

## ●症 例

## 多発肺リウマチ結節が関節症状に先行した関節リウマチの1例

竹中 遥<sup>a,b</sup> 横尾 慶紀<sup>a,b</sup> 加藤 宏治<sup>b,c</sup>  
 山田 玄<sup>a</sup> 高橋 弘毅<sup>c</sup> 北村 康夫<sup>b</sup>

要旨：症例は66歳，男性．検診で胸部異常影を指摘され，胸部CTで両肺に多発結節影を認めた．転移性肺腫瘍を疑い，経気管支肺生検を施行したが悪性所見は認めなかった．外科的肺生検の結果，病理組織でフィブリノイド壊死と周囲のpalisading granulomaを認めた．経過観察中に出現した関節痛，抗CCP抗体とリウマチ因子陽性等から関節リウマチと診断し，多発結節影はリウマチ結節と考えた．ブシラミン（bucillamine）投与で関節症状は改善したが結節影が増大し，プレドニゾロン（prednisolone）を併用したところ結節影は次第に縮小し消失した．

キーワード：関節リウマチ，肺リウマチ結節，プレドニゾロン

Rheumatoid arthritis, Pulmonary rheumatoid nodules, Prednisolone

## 緒 言

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）はさまざまな関節外病変を生じることが知られている<sup>1)</sup>．今回，RAに先行して肺リウマチ結節が出現した症例を経験した．転移性肺腫瘍が疑われ，外科的肺生検を行ったが診断に至らず，その後，関節症状が出現しRAの診断となったことから肺リウマチ結節と診断された．ブシラミン（bucillamine：BUC）とプレドニゾロン（prednisolone：PSL）による治療効果も併せて報告する．

## 症 例

患者：66歳，男性．

主訴：胸部異常影．

合併症：COPD．

既往歴：胃潰瘍．

喫煙歴：30本/日，18～65歳．

職業歴：炭鉱勤務．

現病歴：20XX年健康診断で胸部異常影を指摘されたため，市立釧路総合病院呼吸器内科を受診した．胸部CTで両肺に多発結節影を認めたため，精査目的に入院

となった．

入院時現症：身長175cm，体重63kg，血圧114/78mmHg，体温35.8℃，SpO<sub>2</sub> 95%（室内気），意識は清明，呼吸音と心音に異常なく，表在リンパ節を触知せず，関節痛を認めず，皮疹・皮下結節を認めなかった．

入院時検査所見：血液検査では白血球8,400/μL（好中球67.1%，リンパ球24.9%，単球5%，好酸球2.8%，好塩基球0.2%），CRP 0.2mg/dLと異常を認めず，生化学検査，腫瘍マーカー（CEA，SCC，CYFRA）も正常範囲内であった．

臨床経過：胸部CT（図1）では両肺に多発結節影と気腫性変化を認めた．結節影は類円形または不整形で胸膜近傍に分布し，一部の結節影の内部には低吸収域を認め壊死が疑われ，腫瘍性疾患，感染症，肉芽腫性疾患などが疑われた．FDG-PET/CT（図2）では両肺の結節にSUVmax 4.1～7.5のFDG集積を認めたため，CT所見と総合して転移性肺腫瘍を疑った．しかし，原発巣を示唆するFDG集積部位は認めなかったためPET/CTの検出力が低い消化管と泌尿器領域の精査を行ったが異常を認めなかった．また，肺結節の経気管支肺生検を施行したが，炎症所見のみであったため，組織診断を目的に右S<sup>10</sup>の結節について肺部分切除術を施行した．病理所見（図3）は肉眼的に中心部に壊死を伴う白色結節を認めた．組織ではフィブリノイド壊死とその周囲に索状に組織球が配列するpalisading granulomaを認め，肺間質にはリンパ濾胞が形成されていた．Giemsa染色，Grocott染色，Ziehl-Neelsen染色では菌体を認めなかった．病理所見からは肺リウマチ結節などの膠原病の肺病変が鑑別疾患に

連絡先：竹中 遥

〒006-8555 北海道札幌市手稲区前田1条12-1-40

<sup>a</sup>手稲溪仁会病院呼吸器内科

<sup>b</sup>市立釧路総合病院呼吸器内科

<sup>c</sup>札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座  
 (E-mail: htakenaka0@gmail.com)

(Received 18 Sep 2019/Accepted 29 Jan 2020)

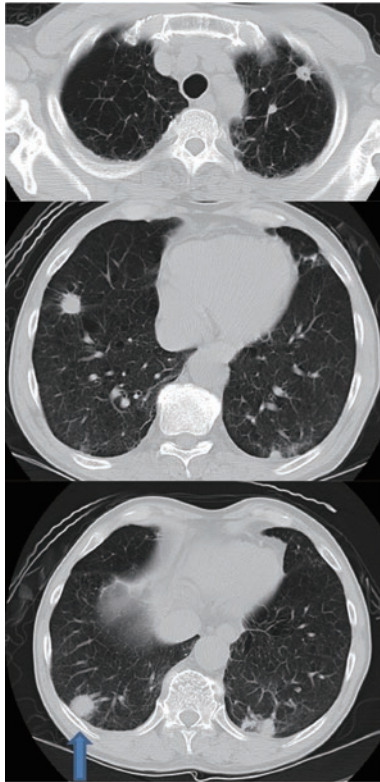


図1 胸部CT. 両肺に多発結節影と気腫性変化を認めた. 生検した結節を矢印で示す.

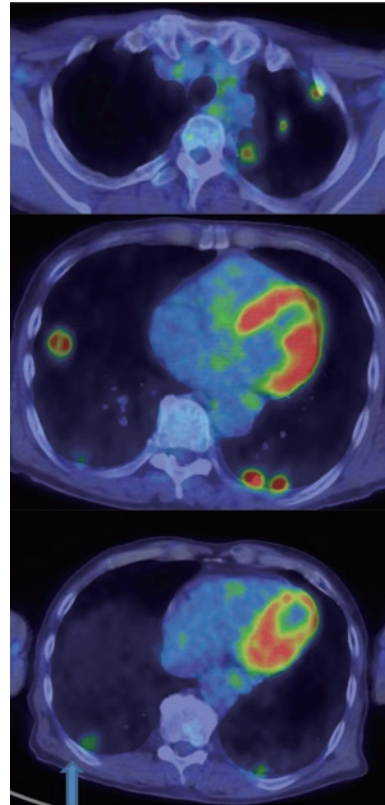


図2 FDG-PET/CT. 両肺の結節にSUVmax 4.1~7.5のFDG集積を認めた. 生検した結節を矢印で示す.

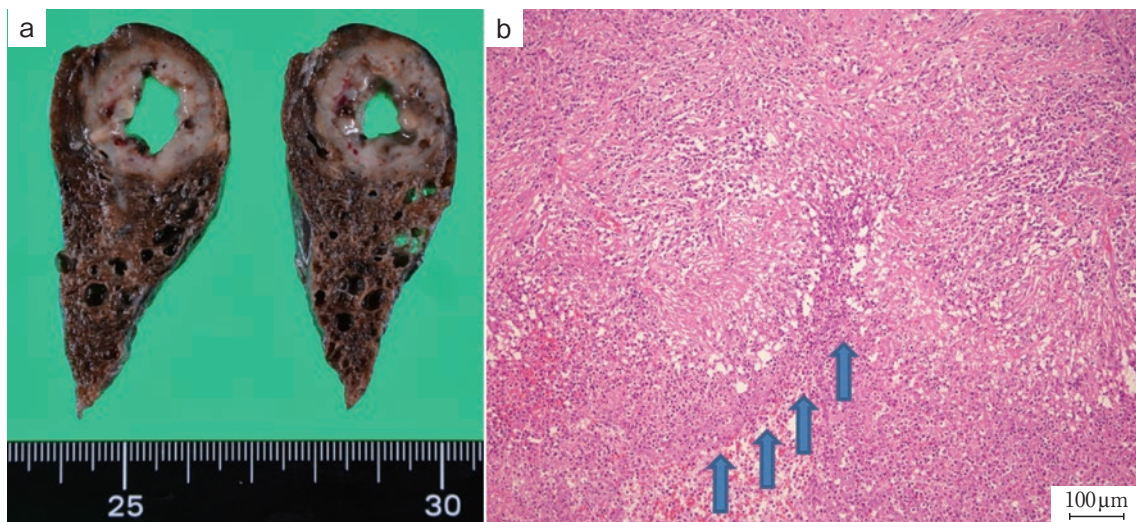


図3 右肺S<sup>10</sup>生検検体. (a) 病理所見では肉眼的に中心部に壊死を伴う白色結節を認めた. 空洞性変化はCT撮影時には認めなかった. (b) 組織学的にはフィブリノイド壊死とその周囲に索状に組織球が配列する palisading granuloma (矢印) を認めた.

拳がったが、臨床所見からは診断に至らず、悪性腫瘍や感染症も否定的であったことから経過観察となった。

外科生検から4ヶ月後、結節影の増大とともに右の第2指と第3指のPIP関節に腫脹と疼痛が出現し、抗CCP抗

体 (266U/mL) とリウマチ因子 (604IU/mL) が高値を示した。症状は6週間持続したことからACR/EULARによる関節リウマチ2010分類基準<sup>1)</sup>ではスコア6点となりRA確実例と診断された。治療はBUC (200mg/日) 投与

を開始したところ、関節症状は軽快したが肺結節影は増大を認めたためPSL 10mg/日を併用した。その結果、肺結節影は徐々に縮小傾向となり投与16週間後にはほぼ消失した。以後PSLは漸減し現在6mg/dayで維持し、BUCは同量を継続しているが関節症状は軽快している。治療開始後約1年になるが肺病変の再燃を認めていない。

## 考 察

肺リウマチ結節はRAの関節外症状と考えられており<sup>2)</sup>、その頻度は、CT診断では10~20%の有病率と報告されている<sup>3)</sup>。じん肺に合併した肺リウマチ結節はCaplan症候群と呼ばれ、男性のじん肺患者の2~6%に合併する<sup>4)</sup>。本症例は炭鉱勤務歴を有していたが、肺生検組織にじん肺を示唆する所見を認めなかった。

本症例では外科生検の4ヶ月後に関節症状が出現し診断に至ったことから肺リウマチ結節が先行したRAと考えられる。肺リウマチ結節はRAの経過中に発症することが多い<sup>2)</sup>が、肺リウマチ結節が出現してからRAを発症するまでの期間は報告により異なり、3ヶ月から11年と一定していなかった<sup>5)6)</sup>。

一方、RA発症に先行する肺病変については、検索した範囲ではまとまった報告はみられなかった。膠原病発症に先行する肺病変としては間質性肺炎を経験することが多いが、大塚らは特発性間質性肺炎と診断された68例中13例が、その後に膠原病を発症し、そのうち5例がRAであったことを報告している<sup>7)</sup>。肺リウマチ結節の先行に関しては症例報告<sup>8)</sup>にとどまり、比較的稀な病態と考えられた。

本症例では多発肺結節影は悪性腫瘍との鑑別が問題となった。Koslowらは、悪性腫瘍と比較した場合のリウマチ結節のCT所見の特徴は、①4個以上の多発、②辺縁平滑、③空洞形成、④衛星結節、⑤胸膜と接触、⑥胸膜下の軟部組織の被膜を指摘している。さらに⑦皮下リウマチ結節の存在、⑧血清抗体陽性を合わせた8項目中4項目以上の所見を満たすと感度95%、特異度85%で肺リウマチ結節を診断できたと報告している<sup>9)</sup>。一方、PET/CTについては、肺リウマチ結節ではSUVは悪性腫瘍よりも低いとする報告<sup>9)</sup>や、肺リウマチ結節は低値から高値までの幅広いSUVをとり得るとする報告がみられた<sup>10)</sup>。しかし、本症例ではCT、PET/CT、経気管支肺生検による良・悪性の鑑別は困難であったため、外科的肺生検による組織診断を行うことが重要と考えられた。

本症例の治療では、メトトレキサート (methotrexate) やTNF阻害薬などのRAの治療薬が肺リウマチ結節の出現や増大と関連する可能性が報告されていた<sup>3)11)</sup> ことから、これまでに肺結節の増悪の報告がないBUCによる治療を開始した。しかし、BUCは関節症状には効果がみら

れたが、肺結節の縮小には無効であった。Ziff<sup>12)</sup> は、リウマチ結節は、リウマチ因子陽性例に好発し、体表の機械的刺激が加わりやすい部位に形成されていることから、はじめに刺激を受けた部位で微小血管の損傷がおり、次にリウマチ因子・免疫複合体が局所に集積し、同部位で活性化されたマクロファージからのサイトカインによって肉芽腫が形成される機序を推定している。BUCの作用機序は滑膜細胞からのIL-6やIL-8の産生を抑制し、滑膜線維芽細胞からのMMP産生を抑制するとされている<sup>13)</sup>。BUC投与後に肺結節が増大した理由は不明であるが、BUCは関節内のリウマチ性炎症を抑制することができたが、肺と関節と構成細胞が異なるために効果が不十分であった可能性を考えた。また、肺病変の病理所見は形質細胞を中心とした炎症所見が主体でありPSLの非特異的な抗炎症作用が奏効したと思われる。

文献的にはBUC治療例で肺リウマチ結節の増大を示した報告は認めなかったが、RAのコントロール不良例でBUCとPSL投与中に皮下リウマチ結節が増大した報告がみられた<sup>14)</sup>。一方、肺リウマチ結節がTNF阻害薬で改善した報告もあった<sup>15)16)</sup> が、RAの病態と肺リウマチ結節の治療方針には一定の見解がないため、治療選択にはリウマチ専門医との十分な連携が必要と考えられる。

謝辞：本症例の病理所見についてご教示いただきました札幌医科大学附属病院病理部 杉田真太郎先生、関節リウマチの治療に際しご指導いただきました市立釧路総合病院消化器内科 阿部 敬先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Aletaha D, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.
- 2) 高野 慎. リウマトイド結節. *Medicina* 1992; 29: 1410-2.
- 3) Glace B, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules: findings in 10 patients from the French AutoImmunity and Rituximab/Rheumatoid Arthritis registry (AIR/PR registry). *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1429-31.
- 4) 佐藤恵子, 他. Caplan症候群. 日本臨床別冊 新領域別症候群シリーズ 呼吸器症候群 (第2版) I. 東京: 日本臨牀社. 2008; 521-5.
- 5) Scadding JG. The lungs in rheumatoid arthritis. *Proc R Soc Med* 1969; 62: 227-38.

- 6) Eraut D, et al. Pulmonary necrobiotic nodules without rheumatoid arthritis. *Br J Dis Chest* 1978; 72: 301-6.
- 7) 大塚義紀, 他. 特発性間質性肺炎 (IIP) と肺病変先行型膠原病肺の比較. *日胸疾患会誌* 1990; 28: 1209-13.
- 8) 友田義崇, 他. 関節リウマチに先行し発症した肺リウマチ結節の1例. *日胸臨* 2015; 74: 342-7.
- 9) Koslow M, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol* 2019; 29: 1684-92.
- 10) Chhakchhuak CL, et al. Role of <sup>18</sup>F-FDG PET scan in rheumatoid lung nodule: case report and review of the literature. *Case Rep Rheumatol* 2013; 2013: 621340.
- 11) Kerstens PJ, et al. Accelerated nodulosis during low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. An analysis of ten cases. *J Rheumatol* 1992; 19: 867-71.
- 12) Ziff M. The rheumatoid nodules. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 761-7.
- 13) 亀田秀人. サラゾスルファピリジン, プシラミンの使い方と有効性. *臨リウマチ* 2015; 27: 302-6.
- 14) 栗之丸直朗, 他. 巨大な多発リウマチ結節を認めたコントロール不良の一例. *整形外科と災外* 2012; 61: 811-4.
- 15) Braun MG, et al. Regression of peripheral and pulmonary rheumatoid nodules under therapy with rituximab. *Z Rheumatol* 2013; 72: 166-71 (in German).
- 16) Andres M, et al. Marked improvement of lung rheumatoid nodules after treatment with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1132-4.

### Abstract

#### A case of rheumatoid arthritis in which multiple pulmonary rheumatoid nodules preceded joint symptoms

Haruka Takenaka<sup>a,b</sup>, Keiki Yokoo<sup>a,b</sup>, Koji Kato<sup>b,c</sup>,  
Gen Yamada<sup>a</sup>, Hiroki Takahashi<sup>c</sup> and Yasuo Kitamura<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Teine Keijinkai Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Municipal Kushiro General Hospital

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University

A 66-year-old man was admitted to Municipal Kushiro General Hospital for examination of abnormal shadowing on chest X-ray film. The chest computed tomography showed multiple nodules in both lungs. We suspected a metastatic lung tumor and performed transbronchial lung biopsy several times. However, there was no evidence of malignancy. After that, the size of the nodules increased gradually. To obtain a diagnosis, surgical biopsy by video-assisted thoracoscopic surgery was performed. Pathological findings showed fibrinoid necrosis with surrounding palisading granuloma. During the follow-up period, arthralgia emerged with elevation of anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels. We diagnosed him as having rheumatoid arthritis with pulmonary rheumatoid nodules. After bucillamine was prescribed, the size of the nodules enlarged. Therefore, a low dose of prednisolone was prescribed in addition to bucillamine, and the nodules decreased. This case suggests prednisolone was effective in the treatment of pulmonary rheumatoid nodules.