症例報告

関節リウマチに伴う急速進行性間質性肺炎及び多発肺嚢胞の治療中に縦隔気腫を合併し、
tacrolimus が有効であった 1 例越智小枝, 窪田哲朗, 杉原毅彦, 小川 純
駒野有希子, 野々村美紀, 宮坂信之**A case report of rheumatoid arthritis complicated with rapidly progressive interstitial pneumonia,
multiple bullae and pneumomediastinum, which was successfully treated with tacrolimus**Sae OCHI, Tetsuo KUBOTA, Takahiko SUGIHARA, Jun OGAWA,
Yukiko KOMANO, Yoshinori NONOMURA and Nobuyuki MIYASAKA*Department of Medicine and Rheumatology, Tokyo Medical and Dental University*

(Received October 30, 2007)

summary

A 64-year-old woman had been treated with prednisolone (PSL) for interstitial pneumonia (IP) of unknown origin since 1988. The IP progressed gradually, however, and home oxygen therapy was instituted in 1993. In 2002, persistent arthritis of the hands appeared and diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) was finally established based on radiological and pathological findings. Salazosulfapyridine was given with only partial effect. On October 2002, she was hospitalized because of back pain followed by dyspnea. Chest X-ray revealed multiple giant bullae on bilateral upper lung fields, accompanied by deterioration of IP. Methyl-prednisolone pulse therapy followed by 30 mg/day of PSL was instituted and the bullae were diminished with gradual improvement of IP and synovitis. On the 55th hospital day, she complained of chest oppression, and chest X-ray revealed a complication of pneumomediastinum. Since IP was still active and serum KL-6 remained high, 3 mg/day of tacrolimus was added to control IP further and to reduce the dosage of PSL which was recognized as one of the aggravation factors of pneumomediastinum. As a result, pneumomediastinum disappeared gradually along with amelioration of IP. PSL was successfully tapered to 15 mg/day by the 87th hospital day and the patient was discharged. Although the efficacy of tacrolimus on IP complicated with polymyositis / dermatomyositis and other autoimmune diseases has been reported, this case first suggests its efficacy on IP associated with RA.

Key words—rheumatoid arthritis; interstitial pneumonia; multiple bullae; pneumomediastinum; tacrolimus

抄 録

症例は 64 歳, 女性. 1988 年, 労作時呼吸困難が出現し, 間質性肺炎 (IP) と診断された. Prednisolone (PSL) 40 mg/日による治療が開始され, 1991 年からは 5 mg/日の維持量が投与されていたが IP は緩徐に進行し, 1993 年に在宅酸素療法導入となった. 2002 年 3 月より関節炎が持続し, X 線所見, 病理所見から関節リウマチの診断が確定し, salazosulfapyridine 投与が開始された. 同年 10 月, 突然の背部痛の後呼吸困難が生じ, 胸部 X 線像および CT 像にて IP の増悪と多発肺嚢胞を認めた. Methyl-prednisolone パルス療法を行い, その後 PSL 30 mg/日を経口投与したところ, 関節炎は改善し肺嚢胞も縮小したが, 第 55 病日には前胸部の絞扼感とともに縦隔気腫が出現した. IP が遷延し, 血清 KL-6 値が依然として高値であったため, tacrolimus 3 mg/日を併用しながら PSL を減量した. その後縦隔気腫の消失と IP 及び関節炎の改善を認め, 第 87 病日退院となった. 近年皮膚筋炎/多発性筋炎などに合併した IP に対する tacrolimus の有効性が報告されているが, 本例は tacrolimus が関節リウマチに合併する IP に対しても有効であることを示唆する症例である.

I. はじめに

関節リウマチ (RA) に合併する肺病変には, 胸

膜炎, 間質性肺炎 (IP), 閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans, BO), 肺内リウマトイド結節など多彩な病態が知られている. 中でも進行性の IP は生命予後を左右する重要な病態であるが, RA に合併する IP は薬剤や感染などの因子の除外が困難

なことが多く、治療法も確立していない¹⁾。入院を必要とした RA に伴う IP においては、その 80% が治療抵抗性であり、平均生存期間が 3.5 年、5 年生存率が 39% であったという報告もあり、重症の IP は RA の予後を大きく左右する因子である²⁾。

近年 RA に対して、マクロライド系免疫抑制薬である tacrolimus の有効性が証明され³⁾、2005 年に世界に先駆けて本邦において初めて保険適用が認められた。他の自己免疫病態に対する tacrolimus の効果に関しては、大規模試験による検討は行われていないものの、多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM) に合併する IP^{4,5,6)}をはじめ、膠原病の種々の難治性病態に対する有効性を報告した論文が散見される⁶⁻⁹⁾。今回我々は、RA の加療中に多発巨大肺嚢胞を伴う急速進行性の IP と縦隔気腫を併発し、IP 及び関節炎のコントロールと副腎皮質ステロイド薬の減量に tacrolimus が有効であった 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：64 歳、女性

主 訴：背部痛、呼吸困難

現病歴：1988 年労作時呼吸困難を生じ、近医を受診。胸部 X 線像にて IP を認めたため当院に紹介受診となった。1989 年 7 月に労作時呼吸困難の増悪のため精査目的で入院し、経気管支肺生検にて non-specific IP (NSIP) の所見を認めた。Prednisolone (PSL) 40 mg/日の経口投与を受けて症状が改善し、退院となった。なお基礎疾患として、手のこわばり、レイノー現象、抗核抗体陽性 (80 倍、speckled pattern)、抗 Scl-70 抗体陽性 (4 倍) など

より強皮症が疑われ、皮膚硬化は明らかではなかったが D-penicillamine (D-PC) 100 mg/日の併用投与も開始された。その後、1991 年までに PSL は 5 mg/日まで漸減していたが IP は緩徐に進行し、1993 年より在宅酸素療法を導入していた。2002 年に左第 II 指 MCP 関節が腫脹し、手指の X 線像にて骨びらんを認めた。単関節炎であり、副腎皮質ステロイド薬内服中にもかかわらずツベルクリン反応が陽性であったため、結核性関節炎なども否定するために滑膜切除・生検を実施したところ、病理所見はリウマトイド結節であった。このため IP 先行の RA と診断し、D-PC は中止して salazosulfapyridine 1,000 mg/日投与に変更したが、関節炎は徐々に手指、足関節などに進展した。また乾性咳嗽、労作時の息切れも続いており、同年 5 月頃より血清 KL-6 値は 1,000 U/mL 以上の高値が続いていた。同年 10 月 11 日、突然左側背部痛を自覚したが数時間で消失した。10 月 20 日より労作時呼吸困難、乾性咳嗽の増悪を認めたため、11 月 1 日当院救急外来を受診。低酸素血症、胸部 X 線像にて多発肺嚢胞を認め、緊急入院となった。経過中発熱は認めなかった。

生活歴：喫煙歴なし、粉塵吸入歴なし

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

入院時現症：血圧 138/88 mmHg、脈拍 108/分・整、呼吸数 40/分、体温 36.7°C、左上肺野で呼吸音は減弱し、両側下肺野に fine crackles を聴取した。右足関節と左第 II 指 MCP 関節に圧痛・腫脹を認めた (圧痛関節数：2、腫脹関節数：2)。入院時検査所見を表 1 に示す。白血球増多、CRP 高値、リウマトイド因子弱陽性を認め、また血清 KL-6 値

表 1 入院時検査所見

赤沈		生化学		β -D グルカン	陰性
1 時間値	99 mm	TP	7.5 g/dL	CMV アンチゲネミア	陰性
血算		Alb	3.8 g/dL	血液ガス (O ₂ 2 L/min)	
WBC	13400/ μ L	BUN	12.1 mg/dL	pH	7.407
Stab	0%	Cre	0.6 mg/dL	PaO ₂	54.0 Torr
Seg	79%	AST	20 U/L	PaCO ₂	38.5 Torr
Lym	13%	ALT	71 U/L	SaO ₂	89.0%
Mo	4%	LDH	140 U/L	HCO ₃ ⁻	23.8 mmol/L
Eo	1%	Glu	104 mg/dL	BE	-0.2
Ba	3%	血清		喀痰培養	
RBC	431 万/ μ L	CRP	6.9 mg/dL	一般細菌・抗酸菌	陰性
Hb	14.0 g/dL	RAPA	40 倍	結核菌 PCR	陰性
Ht	43.6%	KL-6	2530 U/mL		
Plt	35.6 万/ μ L				

(2,530 U/mL) は、同年 10 月 11 日の値 (1,380 U/mL) に比べて上昇していた。O₂ 2L 経鼻投与下にて PaO₂ 54 Torr と著明な低酸素血症を認めた。β-D グルカン、サイトメガロアンチゲネミアは陰性、喀痰の一般細菌、抗酸菌培養および結核菌 PCR も陰性であった。

入院時胸部 X 線像を図 1a に示す。両側全肺野に網状影及びスリガラス影を認め、下肺野は蜂窩状であった。左肺野に巨大な肺嚢胞が多発していた。胸部 CT 像 (図 1b) では右肺にも嚢胞を認めたほか、両側中～下肺野にスリガラス影を認め、同年 6 月に比べて病変部が拡大していた。肺嚢胞の壁肥厚や造影効果はみられなかった。また、手指の X 線像に

て左手根骨と第 II 指 MCP 関節にびらん性変化を認めた。

入院後経過 (図 2) : 胸部 X 線像にてスリガラス影の拡大を認め、さらに血清 KL-6 値が上昇していたことより、IP の増悪に伴って細気管支の狭窄が起こり、チェックバルブ機構により進行性の肺嚢胞を来したと推測した。さらに RA の疾患活動性も上昇していたことより、肺嚢胞の原因として BO の進展、あるいはリウマトイド結節による気管支狭窄などの可能性も考慮された。このため、入院時より IP に対して methyl-prednisolone 500 mg/日、3 日間のステロイドパルス療法、後療法として PSL 30 mg/日の経口投与を行ったところ、関節炎は軽快

図 1 入院時胸部 X 線・CT 像。a. 胸部 X 線像。両側に多発性の巨大肺嚢胞を認める。b. 胸部 CT 像。中～下肺野で間質性肺炎の増悪を認める。

図 2 入院後経過
mPSL : methyl-prednisolone

し、腫脹関節数、圧痛関節数共に 0 となった。同時に肺嚢胞の縮小、呼吸困難の改善をみた。画像上の間質影も改善傾向にあったが、第 55 病日に突然前胸部の絞扼感の訴えがあり、胸部 X 線像にて縦隔気腫の出現を認めた (図 3)。血清 KL-6 値は低下傾向にあったものの、1,660 U/mL と依然高値であり、IP の活動性は十分にコントロールされていないことが推測されたが、副腎皮質ステロイド薬は縦隔気腫の増悪因子になることから RA に対して高い有効性が期待できる tacrolimus 2.5-3 mg/日投与を開始し、トラフ値を 5-6 ng/mL に調整した。その

結果、第 70 病日 (治療開始第 15 日目) の胸部 X 線及び CT 像 (図 4) では縦隔気腫、スリガラス影共に著明に改善しており、PaO₂ も room air で 80 Torr まで改善した。PSL を 15 mg/日まで漸減して第 87 病日に退院となった。経過中、軽度的手指振戦以外には有害事象は認められなかった。

III. 考 察

本症例は IP 先行の RA 症例であり、RA の経過中に IP の増悪と共に多発肺嚢胞を発症し、さらに加療中に縦隔気腫を合併した。多発肺嚢胞の原因と

図 3 第 55 病日胸部 X 線・CT 像。a. 胸部 X 線像。b. 胸部 CT 像。入院時に比べて間質性肺炎像および肺嚢胞は改善している。気管、気管支、大動脈の周囲に縦隔気腫を認める (矢印)。

図 4 第 87 病日胸部 X 線・CT 像。a. 胸部 X 線像。b. 胸部 CT 像。図 3 でみられた間質性肺炎像および縦隔気腫共に軽快している。

しては BO¹⁰⁾、細菌・ニューモシスチス・抗酸菌などの感染症¹¹⁻¹³⁾、リウマトイド結節¹⁴⁾、シェーグレン症候群¹⁵⁾、サルコイドーシス¹⁶⁾などがあり、いずれも細気管支病変による気道閉塞の結果、チェックバルブ機構が働くと考えられている。本症例では囊胞の壁は薄く、造影効果もなく、また囊胞内貯留物も認めなかったことより感染は否定的であった。また、RA の疾患活動性の上昇と共に発症したこと、同時にスリガラス影の拡大や血清 KL-6 値の上昇など IP の増悪を示唆する所見もみられたこと、さらに副腎皮質ステロイド薬が有効であったことなどより、RA に伴う IP に BO 様の病態あるいはリウマトイド結節を合併して肺囊胞が形成された可能性が高いと考えた。

レイノー現象があり、低力価ながら強皮症を疑わせるような自己抗体も存在したため、当初は IP の原因疾患として強皮症を疑ったが、その後の経過中にも皮膚硬化は認めなかった。また強皮症による IP であれば肺の繊維化による拘束性障害が主な病態となるが、今回の主病変は細気管支病変で、関節炎にともなって悪化していたことなどからも、基礎疾患は強皮症ではなく、RA であると考えられた。

一方、縦隔気腫はしばしば自己免疫性の IP にみられる難治性の合併症であるが、特に DM における報告が多い¹⁷⁾。しかし、RA に縦隔気腫が合併したという症例は我々が調べた限りでは 1 例のみであり¹⁸⁾、かなり稀な病態と考えられる。IP に伴う縦隔気腫の発症機構としては、1) 間質の炎症による肺血管周囲の組織の脆弱化、2) 肺血管炎による微小梗塞や組織壊死、3) 副腎皮質ステロイド薬による組織脆弱性、などの要因に気道内圧の上昇が加わり、縦隔側の肺胞の破壊によって吸気が縦隔に漏出すると考えられている¹⁷⁾。本症例においても、活動性の高い IP に副腎皮質ステロイド薬による組織脆弱性が加わって縦隔気腫を生じたものと考えられ、IP の治療及び副腎皮質ステロイド薬の減量のために免疫抑制薬の併用が必要であった。さらに、同時に RA の疾患活動性の上昇がみられたため、RA に対する有効性が確立している tacrolimus を選択したところ³⁾、IP 及び関節炎のコントロールが可能となり、同時に副腎皮質ステロイド薬を減量することができた。

Tacrolimus はマクロライド系の免疫抑制薬であり、生体内では FK506 結合性蛋白質と結合する。この複合体が IL-2 などの炎症性サイトカインの発

現に必要な転写因子 NFAT の calcineurin による脱リン酸化を阻害することで、T 細胞機能が抑制される¹⁹⁾。作用機序は ciclosporin と同様であるが、その効果は *in vitro* において約 100 倍といわれ²⁰⁾、また臓器移植症例では ciclosporin に比べて副作用が少ないことも報告されている²¹⁾。膠原病および膠原病類縁疾患の治療抵抗性の病態における tacrolimus の効果については、これまでに PM/DM における筋炎^{7,22)}、ベーチェット病および顕微鏡的血管炎におけるぶどう膜炎²³⁾、ループス腎炎⁸⁾などにおいて有効性が報告されている。さらに肺病変に対し、抗 aminoacyl-tRNA 合成酵素抗体陽性の IP 症例 13 例 [PM 6 例、DM 6 例、unclassified connective tissue disease (UCTD) 1 例] に tacrolimus を投与し全例で改善を認めたという報告⁵⁾をはじめ、ciclosporin、cyclophosphamide 抵抗性の PM/DM⁶⁾ やオーバーラップ症候群に合併した進行性 IP²⁴⁾、ベーチェット病の肺血管炎²⁵⁾においても tacrolimus 投与により良好な予後を得た例が報告されている。なかでも、最近 Takada ら⁴⁾は PM あるいは DM に合併し、ciclosporin およびその他の免疫抑制剤に抵抗性を示した IP に対し、副腎皮質ステロイド薬との併用下において tacrolimus がきわめて高い有効性を発揮することを報告している。このほか、膠原病以外の疾患においては心肺移植後の ciclosporin 抵抗性の BO に対して有効であったという報告などがある²¹⁾。

一方、RA 症例に対する tacrolimus の市販後調査においては、IP が増悪した 15 症例 (2006 年 12 月現在) が報告されており、うち 4 例が死亡している。このためごく最近になって、RA では tacrolimus の重大な副作用の項目に IP の増悪を追記し、RA に IP を合併している患者を tacrolimus の慎重投与の項目に入れるという添付文書の改訂がなされた (<http://med2.astellas.jp/med/jp/>)。このような IP の増悪の原因としては、1) RA に基づく IP の急性増悪を tacrolimus 単独ではコントロールできない、2) tacrolimus 自体が薬剤性 IP を誘発する、3) tacrolimus 投与によって日和見感染症が誘発される、などの可能性が考えられるが、現時点では不明の点が多く今後の検討を要する。しかし我々の経験では、PM/DM に合併する IP に対して tacrolimus が有効性を発揮する場合には十分量の副腎皮質ステロイド薬との併用が必要であったこと⁴⁾、さらに本症例においても tacrolimus は PSL 15 mg/day 以上の副腎皮質ステロイド薬と併用されていた

ことなどを考慮すると、tacrolimus と副腎皮質ステロイド薬との併用療法が IP に対して有効であった可能性が推測される。

いずれにせよ、本症例は RA に合併する IP に対しても副腎皮質ステロイド薬との併用下で tacrolimus が有効であることを示唆する症例であり、今後 RA に合併する IP の治療法を検討する上で貴重な 1 例であると考え報告した。

文 献

- 1) 駒野有希子, ほか: 関節リウマチによる肺病変とその治療. リウマチ科 **37**: 319-325, 2007.
- 2) Hakala, M.: Poor prognosis in patients with rheumatoid arthritis hospitalized for interstitial lung fibrosis. *Chest* **93**: 114-118, 1988.
- 3) McCarey, D. W., et al.: Tacrolimus therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. **43**: 946-948, 2004.
- 4) Takada, K., et al.: Polymyositis/dermatomyositis and interstitial lung disease: A new therapeutic approach with T-cell-specific immunosuppressants. *Autoimmunity* **38**: 383-392, 2005.
- 5) Margaret, R., et al.: Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* **52**: 2439-2446, 2005.
- 6) Ochi, S., et al.: Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23**: 707-710, 2005.
- 7) Shimojima, Y., et al.: Efficacy of tacrolimus in treatment of polymyositis associated with myasthenia gravis. *Clin. Rheumatol.* **34**: 262-265, 2004.
- 8) Mok, C. C., et al.: Tacrolimus for induction therapy of diffuse proliferative lupus nephritis: an open-labeled pilot study. *Kidney Int.* **68**: 813-817, 2005.
- 9) Morton, S. J., et al.: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* **39**: 865-869, 2000.
- 10) Suzuki, T., et al.: Bilateral pneumothoraces with multiple bullae in a patient with asymptomatic bronchiolitis obliterans 10 years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **23**: 829-831, 1999.
- 11) 金木利通, ほか: 糖尿病に合併した感染性多発性肺囊胞の 1 例. 日胸疾会誌 **35**: 801-806, 1997.
- 12) 松田知之, ほか: 後天性免疫不全症候群に関連なくカリニ肺炎を契機に多発性肺囊胞を急激に形成した一例. 日呼吸会誌 **39**: 508-513, 2001.
- 13) 井上祐一, ほか: 気腫性囊胞に感染し, 透視下肺吸引生検にて診断した *Mycobacterium szulgai* 感染症の 1 例. 感染症学雑誌 **72**: 1236-1241, 1998.
- 14) Taruya, K., et al.: Multiple rheumatoid nodules with rapid thin-walled cavity formation producing pneumothorax. *J. Thorac. Imaging* **20**: 47-49, 2005.
- 15) 照内聡美, ほか: 多発性肺囊胞と結節性肺アミロイドーシスを伴った Sjögren 症候群の 1 例. 日呼吸会誌 **38**: 918-922, 2000.
- 16) 西野 聡, ほか: 多発性気腫性囊胞を形成し, 自然気胸を繰り返したサルコイドーシスの 1 例. 日胸 **50**: 591-596, 1991.
- 17) 木野祐子, ほか: 皮膚筋炎に縦隔気腫を合併した 2 例. *Clin. Rheumatol.* **14**: 52-57, 2002.
- 18) Ansul, P., et al.: Persistent pneumomediastinum in interstitial fibrosis associated with rheumatoid arthritis. *Chest* **117**: 1809-1813, 2000.
- 19) Liu, J.: FK506 and cyclosporine, molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol. Today* **14**: 290-295, 1993.
- 20) Dumont, F. J.: FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. *Curr. Med. Chem.* **7**: 731-748, 2000.
- 21) Cairn, J., et al.: Time-related changes in pulmonary function after conversion to tacrolimus in bronchiolitis obliterans syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* **22**: 50-57, 2003.
- 22) Mitsuki, T., et al.: Successful treatment with tacrolimus in a case of refractory dermatomyositis. *Intern. Med.* **44**: 1197-1199, 2005.
- 23) Sloper, C. M., et al.: Tacrolimus (FK506) in their treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* **106**: 723-728, 1999.
- 24) 小川法良, ほか: シクロスポリン A 無効の急性間質性肺炎にタクロリムスを投与したオーバーラップ症候群の 1 例. 中部リウマチ **32**: 76-77, 2001.
- 25) Koga, T., et al.: Pulmonary infiltrates recovered by FK506 in a patient with Behçet's disease. *Chest* **104**: 309-311, 1993.