

短期間で間質性陰影の消失を認めた Reumatoid Arthritis に合併したカリニ肺炎の1例

静岡赤十字病院 血液リウマチ科

井 畑 淳 曾 我 隆 義 竹 村 佐千哉
藤 田 浩 之

静岡赤十字病院 呼 吸 器 科

鈴 木 友 晴 野 村 郁 男

要旨：我々は呼吸困難にて発症したカリニ肺炎の一例を経験したので若干の考察を含め報告する。患者は47歳、女性で20歳時関節リウマチ(RA)を発症。スリダク 200 mg/日、プレドニゾロン 5 mg/日、D-ペニシラミン 200 mg/日、ラニチジン 300 mg/日、メソトレキサート(MTX) 2.5 mg/週の投薬を受けていた。発熱(38°C台)、乾性咳嗽、労作時息切れ出現のため近医受診。胸部X線・Computed Tomographyにて間質性陰影を認めたため当科紹介となり入院。

入院時検査にて中等度の炎症所見と蛋白尿、高度の腎機能低下を認めた。動脈血液分析でも低酸素血症を認めた。診断目的で気管支鏡検査を行い bronchoalveolar lavages fluids (BALF)では細胞数・リンパ球の増加を認めたため、プレドニゾロン以外の薬剤を中止とし、empirical に抗生物質を使用した。後に BALF でカリニ deoxyribonucleic acid (DNA) 陽性 (Polymerase chain reaction 法 (PCR)) と判明したため治療開始し、自覚症状や検査所見が改善したため退院となった。関節リウマチの MTX 使用例では特にカリニ肺炎の合併が多く報告されており、初期における治療方針の決定が予後に重要であると考えられた。

Key words：関節リウマチ、間質性肺炎、カリニ肺炎

I. はじめに

膠原病における肺疾患は多様でありしばしば致命的である。特に間質性肺炎を呈する場合その原因検索は困難であり治療は難しい。

関節リウマチの治療においてはステロイド及び免疫抑制剤が重要な役割を果たす。これらの治療は日和見感染症の合併を引き起こしやすくする。

我々は関節リウマチにカリニ肺炎を合併した症例を経験し救命し得たのでここに報告する。

II. 症 例

症例：47歳、女性

主訴：発熱、咳嗽、労作時息切れ

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：44歳時、肝障害・腎障害(RTA)にて1ヶ月入院。

現病歴：20歳時関節リウマチ(RA)を発症。銀座内科センターでスリダク 200 mg/日、プレドニゾロン 5 mg/日、D-ペニシラミン 200 mg/日、ラニチジン 300 mg/日、メソトレキサート(MTX) 2.5 mg/週の投薬を受けていた。平成14年9月1日より発熱(38°C台)、9月3日より乾性咳嗽、9月4日より労作時息切れ出現のため近医受診。胸部X線・Computed tomography (CT)にて間質性陰影を認めたため(図1, 2)同日当科紹介となり、精査治療目的にて入院。

入院時現症：身長 153 cm, 体重 37.7 kg.
体温 37.2°C.

血圧 120/92 mmHg, 脈拍 116/分。

胸部聴診ではラ音聴取せず。

腹部は平坦、軟で肝脾腎触知せず。

手指変形、外反母趾あり(Stage III Class II)。

下腿浮腫なし。

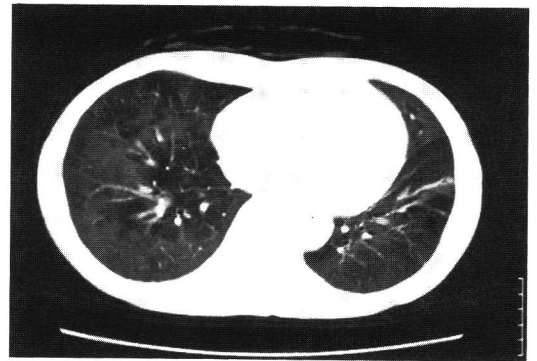
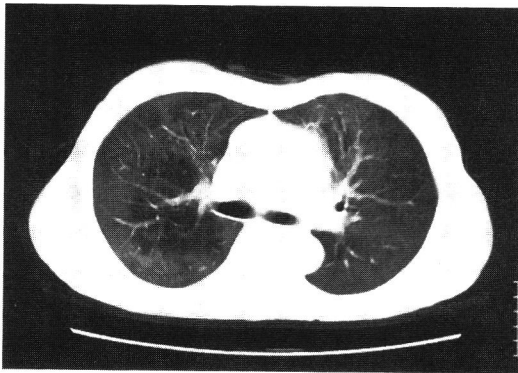


図 1, 2 治療前の胸部単純CT(1) (肺野条件)
両肺に非区域性的間質性陰影が広範に認められる。
両肺にびまん性の間質性陰影が認められる。

神経学的異常所見なし。

入院時検査所見：末梢血；白血球 $8430/\mu\text{l}$ (桿状核球 7%，分葉核球 76%，好酸球 1%，リンパ球 5%)，赤血球 $359 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン 11.3 g/dl，ヘマトクリット 34.8%，血小板 $15.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，赤沈；92 mm/hr，生化学；血清総蛋白 6.1 g/dl，アルブミン 3.7 g/dl，血中尿素窒素 33.4 mg/dl，クレアチニン 2.9 mg/dl，尿酸 7.0 mg/dl，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 18 IU/l，アラニンアミノトランスフェラーゼ 13 IU/l，乳酸還元酵素 374 IU/l，アルカリフォスファターゼ 314 IU/l， γ -グルタニルトランスペプチターゼ 92 IU/l，アミラーゼ 101 IU/l，クレアチンキナーゼ 39 IU/l，総コレステロール 232 mg/dl，中性脂肪 139 mg/dl，血糖値 111 mg/dl，血清・免疫学；反応性C蛋白 7.04 mg/dl，免疫グロブリンクラスG 948 mg/dl，免疫グロブリンクラスA 119 mg/dl，免疫グロブリンクラスM 47 mg/dl，抗核抗体 $640 \times$ (homo, speckled)，補体価 48.6 U/ml， C_3 93 mg/dl， C_4 44 mg/dl，免疫複合体 (C 1 q) $< 1.5 \mu\text{g/ml}$ ，ミエロペルオキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体 < 10 EU，マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 240 ng/ml，クレブスモンペンランゲン-6 964 U/ml， β -D グルカン 979 pg/ml，サイトメガロウイルス抗原 (C 10, C 11) (0, 0)，マイコプラズマ (補体結合反応 (CF)) $< 4 \times$ ，オウム病 (CF) $< 4 \times$ ，*C. pneumoniae*-IgG (固層化酵素抗体法 (ELISA)) (+)，*C. pneumoniae*-IgA (ELISA)

(-)。尿；蛋白 (2+)，糖 (-)，潜血 (+)，24 時間クレアチニンクリアランス 19 ml/min， β_2 ミクログロブリン $108,000 \mu\text{g/l}$ ， βN アセチルグルコサミニダーゼ 4.5 U/l，血液ガス分析 (room air)；pH 7.311， PaO_2 66.9 torr， PaCO_2 36.4 torr， HCO_3 17.8 mmol/l，BE -7.3 mmol/l， SaO_2 93.9%。

入院後経過：(図 3) 9 月 4 日に気管支鏡 (BAL, TBLB) 施行。亜区域枝までは特に著変を認めなかった。BALF では総細胞数 1.09×10^6 個/ml (リンパ球 66.7%，マクロファージ 21.8%，好中球 10.4%，好酸球 1.2%) と細胞数・リンパ球の増加を認めたが，培養検査 (一般細菌，抗酸菌，真菌，カリニなど) や細胞診では異常がなかった。TBLB (右 B³ai, B³aai) では usual interstitial pneumonia (UIP) の所

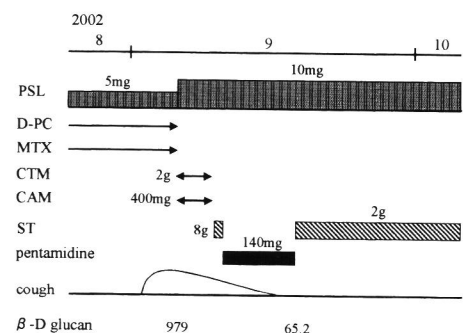


図 3 治療経過

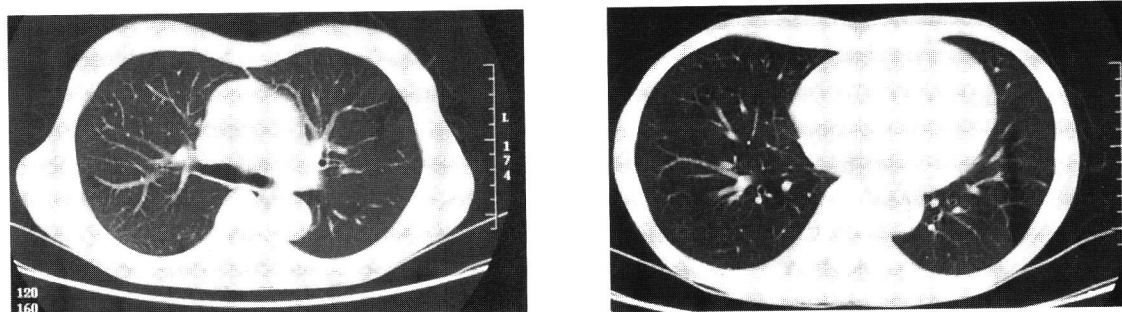


図4, 5 治療後の胸部単純CT(1)(肺野条件)
治療前に認められていた間質性陰影が消失している。

見であった。間質性肺炎の原因として感染症、薬剤、原疾患の肺合併症や悪性腫瘍などを考慮した上で、プレドニゾロン以外の薬剤を中止とし、empirical に抗生物質（cefotiam hydrochloride, clarithromycin）を使用した。後に BALF でカリニ DNA (PCR) 陽性と判明したため、9月8日より sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) 合剤（8 g/日）開始。ところが9月9日早朝より頻尿、発汗、倦怠感、食思不振出現したため同日で ST 合剤を中止とした。9月11日胸部 CT 上間質性肺炎は軽減していたが、低酸素血症・乳酸還元酵素高値・炎症反応持続より9月11日よりペンタミジン 4 mg/kg/日開始とした(図4, 5)。以後自覚症状や検査所見は改善傾向を示した。9月18日より ST 合剤 2 g/日を開始としたが、特に著変なく9月20日退院となった。

III. 考 察

ステロイド剤を長期内服している RA に間質性肺炎を合併した場合、その鑑別診断には苦慮することが少なくない。間質性肺炎の原因として感染症、薬剤、原疾患の肺合併症や悪性腫瘍を常に考慮する必要があるが、本症例では β -D グルカン高値や BALF でカリニ DNA が検出された (Grocott 染色ではカリニ原虫は検出されず) ことよりカリニ肺炎と診断した。しかし本症例では1週間で間質性肺炎が改善している。ST 合剤を計 16 g 内服したのみで間質性肺炎が軽減した点は一般的なカリニ肺炎の治療経過を考えると疑問である。カリニ肺炎の治療には ST 合剤の長期投与を必要とし、このような短期

間で胸部異常陰影が軽減するのは珍しいからである。

本症例は少量ながらもステロイド剤を20年以上服用していた RA 患者であり、カリニ肺炎を発症した。ステロイド剤長期投与における日和見感染症にはカリニ肺炎の他、サイトメガロウイルス感染症、結核症、カンジダなどがある。特にカリニ肺炎に対しては ST 合剤による予防効果が高いことが報告されており、他の免疫不全である後天性免疫不全症候群 (AIDS) や骨髄移植患者においてはその予防投与方法が確立されている。

膠原病におけるカリニ肺炎はステロイドの平均投与量、罹病期間において有意差が認められておらず、末梢血中のリンパ球数が $500/\mu\text{l}$ 以下であると発症しやすいとされている¹⁻⁴⁾。本症例においても末梢血中のリンパ球数は $500/\mu\text{l}$ 以下であり、外来診療において注意をすべきであったと考えられる。更にメソトレキサート内服は CD8 陽性 T リンパ球を減少させることによりカリニ肺炎の発症率を上げるとの報告もある⁵⁻⁸⁾。本症例の CD8 陽性 T リンパ球数は検査されていないがメソトレキサート内服中の患者の場合にはリンパ球数が $500/\mu\text{l}$ 以上でも注意が必要であると考えられた。

ステロイド剤を服用している膠原病患者では、日和見感染に対する予防は現状では個々の病院でなされており一定の見解はまだない⁹⁾。カリニ肺炎に限らず、免疫不全患者における日和見感染症は生命に危険を及ぼす重大なものであるため、ステロイド剤長期投与の患者においてもその予防投与方法の確立が望まれる。

文 献

- 1) Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 991-994.
- 2) Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk Factors for *Pneumocystis carinii* Pneumonia in Patients with Polymyositis/Dermatomyositis or Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1996; 23: 1186-1188.
- 3) Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia in the Course of Connective Tissue Disease: Report of 34 Cases. *J Rheumatol* 1994; 21: 246-251.
- 4) Porges AJ, Beattie SL, Ritchlin C, et al. Patients with Systemic Lupus Erythematosus at Risk For *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *J Rheumatol* 1992; 19: 1191-1194.
- 5) Dawson T, Ryan P, Findeisen JM, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia following Cyclosporin A and Methotrexate Treated Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* [letters] 1992; 19: 997.
- 6) Houtman PM, Stenger AA, Bruyn GA, et al. Methotrexate May Affect Certain T Lymphocyte Subsets in Rheumatoid Arthritis Resulting in Susceptibility to *Pneumocystis carinii* Infection. *J Rheumatol* [letters] 1994; 21: 1168-1170.
- 7) Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, et al. *Pneumocystis Carinii* Pneumonia Associated with Low Dose Methotrexate Treatment for Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 51-53.
- 8) Stenger AA, Houtman PM. Methotrexate, pneumonitis and infection. *Ann Rheumat Dis* 1992; 51: 1179-1184.
- 9) 佐藤健夫, 猪熊茂子, 前澤玲華ほか. リウマチ性疾患の合併症 当科におけるカリニ肺炎を併発した膠原病症例の検討. *リウマチ* 2002; 42: 251.

A case of pneumocystis carinii pneumonia associated with rheumatoid arthritis

Atsushi Ihata, Takayoshi Soga, Sachiya Takemura,
Hiroyuki Fujita

Department of Hematology and Rheumatology, Shizuoka RedCross Hospital

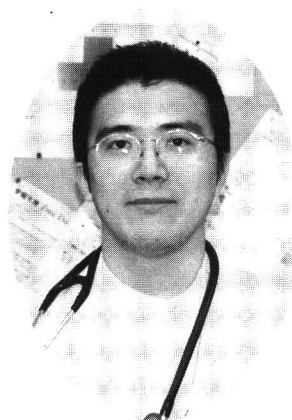
Tomoharu Suzuki, Ikuo Nomura.

Department of Respiratory, Shizuoka RedCross Hospital

Abstracts: Forty-seven years-old female with dyspnea on effort, fever and general fatigue was admitted on Sept. 4, 2002. She was sent because abnormal shadows were found in both lung areas on her chest Computed tomography (CT) scan. She has a 27 years history of rheumatoid arthritis and took 200mg of sulindac, 5mg of prednisolone, 200mg of penicillamine, 300mg of ranitidine hydrochloride daily and 2.5mg of methotrexate (MTX) weekly. For the diagnosis of interstitial pneumonia, transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage washing were performed. Polymerase chain reaction (PCR) assay for detecting pneumocystis carinii (P. Carinii) was performed in bronchoalveolar lavages fluids (BALF). Lung biopsy specimens were diagnosed as usual interstitial pneumonia. The proliferation of cell count and elevation of the ratio on lymphocytes were found in BALF. All medications except prednisolone were discontinued and an antibiotics therapy was started empirically. Finally P. Carinii Deoxyribonucleic acid (DNA) was detected by PCR method and the therapy against P. Carinii was started.

Some reports were observed about Pneumocystis carinii pneumonia associated with the use of MTX. Both the use of MTX and lymphopenia were supposed to be risk factors of P. Carinii pneumonia. When the patient with those risk factors complaints dry cough or dyspnea on effort, the possibility of P. Carinii pneumonia should be eliminated at first.

Key words: rheumatoid arthritis, interstitial pneumonia, pneumocystis carinii pneumonia



連絡先：井畑 淳：静岡赤十字病院 血液リウマチ科
〒420-0853 静岡市追手町 8-2 TEL (054)254-4311