

症 例

気管支粘膜病変と全身の血管炎が顕著であった PR 3-ANCA

陰性ウェゲナー肉芽腫症疑いの 1 例

小山里香子¹⁾ 本間 栄¹⁾ 坂本 晋¹⁾ 川畑 雅照¹⁾
岸 一馬¹⁾ 元井 紀子²⁾ 中田紘一郎¹⁾

要旨: 症例は 72 歳女性, 主訴は乾性咳嗽と発熱. 他院の胸部 CT で右肺 S¹⁰ の椎体に接する結節性病変を指摘され, 抗生剤が無効であったことから器質化肺炎と診断された. プレドニゾロン 20 mg/日の投与後, 咳嗽, 発熱, 炎症反応の改善が認められたが完治しないため当院に精査加療目的で入院となった. 胸部 CT 上, 区域気管支壁の肥厚以外明らかな肺野病変はなく, 血清 PR 3-ANCA 陰性, MPO-ANCA 陽性であった. 両側上強膜炎, 両側眼底血管炎, 気管支粘膜病変が顕著で, 気管支粘膜生検・腎生検で血管炎を認め全身型ウェゲナー肉芽腫症 (WG) 疑いと診断した. プレドニゾロン 60 mg/日, シクロホスファミド 50 mg/日, ST 合剤 4 g/日を併用投与後, 炎症反応, 臨床症状は速やかに改善した. WG において, 気管支粘膜病変は 16~55% に認められるが, MPO-ANCA 単独陽性は 14.3% にしか存在しない. 本症例は PR 3-ANCA 陰性で生検組織でも定型的肉芽腫はなく, 全身の血管炎が顕著であった稀少な WG 症例と考えられた.

キーワード: ウェゲナー肉芽腫症, PR 3-ANCA 陰性, MPO-ANCA 陽性

Wegener's granulomatosis, PR 3-ANCA negative, MPO-ANCA positive

緒 言

ウェゲナー肉芽腫症 (WG) は病理組織学的に①上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫②壊死性半月体形成性腎炎③全身の壊死性肉芽腫性血管炎を呈し, 高率に PR 3-ANCA (C-ANCA) 値上昇を認める難治性血管炎である. 今回 PR 3-ANCA 陰性で, MPO-ANCA 単独陽性, 胸部 CT 上区域気管支壁の肥厚を認める以外に肺野病変は明らかではなく, 気管支粘膜および腎生検で, 血管炎を確認し全身型 WG (血管炎型) 疑いと診断し得た症例を経験したので報告する.

症 例

症例: 72 歳, 女性.

主訴: 乾性咳嗽, 発熱.

既往歴: 32 歳: 帝王切開, 33 歳: 子宮筋腫摘出術, 67 歳: 大腸ポリペクトミー, 70 歳: メニエール病.

生活歴: 喫煙歴・飲酒歴なし.

家族歴: 特記すべき事項なし.

現病歴: 2001 年 11 月中旬より咳嗽, 38 度の発熱が出現し, 12 月 5 日精査加療目的で他院に入院. 胸部単

〒105 8470 東京都港区虎ノ門 2 2 2

¹⁾ 虎の門病院呼吸器内科

²⁾ 同 病理部

(受付日平成 14 年 12 月 3 日)

純 X 線所見は正常で, 気管支炎と診断され気管支拡張剤, 抗生剤で治療されるも効果がなかった. 胸部 CT で右肺 S¹⁰ の椎体に接する結節性病変を認め, 抗生剤が無効であったことから器質化肺炎と診断され, 12 月 21 日よりプレドニゾロン (PSL) 20 mg/日の投与が開始された. 咳嗽, 発熱, CRP ともにやや改善し, 翌年 1 月 20 日に退院したが, 疾患の原因が不明であり, 完治しないことから精査加療目的で当院に紹介入院となった.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	7,400/μl	TP	6.9 g/dl
N. seg	70.8%	Alb	2.9 g/dl
Eos	2.8%	T. Bil	0.5 mg/dl
Bas	0.1%	BUN	15 mg/dl
Mono	5.3%	Cr	0.5 mg/dl
Lym	21.0%	ACE	6.9 IU/l
RBC	3.82 × 10 ⁶ /μl	Urinalysis	
Plt	351 × 10 ³ /μl	Glucose	(-)
Hb	11.8 g/dl	Protein	(±)
ESR	106 mm/hr	Occult blood	(-)
Arterial blood gases (RA)		Ccr	107.0 ml/min
PH	7.41	Serology	
PaCO ₂	41 torr	CRP	10.6 mg/dl
PaO ₂	69 torr	IgE	32 mg/dl
HCO ₃ ⁻	25 mmol/l	PR3-ANCA	< 10 EU
BE	1.0 mmol/l	MPO-ANCA	12 EU

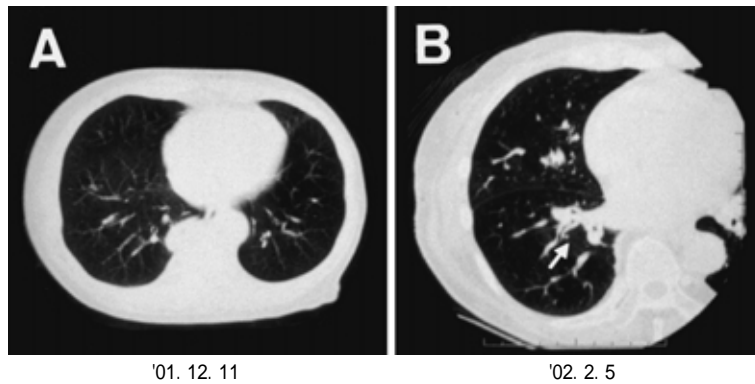


Fig. 1 (A) Chest CT (December 11, 2001) showing a peripheral nodular lesion in the right lower lobe (S¹⁰)
(B) Chest CT on admission revealing narrowing of the segmental bronchus.

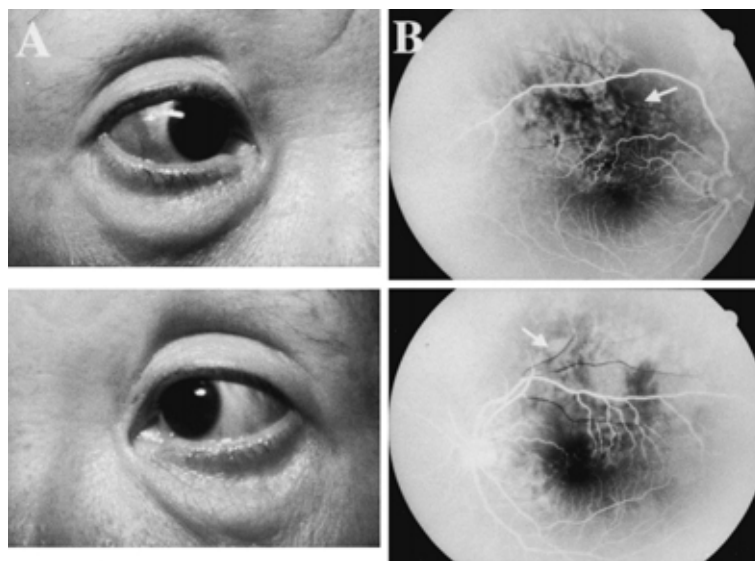


Fig. 2 (A) Bilateral episcleritis demonstrated macroscopically.
(B) Eyegrounds revealed occlusion of both retinal branch arteries.

入院時現症：身長：143.5 cm，体重：38.0 kg，体温：36.7℃，血圧：110/70 mmHg，脈拍：90/分，整，リンパ節：触知せず，結膜：貧血，黄疸なし，眼球：両側眼球外側に発赤の強い毛細血管拡張あり，視力：右：0.7，左：0.6，眼底所見：両側網膜分枝動脈閉塞症，肺：ラ音(-)，耳：両側感音性難聴(左>右)，右中耳炎，聴力：右：41.3 dB，左：53.8 dB，関節症状：(-)，神経症状：(-)，副鼻腔炎：(-)。

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血の白血球数は 7,400/ μ l，好酸球は 2.8% であり，炎症反応は赤沈 106 mm/hr，CRP 10.6 mg/dl と上昇していた。免疫では IgE：32 mg/dl，PR 3-ANCA：< 10 EU，MPO-ANCA：12 EU であった。血液ガス分析は PaO₂：69 Torr と軽度低下を認めた。尿所見は，糖(-)，蛋白(±)，潜血(-)。腎機能は Ccr：107.0 ml/min。

画像所見：2001年12月11日の胸部CT (Fig. 1A) では，右肺 S¹⁰ の椎体に接する結節性病変を認めた。当院入院時 (2002年2月5日) の胸部CT (Fig. 1B) では，右下葉の区域気管支壁の肥厚，内腔狭窄を認めた。また右肺 S¹⁰ の椎体に接する結節性病変は縮小していた。両側の眼球結膜外側 (Fig. 2A) には上強膜炎による発赤の強い細血管の拡張を認めた。眼底所見 (Fig. 2B) では両側で網膜分枝動脈が造影されず，広範に閉塞している所見を認めた。

入院後経過 (Fig. 3)：前医で12月21日より PSL 20 mg/日 が開始され白血球数，CRP は一時低下したが陰性化はしなかった。当院には翌年2月1日に入院。入院時は PSL 10 mg/日 に減量されていたが，診断未確定のまま安易に少量 PSL を継続投与することは好ましくないと判断し，入院翌日より PSL の内服を中止して不明

熱の原因検索のため2月5日に胸部CT, 6日に気管支鏡検査, 13日に腎生検を施行した. 気管支鏡所見 (Fig. 4A) では, carina の粘膜は前壁で強い粘膜の発赤, 腫脹を認め, 右 B⁶-底幹分岐部では粘膜の腫脹, びらん, 小隆起性病変を認め, 入口部の著明な狭窄を伴っていた. この様な変化による狭窄は両側の区域気管支に広範に認められた. 右 B⁶-底幹分岐部の生検組織像 (Fig. 5) では, 一部潰瘍形成を伴う気管支炎を認め, 気管支壁には気管支腺周囲の動脈に弾性板の断裂を伴う血管炎を認めた. 腎生検組織像 (Fig. 6) は, microaneurysm の形成を伴う focal segmental glomerulonephritis を認め, WG によ

る血管炎に続発した病変として矛盾しなかった. この頃より急激に視力低下を自覚し, 15日の視力検査で右 0.7 から 0.07, 左 0.6 から 0.3 に低下しており, 眼底検査で両側網膜分枝動脈閉塞症を認めた. 網膜分枝動脈閉塞症は通常, 片側に生ずることが多く, 両側に生じる場合には血管炎などの全身性疾患が原因と考えられ, 気管支粘膜病変の所見と総合して WG 疑いと診断した. 失明の危険性があることから, 同日より緊急で治療を開始した. 治療法は全身型 WG の寛解導入療法として PSL 60 mg/日, シクロホスファミド (CYC) 50 mg/日, ST 合剤 4 g/日の併用投与を開始した. その後速やかに発熱, CRP, 赤沈ともに低下し, 視力も右 0.07 から 0.4, 左 0.3 から 0.5 にまで回復した. 寛解導入療法の PSL 60 mg/日, CYC 50 mg/日を 8 週間連日投与後, 本症例は血管炎が主体であったため CYC を中止し PSL 50 mg/日に減量して退院とした. 治療後の気管支鏡所見では気管支粘膜病変の著明な改善が認められた (Fig. 4B). 以後外来で 2~4 週間毎に PSL 10 mg/日ずつ漸減している.

考 察

WG において, PR 3-ANCA は 85.7% に陽性 (10 EU) で, MPO-ANCA 単独陽性は 14.3% , PR 3-ANCA , MPO-ANCA 共に陽性は 3.6% にしか存在しないと報告されている¹⁾. 本症例は眼・耳・気道・腎病変の全てがそろっているにもかかわらず, PR 3-ANCA は陰性 (10 EU >) で MPO-ANCA 単独陽性であった. 尚, 初発時, 前医で PSL 投与前の PR 3-ANCA , MPO-ANCA は両者共に陰性であった. PR 3-ANCA は WG における特異性が高く, 特に腎病変を有するものではほぼ全例陽性になると

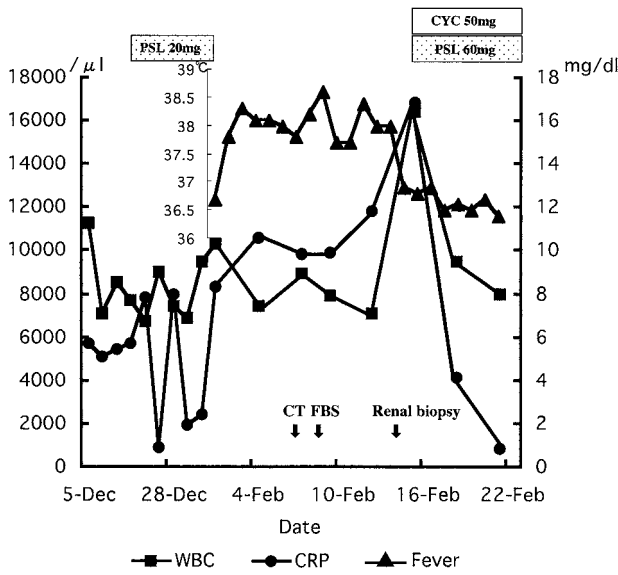


Fig. 3 Clinical course.

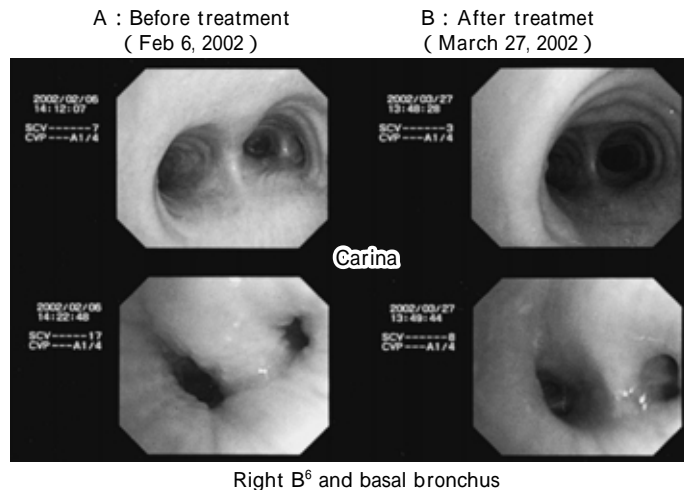


Fig. 4 (A) Bronchoscopy on admission showing marked reddish and edematous mucosa of the carina tracheae, and a stenotic segmental bronchus associated with mucosal erosions and granulomatous lesions. (B) Bronchoscopy after 8 weeks of therapy revealing marked improvement of the bronchial mucosal lesion.

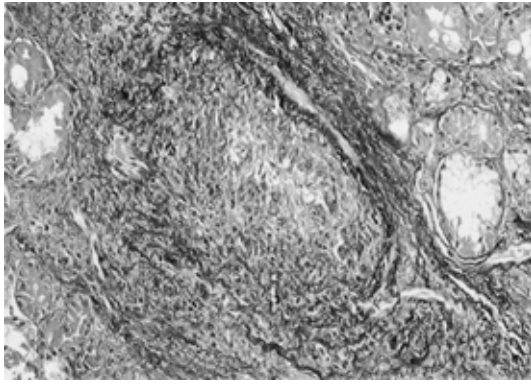


Fig. 5 Histopathology of bronchial biopsy specimen from the spur of the right B⁶ and a basal bronchus showed angitis in the bronchial arteries associated with destruction of elastic fiber laminae. (EVG stain, $\times 20$)

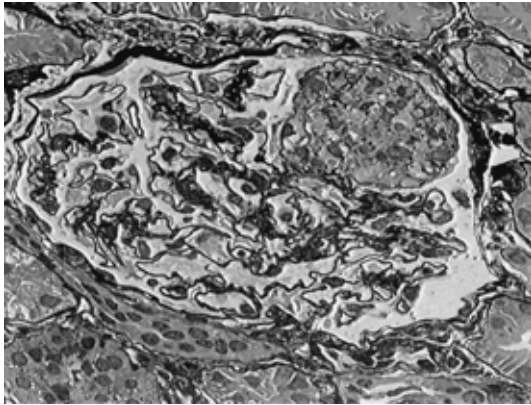


Fig. 6 Histopathology of renal biopsy specimen showing focal segmental glomerulonephritis with a microaneurysm. (PAM stain, $\times 40$)

考えられている¹⁾。またその力価はWGの活動性と平行すると報告されており、血管炎、腎炎の症候が強い例ほどANCA値が高いことが知られている。しかし戸島ら²⁾、土生ら³⁾は活動性WGであっても本症例の様なPR3-ANCA陰性例は少数であるが常にあり、WGの中にANCAの関与が少ないサブグループが存在すると報告している。

MPO-ANCA関連血管炎症候群の鑑別診断⁴⁾としては、Churg-Strauss Syndrome (CSS), 顕微鏡的多発血管炎(MPA)が挙げられるが、CSSとしては臨床所見で気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎、好酸球増加、多発性単神経炎などどれも認められず、MPAとしては間質性肺炎、肺胞出血、急性進行性糸球体腎炎などが伴わないことから両者を否定した。

また、WGにおいて肺野病変は45%に、気管支粘膜

病変は16~55%に認められると報告されている⁵⁾⁻⁸⁾。本症例ではPR-3 ANCAは陰性で肺野病変は殆ど明らかではなかったが気管支粘膜病変が顕著であった。気管支粘膜生検・腎生検でWGに特異的な壊死性肉芽腫はなかったが血管炎の所見と主要症状から、1998年の厚生省難治性血管炎分科会の診断基準⁴⁾ではWG疑いに相当した。なお腎病変に関する陽性所見は尿蛋白(±)のみでCcrも正常であったが、気管支粘膜生検所見のみでは確定診断が得られず全身の血管炎の存在が強く疑われたため診断の確定と治療方針決定のため腎生検を施行した。その結果血管炎所見の明らかな腎病変を認めたことにより限局型ではなく全身型WG疑いと最終的に診断できた。以上よりWGにおいて尿所見がわずかな症例でも病型、治療方針を決定する際に可能な例では積極的な腎生検により情報を得ることが重要であると考えられた。

また、眼底所見および気管支粘膜・腎生検所見より血管炎主体と考えたが、前医の胸部CTで認められた右肺S¹⁰の椎体に接する結節性病変はPSL投与後縮小しており、WGによる肉芽腫性病変であった可能性がある。しかし組織学的アプローチをしていないため確定はできなかった。

治療は全身型WGで活動期の症例であったため、前記分科会の治療指針⁴⁾に準じ、寛解導入療法はPSL 60 mg/日、CYC 50 mg/日、ST合剤 4 g/日を8週間連日投与した。その後の維持療法は、肉芽腫形成が主体の場合には、PSLを8~12週で漸減、中止し、CYCを25~50 mg/日に減量して投与するが、本症例は血管炎症状が主体であったためCYCを直ちに中止しPSL 50 mg/日に漸減して退院した。以後外来で2~4週間毎にPSL 10 mg/日ずつ漸減している。

WGは原因不明の予後不良な疾患であったが、近年早期発見・早期治療を開始する例が増えるに従い患者の予後は著しく改善してきている⁹⁾。最近の報告では過去3年間の転帰は軽快が44%と最も多く、ついで不変・死亡がそれぞれ21%、治癒が3%とされている⁴⁾。死因は敗血症や肺感染症が多い。また全身症状の寛解後に鞍鼻や視力障害などを後遺症として残す例があり^{2,4,10)}、本症例も視力が入院時に右:0.7(2/1)、左:0.6(2/1)であったのが、以後右:0.7(2/1) 0.07(2/15) 0.4(2/18)、左:0.6(2/1) 0.3(2/15) 0.5(2/18)と2月15日の時点で急激に悪化したため早期に治療を開始し改善はしたものの入院時までの視力には戻らず視力障害が残っている。今回不明熱の原因検索のために前医からのPSLを中止したことが急速に視力低下を進行させた可能性も否定はできないが、安易なPSLの持続投与は避けるべきであり、的確な診断と治療方針決定のため一時的なPSL投与中止はやむを得なかったと考えた。

近年気管支鏡の普及によりWGにおける気管・気管支病変が注目されている¹¹⁾。本症例の様に肺野病変がなく、気管・気管支粘膜所見が明らかな症例では積極的な気管支鏡検査による早期診断、早期治療の重要性が示唆された。またPR3-ANCAが陰性であったために力価を疾患活動性の指標としたり、治療効果の評価として使用することはできなかったが、気管支鏡検査は疾患活動性の把握・治療効果の判定にも極めて有用であった。

文 献

- 1) 梶山 浩, 寺井千尋: Wegener 肉芽腫症. 日本臨床 (suppl 1) 2002; 60: 104-111.
- 2) 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.
- 3) 土生康雅, 赤松啓一郎, 山縣優子, 他: 肺胞出血を呈した ANCA 陰性全身型 Wegener 肉芽腫症の 2 例. 日呼吸会誌 1998; 36: 157-162.
- 4) 橋本博史: 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生省難治性血管炎分科会, 2002: 24-34.
- 5) 仲谷善彰, 塩田智美, 堀 賢, 他: 気管支内腔病変が顕著であった全身型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 気管支学 1998; 20: 419-424.
- 6) 和顔房代, 倉科奈保子, 武井里美, 他: 著明な気管支病変を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 気管支学 1988; 10: 96-101.
- 7) 白井拓史, 笠松紀雄, 橋爪一光, 他: 臨床経過 14 年で著明な気管狭窄を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 気管支学 1998; 20: 414-418.
- 8) Daum TE, Specks U, Colby TV, et al: Tracheobronchial Involvement in Wegener's Granulomatosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 522-526.
- 9) 長澤俊彦: Wegener 肉芽腫症. 日本臨床. 領域別症候群 1994; 4: 552-556.
- 10) 斉藤 敦, 犬塚 貴, 馬場広子, 他: 早期に両眼失明をきたした Wegener 肉芽腫症. 神経内科 1986; 24: 405-407.
- 11) 飯干宏俊, 迎 寛, 松本 亮, 他: 気管・気管支病変を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日胸 2000; 59: 364-369.

Abstract

A suspected case of negative PR 3-ANCA Wegener's granulomatosis associated with marked endobronchial lesion and systemic angitis

Rikako Koyama¹⁾, Sakae Homma¹⁾, Susumu Sakamoto¹⁾, Masateru Kawabata¹⁾, Kazuma Kishi¹⁾, Noriko Motoi²⁾ and Koichiro Nakata¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, ²⁾Department of Pathology, Toranomon Hospital, 2-2-2 Toranomon Minato-ku, Tokyo 105-8470, Japan

A 72-year-old woman had been diagnosed as having organizing pneumonia at another hospital. She was treated with antibiotics, bronchodilators and prednisolone, but her cough, fever and inflammatory signs were not resolved completely. She was admitted to our hospital for further evaluation of the lung lesion. The chest CT scan revealed narrowing of the segmental bronchus and the serum samples showed elevated MPO-ANCA but negative PR 3-ANCA levels. Physical examination also revealed marked bilateral episcleritis and eyeground angitis. Fiberoptic bronchoscopy showed bilateral marked stenotic segmental bronchi associated with mucosal erosions and small nodular lesions. Bronchial and renal biopsy specimens demonstrated marked angitis in the bronchial arteries and glomeruli. A generalized form of Wegener's granulomatosis (WG) was diagnosed and was treated with 60 mg/day of prednisolone, 50 mg/day of cyclophosphamide and 4 g/day of sulfamethoxazole-trimethoprim, which resulted in a marked improvement of the clinical symptoms and endobronchial lesions. In WG, the incidence of endobronchial involvement is 16 to 55% and that of positive serum MPO-ANCA alone is only 14.3%. The present case of WG was considered a rare case with WG which because of the MPO-ANCA-positive but PR 3-ANCA-negative findings associated with marked endobronchial lesions and systemic angitis.