

## ●症 例

## MPO-ANCA 陽性, PR3-ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症の 1 例

成田 裕介<sup>1)</sup> 山口 哲生<sup>1)</sup> 田中 健介<sup>1)</sup> 漆山 博和<sup>1)</sup> 在間 未佳<sup>1)</sup>  
 河野千代子<sup>1)</sup> 山田 嘉仁<sup>1)</sup> 室田 欣宏<sup>2)</sup> 武村 民子<sup>3)</sup>

要旨：症例は 60 歳女性。主訴は微熱，乾性咳嗽。胸部 X 線写真にて両側肺尖部の浸潤影を認め当科を紹介受診した。経気管支肺生検では炎症性肉芽組織のみで，血清 PR3-ANCA は陰性，MPO-ANCA は 285EU と高値であった。確定診断のため胸腔鏡下肺生検施行をしたところ Wegener 肉芽腫症に矛盾しない所見であった。また尿潜血は (1+) であり，腎生検の結果は壊死性糸球体腎炎であった。以上より限局型 Wegener 肉芽腫症の診断に至った。プレドニゾロン 30mg/日，シクロフォスファミド 50mg/日の内服を開始したところ，臨床・画像所見ともに速やかに改善し MPO-ANCA も陰性化した。肺病変を伴い MPO-ANCA 陽性，PR3-ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症の主に予後について，文献的考察を加え報告した。

キーワード：Wegener 肉芽腫症，PR3-ANCA，MPO-ANCA，予後，診断

Wegener's granulomatosis, PR3-ANCA, MPO-ANCA, Prognosis, Diagnosis

## 緒 言

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 C (PR3)-ANCA の上昇を認める難治性血管炎である<sup>1)</sup>。今回，PR3-ANCA 陰性，MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症 (PR3-ANCA (-)，MPO-ANCA (+) WG) を経験したので若干の考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：60 歳，女性。

主訴：微熱，乾性咳嗽。

既往歴：35 歳 虫垂炎 (保存的治療で治癒)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

内服薬：なし。

現病歴：2006 年 12 月より全身倦怠感，2007 年 3 月より乾性咳嗽が出現。5 月に入り微熱を認め近医受診。胸部 X 線写真にて異常陰影を認めたため 5 月 23 日当院紹介受診となった。

初診時現症：身長 158cm，体重 40kg，体温 37.0℃，SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)，意識清明，呼吸数 12 回/分，血圧

128/60mmHg，脈拍数 93/分 整。皮疹なし。ばち指なし。項部硬直なし。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。心雑音なし。呼吸音正常。腹部は平坦，軟，圧痛なし。下腿浮腫なし。神経学的所見に異常を認めず。

血液検査所見 (Table 1)：CRP と赤沈の上昇を認め，ヘモグロビンが 9.5g/dl と貧血が認められた。尿所見は蛋白 (-)，潜血 (1+)，腎機能は CCr：80ml/min であった。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1)：両側肺尖部に境界不明瞭な斑状浸潤影を認めた。

入院時胸部 CT 写真 (Fig. 2a, 2b)：両側肺尖部に気管支壁の肥厚や胸膜に接する斑状浸潤影を認め，高分解能 CT では気管支血管束周囲のすりガラス陰影や小葉間隔壁の肥厚を認めた。

入院後経過：病歴から慢性の経過を示し，血液検査で炎症所見上昇と貧血，尿所見で潜血陽性を認め全身性の血管炎が疑われた。気管支鏡では可視範囲に狭窄等の所見を認めず，右肺尖部の異常陰影部位の TBLB では非特異的炎症性肉芽組織以外の所見は認められなかった。MPO-ANCA は 285EU と高値を示したため，確定診断目的に 6 月中旬，胸腔鏡下に右 S2 の部分切除を行った。

病理所見：S2 の病変は胸膜の反応性肥厚を伴い，胸膜下約 1cm ほどの幅をもって複数小葉を巻き込んだ器質化病変で小葉間隔壁がそのなかに含まれていた。血管病変においては筋性肺動脈ならびに小葉間静脈には単核細胞，好中球浸潤があり，血管壁の破壊を伴い，しばしば著明な内腔の線維性狭窄がみられた (Fig. 3a)。また肺胞領域の器質化のなかに微小膿瘍，palisading granu-

〒151-8528 東京都渋谷区代々木 2-1-3

<sup>1)</sup>JR 東京総合病院呼吸器内科

<sup>2)</sup>JR 東京総合病院呼吸器外科

<sup>3)</sup>日本赤十字社医療センター病理部

(受付日平成 20 年 10 月 15 日)

Table 1 Laboratory data on admission

(Hematology)		(Blood chemistry)		(Serological exam)	
WBC	6,100/ $\mu$ l	TP	7.3 g/dl	CRP	4.3 mg/dl
Neutro	76.0%	Alb	3.2 g/dl	ESR	94 mm/h
Ly	14.3%	T-Bil	0.3 mg/dl	KL-6	184 U/ml
Eo	4.3%	AST	17 IU/L	SP-D	59.9 ng/ml
Mo	4.0%	ALT	14 IU/L	RF	(-)
RBC	$329 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	146 IU/L	ANA	40 titer
Hb	9.5 g/dl	CPK	161 IU/L	IgA	420 mg/dl
Hct	26.1%	ALP	250 IU/L	IgG	1,932 mg/dl
Plt	$56.2 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	12.3 mg/dl	IgM	125 mg/dl
		Cre	0.8 mg/dl	IgE	139 IU/ml
		Na	141 mEq/L	ACE	10.5 IU/ml
(Coagulation test)		K	4.9 mEq/L	Ferritin	229 ng/ml
PT	11.9 sec	Cl	103 mEq/L	sIL-2R	750 U/ml
APTT	38 sec	Ca	8.1 mg/dl	MPO-ANCA	285 EU
Fbg	400 mg/dl			PR3-ANCA	< 10 EU
(ABG) room air				(Urinalysis)	
pH	7.391			occult blood	(+)
PaCO <sub>2</sub>	38.8 Torr			protein	(-)
PaO <sub>2</sub>	96.0 Torr			cast	(-)
A-aDO <sub>2</sub>	5.2 Torr			glucose	(-)



Fig. 1 Chest x-ray on admission showing patchy shadows in the apices of both lung fields.

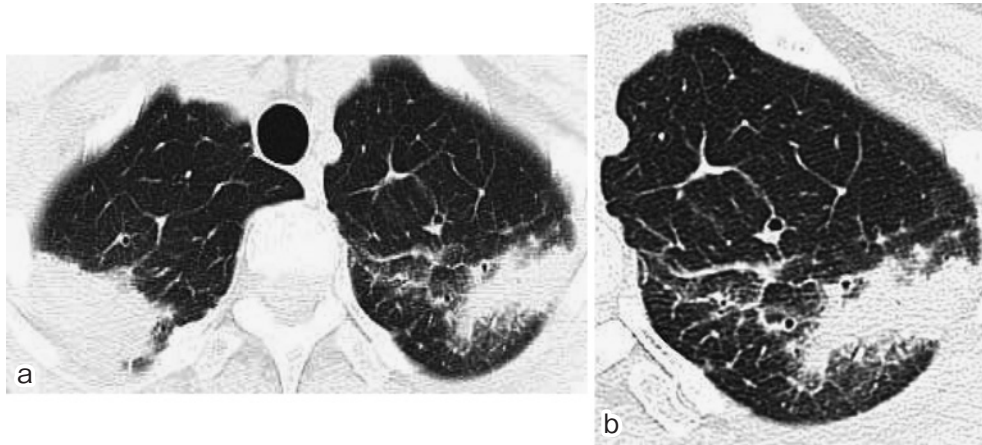
loma, 多核巨細胞が散見された (Fig. 3b). しかし地図状壊死は認められなかった. 細気管支炎は著明で, 軟骨を有する小気管支では壊死性軟骨炎 necrotizing chondritis が見られた (Fig. 3c). その後腎生検で壊死性糸球体腎炎を認めた.

臨床経過, 病理所見を併せ Wegener 肉芽腫症と診断

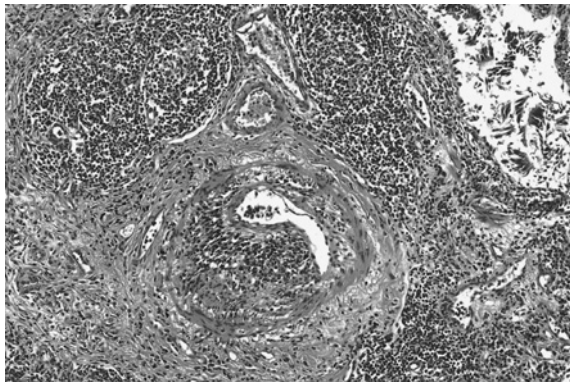
した. 眼底所見・耳鼻科的検索では血管炎を示す所見はなく, 血管炎によるその他の臓器症状は認めなかった. 上気道症状はなく, 肺・腎臓に血管炎を認め限局型と診断した. プレドニゾロン 30mg/日, シクロフォスファミド 50mg/日の内服を開始したところ, 臨床・画像所見ともに速やかに改善した. MPO-ANCA は治療開始 2 ヶ月後に陰性化した. 以後 1 年間外来にてプレドニゾロン内服の減量を行っているが, 現在再発なく寛解を維持できている.

## 考 察

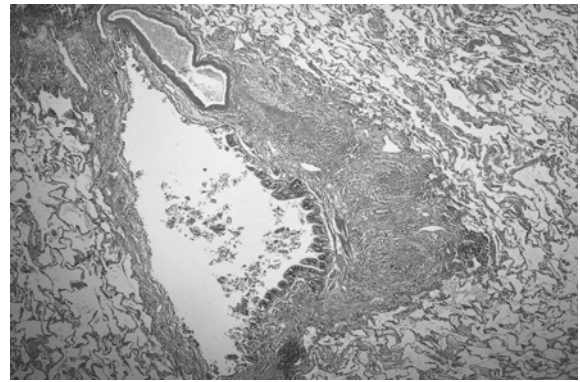
Wegener 肉芽腫症 (以下 WG) において抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasm antibody : ANCA) の力価は, WG の活動性と相関すると報告されている<sup>2)</sup>. ANCA の測定は一般的に間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence assay : IIF) が用いられている. 蛍光染色パターンにより細胞質型 (cytoplasmic ; C) ANCA と核周辺型 (perinuclear ; P) ANCA の 2 つに分けられ, 前者は WG に, 後者は顕微鏡的多発動脈炎に高率に陽性を呈する<sup>3)</sup>. ANCA 関連血管炎において検出される抗原蛋白質は protease 3 (PR3) と myeloperoxidase (MPO) で, 対応する抗体はそれぞれ PR3-ANCA, MPO-ANCA と呼ばれ, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法を用いて測定され, C-ANCA, P-ANCA は各々ほぼ PR3-ANCA, MPO-ANCA に相当する. Hagenら<sup>4)</sup>の報告では PR3-ANCA は WG で感度 65~67%, 特異度 86~89% で疾患特異性が高い. また, 吉田<sup>5)</sup>や Kal-



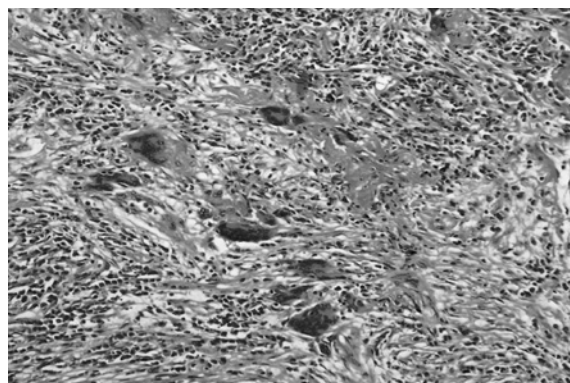
**Fig. 2** a. Chest CT on admission showing patchy consolidation and bronchial wall thickening. b. High resolution CT showing intraseptal thickening and ground glass opacities around bronchovascular bundles.



**Fig. 3a** A muscular type pulmonary artery showing mononuclear cell and neutrophil infiltration to the intima and media with destruction of medial smooth muscle layer. (Hematoxylin-eosin,  $\times 15$ )



**Fig. 3c** Necrotizing chondritis with infiltration of mononuclear cells and histiocytes in a palisading pattern (Hematoxylin-eosin,  $\times 20$ )



**Fig. 3b** Scattered multinucleated giant cells in the organization of alveoli (Hematoxylin-eosin,  $\times 40$ )

lenberg<sup>6)</sup>による報告ではWGにおけるPR3-ANCAの陽性率はそれぞれ80%, 85%であり, PR3-ANCA陰性例も少数ながら存在する。

今回, PR3-ANCA (-) WGについて検討した。肺病変を伴うPR3-ANCA (-) WG例は本症例も合わせ19例が集積された<sup>7)~23)</sup>(Table 2)。女性15例, 男性4例と女性が多く, 限局型13例, 全身型6例であった。過去の報告<sup>17)</sup>では限局型は14例中12例(86%), 今回の集積で19例中13例(68%)が限局型であり全身型は少ないと言える。症状は咳・発熱が9例と最も多かった。症状発症から治療までの期間をみると1.5カ月~6年, 中央値4カ月であり, 比較的緩慢な経過のものが多い。本症例での病理組織学的所見として, WGに見られる典型的な壊死性血管炎の像は確認できなかったが, 血管壁への単核細胞や好中球浸潤, 弾性線維の断裂, 内腔の狭窄など, 血管炎所見が認められた。またWGに特異性



Table 2 Clinical features of C-ANCA (PR-3 ANCA)-negative Wegener's granulomatosis in Japan

Case	Age/Sex	Symptom	Type	Duration from onset to Treatment	initial therapy
1 <sup>7)</sup>	70/F	fever, fatigue	limited	1.5 (m)	(P) + (C)
2 <sup>8)</sup>	52/F	fever, cough	limited	3 (m)	(P) + (C)
3 <sup>9)</sup>	63/F	fever, cough	limited	4 (m)	(P) + (C)
4 <sup>10)</sup>	31/F	fever, cough	limited	2.5 (m)	(P) + (C)
5 <sup>11)</sup>	46/M	dyspnea	limited	2 (m)	(P) + (C)
6 <sup>12)</sup>	54/F	chest pain	limited	4 (m)	ST
7 <sup>13)</sup>	23/M	—	limited	13 (m)	not done
8 <sup>14)</sup>	70/F	hemoptum	systemic	2 (m)	(P) + (C)
9 <sup>14)</sup>	27/F	hemoptum	systemic	4 (m)	(P)
10 <sup>15)</sup>	78/F	fever, cough	limited	4 (m)	(P) + (C)
11 <sup>16)</sup>	51/F	fever, cough	limited	2 (m)	(P)
12 <sup>17)</sup>	46/F	cough	limited	6 (y)	(P) + (C)
13 <sup>18)</sup>	73/M	hemoptysis	systemic	3 (m)	(C)
14 <sup>19)</sup>	54/M	fever, cough	limited	5 (m)	(P) + (C)
15 <sup>20)</sup>	69/F	hemoptum	limited	2 (y)	ST
16 <sup>21)</sup>	53/F	nasal congestion	systemic	3 (m)	(P) + (C)
17 <sup>22)</sup>	72/F	fever, cough	systemic	2 (m)	(P) + (C)
18 <sup>23)</sup>	68/F	fever, cough	systemic	2 (m)	(P) + (C)
Present case	60/F	fever, cough	limited	6 (m)	(P) + (C)

(m): months (y): years

(P): prednisolone (C): cyclophosphamide ST: sulfamethoxazole/trimethoprim

の高い病変である palisading granuloma を認めた。随伴所見として細気管支炎や器質化肺炎を認めた。松原らによる WG の開胸肺生検の組織学的特徴の頻度<sup>24)</sup>を見るとそれぞれ、壊死性肉芽腫性血管炎 87%, palisading granuloma 60%, 細気管支病変 40% 器質化肺炎 47% である。本症例を含めた外科的肺生検が施行された 12 例の PR3-ANCA (-) WG の病理組織学的特徴の頻度は壊死性肉芽腫性血管炎 5 例 (42%), palisading granuloma 6 例 (50%), 細気管支病変 3 例 (25%), 器質化肺炎 3 例 (25%) であった。古典的な壊死性肉芽腫性血管炎の頻度は低いものの、WG に特異性の高い病変である palisading granuloma の出現頻度はほぼ同等であった。したがって PR3-ANCA (-) WG において、壊死性血管炎の頻度が低いことが治療反応性ならびに予後良好を反映している可能性がある。本例のように PR3-ANCA (-) かつ MPO-ANCA (+) WG の一群の臨床像について治療、予後を含めて症例を集めて、今後検討していくことが必要であろう。

治療は ST 合剤のみ使用 2 例<sup>12)20)</sup>、胸腔鏡下肺生検後無治療の 1 例<sup>13)</sup>、ステロイド単独パルス療法 1 例<sup>14)</sup>、シクロフォスファミド単独パルス療法 1 例<sup>18)</sup>を除いて、ステロイドとシクロフォスファミドの併用療法が行われていた。全例寛解に至っており、PR3-ANCA (-) WG は全身型、限局型に関わらず治療が奏功した。症状発症から治療まで平均 4 カ月経過しているが、呼吸不全を来した症例はなく、全身型でも急速に進行する腎不全を

発症せずに治療を開始できていることが予後良好な理由として考えられた。無治療の全身型 WG の予後は不良で 2 年以内に腎不全あるいは呼吸不全で 90% 以上の症例が死亡する<sup>25)</sup>。しかし、副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤による寛解導入療法により死亡率の著明な減少(5 年 20~28%, 10 年 35%) がみられている。PR3-ANCA (+) WG との予後を比較するうえで PR3-ANCA (-) WG の長期間の経過観察が必要と考えられた。

本邦での肺病変を伴う PR3-ANCA (-) WG 19 例のうち MPO-ANCA 陽性は 4 例 (本症例以外に限局型: 1 例, 全身型: 2 例), 陰性は 11 例, 未施行例は 4 例であった。WG における MPO-ANCA 陽性率は 5~10% と言われている<sup>25)26)</sup>。症例数が少ないため治療成績や予後について言及されていないが、PR3-ANCA (-)・MPO-ANCA (+) WG と PR3-ANCA (+)・MPO-ANCA (-) WG を比較すると、上・下気道への障害頻度は変わらないが、前者の方が腎臓・眼・末梢神経障害合併頻度が少ない 1 つのサブグループを形成することを示唆する報告がある<sup>27)</sup>。PR3-ANCA と MPO-ANCA の陽性、陰性が明らかになった症例がさらに蓄積されれば WG においてこれらの自己抗体の有する意味がさらに解明されていくものと期待される。

MPO-ANCA 陽性、PR3-ANCA 陰性の WG の予後良好な 1 例を経験した。これまでの報告から MPO-ANCA 陽性、PR3-ANCA 陰性例は予後良好のものが多くと推察された。

本論文の要旨は第 179 回日本呼吸器学会関東地方会 (2008 年 5 月, 東京) で発表した。

謝辞: 稿を終えるに当たり, 本症例の病理所見について御教示いただいた JR 東京総合病院病理部 丹野正隆先生 および本症例の腎生検を行っていただいた社会保険中央病院腎臓内科 篠田俊雄先生に深謝致します。

## 文 献

- Godman GC, Churg J. Wegener's granulomatosis. Pathology and review of the Literature. Arch Pathol 1954; 58: 533—553.
- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; 1: 425—429.
- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K. Nomenclature of systemic vasculitides: the proposal of an international consensus conference. Arth Rheum 1994; 37: 187.
- Hagen EC, Deha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic vasculitis. Kid Int 1998; 53: 743.
- 吉田雅治. Wegener 肉芽腫症. 日本臨床 1994; 52: 2089—2094.
- Kallenberg CM, Leontine MAH, Tervaert JWC. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. Am J Med 1992; 93: 675—682.
- 梅木茂宜, 藤原 弘, 木村耕三, 他. 肺限局型 Wegener's 肉芽腫症の 1 例. 呼吸 1993; 12: 378—383.
- 岩瀬彰彦, 市川弥生子, 鈴木道明, 他. 多発性空洞影を呈し, 抗好中球細胞抗体が陰性であったウェゲナー肉芽腫症の 1 例. 日胸疾会誌 1993; 31: 766—770.
- 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.
- 松木裕暁, 古瀬扶路子, 金子由美, 他. 診断に苦慮した限局型ウェゲナー肉芽腫症の 1 例. 日胸 1995; 54: 133—137.
- 本谷 聡, 辻崎正幸, 伊林由美子, 他. 巨大肺嚢胞を呈し, 血中可溶性 ICAM-1 高値を示した ANCA 陰性 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日本臨床免疫学会誌 1995; 18: 296—302.
- 中西徳彦, 上田暢男, 北出公洋, 他. 開胸肺生検にて診断され ST 合剤が奏効した ANCA 陰性の Wegener 肉芽腫症の 1 例. 呼吸 1995; 14: 202—205.
- 冬野玄太郎, 小林龍一郎, 伊賀六一, 他. 肺野に孤立性空洞病変を呈し組織学的に Wegener 肉芽腫症が疑われた 1 例. 日胸 1995; 54: 138—143.
- 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.
- 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—129.
- 津島健司, 田中宏和, 漆畑一寿, 他. 好酸球増多を伴った Limited Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2000; 38: 937—941.
- 石井知也, 坂東修二, 藤田次郎, 他. 緩徐な肺病変の進行を呈した c-ANCA 陰性 限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2003; 41: 834—839.
- 蝶名林直彦. 咯血・発熱・空洞陰影など多彩な症候を呈し, 診断に苦慮した 1 例. THE LUNG perspective 2005; 12: 88—91.
- 佐藤伸之, 坪地宏嘉, 岸本晃司, 他. 診断に難渋した抗好中球細胞質抗体陰性肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 胸部外科 2007; 60: 591—594.
- 林 宏紀, 森本耕三, 中澤健介, 他. 無治療下で多発結節影の出現・消退を繰り返した肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2007; 45: 726—730.
- 原田泰志, 赤木隆紀, 吉村 力, 他. 外科的肺生検で診断した Wegener 肉芽腫症の 2 例. 日サ会誌 2004; 24: 83—89.
- 小山里香子, 本間 栄, 坂本 晋, 他. 気管支粘膜病変と全身の血管炎が顕著であった PR3-ANCA 陰性ウェゲナー肉芽腫症疑いの 1 例. 日呼吸会誌 2003; 41: 646—650.
- 磯部 全, 須賀達夫, 濱口重人, 他. ADH 不適合分泌症候群 (SIADH) を呈した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2007; 45: 679—684.
- 松原 修, 山本宗平, 小林隆之, 他. Wegener 肉芽腫症の病理像—呼吸器を中心として—. 日胸 2008; 67: 229—238.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116: 488—498.
- Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2: 661—670.
- Schonermark U, Lamprecht P, Csernok E, et al. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-

ANCA. *Rheumatology* 2001 ; 40 : 178—184.

### Abstract

#### **A case of Wegener's granulomatosis with seronegative for PR-3 ANCA and seropositive for MPO-ANCA**

Yusuke Narita<sup>1)</sup>, Tetsuo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Kensuke Tanaka<sup>1)</sup>, Hirokazu Urushiyama<sup>1)</sup>, Mika Zaima<sup>1)</sup>, Chiyoko Kohno<sup>1)</sup>, Yoshihito Yamada<sup>1)</sup>, Yoshihiro Murota<sup>2)</sup> and Tamiko Takemura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, JR Tokyo General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Surgery, JR Tokyo General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

A 60-year-old woman was admitted with low fever, dry cough and occult hematuria with abnormality on her chest X-ray film showing patchy shadows in the apices of both lungs. The patient was seronegative for PR-3 ANCA and seropositive for MPO-ANCA and transbronchial lung biopsy showed inflammatory granulation tissue. We performed an open lung biopsy to achieve a definitive diagnosis. The lung specimen showed the typical findings of Wegener's granulomatosis. Renal biopsy revealed necrotizing glomerulonephritis. A systemic form of Wegener's granulomatosis was diagnosed. Initial treatment combined oral prednisolone at 30 mg daily with oral cyclophosphamide at 50 mg daily improved not only the clinical course, but also the radiographic findings. Finally, she became seronegative for MPO-ANCA.