

症 例

肺胞出血を呈した ANCA 陰性全身型 Wegener 肉芽腫症の 2 例

土生 康雅 赤松啓一郎 山縣 優子 山縣 俊之
池田 剛司 前田 孝夫 湯川 進

要旨：症例 1 は 70 歳，女性，症例 2 は 27 歳，女性．共に副鼻腔炎症状で発症し，その後腎病変および肺胞出血を併発した．2 例とも鼻粘膜生検で Wegener 肉芽腫症と診断されたが，抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は陰性であった．症例 1 は，サイクロフォスファミドとステロイドの併用療法，症例 2 はステロイドのパルス療法を施行して，肺胞出血はコントロールされ，その他の臨床所見，及び検査所見の著明な改善を得た．肺胞出血を伴う全身型 Wegener 肉芽腫症の予後は極めて不良であり，これまでの報告では救命例はほとんどない．ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症は，重症の全身型であっても比較的治療に対して反応があり，予後的に良好である可能性が示唆された．

キーワード：ウエゲナー肉芽腫症，肺胞出血，抗好中球細胞質抗体．

Wegener's granulomatosis, Alveolar hemorrhage, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)

はじめに

Wegener 肉芽腫症は，上気道，下気道および腎の壊死性肉芽腫性血管炎を 3 主徴とする自己免疫性疾患である¹⁾．近年，本症特有のマーカー抗体として抗好中球細胞質抗体 (ANCA) が応用されその評価もほぼ確立されてきた²⁾⁻⁴⁾．今回われわれは ANCA 陰性で肺病変としては比較的まれな肺胞出血像を呈した全身型 Wegener 肉芽腫症と考えられた 2 例を経験したので報告する．

症 例

症例 1：70 歳，女性

主 訴：血痰

既往歴：特になし．

飲酒歴，喫煙歴：なし．

家族歴：母；悪性腫瘍．弟；脳梗塞．妹；肺癌．

現病歴：68 歳頃より慢性副鼻腔炎で某耳鼻科に通院中であった．平成 3 年 11 月 27 日，咳嗽を主訴に某病院を受診し，尿蛋白，尿潜血，貧血，CRP 高値を指摘され入院となった．抗生物質の投与に反応せず症状は持続した．平成 4 年 1 月 8 日，血痰が出現し，胸部 X 線上下両肺野に浸潤影を認めたため，1 月 16 日当科に転院となった．

入院時現症：身長 150 cm，体重 59 kg，血圧 150/80 mmHg，脈拍 84/min．整，体温 36.6．球結膜に黄染を認めなかったが，瞼結膜に貧血を認めた．鞍鼻は認めなかった．聴診では，心音は正常であったが両下肺野に湿性ラ音を聴取した．その他，表在リンパ節を触知せず，腹部，四肢および神経系に特に異常を認めなかった．

入院時検査所見 (Table 1)：一般検血では Hb 8.6 g/dl，Ht 28.3% と貧血を認めた．血沈は 102 mm/hr と亢進していた．血清，免疫学的には，CRP 187 mg/l と高値を示した．又リウマチ因子は 79.2 IU/ml と高値であったが，抗核抗体，抗 DNA 抗体は陰性であった．ANCA は c-ANCA，p-ANCA とともに陰性であった．生化学的には Alb 2.7 g/dl と低アルブミン血症が存在し，BUN 51 mg/dl，Cr 3.1 mg/dl と腎機能障害を認めた．動脈血ガス分析では PaO₂ 73.3 mmHg と軽度低酸素血症を認めた．尿検査では蛋白 (+)，潜血 (+) であり，クレアチニンクリアランスは 9.2 ml/min．と低値を示した．胸部 X 線写真では，両側下肺野に浸潤影を認めた．胸部 CT 写真では両側下葉に中等度の肺野濃度の上昇と気管支透亮像を認め，明らかな結節影，空洞影は認めなかった (Fig. 1)．

入院後経過 (Fig. 3)：上気道，肺および腎病変を認めたことより Wegener 肉芽腫症を疑い，鼻粘膜生検を施行した．組織所見では，明かな壊死性血管炎や肉芽腫性変化は認められなかったが，リンパ球の著明な浸潤を伴う血管炎とラングハNSTタイプの多核巨細胞が認めら

Table 1 Laboratory data on admission

Case 1		Case 2	
Hematology		Hematology	
WBC	8,900 /mm ³	WBC	8,000 /mm ³
RBC	294 × 10 ⁴ /mm ³	RBC	405 × 10 ⁴ /mm ³
Hb	8.6 g/dl	Hb	10.8 g/dl
Pit	56.4 × 10 ⁴ /mm ³	Plt	30.1 × 10 ⁴ /mm ³
ESR	102 mm/hr	ESR	40 mm/hr
Serology		Serology	
CRP	187 mg/l	CRP	15.6 mg/l
RA	79.2 IU/ml	RA	27.6 IU/ml
ANA	(-)	ANA	(-)
Anti-DNA-Ab	(-)	Anti-DNA-Ab	(-)
IgG	1,620 mg/dl	IgG	1,160 mg/dl
IgM	59 mg/dl	IgM	137 mg/dl
IgA	327 mg/dl	IgA	168 mg/dl
IgE	11.4 mg/dl	IgE	623 mg/dl
c-ANCA	(-)	c-ANCA	(-)
p-ANCA	(-)	p-ANCA	(-)
Blood chemistry		Blood chemistry	
TP	6.4 g/dl	TP	7.1 g/dl
Alb	2.7 g/dl	Alb	4.1 g/dl
A/G ratio	0.73	A/G ratio	1.37
GOT	31 U/l	GOT	26 U/l
GPT	26 IU/l	GPT	15 IU/l
LDH	375 U/l	LDH	352 U/l
BUN	51 mg/dl	BUN	17 mg/dl
Cr	3.1 mg/dl	Cr	0.6 mg/dl
Na	138 mEq/l	Na	141 mEq/l
K	5.1 mEq/l	K	4.3 mEq/l
Cl	100 mEq/l	Cl	96 mEq/l
Arterial gas analysis (Room Air)		Arterial gas analysis (Room Air)	
pH	7.323	pH	7.420
PaO ₂	73.3 mmHg	PaO ₂	69.1 mmHg
PaCO ₂	25.7 mmHg	PaCO ₂	36.0 mmHg
HCO ₃ ⁻	13.1 mEq/l	HCO ₃ ⁻	23.1 mEq/l
Urinalysis		Urinalysis	
protein	(+)	protein	(+)
occult blood	(+)	occult blood	(+)
Renal function		Renal function	
Ccr	9.2 ml/min	Ccr	163.7 ml/min

れた (Fig. 5 (a)). 臨床症状とあわせて Wegener 肉芽腫症と診断した . 1 月 24 日よりサイクロフォスマイド (CPA) 100 mg / 日 , プレドニゾロン (PSL) 60 mg / 日の投与を開始した . 投与開始後 , 血沈 , CRP は著明に低下し , また胸部 X 線写真の浸潤影は軽減し , 3 週間後にはほぼ消失して , 全身状態の改善を認めた . なお経過中に施行した気管支鏡 (FBS) 下肺生検の所見では , 肉芽腫および血管炎の所見は認めなかったが , 画像所見に一致する部位に組織上ヘモジリン沈着を認めた . 又腎生検の所見では血管炎を伴う半月体形成性糸球体腎炎を認めた . ANCA は治療終了後も陰性であった . Wegener 肉芽腫症の臨床的コントロールは十分できていたのだが , 3 週間後にサイクロフォスマイドの骨髄抑制が原因と思われる全身のサイトメガロウイルス感染症で死亡した . 剖検の組織で肺と腎に肉芽腫・壊死性血管炎・多核巨細胞を認め , 組織学的にも Wegener 肉芽腫症の確定診断が得られた .

症例 2 : 27 歳 , 女性

主 訴 : 呼吸困難 , 血痰

既往歴 : 特になし .

飲酒歴 : 1/2 合 / 日 喫煙歴 : 20 本 × 12 年

家族歴 : 母 ; IgA 腎症 .

現病歴 : 20 歳頃よりアレルギー性鼻炎の治療のため某耳鼻科に通院中であった . 平成 5 年 8 月頃より血性鼻汁が出現し , 某病院耳鼻科で鼻粘膜生検を施行された .

この時の組織所見としては , ラングハNSTタイプの多核巨細胞および血管への好中球とリンパ球の浸潤が認められ , Wegener 肉芽腫症を疑われた (Fig. 5 (b)). 全身検索の目的で , 同年 11 月に当科へ入院し , 胸部 X 線写真では特に異常を認めなかったが , 尿潜血および尿蛋白を認めた . 腎生検を施行した結果 , 半月体形成を伴う糸球体を認めるメサングウム増殖性腎炎の所見を得た . 平成 6 年 2 月頃より咳嗽が出現 , 3 月 6 日より血痰を認めた . 3 月 10 日某病院を受診し , 胸部 X 線写真で両側中下肺野に浸潤影を認め , 呼吸困難も伴うため 3 月 11 日当科に再入院となった .

入院時現症 : 身長 166 cm , 体重 48 kg , 血圧 120 / 78 mmHg , 脈拍 90 / min . 整 , 体温 36.9 . 球結膜に黄染を認めなかったが , 顔結膜に軽度の貧血を認めた . 鞍鼻は認めなかった . 聴診では心音は正常であったが , 両下肺野に湿性ラ音をわずかに聴取した . 四肢に結節性丘疹を認めたが , その他 , 表在リンパ節は触知せず , 腹部 , 神経系に特に異常を認めなかった .

入院時検査所見 (Table 1) : 一般検血では , Hb 10.8 g / dl , Ht 33.5% と軽度の貧血を認め , 血沈は 40 mm / hr と軽度亢進していた . 血清 , 免疫学的には CRP 15.6 mg / l , リウマチ因子 27.6 IU / ml と高値を示した . また IgE 623 mg / dl と高値であった . 症例 1 と同様に抗核抗体および抗 DNA 抗体は陰性であり , また ANCA も c-ANCA , p-ANCA とともに陰性であった . 生化学的には

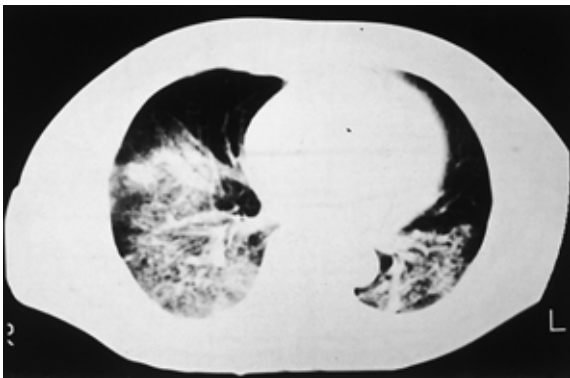


Fig. 1 Chest X-ray and CT scan of case 1 on admission, showing consolidation in both lower lobes.

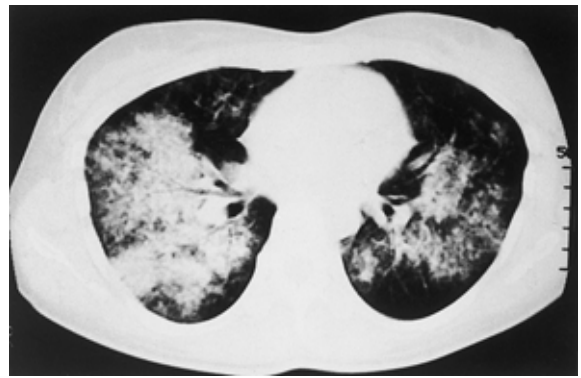
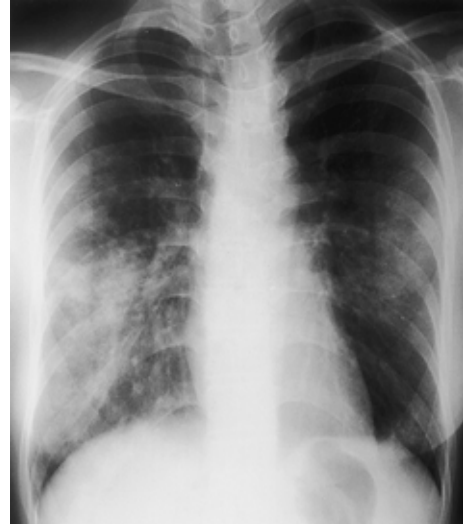


Fig. 2 Chest X-ray and CT scan of case 2 on admission, showing consolidation in both lower lobes.

特に異常を認めなかった。動脈血ガス分析では PaO_2 69.1 mmHg と低酸素血症を認めた。尿検査では蛋白 (+), 潜血 (+) を認めたが、クレアチンクリアランスは 163.7 ml/min と高値を示した。胸部 X 線写真では、両側中下肺野に浸潤影を、胸部 CT 写真では、気管支透亮像を伴う気道散布性の比較的濃い肺野濃度の上昇を認めた (Fig. 2)。

入院後経過 (Fig. 4) : 入院同日に、気管支鏡を施行し、経気管支肺生検を行った。肉芽腫および血管炎の所見は認めなかったが、症例 1 と同様に肺胞内にヘモジデリンの沈着を認めた。典型的な組織学的診断は得られなかったが、臨床経過とあわせて Wegener 肉芽腫症と診断し、その肺病変の発症と考え、メチルプレドニゾン (MPSL) 1,000 mg/日 \times 3 日のパルス療法を施行し、翌日には呼吸状態の著明な改善を認めた。以後プレドニゾン 40 mg に変更して、その後漸減した。ステロイドの投与のみで臨床症状の著明な改善を認めたため免疫抑制剤は併用しなかった。顕微鏡的血尿、蛋白尿は持続したが、胸部 X 線写真において浸潤影は消失し、入院時認められた皮疹も消失して全身状態の改善を認めた。以

後の経過中、ステロイド減量時に皮疹の増悪が出現したため、皮膚生検を行ない壊死性血管炎の所見を得た。サイクロフォスマイドの併用で皮疹の改善を認めて現在も外来通院中である。なお、ANCA は治療終了後も陰性であった。

考 察

従来より Wegener 肉芽腫症の診断は臨床症状と、その特徴的な病理学的所見にもとづいて行われてきた⁵⁾。一方組織学的確定診断には、十分な検体量が必要なことが多く^{4,6)}、その診断に苦慮する例も存在する。^{7,8)} 本二症例も組織学的には Wegener 肉芽腫症の所見を十分みたすものではなかったが、臨床症状とあわせて病理所見を複数の病理専門医と検討した結果、Wegener 肉芽腫症と診断してよいものと思われた。1985 年に、Van der Wondle ら²⁾ が提唱して以来、Wegener 肉芽腫症に特異的で疾患活動性とよく相関する ANCA は、近年その病態との関連性が注目されている³⁾⁻⁴⁾。現在、Wegener 肉芽腫症の診断基準⁵⁾ には、ANCA は含まれていないが、ANCA が陽性であれば、針穿刺生検を用いて得た少量

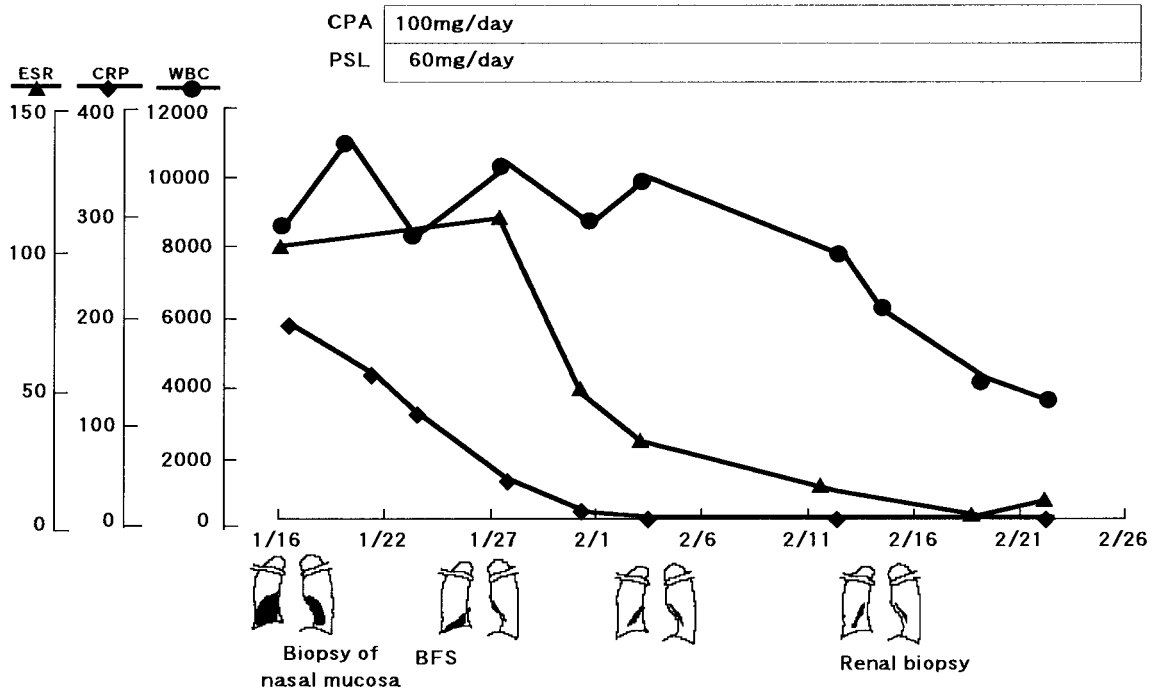


Fig. 3 Clinical course of case 1

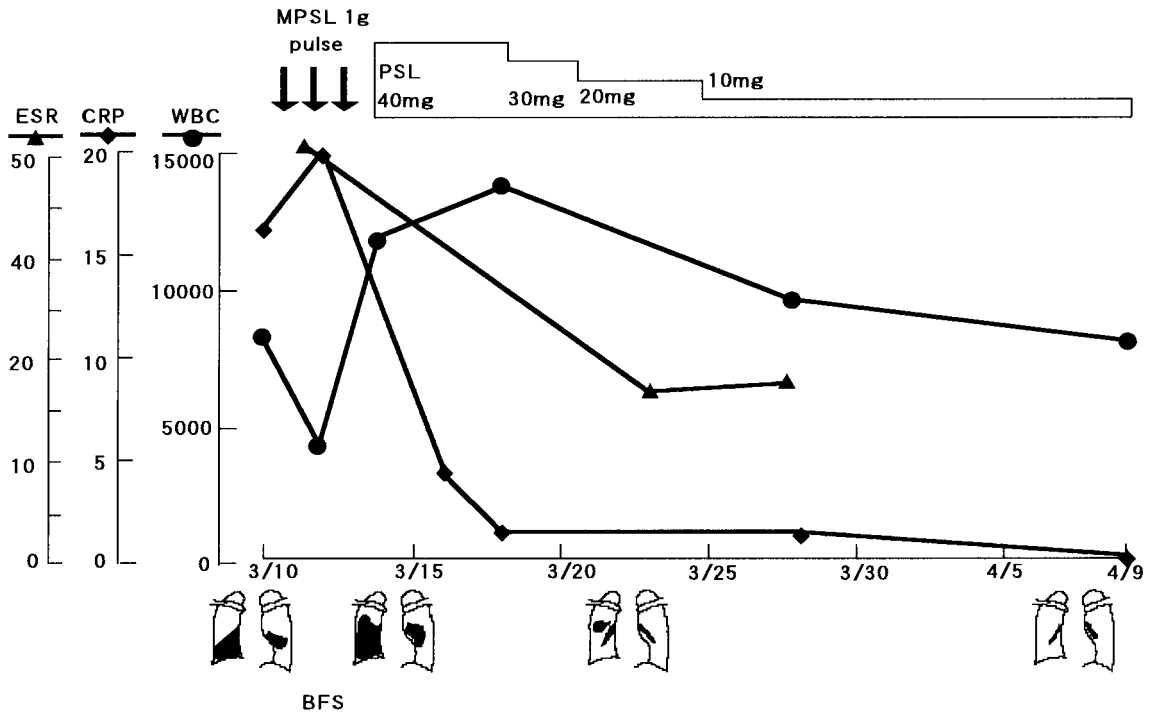


Fig. 4 Clinical course of case 2

の組織で診断が可能であるとの報告もある⁹⁾¹⁰⁾。しかし、吉田ら⁴⁾は自験例において c-ANCA 陽性率は 80%、Kallenberg ら¹¹⁾はその陽性率を 85% と報告しているように 100% の陽性率を報告しているものはほとんどない。又、戸島ら⁶⁾は活動性 Wegener 肉芽腫症であっても ANCA

陰性例は少数ではあるが常にあると述べている。本邦における ANCA 陰性の報告は、われわれが検索しえた範囲では 8 症例⁶⁾⁻⁸⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾ (Table 2) で、すべて上下気道に病変に限られる限局型であり、治療に反応して寛解に至っている。吉田ら⁴⁾によると Wegener 肉芽腫症の疾

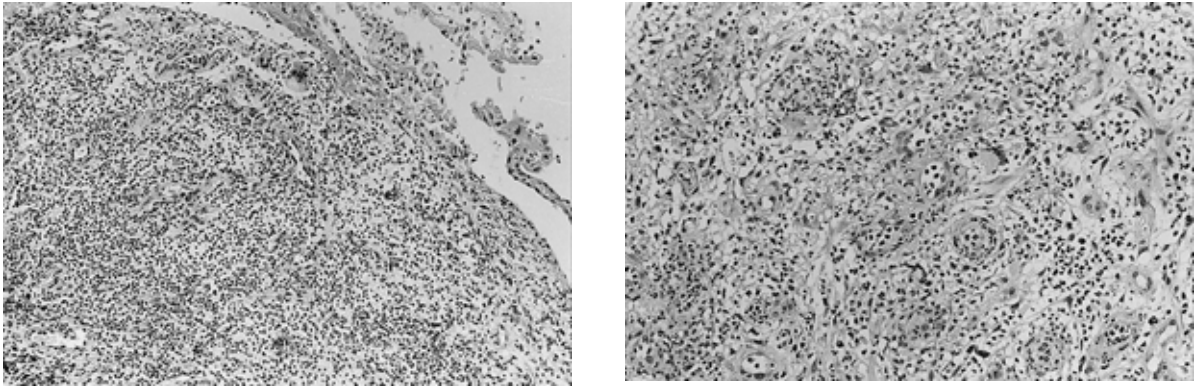


Fig . 5 Case 1 (a) and Case 2 (b) .

a . The mucosa is densely infiltrated by lymphocytes, and Langhans' giant cells are scattered throughout (H & E , × 495) . b . Langhans' giant cells are seen, and numerous capillary-sized vessels are infiltrated by neutrophils and lymphocytes . (H & E , × 540) .

Table 2 Case reports of c-ANCA negative Wegener's granulomatosis in Japan

	year	author	age/sex	type	therapy	outcome
Case 1	1995	Nakanishi et al	54/F	limited (lung)	ST	remission
Case 2	1995	Motoya et al	46/M	limited (lung)	ope. + PSL + CPA	remission
Case 3	1995	Matsuki et al	31/F	limited (lung)	PSL + CPA	remission
Case 4	1994	Tojima et al	63/M	limited (lung)	PSL + CPA	remission
Case 5	1993	Iwase et al	52/F	limited (lung)	PSL + CPA	remission
Case 6	1993	Umeki et al	70/F	limited (lung)	PSL + CPA	remission
Case 7	1991	Fukase et al	50/F	limited (nose)	PSL + CPA	remission
Case 8	1991	Fukase et al	38/F	limited (nose)	PSL + CPA	remission

患標識抗体として c-ANCA が明らかになり、Wegener 肉芽腫症の一連の病態は以下に説明することが可能であると報告した。すなわち、上気道にウイルスなどの外因性抗原により、TNF- α 、IL-1 などの proinflammatory cytokine が産生され、好中球が活性化され、血管内皮に ICAM-1、好中球に LFA-1 などの接着因子が発現する。ANCA は second signal として好中球に作用して α 顆粒中の PR-3 を細胞表面に表出させる。好中球と血管内皮細胞の接着がおこり、PR-3 ANCA により好中球が活性化刺激され、好中球の脱顆粒と活性酸素種の産生がおこり、内皮細胞障害がおこり壊死性血管炎がおこると報告した。また PR-3 は、T 細胞の増殖を亢進する作用を持ち、Wegener 肉芽腫症の肉芽腫形成への関与が強く示唆されるとも報告している。一般的には Wegener 肉芽腫症の臨床経過は、まず上気道の病変を生じ次いで下気道に病変を生じ更にしばらく時間をおいて腎病変を生じると考えられている⁴⁾。この病因説にもとづけば、限局型 Wegener 肉芽腫症は比較的初期の病態であるために疾患活動性を表わすと言われている ANCA が陰性であったと思われる、さらに ANCA 陰性の時期に治療を開始したため反応性が良好であったものと考えられる^{6,8,13)}。しかし今回の 2 症例に関しては、ANCA 陰性

でありながら、いずれも腎症状を伴う全身型の Wegener 肉芽腫症である上にさらに肺泡出血を伴う重症型であった。肺泡出血を伴う Wegener 肉芽腫症の報告は少ないが、その予後は極めて不良とされている¹⁶⁾⁻¹⁷⁾。今回その重症型に対して 1 例は、サイクロフォスファミドとプレドニゾロンの併用療法、もう 1 例は、メチルプレドニゾロンのパルス療法にて急速に炎症反応の低下、および胸部 X 線写真上浸潤影の消失を認めた。症例 1 に関しては、サイクロフォスファミドの副作用による感染症により死亡したが、今後顆粒球コロニー形成刺激因子製剤等の併用によりその予防は可能であると思われる。戸島ら⁶⁾は Wegener 肉芽腫症の中に PR-3 の関与が少ないサブグループが存在することを推定しており、われわれの 2 症例もそのサブグループに属する可能性がある。c (PR-3) ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症は、その重症度および全身型、限局型に関わらず治療に対して反応性を有し、治療の副作用に注意すれば予後的に良好である可能性が示唆された。このような治療反応性の良好なグループを Wegener 肉芽腫症の範疇で考えるべきか、他の新たな疾患群として認識していくべきか、今後症例を重ねて検討するべき課題ではないかと考えた。

まとめ

肺胞出血を伴う重症型、全身型であるにも関わらず薬剤治療に反応が良好であった Wegener 肉芽腫症の 2 例を経験した。これらの 2 例はいずれも c-ANCA が陰性であり本症の病態および治療反応性を考える上で興味あるものと考えられた。

文 献

- 1) Godman GC, Churg J: Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the literature. Arch Pathol 1954; 58: 533-553.
- 2) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; i: 425-429.
- 3) 吉田雅治, 長沢俊彦: 血管炎症候群とくに Wegener's 肉芽腫症の好中球細胞質に対する自己抗体。医学のあゆみ 1988; 145: 649-650.
- 4) 吉田雅治: Wegener 肉芽腫症。日本臨床 1994; 52: 2089-2094.
- 5) 長沢俊彦, 小泉富美朝, 橋本博史, 他: ウエゲナー肉芽腫症改訂診断基準案の提唱。厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班, 1986 年度研究業績, 1987 年 3 月, 1987; 229-231.
- 6) 戸島洋一, 木下智雄, 笠原靖紀, 他: 上強膜炎, 縦隔病変, 胸水を伴い, ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の 1 例。日胸疾会誌 1994; 32: 62-67.
- 7) 岩瀬彰彦, 市川弥生子, 鈴木道明, 他: 多発空洞影を呈し, 抗好中球抗体が陰性であったウエゲナー肉芽腫症の一例。日胸疾会誌 1993; 31: 766-770.
- 8) 中西徳彦, 上田暢男, 北出公洋, 他: 開胸肺生検にて診断され ST 合剤が奏功した ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症の一例。呼吸 1995; 14: 202-205.
- 9) Fekete PS, Campbell WG, Bernardino ME: Transthoracic needle aspiration biopsy in Wegener's granulomatosis. Morphologic findings in five cases. Acta Cytol 1990; 34: 155-160.
- 10) Pitman MB, Szyfelbein WM, Niles J, et al: Clinical utility of fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of Wegener's granulomatosis. A report of two cases. Acta Cytol 1992; 36: 222-229.
- 11) Kallenberg CM, Leontine MAH, Tervaert JWC: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med 1992; 93: 675-682.
- 12) 本谷 聡, 辻崎正幸, 伊林由美子, 他: 巨大肺嚢胞を呈し, 血中可溶性 ICAM-1 高値を示した ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症の 1 例。日本臨床免疫学会誌 1995; 18: 296-302.
- 13) 松木裕暁, 古瀬扶路子, 金子由美, 他: 診断に苦慮した限局型ウエゲナー肉芽腫症の 1 例。日胸 1995; 54: 133-137.
- 14) 梅木茂宣, 藤原 弘, 木村耕三, 他: 肺限局型 Wegener's 肉芽腫症の 1 例。呼吸 1993; 12: 378-383.
- 15) 深瀬 滋, 小池吉郎: ウエゲナー肉芽腫症患者血清中の抗好中球細胞質抗体—診断及び活動性の評価における重要性—。耳鼻免疫アレルギー 1991; 9: 74-79.
- 16) Majed Odeh, Hedviga Kerner, Hedviga Kerner, et al: Localized Wegener's Granulomatosis Relapsing as Diffuse Massive Intra-alveolar Hemorrhage. Chest. 1993; 104: 955-956.
- 17) Nobuyuki Yoshimura, Osamu Matsubara, Atsuhisa Tamura, et al: Wegener's Granulomatosis Associated with Diffuse Pulmonary Hemorrhage. Acta Pathol Jpn 1992; 42: 657-661.

Abstract

Two Cases of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Negative Generalized Wegener's Granulomatosis with Alveolar Hemorrhage

Yasumasa Habu, Keiichirou Akamatsu, Mayu Kuroda,
Yuko Yamagata, Toshiyuki Yamagata, Takeshi Ikeda,
Takao Maeda and Susumu Yukawa

Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) is a distinct marker for Wegener's granulomatosis. We report two cases of ANCA-negative Wegener's granulomatosis. A 70-year-old woman (case 1) and a 27-year-old woman (case 2), who had sinus symptoms and renal disorders, were admitted to our hospital with alveolar hemorrhage. Wegener's granulomatosis was diagnosed on biopsy of the nasal mucosa. Case 1 responded well to the combination therapy with cyclophosphamide and prednisolone, while case 2 responded well to pulse therapy with methylprednisolone. These findings suggest that patients with ANCA-negative Wegener's granulomatosis may respond well to chemotherapy. This might lead to an improved prognosis in even severe cases, even though the prognosis of generalized Wegener's granulomatosis with alveolar hemorrhage is usually poor.