

●症 例

外転神経麻痺を併発した間質性肺炎合併顕微鏡的多発血管炎の1例

岡田 秀明¹⁾ 望月 吉郎¹⁾ 中原 保治¹⁾
 河村 哲治¹⁾ 佐々木 信¹⁾ 小橋陽一郎²⁾

要旨：症例は69歳男性。発熱を主訴に当院受診。間質性肺炎・右胸水を認め、MPO-ANCA陽性、胸腔鏡下肺生検にてUIP類似病変の組織像を認めた。MPO-ANCA関連肺疾患と診断し、プレドニゾロン・シクロスポリンで改善を認めた。プレドニゾロン漸減、治療開始10カ月後に複視が出現し、右外転神経麻痺・右三叉神経第1枝領域の知覚低下を認め、多発単神経炎と考えられた。顕微鏡的多発血管炎の診断のもとステロイドを増量し、症状の改善を認めた。

キーワード：顕微鏡的多発血管炎，外転神経麻痺，間質性肺炎

Microscopic polyangiitis, Abducens palsy, Interstitial pneumonia

緒 言

MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody) は好中球の細胞質に対する自己抗体の1つであり、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA), Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome; CSS) など血管炎症候群で高率に認められる。今回我々は UIP 類似肺病変に対して免疫抑制療法中に、外転神経麻痺が出現した MPA の1例を経験したので報告する。

症 例

69歳，男性。タクシー運転手。

主訴：発熱，全身倦怠感。

現病歴：咳嗽・喀痰，全身倦怠感，腰部から下肢にかけてのだるさを自覚。近医整形外科を受診し，腰部脊柱管狭窄症と診断され，リマプロストアルファデクス (li-maprost alfadex) を投与された。1カ月後37.7度の発熱を認め，近医にて抗生剤を処方されるも改善なく，当院受診。右胸水・両下肺野に線状影を認め，精査加療目的で入院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙20本×20歳～69歳。

入院時現症：身長159.0cm，体重62.6kg，血圧132/72

mmHg，脈拍92/分，整。体温36.8℃。SpO₂ 93% (室内気)，意識清明，両下肺背側でfine cracklesを聴取。心音異常なし。ばち指なし，関節変形・腫脹なし。皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 13,400，CRP 13.65と炎症反応を認め，RFは57.3，MPO-ANCA 180と高値を示した。気管支肺胞洗浄の回収液は無色透明で出血は認めず，細胞数・細胞分画ともに異常を認めなかった。

初診時画像所見 (Fig. 1)：胸部単純写真では両下肺野に網状影，右肋骨横隔膜角の鈍化を認めた。胸部CTでは両下葉を中心に線状・網状影，胸膜下には嚢胞性陰影およびスリガラス影が見られ，少量の右胸水を認めた。

経過：MPO-ANCAが高値を示したが，肺胞出血は認めず，TBLBでも非特異的炎症のみであったため，胸腔鏡下肺生検を施行した (Fig. 2)。切除標本内に血管炎の所見は認めず，正常肺野領域も含まれるが，胸膜・小葉間隔壁の著明な肥厚，気腔内埋め込み型を主体とする線維化を認め，膠原病の肺病変に似るUIP類似の組織像であった。腎機能障害・気管支喘息の既往なく，MPA，CSSの診断基準は満たさなかった。MPO-ANCA関連肺疾患と考え，プレドニゾロン (prednisolone; PSL) 45mg/日で治療を開始，陰影の改善を認めた。PSL 30mgまで減量した段階で炎症反応の再上昇，37度台の微熱を認めるようになり，シクロスポリン (cyclosporin; CyA) を追加，自覚症状・画像上も改善を認めた。その後間質性肺炎の増悪も見られず順調に経過していたが，治療開始30日後複視を自覚したため，精査目的で再入院となった。

意識は清明で，四肢の筋力低下・知覚障害は認めなかったが，右外転神経麻痺と右三叉神経第1枝領域の知

〒670-8520 兵庫県姫路市本町68

¹⁾独立行政法人国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

²⁾天理よろづ相談所病院医学研究所病理

(受付日平成21年3月19日)

Table 1 Laboratory findings on first admission

Hematology		Serology		Blood Gas Analysis (room air)	
WBC	13,410/ μ l	CRP	13.65 mg/dl	pH	7.441
Neut	78.5%	RF	57.3 IU/ml	PaO ₂	68.3 Torr
Eos	4.5%	KL-6	212 U/ml	PaCO ₂	34.8 Torr
Lym	12.2%	SP-D	48.7 ng/ml	Pulmonary function test	
Mono	4.5%	ANA	(-)	VC	2.70 L
RBC	326 \times 10 ⁴ / μ l	Anti-dsDNA	< 10 IU/ml	%VC	86.0%
Hb	9.4 g/dl	Anti-SS-A	< 7 U/ml	FEV _{1.0}	2.10 L
Ht	29.0%	Anti-SS-B	< 7 U/ml	FEV _{1.0} % (G)	79.2%
Plt	45.3 \times 10 ⁴ / μ l	Anti-Scl-70	< 7 U/ml	BAL analysis (rt B ⁸)	
Biochemistry		Anti-Jo-1	< 7 U/m	Recovery	73/150 ml
TP	6.6 g/dl	Anti-RNP	< 10 U/ml	Total cell counts	3.1 \times 10 ⁵ /ml
T-Bil	0.3 mg/dl	MPO-ANCA	180 EU	Eos	3%
GOT	39 IU/l	PR3-ANCA	< 10 EU	Neu	3%
GPT	44 IU/l	Urinalysis		Ly	6%
LDH	120 IU/l	Protein	(±)	M ϕ	88%
ALP	264 IU/l	Glucose	(-)		
BUN	12 mg/dl	Occult blood	(-)		
Cr	0.6 mg/dl				

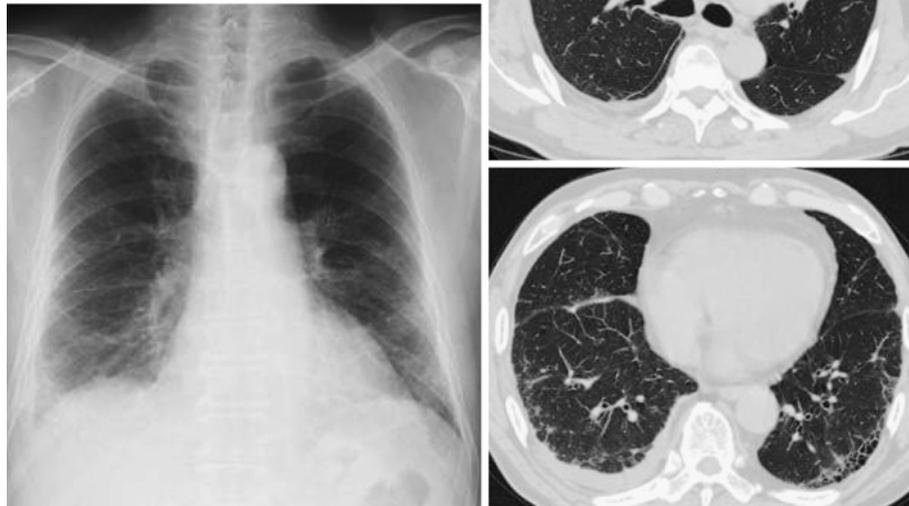


Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows reticular shadows in bilateral lower lung fields and right pleural effusion. Chest CT showed reticular shadows and cystic change.

覚低下を認め、頭部MRIで明らかな異常信号を示さないことから多発単神経炎と考えられた。CRPは2.2と軽度上昇を認めたが、再入院時も腎機能障害は認めなかった。MPO-ANCAは13と再上昇はみられなかったが、PSL減量とともに複視が出現したことから血管炎による神経炎と判断した。この時点でMPAの診断基準のうち間質性肺炎、多発単神経炎、MPO-ANCA陽性の3項目を満たし、MPAと診断した。CyAは内服継続したま

まで、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone; mPSL) 1gを3日間投与後、PSL40mg/日を投与し、約1週間で複視は消失、退院となった (Fig. 3)

考 察

本症例はMPO-ANCA関連肺疾患の経過中に、多発単神経炎の出現を認め、MPAと診断した。間質性肺炎におけるMPO-ANCAの陽性率は7.2~9%¹⁾²⁾と報告さ

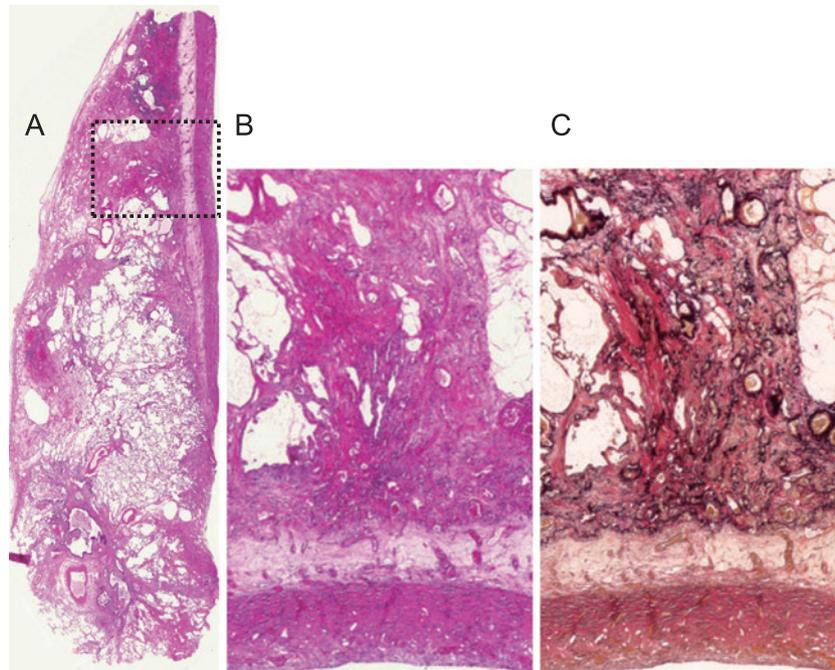


Fig. 2 Histopathology of the video-assisted thoracoscopic lung biopsy of right S⁹ (HE and EVG stain). A: The pleura was thickened, and fibrosis was seen predominantly in subpleural and peribronchial regions. However, normal alveolar spaces were also seen in this specimen. B: Marked thickening of the pleura and subpleural dense collagenous fibrosis. C: Alveolar structures were not destructed in the lesions of fibrosis, and this was interpreted as intraluminal fibrosis embedding in the alveolar space.

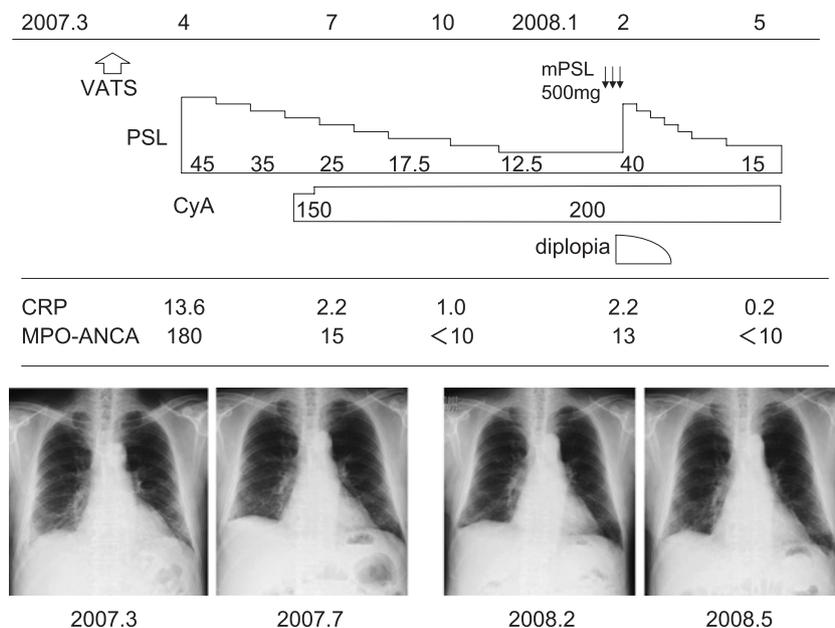


Fig. 3 Clinical course. VATS: video-assisted thoracic surgery, PSL: prednisolone, CyA: cyclosporine

れており、間質性肺炎経過中に血管炎が出現し、後に MPA と診断される例も報告されている³⁾。

MPA の主要症候としては①急速進行性糸球体腎炎、②肺出血、もしくは間質性肺炎、③腎・肺以外の臓器症

状：紫斑、皮下出血、消化管出血、多発単神経炎などとされている⁴⁾。MPA の肺病変について、以前は肺泡出血が特徴的所見とされてきたが、有村らは MPO-ANCA 陽性症例における肺病変の検討⁵⁾において間質性肺炎が

43.5%, 肺出血が23.9%に認められたと報告している。

本症例では腎・肺以外の臓器症状として多発単神経炎によると考えられる外転神経麻痺を認めた。MPAにおける外眼筋麻痺の報告は少なく、Matsuo⁶⁾は、眼病変を伴うMPO-ANCA陽性の31例を検討し、脳神経症状を伴う症例は、視神経炎4例、三叉神経障害1例、迷走神経障害1例であったと報告している。検索し得た範囲では外転神経麻痺を認めたMPAの報告はなかった。一方、類縁疾患のCSSで神経症状を伴うことが知られているが、その多くは多発単神経炎であり、四肢遠位特に下肢遠位に症状を認めることが多いとされ⁷⁾、CSSにおいても脳神経麻痺の頻度は3.1~6.4%と比較的まれ^{8)~10)}である。

また、外転神経麻痺が出現したことは疾患の活動性が高まったと解釈されるが、その時期にMPO-ANCAは再上昇を示さなかった。一般にANCA関連血管炎においてANCA力価は病勢と相関して変動する傾向にあるものの、両者の変動は必ずしも併行しないことが報告されている¹¹⁾¹²⁾。

本症例ではPSL減量中に症状の再燃を認めたため、CyAを追加した。肺生検の病理組織で血管炎の所見は認めず、膠原病肺類似の変化であったこと、CyAはステロイド抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の症例でその有用性が示されている¹³⁾ことからCyAを選択し、奏功を得た。その後、外転神経麻痺が出現しMPAとの診断が確定した後もCyA投与を継続し軽快したのであるが、一般的に、血管炎症候群ではシクロホスファミド(cyclophosphamide; CPA)が推奨されており¹⁴⁾、MPAとの診断が確定したときにCPAに変更することを考慮すべきであったかも知れない。またCyAによる薬剤性血管炎や脳神経系の副作用が報告¹⁵⁾されているが、本症例の多発単神経炎はCyA継続のままPSL増量にて改善を認めたことから、原疾患による血管炎症候群に伴うものと考えた。

以上、MPAに外転神経麻痺を発症した稀な1例を報告した。

参考文献

- 1) 金沢 実, 徳永大道, 高柳 昇. 特発性肺線維症症例でのMPO-ANCA陽性群, 陰性群の臨床像の比較および陽性群における治療の必要性の研究. 2003年厚生科学研究特定疾患対策事業報告書. 2003; 101—104.
- 2) 白木 晶, 安藤守秀, 進藤 丈, 他. 間質性肺炎に

おけるmyeloperoxidase antineutrophilic cytoplasmic antibody陽性率と予後の検討. 日呼吸会誌 2007; 45: 921—925.

- 3) 渡辺徹也, 松下晴彦, 宇治雅人, 他. 間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の1例. 日呼吸会誌 2007; 48: 615—620.
- 4) 厚生科学研究特定疾患対策事業 難治性血管炎に関する調査研究班. 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002; 24—26.
- 5) 有村義弘. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. リウマチ 1995; 35: 46—55.
- 6) Matsuo T. Eye manifestation in patients with perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Jpn J Ophth 2007; 51: 131—138.
- 7) Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. Brain 1999; 122: 427—439.
- 8) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine 1999; 78: 26—37.
- 9) Salans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. Rheumatology 2001; 40: 763—771.
- 10) Sehgal M, Swanson JW, DeRemmee RA, et al. Neurologic manifestations of Churg-Strauss syndrome. Mayo Clin Proc 1995; 70: 337—341.
- 11) 吉田雅治. ANCA関連腎炎. 日本医師会特別号(1) わかりやすい免疫疾患. 2005; 289—292.
- 12) 吉田雅治. 血管炎症候群. 血栓症ナビゲーター. 2006; 156—157.
- 13) Nawata Y, Kurosawa K, Takabayashi K, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. J Rheumatol 1999; 26: 1527—1533.
- 14) 尾崎承一, 安藤太三, 居石克夫, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007年度合同研究班報告) 血管炎症候群の診療ガイドライン. Circulation Journal 2008; 72: 1253—1346.
- 15) Masuda K, Nakajima A, Urayama A, et al. Double-masked trial of cyclosporine versus colchicines and long-term open study of cyclosporine in Behçet disease. Lancet 1989; 1: 1093—1096.

Abstract

Microscopic polyangiitis accompanied by interstitial pneumonia and abducens palsy

Hideaki Okada¹⁾, Yoshirou Mochizuki¹⁾, Yasuharu Nakahara¹⁾, Tetsuji Kawamura¹⁾,
Shin Sasaki¹⁾ and Youichirou Kobashi²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

²⁾Department of Pathology, Tenri Hospital

A 69-year-old man was referred to our hospital with fever. Interstitial pneumonia and right pleural effusion were noted with elevated MPO-ANCA. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy was performed and UIP-like histology was obtained. His symptoms and chest X-ray finding improved with administration of prednisolone and cyclosporine, but ten months later diplopia appeared. He had right abducens palsy and impaired perception in the first right trigeminal branch area, and we diagnosed mononeuritis multiplex due to microscopic polyangiitis.