

症 例

慢性関節リウマチに慢性好酸球性肺炎を合併した 1 例

斉藤 崇 森 由弘 前田 剛 大西 康司 厚井 文一

要旨：症例は 45 歳の女性。慢性関節リウマチのため、非ステロイド系抗炎症薬で治療中であった。平成 9 年 6 月、感冒様症状が出現し近医を受診し、胸部 X 線上右上肺野の浸潤影を指摘され紹介入院となった。末梢血好酸球増多があり、気管支肺泡洗浄液にて好酸球比率の増加、さらに経気管支肺生検で胞隔に好酸球浸潤を認め、慢性好酸球性肺炎と診断しステロイド治療を施行し軽快した。その後、両側対称性手指腫脹、多発関節痛及び両側足背に大小不同の紅斑が出現し、慢性関節リウマチの増悪及び好酸球増多症による皮膚浸潤と診断した。ステロイド剤、抗リウマチ薬、非ステロイド系抗炎症剤にて改善した。慢性関節リウマチに好酸球増加と臓器浸潤がみられた場合、肺においては慢性好酸球性肺炎の病態を呈することが示唆された。

キーワード：慢性関節リウマチ、慢性好酸球性肺炎、好酸球増多症

Rheumatoid arthritis, Chronic eosinophilic pneumonia, Eosinophilia

結 言

慢性関節リウマチにみられる肺病変は、胸膜炎、間質性肺炎、BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)、リウマトイド結節等である¹⁾。今回我々は、慢性関節リウマチの治療中に、慢性好酸球性肺炎を併発し、更に好酸球増多症による皮膚病変を合併した症例を経験

した。慢性関節リウマチに好酸球増多症を伴う症例は少ないが²⁾、慢性好酸球性肺炎を伴う症例は一層少ない³⁾⁻⁸⁾。本症例の如く慢性関節リウマチ患者において好酸球が肺臓器に浸潤した場合、慢性好酸球性肺炎の像を呈すると考えられた。そのため本症例は貴重な症例と思われる。文献的考察を加えて報告する。

Table 1 Laboratory findings on first admission

Hematology		Biochemistry			
RBC	4.13 × 10 ⁶ /μl	T. Bil	0.46 mg/dl	BUN	17.0 mg/dl
Hb	11.3 g/dl	TP	7.4 g/dl	CRE	0.60 mg/dl
Ht	33.3 %	ALB	45.5 %	UA	4.9 mg/dl
Plt	35.6 × 10 ⁴ /μl	1- Glob	3.4 %	Na	136 mEq/l
WBC	9.21 × 10 ³ /μl	2- Glob	10.3 %	K	3.8 mEq/l
Neu	38.9 %	- Glob	9.6 %	Cl	102 mEq/l
Lymph	26.4 %	- Glob	31.2 %	Pulmonary function tests	
Mono	2.5 %	ZTT	24.0 KU	%VC	94.1 %
Eosin	30.6 %	ChE	127 U/l	FEV1.0%	92.5 %
Baso	0.3 %	GOT	69 U/l	BALF	
ESR	113 mm/hr	GPT	98 U/l	Total cell	28.2 × 10 ⁶ /ml
Serology		ALP	84 U/l	Mo	10 %
CRP	3.1 mEq/l	- GTP	14 U/l	Ly	14 %
RF	5 以下	T-ch	208 mg/dl	Eo	71 %
IgE	495 U/ml	LDH	1,548 U/l	T cell subset	
Sputum		LDH ₁	31.4 %	CD4/CD8	1.018
-Streptococcus	(3 +)	LDH ₂	38.9 %		
parasites	(-)	LDH ₃	18.2 %		
		LDH ₄	7.0 %		
		LDH ₅	4.5 %		

症 例

患者：45歳，女性．主婦．

主訴：咳，発熱．

既往歴：16歳虫垂切除術

45歳より慢性関節リウマチ

家族歴：特記すべきことなし

第1回目入院時現病歴：平成9年6月20日頃より38台の発熱，咳，痰が出現し，市販薬を服用するも症状

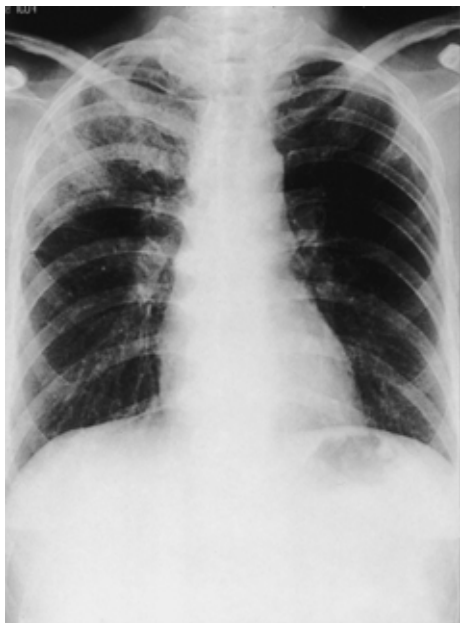


Fig. 1 Posteroanterior chest roentgenogram obtained on first admission reveals infiltration with peripheral distribution in the right upper lobe.

軽快せず，6月27日近医を受診した．胸部X線写真にて右上肺野に浸潤影が認められたため，肺炎の疑いにて同日精査加療目的にて当院に紹介入院となった．慢性関節リウマチに関しては，平成9年5月中旬に両側手指腫脹を認め近医にて早期慢性関節リウマチと診断されていたが，治療は金製剤やステロイド剤は投与されておらず，非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）のみ投与されていた．

第1回目入院時現症：身長158cm，体重62kg，体温35.4℃，血圧128/80mmHg，脈拍66/分・整．眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜貧血なし．呼吸音は正常，心雑音聴取せず．腹部は平坦で軟，肝脾触知せず．四肢浮腫なし，皮疹・関節腫脹・変形なし．

第1回目入院時検査成績（Table 1）：末梢血の白血球数は9,210/ μ lで，好酸球は30.6%と著明に増加していた．Hbが11.3g/dlと軽度の貧血が認められた．生化学

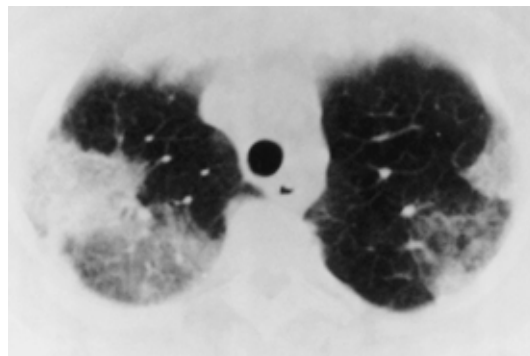


Fig. 2 Computed tomographic (CT) scan shows ground-glass opacity in the periphery of the upper lobes of both lungs.

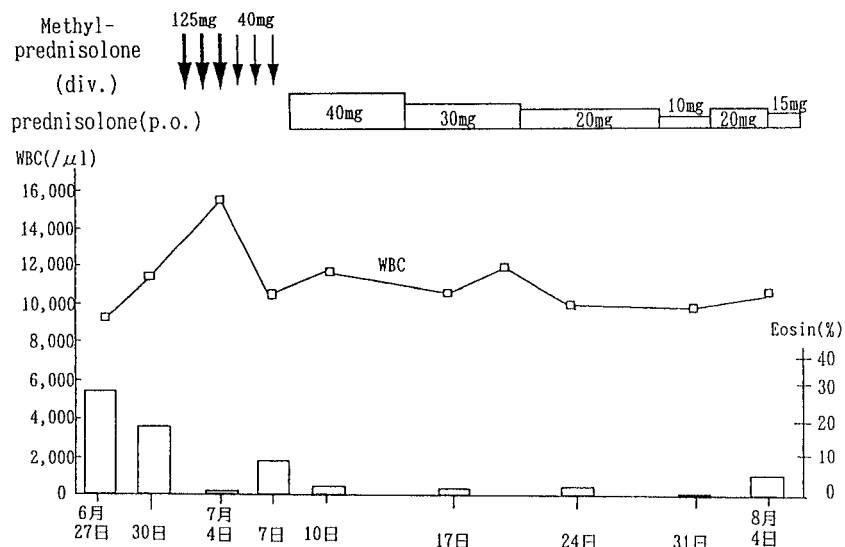


Fig. 3 Clinical course during first admission.

検査ではLDHの上昇がみられたが、アイソザイムには異常が認められなかった。蛋白分画でアルブミンの低下、 α_2 、 γ グロブリン分画の増加が認められた。血清学的検査ではCRPの上昇、血沈の亢進、免疫グロブリンの上昇がみられた。喀痰培養では α -Streptococcusが検出さ

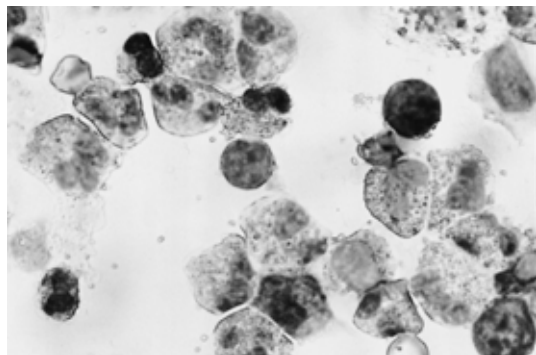


Fig. 4 Photomicrograph of bronchoalveolar lavage fluid, showing high percentage of eosinophils.

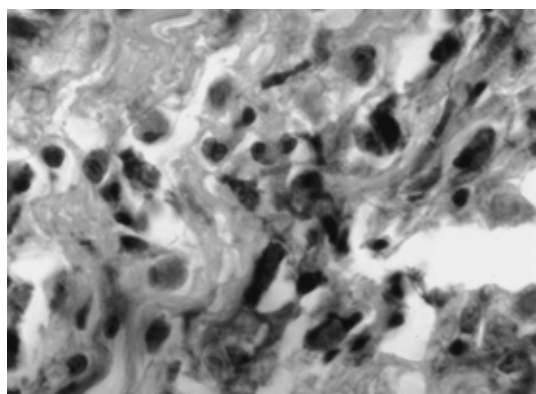


Fig. 5 Photomicrograph of transbronchial lung biopsy specimen, showing infiltrations of eosinophils to alveolar septum.

れた。

第1回目入院時胸部X線写真 (Fig. 1): 右上肺野にびまん性の浸潤影を認めた。

第1回目入院時胸部CT写真 (Fig. 2): 両側上肺野の外層優位かつ非区域性にスリガラス様陰影を主体とした濃度上昇域を認めた。その陰影は多小葉性分布の性格を有していた。

第1回目入院後経過 (Fig. 3): 入院時より今まで内服していた薬剤をすべて中止するも自覚症状、胸部異常陰影は改善しなかった。血液学的所見、胸部X線写真、胸部CT写真より、好酸球性肺炎を疑い、平成9年7月2日気管支鏡検査を施行した。気管支肺泡洗浄液 (BALF, Fig. 4)で好酸球比率が71%と著明に上昇し、経気管支肺生検 (TBLB, Fig. 5)でも胞隔に著明な好酸球の浸潤が認められた。以上より好酸球性肺炎 (Eosinophilic pneumonia, EP)と診断し、ステロイド療法 (Methyl-prednisolone 125 mg/day, 3日間)を開始した。以後、胸部異常陰影及び臨床症状の改善が認められたため、ステロイドの量を漸減し、prednisolone 15



Fig. 6 Irregular sized symmetrical erythema on the upper surface of both feet.

Table 2 Laboratory findings on second admission

Hematology		Biochemistry		LDH		Serology	
RBC	4.58 × 10 ⁶ / μ l	T.Bil	0.67 mg/dl	LDH	635 U/l	CRP	4.6 mEq/l
Hb	11.3 g/dl	TP	7.0 g/dl	LDH ₁	21.6 %	RF	<5
Ht	33.8 %	ALB	47.5 %	LDH ₂	36.3 %	rheumatoid factor	× 40
Plt	32.1 × 10 ⁴ / μ l	γ -Glob	4.6 %	LDH ₃	21.2 %	IgE	51.9 U/ml
WBC	8.92 × 10 ³ / μ l	α -Glob	12.8 %	LDH ₄	10.6 %	IgG	1,165 mg/dl
Neu	63.9 %	β -Glob	10.1 %	LDH ₅	10.3 %	IgA	200 mg/dl
Lymph	23.2 %	- Glob	25.0 %	BUN	22.2 mg/dl	IgM	49 mg/dl
Mono	2.8 %	ZTT	17.2 KU	CRE	0.73 mg/dl	ANA	< 20
Eosin	8.6 %	ChE	147 U/l	UA	4.7 mg/dl	CH ₅₀	56.8 U/ml
Baso	0.3 %	GOT	18 U/l	Na	135 mEq/l	C3	75 mg/dl
ESR	98 mm/hr	GPT	21 U/l	K	4.5 mEq/l	C4	32.0 mg/dl
		ALP	86 U/l	Cl	99 mEq/l	C-ANCA	< 10
		- GTP	19 U/l			P-ANCA	< 10
		T-ch	252 mg/dl				

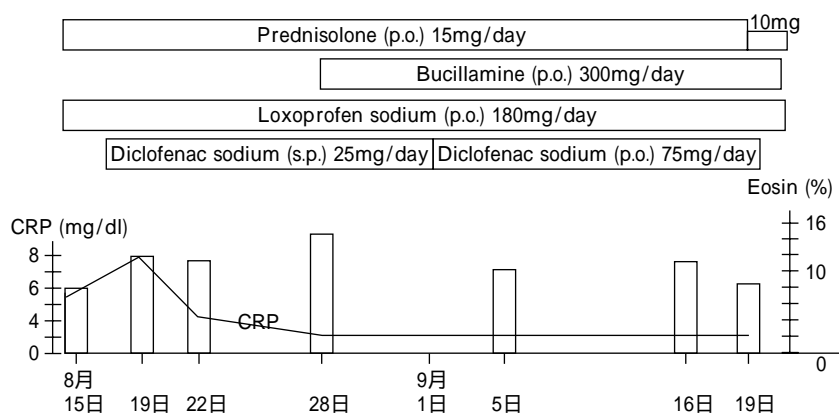


Fig. 7 Clinical course during second admission.

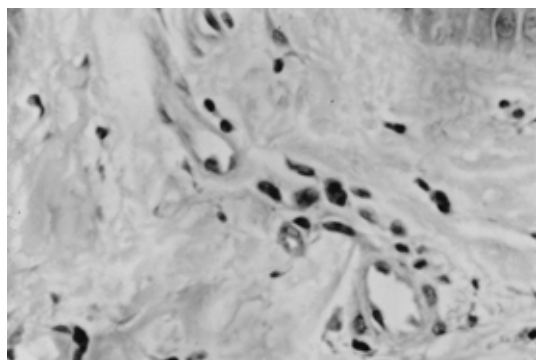


Fig. 8 Photomicrograph of a erythema, tissue specimen showing perivascular and interstitial eosinophil infiltration.

mg/day を維持量とし、平成9年8月7日軽快退院となった。この入院期間中、一度も皮疹、手指関節腫脹・関節痛は認められなかった。退院約1週間後、両側対称性の手指腫脹並びに多発関節痛が出現し、8月15日当院外来を受診した。慢性関節リウマチの疑いがあり、精査加療目的にて同日第2回目の入院となった。

第2回目入院時現症：身長157.8 cm、体重60.5 kg、体温36.3。血圧130/80 mmHg、脈拍84/分・整。眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし。呼吸音は正常、心雑音聴取せず。腹部は平坦で軟、肝脾触知せず。四肢浮腫なし。両足背に大小不同の紅斑あり (Fig. 6)。両側手関節・膝関節・近位・遠位指節関節の対称性腫脹あり、関節変形なし。

第2回目入院時検査成績 (Table 2)：末梢血液検査では白血球数が8,920/ μ lで好酸球比率は8.6%と軽度増加していた。Hbが11.3 g/dlと軽度の貧血が認められた。生化学検査ではLDHの上昇が前回同様認められた。血清学的検査ではCRPの上昇、血沈の亢進が認められた。蛋白分画ではアルブミンの低下、 α_2 、 γ グロブリン分画の増加がみられた。胸部X線写真では、肺野に異常陰

影を認めなかった。

第2回目入院後経過 (Fig. 7)：朝のこわばりが15分以上持続し、3つ以上の関節域の腫脹、手関節の腫脹、対称性の腫脹が認められていることより、厚生省早期慢性関節リウマチ診断基準より早期慢性関節リウマチと診断した。入院後より、NSAIDs (loxicoprofen sodium 180 mg/day、経口投与)による治療を開始した。さらに prednisolone 15 mg/dayの経口投与もEPの治療の延長として続けた。両下腿と両足背の皮疹は、皮膚生検の結果 (Fig. 8)、表皮に変化はなく、真皮血管周囲に少数の好酸球、小円形細胞の浸潤がみられた。しかし血管壁やその周辺にフィブリノイド変性・壊死などの血管炎を示唆する所見は見られなかったため、好酸球増多症による二次的な皮膚病変と診断した。しかし関節腫脹と関節痛の症状の改善が認められないため、8月19日よりNSAIDs (diclofenac sodium 25 mg/day、坐剤)を追加した。それでも関節腫脹と関節痛の症状が軽快しないため、8月28日より抗リウマチ薬 (bucillamine 300 mg/day、経口投与)の内服を追加した。その後、diclofenac sodium 25 mg/day、坐剤を75 mg/day、経口投与に変更した。その結果、日を追う毎に症状は軽減したため、9月24日退院となり、外来での経過観察となった。現在、関節痛や関節腫脹は全く認められていない。

考 察

1952年にCroftonらは胸部X線写真で浸潤影を認め末梢血中好酸球数増多を示す疾患群を、①Loeffler症候群、②遷延性肺好酸球増加症、③喘息を伴う肺好酸球症、④熱帯性肺好酸球増加症、⑤結節性動脈周囲炎とWegener肉芽腫症の5群に分類した⁹⁾。1969年にCarringtonらは末梢血に好酸球数の増多があってもなくても組織学的に肺に好酸球を認める疾患をEPと呼んだ。その中で呼吸困難、発熱、咳嗽、胸部X線写真上の辺縁性浸潤影、肺及び末梢血中の好酸球数の増多、そして

Table 3 Case reports of chronic eosinophilic pneumonia associated with rheumatoid arthritis

	自験例	黄川田ら	Payneら	Cooney	Papirisら	Seedら	Yousenら
年齢	45歳	81歳	54歳	34歳	47歳	PAとCEPは偶然 におこったもの	RA患者で肺病 変を合併した40 人に対して開胸 肺生検を施行。 1人だけが病理 学的に間質と肺 胞に好酸球浸潤 が認められた。
性	女性	男性	不明	女性	男性		
RA歴	45歳～	69歳～	16歳～	なし	43歳～		
RAの治療	NSAIDs	NSAIDs	不明	なし	hydroxy- chloroquine		
自覚症状	発熱, 咳	乾性咳, 発熱	関節症状増悪 乾性咳, 発熱	多発関節痛 咳	咳, 発熱 全身倦怠感		
末梢血 好酸球比率 好酸球数	30.6% 2,820/ μ l	32% 1,820/ μ l	9% 930/ μ l	unknown 1,430/ μ l	unknown unknown		
胸部X線所見	末梢性 網状影	びまん性 網状影	末梢性 網状影	末梢性 網状影	末梢性 網状影		
気管支肺胞洗 浄液中の好酸 球比率	71%	39%	未実施	未実施	32%		
開胸肺生検又 は経気管支肺 生検	胞隔への好 酸球浸潤	胞隔への好 酸球浸潤	未実施	間質と肺胞 への好酸球 浸潤	間質と肺胞 への好酸球 浸潤		
治療	PSL	PSL	PSL	PSL	steroid		

RA : rheumatoid arthritis, CEP : chronic eosinophilic pneumonia, PSL : prednisolone

副腎皮質ステロイド剤に劇的な反応性を特徴とする疾患を慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia, CEP) と呼称した¹⁰⁾。これは Crofton らの提唱した Prolonged pulmonary eosinophilia と同じ疾患と考えられた。本症例は、発熱、咳嗽、喀痰を呈して発症し、胸部 X 線と胸部 CT 所見、気管支肺胞洗浄液と経気管支肺生検の結果から Carrington の CEP と診断した。

慢性関節リウマチ (RA) は原因不明で、慢性に経過する全身性炎症疾患であり、しばしば呼吸器病変を合併する。佐藤らは RA に随伴する呼吸器病変として、間質性肺炎、BOOP、リウマトイド結節等を報告している¹⁾。しかし今まで RA に EP を合併した報告例はきわめて少なく、検索した限りでは過去に、Payne³⁾、Seed⁴⁾、Cooney⁵⁾、Yousen⁶⁾、Papiris⁷⁾、黄川田⁸⁾の6人の報告にとどまっている。これらの報告例には好酸球増多症による皮膚病変に関する報告記載は見られない (Table 3)。Seed らは RA に EP は偶然に起こると報告しているが、本症例は RA と診断されてから1カ月後に EP を発症し、その治療経過中に RA が再燃し、更に好酸球増多症による皮膚病変が出現したことより偶然とは考えにくい。

EP の原因としてまず薬剤性肺炎が考えられる。同じ市販薬を以前にも使用した経験があり、その時異常がみられなかったこと、さらに入院時に今まで内服していた薬剤をすべて中止したが自覚症状、胸部異常陰影が改善しなかったことで薬剤性肺炎は考えにくい。薬剤リンパ球刺激試験は施行し得なかったが、入院後の臨床経過か

ら薬剤性肺炎は否定的である。更に感冒様症状で発症していることから細菌性肺炎も考えられる。確かに細菌性肺炎の回復期に好酸球が増加することが知られている。しかし本症例では末梢血と肺局所における好酸球の増加が著明であり、その後の臨床経過や画像所見より否定的である。

RA に好酸球増多症が合併することは諸家により報告されているが、Winchester ら²⁾によれば、高度の好酸球増多を示す場合には、血管炎をはじめとする関節外症状をみることが多いという。5%以上の好酸球増多のみられる症例においては皮下結節 77.8%、血管炎 44.4%、胸膜心膜炎 27.8%であったと報告している。本症例においても、第2回目の入院時に両下腿と両足背に皮疹が認められ、皮下には好酸球の浸潤が認められた。しかし血管炎を示唆する所見はみられなかった。

RA における BAL 所見について、Garcia ら¹¹⁾は間質性肺病変を合併する RA と合併しない RA に分け、後者を更に BAL の細胞分類が正常群と異常群に細分化し、BAL 中の細胞分類を3群で比較検討していた。その結果、間質性肺病変を合併する RA では、BAL 中の好中球の増加が認められ、間質性肺病変を合併せず、BAL の細胞分類で異常を示す RA ではリンパ球が増加していた。いずれの群でも好酸球は優位に上昇していなかった。大畑ら¹²⁾の報告でも BAL 中の好酸球比率は 0.1%～3.8%と正常範囲内であった。RA に合併する間質性肺炎は、BOOP や UIP (usual interstitial pneumonia) が大部分

であり, 本症例の如く BAL と TBLB により肺胞腔と肺胞壁へ好酸球の浸潤が証明されたのは, 非常に稀である. 本症例では肺に好酸球が集積する因子の存在が疑われ, 興味深い.

EP の発症メカニズムは未だ不明であるが, 好酸球の特異顆粒中に含有される major basic protein, eosinophil peroxidase, eosinophil cationic protein, eosinophil derived neurotoxin は抗菌活性, 抗寄生虫活性, 抗腫瘍活性などと同時に宿主細胞に対しても cytotoxic であり, 局所に集積した活性化好酸球は脱顆粒して組織障害性に作用し, 炎症を増幅させると考えられている¹³⁾. 猪岡らは IL-5, IL-6, G-CSF の局所における過剰産生が CEP の発症機序に重要な役割をしていると述べている¹⁴⁾. EP の BALF を用いた研究より BALF 中に好酸球遊走因子 (ECF) 活性が証明されている. そのことは種々の原因によって, 肺のリンパ球あるいは好塩基球細胞より ECF が産生され, 好酸球の末梢血から肺へ活動的な集積を来すと推測されている¹⁵⁾. 以上の様に EP や RA に伴う間質性肺炎の各々の発症機序は不明であるが徐々に解明されつつある. 前述の如く, 本症例においても好酸球の集積因子の解明のために, 血清と BALF 中の IL-6 や G-CSF を測定すべきであったと思われる. 本症例は RA が初発し活動性となり, 再燃時に一致して好酸球増加と臓器浸潤がみられた. これは単なる偶然と考えられず, RA 患者において肺に好酸球が浸潤した場合は, CEP も一つの表現病態となる可能性が示唆された.

最後に, 皮膚生検をしていただきました高松赤十字病院皮膚科, 中北隆先生に深く感謝いたします.

本論文の要旨は第 77 回日本内科学会四国地方会 (1997 年 11 月) において報告した.

文 献

- 1) 佐藤篤彦, 早川啓史: RA における呼吸器病変. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 他編. Annual Review 呼吸器. 中外医学社, 東京, 996: 104-109.
- 2) Winchester RJ, Koffler D, Litwin SD, et al: Observations on the eosinophilia of certain patients with

- rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1971; 14: 650-665.
- 3) Payne CR, Connellan SJ: Chronic eosinophilic pneumonia complicating long-standing rheumatoid arthritis. Postgrad Med J 1980; 56: 519-520.
- 4) Seed WA, Fox B: Chronic eosinophilic pneumonia and rheumatoid arthritis-coincidental? J Clin Pathol 1981; 34: 813.
- 5) Cooney TP: Interrelationship of chronic eosinophilic pneumonia, bronchiolitis obliterans, and rheumatoid disease: a hypothesis. J Clin Pathol 1981; 34: 129-137.
- 6) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB: Lung biopsy in rheumatoid arthritis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 770-777.
- 7) Papiris SA, Maniati MA, Kalousis JV, et al: Chronic eosinophilic pneumonia in rheumatoid arthritis. Monaldi Arch Chest Dis 1995; 50: 360-362.
- 8) 黄川田雅之, 市瀬裕一, 國澤 晃, 他: 慢性関節リウマチの経過中に好酸球性肺炎, BOOP 所見を呈した 1 例. 気管支学 1996; 18: 683-689.
- 9) Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, et al: Pulmonary eosinophilia. Thorax 1952; 7: 1-35.
- 10) Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al: Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969; 280: 787-798.
- 11) Garcia JG N, Parhami N, Killam D, et al: Bronchoalveolar lavage fluid evaluation in rheumatoid arthritis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 450-454.
- 12) 大畑一郎, 越智規夫, 紅林昌吾, 他: 慢性関節リウマチに伴う肺病変の検討. 日胸疾会誌 1995; 33: 101-108.
- 13) Weller PF: The immunobiology of eosinophils. N Engl J Med 1991; 324: 1110-1118.
- 14) 猪岡 望, 井上 彰, 進藤百合子, 他: 血清中, 胸水中の IL-5, IL-6, G-CSF が高値を示した慢性好酸球性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1997; 35: 867-872.
- 15) 荏原順一, 木野稔也, 中島重徳: 好酸球性肺炎における血清および気管支肺胞洗浄液中の好酸球遊走活性について. 日胸疾会誌 1988; 26: 714-719.

Abstract

Chronic Eosinophilic Pneumonia Associated with Rheumatoid Arthritis

Takashi Saito, Yoshihiro Mori, Tuyosi Maeta, Kouji Oonishi and Humikazu Koui

Internal Medicine, Takamatu Hospital, Kagawa, Japan

We encountered a 45-year-old woman with chronic eosinophilic pneumonia associated with rheumatoid arthritis. In May 1997, she was given a diagnosis of rheumatoid arthritis and prescribed non-steroidal anti-inflammatory drugs. After a month, she visited our hospital because of fever and cough. A chest roentgenogram and computed tomographic scan on first admission revealed peripheral infiltrative shadows in the upper fields of both lungs. Approximately 30% of peripheral blood cells were eosinophils. Furthermore eosinophils were elevated in bronchoalveolar lavage fluid and transbronchial lung biopsy specimens. A conclusive diagnosis of chronic eosinophilic pneumonia was made on these grounds. The patient responded well to steroid treatment, but was re-admitted a week later because of worsening joint pain and skin eruptions in the lower extremities of both legs. A skin biopsy showed perivascular and interstitial eosinophil infiltration. The combination of steroids, a disease modifying anti-rheumatic drug, and a non-steroidal anti-inflammatory drug proved to be effective.