

●症 例

関節リウマチの発症前に抗CCP抗体陽転化を確認し得た間質性肺炎の1例

渡部 晃平 可見 啓吾 佐村 和紀
古室 太誠 榎本 昌光 土谷美知子

要旨：症例は79歳女性。咳嗽に対し施行された胸部CTで間質性肺炎を指摘された。初回評価では抗CCP抗体陰性であったが経過中に陽転化し、その後に生じた関節炎から関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の診断となった。特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：IIPs）と膠原病関連間質性肺疾患（connective tissue disease-Interstitial lung disease：CTD-ILD）は区別が困難であり、自己抗体は測定されることもあるが、その陰性をもって膠原病の併存を否定することはできない。関節炎発症前に抗CCP抗体の陽転化を確認し得た症例は貴重であり、文献的考察とともに報告する。

キーワード：間質性肺炎、関節リウマチ、膠原病、抗CCP抗体

Interstitial pneumonia (IP), Rheumatoid arthritis (RA), Connective tissue disease,
Anti-citrullinated peptide antibody (ACPA)

緒 言

膠原病は間質性肺炎などの肺病変を初発として発症する場合があります。関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）では10%程度を占めると報告されている¹⁾。膠原病を示唆する臨床症状を欠く場合、画像所見で特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：IIPs）と膠原病関連間質性肺疾患（connective tissue disease-Interstitial lung disease：CTD-ILD）を区別することは困難であるが、自己抗体の測定によってその後の発症が予測されることもある。抗体の陰性によって膠原病の関与を否定することはできないが、経過中に抗体の陽転化を追跡するようなフォローは一般に行われないこともあり、検査の意義について不明な点も多い。

我々は間質性肺炎の初診時に陰性であった抗環状シトルリン化ペプチド（cyclic citrullinated peptide：CCP）抗体が経過中に陽転化し、その後に関節炎が出現してRAの診断となった1例を経験した。間質性肺炎を初発所見とするRAにおいて、抗CCP抗体陽転化の経過を追跡し得た症例は貴重である。

症 例

患者：79歳、女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴は35歳から79歳まで10本/日、受診の3ヶ月前から禁煙。60歳まで事務職、以後は在宅介護。ペットなし。鳥との接触なし。

現病歴：1年程度前から乾性咳嗽を自覚していた。20XX年1月に発熱がありインフルエンザの診断を受けたが、その際に近医で施行された胸部CTで網状影を指摘され、2月に当院紹介となった。

初診時現症：身長150cm、体重52.0kg、SpO₂ 92%（室内気）。両側肺底部にfine crackles聴取。関節変形や腫脹なし。皮疹なし。手指にばち指あり。

初診時検査所見：（Table 1）血算や一般生化学に特記すべき所見なし。KL-6 1,210U/mL、リウマトイド因子（rheumatoid factor：RF）114U/mLと高値。抗CCP抗体は3.5U/mL（正常<4.5U/mL）。抗核抗体は40倍、その他自己抗体は陰性。T-SPOT®.TB陽性。呼吸機能検査ではVC 1.74L、%VC 83.3%、FEV₁/VC 84.4%、%DL_{co} 57.5%と拡散能力の低下を認める。β₂刺激薬吸入前後の有意な変化はなし。胸部CTでは両肺野末梢優位に線状影、網状影を認め、牽引性気管支拡張を伴っていたが、肺底部優位とは言えず、明らかな蜂巣肺はなかった（Fig. 1）。

来院後経過：外来で鎮咳薬などの対症療法を行ったが呼吸困難は増悪傾向で、胸部X線も改善はなかった。抗

連絡先：渡部 晃平

〒607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町2

洛和会音羽病院呼吸器内科

(E-mail: watanabe.inradio@gmail.com)

(Received 22 Oct 2023/Accepted 9 Feb 2024)

Table 1 Laboratory findings on first visit

Hematology		Biochemistry		Serology		Pulmonary function tests	
WBC	6,380 / μ L	AST	25 U/L	CRP	0.2 mg/dL	VC	1.74 L
Neu	56.8 %	ALT	14 U/L	RF	114 U/mL	%VC	83.3 %
Lym	31.4 %	γ -GTP	19 U/L	ANA	40 $\times$	FEV ₁	1.51 L
Mon	8.2 %	LDH	226 U/L	Homogeneous, speckled		FEV ₁ /VC	84.4 %
Eos	3.4 %	TP	7.4 g/dL	Anti SS-A antibody	(-)	DL _{CO}	8.0 mL/min/mmHg
Bas	0.6 %	Alb	4.0 g/dL	Anti Jo-1 antibody	(-)	%DL _{CO}	57.5 %
Hb	13.1 g/dL	CK	83 U/L	Anti ARS antibody	(-)		
Plt	18.4 $\times 10^4$ / μ L	BUN	12.4 mg/dL	Anti CCP antibody	3.5 U/mL		
		Cre	0.77 mg/dL	PR3-ANCA	(-)		
		Na	145 mmol/L	MPO-ANCA	(-)		
		K	4.5 mmol/L	T-SPOT®.TB	(+)		
		Cl	111 mmol/L				
		KL-6	1,210 U/mL				
		SP-D	194.7 ng/mL				



Fig. 1 Chest X-ray and computed tomography scans revealed bilateral reticular shadows and traction bronchodilation.

線維化薬の導入を考慮したが特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) として典型的ではなく、組織診を行う方針で比較的低侵襲なクライオ生検を施行可能な施設に紹介した。そこで7月に抗CCP抗体が再検され41.4 U/mLと上昇を認めたが、関節炎症状は認めなかった。またRF 91 U/mLと同程度であった。組織では気管支壁にリンパ球主体の軽微な炎症細胞浸潤、肺胞壁の軽度な線維性肥厚と腔内を埋める器質化に加え、軽度の線維性胞隔炎を認めたものの、IPFを強く支持するものではなかった。気管支肺胞洗浄液ではマクロファージ94.5%と大半を占め、リンパ球4.7%、CD4/CD8 1.5とCD4がやや優位であった。

IPFとしてピルフェニドン (pirfenidone) が開始され、1,200 mg/day に漸増されたのち10月に当院に再紹介となったため、加療を継続した。

20XX+1年の1月、右手指や両側手関節の疼痛を訴えるようになった。関節超音波で両側手関節周囲に血流増加を伴う腱鞘滑膜炎所見、右2指の右近位指節間関節に血流増加は認めないものの滑膜肥厚を認めた。関節滑膜炎、誘因のない腱鞘炎所見からRAを疑い、ACR/EULAR関節リウマチ分類基準2010年で7点であったことから膠原病科に紹介した。RAの診断となり、プレドニゾロン (prednisolone) 10 mg/dayより開始され、関節、腱鞘炎症状は軽快を認めた。その後初診時から44ヶ月で%VCは55.0%、%DL_{CO}は31.0%に低下し、在宅酸素療法が開始となったが、外来通院は継続できている (Fig. 2)。

考 察

RAは膠原病のなかでも肺病変の先行期間が長く、1.6~7.0年と報告される²⁾。IIPsと考える症例でも膠原病の

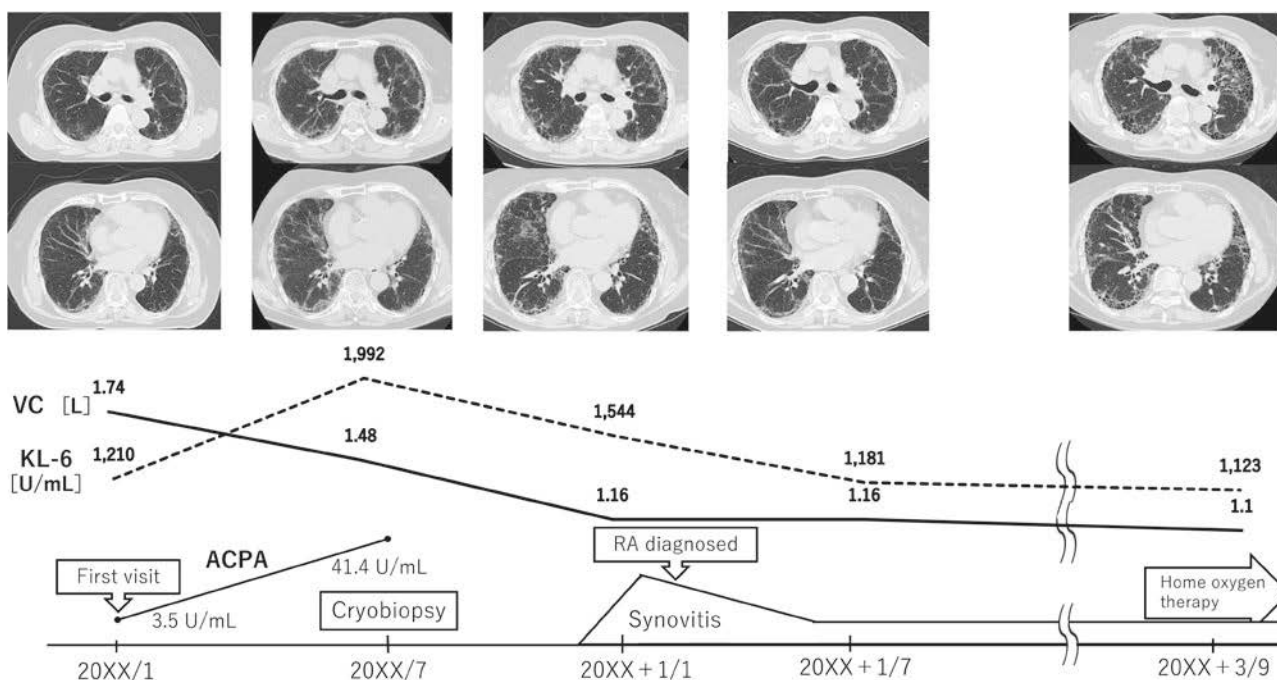


Fig. 2 Clinical course. ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies.

合併を念頭に置いたフォローを行う必要があり、自己抗体の存在で発症が予測され得ることから、スクリーニングとして測定することは一般的である。

胸部CT所見などからCTD-ILDを考慮した場合でも、出現し得る症状は多岐にわたるため、どのような症状に注意すべきか患者に理解してもらうことは容易ではない。もし自己抗体が陽性であれば出現し得る症状が想定できるため、患者の疾患理解につながり、結果として早期介入できる可能性がある。

膠原病を背景とする可能性が想起された間質性肺炎であっても、分類基準を満たさない症例にはしばしば遭遇する。このような間質性肺炎に対する用語には混乱もあったが、現在はFischerらが提唱したinterstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)³⁾が用いられることが多い。IPAFの基準では、膠原病の診断基準を満たさず、A臨床ドメイン、B血清学ドメイン、C形態的ドメインのうち2つを満たすことが必要となる。初診時の本症例では呼吸器外症状は認めないものの、RF陽性、間質性肺炎からB、Cの2つを満たしていた。

RAでは多彩な肺病変を呈するが、間質性肺炎は予後に影響し得る重要な病態である。通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP)、非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia: NSIP)、器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) などさまざまなパターンを認めることもあり、関節症状を伴わない場合はIIPsとの区別は難しい。本症例では胸膜病変や細気管支

炎、リウマトイド結節といった比較的RAに特異的な画像所見は認めなかった。本症例のようにindeterminate for UIPの所見を呈しIPFが考慮される場合は、組織学的な評価を積極的に行ったうえで十分な検討をする必要がある⁴⁾。また本症例の画像所見はfibrotic NSIPとも考えられるが、特発性非特異性間質性肺炎患者の17.1%のちに膠原病を発症した⁵⁾と報告されている。クライオ生検による組織評価を行い、IPFを強く支持する所見は得られなかったものの、リンパ濾胞の過形成や細気管支病変など膠原病を示唆する所見⁶⁾も認めなかったため、前医においてIPFとして治療導入がされることとなった。

本症例では画像所見や組織診においてIPFを強く支持する所見が揃っていたとは言えないが、前医でIPFとしてピルフェニドンが開始され、また当院でも継続していた。IPFの診断において他疾患の除外は重要だが、自己抗体が陰性である場合は判断に難渋する場合が多い。特に本症例ではIPFの診断目的のクライオ生検であったため、先入観が排除できていなかった可能性がある。

初診時に唯一陽性であったRFは感度69%、特異度85%に留まり⁷⁾、一般集団にも陽性が散見されるため、解釈に苦慮することも多い。本症例では後に抗CCP抗体が陽転化し、関節症状が出現したため、結果としてはRFの陽性は意義を有していたことになる。正常上限の3倍を超えており、ACR/EULAR分類基準2010年における高力価陽性に該当していた点もそれを支持する。RFの陽転化はRAの発症前に起こり⁸⁾、陽転化してから5年以内に関

節炎を発症するという報告⁹⁾から、発症前段階であったことが考慮されるものであった。

本症例ではRFが初診時から陽性で、抗CCP抗体の陽転化がそれに続いた。抗CCP抗体は感度71%、特異度95%と報告されており¹⁰⁾、診断を確定させるものではないが陽性の意義は大きい。発症の数年前に先行して陽転化するとされ、発症する8年前には10%程度であった陽性率が経時的に増加し、発症時点では40.5%であったとする報告がある⁴⁾。

自己抗体の陽転化は環境要因の影響を受けることがあり、喫煙は肺胞上皮細胞にシトルリン化蛋白を発現させ、抗CCP抗体の陽転化¹¹⁾、RAの発症に関与するとされる。本症例でも初診の直前まで続けていた喫煙の関与は疑われる。

RAの発症と抗CCP抗体、RFの陽転化に関しては理解されつつあるが、間質性肺炎の経過中に陽転化を確認し得た症例報告は確認できなかった。本症例は初診時に陰性であった抗CCP抗体が6ヶ月後には陽転化しており、さらに6ヶ月後に患者が関節症状を訴えるようになった経過から、間質性肺炎の発症、抗CCP抗体の陽転化、RA発症が順次起こっていたことになる。したがって抗CCP抗体陰性の間質性肺炎患者でも、関節炎が出現した際に再検することで、先行した陽転化を確認できる可能性がある。

RFと抗CCP抗体の併存は関節リウマチの発症、重症化に影響するとされている¹²⁾。前述した自己抗体出現とRA発症経過を考慮すれば、RFもしくは抗CCP抗体の一方が陽性である症例では、定期的な抗体価測定で両方の陽転化を確認することで、関節リウマチの将来的な発症をより精度をもって予測できる可能性がある。

間質性肺炎の経過中に起こる自己抗体の陽転化を論じた文献は少ないが、渡辺らは間質性肺炎増悪に伴ってMPO-ANCAの陽転化を認めた症例を報告し、同様の経過を示す症例が多く存在する可能性を論じている¹³⁾。MPO-ANCAと抗CCP抗体は、ともに環境要因が示唆されている共通点もあり、経過中の陽転化に関しては念頭に置くべきである。ただし本症例に限れば、抗CCP抗体の陽転化は間質性肺炎の増悪と関連したとは言えず、また関節炎発症後の呼吸機能低下もUIPの一般的な経過と比較して逸脱したものではなかった。

抗CCP抗体は特異度の高い検査であるが偽陽性を呈する場合もあり、その代表である結核では34.3%の症例で抗CCP抗体が陽性になったという報告がある¹⁴⁾。本症例はT-SPOT[®].TB陽性であったが、陽転化までの期間に結核を示唆する症状がなかった点、ステロイドや免疫抑制剤の治療が行われていない点、また関節症状が後に出現した点を踏まえると、結核との関連は疑われない。

IPFとしてフォローされている症例でも、CTD-ILDであれば比較的良好な予後が期待できることから¹⁵⁾、患者の人生設計に関する利益は大きい。ただしUIPパターンのRA関連間質性肺炎はIPFと同等の予後と報告されている¹⁶⁾点に留意しなければならない。本症例も結果として緩徐な増悪を認めているが、膠原病関連間質性肺疾患に対して有効性が報告されているニンテダニブは良い適応であると思われる¹⁷⁾。

自己抗体は膠原病らしい所見が出現した場合を除いて複数回測定されることは少ないが、本症例は他院に紹介となった経過から自己抗体が再検されることとなり、関節炎発症前に抗体の陽転化が確認され得た点が貴重と考えた。

初診時に陰性であった自己抗体を再検査するかは、担当医師の裁量に依るのが現状である。すべての患者に定期的な評価を行うのは医療経済的な面からも適切とはいえないが、間質性肺炎合併RA症例に関する抗CCP抗体の陽転化が理解されれば、自己抗体を再検する根拠の一つとなる。出現し得る症状を患者と共有できることは早期介入につながるため、特に本症例のように抗CCP抗体とRFの一方が陽性である場合では、もう一方の陽転化を念頭に置いたフォローアップも考慮すべきであると考ええる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：渡部 晃平；原稿料（日本医事新報社）。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Chan E, et al. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a review. *Arthritis Res Top Rev Ser* 2013; 7: 1-9.
- 2) Kono M, et al. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2014; 9: e94775.
- 3) Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
- 4) Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138-53.
- 5) Kono M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease. *Respir Med* 2016; 117: 40-7.
- 6) Shaw M, et al. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 1-16.
- 7) Nishimura K, et al. Meta-analysis: diagnostic accu-

- racy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007; 146: 797–808.
- 8) Nielen MM, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380–6.
- 9) Deane KD, et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3161–72.
- 10) Zhu JN, et al. Meta-analysis: compared with anti-CCP and rheumatoid factor, could anti-MCV be the next biomarker in the rheumatoid arthritis classification criteria? *Clin Chem Lab Med* 2019; 57: 1668–79.
- 11) Klareskog L, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38–46.
- 12) Lingampalli N, et al. Combination of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor is associated with increased systemic inflammatory mediators and more rapid progression from preclinical to clinical rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 2018; 195: 119–26.
- 13) 渡辺徹也, 他. 間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の1例. *日呼吸会誌* 2007 ; 45 : 615–20.
- 14) Aggarwal R, et al. Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1472–83.
- 15) Enomoto N, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006; 130: 22–9.
- 16) Kim EJ. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010; 35: 1322–8.
- 17) Flaherty KR, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–27.

Abstract

A case of interstitial pneumonia with positive anti-citrullinated peptide antibodies prior to the diagnosis of rheumatoid arthritis

Kohei Watanabe, Keigo Kani, Kazuki Samura, Taisei Furumuro,
Masamitsu Enomoto and Miwako Tsuchiya
Department of Respiratory Medicine, Rakuwakai Otowa Hospital

A 79-year-old woman attended our hospital because of reticular opacification on chest computed tomography scan, and she described having had dry cough for a year. We considered the abnormal scans to be indeterminate for usual interstitial pneumonia pattern. Her serum autoantibodies were almost all negative, except for a rheumatoid factor of 114 U/mL. Five months later we decided to refer her to another hospital where cryobiopsy was available. Blood tests were repeated and were now positive for anti-citrullinated peptide antibodies (ACPA). The bronchoscopy revealed no specific findings in her lung tissues. Pirfenidone therapy was begun at the hospital. She came back to our hospital after a further three months and we continued the therapy without serious problems. A year since her first visit to our hospital she complained of joint pain in her fingers and wrists. Her 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria score was 7. After consultation with a rheumatologist, she was diagnosed with rheumatoid arthritis. Although the connection between positive ACPA and the development of rheumatoid arthritis has been recognized, no report discussing its positive conversion among interstitial pneumoniae cases has been made up until now.