

## 症 例

## 肺出血とびまん性肺胞障害を呈した MPO-ANCA 陽性の 顕微鏡的多発血管炎の 1 剖検例

中島 敏雄<sup>1)</sup> 安場 広高<sup>1)</sup> 山下 健三<sup>1)</sup> 北 英夫<sup>1)</sup>  
住友 伸一<sup>1)</sup> 中田 勝次<sup>2)</sup> 加藤 幹夫<sup>1)</sup>

**要旨:** 症例は 68 歳女性。未治療の陳旧性肺結核あり。不明熱，下肢痛で発症し，6 週目より腎障害，両側肺出血，びまん性陰影が出現し，ステロイド大量投与を行ったが，呼吸不全に陥り，約 9 週間の急性経過で死亡した。ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA) が陽性で，剖検では肝，脾，肺，腎に細小動脈のフィブリノイド壊死を認め，顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis, MPA) と診断した。肺は出血病巣以外に広汎なびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage, DAD) の像を呈していた。MPO-ANCA 陽性の MPA は，肺出血をきたした場合予後不良とされるが，DAD が予後に関与するとも考えられ，文献的考察とともに報告した。

**キーワード:** 顕微鏡的多発血管炎，びまん性肺胞障害，ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体  
Microscopic polyangitis, Diffuse alveolar damage, MPO-ANCA

## はじめに

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa, PN) は現在では，(1) Kussmaul ら<sup>1)</sup>が提唱した古典的 PN (classical PN)，(2) Davson ら<sup>2)</sup>の提唱した顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)，(3) 皮膚限局型 PN，の 3 病型があるとされている<sup>3)</sup>。古典的 PN に比し MPA の特徴として<sup>4)</sup>，ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody, MPO-ANCA) の陽性率が高く，総じて予後は不良で，毛細血管レベルの障害を来すため肺出血を伴いやすく，間質性肺炎を合併する例もある<sup>5)</sup>ことがわかってきた。さらに，PN 剖検例の検討では，びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage, DAD) の所見がよく見られることが報告されている<sup>6)</sup>。今回我々は，MPO-ANCA 陽性で，肺出血と DAD を呈し急速に悪化した MPA の 1 剖検例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：68 歳，女性，主婦。

主訴：発熱。

既往歴：12 歳時，右肺浸潤で自宅療養。

〒569 1096 大阪府高槻市阿武野 1 丁目 1 1

<sup>1)</sup>高槻赤十字病院呼吸器科

<sup>2)</sup>同 病理

(受付日平成 10 年 4 月 16 日)

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：高血圧，発作性心房細動，HCV 抗体陽性にて某病院通院中。1997 年 2 月より咳嗽が出現し，改善しないため 3 月 17 日同院入院となる。咳嗽は感冒性とされたが，3 月 24 日より 38 度以上の発熱が連日続き，一般抗生剤を投与するも解熱しないため，4 月 7 日当院転院となる。転院後，軽度の両側下腿把握痛の存在に気づいた。

入院時現症：身長 152 cm，体重 42 kg，脈拍 74 回/分，体温 38.4，血圧 138/70 mmHg，胸部ラ音認めず，腹部平坦，全身リンパ節腫脹認めず，四肢関節痛及び関節腫脹認めず，下肢に軽度の浮腫を認める，左足底足甲に軽度把握痛を認める。入院時検査成績 (Table 1)：白血球増多，ヘモグロビンやや低値，CRP 高値，赤沈亢進など炎症所見と，正球性貧血を認めた。MPO-ANCA 625 EU (正常 10 以下)，IgG 上昇，免疫複合体高値，CH 50 軽度低下を認めたが，C3，C4，リウマチ因子，抗核抗体，抗 DNA 抗体，抗 GBM 抗体はいずれも正常範囲内であった。尿所見では潜血 3+ であった。胸部レントゲン (Fig. 1)：右上肺野に陳旧性の胸膜肥厚像を認める他特記すべき所見認めず。

## 入院後経過

入院初期から 38 に至る弛張熱が続き，抗結核薬，一般抗生剤投与するも発熱および CRP や白血球数などの炎症反応に改善は見られなかった。当院転院 10 日目

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
RBC	310 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	TP	6.3 g/dl
Hb	9.8 g/dl	ALB	2.5 g/dl
Plt	14.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-BIL	1.3 mg/dl
WBC	14,800 /mm <sup>3</sup>	GOT	15 IU/L
Seg	88.0 %	GPT	11 IU/L
Stab	0 %	LDH	295 IU/L
Ly	6.0 %	BUN	19.0 mg/dl
Mo	3.0 %	Cre	1.6 mg/dl
Baso	0 %	Na	136 mEq/L
Eo	2.0 %	K	2.9 mEq/L
Coagulation system		Cl	101 mEq/L
PT	85 %	Serology	
APTT	36.1 sec	CRP	18.3 mg/dl
Fib	408 mg/dl	ESR	80 mm/h
FDP	65 ng/ml	HCV Ab( + )	
Urin analysis		HBs Ag( - )	HBs Ab( - )
protein ±		HBe Ag( - )	HBe Ab( + )
occult blood 3 +		HbC Ab( + )	
		IgG	2,909 mg/dl
		IgA	211 mg/dl
		IgM	97 mg/dl
		C <sub>3</sub>	51 mg/dl( 50 - 140 )
		C <sub>4</sub>	20.8 mg/dl( 13 - 59 )
		CH <sub>50</sub>	26.9 U/dl( 30 - 40 )
		IC	31.5 µg/ml( < 3 )
		RF	( - )
		ANA	( - )
		anti DNA Ab	( - )
		anti GBM Ab	( - )
		MPO-ANCA	625 EU( < 10 )
		C-ANCA	12 EU( < 10 )



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows no remarkable abnormalities other than a scarring shadow in the right upper lung field.

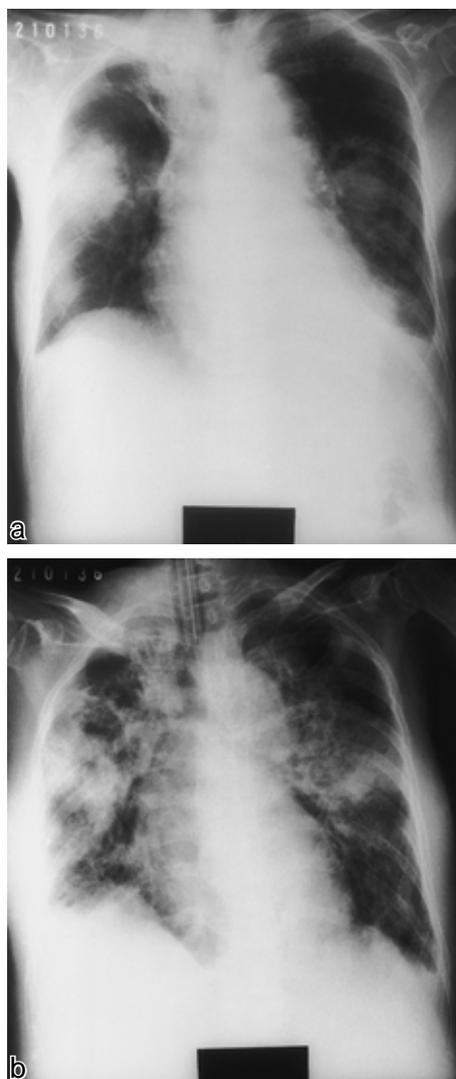


Fig. 2 (a) Chest X-ray film on the 19th hospital day shows newly developed infiltrates in the middle fields of both lungs. (b) On the 31st hospital day the infiltrates had become more widespread and intense.

には BUN 33.8 mg/dl Cre 2.7 mg/dl と腎機能障害を併発したため、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 500 mg を 3 日間) を実施し、引き続き prednisolone 20 mg/day の投与を開始した。しかしその後次第に乾性咳嗽が悪化し、19 日目より血痰を認め、胸部レントゲン上、両側中肺野に急速に広がるびまん性陰影が出現 (Fig. 2a)、同時に急激な低酸素血症を認めるようになり、21 日目より気管内挿管下で人工呼吸管理開始 (FiO<sub>2</sub> = 0.6 で PaO<sub>2</sub> = 78.7 mmHg) となった。再度ステロイドパルス療法実施するもびまん性陰影 (Fig. 2b) および肺出血、動脈血液ガス所見に改善認めず、腎機能も悪化し (BUN 158.7 mg/dl Cre 5.0 mg/dl)、人工透析を開始した直後の転院 31 日目に心停止をきたし永眠となる。

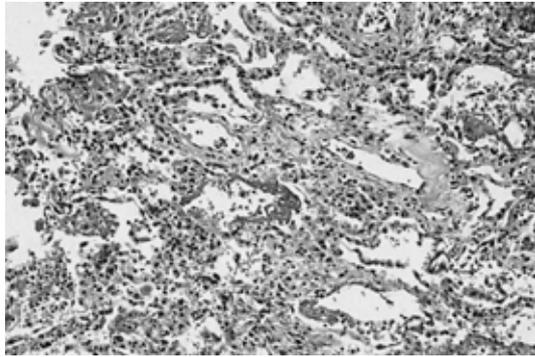


Fig. 3 Photomicrograph of autopsy lung specimen showing severe alveolar septal edema, hyaline membrane formation, desquamation of the alveolar epithelium, and aggregates of lymphocytes along with interstitial and alveolar hemorrhage. These destructive changes were manifestations of DAD. (HE stain,  $\times 40$ )

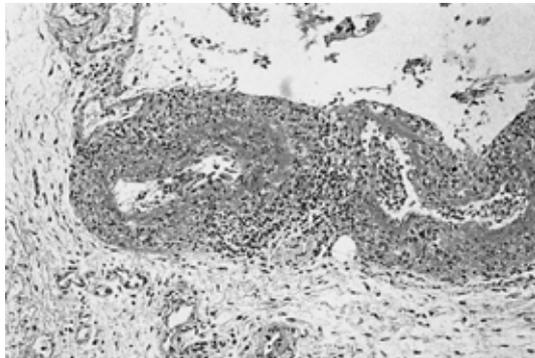


Fig. 4 Photomicrograph of autopsy lung specimen showing fibrinoid necrosis of a small bronchial artery with marked lymphocyte infiltration. (HE stain,  $\times 100$ )

### 剖検所見

肺重量の著明な増加（左 620 g，右 760 g）があり，組織学的には，中肺野のびまん性陰影に一致して，高度の肺出血を認め，さらに，全肺葉に，硝子膜形成を伴う高度の肺胞内滲出像，肺胞上皮細胞の腫大剥離像などの DAD の像を認めた（Fig. 3）．また，肝，脾，肺（Fig. 4），腎（Fig. 5）には，細小動脈のフィブリノイド壊死を認め，MPA と診断した．腎には糸球体腎炎の所見は認められなかった．入院時よりレントゲン上に認めた右上肺野陰影は，陳旧性肺結核による器質化病変と考えられた．

### 考 察

本例は急速に進行する肺および腎病変を認め，SLE などの膠原病や，PN，Wegener 肉芽腫症などの壊死性血管炎を考慮し検索を進めた．疾患の活動性が高いにも

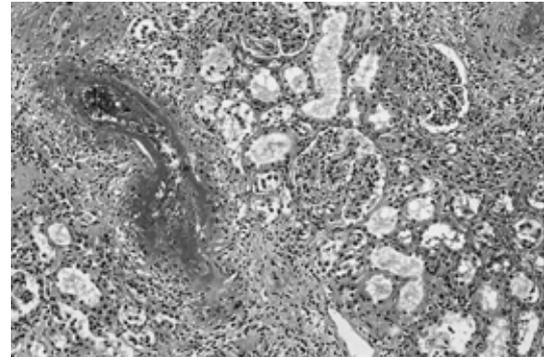


Fig. 5 Photomicrograph of renal autopsy specimen showing fibrinoid necrosis of a small artery. No signs of glomerulonephritis were observed. (HE stain,  $\times 40$ )

関わらず抗核抗体，抗 DNA 抗体は陰性，補体価も正常であることから SLE は否定され，また抗 GBM 抗体も陰性のため Goodpasture 症候群も否定的であった．MPO-ANCA 陽性と判明した時点ではすでに全身状態の悪化のためそれ以上の検索は不可能であった．そして，剖検所見にて多臓器に細小動脈のフィブリノイド壊死を認めたことから MPA と最終的に診断した．

MPO-ANCA は，MPA，pauci immune 型半月体形成性腎炎，アレルギー性肉芽腫性血管炎などの壊死性血管炎に高率に出現し<sup>7)</sup>，陽性例では肺出血などの肺病変を高頻度に認めるとされている．1948 年 Davson らが，急速進行性腎炎を呈し，小葉間動脈，輸入動脈にかけての細小動脈にフィブリノイド壊死を認める動脈炎を新たに MPA と提唱，古典的 PN と区別して以来<sup>2)</sup>，現在では，polyarteritis nodosa (PN) は，中小筋型動脈を侵す古典的 PN，MPA，皮膚限局型 PN の 3 病型があるとされている<sup>3)</sup>．MPA の特徴として，肺，腎が好発部位で肺出血を伴いやすく，MPO-ANCA が陽性を示すことがあげられる<sup>3)</sup>．本例でも MPO-ANCA が陽性で，不明熱に続いて肺出血，腎不全を呈し MPA の臨床的特徴に合致していた．

MPA を含めた壊死性血管炎は予後不良疾患とされていたが，近年コルチコステロイドの大量投与にサイクロフォスファミドを加えることにより 5 年生存率は 65% と向上した<sup>6)</sup>．しかし，古典的 PN が呼吸器症状に乏しいのに対して，MPA では咯血が 32%，肺出血が 29% に認められ，肺出血を認めた症例の 33% が肺出血を呈してから 2 週間未満で死亡しており，肺出血を合併した症例の予後は著しく不良とされている<sup>8)</sup>．本例も，肺出血を認めたあとの大量ステロイド投与には不応で，治療開始後 16 日目に亡くなっている．

また，その他に，本例での所見としては，レントゲン

上のびまん性陰影に一致して、高度の肺出血及び、肺胞の硝子膜形成を伴う高度の滲出、肺胞上皮細胞の腫大剥離などのDADの像を呈した。MPAに伴う肺病変は、血管炎を中心に報告されてきたが、MatsumotoらのPN剖検例10例の検討によると<sup>6)</sup>(そのほとんどがMPAに相当すると考えられている<sup>9)</sup>)、DADの所見はこのうち5例(50%)と、高頻度に認めたとしている。この5例のうち2例が病理組織上急性炎症像の強いacute typeであり、3例が癥痕化が目立つorganizing typeであったとしている。acute typeの2例は胸部レントゲン上に粒状網状陰影が出現してから12日と18日という短い経過で急性呼吸不全で死亡しており、1例は大量のステロイドが投与されていた。本例は硝子膜形成と高度の肺胞領域の滲出がみられ、彼らの言うacute typeのDAD像を呈し、しかもステロイドに対する反応が不良であったと考えられた。

DADは、種々の重篤な肺病変の終末病理像としても見られ、人工呼吸による高濃度酸素傷害も影響することが考えられる。本例は、血痰、胸部異常陰影、低酸素血症が同時に出現し、2日後には人工呼吸管理を余儀なくされたため、肺出血、DAD、高濃度酸素の影響が、どのような順で生じたのかを時間的な経過から判定することは困難であった。しかし、人工呼吸開始前の経気管支的肺生検でDAD様の所見が見られた例<sup>10)</sup>や、肺線維症がMPAに先行した例<sup>5)</sup>も報告されており、MPAに見られる毛細血管障害が、DADの基礎となる肺間質の毛細血管障害やひいては線維化に強く関連していることは否定できないであろう。さらには、MPO-ANCAが陽性を示した疾患の剖検例の検討でもDAD合併例が報告されている<sup>11)</sup>ことから、MPO-ANCA陽性の毛細血管障害が急性間質性肺炎やDADの発症に関与している可能性もあり<sup>9)</sup>、今後症例を集積して検討されるべき課題であろうと考えられる。

臨床的には、MPO-ANCA陽性肺疾患は、肺病変の出現以降は経過が急激な場合が少ないので、MPO-ANCA陽性の原因不明の肺病変特に肺出血を認める時

は、予後不良要因であるDADの合併の可能性を念頭に置く必要があると考えられる。

## 文 献

- 1) Kussmaul A, Maier K: Uber eine bisher nicht beschriebene eigenthumliche Arteriener krankung, die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1866; 1: 484 518.
- 2) Davson J, Ball J, Platt R: The kidney in periarteritis nodosa. Q J Med 1948; 67: 175 202.
- 3) 尾崎承一: 膠原病難治性病態治療のガイドライン, 全身性壊死性血管炎症候群. 診断と治療 1997; 85: 269 76.
- 4) 三宅修司, 澤田めぐみ, 吉澤靖之: 結節性多発動脈炎. 日胸 1997; 56: 806 11.
- 5) Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al: Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. Mayo Clin Proc 1990; 65: 847 56.
- 6) Matsumoto T, Homma S, Okada M, et al: The lung in polyarteritis nodosa: a pathologic study of 10 cases. Hum Pathol 1993; 24: 717 24.
- 7) Kallenberg C, Mulder A, Tervaert J: Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of auto-antibodies in inflammatory disorders. Eur J Clin Invest 1992; 22: 783 92.
- 8) Savage C, Winearls C, Evans D, et al: Microscopic polyarteritis: presentation: pathology and prognosis. QJMed 1985; 56: 467 83.
- 9) 斉藤 健, 野首光弘, 藤井丈士, 他: 病理から見たP-ANCA陽性肺疾患. 日胸 1997; 56: 785 92.
- 10) 井田雅章, 岩田政敏, 堀口倫博, 他: 重篤な間質性肺炎を合併した結節性多発動脈炎の1例. 日胸疾会誌 1996; 34: 1283 7.
- 11) 有村義宏, 箕島 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.

Abstract

An autopsy case of MPO-ANCA-positive microscopic polyangiitis with manifestations of pulmonary hemorrhage and diffuse alveolar damage

Toshio Nakajima<sup>1)</sup>, Hirotaka Yasuba<sup>1)</sup>, Kenzo Yamashita<sup>1)</sup>, Hideo Kita<sup>1)</sup>,  
Shinichi Sumitomo<sup>1)</sup>, Katsuji Nakata<sup>2)</sup> and Mikio Kato<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine and <sup>2)</sup>Department of Pathology, Takatsuki Red  
Cross Hospital, 1-1-1 Abuno, Takatsuki, Osaka 569-1096, Japan

A 68-year-old woman was admitted to our hospital because of fever of unknown origin and pain in the lower extremities. Six weeks after onset, diffuse infiltrative shadows were observed on chest X-ray films, and marked hypoxemia and progressive renal dysfunction suddenly developed. Corticosteroid therapy (2 courses of pulse therapy, each consisting of methylprednisolone at 500 mg/day for 3 days) was not effective, and the patient died 9 weeks after onset because of respiratory failure. Serologic tests were positive for MPO-ANCA. Histopathologic findings at autopsy disclosed arteriolar fibrinoid necrosis in tissues of the liver, spleen, lungs, and kidneys, thus yielding a diagnosis of microscopic polyangiitis. Lung specimens also demonstrated massive alveolar hemorrhaging in the mid-lung fields and diffuse alveolar damage (DAD) in all lobes. Pulmonary hemorrhage coexistent with DAD worsens the prognosis for microscopic polyangiitis in patients positive for MPO-ANCA.