

●症 例

関節リウマチにサルコイドーシスを合併した1例

黒崎 史朗^a 坂東 政司^a 武村 民子^b 間藤 尚子^a
 山沢 英明^a 江石 義信^c 杉山幸比古^a

要旨：症例は46歳，女性。主訴は多発関節痛と労作時呼吸困難で，前医で関節リウマチと間質性肺炎が疑われ，自治医科大学呼吸器内科紹介となった。胸腔鏡下肺生検と皮膚生検にて類上皮細胞肉芽腫を認め，サルコイドーシス（サ症）と診断した。関節痛はサ症の関節病変と考えられたが，4年後に関節のびらんや環軸関節亜脱臼を認め，関節リウマチと診断された。肺組織の病理標本を再検討したところ，肉芽腫とともに濾胞性細気管支炎を認めたことから，当初から関節リウマチに伴う肺病変が発症していたと考えられた。関節病変および間質性肺炎を認めるサ症では，関節リウマチの合併を考慮する必要があるものと思われた。

キーワード：サルコイドーシス，関節病変，関節リウマチ，間質性肺炎

Sarcoidosis, Articular involvement, Rheumatoid arthritis, Interstitial pneumonia

緒 言

サルコイドーシス（サ症）は，非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する原因不明の全身性疾患である。サ症の関節病変は大関節に認められることが多く，急性型のLöfgren症候群と慢性型に分類され¹⁾²⁾，慢性型で関節の変形や破壊を認めた場合には，関節リウマチなどの他疾患との鑑別や合併の可能性について考慮する必要がある³⁾。今回我々は，関節リウマチにサ症を合併した1例を経験したので，臨床像や画像所見，病理像を中心に両疾患の合併について文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：46歳，女性。

主訴：多発関節痛，乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

家族歴：母 関節リウマチ。

生活歴：喫煙 なし，飲酒 なし，職業 食料品店勤務，住居 木造築37年，ペット 犬を10年飼っている，粉塵吸入 なし，鳥との濃厚接触歴 なし。

薬剤服用歴：メトトレキサート（methotrexate），アクタリット（actarit），ジクロフェナクナトリウム（diclofenac sodium）。

現病歴：2000年3月上旬より，右膝関節炎で近医整形外科に通院していた。乾性咳嗽があり，胸部X線写真で両下肺野の網状陰影を認めたため，自治医科大学呼吸器内科を紹介され，間質性肺炎の疑いで経過観察されていた。同年9月頃より両膝関節，両手関節，両肩関節の疼痛が出現し，近医整形外科で関節リウマチとしてジクロフェナクナトリウム，アクタリットを処方されたが，改善なく，2001年1月からメトトレキサートを追加された。同時期より労作時の呼吸困難が出現し，画像所見で網状陰影の悪化を認めたため，精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長162cm，体重58kg，体温36.3℃，血圧98/53mmHg，脈拍71/min，呼吸数26回/min，SpO₂97%，意識清明，ばち指なし，表在リンパ節腫脹を認めず，呼吸音は両側背下部でfine cracklesを聴取し，心音は第3肋間胸骨左縁にLevine II/VIの収縮期雑音を聴取した。眼瞼，頸部周囲に紅斑を認め，両膝伸側に数cm大の扁平隆起性病変を認めた。右近位指節間（PIP）関節，右中手指節間（MCP）関節，両手関節の疼痛を認めたが，発赤や腫脹はなく，変形も認めなかった。

検査所見（Table 1）：軽度の貧血とCRP上昇を認め，LDHは559mU/mlと上昇し，KL-6，SP-D，SP-Aはいずれも上昇を認めた。アンギオテンシン変換酵素（ACE）は正常範囲内であった。リウマチ因子（RAPA）は160倍で，抗CCP抗体は103U/mlと上昇していた。その

連絡先：黒崎 史朗

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

^a自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

^b日本赤十字社医療センター病理部

^c東京医科歯科大学人体病理学分野

(E-mail: cosmo_fumio@ybb.ne.jp)

(Received 12 Apr 2012/Accepted 20 Jul 2012)

Table 1 Laboratory data on admission in April 2001

Hematology		Na	138 mEq/L	Anti-Scl-70 Ab	(-)
WBC	6,400/ μ l	K	4.3 mEq/L	Anti-CCP Ab	103 U/ml
Neut	79.4%	Cl	105 mEq/L	PPD	(-)
Mono	4.3%	Ca	8.3 mg/dl		
Eos	6.6%			DLST (S.I.)	
Bas	0.1%	Serology		Methotrexate	133% (-)
Lym	9.6%	CRP	4.6 mg/dl	Actarit	146% (-)
RBC	351×10^4 / μ l	KL-6	832 U/ml	BGA (room air)	
Hb	10.2 g/dl	SP-D	328 ng/ml	pH	7.419
Ht	30.7%	SP-A	111 ng/ml	PaCO ₂	41.8 mmHg
PLT	32.8×10^4 / μ l	ACE	16.9 U/L	PaO ₂	94.9 mmHg
		IgE	107 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.4 mmol/L
Biochemistry		IgG	1,923 mg/dl		
TP	7.3 g/dl	IgM	145 mg/dl	Pulmonary function test	
Alb	3.2 g/dl	IgA	197 mg/dl	VC	1.49 L
BUN	11 mg/dl	ANA	(-)	%VC	53.6%
Cr	0.41 mg/dl	RAPA	160×	FEV _{1.0}	1.23 L
AST	14 IU/L	P-ANCA	<1.3 U/ml	FEV _{1.0} %	87.9%
ALT	4 IU/L	C-ANCA	<3.5 U/ml	DL _{co}	9.6 ml/min/mmHg
ALP	161 IU/L	Anti-ds DNA Ab	(-)	%DL _{co}	41.3%
LDH	559 IU/L	Anti-SS-A Ab	(-)		
CK	56 IU/L	Anti-SS-B Ab	(-)		
T-Bil	0.30 IU/L	Anti-Jo-1 Ab	(-)		

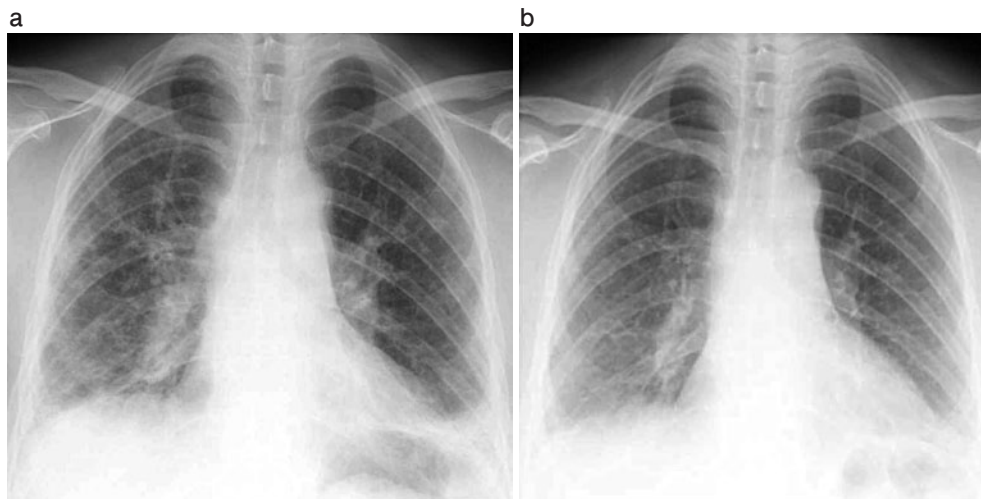


Fig. 1 (a) Chest X-ray from April 2001 showing enlargement of the hilar and mediastinal lymph nodes and reticulonodular shadows in both lower lung fields. (b) Chest X-ray from July 2001 showing improvement of the hilar shadows and reticulonodular shadows in both lower lung fields.

他の抗核抗体、各種自己抗体および抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は検索した範囲内では異常所見を認めなかった。薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (DLST) はメトトレキサート、アクタリットともに陰性であった。肺機能検査では拘束性換気障害と肺拡散能の低下を認めた。室内気での6分間歩行では距離は530mと良好であったが、SpO₂は81%まで低下を認めた。

画像所見：胸部X線写真 (Fig. 1a) では両側肺門部

の腫脹を認め、下肺野優位に線状、網状陰影を認めた。胸部CT (Fig. 2a) では両側の背側胸膜直下にすりガラス影、牽引性気管支拡張像を認めた。

入院後経過：入院後経過を Fig. 3 に示す。間質性肺炎の原因として薬剤性肺炎を疑い、入院時より薬剤を中止したが、症状および画像所見の改善を認めず、DLSTも陰性であった。確定診断目的に胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行し、病理組織では胸膜、胸膜下肺胞、細気管支・

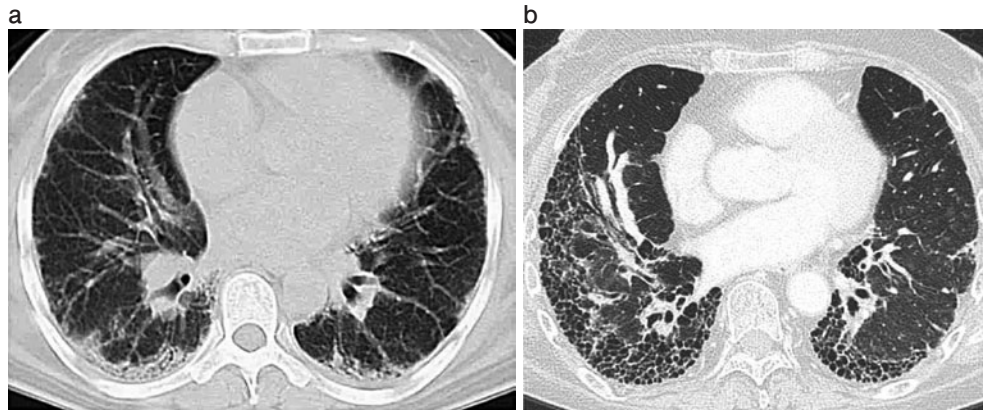


Fig. 2 (a) Chest CT from April 2001 showing ground-glass opacities and traction bronchiectasis in the subpleural region. (b) Chest CT from May 2010 showing honeycombing in the bilateral subpleural region.

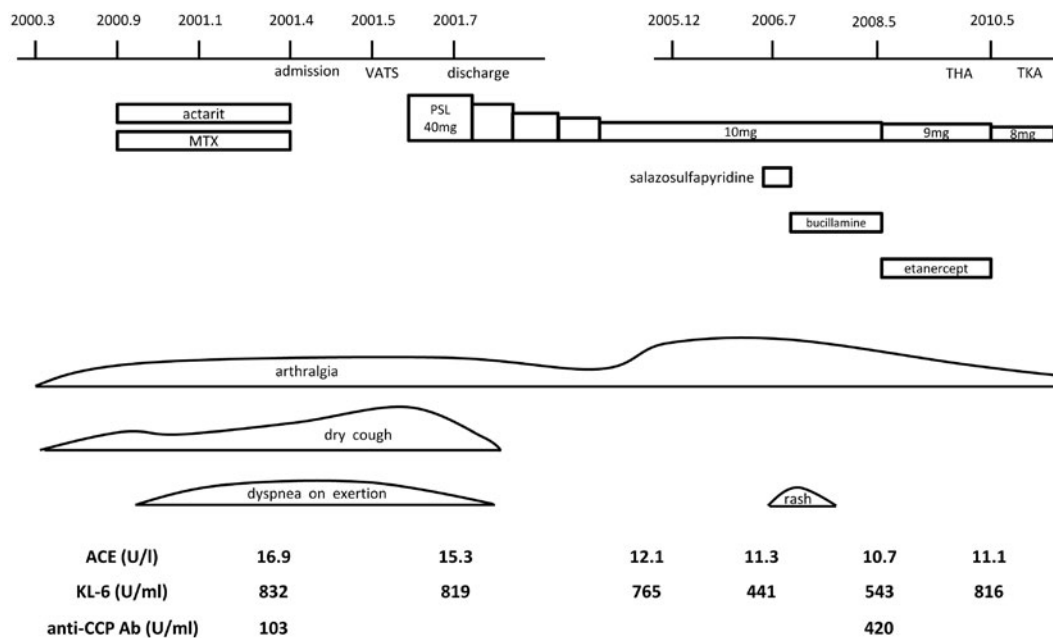


Fig. 3 Clinical course. THA, total hip arthropathy; TKA, total knee arthropathy.

血管周囲，小葉間隔壁に類上皮細胞肉芽腫を認め，サ症に合致する所見であった (Fig. 4a)。一方で，濾胞性細気管支炎やリンパ球主体の細胞性細気管支炎，胞隔炎 (cellular NSIP パターン) を認め (Fig. 4b)，下葉の右 S⁹ 組織では胸膜下肺胞の虚脱，肺胞腔内線維化と牽引性細気管支拡張および線維素性胸膜炎を認めた。 *Propionibacterium acnes* に特異的な単クローン抗体 (PAB 抗体) による染色を行ったところ，肉芽腫内に微細顆粒状の陽性所見を得た。また，胞隔に分布する疎な肉芽腫やマクロファージの細胞質にも多数の陽性顆粒を認めた (Fig. 4c)。両膝蓋の扁平隆起性病変の生検では，類上皮細胞肉芽腫を認め，サ症による癬痕浸潤と診断した。眼病変や心病変は認めなかった。多発関節痛については

RAPA および抗 CCP 抗体の上昇を認めたが，単発的で関節の腫脹を認めないこと，手，足趾の X 線写真で関節周囲の骨変化を認めないことから明らかな関節炎はなく，VATS や膝蓋の皮膚生検でサ症の診断となったことから，この時点では関節リウマチよりもサ症による関節病変を強く疑った。関節痛とともに労作時呼吸困難や低酸素血症も認めるためプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 40 mg/日の投与を開始し，関節痛，労作時呼吸困難，低酸素血症 (6 分間歩行では歩行距離は 545 m と若干の延長を認め，最低 SpO₂ も 92% へ改善した) および皮膚の癬痕浸潤は改善した。胸部 X 線写真においても肺門陰影および網状陰影の改善を認めた (Fig. 1b)。しかし，PSL を 10 mg/日まで漸減した 2005 年 12 月頃よ

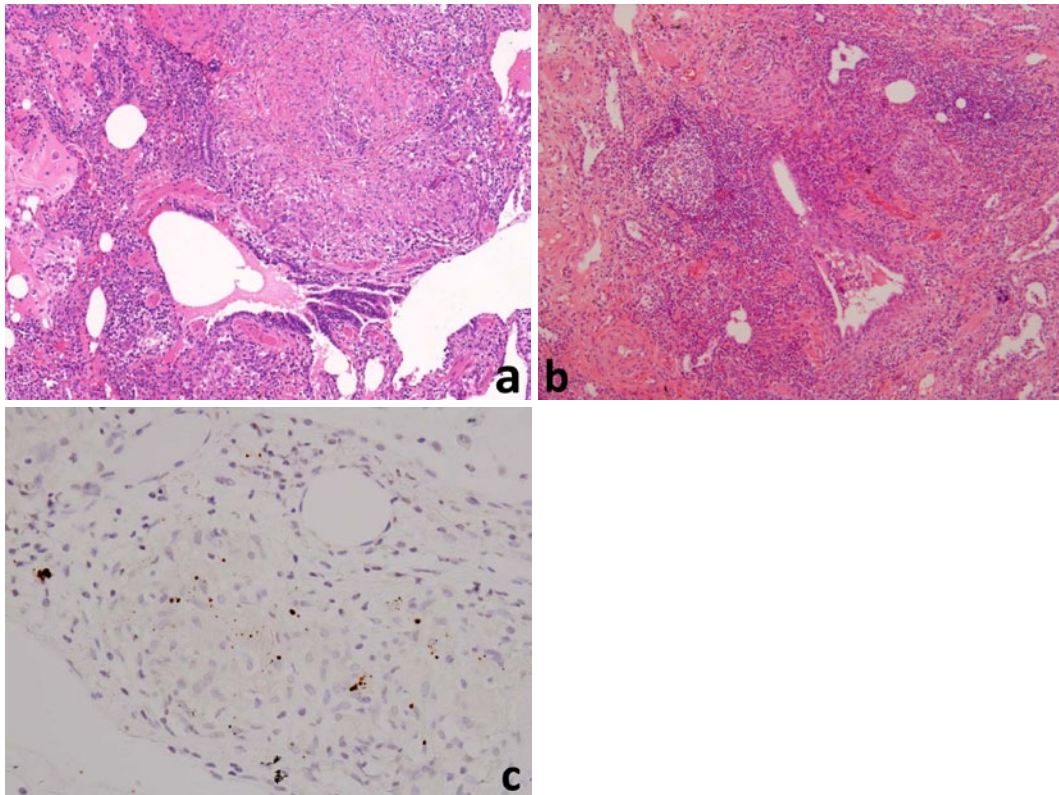


Fig. 4 (a) A biopsy specimen was obtained from the right S² and subjected to histopathological analysis. Noncaseating epithelioid cell granulomas are visible adjacent to the pleura or within it. Moreover, they are visible around the bronchioles and blood vessels [hematoxylin-eosin (HE) stain]. (b) A biopsy specimen was obtained from the right S⁹ and subjected to histopathological analysis. Follicular bronchiolitis and marked fibrosis with many lymphocytes and plasma cells are visible in the interstitium (HE stain). (c) Immunohistochemical analysis of tissue obtained by VATS that was stained with PAB antibody. A right S⁹ lung specimen is shown. A few small round bodies that showed positive staining by PAB antibody are distributed within granulomas. Furthermore, loose granulomas and some macrophages with many small round bodies that showed positive staining by PAB antibody are found in alveolar spaces.

り手指, 肩, 膝関節痛が増悪し, 2006年7月にX線写真で両手指関節, 足趾関節のびらん, 脱臼および環軸関節亜脱臼を認めた。関節リウマチ (stage IV, class II) と診断し, 抗リウマチ薬 [サラゾスルファピリジン (salsalazopyridine), ブシラミン (bucillamine)] を投与したが, 無効で皮疹の副作用のため中止し, 2008年5月からエタネルセプト (etanercept) を導入したが, 症状改善なく約半年で中止となった。両側の人工股関節置換術, 人工膝関節置換術を行い, 現在は PSL 8 mg/日 で維持している。肺病変については2010年のCTにおいて両側肺底部を中心に蜂巣肺の形成を認めた (Fig. 2b)。同時期の間質性肺炎のマーカーでは, KL-6 は 816 U/ml と入院時と比較してほぼ横ばいであり, SP-D は 143 ng/ml, ACE は 11.1 U/ml と入院時と比較すると低下していた。サ症の皮膚病変の再燃や眼, 心臓などの他臓器病変は経過中認められなかった。

考 察

今回我々は, 関節リウマチにサ症を合併した1例を経験した。本症例は多発関節痛を認め, 発症当初から関節リウマチの可能性が考えられたが, 肺組織と皮膚組織で類上皮細胞肉芽腫を認めたため, 関節痛はサ症の関節病変と判断した。しかし, 2010年に改定された関節リウマチの診断基準では, 1関節以上の腫脹があり, 他の疾患が鑑別でき, 単純X線で骨びらんが確認されれば診断が確定し, 骨びらんが認められない場合は定量評価を行い, 6点以上の場合, 関節リウマチと診断するもので, 小関節の数は細かくスコア化され, リウマチ因子と抗CCP抗体を重要視する内容となっている⁴⁾。本症例は発症当初は骨びらんは確認されなかったが, 関節痛が多発し, 抗CCP抗体の上昇を認めたことから, この基準に照らせば関節リウマチとの診断に至る。一方, サ症の関節病変は膝, 足, 肘, 手関節などの大関節に多く, 急性

型の Löfgren 症候群と慢性型に分類され、慢性型では関節の変形や単純 X 線で関節破壊を認めた場合に、関節リウマチとの鑑別が困難になることがある。サ症の関節病変では、滑膜生検で類上皮細胞肉芽腫が証明され、手指、足趾の慢性関節炎では皮膚病変の lupus pernio をしばしば合併するのが特徴である¹²⁾。これまでも、関節リウマチの診断基準を満たすものの、滑膜生検で類上皮細胞肉芽腫を認め、関節リウマチとの鑑別を要したサ症の関節病変の報告例や⁵⁾、本症例のようにサ症の関節病変と考えられていたが、病理診断で滑膜炎やリウマチ結節を認め関節リウマチと診断された報告例もみられる³⁾。以上より、サ症の関節病変を診た場合には常に関節リウマチとの鑑別や合併の可能性を念頭に置くことが重要であると思われる。

本症例は肺組織で胸膜、胸膜下肺泡、細気管支・血管周囲、小葉間隔壁といった広義間質に類上皮細胞肉芽腫を認め、サ症に合致する所見であったが、一方で濾胞性細気管支炎やリンパ球主体の細胞性細気管支炎、胞隔炎、線維素性胸膜炎といった膠原病肺に特徴的な病理所見も認めた⁶⁾⁷⁾。胸部 CT の経時的変化においても、両側の肺底部に比較的均一な蜂巣肺形成や牽引性気管支拡張所見を認め、膠原病に伴う気道・間質性病変の経過と矛盾しないもの⁸⁾と判断され、後に関節リウマチと診断されたことを考慮すると、当初からサ症の肺病変と関節リウマチに伴う気道・間質性病変を合併していたと考えられた。薬剤性肺炎の可能性に関しては、薬剤中止後も改善を認めず、前述の病理所見から可能性は低いものと思われた。

サ症と膠原病の合併については、立花のサ症の全国臨床統計では関節リウマチが最も多く、3.4%と報告されており⁹⁾、他の膠原病としては全身性エリテマトーデス、強皮症、シェーグレン症候群などの報告もある¹⁰⁾。一方で、サ症と関節リウマチとの合併はまれであるとの報告¹¹⁾もあり、本症例のようにサ症の関節病変と判断される可能性があることから、現時点ではサ症と関節リウマチを含めた膠原病の合併頻度がどの程度であるかについては、いまだ結論は得られていない。サ症と関節リウマチにおける免疫異常に関しては、炎症の場における中心的な細胞はともに CD4 陽性 T 細胞 (Th1 型 T 細胞) であり¹²⁾¹³⁾、Th1 優位の疾患という点で類似点を有する。また、サ症ではリウマチ因子が 20~40% に認められ¹¹⁾、抗核抗体などの自己抗体を認めることもあり、その病態に自己抗体の関与や HLA との関連も推察されている¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。過去の報告例においては、本症例のように関節リウマチの経過中にサ症を合併する報告が多く¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、それらの報告では ACE の上昇を認め、胸部画像所見では両側肺門リンパ節腫脹や網状陰影などの肺野病変を認めている。また、本症例の肺組織において PAB 抗体を用いて免疫

染色を行ったところ、肉芽腫内に微細顆粒状の陽性所見を得た。PAB 抗体は *P. acnes* 菌体のリボテイコ酸と特異的に反応し、結核菌および他の菌では反応せず、サ症の肉芽腫では VATS の肺組織で 74%、リンパ節で 88% と高い陽性率を示し、結核やサルコイド反応における肉芽腫では陽性とならない¹⁶⁾。本症例のサ症発症においては、自己免疫疾患として関節リウマチを有し、*P. acnes* の内因性活性化や本菌に対するアレルギー素因としての宿主要因などの可能性¹⁷⁾も考えられた。

今回我々は、関節リウマチにサ症を合併した 1 例を報告した。サ症は多彩な病変を呈し、関節症状を伴う場合は関節リウマチとの鑑別が重要で、かつ、合併の可能性も念頭に置くべきと思われた。また、間質性肺炎を認める場合は膠原病肺の合併を考慮する必要があるものと考えられた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本研究の費用の一部は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」の援助を受けた。

引用文献

- 1) 松井泰夫, 平賀洋明. サルコイドーシス—サルコイドーシスにおける骨, 関節, 筋病変. 関節の外科 1985; 12: 84-91.
- 2) 山本正彦. サルコイドーシス. 特集/骨, 関節, 筋病変を伴う疾患の診断と治療 (1). 医と薬学 1993; 30: 58-63.
- 3) Fallahi S, Collins RD, Miller RK, et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and sarcoidosis: difficulties encountered in the differential diagnosis of common manifestations. J Rheumatol 1984; 11: 526-9.
- 4) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-81.
- 5) 新美 岳, 佐藤滋樹, 杉浦芳樹, 他. 関節リウマチと鑑別を要したサルコイドーシス (Löfgren 症候群) の 1 例. 日呼吸会誌 2003; 41: 207-10.
- 6) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Lung biopsy in rheumatoid arthritis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 770-7.
- 7) Song JW, Do KH, Kim MY, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. Chest 2009; 136: 23-30.
- 8) 野間恵之, 田口善夫, 小橋陽一郎. 膠原病でみられる間質性肺疾患—病理と画像—. 臨放 2003; 42: 1-8.
- 9) 立花暉夫. サルコイドーシスの全国調査統計. 日臨

- 1994; 52: 1508-15.
- 10) Enzenauer RJ, West SG. Sarcoidosis in autoimmune disease. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 1-17.
 - 11) Sharma OP. Sarcoidosis and other autoimmune disorders. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 452-6.
 - 12) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-55.
 - 13) 田中真生. 自己免疫異常. 日本臨牀 63 巻増刊号 1
 - 14) Kucera RF. A possible association of rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Chest* 1989; 95: 604-6.
 - 15) 岡元昌樹, 古賀英之, 竹下盛重, 他. 慢性関節リウマチに合併したサルコイドーシスの 1 例. *気管支学* 2004; 26: 438-42.
 - 16) Negi M, Takemura T, Guzman J, et al. Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol* 2012; 25: 1284-97.
 - 17) 江石義信. サルコイドーシスの病因をめぐって. *病理と臨* 2006; 24: 18-27.

Abstract

A case of sarcoidosis associated with rheumatoid arthritis

Fumio Kurosaki^a, Masashi Bando^a, Tamiko Takemura^b, Naoko Mato^a, Hideaki Yamasawa^a,
Yoshinobu Eishi^c and Yukihiko Sugiyama^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

^cDepartment of Human Pathology, Tokyo Medical and Dental University

A 46-year-old woman presented at a local hospital with polyarthralgia and dyspnea on exertion. She was referred to our hospital on suspicion of rheumatoid arthritis with interstitial pneumonia, according to her chest X-ray. Biopsy specimens obtained by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) and skin biopsy showed noncaseating epithelioid cell granulomas consistent with sarcoidosis. We therefore considered that this could be a case of polyarthralgia of sarcoidosis with articular involvement. Four years later she was diagnosed with rheumatoid arthritis because of articular erosion and atlanto-axial subluxation. We reviewed the earlier biopsy specimens obtained by VATS, which showed not only granulomas, but also follicular bronchiolitis. We therefore concluded that sarcoidosis and rheumatoid arthritis had already coexisted at that time. When articular involvement and interstitial pneumonia are found in patients with sarcoidosis, we should consider the possibility of coexistence of rheumatoid arthritis.