudden fever, hypoxemia and chest radiography-confirmed interstitial shadows throughout the lung fields were noted, and the patient was referred to the Department of Internal Medicine. RS<sub>3</sub>PE complicated by interstitial pneumonia was diagnosed, and steroid pulse therapy and immunosuppressant therapy were initiated. In the present case, soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) proved useful for assessing symptoms. To the best of our knowledge, RS<sub>3</sub>PE syndrome complicated by pulmonary lesions and accompanied by severe acute respiratory failure requiring noninvasive positive-pressure ventilation has not previously been reported, and this rare case is discussed with reference to the literature.