

●症 例

尋常性乾癬と病勢の一致がみられ、ステロイドが奏効した間質性肺炎の1例

谷村 恵子 谷口 隆介 森田 吉恵
千原 佑介 上田 幹雄 岩崎 吉伸

要旨：症例は62歳、男性、尋常性乾癬を発症して1年後にnonspecific interstitial pneumonia (NSIP) パターンと考えられる間質性肺炎を指摘されたが、無症状であり経過観察されていた。2年後に乾癬の悪化とともに労作時呼吸困難を自覚し、胸部単純CTですりガラス様陰影や線状網状影の増強がみられた。乾癬に対するレチノイド内服治療で皮膚病変は良好な反応を示し、肺病変も一部で改善が認められた。その後、間質性肺炎に対するステロイド治療を開始し、皮膚病変・肺病変ともに著明に改善した。

キーワード：間質性肺炎、尋常性乾癬、レチノイド、ステロイド

Interstitial pneumonia, Psoriasis vulgaris, Retinoid, Corticosteroid

緒 言

乾癬は免疫学的反応を介し、皮膚に炎症性角化症をきたす疾患である。間質性肺炎を合併する症例は比較的まれとされ、両者の関連性については病態学的に証明されるに至っておらず、治療方法も確立されていない。今回、我々は尋常性乾癬に間質性肺炎を合併し、同時期に両者の増悪を認め、ステロイド治療が奏効した興味深い症例を経験したので、文献的考察を交え報告する。

症 例

患者：62歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難、体重減少。

既往歴：尋常性乾癬、橋本病。

内服薬：レボチロキシン (levothyroxine) 100 μ g/日。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は40本/日 \times 40年(入院時まで喫煙あり)、京都出身で営業職に従事しており、金属・アスベスト曝露歴なし。住居は築50年以上の木造で、加湿器や羽毛布団は冬季に使用。ペット飼育歴・海外渡航歴なし。

現病歴：X-4年に尋常性乾癬を発症しステロイド外用治療を開始した。X-3年に慢性咳嗽が出現して当科を

受診し、胸部X線撮影および高分解能CT (high-resolution CT: HRCT) でnonspecific interstitial pneumonia (NSIP) パターンと考えられる間質性肺炎を指摘された (Fig. 1, 2)。呼吸機能検査で%VCは121.3%と呼吸状態も問題なく、経過観察の方針となった。

X-1年冬ごろから労作時呼吸困難を自覚し、同時期から乾癬の皮膚症状が悪化傾向となった。その後、徐々に胸部X線撮影で線状網状影の増強を認め、%VCもX-1年は94.3%であったがX年5月の時点では75.1%と拘束性換気障害を呈し、呼吸困難も増悪した [Modified Medical Research Council scale (mMRC) 3度]。

乾癬の悪化に対し、X年6月から皮膚科でレチノイド (retinoid) 20mg/日の内服治療が開始された。皮膚症状の改善とともに、KL-6が890 IU/mlから683 IU/mlに低下し、%VCが75.1%から80.8%と増加、また肺胞気-動脈血酸素分圧較差 (alveolar arterial oxygen gradient: A-aDO₂) は35.6 mmHgから25.6 mmHgと低下したが、画像所見ではわずかに改善するにとどまった。労作時呼吸困難も残存したため、X年7月30日に間質性肺炎に対する精査加療目的で入院した。

入院時現症：身長169.4 cm、体重54.6 kg、body mass index 19.0 kg/m²、意識清明、血圧102/64 mmHg、脈拍85回/min、体温36.2 $^{\circ}$ C、経皮的動脈血酸素飽和度95% (室内気下)。眼球・眼瞼結膜に異常なし。両側下肺野に吸気時 fine crackles を聴取する。腹部所見異常なし。表在リンパ節触知せず。四肢末梢に浮腫なし。ばち指なし。顔面・体幹・四肢に落屑を伴う紅斑あり。

胸部単純X線写真 (Fig. 1): 初診時から両側下肺野に線状網状影を認め、X年の入院時には陰影が増悪している。

連絡先：谷村 恵子

〒602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路
上る 梶井町 465

京都府立医科大学呼吸器内科

(E-mail: kei_gemjam@yahoo.co.jp)

(Received 25 Feb 2015/Accepted 15 Jul 2015)



Fig. 1 (a) Chest radiograph at the first visit demonstrated reticular shadows in the bilateral middle and lower lung fields. (b) Chest radiograph on admission demonstrated increase of reticular shadows.

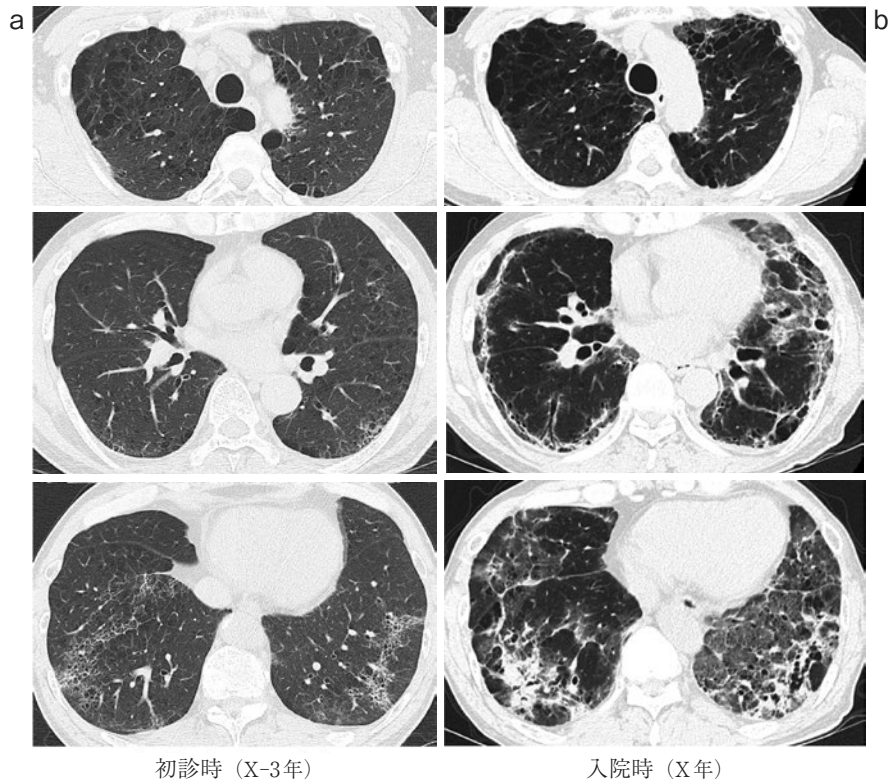


Fig. 2 (a) Chest CT at the first visit demonstrated upper-lobe emphysema and diffuse ground-glass opacities in the lower lobes. (b) Chest CT on admission demonstrated that the reticular shadows were worse than three years ago. Subpleural curvilinear shadows, consolidation, and traction bronchiectasis in the lower lobes can also be seen.

胸部単純HRCT (Fig. 2)：両側上葉には、気腫性変化および嚢胞性変化がみられる。初診時 (X-3年) は両肺下葉にすりガラス様陰影を認めていたが、X年の入院時

は下葉優位の線状網状影が増強し、subpleural curvilinear shadow, 牽引性気管支拡張や濃厚なconsolidationも伴っている。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology		BALF (rt-B ^{4b})	
WBC	9,300/ μ l	CRP	2.34 mg/dl	Recovery rate	43.3%
Neutro	69.5%	KL-6	683 IU/ml	Total cell count	1.0×10^5 /ml
Lymph	18.9%	SP-D	216.0 ng/ml	Macrophages	26%
Mono	8%	SP-A	488.8 ng/ml	Neutro	0%
Eos	2.8%	sIL2R	1,080 IU/ml	Eos	1%
Bas	0.4%	ANA	640 (nucleolar)	Lymph	73%
RBC	447×10^4 / μ l	RF	294.4 IU/ml	CD4/CD8	0.4
Hb	13.3 g/dl	Anti-dsDNA Ab	<10 IU/ml	Cytology	class I
Ht	40.7%	Anti-Scl-70 Ab	<7.0 IU/ml	Culture	negative
Plt	41.5×10^4 / μ l	Anti-Jo-1 Ab	<7.0 IU/ml		
ESR	60 mm	Anti-RNP Ab	<7.0 IU/ml	Pulmonary function test	
		Anti-SS-A Ab	<7.0 IU/ml	FVC	3.21 L
		PR3-ANCA	<1.0 IU/ml	%VC	80.8%
		MPO-ANCA	<1.0 IU/ml	FEV ₁	2.55 L
		Anti-Trichosporon asahii Ab	(-)	FEV ₁ /FVC	79.4%
Biochemistry		Arterial blood gases (room air)			
TP	7.8 g/dl	pH	7.427		
Alb	3.1 g/dl	PaCO ₂	39.1 mmHg		
T-Bil	0.65 mg/dl	PaO ₂	75.3 mmHg		
GOT	27 IU/L	A-aDO ₂	25.6 mmHg		
GPT	18 IU/L	HCO ₃ ⁻	25.3 mmol/L		
LDH	278 IU/L				
Glu	143 mg/dl				
BUN	13.2 mg/dl				
Cr	0.63 mEq/L				
Na	141 mEq/L				
K	4.5 mEq/L				
Cl	106 mEq/L				
ACE	10.2 IU/ml				

検査所見 (Table 1) : 入院時の血液検査で、白血球数は 9,300/ μ l, C 反応性蛋白 (CRP) 2.34 mg/dl と炎症反応が上昇していた。また、KL-6, SP-D, LDH や抗核抗体 (nucleolar pattern), リウマトイド因子が高値であった。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球比率の増加を認めた。経気管支肺生検を行ったが、検体量不十分にて病理組織学的評価は困難であった。

臨床経過 : 7月31日から入院しプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40 mg/日の内服を開始し、皮膚病変に対してはソラレンと長波長紫外線を併用する光線化学療法 (PUVA 療法) の併用を開始した。ステロイド開始後に撮影した胸部 CT では consolidation やすりガラス様陰影は消退し、KL-6 が 683 IU/ml から 409 IU/ml と低下、A-aDO₂ も 25.6 mmHg から 17.4 mmHg に低下し、肺病変は著明に改善した。また皮膚病変もステロイドに対し良好な反応を示した (Fig. 3)。

考 察

乾癬は遺伝的素因を背景に、環境因子に誘発された免疫学的異常によって、表皮を中心に炎症反応および表皮細胞の増殖をきたす疾患である¹⁾。

乾癬と間質性肺炎の合併は比較的まれであり、本症例

を含め 12 例^{2)~8)}の報告がある。過去の症例のうち 2 例が病理学的に NSIP と診断されており⁴⁾⁵⁾、そのほかの症例では、usual interstitial pneumonia (UIP)²⁾³⁾、organizing pneumonia (OP)⁴⁾⁵⁾などの病型もみられている。本症例では病理組織学的な検討はできていないが、画像所見から NSIP パターンと考えられた。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球比率の増加や、ステロイドへ良好な反応を示した点も矛盾しないと考えている。

乾癬の発症や進展には T 細胞性免疫反応が関与しており、皮膚病変部の炎症性樹状細胞によって活性化された Th17 細胞が、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor α : TNF- α) をはじめとする炎症性サイトカインやケモカインを誘導し、表皮の異常を引き起こすとされる¹⁾。乾癬患者の血中 TNF- α 濃度は乾癬の病勢を反映して変動することが示されており⁹⁾、乾癬の増悪時には、炎症性サイトカインを介して皮膚局所のみならず全身性の炎症反応が起こることが示唆される。TNF- α は間質性肺疾患の炎症や線維化の過程で中心的な役割を担うとされ¹⁰⁾、乾癬における肺病変の病態形成にも関与していると考えられるが、この点に関しては今後の症例の集積と検討が望まれる。

また、乾癬に対しビタミン A 誘導体であるレチノイド

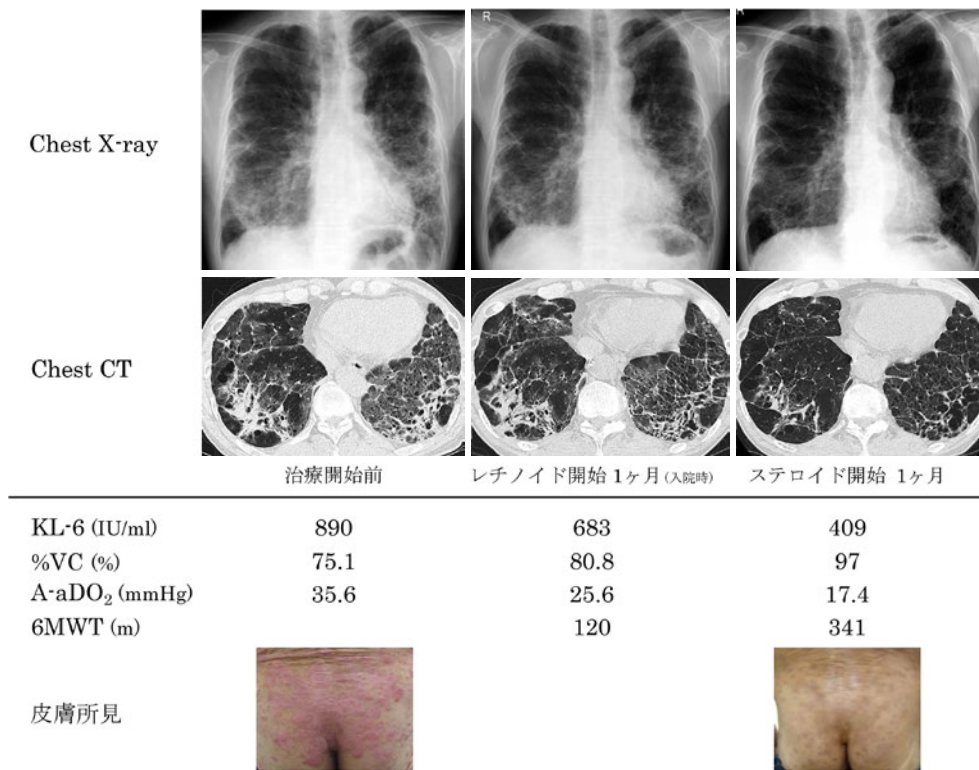


Fig. 3 Clinical course.
6MWT : 6 minutes walk test.

の治療を行ったところ、皮膚病変の改善とともに、肺病変に関しても一部で改善が認められている。間質性肺炎への治療効果として有意とは言い難いが、皮膚病変と肺病変が同時期に増悪していた点もあわせて、肺病変が乾癬と関連していることを示唆する経過であると考えている。

乾癬と自己免疫性疾患は免疫学的機序を介し、皮膚または全身の臓器障害を引き起こすという点で共通しており、合併例はこれまでも複数報告されている⁴⁾⁶⁾。本症例ではリウマトイド因子や抗核抗体が高値であったが関節症状を呈さず、膠原病としての診断基準は満たさなかったことから undifferentiated connective tissue disease (UCTD)¹¹⁾や lung-dominant connective tissue disease (LD-CTD)¹²⁾の可能性が考えられる。

また、過去に報告された12例中6例が喫煙歴を有しており、本症例も現喫煙者で、初診時から気腫性変化を指摘されている。喫煙によるインターロイキン (interleukin : IL)-1 β 産生経路を介した炎症性反応も線維化をきたす一因であり¹³⁾、喫煙は乾癬患者における間質性肺炎合併のリスク因子となりうると考えられる。

乾癬に合併した間質性肺炎に関しての治療は一定ではなく、無症候性の場合は経過観察、進行性の呼吸困難を伴う症例ではステロイドや免疫抑制剤が投与されている

が、効果がみられたのは一部であった。OP⁷⁾や本症例のような画像上 NSIP パターンの間質性肺炎でステロイドへの良好な反応がみられており、間質性肺炎の病型がステロイドの治療効果に影響を与えている可能性がある。ただし、尋常性乾癬の患者にステロイドを使用する場合、ステロイド減量時に膿疱性乾癬を引き起こすことがあるため¹¹⁾、注意が必要である。

以上、尋常性乾癬に間質性肺炎が合併した1例を報告した。

謝辞：尋常性乾癬の治療においてご指導いただいた本学皮膚科学講座 加藤則人教授、和田 誠助教に深謝いたします。

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

引用文献

- 1) 藤田英樹. 乾癬のサイトカインをターゲットとした治療とその発展. 日皮会誌 2012; 122: 3291-4.
- 2) 徳永隆成, 他. 尋常性乾癬に合併した usual interstitial pneumonia (UIP) の1例. 日呼吸会誌 2002; 40: 692-6.
- 3) 朝戸裕子, 他. 原発性胆汁性肝硬変, 尋常性乾癬に

- 通常型間質性肺炎を合併した1例. 日呼吸誌 2013; 2: 822-7.
- 4) 崎戸 修, 他. 関節炎を伴った尋常性乾癬に間質性肺炎を合併した1例. 日胸臨 1991; 50: 576-80.
 - 5) 川上かおる, 他. 病理学的分類不能の間質性肺炎に尋常性乾癬とリウマチ性多発筋痛症を合併した1例. 日胸疾患会誌 1997; 35: 1395-9.
 - 6) Messina M, et al. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with cytomegalovirus infection in a patient with psoriasis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 165-8.
 - 7) Penizzotto M, et al. Organizing pneumonia associated with psoriasis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 210-1.
 - 8) 片山智恵子, 他. 特発性間質性肺炎に対してステロイド内服中に汎発性膿疱性乾癬を発症した1例. 皮膚の科 2012; 11: 82-6.
 - 9) Chodorowska G, et al. Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 10: 147-51.
 - 10) Miyazaki Y, et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 250-9.
 - 11) Kinder BW, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 691-7.
 - 12) Fischer A, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138: 251-6.
 - 13) 青柴和徹. 肺気腫, 肺線維化の分子メカニズムとCPFEの病因. 医のあゆみ 2012; 241: 887-90.

Abstract

A case of interstitial pneumonia of which condition coincided with psoriasis vulgaris successfully treated with corticosteroid

Keiko Tanimura, Ryusuke Taniguchi, Yoshie Morita, Yusuke Chihara,
Mikio Ueda and Yoshinobu Iwasaki

Department of Respiratory Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

A 62-year-old man presented with dry cough one year after diagnosis of psoriasis vulgaris. Chest high-resolution computed tomography (HRCT) demonstrated ground-glass opacities in the lower lobes, which were consistent with nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). Two years later, his respiratory and skin conditions were aggravated. The reticular shadows were worse on chest CT, and traction bronchiectasis and consolidation appeared. Retinoid treatment administered by a dermatologist was effective for the skin lesions; furthermore, the vital capacity increased and serum KL-6 level and alveolar arterial oxygen gradient decreased. Although a slight change on chest CT was seen during retinoid treatment, radiologic findings significantly improved after corticosteroid treatment. This case demonstrates that corticosteroid treatment may be an acceptable option for progressive interstitial pneumonia with psoriasis.