●症　例

高用量メトトレキサートが奏効した難治性ウェゲナー肉芽腫症の1例

清水　　崇[1)]　清水　夏恵[1)]　高田　俊範[1)]
下条　文武[1)]　長谷川隆志[2)]　鈴木　榮一[2)]

要旨：症例は35歳男性．右耳難聴，鼻出血を主訴に来院．胸部CTで両肺野に多発性の腫瘤状影を認め，血清PR3-ANCA　38EU，腎生検にて間質に肉芽腫をともなった巣状壊死性糸球体腎炎が認められ，全身型のWegener肉芽腫症と診断．プレドニゾロン40mg/日＋シクロホスファミド50mg/日＋ST合剤960mg/日を開始した．顕微鏡的血尿が持続するためシクロホスファミドを100mg/日に増量し，メチルプレドニゾロン1g/日×3日のパルス療法を計3回施行した．しかし胸部CT上陰影の改善が得られず，シクロホスファミドをメトトレキサート8mg/週に変更後もコントロールは不充分であった．メトトレキサートを18mg/週まで徐々に増量し，胸部陰影の改善を得た．本邦での高用量メトトレキサートが奏功した難治性ウェゲナー肉芽腫症の症例は数少なく，ここに報告する．

キーワード：ウェゲナー肉芽腫症，メトトレキサート，シクロホスファミド，肺疾患
Wegener's granulomatosis (WG), Methotrexate (MTX), Cyclophosphamide (CY), Lung disease

緒　言

Wegener肉芽腫症（Wegener's granulomatosis：WG）は壊死性肉芽腫性病変と血管炎を特徴とする血管炎症候群であり，未治療の場合は90％以上の患者が急速に進行する呼吸不全，腎不全のため診断後2年以内に死亡する[1)]．厚生労働省難治性血管炎調査研究班（1996）によって作成されたWGの治療方針[2)]によれば，全身型のWGに対する寛解導入療法の標準的治療法は，8～12週間のシクロホスファミド（cyclophosphamide：CY）50～100mg/日とプレドニゾロン（PSL）40～60mg/日の経口投与であり，メトトレキサート（methotrexate：MTX）の位置付けは副作用のためCYが用いられない場合に2.5～7.5mg/週の使用とされている．今回我々はCYにて効果不十分であった難治性WG症例に対し，MTX18mg/週という高用量を用い，良好な臨床経過を得ることができたので報告する．

症　例

症例：35歳，男性．

主訴：右耳難聴，筋肉痛，発熱．

家族歴：特記すべき事なし．

既往歴：30歳時にWPW症候群，発作性心房粗動でカテーテルアブレーション術

現病歴（Fig. 1）：2004年1月下旬より右耳難聴，鼻出血があり某総合病院耳鼻科受診．

両側中耳炎の診断で入院し，血清PR3-ANCAが38EUと上昇していたことよりWGが疑われ同院内科に転科した．胸部X線及びCTで両肺野に空洞を伴った多発性の腫瘤状影を認め，PSL40mg/日＋CY50mg/日＋ST合剤960mg/日を開始された．顕微鏡的血尿が持続するため腎生検を施行され，間質に肉芽腫をともなった巣状壊死性糸球体腎炎の所見が認められたためCYを100mg/日に増量．これにより発熱および血清CRP値は改善したが，PSLのtaperingに伴い胸部CT上腫瘤状影の増大を認め，メチルプレドニゾロン（mPSL）1g/日×3日のパルス療法を計3回施行．血清CRPは0.3mg/dlまで軽快したが胸部陰影の改善は得られず，7月12日に当院に紹介入院した．

現症：身長166.1cm，体重61.9kg，血圧104/66mmHg，心拍数82回/分整，体温36.8℃，眼瞼結膜に貧血・黄疸を認めない，甲状腺腫脹なし，心音清，肺ラ音なし，腹部平坦・軟，肝脾触知せず，下腿浮腫を認めない，神経学的所見に特記すべき事なし．

入院時検査所見（Table 1）：白血球は正常範囲内だがCRPは0.6mg/dlと軽度の炎症反応が認められた．TPは6.3g/dlでγ-glbは9.3％，IgG 667mg/dl，IgA 80mg/

〒951-8510　新潟市旭町通一番町754番地
[1)]新潟大学呼吸器内科学分野（第二内科）
[2)]新潟大学医歯学総合病院総合診療部
（受付日平成18年2月21日）

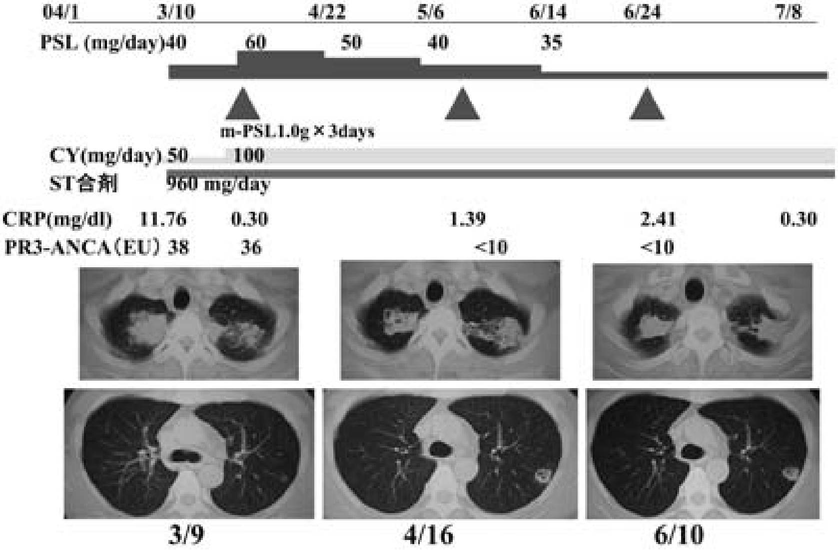

Fig. 1 Clinical course 1

mlと低下していた．PR3-ANCAは<10EUと正常範囲内で，呼吸機能検査や動脈血液ガスも異常所見を認めなかった．痰の培養では有意菌は検出されず，血清でのβ-Dグルカンは感度以下，クリプトコッカス抗原，カンジダ抗原，アスペルギルス抗原も陰性であった．尿蛋白は0.07g/日であった．

胸部単純X線写真（Fig. 2）：両側上肺野に結節影を認め，左上肺野に空洞を伴った結節影を認めた．

胸部CT写真（Fig. 3）：右S1に3cm程度の結節影を認め，左S1＋2には径3cm程度の結節影および空洞を伴った径2cm程度の結節影を認めた．それ以外に病変は認めなかった．

臨床経過（Fig. 4）：入院後よりPSLを60mg/日に増量した．CRPは陰性化したものの，胸部CT上は肺病変の改善を認めなかったため，9月4日よりmPSL1.0g/日を3日間投与し，PSLを80mg/日に増量した．壁の菲薄化が認められないなど治療反応性が不十分と考えられCY100mg/日をMTX8mg/週に変更した．しかし胸部CT上充分な改善が得られず，MTXを8mg/週から徐々に増量した．最終的に18mg/週とし，これにより両側肺尖部の結節影および左上葉の空洞病変の縮小を得ることができた．このため2005年5月に外来治療へ移行，現在PSLは25mg/日まで減量しているが，MTXは18mg/週のまま内服を続けており胸部病変の増悪は認められていない．

考　案

Wegener肉芽腫症は壊死性肉芽腫性病変と血管炎を特徴とする血管炎症候群であり，未治療の場合の平均生存期間は5カ月程度で，90%以上の患者が急速に進行する呼吸不全，腎不全のため診断後2年以内に死亡する[1]．今日，プレドニゾロン大量療法に加え，免疫抑制剤の併用療法にて生命予後は劇的に改善した[3]．厚生労働省難治性血管炎調査研究班（1996）によって作成されたWGの治療方針によれば[2]，全身型のWGに対する寛解導入療法の標準的治療法は8～12週間のCY50～100mg/日とPSL40～60mg/日の経口投与であり，MTXの位置付けは副作用のためCYが用いられない場合に2.5～7.5mg/週という比較的少量の使用とされている．PSL＋CY療法は，完全寛解率93%で生存例の平均寛解維持期間48.2カ月という良好な結果を得ているが[3]，今回の症例のように治療効果が不充分な症例も数%に認められる．そのような症例に対し，MTXにて治療を行い良好な結果が得られたとの報告が欧米各国では数多く存在する．Hoffmanらは，29例のWGに対し，MTX＋glucocorticoid（GC）の併用療法にて治療を行っており，29例のうち25例はGC単独やGC＋CYといった別の治療法後に再燃した症例である[4]．治療内容は，GCを1mg/kg/日で経口投与し，MTXを0.3mg/kg/週経口投与で併用しており，MTXは最終的に20～25mg/週まで増量し，これを維持量として治療効果を見ている．29例のうち22例（76%）が治療に反応しており，MTXの平均投与量は20mg/週，平均投与期間は14.5カ月という結果が報告されている．一方Snellerらも同様に42症例のWGに対しMTX（0.3mg/kg/週）およびGCの併用療法を行い，30例（71%）に寛解を得たと報告している[5]．以上よりMTX＋GC療法はGC＋CY療法と比較し，寛解率では劣るが，それでも70%以上の寛解率が得られており，CYの副作用，あるいはCYで充分な効果が得られない症例では，MTXへの変更を試みる価

Table 1 Laboratory data on admission

Hemogram		Serology	
WBC	8,810/μl	CRP	0.6 mg/dl
Band	13.5%	RF	7.5 IU/ml
Seg	80.5%	IgG	667 mg/dl
Lym	3.0%	IgA	80 mg/dl
Mo	1.0%	IgM	55 mg/dl
Eo	0.5%	ANA	< 5 EU
Ba	0.5%	PR3-ANCA	< 10 EU
RBC	421×10^4/μl	MPO-ANCA	< 10 EU
Hb	13.9 g/dl	IL-2R	192 U/ml
Ht	40.7%		
Plt	17.7×10^4/μl	Arterial Blood gasses (room air)	
Biochemistry		pH	7.45
TP	6.3 g/dl	PCO_2	36.6 Torr
Alb	67.5%	PO_2	109 Torr
α1	3.4%	HCO_3^-	25.2 mEq/L
α2	9.1%	BE	2.0 mEq/L
β	10.7%	SaO_2	98.5%
γ	9.3%		
GOT	20 IU/L	Pulmonary Function Tests	
GPT	36 IU/L	VC	3.96 L
ALP	173 IU/L	%VC	100.5%
LDH	231 IU/L	$FEV_{1.0}$	3.35 L
BUN	11.0 mg/dl	$FEV_{1.0}$%	85.24%
Cr	0.6 mg/dl		
Na	141 mEq/L	Sputum culture	
K	4.1 mEq/L	Bacteria: (−)	
Cl	105 mEq/L	Acid fast bacteria: (−)	
Ca	9.2 mg/dl		
IP	3.3 mg/dl	Urine	
CK	36 mg/dl	Protein	0.07 g/day

Fig. 2 Chest radiograph on admission showing masses in bilateral upper lung fields and a cavitary mass in the left upper lung field.

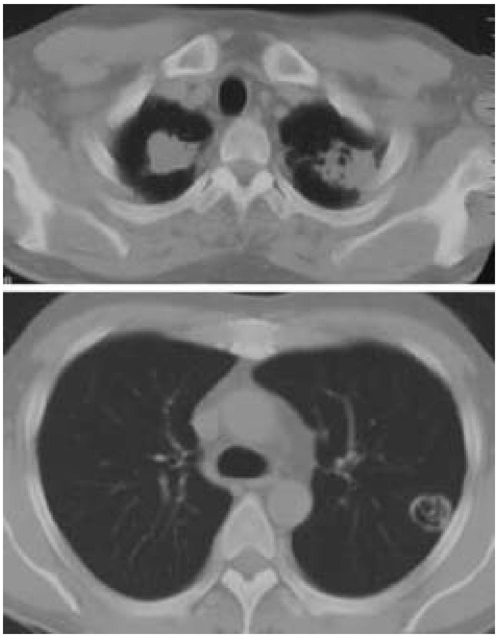

Fig. 3 Chest CT scan on admission showing bilateral masses in the upper lobes and a cavitary mass in the left upper lobe.

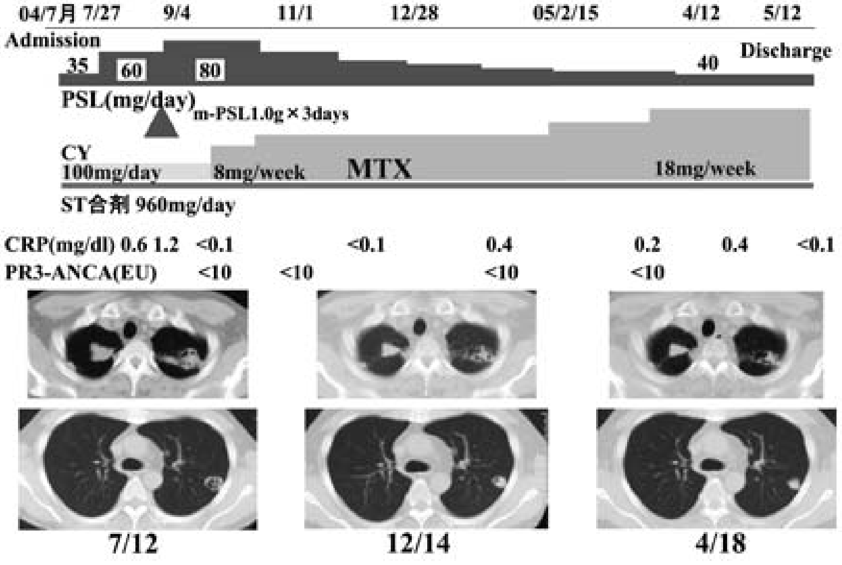

Fig. 4 Clinical course 2

値は充分にあると思われる．また，わが国でも MTX 治療例の報告がされている．竹内らは WG 症例に対し CY に代わり MTX15mg/週を用いて良好な臨床経過を得た症例を報告している[6]．黒田らは PSL，CY の併用療法で寛解導入後，再発し同じ寛解導入療法に抵抗したため，MTX の少量パルス療法を 4mg/週から使用し寛解を得た症例を報告している[7]．西池は頭頸部領域のステロイドに依存する難聴や肉芽腫性病変に MTX が有用であった症例を報告している[8]．本症例でも CY を MTX に変更することにより，良好な結果を得ることができた．その他の WG に対する MTX の使用法としては，寛解導入後に維持療法として使用されている．Langford らは GC（1mg/kg/日経口投与）＋CY（2mg/kg/日経口投与）にて寛解導入を得た 31 例に対し，寛解維持療法として CY を MTX 経口投与（0.3mg/kg/週）に変更したところ，その全例で寛解を維持できたと報告している[9]．以上のように MTX は，WG における寛解導入，あるいは寛解維持において有効であると考えられるが，これらの報告の多くにおいて WG に対する MTX の使用量は，本邦での標準的使用量である 2.5～7.5mg/週と比較し，0.3mg/kg/週という高用量で用いられている．しかし日本人では WG に対して MTX が 15mg/週を超える容量で使用された報告はいままでにない．これは欧米人との体格の差や MTX の副作用の出現を懸念してのことなのかもしれないが，主たる理由としては，わが国では関節リウマチに対する MTX の使用量に準じて WG に対する使用量が決められており，15mg/週を超えるような使用量で MTX を投与する使用経験が各臨床医にほとんどないためであると思われる．MTX による副作用としては，骨髄抑制や間質性肺炎，肝障害，消化管障害などが報告されているが[9,10]，本症例では日本人における WG に対する容量としては高用量といえる 18mg/週で MTX を使用し，副作用の出現なく安全に使用することができた．今後，CY を使用した標準的治療法により充分な治療効果が得られない WG に対しては，0.3mg/kg/週程度の高用量の MTX を併用した治療を試みるべきと思われた．

引用文献

1）Walton E. Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J 1958 ; 2 : 265.

2）Wegener 肉芽腫症の治療方針（厚生省難治性血管炎調査研究班）1996.

3）Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis : prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. Ann Intern Med 1983 ; 98 : 76.

4）Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, et al. The treatment of Wegener's granulomatosis patients treated with glucocorticoids and methotrexate. Arthritis Rheum 1992 ; 35 : 1322―1329.

5）Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. Arthritis Rheum 1995 ; 38 : 608―613.

6）竹内紳一，秋月祐則，平本博之．メトトレキサート，ST 合剤，ステロイドが著効した Wegener 肉芽腫症の 1 例．耳鼻咽喉科臨床補冊　1999 ; 101 : 199―

203.
7）黒田　毅，首村守俊，笠井昭男，他．メトトレキサートで緩解した治療抵抗性 Wegener 肉芽腫症の 1 例．中部リウマチ　2002 ; 33 : 104―105.
8）西池季隆．頭頚部領域のステロイド反応性肉芽腫．アレルギーの臨床　2005 ; 25 : 231―34.
9）Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, et al. A staged approach to the treatment of Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1999 ; 42 : 2666―2673.
10）Stone JH, Tun W, Hellman DB. Treatment of Non-Life Treatening Wegener's Granulomatosis with Methotrexate and Daily Prednisone as the Initial Therapy of Choice. J Rheumatol 1999 ; 26 : 1134―1139.

Abstract

A case of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with high-dose methotrexate

Takashi Shimizu[1)], Natsue Shimizu[1)], Toshinori Takada[1)], Fumitake Gejyo[1)],
Takashi Hasegawa[2)] and Eiichi Suzuki[2)]
[1)]Division of Respiratory Medicine,
[2)]Department of General Medicine,

We report a case of generalized Wegener's granulomatosis (WG) successfully treated with high-dose methotrexate (MTX) and predonisolone (PSL). A 35 year-old men had complaints of auditory disturbance and nasal hemorrhage. Diagnosis of WG was made based on positive proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA), lung nodules, and focal necrotizing glomerulonephritis revealed by renal biopsy. Treatment with cyclophosphamide (CY) and PSL for 3 months was ineffective for the lung nodules. Then, CY was changed to high dose MTX (18mg/week), and his lung lesions improved. In Japan, it is unusual to treat WG with high-dose MTX, but this treatment may be useful in CY-resistant WG.