

原 著

P-ANCA 陽性びまん性肺胞出血症例の臨床的検討

大西 尚¹⁾ 藤山 理世¹⁾ 富岡 洋海¹⁾ 多田 公英¹⁾ 桜井 稔泰¹⁾
 坂本 廣子¹⁾ 岩崎 博信¹⁾ 伊藤登志子²⁾ 橋本 公夫³⁾

要旨：ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性症例におけるびまん性肺胞出血 (DAH) の臨床像を明らかにするために、当院で経験した MPO-ANCA 陽性の DAH 症例の臨床的検討を行った。対象は MPO-ANCA 陽性患者 17 例のうち DAH を呈した 6 例。自覚症状は、血痰 3 例で程度は軽度であった。検査成績では、全例に白血球増多, CRP, MPO-ANCA 高値, 顕微鏡的血尿を示した。DAH は全例気管支肺胞洗浄で診断した。全例にステロイドパルス療法が施行され, 5 例に免疫抑制剤が投与された。呼吸不全にて 3 例に人工換気を要し 2 例は離脱可能であった。予後は呼吸不全死 1 例, 治療関連死 2 例であった。DAH を呈する症例の予後は悪く, パルス療法, 免疫抑制療法に加え, 人工換気, 血液透析などの急性期集中管理を行い, さらに日和見感染などの合併症に十分注意をはらう必要がある。

キーワード：びまん性肺胞出血, MPO-ANCA, 急速進行性糸球体腎炎, 気管支肺胞洗浄, ANCA 関連血管炎

Diffuse alveolar hemorrhage, Myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody, Rapidly progressive glomerular nephritis, Bronchoalveolar lavage, ANCA associated vasculitis

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) は, pauci-immune 型壊死性半月体形成性糸球体腎炎および全身性血管炎症例で認められ, 今や血清学的マーカーとして認識されている¹⁾⁻⁴⁾。ANCA のうちミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (以下 MPO-ANCA) 陽性症例では, 種々の臓器の細動脈や毛細血管等の細血管に壊死性血管炎を生じ障害を起こすとされている²⁾。MPO-ANCA 陽性症例の肺病変として, びまん性肺胞出血 (DAH), 間質性肺炎 (IP) があげられる⁵⁾⁻⁷⁾。有村らの報告では, MPO-ANCA 陽性症例に DAH, IP はそれぞれ 23.9%, 43.5% の合併がみられたとされ⁶⁾, 特に DAH は MPO-ANCA 陽性症例の予後不良因子であるとの報告もある^{5), 8)}。今回 MPO-ANCA 陽性症例の臨床像, 特に肺病変を明らかにするために, 当院で経験した MPO-ANCA 陽性の DAH 症例の臨床的検討を行った。

対象と方法

対象は, 平成 7 年 5 月より平成 9 年 10 月の間に, 急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) または DAH にて当院に入院した MPO-ANCA 陽性患者 17 例 (男性 9 例, 女性 8 例, 平均年齢 68 ± 8 歳)。全例に腎および肺生検を施行し得なかったため詳細な診断はできていないが, RPGN を呈し MPO-ANCA が陽性であることより MPO-ANCA 関連血管炎と診断した。

肺病変を呈したのは, 9 例 (52.9%) で内訳は DAH 6 例 (35.3%), IP 4 例 (23.5%), 両者を合併したのは 1 例であった。DAH は, 画像および気管支肺胞洗浄により診断し, また IP は胸部 X 線写真にて診断した。今回, DAH に対象を絞り症状, 診断, 治療および予後について検討を行った。

DAH を呈したのは 6 例 (男性 4 例, 女性 2 例, 平均年齢 73 ± 5 歳) であった (DAH 群)。DAH を呈さなかったのは 11 例 (男性 5 例, 女性 6 例, 平均年齢 65 ± 8 歳) (non-DAH 群)。DAH 群には, 膠原病, Goodpasture 症候群, 特発性肺血鉄血症, Wegener 肉芽腫などの肺胞出血を来す疾患は含まれていなかった。non-DAH 群には 1 例 Sjögren 症候群の合併がみられ, その症例は IP を合併していた。

MPO-ANCA は, ELISA 法により測定した。

〒651 2273 神戸市西区糺台 5 丁目 7 1

¹⁾西神戸医療センター呼吸器科

²⁾同 腎臓内科

³⁾同 病理科

(受付日平成 10 年 6 月 15 日)

有意差の検定は unpaired t test で行い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

DAH 群と non-DAH 群を比較すると、性差はみられなかったが DAH 群で高齢の傾向がみられた (73 ± 5 , 65 ± 8 $p = 0.06$)。両群とも高度の炎症反応を呈していたが、入院時の末梢白血球は DAH 群で有意に高値を示した ($14,000 \pm 3,500$, $8,400 \pm 3,000$ $p < 0.05$)。P-ANCA は両群とも高値を示したが、群間に有意な差はみられなかった (Table 1)。

検査成績では、全例に白血球増多、CRP、MPO-ANCA

高値を認めた。腎病変に関して、血清クレアチニンは症例 1 を除き高値を示すすでに透析中の症例 4, 6 を含め高度の腎障害を呈していた。尿所見では、透析中の 2 例で検査を施行していないが、他の 4 例で顕微鏡的血尿、蛋白尿を認めた。腎生検は 3 例で施行され、2 例に血管炎を、2 例に半月体形成性糸球体腎炎を認めた (Table 2)。

症状では 6 例中 3 例に発熱を認め、明らかな先行感染を認めたのは 3 例であった。呼吸器症状としては、呼吸困難 3 例、咳嗽 2 例、血痰 3 例であった。症例 1 は詳細に病歴を聴取し血痰が 1 回あったという程度で症例 5, 6 でも軽度であった。診断のため気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行し、全例血性 BAL 液を回収した。重症例は気管内挿管時に BAL を施行した。5 例に BAL 液中のヘモジリン貪食マクロファージを多数認めたが、1 例ではヘモジリン貪食マクロファージを認めなかった。TBLB は、状態の良かった 2 例で施行され、2 例とも肺胞出血像が得られ、1 例に細血管炎の所見が得られた。明らかな毛細血管炎の所見は得られなかった (Table 3)。

DAH 発症の時期を検討すると、以下の 4 つのパターンがみられ多彩であった。顕微鏡的血尿を示すものの RPGN を呈さず DAH のみ発症したのが 1 例、RPGN の

Table 1 Patient characteristics

	DAH	non-DAH
Age (years)	73 ± 5	65 ± 8
Sex (M/F)	4/2	5/6
WBC (/ μ l)	$14,000 \pm 3,500^{\#}$	$8,400 \pm 3,000$
CRP (mg/dl)	14.4 ± 14.8	10.8 ± 10.6
Cr (mg/dl)	5.1 ± 3.0	6.7 ± 5.0
MPO-ANCA (EU)	617 ± 309	456 ± 452

$^{\#} p < 0.05$

Table 2 Laboratory and pathological findings for patients with DAH and ANCA related vasculitis

Subject	Age/Sex	WBC (μ l)	CRP (mg/ml)	Creatinine (mg/ml)	P-ANCA (EU)	Microscopic hematuria	Proteinuria	Renal biopsy
1	72/M	16,000	18.8	0.9	248	(3 +)	(\pm)	A
2	77/M	9,900	5.9	5.0	737	(3 +)	(2 +)	A, CG
3	77/F	13,900	13.5	7.6	530	(3 +)	(+)	ND
4	68/M	20,700	45.4	5.4	300	ND	ND	ND
5	66/M	12,900	14.4	13.9	979	(3 +)	(2 +)	CG
6	74/M	12,500	4.1	4.3	911	ND	ND	ND

DAH : diffuse alveolar hemorrhage, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, ND : not done, A : angitis, AH : alveolar hemorrhage, CG : crescentic glomerulonephritis

Table 3 Symptoms and diagnostic values for patients with DAH and ANCA related vasculitis

Subject	Respiratory symptoms	Fever	Bloody sputum	BALF	TBLB
1	dyspnea	(+)	mild	bloody	ND
2	cough	(+)	none	bloody	ND
3	dyspnea, cough	(-)	none	bloody	ND
4	dyspnea	(+)	none	bloody	ND
5	bloody sputum	(-)	mild	bloody	AH
6	bloody sputum	(-)	mild	bloody	A, AH

DAH : diffuse alveolar hemorrhage, ANCA : antineutrophil cytoplasmic antibody, BALF : bronchoalveolar lavage fluid, TBLB : transbronchial lung biopsy, ND : not done, A : angitis, AH : alveolar hemorrhage

Table 4 Therapy for patients with DAH and ANCA related vasculitis

Subject	Respiratory status	Duration Mechanical Ventilation	HD	Medical Treatment
1	Face mask	NA	(-)	m-PSL pulse, PSL, CPA
2	Mechanical ventilation	14 days	(+)	m-PSL pulse, PSL, CPA
3	Mechanical ventilation	Died on ventilator	(+)	m-PSL pulse, CPA
4	Mechanical ventilation	11 days	(+)	m-PSL pulse, PSL,
5	Hypoxemia (-)	NA	(+)	m-PSL pulse, PSL, CPA
6	Face mask	NA	(+)	m-PSL pulse, CPA

DAH : diffuse alveolar hemorrhage, HD : hemodialysis, m-PSL : methylprednisolone, NA : not applicable, PSL : prednisolone, CPA : cyclophosphamide

Table 5 Complications and prognosis for patients with DAH and ANCA related vasculitis

Subject	Complications	Prognosis
1	None	Alive (36 Months)
2	PCR, pancytopenia	Alive (27 Months)
3	ARDS, pancytopenia	Died (respiratory failure)
4	Pancytopenia, CMV infection, pulmonary aspergillosis	Died (infection)
5	Exacerbation of viral hepatitis	Died (hepatic failure)
6	None	Alive (5 Months)

PCR : pneumocystis carinii pneumonia, CMV : cytomegalovirus, ARDS : adult respiratory distress syndrome

経過中に DAH を発症したのが 2 例，DAH と RPGN がほぼ同時に発症したのが 1 例，また原因不明の腎不全で透析開始 1 から 2 年後に，DAH を発症したのが 2 例あった。

治療では 5 例が低酸素血症を呈し，うち 3 例で人工換気を要した。人工換気は，1 例を除き離脱可能であったが，離脱にはそれぞれ 11 日，14 日の期間が必要であった。腎障害に関しては，5 例で透析を施行し，症例 4，6 の透析中発症の 2 例を除き離脱可能であった。治療は，全例にステロイドパルス療法が施行され，5 例で cyclophosphamide (CPA) が投与された。症例 3 は CPA パルスと 7 日間隔のステロイドパルス療法を施行した。症例 4 はステロイドパルス療法によりサイトメガロウイルス感染症を発症し CPA 投与は行わなかった。症例 6 は精神疾患があり，維持療法としては CPA のみ投与している (Table 4)。

ステロイドパルスおよび CPA は概ね有効ではあるが，合併症の発症が多く致命的となった症例もある。3 例に汎血球減少症をきたしカリニー，サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染を発症した。症例 4 はサイトメガロウイルス感染症や肺アスペルギルス症を発症し，日和見感染のため死亡した。人工換気から離脱できなかった 1 例と治療関連死と考えられる 2 例の計 3 例が死亡した。その反面発症後 2 年以上経過している症例 1，2 では再発はみられなかった (Table 5)。

考 察

1990 年代になり，ANCA の測定が発展し ANCA 関連血管炎としての疾患概念が提唱された。1994 年の Chapel Hill Consensus Conference の全身性血管炎の分類では，small vessel vasculitis の中で ANCA に強い関係がある疾患として Wegener 肉芽腫症，microscopic polyangitis (MPA) および Churg-Strauss 症候群があげられた⁹⁾。MPO-ANCA 関連血管炎のうちでは MPA が多いとされており¹⁰⁾，臨床的には今回の対象症例は MPA と考えている。しかし病理的検討未施行や治療の影響を受け典型的な MPA の病理所見が得られなかったこともあり，あえて診断は MPO-ANCA 関連血管炎とした。

MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変としては，肺出血や間質性肺炎が知られている⁵⁾⁻⁷⁾¹¹⁾。その合併頻度はそれぞれ 20~40%，30~40% との報告がある³⁾⁵⁾⁷⁾¹¹⁾。今回の検討では，それぞれ 35.3%，23.5% であり，肺出血の頻度は報告に一致するが間質性肺炎の合併はやや低率であった。

MPO-ANCA 関連血管炎における肺胞出血の原因は明らかでないが，病理組織で壊死性毛細血管炎の存在が報告されている⁴⁾⁷⁾。その病因のなかで，MPO-ANCA の関連が推測されている。MPO-ANCA が好中球を活性化し好中球より lysosomal enzyme や活性酸素などが放出さ

れ、肺泡毛細血管に障害をもたらす肺泡出血として発症すると推測される¹²⁾¹³⁾。今回 DAH 症例の中で、肺組織を採取できた2症例では、明らかな壊死性毛細血管炎を指摘できなかった。壊死性毛細血管炎を証明している報告では、開胸肺生検または Autopsy での検討であり⁷⁾、今回の検討では組織はすべて経気管支肺生検により採取しており、組織量が少量であったことが影響しているかもしれない。

肺泡出血の症状の中で、血痰、喀血があれば比較的容易に予想がつくが、大量出血例でも血痰、喀血を呈する症例は予想以上に少ない。また、血痰があっても軽度であり今回の検討でも6例中3例に血痰を認めたと、詳細に病歴を聴取しないとわからない症例もあり注意を要する。発熱も3例であり、高度の炎症反応を呈するのに比して解離がみられた。

検査成績では、顕微鏡的血尿、円柱の存在、白血球増加などの炎症反応亢進が全例にみられた。大量の肺泡出血を呈した5例では、貧血の進行がみられた。また、MPO-ANCA はいずれの群でも高値を示し、DAH 群で有意に高値を示さなかった。これは有村らの報告に一致する結果であった⁶⁾。MPO-ANCA の力価が病勢を反映するか否かが問題になっているが、賛否両論があるようである。治療により臨床的に寛解となったにも拘わらず依然 MPO-ANCA の高力価が続いたり、一旦陰性化した力価が再上昇してもそれが再発とは関係がなかったとの報告もある⁵⁾。MPO-ANCA 陽性の17例では、治療に反応し力価の低下がみられており、個々の症例では病勢を反映するものと考えられるが、力価により再発が判定できるかは今後の問題と考えられる⁵⁾¹⁴⁾。

胸部画像所見で両側の肺泡性陰影を指摘できても、血痰がみられないと診断は困難となる。喀痰中のヘモジデリン貪食マクロファージが重要な手がかりとなるが、緊急に診断をするためには BAL が有用であると思われる。今回の症例では、全例で BAL を施行し血性を回収し、5例にヘモジデリン貪食マクロファージを多数認め DAH と診断した。1例は BAL 液中のヘモジデリン貪食マクロファージは認めなかったが、急性の肺泡出血ではヘモジデリン貪食マクロファージを認めないことがあり注意を要する。また臨床的に顕微鏡的血尿、RPGN、高度の炎症反応および画像上びまん性肺泡性陰影を呈する場合、血痰がない場合でも DAH を疑い BAL を施行する必要があると思われる。

MPO-ANCA 関連血管炎の予後因子として、肺泡出血、高齢者等があげられている⁶⁾⁸⁾。当院でも非 DAH 患者に死亡例はなく、DAH 合併例では3例の死亡があり重要な予後不良因子と考えられた。また年齢に関しては対象全例60歳以上で、非 DAH 患者と DAH 患者では年齢

に有意な差はみられなかった。

ANCA 関連血管炎の DAH 症例の治療に関しては、血管炎に対する治療だけではなく、人工透析および人工換気などの集中治療が必要となる。ANCA 関連血管炎の治療は、ステロイド、CPA などの免疫抑制療法が中心となっている³⁾¹⁵⁾。特に、DAH は MPO-ANCA 関連血管炎症例の予後不良因子であり、早急にステロイドと CPA および可能であれば血漿交換による治療を行うべきである¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし、使用量および使用期間など統一されたプロトコールはない。近年、全身性血管炎を重症度別にサブグループに分け治療法を検討する試みがなされている。基本的には寛解導入療法として、プレドニソロン 1 mg/kg、CPA 2 mg/kg を使用し、維持療法として CPA から azathioprine へ変更しプレドニソロン 5~10 mg/日とともに計2年間の治療を行うことを推奨している。重症例では、導入療法として methyl prednisolone のパルス療法または血漿交換を併用している¹⁸⁾¹⁹⁾。今回の6例は、すべて重症例であり導入療法としては適切と考えられ、1例を除き急性期治療としては成功している。人工呼吸器は3例中2例で離脱可能で、腎障害においても元々透析中の2例を除き4例とも離脱している。また2年以上経過をみている症例では、再発はみられていない。現在の寛解導入療法は有用と考えられるが、血漿交換導入に関しては今後の検討としたい。

免疫抑制療法としてはまずまずの結果が得られたと思われるが、6例中3例の死亡例がありうち2例は治療関連死であった。対象が高齢であることも含め、カリニー肺炎、肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染の発症が高率にみられた。DAH 群と非 DAH 群では同じ導入療法を行いその効果は同等と思われたが死亡例、日和見感染の発症は明らかに DAH 群に多かった。血管炎に対する免疫抑制療法は、有効であり積極的に施行するべきと思われるが、それに加え日和見感染をはじめとする合併症にも十分な注意が必要である。

文 献

- 1) Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *New Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
- 2) Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al: Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1264-1272.
- 3) Falk RJ, Hogan S, Carey TS, et al: Clinical course of

- anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 656-663.
- 4) Jennette JC, Falk RJ: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated disease: a review. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 517-529.
 - 5) Ricouard CG, Noël LH, Chaveau D, et al: Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 125-136.
 - 6) 有村義宏, 簗島 忍, 田中宇一郎, 他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995; 35: 46-55.
 - 7) Gal AA, Salinas FF, Staton GW: The clinical and pathological spectrum of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-related pulmonary disease. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 1209-1214.
 - 8) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
 - 9) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and Rheumatism* 1994; 37: 187-192.
 - 10) Jennette JC, Falk RL: Small-vessel vasculitis. *New Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523.
 - 11) DeRemee RA, Homburger HA, Specks U: Lesions of the respiratory tract associated with the finding of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with a perinuclear staining pattern. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 819-824.
 - 12) Falk RJ, Terrel RS, Charles LA, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4115-4119.
 - 13) Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al: Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 256-264.
 - 14) Pettersson E, Heigl Z: Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37: 219-228.
 - 15) Fauci AS, Haynes BF, Katz P: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89: 660-676.
 - 16) Nachman GS, Hogan SL, Jennette JC, et al: Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 33-39.
 - 17) Savage COS, Winearls CG, Evans DL, et al: Microscopic polyangiitis: presentation, pathology and prognosis. *QJM* 1985; 220: 467-483.
 - 18) Rasmussen N, Jayne DRW, Andrassy K, et al: European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (suppl. 1): 29-34.
 - 19) Savage COS, Harper L, Adu D: Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-558.

Abstract

MPO-ANCA Related Diffuse Alveolar Hemorrhage

Hisashi Ohnishi, Riyo Fujiyama, Hiromi Tomioka, Kimihide Tada,
Toshiyasu Sakurai, Hiroko Sakamoto, Hironobu Iwasaki,
Toshiko Ito¹⁾ and Kimio Hashimoto²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Department of Nephrology

²⁾Department of Pathology, Nishi-Kobe Medical Center 5 7 1 Kouji-dai, Nishi-ku, Kobe, 651 2273, Japan

The purpose of this study was to elucidate the clinical features characterizing patients with myeloperoxidase specific-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) related diffuse alveolar hemorrhage (DAH). Seventeen MPO-ANCA-positive patients were evaluated. Nine patients (52.9%) had pulmonary involvement; of those, 6 (35.3%) had DAH, and 4 (23.5%) had interstitial pneumonia (1 patient had both pulmonary diseases). Three of the patients with DAH demonstrated only mildly bloody sputum. All patients with DAH had increased peripheral white blood cell counts, high titers of C-reactive protein and MPO-ANCA, and marked microscopic hematuria. DAH was diagnosed in all cases by fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage. All patients with DAH were treated with three pulses of methylprednisolone, and 5 were treated with cyclophosphamide. Three of the patients with DAH required mechanical ventilation for respiratory insufficiency, but 2 were relieved of that need by immunosuppressive therapy. In spite of intensive care, 1 patient died of respiratory failure and 2 died of complications related to therapy. The prognosis for patients with DAH is poor. We emphasize the importance of prompt and accurate diagnoses and aggressive care, including immunosuppressive therapy, mechanical ventilation, and hemodialysis. In addition, extra precautions should be taken against opportunistic infections such as *Pneumocystis carinii* pneumonia.