

症 例

再燃時に PR3-ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の 1 例

谷口 浩和¹⁾ 本田利栄子¹⁾ 安達 康子¹⁾
阿保 齊²⁾ 能登 啓文³⁾ 泉 三郎¹⁾

要旨：症例は、49 歳の男性で、発熱、胸部 X 線写真にて複数の結節影が認められ、当科紹介された。血中 PR3-ANCA は 55 EU と陽性であり、左鼻腔の小ポリープの生検組織所見より、Wegener 肉芽腫症と診断した。治療として、プレドニソロン、シクロホスファミドを投与した結果、胸部 X 線写真上の結節影も自覚症状も速やかに改善し、1 年後には両薬剤を中止した。ところが、投薬中止 2 年後に胸部 X 線写真にて結節影が出現し、Wegener 肉芽腫症の再燃と診断した。この時、血中 PR3-ANCA は陰性であった。プレドニソロン、シクロホスファミドを投与した結果、胸部 X 線写真上の結節影は速やかに改善した。肺に病変があった Wegener 肉芽腫症症例治療後の経過観察には、胸部 X 線写真での経過観察が重要であると思われた。

キーワード：Wegener 肉芽腫症、抗好中球細胞質抗体、C-ANCA、PR3-ANCA、再燃

Wegener's granulomatosis, Cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA), Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA), Relapse

はじめに

Wegener 肉芽腫症は、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壊死性半月体形成腎炎、③全身の壊死性肉芽腫性血管炎を呈す自己免疫性疾患である¹⁾。本症特有のマーカーに、cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) や、その主要な抗原である好中球細胞質 α 顆粒中の proteinase 3 に対する抗体である proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) があり、診断に有用と考えられている²⁾。また、この C-ANCA と PR3-ANCA はよく相関することも知られている。

今回、我々は、診断時には PR3-ANCA 陽性であったが、再燃時には PR3-ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：49 歳、男性。

主訴：発熱、胸部異常影の精査。

既往歴：45 歳頃に慢性副鼻腔炎。

家族歴：特記すべきことなし。

職業歴：建築業（建築現場で肉体労働）。

生活歴：喫煙歴は、1 日 20～30 本療目的に当科入院とした。

1 回目入院時身体所見：身長 168 cm、体重 51 kg、血圧 156/106 mmHg、脈拍 126/分・整、体温 38.4℃、結膜には貧血・黄疸はなし、表在リンパ節は触知せず、心音は整で雑音を聴取せず。呼吸音はラ音を聴取せず。腹部は異常なし、浮腫なし、バチ状指なし、チアノーゼなし。

1 回目入院時の検査所見を Table 1 の左に示す。白血球は 10,800/mm³ と高値を認め、好中球は 73.0% であった。CRP は 7.1 mg/dl、赤沈は一時間値 104 mm と炎症所見を認めた。GOT、GPT、ALP、γ-GTP が高値を示し、肝障害が示唆された。尿蛋白は陽性（1+）であった。

1 回目入院時の胸部 X 線写真（Fig. 1）では、右肺尖に円形の結節影、右下肺野に複数の結節影が認められた。胸部 CT 写真（Fig. 2）では、右肺尖の腫瘤影には空洞が認められ、中葉にも複数の結節影が認められた。

1 回目入院経過：通常 57 kg あった体重が入院時 51 kg と、体重減少を認めた。入院当初、肺化膿症を疑い、アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム（ユナシン S[®]）を投与し始めたが、38 日の発熱が持続した。

ところが、3 月 8 日に上顎から頭部にかけて一時的に激痛が生じ、その後三叉神経痛様の右顔面の痺れを自覚した。耳鼻科受診した結果左鼻腔に複数の小ポリープ認められ、生検を行った。その生検組織の病理所見（Fig. 3）

〒930 8550 富山県富山市西長江 2 2 78

¹⁾富山県立中央病院内科

²⁾同 放射線科

³⁾同 呼吸器外科

（受付日平成 17 年 2 月 23 日）

Table 1 Laboratory data on first admission (left) and second admission (right)

| | | | |
|---------------|---|--------------|---|
| Urinalysis | | Urinalysis | |
| protein | (1 +) | protein | (-) |
| suger | (-) | suger | (-) |
| blood | (-) | casts | (-) |
| hyaline cast | 1/6-9 | blood | (-) |
| granular cast | 1/all field | | |
| Hematology | | Hematology | |
| WBC | 10,800/mm ³ | WBC | 7,100/mm ³ |
| Sta | 11.0% | Neu | 68.6% |
| Seg | 62.0% | Eos | 1.1% |
| Eos | 3.0% | Baso | 0.3% |
| Baso | 0.0% | Lymph | 24.2% |
| Lymph | 21.0% | Mono | 5.8% |
| Mono | 3.0% | Mye | 0.0% |
| Mye | 0.0% | | |
| RBC | 435 × 10 ⁴ /mm ³ | RBC | 437 × 10 ⁴ /mm ³ |
| Hb | 14.3 g/dl | Hb | 14.2 g/dl |
| Ht | 41.1% | Ht | 41.1% |
| Plt | 39.0 × 10 ⁴ /mm ³ | Plt | 34.2 × 10 ⁴ /mm ³ |
| ESR | 104 mm/h | ESR | 17 mm/h |
| Biochemistry | | Biochemistry | |
| TP | 6.5 g/dl | TP | 6.6 g/dl |
| Alb | 3.45 g/dl | Alb | 4.25 g/dl |
| LDH | 301 IU/l | LDH | 154 IU/l |
| AST | 120 IU/l | AST | 18 IU/l |
| ALT | 136 IU/l | ALT | 11 IU/l |
| ALP | 865 IU/l | ALP | 240 IU/l |
| γ-GTP | 126 IU/l | γ-GTP | 29 IU/l |
| T-Bil | 0.4 mg/dl | T-Bil | 0.6 mg/dl |
| BUN | 15 mg/dl | BUN | 12 mg/dl |
| Cre | 0.7 mg/dl | Cre | 0.7 mg/dl |
| Serology | | Serology | |
| CRP | 7.1 mg/dl | CRP | 0.1 mg/dl |
| PR3-ANCA | 55 EU | PR3-ANCA | < 10 EU |
| MPO-ANCA | < 10 EU | MPO-ANCA | < 10 EU |



Fig. 1 Chest radiograph on the first admission showed some nodules in the right upper and lower lung fields.

は、広範な壊死性病変と好中球・リンパ球の浸潤、多核巨細胞を伴う肉芽の形成が認められ、一部の血管にはフィブリン沈着を伴い弾性線維の破壊の目立つ血管炎様所見が認められた。

3月13日には、気管支鏡検査を行い中葉の結節の経気管支生検を試みたが、結節が硬く十分な検体が得られなかった。また、PR3-ANCAを測定した結果、55 EUと陽性を示した。以上の結果より、Wegener肉芽腫症と診断した。また、腹部CT写真では、腎に形態学的異常を認めなかった。

治療として、3月16日より、プレドニゾロン 60 mg/日、シクロホスファミド(エンドキサンP®) 100 mg/日を開始した結果、胸部X線写真上の結節影は、速やかに縮小して空洞化し、発熱等の自覚症状も速やかに改善した。投与の約5週間後、シクロホスファミドによると思われる白血球減少が生じたため一旦中止した後、シクロホスファミド 50 mg/日を再開した。治療開始8週

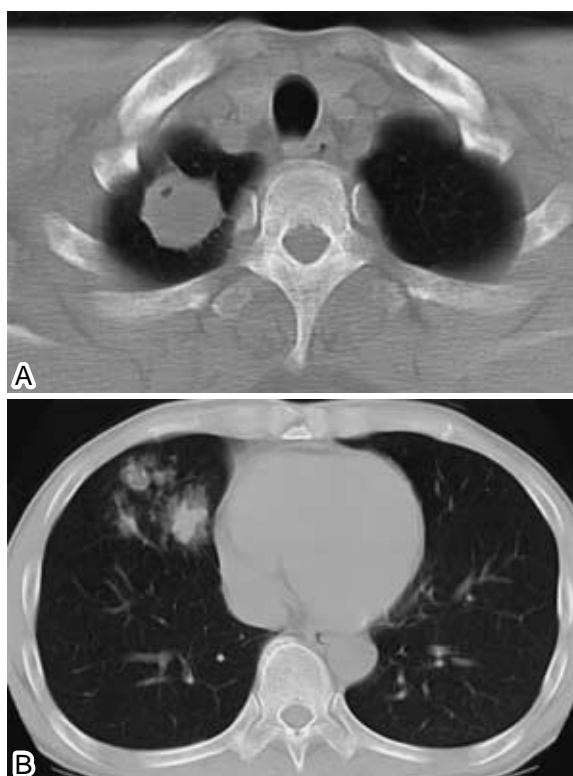


Fig. 2 Chest CT scan on the first admission showed some nodules in the right upper (A) and middle (B) lobes.

間後よりプレドニゾロンは徐々に減量していき6月11日に退院とした。

1回目退院後経過：外来にてプレドニゾロンとシクロホスファミドの投与を続け、徐々に減量。退院後数カ月でほぼ胸部X線異常影は消失した。2001年4月2日には両薬剤を中止した。その後も外来にて経過を追っていたが、2003年5月12日に胸部X線写真(Fig. 4)および胸部CT写真(Fig. 5)にて右下肺野に空洞を伴う結節影が出現し、翌5月13日当科2回目の入院とした。

2回目入院経過：入院時、発熱は認めなかったが、鼻腔内から痂皮がよく取れるという訴えがあった。検査所見をTable 1の右に示す。検尿異常なく、PR3-ANCAも陰性であった。5月14日に、気管支鏡にて右下葉結節の経気管支生検を行った結果、その生検組織の病理所見は、胞隔の水腫性肥厚と肺胞内の泡沫細胞の集簇があり軽度の器質化が認められ、軽度の小円形細胞と好酸球の浸潤が認められた。耳鼻科にて鼻腔内の観察を施行したが、痂皮形成が認められるのみであった。

画像所見が、Wegener肉芽腫症の再燃をもっとも考えさせるものであったため、病理学的な証明は得られなかったが、Wegener肉芽腫症の再燃と診断した。

治療として、5月16日より、プレドニゾロン40mg/

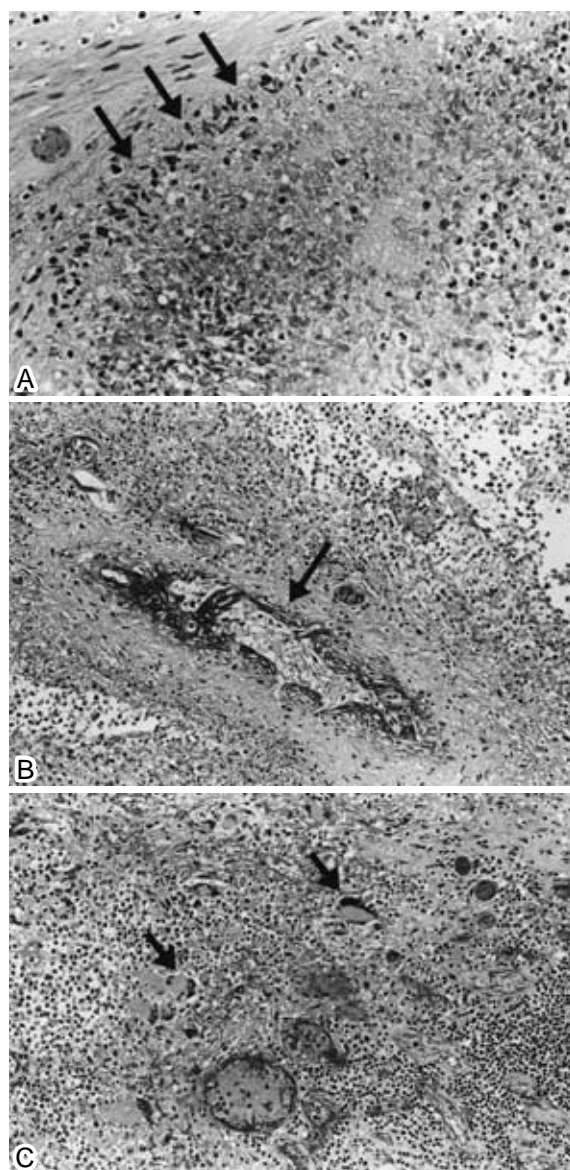


Fig. 3 Histopathologic findings from nasal biopsy revealed : (A) geographic basophilic necrosis with palisading histiocytes (H.E. stain, $\times 200$) (B) necrotic vasculitis (H.E. stain, $\times 100$) (C) multinuclear giant cells (H.E. stain, $\times 100$)

日、シクロホスファミド50mg/日を開始した結果、胸部X線写真上の結節影は速やかに縮小し、鼻腔内に痂皮が出来なくなった。プレドニゾロンは徐々に減量していき6月28日に退院とした。

2回目退院後経過：退院後、数カ月で胸部異常影はほぼ消失した。外来にてプレドニゾロンとシクロホスファミドの投与を続け、徐々に減量しながら注意深く経過観察し、治療継続中である。



Fig. 4 Chest radiograph on second admission showed some nodules in the right lower lung field.

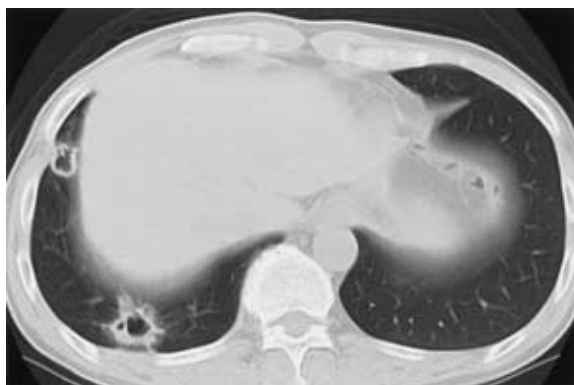


Fig. 5 Chest CT scan on second admission showed two nodules in the right lower lobes.

考 察

Wegener 肉芽腫症は、原因不明の疾患である。病態形成には、PR3-ANCA が深く関わっていると考えられ、PR3-ANCA と炎症性サイトカインの存在下に好中球が活性化されて、活性酸素や蛋白分解酵素が血管壁に固着した好中球より放出されて血管炎や肉芽腫性炎症を起こすと考えられていた¹⁾が、最近はその機序に対して疑問を呈する報告も認められる³⁾。

症状としては、発熱、体重減少などの全身症状とともに、①上気道症状（鼻出血、膿性鼻漏など）、②肺症状（血痰、肺浸潤など）、③腎症状（急速進行性腎炎、血尿など）、④血管炎症状、が認められる。通常は、①、②、③の順で疾患が進行することが多く、①②③全ての症状

が揃った場合を全身型、③を除き①あるいは②のいずれか 2 つ以上の症状を呈する場合を限局型 Wegener 肉芽腫症と呼ぶ⁴⁾。本症例は、入院時には尿蛋白陽性であったが、その後の再検査では何度も陰性であったことや腹部 CT にて異常がなかったことから、腎病変は無かったものと考えており、腎生検を行っていない。限局型 Wegener 肉芽腫症であったのではないかと考えている。

Wegener 肉芽腫症の C-ANCA の陽性率は、限局型で活動期には 67%、寛解期には 32%、全身性血管炎を認める症例では活動期には 96%、寛解期には 41% とする報告がある⁵⁾。また、31 名の Wegener 肉芽腫症例において 58% が α (PR3)-ANCA 陽性、23% で MPO-ANCA 陽性であったとの報告もある⁶⁾。

80% 以上の Wegener 肉芽腫症患者は、治療による寛解後の薬剤減量中や薬剤中止後 10 年以内に 1 回以上の再燃を経験するという報告がある⁷⁾。本症例で興味深いのは、初発時の血中 PR3-ANCA が陽性であったのに対し、再燃時の血中 PR3-ANCA は陰性であった点である。血中 C(PR3)-ANCA は、Wegener 肉芽腫症の疾患活動性と相関することが多く、再燃の指標や治療効果の指標として有用であるとも言われている¹²⁾。過去には多数の C(PR3)-ANCA 陰性限局型 Wegener 肉芽腫症⁸⁾⁹⁾ が報告されており、限局型は全身型に比べ疾患活動性が弱いため、 α (PR3)-ANCA 陽性率、力価ともに低いであろうと思われる⁵⁾。本症例は、再燃時の臨床症状が初発時よりも明らかに弱く、そのために再燃時には PR3-ANCA 陰性であったと考えている。PR3-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症患者における治療後の経過観察において、33 名の再燃患者において 27 名 (82%) に PR3-ANCA 上昇が認められたという報告もある¹⁰⁾。再燃時には PR3-ANCA 陰性にもかかわらず胸部 X 線写真で異常が出現し、胸部 X 線の方が再燃を知るより有用な指標であったと考えられる。Wegener 肉芽腫症の再燃の指標としては、早期に異常値を示さない可能性のある PR3-ANCA があまり有用でない症例が多い可能性があるため、注意が必要と思われた。

過去には、全身型 Wegener 肉芽腫症例で α (PR3)-ANCA が陰性の報告¹¹⁾や、寛解した Wegener 肉芽腫症例でも α (PR3)-ANCA が上昇する症例¹⁰⁾の報告もある。肉芽腫形成が ANCA の反応により生じるのではなく T 細胞を介する細胞性免疫の機序により生じるものであることより、臨床症状と α (PR3)-ANCA の値は必ずしも一致しない¹²⁾とする意見もあり、今後のさらなる機序の解明が期待される。

以上、診断時には PR3-ANCA 陽性であったが、再燃時には PR3-ANCA 陰性であった Wegener 肉芽腫症の

1 例を報告した。肺に病変があった Wegener 肉芽腫症 症例治療後の経過観察には、胸部 X 線写真等を含む総合的な経過観察が重要であると思われた。

謝辞：本症例に対し、富山県立中央病院内科、今西信悟先生、耳鼻科、中川士郎先生、臨床病理科、内山明央先生、三輪淳夫先生に多大な御協力をいただきました。誌上にて感謝いたします。

文 献

- 1) 吉田雅治：ウェゲナー肉芽腫症。橋本博史編。難治性血管炎の診療マニュアル。厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班，2002；30-34.
- 2) Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S: Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1990; 336: 709-711.
- 3) Savage COS, Pottinger BE, Kimberly WT, et al: Autoantibodies developing to myeloperoxidase and proteinase 3 in systemic vasculitis stimulate neutrophil cytotoxicity toward cultured endothelial cells. *Am J Pathol* 1992; 141: 335-342.
- 4) Carrington CB, Liebow AA: Limited forms of angitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497-527.
- 5) Nolle B, Specks U, Ludemann J, et al: Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
- 6) Fienberg R, Mark EJ, Goodman M, et al: Correlation of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with the extrarenal histopathology of Wegener's (pathergic) granulomatosis and related forms of vasculitis. *Hum Pathol* 1993; 24: 160-168.
- 7) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
- 8) 矢野修一，宍戸真司，河崎雄司，他：ANCA 陰性の限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例。日呼吸会誌 2000; 38: 126-130.
- 9) 石井知也，板東修二，藤田次郎，他：緩徐な肺病変の進行を呈した c-ANCA 陰性限局性 Wegener 肉芽腫症の 1 例。日呼吸会誌 2003; 41: 834-839.
- 10) Boomsma MM, Stegeman CA, Van Der Leij MJ, et al: Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2025-2033.
- 11) 土生康雅，赤松啓一郎，山縣優子，他：肺出血を呈した ANCA 陰性全身型 Wegener 肉芽腫症の 2 例。日呼吸会誌 1998; 36: 157-163.
- 12) 吉澤靖之：ANCA の診断的意義。Annual Review 呼吸器 1999; 180-185.

Abstract

A case of Wegener's granulomatosis without PR3-ANCA at relapse

Hirokazu Taniguchi¹⁾, Rieko Honda¹⁾, Yasuko Adachi¹⁾,
Hitoshi Abo²⁾, Hirofumi Noto³⁾ and Saburo Izumi¹⁾

Department of Internal Medicine¹⁾, Radiology²⁾, Thoracic Surgery³⁾, Toyama Prefectural Central Hospital

A 49-year-old man was admitted to our hospital with fever. His chest radiograph showed some nodules in the right upper and lower lung fields. The cytoplasmic-antineutrophil cytoplasmic antibody test was positive, and histopathologic biopsy of a small nasal polyps yielded a diagnosis of Wegener's granulomatosis. He was started on prednisolone and cyclophosphamide. The findings on his chest radiograph and his symptoms improved rapidly, and we stopped these drugs after one year. Two years after cessation of treatment, his chest radiograph showed two nodules with cavities. Relapse of Wegener's granulomatosis was diagnosed. The proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody test was negative. He was started on prednisolone and cyclophosphamide, and the findings on his chest radiograph improved rapidly. Chest radiographs are useful for follow-up observation of patients with Wegener's granulomatosis after treatment.