

## 症 例

## 病初期の自然寛解が示唆され、後に確定診断された

## Wegener 肉芽腫症の 1 例

柳川 崇<sup>1)</sup> 安藤 常浩<sup>1)</sup> 生島壮一郎<sup>1)</sup>  
 秋山 修<sup>1)</sup> 折津 愈<sup>1)</sup> 武村 民子<sup>2)</sup>

要旨：症例は 80 歳，女性．発熱，咳嗽，胸部レ線異常のため 1995 年 10 月入院した．血沈促進，CRP 上昇あり，胸部レ線上多発性に空洞陰影を認めた．肺クリプトコッカス症等を疑い精査したが確診は得られなかった．13 日間の抗生物質点滴以外は無治療で胸部レ線像，炎症所見はほぼ正常化し 12 月 16 日退院した．2 カ月後の 96 年 2 月中旬右頬部激痛があり，耳鼻科にて右上顎洞の手術を行なったが，術後 39 日の発熱が持続した．胸部レ線上，両側に空洞を伴う陰影が出現，増悪傾向を示し，更に血沈促進，CRP 上昇，c-ANCA 軽度上昇を認めた．抗生剤，抗真菌剤が無効であり，4 月 11 日経皮肺生検を行ない，上顎洞の手術材料と併せて Wegener 肉芽腫症 (WG) と診断．ST 合剤の後，サイクロフォスファミドとプレドニゾロンの併用を行ない寛解した．WG において抗生剤のみ又は無治療での著明改善例は報告に乏しく，貴重と思われるので報告した．

キーワード：抗生物質，Wegener 肉芽腫症，自然寛解

Antibiotics, Wegener's granulomatosis, Spontaneous remission

## はじめに

本来 WG は適切な治療がなされないと予後不良な疾患であり，無治療または一般抗生剤の投与のみにより寛解した報告は極めて乏しい．今回我々は病初期にセフェム系抗生物質を短期間投与し胸部レ線像，炎症所見がほぼ完全に寛解し，その後再燃した WG の一例を経験したので報告する．

## 症 例

80 歳，女性

主訴：発熱，咳嗽

既往歴：20 歳頃副鼻腔炎，30 歳腎盂炎，胆嚢炎，34 歳子宮筋腫切除．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：専業主婦．喫煙歴 5 本/日 × 60 年 (20 歳 ~ 80 歳)．家業は氷屋．隣家でハトを多数飼育．

現病歴：1995 年 9 月中旬より 37 日の発熱，湿性咳嗽，白色から血性の痰，右頬部痛があり，10 月上旬近医で胸部レ線異常を指摘された．抗生剤を処方され痰の

〒150 0012 東京都渋谷区広尾 4 1 22

日本赤十字社医療センター

<sup>1)</sup>呼吸器内科

<sup>2)</sup>同 病理部

Table 1 Laboratory data on the second admission

Urinalysis			
prot.	( - )	IgG	1,281 mg/dl
glu.	( - )	IgA	211 mg/dl
occult blood	( - )	IgM	131 mg/dl
Blood Cell Count		IgE	74 mg/dl
WBC	8,300 /mm <sup>3</sup>	ANA	< 40 X
baso	0.2 %	cryptococcal Ag.	( - )
eosino	3.7 %	anti-cryptococcal	< 16 X
neutro	70.8 %	Ab.	
lymph	20.2 %	-D glucan	8.4 pg/ml
Hb.	9.8 g/dl	c-ANCA	14 EU
Plt.	31.6 /mm <sup>3</sup>	p-ANCA	< 10 EU
ESR	121 mm/hr	Sputum	
Blood Chemistry		<u>H. parahemolyticus</u>	(2+)
T. protein	6.0 g/dl	Mycobacterium	
alb.	3.1 g/dl	smear	( - )
BUN	12 mg/dl	culture	( - )
Cr	0.6 mg/dl	cytology class I	
Na	138 mEq/l	PMN	(2+)
K	4.6 mEq/l	fungus	( - )
Cl	102 mEq/l	Arterial blood gas (air)	
GOT	15 IU/l	pH	7.386
GPT	12 IU/l	PO <sub>2</sub>	71.4 Torr
LDH	421 IU/l	PCO <sub>2</sub>	46.2 Torr
ALP	166 IU/l	Tuberculin test	: not done
T. Bil	0.3 mg/dl		
CRP	14.4 mg/dl		

( 受付日平成 9 年 3 月 19 日 )

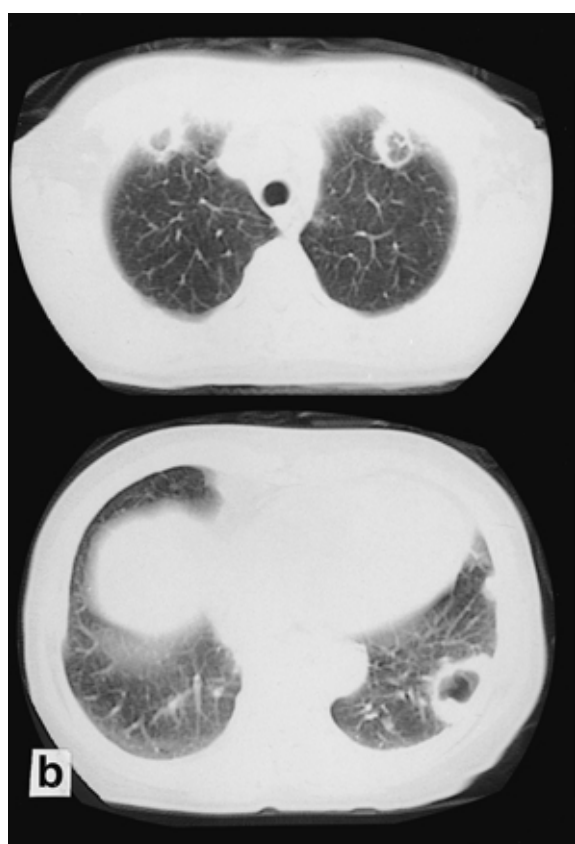
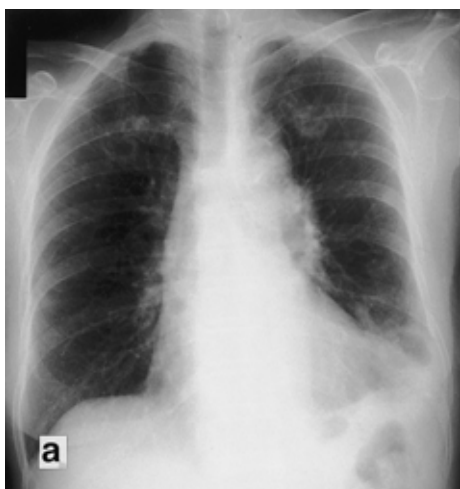


Fig. 1 Chest X-ray (a) and CT (b) on first admission shows cavitary infiltrative shadows in both upper lobes and the left lower lobe.

量は減少したがその後右上背部痛が出現し、10月26日当科に入院した。入院時身体所見では身長145 cm、体重45 kg、体温37.4℃、表在リンパ節触知せず。心音、呼吸音共に正常であった。入院時検査では白血球7300/mm<sup>3</sup>（好酸球6.3%、好中球57.6%、リンパ球27.0%）血沈78 mm/hr、CRP 4.0 mg/dl、LDH 431 IU/l、CA 19-9 43 U/ml、CA 125 85 U/ml。血清クリプトコッカス抗原、



Fig. 2 Chest X-ray following thirteen days of i.v. antibiotics shows that the shadow had almost completely disappeared.

抗体は共に陰性であった。C-ANCAは測定されなかった。入院時の胸部レ線(Fig. 1 a)、CT(10月30日、Fig. 1 b)では左右上葉、左下葉に一部空洞を伴う陰影を認めた。肺クリプトコッカス症等を疑い、11月2日、12月7日の2回気管支鏡下に左B8、B9の擦過、洗浄を行ない、細胞診はclass Iでリンパ球や多核白血球は著しい増多は認めなかったが多核白血球中の約半数は好酸球であった。クリプトコッカスは洗浄液の培養、抗原共に陰性。一般細菌、抗酸菌も陰性であった。10月27日から11月8日まで硫酸セフピロム(CPR)2gの点滴を行ない、胸部レ線陰影はほぼ消失(12月12日、Fig. 2)、血沈17 mm/hr、CRP 0.8 mg/dlとなったため12月16日退院、以後外来経過観察とした。退院2カ月後の96年2月中旬より右頬部に激痛があり、3月15日当院耳鼻科に入院(第二回入院時臨床経過、Fig. 3)、右上顎洞炎の診断で3月19日右Coldwell Luc手術を行なった。術中所見として上顎洞内に乾酪様物質があり、骨破壊が強く真菌性、腫瘍性の病変も考えられた。術後3月21日頃より39.5℃程度までの発熱が持続したため精査治療のため3月26日呼吸器内科へ転科した。胸部レ線上、耳鼻科入院前の3月4日より右上葉、左中下肺野に腫瘤状影と斑状影が出現しており、3月24日には陰影の拡大と空洞化を認めた(Fig. 4)。3月27日の胸部CT(Fig. 5)では右上葉、左下葉に空洞を伴う塊状影、結節影を認めた。転科時検査(Table 1)では尿所見は沈渣を含め正常。軽度の貧血と低蛋白血症、血沈促進とCRP上昇、C-ANCA軽度上昇を認めた。喀痰では多核白血球が増加していたが細菌学的に有意な所見はなかった。3

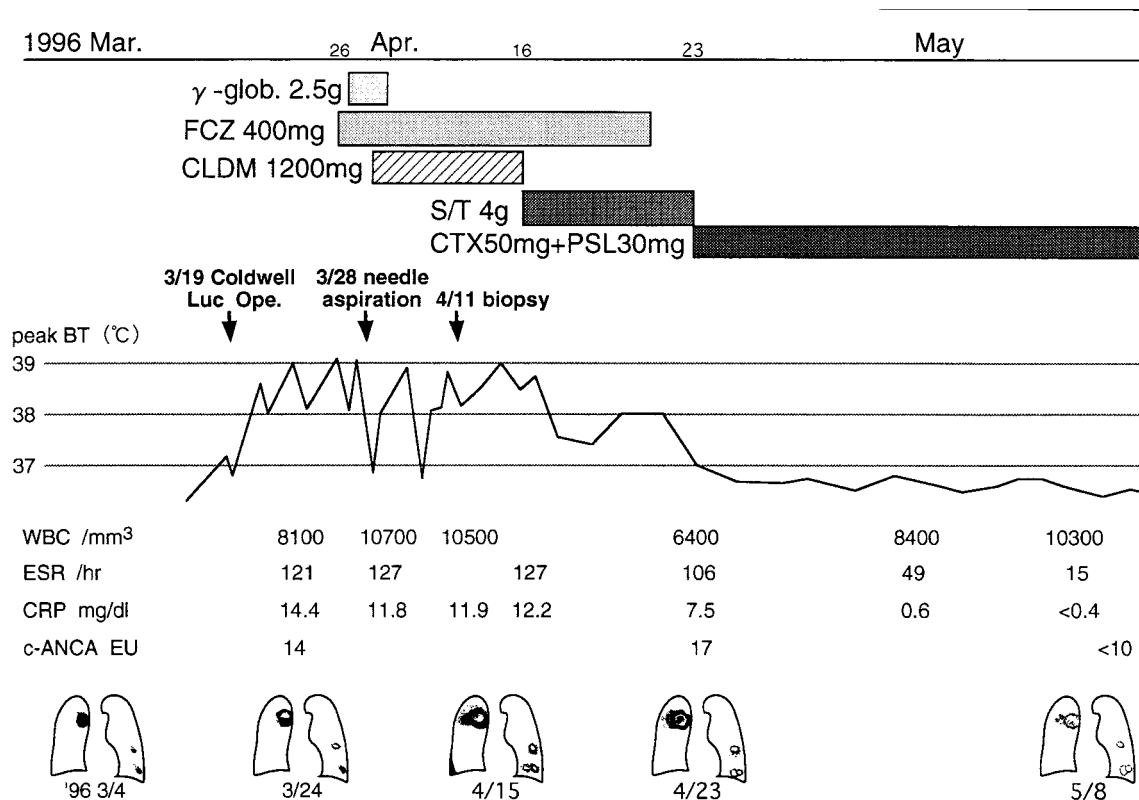


Fig. 3 Clinical course of the second admission

FCZ : fluconazole ; CLDM : clindamycin ; S/T : sulfamethoxazole-trimethoprim ; CTX : cyclophosphamide ; PSL : prednisolone



Fig. 4 Chest X-ray taken on March 24. Infiltrative shadows appeared bilaterally and cavity formation was seen.

月 19 日右上顎洞手術材料の病理所見より WG の可能性も考えられたが、その他真菌症、肺膿瘍も否定できず、フルコナゾール、またクリンダマイシンも投与したが解熱傾向を示さなかった。3 月 28 日に行なった経皮針吸

引では抗酸菌、真菌は陰性、細胞診は class II で大量の好中球を認めた。発熱が持続し胸部レ線上的陰影が増大したため 4 月 11 日右上葉の経皮肺生検を行なった。右上顎洞、肺の病理組織は共に血管炎所見は比較的軽度であったが、その他真菌等の所見もなく第二回入院の急速な臨床経過をあわせて WG と診断し 4 月 16 日より ST 合剤 4 g を開始、解熱傾向、炎症反応と胸部レ線所見の改善傾向を認めた。その後 4 月 23 日よりサイクロフォスファミド 50 mg、プレドニゾロン 30 mg の併用療法に変更し劇的な炎症、画像所見、全身状態の改善を認めた。治療開始後の胸部レ線では浸潤影は消失傾向、空洞は薄壁化していた。6 月 3 日退院後治療を継続、プレドニゾロンは漸減し 96 年 8 月よりサイクロフォスファミド単独としているが症状の悪化なく、胸部レ線上空洞は薄壁化が進行した後縮小し、1997 年 2 月現在癒痕化している。

病理組織所見：

3 月 19 日右上顎洞手術材料の HE 染色では辺縁不整の地図状凝固壊死を認め、周囲にコラーゲンの増生と好中球、組織球の浸潤があり (Fig. 6 a)、微小膿瘍を取り巻く形に組織球の増殖を認め、palisading granuloma と考えられた (Fig. 6 b)。Masson-Goldner 染色では中等

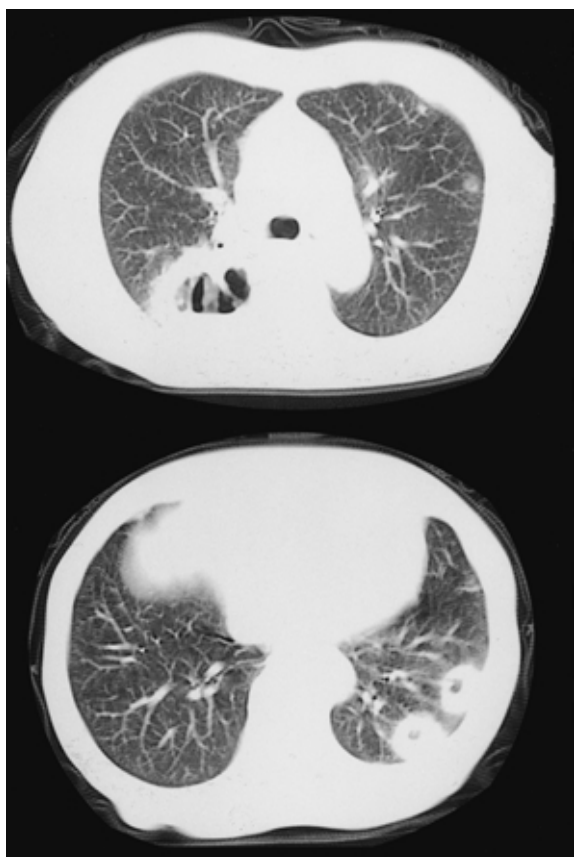


Fig. 5 Chest CT on the second admission shows cavitary shadows in both the right upper and left lower lobes.

大の動脈の外弾性板破綻と内腔の閉塞像を認めた (Fig. 6 c). 4月11日右上葉の経皮肺生検で空洞壁と思われる組織のEVG染色では肺胞領域の凝固壊死と周囲の器質化を認め (Fig. 7 a), Masson染色では小静脈の内膜が破壊され、静脈壁に好中球が浸潤している leukocytoclastic vasculitis の像を認めた (Fig. 7 b). 以上のような病理組織所見から、本例をWGと診断した.

## 考 案

本例の臨床経過に関して第一回入院時よりWGであったのか、又は他疾患であったかが問題となる. この点については第一回入院中の検査結果を再検討したところ、悪性疾患を念頭に検査された骨シンチで右上顎洞と思われる部位への著明な集積があり (Fig. 8), この時期より副鼻腔での骨破壊性の炎症が起こっていたと推定された. また第一回、第二回入院時の胸部レ線、CT上の陰影は類似していると思われ、これらのことを考慮すると本症例は当初よりWGを発症していたと考えている. 次に第一回入院中の経過がセフェム系抗生剤による効果なのか、WGが自然に完全寛解といえる程改善したのか

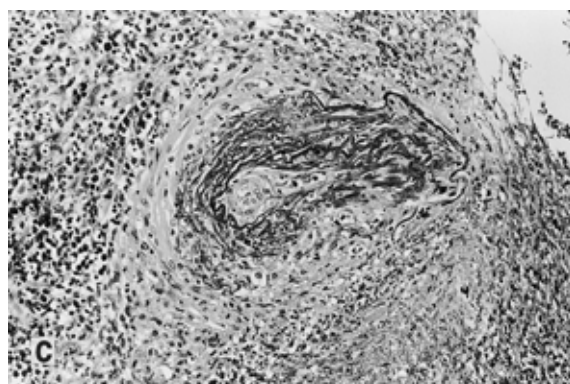
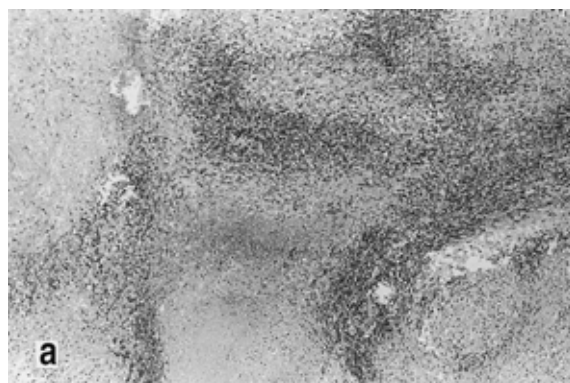


Fig. 6 Histopathological findings of the right maxillary sinus. HE stain (a) shows geographic necrosis surrounded by infiltration of both neutrophils and histiocytes and dense fibrosis; the palisading pattern of histiocytes surrounds a microabscess (b). Masson-Goldner stain shows obstruction of the lumen with interruption of the lamina elastica externa of a medium-sized artery (c).

ということが問題になると思われる. Pinching<sup>1)</sup>によればWGの増悪20例中9例において気道、尿路等の細菌又はウイルス感染を認め、本症の発症、増悪因子として感染の合併を考えたが、これらの増悪は抗生剤等の感染に対する治療のみではコントロール困難でありWG

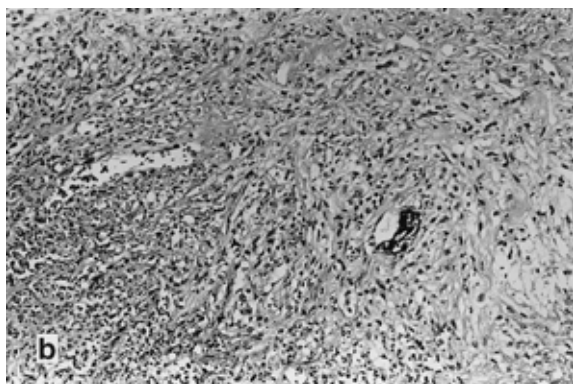
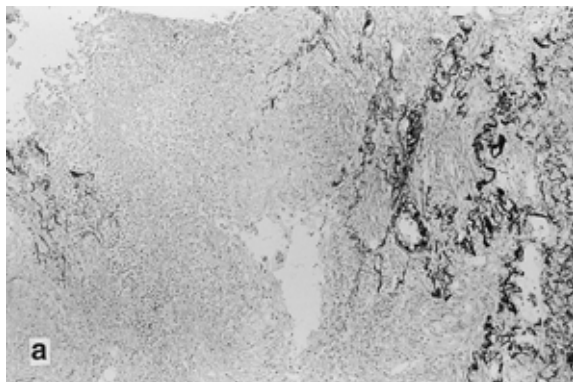


Fig. 7 Right upper lobe needle biopsy. Elastic-van Gieson stain shows coagulation necrosis in the alveolar area, surrounded by organization (a) Masson stain shows intima destruction of a venule by infiltrating neutrophils (b).



Fig. 8 99m-Tc bone scintigram on first admission shows increased uptake in the maxillary sinus.

に対する治療の併用を要したと述べている。一方、本症の自然寛解例についての報告は更に乏しい。Walton<sup>2)</sup>によれば、無治療のWGの平均生存期間は5カ月で、82%は1年以内に、93%は2年以内に死亡している。彼は抗生剤投与により一時的改善が認められることはあるが局所の病変は持続しておりこの改善は二次的感染がコ

ントロールされることによるものであろうと述べている。また Pinching ら<sup>3)</sup>は腎病変を伴うWG 18例について検討し、そのうちの4例において病初期腎機能の自然改善が認められたと報告した。この4例中2例では寛解中にサイクロfosファミド、ステロイド、血漿交換による治療が開始されたが残る2例は無治療で経過観察され、自然改善から1年以内に再び腎機能の著明な悪化が進行している。このようにWGは病初期には自然経過である程度改善しうる疾患であるということができが、本症例の様に一時的とはいえ抗生剤投与のみ、又は自然経過によって炎症所見、胸部レ線がほぼ正常までに改善した症例の報告は検索し得た範囲ではなかった。

WGの治療についてはNovack ら<sup>4)</sup>、Israel ら<sup>5)</sup>によりサイクロfosファミドによる好成績が報告されFauci ら<sup>6)</sup>によりサイクロfosファミドとステロイドの併用療法がほぼ確立されている。またDeRemee ら<sup>7)</sup>、Israel ら<sup>8)</sup>により、ST合剤による治療成功例が報告され、サイクロfosファミド無効でST合剤により治療に成功した症例の報告もある<sup>9)</sup>。本例においてもST合剤の内服開始後解熱傾向があり、炎症反応と胸部レ線所見の改善傾向も認められていたが、第二回入院の急速な臨床経過と病理組織所見の検討よりWGの診断に確信を持ったため標準的と思われる治療にその後変更した。

本症例は右上顎洞、肺生検共に血管炎所見は比較的軽度であった。WGの病理組織像について、Colby ら<sup>10)</sup>は①小から中等大の血管炎、②壊死、③非特異的な炎症性背景が様々な程度に混在して成り立っており、その混在の程度は症例間あるいは同一例でも部位によって極めて多彩であるとしている。また松原ら<sup>11)</sup>はWGの病変成立において血管炎は一次的な変化ではなくむしろ微小膿瘍やpalisading granulomaが早期の病理診断上有用であると述べている。本症例の生検標本における微小膿瘍をとりまく形で組織球の集簇はpalisading granulomaと考えられ、地図状凝固壊死もあわせるとWGとして矛盾しないと考える。

本症例の経過において病初期短期間の抗生剤投与がどのように影響したかは不明であるが、その後の約一ヶ月間で胸部レ線、炎症所見がほぼ完全に正常化したのは自然経過である可能性が高いと考えている。WGの自然経過で一時的にせよ完全寛解に至った症例は貴重であり、今後同様に画像上多発空洞性病変を示すような症例において、一時このような改善傾向が認められても、WGを念頭において経過観察をすることが必要と考え報告した。

本論文の要旨は第123回日本胸部疾患学会関東地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Pinching AJ, Rees AJ, Pussell BA, et al : Relapses in Wegener's granulomatosis : the role of infection. Br Med J 1980 ; 281 : 836 838.
- 2) Walton EW : Giant-cell granuloma of the respiratory tract ( Wegener's granulomatosis ) . Br Med J 1958 ; 2 : 265 270.
- 3) Pinching AJ, Lockwood CM, Pussell BA, et al : Wegener's granulomatosis : Observation on 18 patients with severe renal disease. Q J Med 1983 ; 52 : 435 460.
- 4) Novack SN, Pearson CM : cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis ; New England Journal of Medicine 1971 ; 284 : 938 942.
- 5) Israel HL, Patchefsky AS : Wegener's granulomatosis of lung : diagnosis and treatment ; Experience with 12 cases. Ann Intern Med 1971 ; 74 : 881 891.
- 6) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al : Wegener's granulomatosis : Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years ; Ann Intern Med 1983 ; 98 : 76 85.
- 7) DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH : Wegener's granulomatosis : observations on treatment with antimicrobial agents. Mayo Clin Proc. 1985 ; 60 : 27 32.
- 8) Israel HL : Sulfamethoxazole-Trimethoprim therapy for Wegener's granulomatosis. Arch Intern Med 1988 ; 148 : 2293 2295.
- 9) West BC, Todd JR, King JW : Wegener granulomatosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole : Complete remission after a twenty-year course. Ann Intern Med 1987 ; 106 : 840 842.
- 10) Colby TV, Specks U : Wegener's granulomatosis in the 1990 s-A pulmonary pathologist's perspective. In : Churg A, Katzenstein A, eds, The lung Current concepts. Williams and Wilkins 1993 ; 195 218.
- 11) 松原 修, 加賀田豊, 柴田 浩, 他 : Wegener 肉芽腫症の肺生検による病理組織学的診断に関する検討 . 呼吸 1996 ; 15 : 1033 1039.

## Abstract

## A Case of Wegener's Granulomatosis which Showed Early Spontaneous Remission

Takashi Yanagawa<sup>1)</sup>, Tsunehiro Andoh<sup>1)</sup>, So-ichiro Ikushima<sup>1)</sup>,  
Osamu Akiyama<sup>1)</sup>, Masaru Oritsu<sup>1)</sup> and Tamiko Takemura<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Diseases, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22, Hiro-o, Shibuya-ku, Tokyo Japan

An 80-year-old woman presented at our hospital on October 1995 with fever, hemoptysis and a cavitory shadow on chest X-ray. Blood examination revealed an accelerated erythrocyte sedimentation ratio and elevated CRP. Pulmonary cryptococcosis was suspected, but serological tests and bronchoscopic examination for cryptococcus were both negative. There was also no evidence of the tuberculosis or malignancy. She was treated with the antibiotic cefpirome sulfate intravenously for thirteen days. Her chest X-ray and abnormal blood test findings became almost completely normal following the iv. antibiotic treatment. In February 1996 (2 months after her first admission), she had severe right cheek pain, and Coldwell Luc's operation was performed after right maxillary sinusitis was diagnosed. A high fever (39 °C) continued after surgery, and multiple cavitory shadows were seen on chest X-ray. Blood examination revealed an accelerated ESR, elevated CRP and slightly elevated c-ANCA. She was treated with iv. infusion of antibiotics and antifungal drug's, but did not improve. Wegener's granulomatosis was diagnosed after transcutaneous lung biopsy and histopathological examination of the maxillary sinus. Dramatic improvement was seen following treatment with oral cyclophosphamide and prednisolone. Whether her first remission was due to antibiotic treatment or spontaneous is an interesting question.