びまん性間質性肺炎の1例

東京都立墨東病院内科

横山 芳正◇ 廣瀬 英生

A CASE OF AORTIC ARCH SYNDROME, ASSOCIATED WITH POLYMYOSITIS
AND REVERSIBLE INTERSTITIAL PULMONARY DISEASE

Yoshimasa YOKOYAMA, MD and Hideo HIROSE, MD

Department of Internal Medicine, Bokuto General Hospital, Tokyo

概要 33才時左橈骨動脈触知不能を指摘された女性が、8年後筋力低下、呼吸困難を呈し、臨床病理学的検索により大動脈炎症候群、多発性筋炎、びまん性間質性肺炎の合併が明らかとなった。本例のように、大動脈炎症候群、多発性筋炎、びまん性間質性肺炎の3疾患を合併した症例はこれまで報告がない。本症例の肺発症の成因として自己免疫的機序の関与が示唆された。3疾患の合併は共通の免疫異常に基づく病態と推察されるので、本症例は自己免疫疾患における多彩な病態の発現に関し重要な症例と考えられる。

はじめに

多発性筋炎に伴うびまん性間質性肺炎は、近年報告例が増加している^{1)~3)}。一方、大動脈炎症候群に伴う膠原病⁴⁾について最近注目を集めているが、大動脈炎症候群、多発性筋炎、びまん性間質性肺炎の3疾患を合併した症例はこれまで報告がない。

われわれは、大動脈炎症候群に発症した多発性筋炎に伴うびまん性間質性肺炎の1例を経験した。免疫学的に興味ある症例と考えられるので、ここに報告する。

症 例

患者： 41才，家婦。

主訴： 息切れ，下肢の筋力低下。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 1967年肺結核を発見され，1971年より1976年2月まで断続的に治療した。

現病歴： 1968年（33才）第3子出産時左橈骨動脈触知不能といわれた。1976年3月中旬顔面，

手・足に浮腫を生じ4月23日当科初診。受診時浮腫はみられず尿蛋白陰性であつたが，血沈促進（1時間値57mm），GOT上昇（105U），RAテスト（++），Waller-Rose反応256倍を示した。5月12日顔面に浮腫を生じ受診し，血清酵素活性値の上昇（GOT153，LDH375）がみられた。6月上旬労作時息切れ，6月末レイノー症状が出現した。7月中旬より息切れが増強し，トイレで立ち上るのが困難となり下肢の筋力低下を来し7月30日当科入院。

入院時現症： 体格中等大，体温36.4℃，脈拍120整。左橈骨動脈触知せず。血圧右上腕90/70 mmHg，左上腕測定不能。心音胸骨左縁第3，4肋間で拡張期吹鳴性雑音（L2/6度）聴取。呼吸音清，ラ音はない。腹部平坦軟，肝・脾触知せず。リンパ節腫脹なし。近位筋の萎縮を認め，握力は右3.5kg，左4.5kg。下肢の腱反射軽度亢進。病的反射（-）。

臨床検査成績（表1）： 1）尿・糞便； 異常なし。2）末梢血； 経過中赤血球数 $258 \times 10^4 \sim 434 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素量7.5～12.5g/dl，白血球

〔昭和56年9月12受稿〕

表 1. 入院時検査成績

末梢血		生化学		免疫血清検査	
赤血球数	408×10 ⁴	総蛋白量	7.9g/dl	RA テスト	(+)
血色素量	11.8g/dl	Alb	57.2%	Waalser-Rose	1024
Ht	36.6%	α ₁ -gl	4.8%	CRP	+
網赤血球	11‰	α ₂ -gl	14.8%	ASO	100Todd
血小板数	29.6×10 ⁴	β-gl	3.1%	抗核抗体	(-)
白血球数	6,900	γ-gl	20.1%	LE 細胞	(-)
桿核球	19%	BUN	10	寒冷凝集反応	(-)
分節核球	48%	クレアチニン	0.8	梅毒血清反応	(-)
好酸球	5%	Na	137	PPD	0×0
リンパ球	27%	K	4.5	ウイルス抗体	(-)
単球	1%	Cl	100	IgG	2,500mg/dl
血沈 1 時間値	129mm	総コレステロール	216	IgA	246mg/dl
尿		alk-P-ase	96mU/ml	IgM	204mg/dl
蛋白	(-)	GOT	302	IgE	545U/ml
糖	(-)	GPT	126	T cell: E-rosette	76%
沈渣	正常	CPK	162	B cell: EAC-rosette	25.4%
糞便		aldolase	37.5	Fc-rosette	16.7%
潜血	(-)	LDH	651		
虫卵	(-)	尿クレアチン	31.3mg/dl		

数6500～20600/mm³. 3) 血沈: 入院時 1 時間値129mmと高度促進を示し、胸水および心膜炎発現時にも著明な促進を示した。4) 生化学: 血清総蛋白量5.1～7.9g/dl, γ-glは1.5～2.7g/dlと増加した。血清酵素活性値は初診時よりGOTの上昇がみられ、8月上旬GOT 375, GPT 145, LDH 735, CPK 162, aldolase 37.5と最高値を示したが、以後低下し11月上旬正常値に復した。5) 免疫血清反応: RAテスト(++)、Waalser-Rose反応は4月256倍、7月1024倍、8月64倍、9月以降陰性となった。梅毒血清反応、抗核抗体、LE細胞、PPDはすべて陰性。血清ウイルス抗体はインフルエンザ、ムンプス、アデノウイルス、ヘルペス、サイトメガロ、コクサッキー、エコーはすべて陰性。抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗マイクロゾーム抗体、抗甲状腺抗体もすべて陰性。immune complex (C₁q solid-phase EIA法)は1.7 μg/ml (対照3.0 μg/ml以下)と正常値を示した。6) HLA抗原: HLA typingではA2, A26 (10), B7, B15, CW3抗原の存在を認めた。7) 免疫グロブリン: IgG 2500mg/dl, IgA 246mg/dl, IgM 204mg/dl, IgE 545U/ml (正常人平均値122U/ml)と高値を示した。8) PSP15分26%, 120分77%。

9) 皮内反応: 抗原液は市販のアレルゲンエキスを、判定は発赤20～39mmを陽性とした。ハウスダストは弱陽性(21×21mm)であつたが、アカマツ、ブタクサ、スギ、綿、ソバガラに対する即時反応はすべて陰性、カンジダ(1万倍、0.02 ml)、ペニシリウム、アルテルナリア、アスペルギルスに対する即時型および遅延型反応はすべて陰性であつた。10) 肺機能(表2): 入院時(1976年8月6日)%肺活量および1秒率はそれぞれ65.6%および77.5%と低下し、肺コンプライアンスは0.055と著明な低下を示した。10月4日%肺活量は47.5とさらに低下し高度の拘束性障害を示した。D_{Lco}は入院時12.7と低下を示し、10月4日20.2となつたが、その後次第に低下し拡散障害が増強した。Po₂は入院時68.7と低下を示した。

血管造影: 大動脈撮影で矢印に示すごとく左鎖骨下動脈の閉塞を認める(図1)。

胸部X線写真: 入院時(1976年8月5日)右肺外側寄りおよび両側下肺野にスリガラス様陰影を認めた(図2)。次第に右肺の陰影が拡大し、心陰影も拡大した(図3)。胸水貯留と心膜炎による心陰影の著明な拡大(図4)を認めたが、肺発症の4か月後異常所見はほとんど消失した。肺シンチグラ

表2. 肺機能検査

		1976 8月6日	10月4日	12月20日	1977 1月14日
肺活量	l	1.8	1.3	1.8	2.0
%肺活量		65.6	47.5	64.6	74.2
1秒量	l	1.4	1.2	1.5	1.6
1秒率	%	77.5	92.7	84.1	76.5
DLCO ml/min/mmHg		12.7	20.2	17.0	14.4
%DLCO		50.7	82.4	70.4	55.2
肺コンプライアンス	l/cm H ₂ O	0.055			
PO ₂	mmHg	68.7	69.7	75.7	
Pco ₂	mmHg	39.3	34.2	33.2	
pH		7.442	7.451	7.399

図1. 血管造影. 左鎖骨下動脈の閉塞 (矢印)

図2. 右側外側寄りおよび両側下肺野にスリガラス様陰影を認める (1976. 8. 5).

フィー (^{131}I -MAA) では図5に示すごとく右上・中肺野および左下肺野に血流障害を認めた。

筋電図所見； 上・下肢の近位筋および遠位筋のいずれにも低振幅で多相性のNMUが観察される。最大収縮時には十分な干渉が起こり、安静時にはfibrillation, positive sharp waveもみられる。

二頭筋生検所見； 筋線維は大小不同、不揃いで組織球、リンパ球の浸潤を認める (図6)。

経過 (図7)： 頸部が重く起床困難で、下肢の脱力のため歩行障害がみられた。発熱と胸部X線写真における微細粒状影の出現に対し8月12日よ

りcephalexinを投与した。8月下旬cephalexinによると思われる著明な紅斑が上・下肢に出現した。9月9日肺野のスリガラス様陰影が拡大したのでprednisoloneを投与した。下腿浮腫および胸水貯留を認めprednisolone 60mgに増量したが、筋症状の改善なく歩行障害が続くので、prednisoloneをさらに増量した。10月7日呼び掛けに应答なくなり、舌がもつれ発音が不明確となつた。精神異常がみられ自分の名前がわからなくなり、“死ん

図3. 心陰影が拡大し、スリガラス様陰影は右中肺野にもひろがってきた。胸水貯留を認める(1976. 9. 9).

図4. 右肺に胸水貯留を来した(1976. 10. 15, ポータブル写真).

図5. 肺血流シンチグラム(1976. 8. 16)

図6. 上腕二頭筋生検(HE染色)

でしまう”などの独り言が続いた。10月13日精神的にやや平静となつたが、経口摂取不能で体動困難がみられた。精神症状の原因をステロイド薬によるものと考えてACTH・Z筋注に変更した。この頃より乾性咳嗽、呼吸困難が出現し、右胸部に声音振とう、Velcro音を聴取した。胸部X線写真では心膜炎によると考えられる心陰影の拡大がみられた。10月20日胸腔穿刺を行なつたが、胸水は得られなかつた。11月10日頃より咳嗽軽減し、呼吸

図7. 臨床経過

音正常となり、肺病変、筋症状ともに軽快した。

考 案

本症例は筋力低下、労作時息切れが同時に出現し、急性びまん性間質性肺炎を呈したが、ステロイド療法により約4カ月後肺病変、筋障害ともに軽快した。大動脈炎症候群は8年前に指摘されていて、肺病変発症時は癒痕期にあるものと考えられる。本症例の臨床病態は大動脈炎症候群に発症した多発性筋炎に伴うびまん性間質性肺炎といえよう。

さて、小出⁴⁾は大動脈炎症候群患者で膠原病の既往歴のあるもの7.6% (1,344例中102例)、経過中に膠原病を合併した症例が1.9% (26例)と報告している。大動脈炎症候群と多発性筋炎の合併はきわめて希でMillerら⁵⁾ (1962)と上田英雄ら⁶⁾ (1966)の2例のみである。一方、多発性筋炎に伴うびまん性間質性肺炎は近年報告例が増加し、欧米で40数例^{1)~3)}、本邦で20数例⁷⁾⁸⁾を数える。しかし、大動脈炎症候群、多発性筋炎、びまん性間質性肺炎の三つの疾患が同一個体に発現した症例はこれまで報告がない。

大動脈炎症候群と多発性筋炎の合併例でMiller

ら⁵⁾の症例はレイノー症状を示し、検査成績ではLE細胞陽性、抗核抗体は陰性でリウマチ因子については記載がない。上田ら⁶⁾の症例は関節痛、レイノー症状を示し、検査成績ではリウマチ反応陽性を示した。本症例はレイノー症状がみられたが、関節痛は認めない。リウマチ因子陽性を示したが、抗核抗体およびLE細胞は陰性であつた。これら3例に共通した臨床的特徴として、患者が女性であること、大動脈炎症候群が多発性筋炎より先行していると推測されること、レイノー症状がみられることがあげられる。これらの事項が両疾患の合併にどのような意義があるかは、今後症例を重ねて検討する必要がある。

さて、びまん性間質性肺炎⁹⁾¹⁰⁾は肺における線維性結合組織の増生を生ずる炎症性疾患であり、臨床病理学的に形態と機能の裏付けのある進行性肺疾患をいう。そして、職業性因子の推定されるもの、医原性疾患と考えられるもの、細菌感染に続発したもの、原因不明の症例、膠原病に伴うものなど病因別に分類されている。膠原病に発現するびまん性間質性肺炎¹¹⁾¹²⁾は基本的には共通した病変を示すものと考えられているが、臨床経過では急性

型と慢性型、反応の強さでは滲出性反応の強いもの（例えば全身性エリテマトーデス）と線維性変化を主とするもの（例えば強皮症）があり疾患別に差異がある。胸水貯留は疾患により出現頻度が異なり全身性エリテマトーデス50～70%，関節リウマチ20%，強皮症およびmixed connective tissue diseaseでは希であり，多発性筋炎ではこれまで報告がない¹²⁾¹³⁾。

Frazier¹¹⁾は多発性筋炎に伴うびまん性間質性肺炎を臨床的，X線学的に3グループに分けている。すなわち，1) 発熱，呼吸困難，乾性咳を示す急性グループ，2) 軽度の呼吸困難，関節痛を示す慢性グループ，3) 呼吸器症状を欠如し，X線写真でびまん性陰影を示すのみのものである。本症例は，発熱，乾性咳，呼吸困難，Velcroラ音などの臨床所見，びまん性肺陰影，肺気量低下，CO拡散能力低下，動脈血酸素分圧低下を示したので，その肺病変を急性グループに属するびまん性間質性肺炎と診断した。

大動脈炎症候群¹⁴⁾¹⁵⁾，びまん性間質性肺炎¹⁶⁾¹⁷⁾，多発性筋炎¹⁸⁾の合併は二つの自己免疫疾患と膠原病の合併であるが，これらの疾患が偶然に合併する確率はきわめて低いと考えられ，その発症には共通の免疫学的背景と体質的素因の存在が推察される。3疾患におけるリウマチ因子の陽性率は大動脈炎症候群で4%¹⁵⁾ないし9%⁴⁾，多発性筋炎で20%¹⁸⁾，間質性肺炎で31.1%¹⁶⁾，一方抗核抗体の陽性率は各疾患でそれぞれ6%，14%，36.5%と報告されている。大動脈炎症候群の体質的素因について磯久¹⁹⁾はHLA BW52，DW12に相関が深いと報告している。また多発性筋炎では，B8，B14と有意の相関を認めたという報告がある。しかし，本症例ではこれらのHLA抗原は認められなかつた。その他の免疫異常としては，本例は抗ウイルス抗体，各種アレルゲンの皮内反応はすべて陰性であったが，IgE高値を示した。

さて，本症例の肺病変と免疫血清反応について検討してみると，1) 血中のリウマチ因子は肺発症の初期に高値を示し，肺病変の進展に伴って低下した。これは肺組織への沈着によるものも考えること

表3. 本症例の臨床ならびに検査所見

Clinical	
Cardio-vascular	Takayasu's arteritis
Muscle	Polymyositis
Lungs	Acute diffuse interstitial pneumonia
CNS	+
Kidney	-
Joints	-
Others	Raynaud's phenomenon Drug reaction
Immunology	
RF	+
LE-cell	-
ANF	-
IgE	↑
T-cell	→
B-cell	→
Clinical pathology	
γ-globulin	↑
ESR	↑
WBC	↑

も出来るので，リウマチ因子を肺発症の原因とみなすTomasiら²⁰⁾の説に一致する所見と考えられる。2) IgE高値を証明し，cephalexin投与により薬疹を生じたが，これは過敏症あるいはアトピー素因を示唆するもので，本症例の肺発症の成因にI型反応の関与を推測させる。本症例の胸膜および心膜病変はびまん性肺陰影の増強に伴って発現し，ステロイド療法により軽快したので，肺病変と同じ成因に基づくものと考えられる。

MackayとBurnetは臨床的見地からの自己免疫疾患の条件として六つの基準をあげている。本症例の臨床像，免疫異常，臨床検査成績を総括したものが表3であるが，本例では① 1.5g/dl以上の高ガンマグロブリン血症，② 自己抗体の検出，③ ステロイド治療の有効性，④ 自己免疫性症状・病変の重複の四つの特徴を認めた。この結果から，閉塞性血管病変，筋障害，肺病変の合併は免疫担当組織の機能亢進を主体とした病態であり，target tissueとして動脈，横紋筋，肺に対する障害が目立つ病態と考えるのが妥当であろう。以上本症例は自己免疫現象によつて惹起される疾患（いわゆる自己免疫疾患）における多彩な病態の発現に

関して、示唆に富む貴重な症例と考えられる。

まとめ

大動脈炎症候群、多発性筋炎、びまん性間質性肺炎を合併した1例を報告した。筋障害と肺病変は同時に発症し急性経過をとり、ステロイド療法により軽快した。現在までにこのような症例は国内外に例がなく、その病態の成因に関し考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Frazier AR and Miller RD: Interstitial pneumonitis in association with polymyositis and dermatomyositis. *Chest* 65: 403, 1974.
- 2) Schwarz MI et al: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 55: 89, 1976.
- 3) Songcharoen S, et al: Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheum* 7: 353, 1980.
- 4) 小出桂三: 大動脈炎症候群. *日本臨牀* 34: 1173, 1976.
- 5) Miller GAH, et al: Aortic arch syndrome and polymyositis with LE cells in peripheral blood. *Brit Med J* 1: 771: 1962.
- 6) 上田英雄, 他: 大動脈炎症候群を伴った多発性筋炎の1剖検例. *日内会誌* 55: 911, 1966.
- 7) 三上理一郎, 他: 皮膚筋炎の肺病変. *日胸疾会誌* 37: 697, 1978.
- 8) 吉井昭夫, 他: 多発性筋炎の間質性肺病変に関する臨床的並びに免疫学的研究. *日内会誌* 70: 1380, 1981.
- 9) Crystal RG, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 85: 769, 1976.
- 10) Crystal RG, et al: Interstitial lung disease. *Amer J Med* 76: 542, 1981.
- 11) 野沢幸男: 膠原病における肺病変の病理組織学的研究. *リウマチ* 12: 159, 1972.
- 12) Hunninghake GW and Fauci AS: Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Respir Dis* 119: 471, 1979.
- 13) Harmon C, et al: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease (MCTD). *Arthritis Rheum* 19: 801, 1976.
- 14) 伊藤 敏: 大動脈炎症候群. *現代医療* 8: 1129, 1976.
- 15) Lupi-Herrera E, et al: Takayasu's arteritis. *Amer Heart J* 93: 94, 1977.
- 16) Turner-Warwick M and Haslam P: Antibodies in some chronic fibrosing lung diseases. *Clin Allergy* 1: 83, 1971.
- 17) Turner-Warwick M: A perspective view on widespread pulmonary fibrosis. *Brit Med J* 2: 371, 1974.
- 18) Bohan A, et al: A computer assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine* 56: 255, 1977.
- 19) 磯久一郎: 高安病の体質的素因HLA (histocompatibility antigens) systemからの検討. *日内会誌* 70: 992, 1981.
- 20) Tomasi TB Jr, et al: Possible relationship of rheumatoid factors and pulmonary disease. *Amer J Med* 33: 243, 1962.