慢性関節リウマチの肺所見 (第三報)

——肺組織所見を中心に——

宮崎医科大学整形外科

大学院生 税 所 幸一郎

同 第一病理

教 授 住 吉 昭 信

同 整形外科

教 授 木 村 千 仞

熊本市民病院整形外科

広 田 耕 三・伊 勢 紘 平

熊本市民病院内科

岳 中 耐 夫・志 摩 清

熊本大学第二解剖

東 野 通 志

Pulmonary Involvement in Rheumatoid Arthritis

——Histopathological Study——

by

K. Saisho, A. Sumiyoshi and C. Kimura

1st Department of Pathology and Department of Orthopaedic Surgery,
Miyazaki Medical College

K. Hirota, K. Ise

Department of Orthopaedic Surgery,
Kumamoto Municipal Hospital

S. Takenaka, K. Shima

Department of Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

T. Tsukano

2nd Department of Anatomy, School of Medicine,
Kumamoto University

Histopathological changes of the lung were studied with transbronchial lung biopsy (TBLB) in 9 patients with definite or classical rheumatoid arthritis (RA). The patients were between 41 to 65 years old (the average age: 57.6 years old). Fibrosis was found in all specimens examined. A mild lymphocytic infiltration in alveolar septa in one case and infiltration of macrophages in alveolar spaces in 4 cases were found. In 4 out of these five cases, rheumatoid factor (RF) and CRP were positive and obstructive type of respiratory dysfunction was observed.

はじめに

慢性関節リウマチ (以下 RA と略) は関節の進行

性破壊性病変を主体とするが, その他に種々の臓器に
病変をおこす全身性疾患である. 肺病変については
Ellman らが1948年に報告して以来 Rheumatoid

Lung Disease として多くの報告がなされている。

我々は RA の患者で、胸部X線上、びまん性の肺陰影を呈した 10 例について経気管支的肺生検（以下 TBLB と略）を行ったのでその結果について若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および結果

対象は熊本市民病院整形外科外来通院中の classical および definite RA の患者のうち、胸部X線でびまん性肺病変を認め、TBLB に同意した 10 例のうち（うち 1 例は気管支粘膜上皮のみ採取されたために除外した）男 2 例，女 7 例である。年齢は 41 才～65 才（平均 57.4 才）である。罹患期間は 1 年～34 年（平均 10.5 年）である。

1. 組織学的所見（図 1）

RA の患者全例に種々の程度の細気管支・血管周囲・肺胞中隔の線維化を認めた。その他に、肺胞中隔に軽度のリンパ球浸潤をともなうもの 1 例（No. 2），肺胞腔内に大単核細胞を認めるもの 4 例（Nos. 3, 4, 8, 9），血管内膜の肥厚狭窄を認めるものが 1 例（No. 5）あった。リウマチ結節やアミロイド沈着などはみられなかった。

図 1

肺胞中隔・血管周囲の線維化，肺胞腔内の単核細胞浸潤 H. E., $\times 100$.

2. 臨床症状

3 例の患者が呼吸困難・咳嗽および喀痰を訴えたが，残りの 6 例は無症状であった。この呼吸器症状を訴えた 3 例においては，組織学的にリンパ球・大単核細胞の浸潤を認めた。関節症状と組織学的所見との間には，はっきりした関連は認められなかったが，リン

パ球・大単核細胞の浸潤をともなうものには関節指数が高値を示す傾向がみられた。

3. 胸部X線所見（図 2）

X線学的には，線状陰影（肺紋理増強を含む）を 2 例，粒状陰影を 4 例，粒状輪状陰影を 3 例にみた。その他に，肺気腫性の変化をみるものや石灰化巣をみるものもあった。肺陰影と肺の組織学的変化の間には関連があると考えられた。

図 2

両下肺野を中心とした粒状輪状陰影

4. 呼吸機能検査

換気機能検査では，3 例に %FEV の低下即ち閉塞性障害を認め，これら 3 例では，組織学的にはリンパ球・大単核細胞の浸潤をみた。しかし %VC の異常はみなかった。また，%RV で 35 % を越すものが 6 例あり，肺気腫の合併も考えられた。

5. 臨床検査

血清蛋白および同分画，免疫グロブリン検査では 1 例にアルブミンの低値と Ig-A の高値がみられた。リウマチ因子（以下 RF と略）は 5 例に陽性，CRP は 3 例に陽性であり，白血球増多 ($8,500/\text{mm}^3$ 以上) を 4 例，血沈促進 (30 mm/1 時間以上) を 5 例にみた。これらの所見は血沈値を除き，組織学的にリンパ球・大単核細胞の浸潤をともなうものには陽性であった。補体価は高低種々であり，肺病変との関連はみられなかった。

以上をまとめると表 1 のようになる。

表 1

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sex	F	F	F	M	F	F	F	F	M
Age (years)	41	62	65	51	60	59	54	62	63
Duration (years)	23	5	4	15	3	1	34	6	3
RA { classical(C)/definite(D)	C	C	C	D	D	D	C	C	D
Class	2	2	1	1	1	1	2	2	1
Stage	IV	II	I	II	I	I	IV	IV	I
Joint involvement	5	3	2	0	1	1	3	6	0
Activity index	16	16	29	0	25	25	3	76	0
Pulmonary	—	+	+	—	—	—	—	+	—
Symptoms {	—	+	+	—	—	—	—	+	—
Dyspnea	—	+	+	—	—	—	—	+	—
Cough	—	+	+	—	—	—	—	+	—
Sputum	—	—	—	—	—	—	—	+	—
Chest X-P {	—	+	—	+	—	+	+	—	+
Accentuation of lung mark, linear shadow	—	+	—	+	—	+	+	—	+
Micronodular shadow	+	—	+	+	—	—	+	—	—
Reticulonodular shadow	—	+	—	—	+	—	—	—	—
Others	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pulmonary function {	128.5	100	91.7	117.4	92.1	108.3	99	101	101
% V C	81.8	60.2	83	80.1	76.7	82.4	85	68	59.8
% FEV _{1.0}	34.9	38.4	32.5	28.3	42.4	35.6	29.0	36.0	39.6
% R V	52	21	14	33	38	15	48	150	28
E S R (mm/hr)	4.7	12.0	8.5	6.1	7.5	5.0	6.0	8.4	9.1
W B C (×1000)	1	0	0	3	1	1	4	7	1
Eosinophils (%)	7.1	6.4	6.8	7.0	6.9	7.2	6.7	7.2	7.1
Total protein (g/dl)	58.2	62	65	63	58	66.2	63	45	64
Albumin (%)	16.6	16	13	14	16	14	11.5	17	12
r-Globulin (%)	—	+	+	—	—	—	—	6+	—
C R P	+	+	+	—	—	—	—	+	+
Rheumatoid factor	1836	1076	994	1080	1252	1100	1002	1192	1053
Immunologic {	278	260	277	211	152	190	213	475	205
Ig-G	197	134	79	211	177	67	77	140	132
Ig-A	103	93	72	91	85	74	111	145	93
Ig-M	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Complement (C3)	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Pathologic change {	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Interstitial fibrosis	—	—	—	—	+	—	—	—	—
inflammation	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Vascular change	—	—	—	—	+	—	—	—	—
Alveolar macrophage	1850	1500	3175	—	2025	—	—	965	2000
Therapy {	+	—	—	+	—	—	+	+	+
Gold (total, mg)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Penicillamine	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Corticosteroid	—	—	—	—	—	—	—	—	—

E*: emphysematous change

総 括・考 案

RA における肺病変としては、①びまん性間質性肺炎・肺線維症、②胸膜炎・胸水貯留、③リウマチ結節性病変、④ Caplan 症候群、⑤肺血管炎・肺高血圧症などが知られ、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺結核などの合併も認められている。最近では閉塞性細気管支炎や金剤および D-Penicillamine などの抗リウマチ剤による影響なども報告されている。

RA における肺病変の出現頻度は文献的にみると 1～80 % となっているが、胸部 X 線学的には 50～60 % 位に異常所見がみられ、組織学的 (生検、剖検) には 20～40 % 位に間質性肺炎・線維症の像がみられると考えられる。著者らの場合も、X 線学的には伊勢が報告しているように 70 % に異常陰影を認め、そのうち TBLB を行った 9 例全例に非特異的な間質の変化を

みた。

組織学的には特異的所見であるリウマチ結節や胸膜炎の際の紡錘形細胞の柵状配列を別にして、細気管支レベルの間質から肺中隔にかけての病変がみられる。初期には肺中隔の浮腫性肥厚と肺腔内の浮腫、フィブリン析出、大単核細胞の浸潤がみられる。進行すると細胞浸潤をともなう肺中隔の肥厚・線維化、Masson 体形成、リンパ濾胞の形成、血管内膜の肥厚がみられ、最終的には細気管支拡張と肺構造の変形をきたし蜂窩肺になると言われている。ただ患者には高令者も多く、種々の因子による肺の線維化も考慮されねばならない。

胸部 X 線学的には、初期には肺紋理増強、粒状陰影をみるが、進行して線維化が進むと粒状輪状陰影、多発輪状陰影に変わり、蜂窩肺の像となる。これらの所見は主に下肺野に強くみられる。

臨床的には、労作時呼吸困難、乾性咳嗽、胸痛、バチ指などがみられ、聴診上、下肺野を中心に捻髪性ラ音を聴取することが多い。自覚症状の出現率は25%~76.9%などと報告されている。著者らの場合も9例中3例(33%)に自覚症状を認めている。喀痰を1例にみているが、肺感染症の合併も考えねばならない。

呼吸機能検査では一般に拘束性障害、拡散機能障害があるとされている。肺活量は肺病変の進行とともに低下するが、一応は正常範囲内にある。その他に閉塞性障害、残気量の異常を示すものもあり、慢性気管支炎、閉塞性細気管支炎や肺気腫などの合併が考えられる。著者らの例では閉塞性障害と残気率の上昇を認めたが、これらの原因としては肺感染症や肺気腫が関与していると考えられる。

臨床検査成績をみると、血沈促進、白血球増多、 γ -グロブリン高値、RF 高値、免疫グロブリン増加、高補体価などが指摘されている。RA に特異的な RF の検出率をみると、一般には70~80%であるとされているが、RF の高値の人に肺病変が多い(Tomasi, 1962)とか、有意の相関を認めないとか報告は種々である。著者らの場合は組織学的にリンパ球・大単核細胞の浸潤をみる例には RF が陽性であった。Ig-G, Ig-A, Ig-M には特に差を認めなかった。

関節症状と肺病変との関係を見ると、一般には関節症状が先行するとされている。また、RA の Activity と肺病変との相関については賛否両論があるが、著者らの場合にもはっきりした関係はみられず、組織学的にリンパ球・大単核細胞の浸潤をとまう例に関節指数が高い傾向がみられた。

ま と め

1. RA の患者9例に TBLB を行った。
2. 9例全例に種々の程度の間質の肥厚をみた。
3. X線所見と組織学的変化には関連があると考えられた。
4. 呼吸機能検査では、閉塞性障害が3例にみられた。

(終りに、御指導ご校閲をいただきました第一病理住吉昭信教授、また病理学教室での研究の機会を与えていただき、ご校閲をいただきました整形外科木村千代教授に感謝の意を表します。)

参 考 文 献

- 1) 伊勢紘平, 広田耕三, 園田英器・他: 関節リウマチの肺所見, 整形外科と災害外科, 30: 395-398, 1981.
- 2) 猪熊茂子: 慢性関節リウマチにおける細気管支病変. リウマチ, 22: 164-167, 1982.
- 3) 江沢英光, 大原 敦, 業天洋三: 慢性関節リウマチにおける肺病変. 日本医事新報, No. 2469: 31-34, 1971.
- 4) 荻間 勇, 山本保: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 13-16, 1970.
- 5) 北村四郎: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 7-9, 1970.
- 6) 金城 満, 石田照佳, 田中健蔵, 住吉昭信: 慢性関節リウマチにおける肺病変—33剖検例の臨床病理学的検討—. 日胸疾会誌, 20: 76-83, 1982.
- 7) 熊野英典, 野沢幸男, 近藤有: 慢性関節リウマチの肺所見—26例の観察成績を中心に—. 新潟医学会誌, 92: 114-129, 1978.
- 8) 齊藤泰弘: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 10-12, 1970.
- 9) 重松信昭, 河津武俊: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 17-19, 1970.
- 10) 鈴木重男: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 20-26, 1970.
- 11) 立入 弘: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 31-34, 1970.
- 12) 中山昇二: 第13回日本リウマチ学会シンポジウム I, 慢性関節リウマチならびにその周辺疾患の肺病変. リウマチ, 10: 27-30, 1970.
- 13) 野沢幸男: 膠原病における肺病変の病理組織学的研究—ことに疾患相互の鑑別について—. リウマチ, 12: 159-205, 1972.
- 14) Ellman, P. and Ball, R. E.: "Rheumatoid Disease" with Joint and Pulmonary Manifestations. Br. Med. J. 2: 816-820, 1948.
- 15) Scott, D. L., Bradby, G. V. H., Aitman, T. J., et al.: Relationship of Gold and Penicillamine Therapy to Diffuse Interstitial Lung Disease. Ann. Rheum. Dis. 40: 136-141, 1981.

質 問

九大整外 近藤 正一

先生が示された肺の組織所見で RA 的であると言われる所見は何ですか?

回 答

宮医大整外 税所幸一郎

間質性肺炎・線維症は非特異的な変化であり、これだけでは RA と断定はできません。

回 答

宮医大整形 税所幸一郎

Primary については検索していません。今後、蛍光抗体法などを用いて検索していくつもりです。

~~~~~