

●症 例

喫煙関連間質性肺炎様変化を示した関節リウマチの2例

庄内 志織^a 長澤 遼^{a,*} 原 悠^a
橋本 恒^a 奥寺 康司^b 金子 猛^a

要旨：喫煙関連間質性肺炎〔剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease：RB-ILD）〕、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の発症、増悪要因として喫煙は重要である。症例1. 64歳、男性。7年前に禁煙。CTで結節影を認め、右中葉切除術を施行。リンパ球浸潤とDIPパターンを認め、2ヶ月後にRAと診断した。症例2. 68歳、男性。10年前にRAと診断され、2年後に間質性肺炎を発症、禁煙していた。CTで結節影を認め、右上葉切除術を施行。リンパ球浸潤、RBパターンを認めた。RAと同時にDIPやRBパターンを認めた症例は希少であり、パターンごとに疾患活動性にも差異が認められた。

キーワード：呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患、関節リウマチ、剥離性間質性肺炎、結合織疾患間質性肺疾患、喫煙

Respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease (RB-ILD),
Rheumatoid arthritis (RA), Desquamative interstitial pneumonia (DIP),
Connective tissue disease-associated interstitial lung disease, Smoking

緒 言

剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia：DIP）および呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease：RB-ILD）は、喫煙関連間質性肺炎と位置づけられている¹⁾。一方、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）においても間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）を有する頻度は比較的高く²⁾、その組織所見は、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia：UIP）や非特異性間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）が一般的とされている³⁾。

喫煙は、DIPやRB-ILDに加えて、RA発症におけるリスク因子として指摘されているだけでなく⁴⁾、RAの肺病変としてDIPを認めた症例報告も存在し⁵⁾、喫煙関連間質性肺炎と関節リウマチ関連間質性肺疾患（rheumatoid

arthritis-associated interstitial lung disease：RA-ILD）の病態の関連性には議論の余地がある。

今回我々は、RAの肺病変にDIPパターンとRBパターンを認めた2例を報告するとともに、その臨床経過と病理所見についても考察する。

症 例

【症例1】

患者：64歳、男性。

主訴：なし。

現病歴：4ヶ月前の健診胸部CTにて両側肺底部のすりガラス陰影と右中葉結節影を指摘され、2ヶ月前に紹介受診し、20XX年9月、手術目的にて入院となった。

既往歴：虫垂炎（10歳時に手術）。

生活歴：喫煙歴30本/日×37年（7年前に禁煙）。飲酒歴なし。

アレルギー：なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時身体所見：身長153.5cm、体重59.5kg、心音純、呼吸音清、ラ音なし。ばち指なし、膠原病関連症状なし。

検査所見：CRPは1.51mg/dL、LDHは236U/L、KL-6は1.056U/mL、SP-Dは116ng/mLと上昇していた。

画像所見：入院時の胸部CTでは右中葉胸膜下に径11mmの小結節があり、両側肺底部胸膜下優位にすりガ

連絡先：長澤 遼

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

^a横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

^b横浜市立大学附属病院病態病理学

*現所属：神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

(E-mail: 0529orange@gmail.com)

(Received 24 Aug 2020/Accepted 9 Sep 2021)

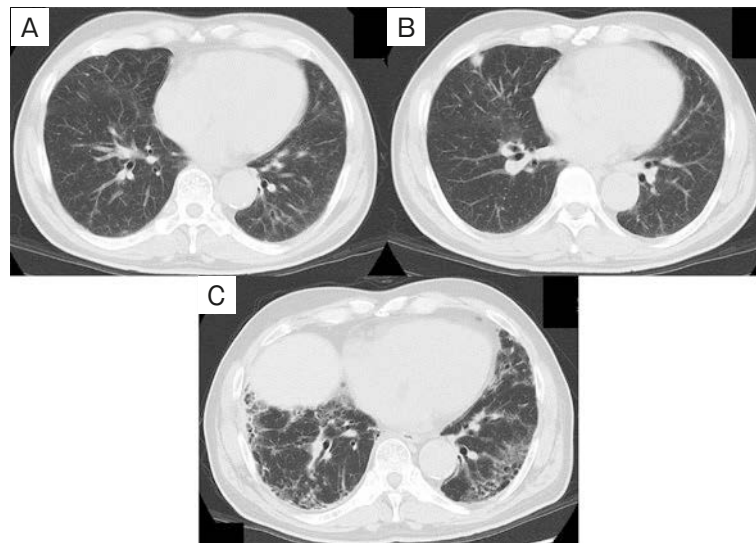


Fig. 1 Chest CT of case 1. (A) The chest CT on first admission revealed that the fine ground glass opacity was distributed mainly in the subpleural area. (B) The chest CT on first admission also detected an 11 mm solid nodule on the right middle lobe. (C) Follow-up chest CT after surgery demonstrated ground glass opacity superimposed on reticular shadowing in the lower lung area. Traction bronchiectasis and emphysematous cystic changes were also seen. It could be interpreted as a DIP pattern.

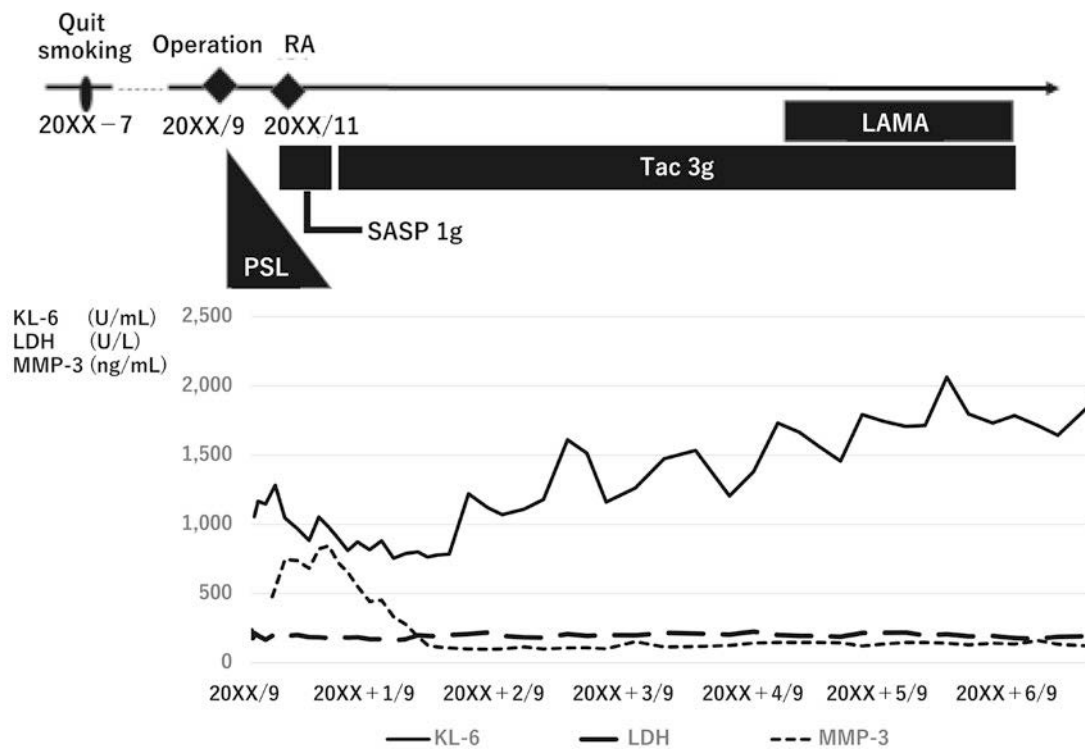


Fig. 2 Clinical course of case 1. RA: rheumatoid arthritis, PSL: prednisolone, SASP: salazosulfapyridine, Tac: tacrolimus, LAMA: long-acting muscarinic antagonist.

ラス陰影を認めた (Fig. 1A, B).

呼吸機能検査: VC 2.63L (83.2%), FEV₁/FVC 80.38%, %DL_{CO} 87.9%と、有意な換気障害および拡散能障害の所

見は認められなかった。

臨床経過 (Fig. 2): 右中葉切除術を施行した。組織所見では、右中葉結節は肺内リンパ節であり、広義間質に

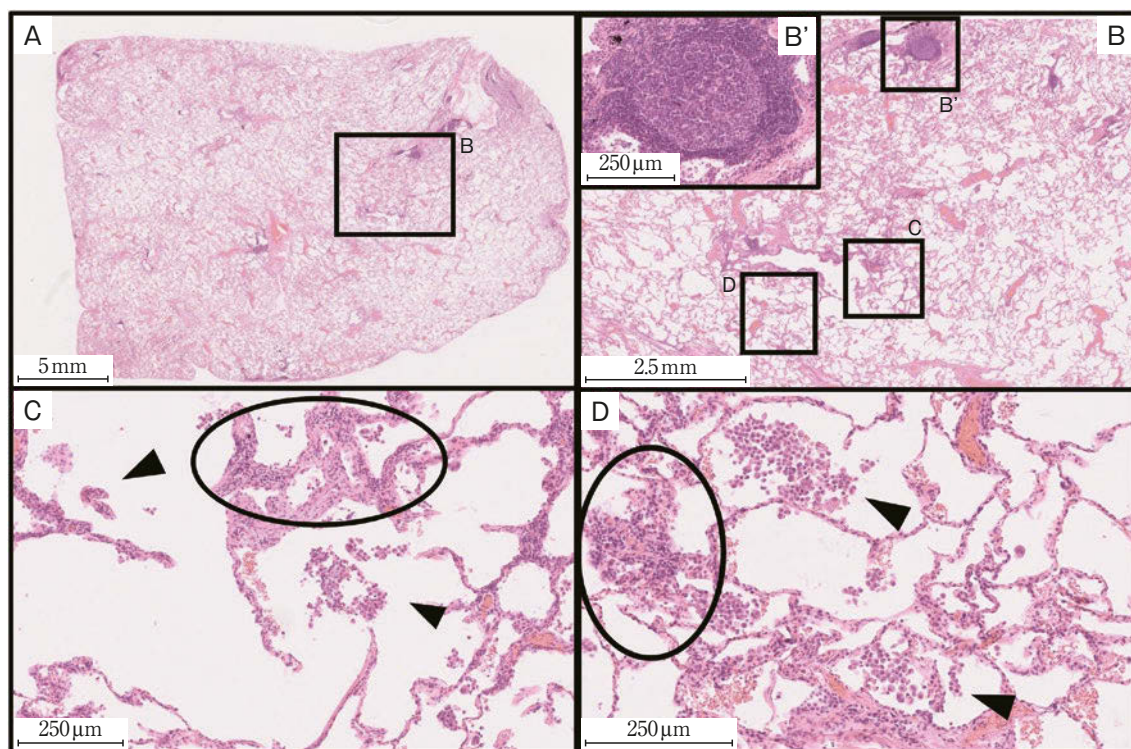


Fig. 3 Pathological findings of case 1 (specimen from right middle lobectomy). (A) Overall image of the lung biopsy. There are no remarkable changes such as structural destruction (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 5 mm). (B) It contains a lobular structure adjacent to a terminal bronchiole around the squared parts marked on Fig. 3C and 3D (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 2.5 mm). Lymphoid follicles, suggesting RA-ILD, have formed in the interstitium (squared and magnified in Fig. 3B', scale bar = 250 μ m). (C) It shows that pigmented macrophages have accumulated (indicated by arrowheads) in the respiratory bronchioles. The alveolar walls are infiltrated with lymphocytes and are thickened (circled), suggesting RA-ILD (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 250 μ m). (D) It shows that pigmented macrophages have accumulated in the alveolar space (indicated by arrowheads), suggesting a DIP pattern. Some alveolar walls are infiltrated with lymphocytes and are thickened (circled) (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 250 μ m).

濾胞形成傾向を示す高度のリンパ球浸潤が認められ、呼吸細気管支領域、肺胞領域に pigmented macrophage が集簇し (Fig. 3A), DIP様変化が散見された (Fig. 3B-D)。両側肺底部のすりガラス様陰影は増悪傾向にあり、退院後プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日の内服を開始した。一方で、術後2ヶ月後より左手関節に疼痛が出現し、抗CCP抗体は500U/mL以上、リウマチ因子は211.8IU/mL、MMP-3は478.7ng/mLと上昇した。精査の結果RAの診断となり、サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine) 1g/日の内服も開始した。PSLを術後4ヶ月後に漸減終了後にタクロリムス (tacrolimus) に変更し内服を継続したが、血清KL-6は5年の経過で2,000U/mLまで緩徐に上昇し、肺野病変は緩徐に進行を認めた (Fig. 1C)。

【症例2】

患者：68歳，男性。
主訴：なし。

現病歴：10年前にRAと診断された。その2年後にIPを合併し、PSL 10mg/日とイグラチモド (iguratimod) 50mg/日の併用療法にて観察中であった。200YY年3月よりCT上右肺上葉に結節影を認め、6月、肺癌疑いにて手術目的入院となった。

既往歴：狭心症，高血圧，慢性腎臓病。

生活歴：喫煙歴60本/日×40年（8年前に禁煙），飲酒歴なし。

アレルギー：なし。

家族歴：母親 心臓疾患。

入院時身体所見：身長173cm，体重79kg，心音純，呼吸音清，ラ音なし。ばち指なし，膠原病関連症状なし。

検査所見：CRP 0.50mg/dL，LDH 259U/L，KL-6 603U/mLと軽度の上昇を認めた。抗CCP抗体500U/mL以上，リウマチ因子96.7IU/mL，MMP-3 410ng/mLと上昇していた。

画像所見：入院時の胸部CTでは両側下葉肺底部に軽微な網状影を認めたほか，両側上葉優位に気腫性変化，

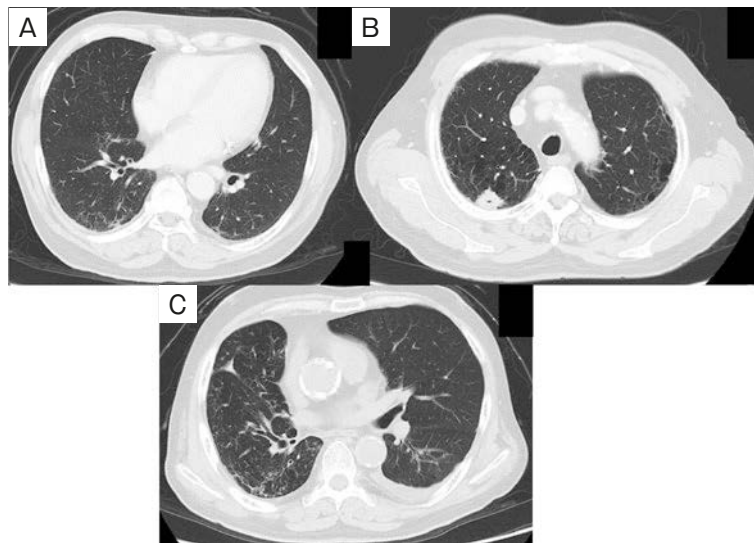


Fig. 4 Chest CT of case 2. (A) The chest CT on first admission revealed that the slight reticular shadow was distributed mainly on the bilateral lower lobe of the lung. (B) The chest CT on first admission also detected a 22 mm solid nodule with an internal cavity on the right upper lobe. A low attenuation area was also visible mainly in the bilateral centrilobular area. (C) Follow-up chest CT after surgery showed no apparent deterioration in the ground glass opacity and reticular shadow in the bilateral lower lung.

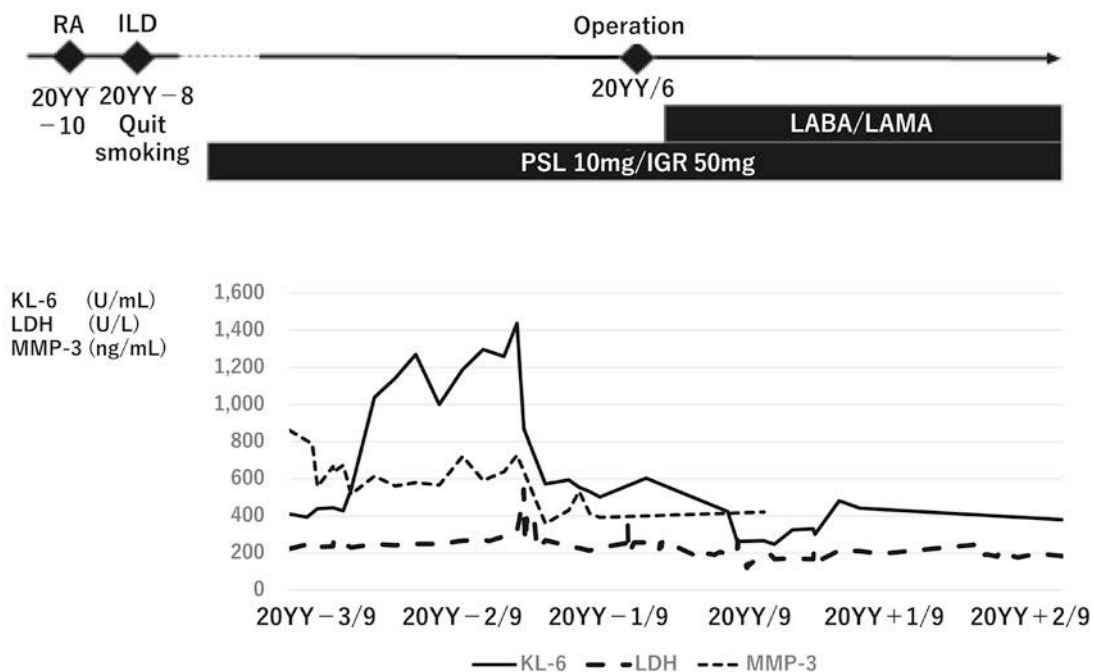


Fig. 5 Clinical course of case 2. ILD: interstitial lung disease, IGR: iguratimod, LABA: long-acting β_2 agonist.

右上葉背側胸膜下に径22mmの結節影を認めた (Fig. 4A, B).

呼吸機能検査: VC 3.59L (93.2%), FEV₁/FVC 64.92%, %DL_{co} 89.5%と、軽度の閉塞性換気障害が認められた。

臨床経過 (Fig. 5): 開胸右下上葉切除術を行ったとこ

ろ、肺結節は浸潤性肺腺癌であった。背景肺には胸膜下組織などの広義間質への濾胞形成傾向を示す (Fig. 6A) 高度のリンパ球浸潤が認められ (Fig. 6D), 細気管支領域を主体とする pigmented macrophage の集簇, RBに相当する病変が認められた (Fig. 6B)。肺胞領域へのpig-

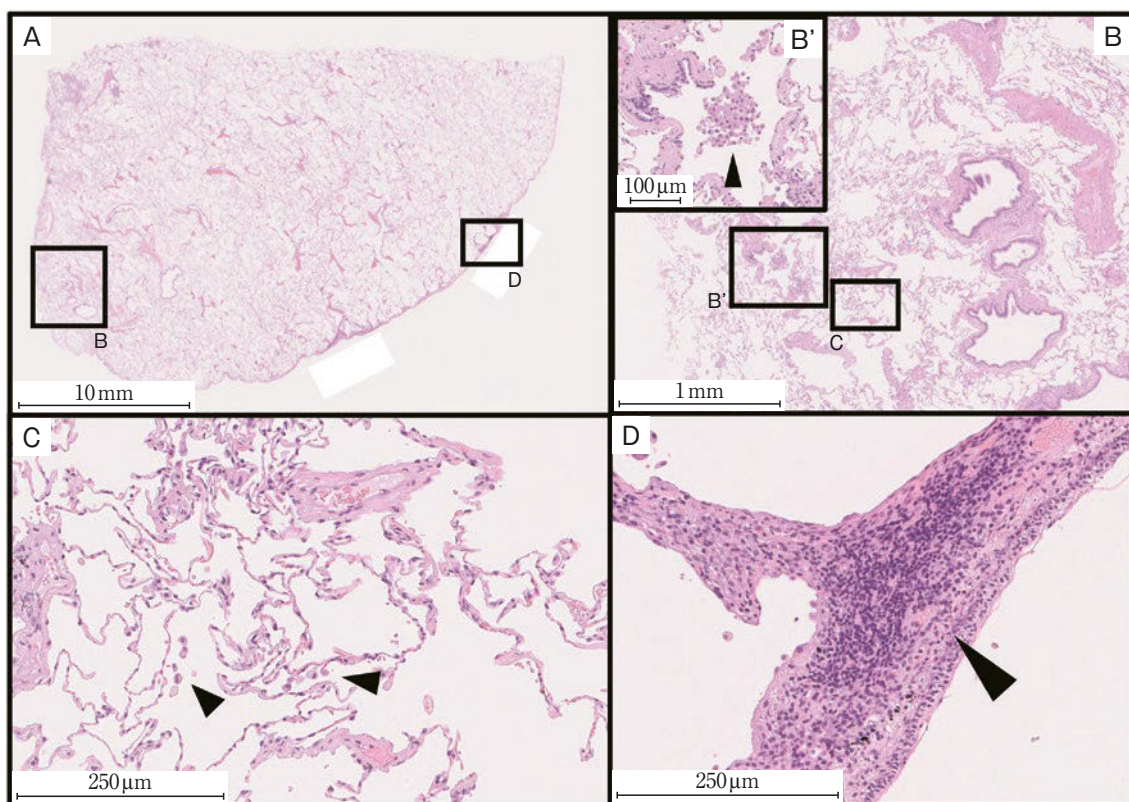


Fig. 6 Pathological findings of case 2 (specimen from upper right lobectomy). (A) Overall image of the lung biopsy. There is no remarkable structural destruction (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 10 mm). (B) It contains a lobular structure adjacent to a terminal bronchiole (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 1 mm). The accumulation of pigmented macrophages in the respiratory bronchioles suggestive of an RB pattern (arrowhead), is magnified in Fig. 3B' (scale bar = 100 μ m). (C) Pigmented macrophages (indicated by arrowheads) are observed in the alveolar space but it is not noticeable compared to case 1 (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 250 μ m). (D) It shows the remarkable accumulation of lymphocytes in the subpleural tissue (arrowhead), suggesting RA-ILD (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 250 μ m).

mented macrophageの集簇は1例目と比較し軽微であった (Fig. 6C). PSLおよびイグマチモドは術後も継続としたところ、両側下葉背側の軽微な網状陰影に増悪はなかった (Fig. 4C).

考 察

RA-ILDにおいて慢性経過を示す病型としてUIP, NSIP, 急性または亜急性の経過を示す病型として器質化肺炎、びまん性肺胞傷害があるが、DIP, RBパターンは一般的ではない⁶⁾. RA-ILDとしてDIPパターンを呈した症例や⁵⁾, RBパターンを呈した症例⁷⁾は報告されているが限定的である.

RA-ILDはDIP, RB-ILDなどの喫煙関連間質性肺炎とともに喫煙に関連する肺疾患と考えられている⁸⁾. 喫煙はRAおよびRA-ILDの一部において発症のリスク因子であり⁹⁾¹⁰⁾, 肺病変の経過とRAによる関節炎の臨床経過は独立していると考えられている¹¹⁾. 本症例においてRA-ILD, およびpigmented macrophageの集簇のそれぞれに共通

する要因として喫煙が影響していた可能性がある.

症例1, 2および既報のDIP症例⁵⁾について臨床情報をそれぞれ対比した (Table 1). 病理所見において症例1ではpigmented macrophageの分布は肺胞領域まで認められており、症例2で呼吸細気管支へ比較的局限していたのに対して広範囲の分布であった. ILDとしての確定診断は困難であったが、pigmented macrophageの分布様式として症例1はDIPパターン、症例2はRBパターンを示唆する症例と考えられた. 胸部CT所見は症例1、既報症例は症例2と比較し、経年的な陰影の増悪・拡大傾向に加え、KL-6の上昇も伴っていた. 膠原病関連間質性肺炎においてKL-6はIPの重症度を反映する可能性があり¹²⁾, 症例1、既報症例は症例2と比較しIPとしての病勢は強いと思われる.

RB-ILDとDIPの疾患活動性を比較すると、Ryuらの報告では評価された症例は少ないものの、RB-ILDと比較するとDIPの方がステロイド治療に対する反応性が不良、かつ死亡率も高い傾向が観察されており¹³⁾, 一般的にIP

Table 1 Case comparison

	Case 1 (male, 64 years old)		Case 2 (male, 68 years old)		Previously reported case ⁵⁾ (male, 58 years old)	
Clinical course	A DIP pattern was observed and RA developed two months later		RA was diagnosed. Two years later, ILD was diagnosed, and 10 years later an RB pattern was observed		Diagnosed with DIP and developed RA (AE condition) nine years later	
Smoking history	55.5 packs per year (former smoker)		120 packs per year (former smoker)		60 packs per year (former smoker)	
Blood test	Before surgery	Follow-up	Before surgery	Follow-up	At DIP diagnosis	Follow-up
KL-6 (U/mL)	1,056	1,873	603	442	834	1,210
RF (IU/mL)	211.8	N/A	96.7	N/A	124.6	282
Main CT findings	Diffuse GGO in bilateral lower lobes		Localized GGO with bronchial wall thickening		Diffuse GGO in bilateral lower lobes	
Pathology	DIP pattern and infiltration of lymphocytes into bronchiolar walls		RB pattern and infiltration of lymphocytes with a tendency to form follicles in bronchiolar walls		DIP reaction with mild interstitial fibrosis	

DIP: desquamative interstitial pneumonia, RA: rheumatoid arthritis, ILD: interstitial lung disease, RB: respiratory bronchiolitis, AE: acute exacerbation, RF: rheumatoid factor, CT: computed tomography, GGO: ground glass opacity, N/A: not available.

としての疾患活動性はRB-ILDよりもDIPの方が高いものと考えられる。RA-ILDの組織所見中にpigmented macrophageが認められた場合、症例1、症例2、既報症例の臨床経過を対比すると、pigmented macrophageがDIPパターンの分布を示す症例はRB-ILDパターンの分布を示す症例よりも疾患活動性が高く予後が悪い可能性があると考えられた。

また、DIP症例において高頻度にIgGの上昇が認められる報告もあり¹⁴⁾、DIPは病態として膠原病などの自己免疫性疾患との関連性が比較的強いと考えられている。症例1、既報症例は画像や病理所見においてDIPを疑う所見がみられた後にRAの発症、診断に至った。喫煙者においてDIPを疑う所見がみられた場合、その後のRA発症の可能性についても考慮すべきである。

結 語

RA-ILDの組織所見中にpigmented macrophageが認められた場合、DIPパターンの分布を示す症例はRBパターンの分布を示す症例よりも疾患活動性が高く予後が悪い可能性がある。また、RAの発症に先行して肺組織にDIP様変化を示すことがある。

謝辞：各種病理標本の作製および病理学的評価をご担当いただきました横浜市立大学附属病院病態病理学 三井秀昭技官に深謝いたします。

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) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) Bongartz T, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1583-91.
- 3) Lee HK, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 2019-27.
- 4) Sugiyama D, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 70-81.
- 5) Ishii H, et al. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) in a patient with rheumatoid arthritis: is DIP associated with autoimmune disorders? *Intern Med* 2009; 48: 827-30.
- 6) 横野茂樹. 肺疾患を有するRA患者に対する治療方針. *臨リウマチ* 2007; 19: 75-80.
- 7) Tansey D, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585-96.
- 8) Caminati A, et al. An integrated approach in the diagnosis of smoking-related interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2012; 21: 207-17.

- 9) Kelly CA, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics-a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1676-82.
- 10) Hutchinson D, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 223-7.
- 11) Hagemeyer L, et al. Smoking-Related Interstitial Lung Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 43-50.
- 12) Lee JS, et al. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 58.
- 13) Ryu JH, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84.
- 14) Kawabata Y, et al. Eosinophilia in bronchoalveolar lavage fluid and architectural destruction are features of desquamative interstitial pneumonia. *Histopathology* 2008; 52: 194-202.

Abstract

A case report of two rheumatoid arthritis patients with smoking-related interstitial pneumonia-like changes

Shiori Shonai^a, Ryo Nagasawa^{a,*}, Yu Hara^a, Hisashi Hashimoto^a,
Koji Okudera^b and Takeshi Kaneko^a

^aDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Pathology, Yokohama City University Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Smoking is important as a disease development and exacerbation factor in rheumatoid arthritis (RA) as well as in smoking-related interstitial pneumonia (SR-IP), including desquamative interstitial pneumonia (DIP), and respiratory bronchiolitis-associated with interstitial lung disease (RB-ILD). Case 1: A 64-year-old man who had stopped smoking 7 years previously. A medical check-up CT showed a right middle lobe nodular opacity and interstitial pneumonia. The right middle lobe resection specimen revealed respiratory bronchiolitis with lymphoid follicles and a DIP pattern. The patient developed RA 2 months after the operation. Case 2: A 68-year-old man had been diagnosed with RA 10 years earlier. IP developed 2 years later and he stopped smoking. The follow-up CT showed a nodule in the upper right lobe. The upper right lobe specimen revealed alveolitis with lymphoid follicles and an RB pattern. Cases with RA and SR-IP reactions are rare, and an RB pattern may have a more favorable prognosis than a DIP pattern.