慢性関節リウマチの金療法中に発症したびまん性 間質性肺炎の一例

安 部 理, 青 木 秀 夫, 八 木 理 恵 子
 斉 藤 龍 生, 田 沼 博, 荒 井 泰 道
 多 賀 谷 茂, 露 崎 和 敏, 林 し げ よ
 飯 島 義 次, 近 藤 忠 徳

伊勢崎市民病院内科 (院長: 近藤忠徳)

(昭和54年10月25日 受付)

はじめに

金製剤として現在用いられているものには油性の gold thioglucose と水性の gold thiomalate がある。これらの金製剤は主として慢性関節リウマチや気管支喘息に対し有効性が認められ、わが国では広く用いられている。その副作用としては、皮疹、口内炎、脱毛、腎機能障害、骨髄障害、胃腸障害、眼障害等があり¹⁾、最近ではびまん性間質性肺炎も報告され注目されている^{9)~17)}。今回われわれは慢性関節リウマチ患者に対し、水性 gold thiomalate の投与中に、口内炎、皮疹、脱毛、びまん性間質性肺炎を併発した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 44才, 女性。

主訴: 両側膝関節の腫脹と疼痛。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和52年6月頃より両側膝関節の腫脹と疼痛がみられ、9月上旬某病院を受診し、関節炎といわれ治療していたが、膝関節痛は持続し、10月下旬には朝のこわばりもみられるようになり、微熱も出るようになった。11月に某大学病院を受診し、慢性関節リウマチと診断され治療を受けていたが、昭和53年1月下旬より両側膝関節の腫脹および疼痛が増強したため当院内科を紹介され、3月1日入院した。

入院時所見: 体格栄養中等度、体温36.7°C、脈拍84回/分整、血圧124/86mmHg、眼球結膜に黄疸はなく、眼瞼結膜は軽度貧血性、表在リンパ節は触知せ

表1 入院時検査所見

尿	蛋白(±)	糖(-)	沈渣	異常なし
糞便	潜血(-)			
血液	赤血球数	349×10 ⁴	白血球数	5400
	Hb	10.4g/dℓ	桿状球	4%
	Ht	30%	分葉球	71%
	網状赤血球数	12%	好酸球	1%
	血小板	33.9×10 ⁴	単球	3%
			リンパ球	21%
血清反応				
CRP	(++)	LE Test	(-)	
RA	(++)	LE 細胞	(-)	
ASLO	320倍	抗核抗体	陰性	
梅毒反応	(-)	抗 DNA 抗体	陰性	
血清化学				
T.P	8.0g/dℓ	Ig G	1790mg/dℓ	
Albumin	47.4%	Ig A	245mg/dℓ	
α ₁ globulin	3.2%	Ig M	143mg/dℓ	
α ₂ globulin	12.4%	Ig E	290IU/ml	
β globulin	13.0%			
γ globulin	23.7%	Urea N	13.1mg/dℓ	
A/G	0.90	クレアチニン	0.68mg/dℓ	
T.Bilirubin	0.42mg/dℓ	電解質		
GOT	8mU/ml	Na	145mEq/L	
GPT	7mU/ml	K	3.9mEq/L	
LDH	67mU/ml	Ca	5.0mEq/L	
Al-P	36mU/ml	Cl	103mEq/L	
γ-GTP	6mU/ml			
LAP	21mU/ml	赤沈	79mm/1h	
CCLF	(+)		99mm/2h	
TTT	8.4			
ZnTT	14.4	PSP 15分	32.8%	
T.Cholesterol	170mg/dℓ	Total	78.4%	

ず、胸部では心尖部で収縮期雑音が聴取された以外は異常なく、腹部では肝脾は触知しなかった。左右膝関節の腫脹、疼痛および熱感がみとめられたが、他の関節には著変はみられなかった。

(244)

安部, 青木, 八木, 斉藤, 田沼, 荒井, 多賀谷, 露崎, 林, 飯島, 近藤

S53. 3. 2

S53. 6. 19

S53. 6. 30

S53. 8. 10

S53. 8. 28

S53. 11. 28

図1

図2

入院時検査所見(表1): 胸部X-Pには異常なく(図1), 表1に示したごとく軽度の貧血, 赤沈の亢進, RA#, CRP 3+および γ -globulin の軽度増加がみとめられた。

入院後経過(図2): 3月20日より水性 gold thiomalate を10mgより投与開始し, 図2に示すように漸増した。4月には左右膝関節の疼痛は減弱し, 左膝関節の腫脹のみがみられるだけとなった。6月より赤沈値も改善してきたが, 6月13日には口内炎(金剤総投与量395mg), 16日には乾性咳嗽が出現し, 19日の胸部X-Pでは右中肺野に小斑状および網状陰影がみられ(図1), 24日には好酸球数の増加とともに皮疹がではじめた(金剤総投与量445mg)。そのため水性 gold thiomalate の副作用と考え6月26日総投与量470mgで投与を中止した。しかし呼吸器症状および皮疹は軽快せず, 30日には労作時の息切れが出現し, その際の胸部X-Pでは右上中肺野にスリガラス状の陰影の中に, 小斑点状陰影がみられ, 聴診上では呼吸音は粗で呼気の延長が認められた。7月10日皮疹は痂皮の形成とともに落屑がみられるようになり, 群大皮膚科にて gold exanthem と診断された(図3)。8月10日胸部X-Pでは左上肺野に索状陰影, 左中肺野に小斑点状網状陰影がみられるようになった(図1)。この時点で右鎖骨下で気管支音を聴取したが, Velcro 音は聴取されなかった。8月20日より頭髪と眉毛の脱毛がみられるようになった。

図3

呼吸器症状および肺野の異常陰影は, 慢性関節リウマチの症状が軽快した時期にみられ, また金製剤による一連の副作用である口内炎, 皮疹, 脱毛の発現に従って好酸球増多とともに発症してきたこと,

胸部X-P上の異常陰影が特に左右の上中肺野によくみられることから, 慢性関節リウマチに合併する間質性肺炎とは考えにくく, 従って金製剤により発症したびまん性間質性肺炎と診断し, 8月30日より Prednisolone 20mg/day の投与を開始した。投与開始後咳嗽, 薬疹は急速に軽快し, 脱毛も止まり, 約1カ月で胸部X-P上の異常陰影も明らかな改善がみとめられた。そして図1に示したごとく11月28日には胸部X-Pにみられた異常陰影はほとんど消失した。この時点での Prednisolone の総投与量は1195mgであった。

表2 肺機能検査

	S53	6/IX	28/IX	S54	9/V
VC	1580ml	2392ml	2740ml	2710ml	
%VC	56.4%	85.4%	95%	101%	
FEV 1.0	1212ml	1648ml	2270ml	2450ml	
FEV 1.0%	76.7%	68.9%	86%	86%	
拡散			57%	72%	

血液ガス分析

	S53	22/IX
PO ₂	72mmHg	102mmHg
PCO ₂	34mmHg	33mmHg
pH	7.405	7.400
HCO ₃ ⁻	20.9mEq/L	19.8mEq/L
BE	-3.0mEq/L	-3.7mEq/L

表2に肺機能と血液ガスの結果を示した。8月30日 Prednisolone 投与前の肺機能では拘束性障害がみられたが, 9月28日には正常化した。拡散については9月28日57%であったが, 回復が遅く, 昭和54年5月になってもまだ72%であった。血液ガスでは7月18日の酸素分圧は軽度低下していたが, 9月22日には正常化がみられた。以後は外来で経過観察中であるが, 呼吸器症状は全く訴えていない。

考 案

金製剤の作用機序は今日なおその詳細は明らかでないが, 世界中で主として慢性関節リウマチの治療に有効性が認められ²⁾, わが国では気管支喘息に対しても二重盲検法により, その有効性が実証されている³⁾。現在用いられているものには油性の gold thioglucose と水性の gold thiomalate とがあり, どちらも腎臓より排泄される。血中濃度は注射後数日で半減し, 50日ではほぼ0となるといわれている⁴⁾。金

表 3

症 例	年 令	性 別	基礎疾患	金 製 剤		初 発 症 状	他の副作用	発熱 ℃	赤 沈 mm/h	好酸球 数 %	肺 機 能		胸 部 X-P 所 見	治療	経 過
				種類	総量mg						%VC%	PO ₂ mmHg			
1*	1971	13) 三谷ら	女	RA	TG	360	息切れ	皮膚炎	38	13	拘束性障害		全肺、線維状、濃淡あり	SH	6ヵ月 軽 快
2			女	AB	TG	570	労作時息切れ	—	37.7	4	56		面肺野にびまん性不規則な斑状、小線状陰影	SH	6ヵ月 軽 快
3			女	AD	TG	540	呼吸困難	—	—	4	112		面肺野に不規則な斑状陰影	SH	3週間 軽 快
4	1972	12)13) 中田ら	女	RA	TM	330	労作時息切れ 発熱	発 疹	39	0	79		面肺野特に上肺野に斑状、および線状陰影	SH	2週間 軽 快
5			女	RA	TM TG	920	労作時息切れ	—	—	2	41		面肺野特に中肺野にスリガラス状陰影（むらのある強い陰影、線状陰影の混在）	SH	6週間 軽 快
6*	1973	14) 宮地ら	男	AB	TG	1080	労作時息切れ 乾性咳嗽	—	—	5	68.3		面中上肺野に索状、輪状、斑状陰影	SH	やや 軽 快
7*	1974		男	AD	TG	1310	労作時息切れ 咳嗽、るいそう	蛋白尿	—	1	83		中下肺野を主とした索状、斑状陰影	SH	やや 軽 快
8	1975	10) 工藤ら	男	AB	TM	3000	運動時の 軽い呼吸困難	—	—	12	69		全肺野特に上中肺野に点状、線状、輪状陰影	SH	やや 軽 快
9*	1977	15) 大塚ら	女	RA	TM	430	息切れ	—	あり				面中下肺野斑状、網状陰影	SH	3ヵ月 軽 快
10			女	AD	TG	290	労作時息切れ 乾性咳嗽	皮 疹 蛋白尿	37.6	8	67		面肺特に右肺にびまん性不規則な斑状、線状、索状陰影	SH	6ヵ月 軽 快
11	1977	16) 金井ら	女	RA	TM	1665		—	—	2.5	79		面中下肺野に索状、輪状陰影を伴う斑状陰影の散布	—	やや 軽 快
12*			女	RA	TM	635	息切れ	—	—	5	65.4		全肺特に上中肺野に斑状、雲絮状陰影	SH	3ヵ月 軽 快
13*	1978	17) 小江ら	女	RA	TM	635	息切れ	—	—	15	53.4		全肺特に上中肺野に粗大輪状、雲絮状陰影	SH	3ヵ月 やや 軽 快
14	本 症 例		女	RA	TM	470	労作時息切れ 乾性咳嗽	口内炎 皮疹・脱毛	39	13	56.4		右上中肺野にスリガラス状陰影の 中に小線点状陰影、左上肺野に索状、中肺野に網状小線点状陰影	SH	3ヵ月 軽 快

* 開胸生検施行例

RA : 慢性関節リウマチ
AB : 気管支喘息
AD : 変形性関節症
TG : thioglucoase
TM : thiomalate
SH : steroid hormone

製剤による副作用の発現率は, 報告者により異なるが, 平均して30%位といわれている^{5)~7)}. その副作用としては, 肝障害, 腎障害, 造血器障害(白血球減少, 血小板減少, 再生不良性貧血, 無顆粒細胞症), 皮膚症状(発疹, 色素沈着, 剥脱性皮膚炎, 脱毛, 口内炎, 舌炎, 結節性紅斑), 眼障害(結膜炎, 角膜潰瘍, 角膜金沈着症, 網膜出血), 胃腸障害, 間質性肺炎等がある. 副作用の中で最も多いのは発疹であり, Hartfall と Garland⁸⁾ は副作用の69%は皮膚反応であると報告している. 皮膚以外の諸臓器に対する副作用としては, 腎障害が次いで多くみられるが, そのほとんどは一過性の蛋白尿である.

金製剤による間質性肺炎は, わが国のみでなく外国でも報告されているが⁹⁾, 工藤らの報告によるとその発生頻度は比較的稀なものと考えられている¹⁰⁾.

本症例は, 慢性関節リウマチに対し水性 gold thiomalate の投与中に口内炎, 皮疹, 脱毛, びまん性間質性肺炎といった一連の副作用の発現がみられた症例である. この際金製剤による間質性肺炎と慢性関節リウマチに伴う間質性肺炎との鑑別が問題となるが, 本症例は

- 1) 慢性関節リウマチの症状が軽快した時期に発症したこと.
 - 2) 金製剤による一連の副作用である口内炎, 皮疹, 脱毛およびこれら副作用の発現に伴って好酸球増多とともに発症してきたこと.
 - 3) 胸部X-P上の異常陰影は, 上および中肺野にスリガラス状, 索状, 小斑状, 網状影がつよくみられ下肺野には少なかったこと.
 - 4) 膠原病の肺病変に特徴とされる胸水や胸膜の病変はみられなかったこと.
 - 5) 治療による胸部X-P上の異常陰影の消褪が速やかで, その後の再発を認めなかったこと.
- などから金製剤によって発症した間質性肺炎と考えられた.

1971年からわが国で報告された13例にわれわれの1例を加えて14例についてまとめて表3に示した. 内訳は気管支喘息3例, 慢性関節リウマチ8例, 変形性関節症3例である. 性別では男3例, 女11例と比較的女性に多くみられるようである. 年齢は16才から75才で平均は49.6才であったが, 40才代が5例と一番多く, 次いで50才代が3例であり, 30才代と60才代がそれぞれ2例ずつであった. したがって例数

は少ないが40~50才代が過半数以上を占めているので, この年代に好発する傾向があるようである. 使用した金製剤は gold thioglucose 6例, gold thiomalate 7例, 両者併用1例であり, 水性のものと油性のものとの間に差はないものと思われた. 間質性肺炎発症までの累積使用量は290mgから3000mgと症例によって大差がみられている. しかし使用量別にみると, 300~600mg前後で発症したものが9例で最も多く, 次に1000mg前後のものが3例で, 1665mgおよび3000mgのものが1例ずつであった. したがってわれわれの例もそうであったが, 300~600mg前後で発症するものが多い傾向であるように思われた. 平均累積使用量は874mgであった.

初発症状としては労作時の息切れを訴えるものがほとんどであり, 次いで咳嗽が4例にみとめられている. 他の副作用としては皮疹が4例, 蛋白尿が2例, 口内炎と脱毛が1例にみられた. また好酸球増多は14例中5例に, 赤沈の亢進は8例, 発熱は6例にみられた. 小江ら¹⁷⁾ は赤沈の亢進は少ないと報告しているが, 14例中8例(57%)で亢進しており決して少ないとはいえない.

胸部X-Pでは全肺野にびまん性に広がる浸潤ないしは斑状, 輪状, 線状, 雲絮状陰影を示し, 濃淡があり不均一なことが多いが, 本症例でもスリガラス状, 索状, 小斑状, 網状陰影を呈し, 右肺よりはじまり次第に左肺へと拡大していった. また病変に左右差があり右肺につよくみられた. 病変の分布は下肺野よりも上中肺野につよいといわれているが, 本症例もそうであった.

肺機能検査では拘束性障害を呈するものが多いが, 血液ガスでは PO_2 の著明な低下を示したものは少なかった. 拡散は本症例以外は施行していないが, 本症例では57%と障害がつよくみとめられ, 治療により血液ガス, 拘束性障害の肺機能が正常化したあとも回復が遅れ, 治療開始9カ月後でもなお72%であった. このことは自覚症状の改善や胸部X-P上の改善のみでは間質性肺炎が完治したと判断するのは問題であり, 間質性肺炎の経過観察上肺拡散能の測定は当然施行されるべき検査であると考えられる.

開胸生検は14例中6例に行われているが¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾, 組織学的には肺胞壁の肥厚と小円形細胞浸潤, 肺胞腔には脱落上皮, マクロファージ, 滲出液などを認め, 間質性肺炎の所見を呈し, 慢性関節リウマチに認められるマッソン体や血管炎の所見は認めら

れていない。

治療については14例中1例は金製剤の中止のみで自然寛解しているが¹⁶⁾、他の13例については corticosteroid の投与が行われ、ほとんどの例が投与後6カ月以内に、早いものは2週間で胸部X-P上の所見や自覚症状が軽快しており、ステロイド剤がきわめて有効である。

金製剤によるびまん性間質性肺炎の発症機序は未だ不明な点が多いが、1) 皮膚炎、骨髄障害、腎障害を起こすことがある。2) Rausnitz-Kustner 反応陽性例がある¹⁸⁾。3) リンパ球幼若化試験陽性例の存在⁷⁾。4) 好酸球増多を示す例があること¹⁹⁾。5) 肺における金濃度は特に高くない¹⁴⁾。などから金自体の組織毒によって発症するとは考え難く、何らかの免疫機序の関与が推定されている。金製剤の使用対象は主に気管支喘息や慢性関節リウマチであり、これらの疾患はともにアレルギーや免疫の機序がその発症や経過に密接な関連を有する疾患であり、金製剤の作用機序の解明とともに副作用発現の機序の解明も今後明らかにされるものと思われる。いずれにしても金製剤の使用にあたっては、副作用としては間質性肺炎等を惹きおこす可能性があることを常に念頭においておくことが必要であると考えられる。

結 語

慢性関節リウマチの44才の女性例に対し金療法を行い、その経過中に口内炎、皮疹、脱毛等の副作用とともに間質性肺炎をきたした症例を経験したので報告するとともに、従来の報告例13例を加え、若干の文献的考察を行った。

本論文の要旨は昭和54年6月第293回日本内科学会関東地方会で発表した。

文 献

- 1) 本間光夫, ほか: 新内科学大系第7巻A, 中山書店, 東京, 1976年, 322頁。
- 2) Gold therapy in rheumatoid arthritis. Final report of a multicentre controller trial, arranged by the Research Sub-committee of the Empire Rheumatism Council, Ann. Rheum. Dis., 20: 315, 1961.
- 3) 村中正治, ほか: 二重盲検法による金塩の気管支喘息に対する治療効果の判定, 第72回日本

内科学会講演, 1975.

- 4) 宮本昭正, ほか: 気管支喘息の金療法に関する研究, 日内誌., 63: 1190, 1974.
- 5) Rook, A., Wilkinson, D.S. & Ebling, F.J.G.: Text book of Dermatology, 1st ed. pp. 386.
- 6) Almeyda, J. & Baker, H.: Cutaneous reactions to anti-rheumatic drugs, Brit. J. Derm., 83: 707, 1970.
- 7) Walzer, R.A. et al.: Severe hypersensitivity reaction to gold, Arch. Derm., 106: 231, 1972.
- 8) Hartfall, J.S., Garland, H.G. & Goldie, W.: Gold treatment of arthritis, Lancet, 2: 838, 1937.
- 9) Richard, H.W., Kenneth, R.W. & Roger, F.W.: Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment, New Engl. J. Med., 294: 917, 1976.
- 10) 工藤宏一郎, ほか: 金製剤によると思われる肺線維症の1症例と気管支喘息患者の金療法中の胸部X線像の検討, 日本胸部疾患学会誌, 15: 646, 1975.
- 11) 三谷 登, 中村桂吾: 金製剤ゾルガナールの投与によると思われる皮膚炎および間質性肺炎を示した1症例, 広島医学, 24: 729, 1971.
- 12) 中田紘一郎, 谷本晋一: 金療法の経過中に胸部X線上びまん性陰影を呈した4症例, 日本胸部疾患学会誌, 11: 314, 1973.
- 13) 谷本晋一, ほか: 間質性肺炎の治療, 呼吸と循環, 23: 37, 1975.
- 14) 宮地純樹, ほか: 金製剤使用中に発症した間質性肺炎に関する研究, 日本胸部疾患学会誌, 13: 653, 1975.
- 15) 大塚盛男, ほか: 慢性関節リウマチの金療法中に発症した間質性肺炎の1生検例, 日本胸部疾患学会誌, 15: 226, 1977.
- 16) 金井久容, ほか: 金製剤使用中に発症した間質性肺炎の2例, 信州医誌., 25: 296, 1977.
- 17) 小江俊行, ほか: 金製剤使用中に発症した間質性肺炎の2例, 日胸., 37: 736, 1978.
- 18) Molgensterm, A. et al.: Arzneimittellallergie nach Goldmedikation, Zschr. ges. inn. Med., 11: 848, 1956.
- 19) Jessop, J.D. et al.: Eosinophilia during gold therapy, Rheumatol. and Rehab., 13: 75, 1974.

ONE CASE OF INTERSTITIAL PNEUMONITIS DEVELOPED DURING GOLD THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS

OSAMU ABE, HIDEO AOKI, RIEKO YAGI, TATSUO SAITO,
HIROSHI TANUMA, TAIDO ARAI, SHIGERU TAGAYA,
KAZUTOSHI TSUYUZAKI, SHIGEYO HAYASHI, YOSHITSUGU IJIMA,
AND TADANORI KONDO

Department of Internal Medicine
Isesaki City Hospital

One case of interstitial pneumonitis developed during gold therapy for rheumatoid arthritis was reported.

A 44-year-old female with rheumatoid arthritis developed dry cough and exertional dyspnea after receiving injection of 445mg gold sodium thiomalate in total dose. Chest roentgenogram showed diffuse reticular and nodular shadow in the both middle and upper lung fields giving a partial ground glass appearance. Pulmonary function tests revealed restrictive change and impairment of diffusing capacity. As respiratory symptoms appeared in a period of remission of symptoms of rheumatoid arthritis with gold therapy and accompanied by development of stomatitis, skin rash and alopecia with eosinophilia, which commonly occur in gold therapy as side effect. Abnormal shadows in the chest x-ray film was dominant in the both middle and upper lung fields, the interstitial pneumonitis was diagnosed to be caused by gold therapy.

After administration of corticosteroids (Prednisolone), her subjective symptoms, respiratory functions and chest roentgenograms improved except for remaining of mild reduction of diffusing capacity (after 9 months of follow up).

Comparison of reported 14 cases of gold pneumonitis including this case from 1971 Japan was also discussed.

Key words Interstitial pneumonitis, Gold therapy, Rheumatoid arthritis.