

## ●症 例

## 亜急性に呼吸不全をきたし、自己免疫学的な関与が疑われた珪肺症の1例

古谷 渉 久野はるか 山本 千恵  
長谷川 功 久保田 豊

要旨：76歳，男性，建築業。20XX-2年X月にITPと診断された。20XX-1年11月からの労作時呼吸困難のため入院した。胸部画像の異常を指摘されたことはない。胸部単純CTでは両側胸水貯留・微細粒状影，すりガラス影，肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた。PA IgGが高値，抗Jo-1抗体が陽性，血漿補体価が低値であった。経気管支肺生検，リンパ節生検では診断に至らなかった。治療に反応せずⅡ型呼吸不全のため死亡した。ネクロプシーにて珪肺症の診断に至った。亜急性に呼吸不全が進行し自己抗体が陽性であり自己免疫学的機序の関与が疑われた。

キーワード：珪肺症，抗Jo-1抗体，特発性血小板減少性紫斑病，自己免疫疾患

Silicosis, Anti-Jo-1 antibody, Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP),  
Autoimmune-mechanism

## 緒 言

塵肺症は粉塵の吸入により生じる線維増殖性変化を主体とする疾患である。珪肺症は塵肺症で最も頻度が高く，時に自己免疫疾患を合併する。今回，遊離ケイ酸への急性曝露がなかったにもかかわらず亜急性の経過で呼吸不全に至り，生前の診断が困難であった珪肺症の1例を経験した。特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP) 合併や抗Jo-1抗体陽性など珪肺症に起因した可能性のある自己免疫学的機序が臨床経過に影響したと推測され，示唆に富むと考え報告する。

## 症 例

患者：76歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：20XX-2年X月，他院の血液内科で血小板減少の精査の結果，ITPと診断され，血小板数は $3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上のため，無治療経過観察されていた。心血管系の疾患の既往はない。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴なし。

職業歴：20歳代から建築業に従事。天然スレートの加工業務があり，遊離ケイ酸の粉塵曝露の機会があったと推測される。

現病歴：過去に胸部画像の異常を指摘されたことはなかった。20XX年1月から労作時呼吸困難，全身倦怠感が徐々に増悪し，2月末から乾性咳嗽が出現した。体重は2ヶ月で15kg減少した。前医にて両側胸水貯留，炎症反応の上昇を認めた。胸膜炎が疑われ抗菌薬が投与されたが，呼吸不全が進行し，同年4月当科に転院した。

入院時現症：身長165cm，体重50kg，体温36.9℃，血圧162/80mmHg，脈拍78回/min・整，呼吸回数18回/min，経皮的動脈血酸素飽和度93%（経鼻酸素3L/min）。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。心音に異常なし。両側下肺野にて呼吸音減弱し，肺雑音なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし。四肢に浮腫なし。ヘリオトローブ疹・ゴットロン徴候なし。筋力低下なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見（表1）：血小板数が $2.2 \times 10^4/\mu\text{L}$ と低値で，platelet-associated immunoglobulin G (PA IgG) が $524 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$ 高値であった。CRPが $3.01 \text{ mg}/\text{dL}$ で，可溶性インターロイキン-2受容体 (soluble IL-2 receptor: sIL-2R) が $2,130 \text{ U}/\text{mL}$ と高値，抗Jo-1抗体陽性，血漿補体価は $12 \text{ U}/\text{mL}$ と低値であった。フェリチンは $363.4 \text{ ng}/\text{mL}$ ，PSAは $5.6 \text{ ng}/\text{mL}$ ，NSEは $18.5 \text{ ng}/\text{mL}$ と軽度高値，CKは $67 \text{ U}/\text{L}$ ，ACEは $5.9 \text{ U}/\text{L}$ ，KL-6は $274 \text{ U}/\text{mL}$ ，SP-D

連絡先：古谷 渉

〒602-8026 京都府京都市上京区釜座通丸太町上る春帯町355-5

日本赤十字社京都第二赤十字病院呼吸器内科  
(E-mail: wataru@wind.ocn.ne.jp)

(Received 6 Mar 2018/Accepted 3 Dec 2018)

表1 入院時検査所見

WBC	<u>11,500</u> / $\mu$ L	BNP	<u>38.6</u> pg/mL	CA19-9	8 U/mL	胸水	
Neu	<u>93</u> %	FT <sub>4</sub>	1.4 ng/dL	CA125	22 U/mL	色調	淡血性
Lym	4 %	FT <sub>3</sub>	2.29 pg/mL	CEA	0.3 ng/mL	白血球分画	
Eos	1 %	TSH	2.441 $\mu$ U/mL	NSE	<u>18.5</u> ng/mL	Neu	20 %
Bas	0 %	サイログロブリン	19.8 ng/mL	ProGRP	36.4 pg/mL	Lym	77 %
Mon	2 %	IgG	<u>2,327</u> mg/dL	PSA	<u>5.6</u> ng/mL	Eos	1 %
RBC	360 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	IgA	304 mg/dL	sIL-2R	<u>2,130</u> U/mL	Mon	2 %
Hb	10.3 g/dL	IgM	80 mg/dL	RF	<3 U/mL	Glu	96 mg/dL
Ht	31.6 %	IgE	164 U/mL	抗核抗体	<40 倍	LDH	310 U/L
Plt	<u>2.2</u> $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	IgG4	149 mg/dL	抗ds-DNA抗体	<10 U/mL	ADA	35 U/L
TP	7.2 g/dL	C <sub>3</sub>	81 mg/dL	抗RNP抗体	<7.0 U/mL	細胞診	陰性
Alb	<u>2.8</u> g/dL	C <sub>4</sub>	<u>3</u> mg/dL	抗Scl-70抗体	<7.0 U/mL	一般細菌培養	陰性
CRP	<u>3.01</u> mg/dL	CH <sub>50</sub>	<u>12</u> U/mL	抗Jo-1抗体	<u>11</u> 倍	抗酸菌培養	陰性
T-bil	0.6 mg/dL	PA IgG	<u>524</u> ng/10 <sup>7</sup> cells	抗Sm抗体	<7.0 U/mL	抗酸菌PCR	陰性
AST	24 U/L	T-SPOT	陰性	抗CCP抗体	<0.6 U/mL		
ALT	20 U/L	CMV Ag	陰性	PR3-ANCA	1.7 U/mL		
LDH	248 U/L	アスペルギルス抗原	0.1 (陰性)	MPO-ANCA	<1.0 U/mL		
BUN	13 mg/dL	マイコプラズマ (PA)	<40 倍				
Cre	0.56 mg/dL	クラミジア IgG	<u>109</u> (30 未満陰性)	PT	13 sec		
Na	<u>125</u> mmol/L	クラミジア IgA	<u>29</u> (8 未満陰性)	APTT	21 sec		
K	4.6 mmol/L	<i>Cryptococcus neoformans</i>	陰性	フィブリノーゲン	493 mg/dL		
Cl	<u>88</u> mmol/L	$\beta$ -D-glucan	10 pg/mL	D-dimer	<u>4.51</u> $\mu$ g/mL		
Ca	8.4 mg/dL	HbA1c	<u>6.6</u> %				
P	3.7 mg/dL	CK	67 U/L	動脈血ガス分析 (経鼻酸素 3L/min)			
Fe	62 $\mu$ g/dL	KL-6	274 U/mL	pH	7.447		
フェリチン	<u>363.4</u> ng/mL	SP-D	24.1 ng/mL	PaCO <sub>2</sub>	41.6 Torr		
ACE	5.9 U/L	SP-A	21.3 ng/mL	PaO <sub>2</sub>	74.5 Torr		
リゾチーム	5.3 $\mu$ g/mL			HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28.3 mmol/L		

二重下線：高値，一重下線：低値。

は24.1 ng/mLと正常値であった。D-dimerは4.51  $\mu$ g/mLと軽度上昇し、動脈血ガス分析（経鼻酸素3L/min）ではPaCO<sub>2</sub>は41.6 Torrと正常範囲であった。

胸部X線写真（図1A, B）：20XX-2年はびまん性粒状影を両上中肺野に認める（図A）。20XX年4月の入院時は右下肺野の気胸が疑われた。両側上肺野優位に微細粒状影とすりガラス影が混在し、右中下肺野末梢に斑状影を認めた。

胸部単純CT：肺野条件で両肺野に粒状影、索状影、すりガラス影、胸膜側には帯状のコンソリデーションを認めた（図2A, B）。縦隔条件では縦隔リンパ節が腫大し、一部は石灰化していた（図2C, D）。

ガリウムシンチグラフィ：両肺野，肺門リンパ節に集積増加あり。

12誘導心電図：異常なし。

心臓超音波検査：左室の壁運動は良好で、右心負荷所見や心嚢液なし。

入院後経過：入院時は労作時のみ経鼻にて3L/minで酸素投与を行った。第2病日，右気胸・胸水に対して胸腔ドレナージを行ったが，右肺の虚脱は改善しなかった。

胸水はリンパ球優位の滲出性であった。細胞診や培養検査から悪性胸水や結核性胸膜炎は否定的であった。D-dimerは軽度上昇に留まり，経過中に上昇傾向はなく，肺血栓栓症も否定的であった。感染症を否定できず，第5病日からレボフロキサシン（levofloxacin）を投与した。両肺野と肺門リンパ節にガリウムが集積しており，間質性肺炎や悪性疾患，サルコイドーシス，塵肺症が鑑別に挙がった。第15病日に気管支鏡検査を施行した。気管支内腔に疾患特異的な炭粉沈着や粘膜，血管の変化はなかった。すりガラス影を呈する右B<sup>2</sup>, B<sup>4</sup>から得た経気管支肺生検組織では肺胞壁の軽度のリンパ球浸潤とところどころに線維化を認めた。悪性所見や類上皮細胞肉芽腫等の所見はなかった。右B<sup>4</sup>から気管支肺胞洗浄を施行したが，洗浄液の回収率は10%で判定不能で，培養でも有意菌の発育はなかった。第16病日，右肺の虚脱は改善しなかったが（図1C），エアリークはなく胸腔ドレナージを抜去した。第38病日に腫大する左前斜角筋リンパ節の生検を施行したが，非腫瘍性のリンパ節組織であり，類上皮細胞肉芽腫等の特異的な所見はなかった（図3）。第39病日には，右胸水が増加し（図1D），呼吸状態の悪化の

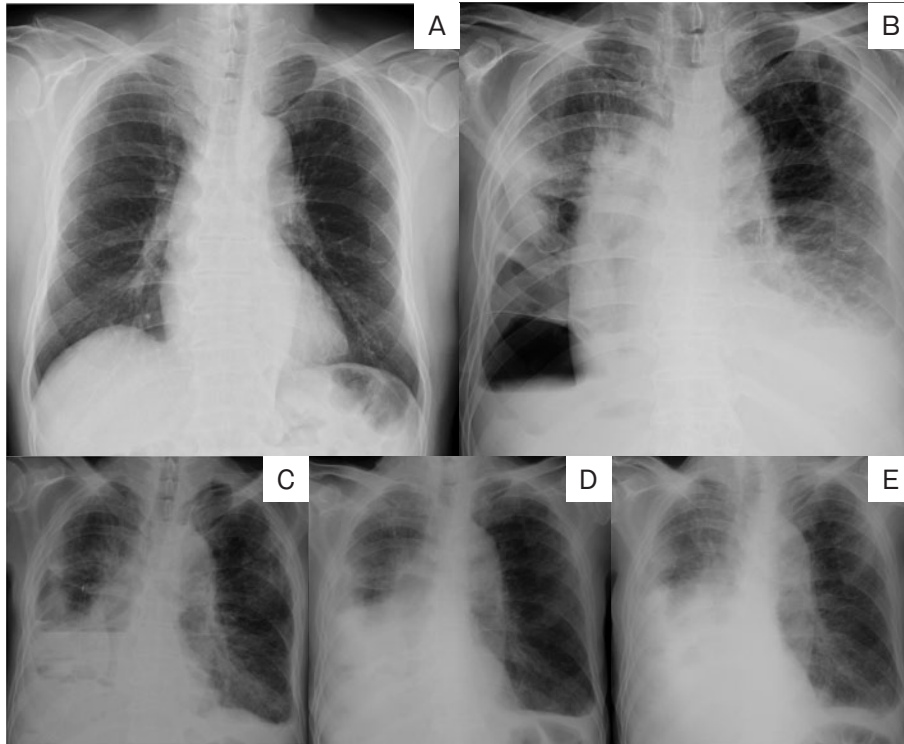


図1 胸部X線写真。(A) 20XX-2年X月, びまん性粒状影を両上中肺野に認める。(B) 入院時, 右下肺野の透過性が亢進し, 気胸が疑われる。両側に少量の胸水あり。両側上肺野優位に微細な粒状影, 末梢側にすりガラス影が混在する。右中下肺野の末梢には斑状影を認める。(C) 第16病日, 右肺の虚脱は改善せず両側に胸水を認める。(D) 第39病日, 右側胸水が増加している。(E) 第55病日, 右側胸水がわずかに増加し, 両側の間質影が増強している。

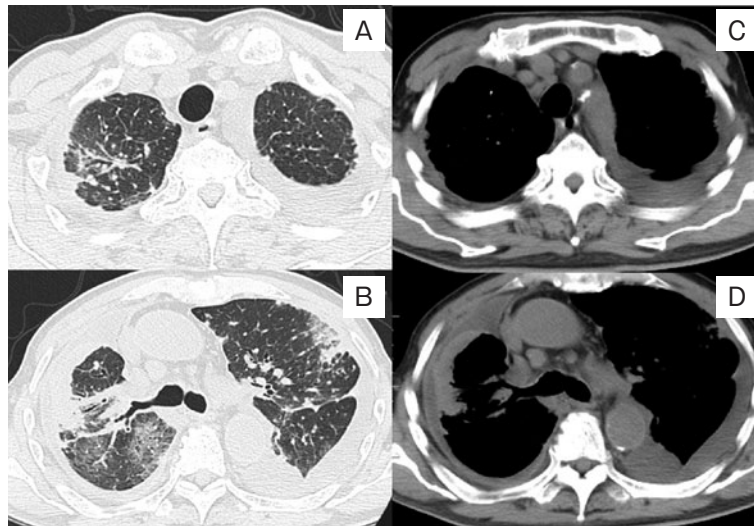


図2 入院時単純CT。(A, B) 肺野条件。両側肺野にすりガラス影, 散在する粒状影, 胸膜側に帯状のコンソリデーションを認める。(C, D) 縦隔条件。両側に少量の胸水。縦隔リンパ節腫大を認め, 一部に石灰化がみられる。

ため, 侵襲的な検査は施行できなかった。経過から間質性肺炎を鑑別上位とし, 同日から抗菌薬は中止し, 診断的治療としてプレドニゾロン (prednisolone) 30mg/day

内服を開始したが反応は乏しく, 第55病日には右胸水の増加や両肺野の間質影の悪化した (図1E)。全過程でKL-6とSP-D, CKは正常値であり, 血小板数は $3 \times 10^4/\mu\text{L}$

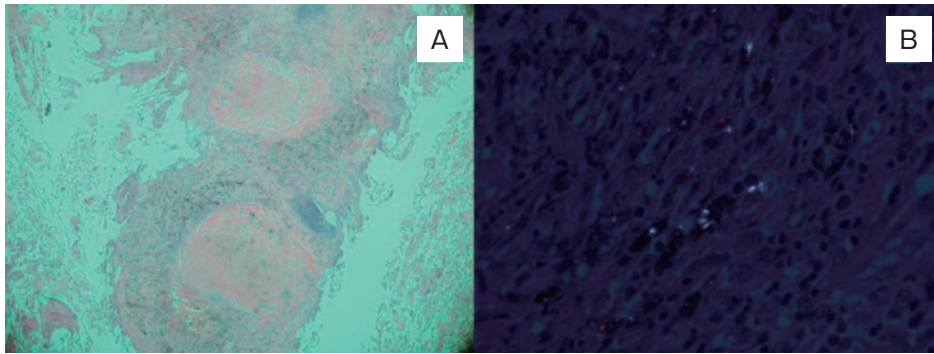


図3 左肺上葉ネクロブシー病理組織像。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, 40倍. 肺胞壁の線維化と肉芽腫様結節を認める。(B) 偏光顕微鏡, 400倍. 結節内に1~2 $\mu$ mのシリカ粒子を認める。

以上を維持していた。経過中、近位筋の筋力低下や眼瞼や関節周囲の皮疹、顔面の紅斑、皮膚の硬化、手指や関節の浮腫はみられなかったが、抗Jo-1抗体が陽性、血漿補体価が低値であり膠原病肺の増悪の可能性を考え、第57病日よりタクロリムス (tacrolimus) 10mg/dayを追加した。しかしながら第60病日からⅡ型呼吸不全をきたし、非侵襲的陽圧換気を開始したが改善なく、第62病日に永眠した。間質影の悪化を疑った左肺上葉からネクロブシーを施行した。非特異性間質性肺炎や器質化肺炎とはいえず、肺胞壁の部分的な線維性肥厚と肉芽腫様の結節を認め、結節内には1~2 $\mu$ mのシリカ粒子が散在しており(図3)、珪肺結節と診断された。Macule, mixed dust fibrosisも認められ、珪肺症の存在が確認された。

## 考 察

珪肺症は職業的な遊離ケイ酸を含む粉塵への長期間の曝露により発症する。結核、肺癌、気胸、間質性肺炎の他に自己免疫疾患が合併することがある。1914年にBramwellがシリカの吸入と強皮症の関連を報告<sup>1)</sup>して以降、関節リウマチや全身性強皮症の合併の報告例<sup>2)</sup>が多い。多発性筋炎<sup>3)</sup>、皮膚筋炎<sup>4)</sup>、自己免疫性溶血性貧血<sup>5)</sup>、全身性エリテマトーデス<sup>6)</sup>、顕微鏡的多発血管炎<sup>7)</sup>の報告もある。また、Leeらは珪肺症における抗核抗体、自己抗体(抗Scl-70抗体、抗デスマogleイン抗体、抗caspase抗体)陽性例を報告<sup>8)</sup>している。珪肺症の多くは慢性経過をたどるが、高濃度・大量曝露が要因となり、急性の経過をたどる急性珪肺症が知られる。

本例は過去に胸部X線写真では異常を指摘されたことはなかったが、ネクロブシーで珪肺症の存在が判明した。天然スレート加工に従事しており、薄切や切断時に発生する粉塵には遊離ケイ酸が含まれ、長期曝露の機会があったことが原因と推測される。しかし、直近の2年間に急性珪肺症をきたすような大量の粉塵曝露の機会はなく、亜急性に呼吸不全に至る背景には何らかの別の病態

の関与が疑われた。なお、心臓超音波検査や血液凝固系の推移からは心血管系に起因する呼吸不全は否定的であった。

本例の特徴は、珪肺症の存在、自己免疫疾患であるITPの合併、抗Jo-1抗体が陽性であり、全過程でKL-6、SP-Dが上昇しなかったこと、血漿補体価の低値である。ITPを合併する珪肺症の報告は稀で、検索した限りでは池上の報告<sup>9)</sup>について本例が2報目である。また、過去に珪肺症に多発性筋炎/皮膚筋炎が合併した報告<sup>3)4)</sup>はあるが稀であり、抗Jo-1抗体は未測定、あるいは陰性であった。抗Jo-1抗体は多発性筋炎/皮膚筋炎の10~20%で陽性になり、筋炎特異抗体とされる<sup>10)</sup>が、本例では特異的な筋症状や皮膚症状は認めなかった。筋症状を認めない抗Jo-1抗体陽性での間質性肺炎の報告<sup>11)</sup>があり、同報告での画像所見は両側下葉背側優位に分布する軽度索状影を呈する程度の軽い線維性変化であり、病理は非特異性間質性肺炎であったが、本例は胸膜側優位の分布は一致していたとはいえ、右片側の帯状のコンソリデーションを呈していた点や、病理組織が非特異性間質性肺炎とはいえなかった点が相違していた。また、本例では間質性肺炎マーカーは全過程で上昇しなかった。抗MDA5抗体陽性の皮膚筋炎ではKL-6、SP-Dが上昇する前に治療抵抗性の急速進行性間質性肺炎をきたしたとの報告<sup>12)</sup>があるが、抗Jo-1抗体を含む筋炎特異自己抗体が陰性であることが特徴とされ、本例とは異なる。次に、血漿補体価が低値になるのは産生の低下する肝疾患や副経路の活性化による腎疾患、古典経路の活性化する自己免疫疾患や播種性血管内凝固症候群である。その代表的な自己免疫疾患は、活動性のある全身性エリテマトーデスや悪性関節リウマチである<sup>13)</sup>。本例では肝疾患や腎疾患を疑う臨床症状や検査所見はなく、播種性血管内凝固症候群とも異なり、推測の域であるが、自己免疫学的な病態の関与を疑った。

本例では治療にも苦慮した。呼吸不全のため侵襲的

検査が実施困難であり、診断未確定のまま中等量の経口ステロイドや免疫抑制剤を追加したが治療効果は得られなかった。過去の珪肺症合併の自己免疫疾患の報告では高用量ステロイドやステロイドパルス治療が有効であったとの報告<sup>6)</sup>があり、ネクロプシーで採取した左肺上葉部分は粒状影とすりガラス影の混在した珪肺の主病巣といえる箇所であったが、右肺下葉の胸膜直下にみられた広範囲の帯状のコンソリデーションは器質化肺炎を疑わせる所見とも考えられ、十分量のステロイドを投与していれば、経過が異なった可能性がある。

本例は呼吸症状の出現から半年という亜急性の経過で死の転帰に至った。ネクロプシーにより珪肺症が判明したが、珪肺症の急性な進行を惹起するような大量の粉塵曝露はなく、ITPの合併や抗Jo-1抗体が陽性、血漿補体価の低値の特徴があり、呼吸不全や病勢の進行に自己免疫学的な機序の関与が疑われた。

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) Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency, its occurrence in stonemasons, its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Edinb Med J* 1914; 12: 387-401.
- 2) 田中善紹, 他. じん肺に合併した自己免疫疾患の臨

- 床的検討. *日胸臨* 1993; 52: 849-53.
- 3) 海老原 勇. じん肺にみられる自己免疫疾患に関する臨床的研究. *アレルギー* 1982; 31: 189-99.
- 4) 岸本卓巳, 他. 皮膚筋炎, 膠原病肺を合併した珪肺症の1例. *日職災医学会誌* 2002; 50: 48-51.
- 5) 角南宏二, 他. 自己免疫性溶血性貧血を合併した珪肺症の1例. *日胸疾患会誌* 1995; 33: 1297-301.
- 6) Lucas CD, et al. Systemic lupus erythematosus complicating simple silicosis. *Occup Med (Lond)* 2014; 64: 387-90.
- 7) 中西雅樹, 他. 珪肺症に合併した顕微鏡的多発血管炎の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 636-41.
- 8) Lee S, et al. Silica exposure and altered regulation of autoimmunity. *Environ Health Prev Med* 2014; 19: 322-9.
- 9) 池上あずさ. じん肺症に血液疾患を併発した3症例. *社会労働衛生* 2010; 7: 18-21.
- 10) 三森経世, 他. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体研究の進歩—筋炎合併間質性肺炎のバイオマーカー—. *日内会誌* 2012; 101: 488-94.
- 11) 杵渕進一, 他. 抗Jo-1抗体陽性で筋症状を伴わない間質性肺炎の2例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 739-45.
- 12) 酒井麻夫, 他. 抗CADM-140抗体陽性の典型的皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2013; 2: 761-6.
- 13) 簗田清次. 補体系の異常. 貫和敏博, 他編. *新臨床内科学*. 東京: 医学書院. 2009; 1519-22.

### Abstract

#### A case of silicosis complicating subacute respiratory failure with suspected autoimmune-mechanism involvement

Wataru Furutani, Haruka Kuno, Chie Yamamoto,  
Isao Hasegawa and Yutaka Kubota

Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Kyoto Daini Hospital

A 76-year-old man was referred to our hospital because of general malaise and labored breathing. He had worked as a construction worker and had been diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura 2 years ago. No abnormalities were detected in his past chest X-ray images. Chest unenhanced computed tomography on admission showed bilateral plural effusion, minute granular shadows in the upper lobes, ground glass opacity, and mediastinal and hilar lymphadenopathy. In addition, the levels of PA IgG and anti-Jo-1 antibody were elevated. We performed transbronchial lung biopsy and subclavicular lymph node needle biopsy, but it did not lead to a diagnosis. The treatment was not effective and the patient died of hypercapnic respiratory failure. We performed left lung necropsy. Pathological findings revealed silicosis. Respiratory failure was subacute in this case, and the elevation of autoantibodies implied the involvement of an autoimmune-mechanism.