

症 例

急性心外膜炎で発症した顕微鏡的多発動脈炎の1例

阿曾沼悦子 小畑 秀登 藤井 幸蔵 山本 典子

要旨：急性心外膜炎で発症した顕微鏡的多発動脈炎は稀である。症例は75歳男性、繰り返す急性心外膜炎にて発症し、微熱、前胸部痛、呼吸困難の症状を生じ、同時に胸部X線写真にて両肺野に淡い浸潤影と顕微鏡的血尿を認めた。気管支鏡下肺生検にて肺胞出血の組織所見があり、血清ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)の上昇と進行する腎機能障害と半月体形成性糸球体腎炎の腎生検所見を認めた。以上の所見より顕微鏡的多発動脈炎と診断した。治療はステロイド剤の投与で改善を示したが、経過中にカリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症を発症した。ST合剤、ガンシクロビルを投与したが、腎障害、肝障害が出現し、MRSA肺炎と多臓器不全にて死亡した。

キーワード：顕微鏡的多発動脈炎、抗好中球細胞質抗体、急性心外膜炎、日和見感染症

Microscopic polyangitis, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA, Acute pericarditis, Opportunistic infection

緒 言

顕微鏡的多発動脈炎(以下, MPA)は①急速進行性腎炎, ②肺出血, あるいは間質性肺炎, ③腎臓, 肺以外の臓器症状の3つを主要症候とする血管炎症候群である¹⁾。ステロイドや免疫抑制剤の投与で寛解の導入および維持が可能となったが, 感染症, 出血, 多臓器不全による死亡が多く, 予後不良の疾患である。今回我々は, 心外膜炎にて発症したMPAの症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 75歳, 男性。

主訴: 発熱, 胸痛, 呼吸困難。

既往歴: 気管支喘息(60歳)。

家族歴: 祖母が気管支喘息。

生活歴: 喫煙20本/日×40年間。飲酒歴なし。

現病歴: 平成13年6月20日胸部違和感と呼吸困難が出現し, 6月22日当院循環器内科を受診した。心電図(Fig. 1)でaVBを除く全誘導でST上昇を認め, 心エコーで心嚢液の貯留は認めず, 左室壁運動の低下なく心筋梗塞は否定的であったため, 急性心外膜炎と診断されて同科に入院となった。冠動脈造影や左室造影を行い冠動脈に異常がないことが確認された。安静にて自然軽快し7月5日に退院した。7月20日より胸痛, 呼吸困難,

微熱が出現し, 7月21日心電図にて前回と同様, 全誘導でST上昇を認め, 心外膜炎の診断で再入院となった。微熱が持続し, 抗生剤の投与を行うも改善が認められず,

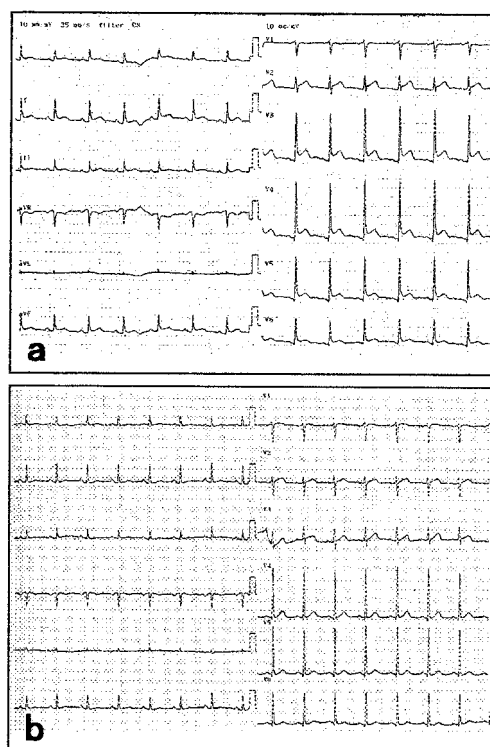


Fig. 1 Electrocardiogram a) ST-segment elevations in most leads on the first admission. b) ST elevations return to the baseline after MPA treatment.

〒751 8502 下関市貴船町3 4 1

済生会下関総合病院呼吸器科

(受付日平成15年8月11日)

血液検査にて白血球数とCRPが上昇した。7月26日の胸部X線写真にて両肺野にスリガラス影を認め、精査加療のため8月7日に当科転科となった。

当科転科時現症：身長157cm，体重57.0kg，体温37.7，血圧140/60mmHg，脈拍94/分，眼瞼結膜に貧血を認めた。心音・呼吸音に異常を認めなかった。心膜摩擦音は聴取されなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 検血では白血球数 10,100/ μ l と増多，Hb 9.2 g/dl と貧血を認めた。生化学検査では BUN 54.5 mg/dl，Cre 3.5 mg/dl と腎障害を認め、血清学的には CRP 13.64 mg/dl，RF 55.2 IU/ml，ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody，以下，MPO-ANCA)

514 EU，IgE 2,749 IU/ml，KL-6 628 IU/ml と上昇していた。検尿では尿蛋白陽性，尿潜血，尿沈渣の異常を認めた。抗糸球体基底膜抗体は陰性であった。

入院時胸部X線写真 (Fig. 2) : 両肺野に air-bronchogram を伴う肺門中心性のスリガラス影を認めた。

胸部CT (Fig. 3) : 両側上肺野優位に気管支壁の肥厚と肺野のスリガラス影を認めた。スリガラス影は気管支に沿って分布し，胸膜下の末梢肺野には認めなかった。

入院後経過 (Fig. 4) : 進行する腎不全と糸球体腎炎が認められ，腎生検を行ったところ，半月体形成性壊死性糸球体腎炎の所見であった (Fig. 5)。また，両肺に浸潤影が出現したこと，MPO-ANCA が陽性であったことから，ANCA 関連肺腎症候群を疑い，経気管支肺生検を

Table 1 Laboratory data on the second admission

Urine		Hematology		Biochemistry		Serology	
S.G	1.010	WBC	10,100/ μ l	TP	7.8 g/dl	CRP	13.64 mg/dl
pH	5.5	Neu	83%	Alb	3.4 g/dl	RF	55.2 IU/ml
Prot	(+)	Eos	0.8%	T-bil	0.49 mg/dl	ANA	(-)
Glu	(-)	Baso	0.4%	AST	35 IU/l	MPO-ANCA	514 EU
O.B.	(3+)	Lym	10%	ALT	39 IU/l	PR3-ANCA	< 10 EU
Bill	(-)	Mono	5.8%	LDH	213 IU/l	antiGBMAb	< 10 EU
Ket	(+)	RBC	$2.93 \times 10^6 / \mu$ l	ALP	271 IU/l	IgE	2,749 IU/ml
Urob	(\pm)	Hb	9.2 g/dl	γ GTP	49 IU/l	KL-6	628 IU/ml
WBC	(-)	Ht	27.7%	CHE	202 IU/l	EPO	16.2 mU/ml
RBC	50 ~ 100/l	Plt	$350 \times 10^3 / \mu$ l	T-cho	176 mg/dl		
Urinalysis				BUN	54.5 mg/dl		
Squamous cells				Cre	3.5 mg/dl		
Transitional epithelium,				UA	7.3 mg/dl		
Uriniferous tubule epithelium				Glu	115 mg/dl		
Hyaline cast, Granular cast				Fe	28 mg/dl		
Blood cast, Fatty cast							
Cytoplasmic inclusion bodies cell							



Fig. 2 Chest radiograph on second admission showing ground-glass opacities in both lungs.



Fig. 3 Chest CT performed on the second admission demonstrating ground-glass opacities and bronchial wall thickening in bilaterally in upper lobes.

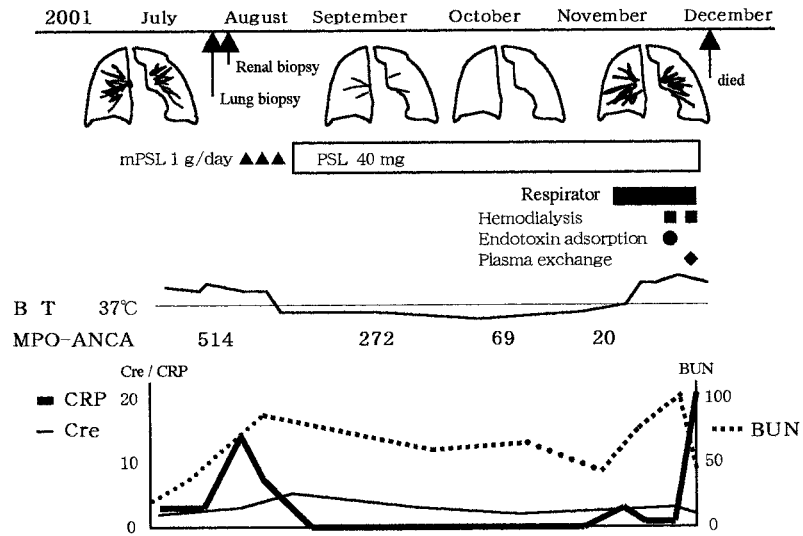


Fig. 4 Clinical course

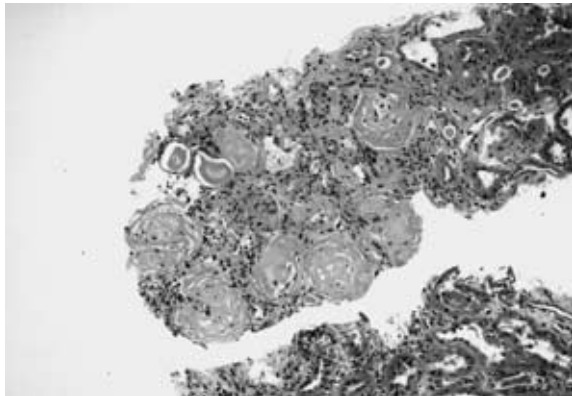


Fig. 5 Histopathologic examination of a renal biopsy specimen shows glomeruli which were obsolescent with a hyaline fibrous crescent, and an advanced stage of crescentic glomerulonephritis (hematoxylin-eosin stain, original $\times 100$)

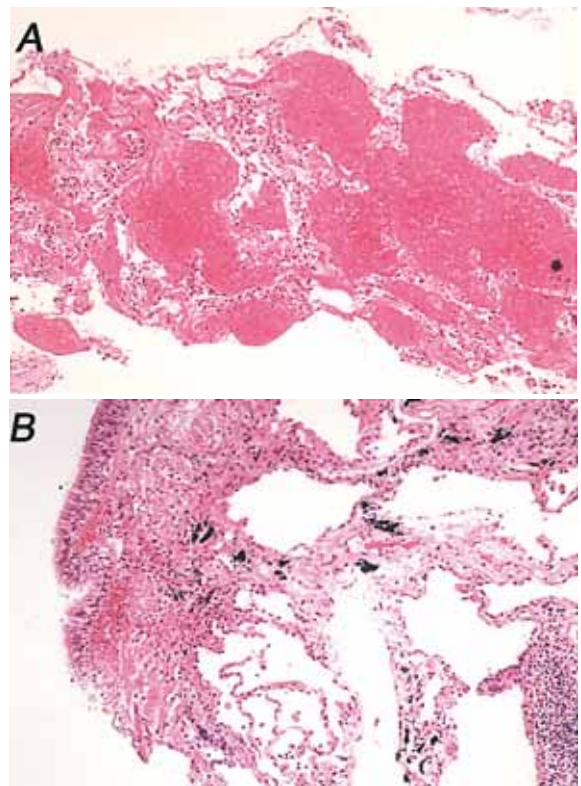


Fig. 6 Transbronchial lung biopsy (hematoxylin-eosin stain, original $\times 100$) reveals: (A) alveolar hemorrhage with lymphocyte infiltrating the alveolar septa. (B) hemorrhage under bronchial mucosa.

行った。肺泡出血と気管支粘膜下出血が認められた (Fig. 6)。以上より、厚生省難治性血管炎調査研究班の診断基準¹⁾のMPA 確実例と診断した。8月15日よりメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日のパルス療法を3日間投与し、以後経口プレドニゾロン 40 mg/日を投与した。当症例が高齢であったこと、体力低下が著明であったことより、強力な免疫抑制は危険と考え免疫抑制剤は併用しなかった。治療開始後速やかに解熱し、肺野浸潤影は消失し、腎障害も改善が認められた。炎症反応やMPO-ANCAも低下していった。10月初めより口腔内カンジダ症を認めたが、アムホテリシンBの内服を行い改善が認められた。その他日和見感染のモニタリングとして、発熱、咳・喀痰、腹部症状などの臨床症状や白血球数、

炎症反応、尿検査、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus, 以下CMV) 抗原測定や眼科検査などを行ったが異常を認めず、順調な経過をたどっていた。ところが、11月5日に発熱と両肺に肺門中心性の浸潤影が出現し、

急速に呼吸不全が進行したため人工呼吸管理を行った。このとき MPO-ANCA の上昇はなく MPA の再燃は否定的であった。気管支洗浄液のカリニ PCR が陽性であったため、カリニ肺炎と診断した。また血清 CMV 抗原陽性、カンジダ抗原陽性であったためサイトメガロウイルス感染症、カンジダ感染症も合併していると考えた。治療は ST 合剤、ガンシクロビル、フルコナゾール、免疫グロブリン製剤を投与した。さらに喀痰より MRSA が検出され、MRSA 肺炎の合併と診断しテイコプラニンを投与した。炎症反応は低下し、胸部 X 線写真上の浸潤影は次第に改善を認め、呼吸状態も改善傾向であったが、腎障害、肝障害、汎血球減少などの多臓器不全が増悪し、11月26日ガンシクロビルとフルコナゾールの投与を中止した。11月30日にショックとなり、血液透析、血漿交換を行ったが改善を認めず12月1日多臓器不全で死亡した。

考 察

MPA は血管炎症候群のなかで腎および肺の毛細血管および中、小、細動脈の壊死性血管炎をきたす疾患である。近年、抗好中球細胞質抗体、なかでも MPO-ANCA が高率に疾患活動性と相関することが明らかとなり、注目されている^{1)~5)}。

MPA では急速進行性腎炎と肺出血、間質性肺炎はほぼ必発であり、紫斑、皮下出血、多発単神経炎などの細動脈の障害によって生じる所見が認められている^{1)~4)}。本症例では急速進行性腎炎、肺出血と、初発症状として急性心外膜炎が認められた。MPA の心病変の頻度は10~15%であり、心外膜炎の報告は少ない⁶⁾。一般に血管炎症候群での心外膜炎は、急性心外膜炎の形をとり、無症状のことも多く、症候性であっても心機能に重篤な影響を与えることは少ない⁷⁾。本症例も発熱、胸痛、呼吸困難を認めたが、心嚢水貯留や収縮性心外膜炎は認めなかった。急性心外膜炎の原因として膠原病や血管炎が関与する頻度は3%であり、特発性の78%と比較して頻度は少ないとされている⁸⁾。急性心外膜炎の約15%が再燃性心外膜炎を起こす。自己免疫疾患や尿毒症による急性心外膜炎では再発する症例が多く、本症例のような繰り返す急性心外膜炎を認めた場合は、自己免疫疾患を疑う必要がある⁹⁾。心外膜炎は肺、腎、皮膚のように安全な生検方法が確立されておらず、本症例も心外膜炎の血管炎を病理学的に証明できていないが、MPA による心外膜炎を裏付ける事項として、心外膜炎を繰り返し起こしていること、心外膜炎発症時に MPO-ANCA 高値であり、活動性が MPA の肺病変・腎病変の病勢と一致していること、ステロイド剤投与で改善したことが挙げられる。

MPA の発症は一般に急激で、発症後1年以内の死亡率が高いため、早期診断により積極的治療が望ましいとされる^{1)~3)10)11)}。1996年に厚生省研究班により提唱された MPA の治療指針¹⁾¹¹⁾¹²⁾では、疾患活動性が高い時期にステロイド大量投与が原則で、免疫抑制剤の併用を適宜行う。免疫抑制剤は一般にシクロホスファミドまたはアザチオプリンを使用する。本症例では高齢であったため、免疫抑制剤は使用しなかった。血漿交換の有効例が報告されているが、その適応と有効性についてはまだ一定の見解が得られていない⁵⁾。

MPA の生命予後は、未治療例の5年生存率は10%、ステロイド単独投与の5年生存率は50~60%であったが、近年ステロイド大量投与および免疫抑制剤の併用療法により寛解の導入、維持が可能となり、生存率の改善が認められる¹⁾。しかしながら MPA の合併症として感染症が46%と最も多く、肺胞出血、腎不全と並んで MPA の主要死因の1つである³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。本症例も経過中に感染症による多臓器不全で死亡の転帰となった。ステロイド治療に関しては、ステロイドの1日あたりの投与量が多いほど日和見感染症が増加すると報告されており¹³⁾¹⁴⁾、本症例は高齢であることも考慮し、ガイドラインよりやや少ない0.8 mg/kg を投与した。10週間投与し、漸減前に日和見感染を発症した。MPA の再燃との鑑別を要したことや、減量後の再燃を考慮しステロイドの減量は行わなかった。一般にステロイドの投与量と投与時期は病勢によって決定されるが、日和見感染の合併を避け、適切に治療を行うことの難しさを痛感した。カリニ肺炎に対する ST 合剤の予防投与が、各施設で独自のプロトコールで行われているが、投与時期や投与量はまだ十分確立されておらず、一定の見解は得られていない。われわれは PSL で病勢を抑えることができず免疫抑制剤を併用するとき、つまり強力な免疫抑制をかける際に ST 合剤の予防内服を行うとしていた。ステロイドが長期大量投与となった場合や、感染を繰り返す症例はアムホテリシン B の内服を行うとされ¹³⁾、本症例も口腔内カンジダ症を認めたためアムホテリシン B の内服を行った。日和見感染の対策として臨床所見、血液検査(白血球数、炎症反応、病原微生物の抗原検査や PCR 法)や培養検査(喀痰、尿、糞便)、画像所見(胸部 X 線写真、CT)をモニタリングし、感染の兆候が認められた際は、早期に診断、治療を行うのが重要と考えられる¹³⁾¹⁵⁾。ゆえに本症例は MPA のステロイド剤、免疫抑制剤投与中の患者では、常に日和見感染症の合併に注意をはらわねばならない教訓的一例でもあった。

参考文献

- 1) 吉田雅治：顕微鏡的多発動脈炎 MPO-ANCA 関連

- 小型血管炎. 医学のあゆみ 1998;184:887-891.
- 2) Jennette JC, et al: Small vessel vasculitis. N Engl J Med 1997;337:1512-1523.
- 3) 吉田雅治: 顕微鏡的多発血管炎に対する免疫抑制療法. リウマチ科 2001;25:410-416.
- 4) 神谷康司, 中林公正: 顕微鏡的多発血管炎と MPO-ANCA 関連血管炎. 診断と治療 1999;87:800-804.
- 5) 橋本博史: 血管炎症候群 オーバービュー. 最新医学 2000;55:2603-2610.
- 6) 田中良哉: 結節性多発動脈炎と顕微鏡的多発血管炎. 総合臨床 2002;51:2140-2144.
- 7) 松本美富士: 膠原病・血管炎での心膜炎. 別冊 日本臨床 循環器症候群 1997;511-514.
- 8) Kabbani S, LeWinter M M: Pericardial Diseases. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2002;6:487-495.
- 9) Marinella A: Electrocardiographic Manifestations and Differential Diagnosis of Acute Pericarditis. Am Fam Physician 1998;57:699-704.
- 10) 橋本博史, 吉木 敬, 他: 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. 日本臨床免疫学会会誌 2001;24:336-346.
- 11) 橋本博史: ANCA と血管炎症候群. 内科 2001;87:1418-1423.
- 12) 吉田雅治: 抗好中球細胞質抗体関連血管炎の診断と治療. 最新医学 2000;55:2686-2694.
- 13) 大曾根康夫: 膠原病における日和見感染症の合併とその対策. 内科 2002;89:226-228.
- 14) 河合 伸: ステロイド治療と日和見感染症. 感染と抗菌薬 2000;3:37-41.
- 15) 時松一成, 那須 勝: 日和見感染症. 総合臨床増刊号 2002;51:1778-1781.

Abstract

A case of microscopic polyangitis presented with acute pericarditis

Etsuko Asonuma, Hideto Obata, Kozo Fujii and Noriko Yamamoto
Respiratory Division, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

We report a case of microscopic polyangitis presenting with acute pericarditis. A 75-year-old man, who had recurrent acute pericarditis, was referred by a cardiologist because of bilateral infiltrates in the chest radiograph, microhematuria and progressive renal failure. The test for MPO-ANCA was positive. Transbronchial and renal biopsies were compatible with microscopic polyangitis, showing alveolar hemorrhage and crescentic glomerulonephritis. After 3 days, intravenous methylprednisolone was given, followed by oral prednisolone 40 mg/day, and the patient's radiographic infiltrates cleared and renal dysfunction improved. However, he died from opportunistic infection 109 days after the onset of treatment.