

●症 例

自己免疫性溶血性貧血を合併した間質性肺炎の1例

玉置健一郎¹⁾ 鍋谷大二郎²⁾ 辻 泰佑³⁾ 青山 眞弓¹⁾ 久保 嘉朗¹⁾

要旨：71歳男性。2007年11月に褐色尿が出現し、12月頃より労作時呼吸困難、乾性咳嗽を自覚し掻痒を伴う皮疹が体幹と両上下肢に出現した。2008年1月に胸部レントゲンから間質性肺炎（以下IP）を疑われて近医より当院へ紹介となり、胸部CT、気管支鏡検査等より間質性肺炎と診断した。また採血上、ヘモグロビンの低下（6.4g/dL）を認め、直接及び間接クームス試験陽性などにより自己免疫性溶血性貧血（以下AIHA）と診断した。ステロイド加療により肺病変、貧血ともに改善が見られた。両疾患の合併例は調べた限り15例と稀であり、AIHA先行型は予後良好であるのに対しIP先行型は不良である傾向を認めた。本症例は発症時に末梢血においてIgG、IgA及び免疫複合体の上昇を認め、IPとAIHAとの同時発症の病態にIgG、IgA及び免疫複合体が何らかの関与をしていると思われた。

キーワード：間質性肺炎、自己免疫性溶血性貧血、苔癬様皮疹、ステロイド、免疫複合体

Interstitial pneumonia, Autoimmune hemolytic anemia, Lichenoid eruption, Steroid, Immunocomplex

緒 言

間質性肺炎（Interstitial pneumonia, 以下IP）は様々な原因で発症するが、自己免疫疾患との合併もよく知られている。また、特発性間質性肺炎においても様々な自己抗体が認められることが言われている。一方、自己免疫性溶血性貧血（Autoimmune hemolytic anemia, 以下AIHA）は赤血球に対する自己抗体によるものであり、自己免疫疾患との合併も多い。免疫学的異常を共通の発症要因とすることが予想されるが、両疾患の合併例の報告は少ない。我々は皮疹の出現、IPとAIHAの合併を認め、ステロイド加療によりこれらすべての改善を認めた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：71歳、男性。

主訴：乾性咳嗽、労作時呼吸困難。

既往歴：30歳代に虫垂炎手術、アレルギー歴無し。

家族歴：特記事項無し。

職歴：電柱などの配線業。

生活歴：喫煙60本/日を50年間。5年前より禁煙。

アルコールはビール350ml/日を50年間。ペットの飼育

歴無し。羽毛布団の使用歴無し。粉塵、アスベストの吸入歴無し。

現病歴：65歳時まで、勤務先の健康診断を受けていたが特に異常を指摘されていなかった。2007年6月頃より眼球結膜充血が出現し、近医の眼科を受診したが診断がつかず通院しなくなっていた。11月頃に尿が褐色であるのに気づき、近医の泌尿器科を受診したが異常ないと言われた。12月頃より乾性咳嗽や階段を上ると息切れを覚えるようになり、食欲の低下もみられた。また、掻痒を伴う皮疹が体幹と両上下肢に出現した。2008年1月に乾性咳嗽、労作時呼吸困難が改善しないため近医受診し、胸部レントゲン上、間質性肺炎疑いのため当科紹介され入院となった。

入院時現症：身長158.0cm、体重66.45kg、体温36.5℃、血圧104/70mmHg、脈拍90/分、整、呼吸回数12回/分、SpO₂:95%（room air）。眼：両側眼球結膜充血、両側眼球結膜蒼白、心音：整、肺音：両側下肺野に吸気時fine crackleを聴取する、腹部：平坦、軟、肝脾腫を認めず、四肢：浮腫を認めず、皮膚：黄疸を認める。ばち指なし。神経学的異常所見なし。両上腕、両大腿、体幹に掻痒を伴う苔癬様発疹を認める（Fig. 1a）。

検査所見（Table 1）：Hb6.4g/dLの球形性正色素性貧血を認めたが、葉酸、ビタミンB12の有意な低下を認めず、網状赤血球の上昇、LDHと間接ビリルビン優位のビリルビン上昇、ハプトグロビンの低下、直接及び間接クームス陽性を認めた。以上の所見より厚労省の溶血性貧血の診断基準からAIHAと考えた。また、CRPの

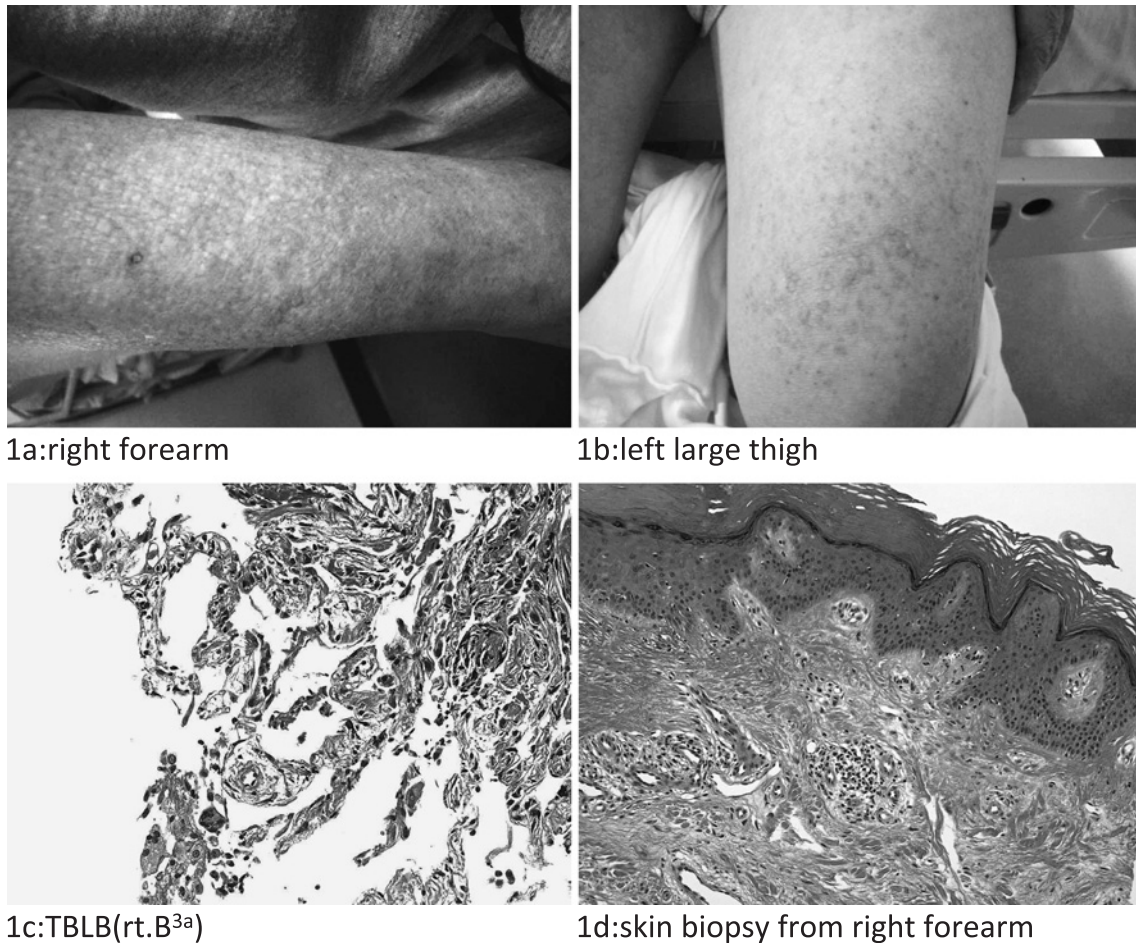
〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島2丁目1-7

¹⁾関西電力病院呼吸器内科

²⁾淀川キリスト教病院呼吸器内科

³⁾近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科

（受付日平成21年8月3日）



1a:right forearm

1b:left large thigh

1c:TBLB(rt.B^{3a})

1d:skin biopsy from right forearm

Fig. 1 Cutaneous findings and pathological findings of a transbronchial lung biopsy (TBLB) and lichenified eczema of the right forearm. The patient had lichenified eczema on his extremities and body trunk (1a: right forearm, 1b: left thigh). There was infiltration of the inflammatory lymphocytes, edema and abrasion in the type 2 alveolar epithelium on TBLB (1c, hematoxylin-eosin, $\times 100$). An increased amount of collagen fiber and infiltration of lymphocytes was observed around the blood vessels in a skin biopsy of the right forearm (1d, hematoxylin-eosin stain, $\times 100$).

上昇, KL-6の上昇も認めた. 免疫複合体とIgGの上昇を認めたが, 抗核抗体は40倍未満で特異抗体も有意な上昇を認めなかった. 動脈血液ガスでは肺泡気動脈血酸素分圧較差(AaDo₂)が28.7mmHgと開大を認め, 呼吸機能検査では肺活量(VC)1.9Lの拘束性呼吸機能障害と一酸化炭素肺拡散能力(%DLCO)が49.2%と拡散機能障害を認めた.

画像所見(Fig. 2, 3):入院時の胸部レントゲンでは, 両肺野の縮小を認め, costophrenic angleは鈍であり, 両側胸膜側優位に網状影を認めた. 胸部CTでは, 両肺最外層の肺泡領域に, びまん性のconsolidationを認めた. 画像的には瀰漫性の胸膜肥厚と鑑別する必要があるが肺野にも浸潤影を認める部分があり, 病変は広義間質に広がるものと考えられた. 肺の容積縮小を認め, 胸水は認めなかった. 採血上, KL-6が高値であったことなどから間質性肺炎の存在を考え, 気管支鏡下肺胞洗浄

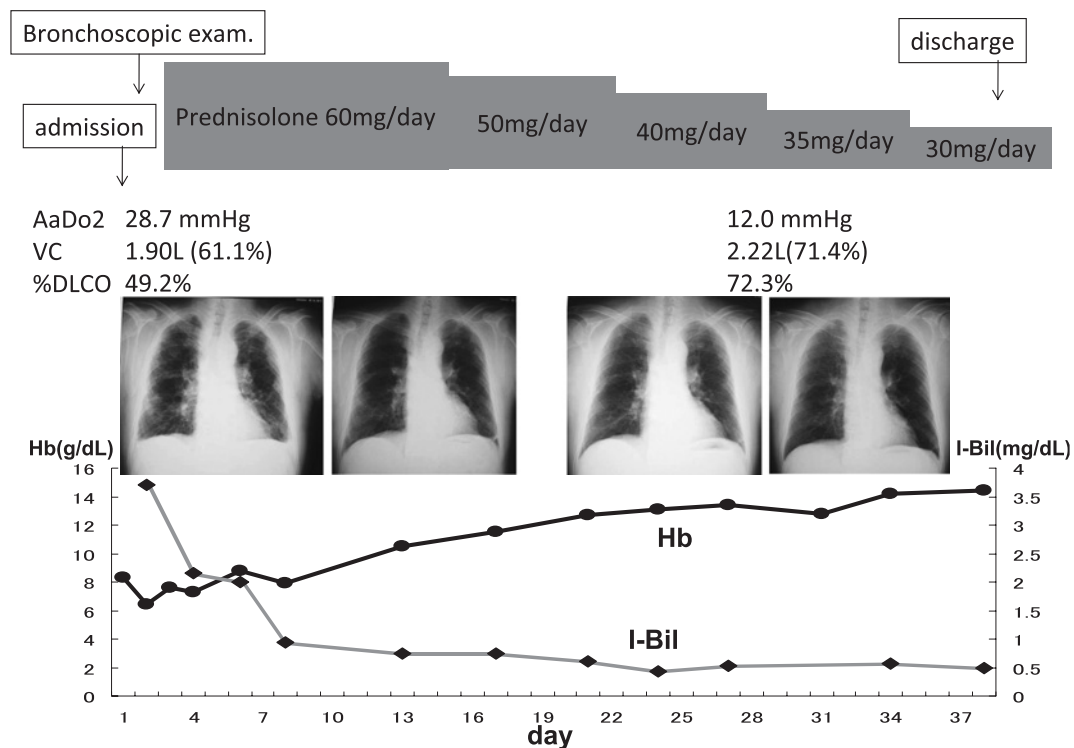
(bronchoalveolar lavage, 以下BAL), 及び気管支鏡下肺生検(transbronchial lung biopsy, 以下TBLB)を施行した. 気管支肺胞洗浄液の所見は好酸球の有意な上昇を認めず, リンパ球優位であった.

病理所見(Fig. 1):TBLBの組織では, II型肺胞上皮の肥大化, 剥離, 浮腫を認めた. また肺胞以外に小血管周囲に及ぶリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤を認め, 高度な間質の炎症を認め間質性肺炎と考えられた(Fig. 1c). 皮疹の組織では, 真皮の表層に近い血管周囲にリンパ球, 形質細胞, 少数の好酸球の浸潤を認めた(Fig. 1d).

入院後経過(Fig. 2):AIHAによるHb低下と, 2, 3カ月の間に間質性肺炎の悪化が進んでいると考えられたことより, プレドニゾロン60mg/day(1mg/kg/day)により加療を開始した. 入院時に認めたHbの低下, I-Bilの上昇は速やかに改善を認め, 胸部レントゲン及び

Table 1 Laboratory data on admission and bronchoalveolar lavage fluid

Hematology		Serology		Immunology		Blood Gas Analysis (room air)	
WBC	10,800/ μ L	CRP	7.17 mg/dL	IgG	2,760 mg/dL	pH	7.452
Neutro	84.0%	Fe	96 μ g/dL	IgA	626 mg/dL	PaO ₂	75.9 mmHg
Eosino	0.0%	TIBC	135 μ g/dL	IgM	162 mg/dL	PaCO ₂	36.3 mmHg
Baso	1.0%	UIBC	231 μ g/dL	C3	88 μ g/dL	HCO ₃	25.8 mmol/L
Mono	6.0%	vitamin B12	113 pg/dL	C4	22 μ g/dL	AaDo ₂	28.7 mmHg
Lymph	9.0%	folic acid	2.7 mg/dL	CH50	31.9 U/mL	<u>Pulmonary Function Test</u>	
RBC	154 $\times 10^4$ / μ L	haptoglobin	<10 mg/dL	Immune complex	13.0 mg/dL	VC	1.90 L
Hb	6.4 g/dL	Direct Coombs test	Positive	RF	<2.0 IU/mL	%VC	61.1%
MCV	9.0%	Indirect Coombs test	Positive	Anti-CCP	<0.6 U/mL	FEV _{1.0}	1.47 L/sec
MCHC	34.2%	KL-6	536 U/mL	ANA	<40	FEV1.0%	79.35%
Ht	18.7%	SP-D	39.4 μ g/dL	PR3-ANCA	<10 EU/mL	%DLCO	49.2%
Reti	187‰	SP-A	24.3 μ g/dL	MPO-ANCA	<10 EU/mL	<u>Bronchoalveolar lavage fluid (rt. B^{3a})</u>	
Plt	34.3 $\times 10^9$ / μ L	fT4	1.70 ng/dL	Anti-Jo-1	<7.0 U/mL	Recovery	79/150 mL
<u>Biochemistry</u>		TSH	1.40 μ U/mL	Anti-SSA	<10.0 U/mL	Total cell counts	2.37 $\times 10^6$ mL
TP	7.1 g/dL	CEA	1.48 ng/mL	Anti-SSB	<15.0 U/mL	Neutro	9.0%
Alb	2.8 g/dL	CA19-9	2.0 U/mL	Anti-SCL-70	<1.0 U/mL	Eosino	6.0%
GOT	26 IU/L	<u>Urinalysis</u>		Anti-centromere	<1.0 U/mL	Baso	0.0%
GPT	9 IU/L	pH	5.5	Anti-dsDNA	<2.0 IU/mL	Mono	3.0%
LDH	313 IU/L	protein	(-)	Anti-Sm	<1.0 U/mL	Lymph	66.0%
γ GTP	48 IU/L	sugar	(-)	Anti-M2	<5.0 index	M ϕ	16.0%
ALP	263 IU/L	ketone	(\pm)	ACE	6.9 IU/mL	CD4/CD8	1.92
T-Bil	5.19 mg/dL	urobilinogen	(\pm)	Lysozyme	7.2 μ g/dL	<u>others</u>	
D-Bil	3.7 mg/dL	bilirubin	(+)	β -D-glucan	<4.72 pg/mL		
BUN	14.3 mg/dL	WBC	0-1/HPF				
Cre	0.61 mg/dL	RBC	0-1/HPF				

**Fig. 2** Clinical course of the patient with IP and AIHA

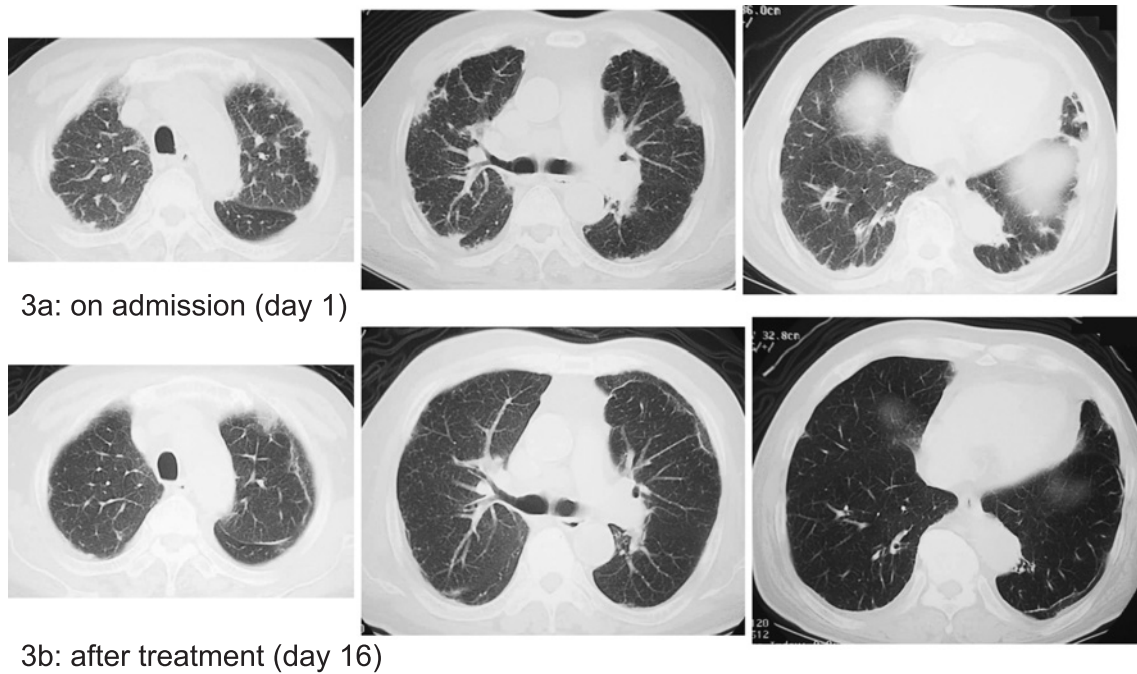


Fig. 3 High resolution chest CT on admission, and after treatment. Volume loss in the lung and increased density in the sub-pleural space were observed on admission (3a), while decreased volume and regression of the lesion were observed after treatment (3b).

CT上の陰影は軽減し肺容積の改善を認めた。CT上、末梢のconsolidationは吸収され、subpleural curvilinear shadow様の帯状の所見となっている。またAaDo₂、VC、DLCOも改善を認めた。皮疹についても速やかに改善を認めた。

考 察

IPの原因には薬剤性、自己免疫疾患、アレルギーなど様々なものが存在し、AIHAにも薬剤性、悪性疾患、自己免疫疾患などの様々な原因を認めることが多い。しかし、IPとAIHAの合併は稀であり、我々が調べた限り現在まで15症例の報告があるのみである^{1)~13)}。15症例とも組織学的診断に言及しており、fibrosing alveolitis 6例^{1)~3)6)}、bronchiolitis obliterans organizing pneumonia 1例⁹⁾、fibrotic nonspecific interstitial pneumonia 1例¹⁰⁾、usual interstitial pneumonia (以下UIP) 1例¹²⁾、間質性肺炎とのみ記載されているもの6例^{4)5)7)~9)11)}であるが、開胸肺生検を施行し正確な病理診断がなされているのはUIPの1症例¹²⁾のみである。本症例の胸部CTでは肺野最外層の肺泡領域にびまん性のconsolidationを認め、治療後にはconsolidationは消失し胸膜と平行な帯状の索状影を認めた。特発性間質性肺炎の分類に示されるいずれの形にも合致しない非常に特殊な形の間質性肺炎と考えられた。病理所見では高度な間質の炎症所見を認め間質性肺炎と考えられたが、TBLBであり正確な病理診

断は不可能であった。

治療に関して、AIHAはステロイド反応性が良いがIPに関しては奏効例が少なく、AIHAとIPの発症でIP先行型は予後が悪いと考察されている⁸⁾。今までの15例及び、今回の我々の症例をまとめた (Table 2)。AIHAとIP同時発症例が11例、AIHA先行型が1例、IP先行型が4例であった。男性は11例、女性は5例と男性に多かった。経過観察されたIP先行型の1例を除き、全例ステロイド投与が治療の中心であった。AIHAに関しては15例中14例の改善を認め、ステロイド反応性は良好であるが、IPに関しては15例中8例のみが改善を認め、ステロイド反応性は良好ではない。特にIP先行型は治療された3例全例がステロイド抵抗性であり予後不良であった。ステロイド抵抗性であることより、IP先行型は同時発症型とは発症機序が異なる可能性が推察される。本症例は、同時発症型と考えられ、他の症例と同様にステロイド反応性は良好であった。IPとAIHAの合併に関しては、Scaddingがその病因について仮説を立てている²⁾。異常な自己抗体、通常はIgGが免疫複合体を形成して赤血球に結合するが、この赤血球を血中および肺胞壁中のマクロファージが貪食する結果、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ものである。また、IPに免疫複合体が関与するという報告はDreislinらがIIP患者の血中免疫複合体が増加していると報告¹⁴⁾して以来、肺組織内の

Table 2 Posterior cases autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with interstitial pneumonia (IP); review of the literature

Author	Year	Age	Sex	Onset	Diagnosis of IP	Treatment	Effect	Outcome
Mackey, et al.	1965	72	Female	AIHA & IP	FA	Prednisolone 60 mg/day	AIHA	Death
Mackey, et al.	1965	49	Female	AIHA & IP	FA	Prednisolone 45 mg/day	AIHA	Alive
Scadding	1977	62	Male	AIHA & IP	FA	Prednisone 60 mg/day	AIHA & IP	Alive
Scadding	1977	76	Male	AIHA & IP	FA	unknown	unknown	Alive
Thomson	1981	72	Male	IP	FA	Steroid	AIHA	Death
Kanamori, et al.	1985	55	Male	AIHA	IP	Methylprednisone 1.0 g, prednisolone 60 mg/day and cyclophosphamide 100 mg/day	AIHA	Death
Yoshimine, et al.	1985	71	Male	AIHA & IP	IP	Prednisolone 40 mg/day	AIHA & IP	Alive
Otsuka, et al.	1985	69	Male	AIHA & IP	IP	Prednisolone 60 mg/day	AIHA & IP	Alive
Williams, et al.	1985	52	Male	AIHA & IP	FA	Prednisolone 40 mg/day	AIHA & IP	Alive
Senjyu, et al.	1990	58	Female	IP	UIP	None	No change	Alive
Lortholary, et al.	1990	66	Male	AIHA & IP	IP	Prednisolone 1 mg/kg/day	AIHA & IP	Alive
Inoue, et al.	1994	70	Male	IP	IP	Hydrocortisone 600 mg/day, methylprednisolone 1.0 g/day and prednisolone 30 mg/day	No effect	Death
Fujimori, et al.	2000	65	Female	AIHA & IP	BOOP s/o	Prednisolone 1 mg/kg/day (50 mg/day)	AIHA & IP	Alive
Iwami, et al.	2003	67	Female	IP	IP	Steroid pulse, cyclophosphamide pluse and cyclosporine 200 mg/day	AIHA	Death
Nakadate, et al.	2006	72	Male	AIHA & IP	fNSIP	Prednisolone 1 mg/kg/day	AIHA & IP	Daeth
Our case		71	Male	AIHA & IP	IP	Prednisolone 1 mg/kg/day (60 mg/day)	AHIA & IP	Alive

FA: fibrosing alveolitis, UIP: usual interstitial pneumonia, BOOP s/o: suspect of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, fNSIP: fibrotic nonspecific interstitial pneumonia

免疫複合体の証明¹⁵⁾¹⁶⁾, 肺好中球の免疫複合体の貪食などが報告されている¹⁶⁾. 肺組織の染色で IgG のみが特異的にマクロファージや II 型肺胞上皮に認められれば Scadding の仮説を指示しうると考えられる. また, これまでの報告で皮疹の記載がある症例は皆無であったが, 本症例では皮疹の合併を認め病勢と共に改善がみられ病態と関連があると思われた. 我々は肺組織および皮膚組織において免疫グロブリンおよび免疫複合体の免疫染色を試みたがパラフィン永久標本では染色困難であり評価不可能であった. しかし, 本症例の発症時の末梢血において IgG, IgA および免疫複合体の上昇を認めていたことは IP と AIHA との同時発症の病態に IgG, IgA および免疫複合体が何らかの関与をしていると推察される. AIHA と IP の合併に関しては, 何らかの免疫学的異常が背景にあると思われるが, この病態の解明には更なる症例の蓄積が必要と思われる.

なお, 本論文の要旨は第 71 回日本呼吸器学会近畿地方会 (2008 年 7 月 5 日, 神戸) において発表した.

謝辞: 稿を終えるにあたり, TBLB 及び皮膚生検の病理組織所見に関し貴重なご助言を頂いた天理よろづ相談所病院臨床病理部, 小橋陽一郎先生, また胸部 CT 画像所見に関し貴重なご助言を頂いた天理よろづ相談所病院放射線科, 野間恵之先生に深甚なる謝意を表します.

引用文献

1) Mackay IR, Ritchie B. Diffuse Fibrosing Alveolitis

(Diffuse Interstitial Fibrosis of the Lungs): Two Cases with Autoimmune Features. *Thorax* 1965; 20: 200—205.

2) Scadding JW. Fibrosing alveolitis with autoimmune haemolytic anaemia: two case reports. *Thorax* 1977; 32: 134—139.

3) Thomson BD. Autoantibodies in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Arizona medicine* 1981; 38: 516—518.

4) 金森一紀, 岡藤和博, 藤村政樹, 他. 自己免疫性溶血性貧血に間質性肺炎を合併しサイトメガロウイルス肺炎にて死亡した 1 例. *日胸疾会誌* 1985; 23: 1030—1035.

5) 大塚 実, 藤村政樹, 越野 健, 他. α -Methyldopa 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.

6) Williams AJ, Marsh J, Stableforth DE. Cryptogenic fibrosing alveolitis, chronic active hepatitis and autoimmune haemolytic anaemia in the same patient. *British journal of diseases of the chest* 1985; 79: 200—203.

7) Lortholary O, Valeyre D, Gayraud M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia and idiopathic pulmonary fibrosis associated with HLA-B27 antigen. *European journal of haematology* 1990; 45: 112—113.

8) 井上竜治, 加堂哲治, 高田佳木, 他. 特発性間質性肺炎 (IPF) に溶血性貧血を合併した 1 例. *日胸疾*

- 会誌 1994;32:596—601.
- 9) 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.
- 10) 中舘 恵, 南須原康行, 濱田邦夫, 他. リウマチ性多発筋痛症寛解後非特異の間質性肺炎, 自己免疫性溶血性貧血を合併した1例. 日呼吸会誌 2006;44:864—868.
- 11) 吉峰順子, 白井絹江, 岸本幸彦, 他. 早期胃癌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;67:1358—1362.
- 12) 千住玲子, 小森清和, 織田裕繁, 他. 特発性肺線維症(IPF)に溶血性貧血を合併した1例. 日胸 1990;49:1007—1013.
- 13) 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;92:1079—1081.
- 14) Dreisin RB, Schwarz MI, Theofilopoulos AN, et al. Circulating immune complexes in the idiopathic interstitial pneumonias. The New England journal of medicine 1978;298:353—357.
- 15) Fan K, D'Orsogna DE. Diffuse pulmonary interstitial fibrosis. Evidence of humoral antibody mediated pathogenesis. Chest 1984;85:150—155.
- 16) Jansen HM, Schutte AJ, Elema JD, et al. Local immune complexes and inflammatory response in patients with chronic interstitial pulmonary disorders associated with collagen vascular diseases. Clinical and experimental immunology 1984;56:311—320.

Abstract

A case of interstitial pneumonia with autoimmune hemolytic anemia

Kenichiro Tamaki¹⁾, Daijiro Nabeya²⁾, Taisuke Tsuji³⁾, Mayumi Aoyama¹⁾ and Yoshiro Kubo¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

²⁾Division of Respiratory Medicine, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Division of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

A 71-year-old man noticed that he was producing brown urine in November 2007, and he also experienced dyspnea on exertion, a nonproductive cough and a pruritic eruption on his extremities and trunk in December 2007. He was admitted with suspected interstitial pneumonia (IP). IP was diagnosed based on the findings of blood tests, chest X-rays, computed tomography, bronchoalveolar lavage, and a transbronchial lung biopsy. His hemoglobin (Hb) level was low (6.4g/dL), and autoimmune hemolytic anemia (AIHA) was diagnosed based on the presence of reticulocytosis (187%), a low level of haptoglobin (<10mg/dL), and positive direct and indirect Coombs tests. His symptoms improved after receiving corticosteroid therapy. To the best of our knowledge there are only 15 reported cases of patients demonstrating the occurrence of these 2 diseases together. Most patients who develop AIHA first have a favorable prognosis, while those who develop IP first tend to have a poor prognosis. The current patient had increased levels of serum IgG, IgA and immunocomplexes. These findings suggest that IgG, IgA and immunocomplexes were associated with the comorbid IP and AIHA.