

## ●症 例

## 強膜炎が診断の契機となった Wegener 肉芽腫症の 1 例

土方 直也<sup>1)</sup> 高柳 昇<sup>1)</sup> 米田紘一郎<sup>1)</sup> 杉田 裕<sup>1)</sup> 河端 美則<sup>2)</sup>

要旨：症例は 63 歳男性。眼の充血を自覚した 2 カ月後より頭痛、鼻出血、乾性咳嗽、発熱が出現した。胸部 X 線写真にて両肺野に浸潤影を認め、近医で肺炎と診断。抗菌薬治療を受けるも改善せず当院へ転院した。胸部 CT では、両側下葉優位に Consolidation を認め、主として気管支血管束周囲と胸膜直下に分布。これに加え結節影が多発していた。眼の肉眼所見と胸部 CT 所見より Wegener 肉芽腫症を疑った。転院後の眼科的精査で強膜炎と診断した。また、Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody が 51.4IU/ml であり、左 S<sup>6</sup>での胸腔鏡下肺生検は壊死性肉芽腫性血管炎などを認め Wegener 肉芽腫に合致する所見であった。腎病変を認めず、Wegener 肉芽腫症限局型と診断した。プレドニゾロン 60mg/日とシクロフォスファミド 100mg/日にて治療開始し、臨床症状、画像所見、検査結果はいずれも改善を示した。初発症状であった強膜炎が Wegener 肉芽腫症の診断の契機となった 1 例を報告する。

キーワード：強膜炎、PR3-抗好中球細胞質抗体、胸腔鏡下肺生検、Wegener 肉芽腫症

Scleritis, PR3-ANCA, Thoracoscopic lung biopsy, Wegener's granulomatosis

## 緒 言

Wegener 肉芽腫症は、病理組織学的に壊死性血管炎と肉芽腫形成を特徴とする原因不明の肉芽腫性疾患の一つであり、上気道や下気道・肺の壊死性肉芽腫性血管炎および腎炎が 3 主徴である<sup>1)</sup>。3 主徴がそろった症例の診断は比較的容易であるが、眼科所見で初発した症例では診断が遅れる傾向にあることが報告されている<sup>2)</sup>。今回我々は、2 カ月続く点眼薬による治療に抵抗性の強膜炎による結膜充血が初発症状となり、診断までに 7 カ月を要した症例を経験した。一方、本例では胸部 CT 所見ならびに臨床経過と眼の肉眼所見が Wegener 肉芽腫症を疑う契機となった。Wegener 肉芽腫症の初発症状を中心に報告したい。

## 症 例

症例：63 歳，男性。

主訴：発熱，頭痛，乾性咳嗽。

既往歴：59 歳時，胃潰瘍。

慢性心房細動，高血圧症にて内服加療中。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。

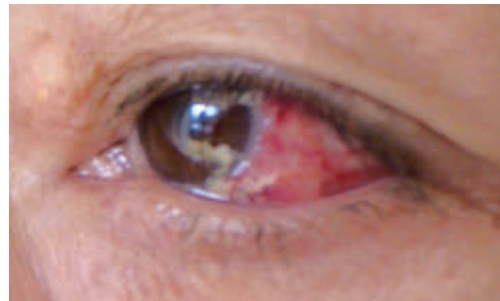


Fig. 1 Hyperemia was seen in the left ocular conjunctiva.

ペット飼育歴なし。

現病歴：平成 17 年 8 月より結膜充血が出現。近医で点眼薬を処方されたが改善しなかった。10 月より頭痛、乾性咳嗽、鼻出血が出現した。12 月下旬に発熱も出現したため平成 18 年 1 月 26 日近医を受診した。肺炎の診断で抗菌薬投与を受けたが改善せず、さらなる精査加療目的に 3 月 8 日当院へ転院した。

入院時現症：身長 161cm，体重 53kg，血圧 128/82 mmHg，脈拍 84/分(不整)，体温 38.2℃，呼吸数 20/分，SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)。両眼に結膜充血を認めた (Fig. 1)。心音整，心雑音なし，両側背部で fine crackle を聴取。腹部は平坦，肝脾腎を触知せず。神経学的異常所見なし，下腿浮腫なし，皮疹なし。

入院時検査成績 (Table 1)：WBC12,600/mm<sup>3</sup> CRP8.6 mg/dl，赤沈 1 時間値 137mm と炎症反応の上昇を認めた。抗核抗体，RF，RAPA の上昇を認め MPO-ANCA

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

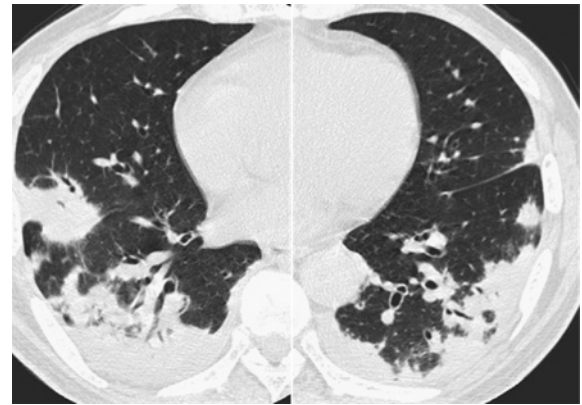
<sup>1)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>2)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理科

(受付日平成 21 年 3 月 31 日)

**Table 1** Laboratory, bronchoalveolar lavage, and pulmonary function test data on admission

|              |                                         |                  |                           |                               |             |
|--------------|-----------------------------------------|------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------|
| Hematology   |                                         | BUN              | 14 mg/dl                  | MPO-ANCA                      | < 1.3 U/ml  |
| WBC          | 12,600/mm <sup>3</sup>                  | Cr               | 0.4 mg/dl                 | PR3-ANCA                      | 51.4 U/ml   |
| Neu          | 81.2%                                   | UA               | 3.8 mg/dl                 | IgG                           | 2,385 mg/dl |
| Lym          | 14%                                     | Na               | 135 mEq/l                 | IgA                           | 484 mg/dl   |
| Eos          | 1.3%                                    | K                | 4.8 mEq/l                 | IgM                           | 142 mg/dl   |
| Bas          | 0.2%                                    | Cl               | 96 mEq/l                  | IgE                           | 208 IU/ml   |
| Mon          | 3.3%                                    | Ca               | 8.4 mg/dl                 | Cryptococcus Ag               | (-)         |
| RBC          | 318 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>  | CPK              | 9 U/l                     | Soluble IL-2 R                | 658 U/ml    |
| Hb           | 10.1 g/dl                               | Glu              | 154 mg/dl                 | AntiRNP Ab                    | (-)         |
| Plt          | 68.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> | HbA1c            | 7%                        | AntiSm Ab                     | (-)         |
| ESR          | 137 mm/h                                | T.cho            | 185 mg/dl                 | AntiSS-A/R0 Ab                | (-)         |
| Biochemistry |                                         | CRP              | 8.6 mg/dl                 | AntiSS-B/La Ab                | (-)         |
| AST          | 24 U/l                                  | Serology         |                           | AntiJo-1 Ab                   | (-)         |
| ALT          | 17 U/l                                  | KL-6             | 183 U/ml                  | Blood gas analysis (room air) |             |
| LDH          | 200 U/l                                 | SP-D             | 66 ng/ml                  | pH                            | 7.46        |
| ALP          | 390 U/l                                 | RF               | 54 IU/ml                  | PaO <sub>2</sub>              | 83.5 Torr   |
| TP           | 7.9 g/dl                                | RAPA             | 320 ×                     | PaCO <sub>2</sub>             | 44.7 Torr   |
| Alb          | 2.7 g/dl                                | ANA              | 320 ×                     | BE                            | 8.2 mmol/l  |
| T-Bil        | 0.2 mg/dl                               | BALF             |                           | Pulmonary function test       |             |
|              |                                         | Total cell count | 6.8 × 10 <sup>5</sup> /ml | VC                            | 3.05 l      |
|              |                                         | Macrophage       | 85%                       | %VC                           | 78.2%       |
|              |                                         | Neutrophil       | 9%                        | FEV <sub>1.0</sub>            | 2.35 l      |
|              |                                         | Lymphocyte       | 5%                        | FEV <sub>1.0</sub> %          | 79.9%       |
|              |                                         | Eosinophil       | 1%                        |                               |             |

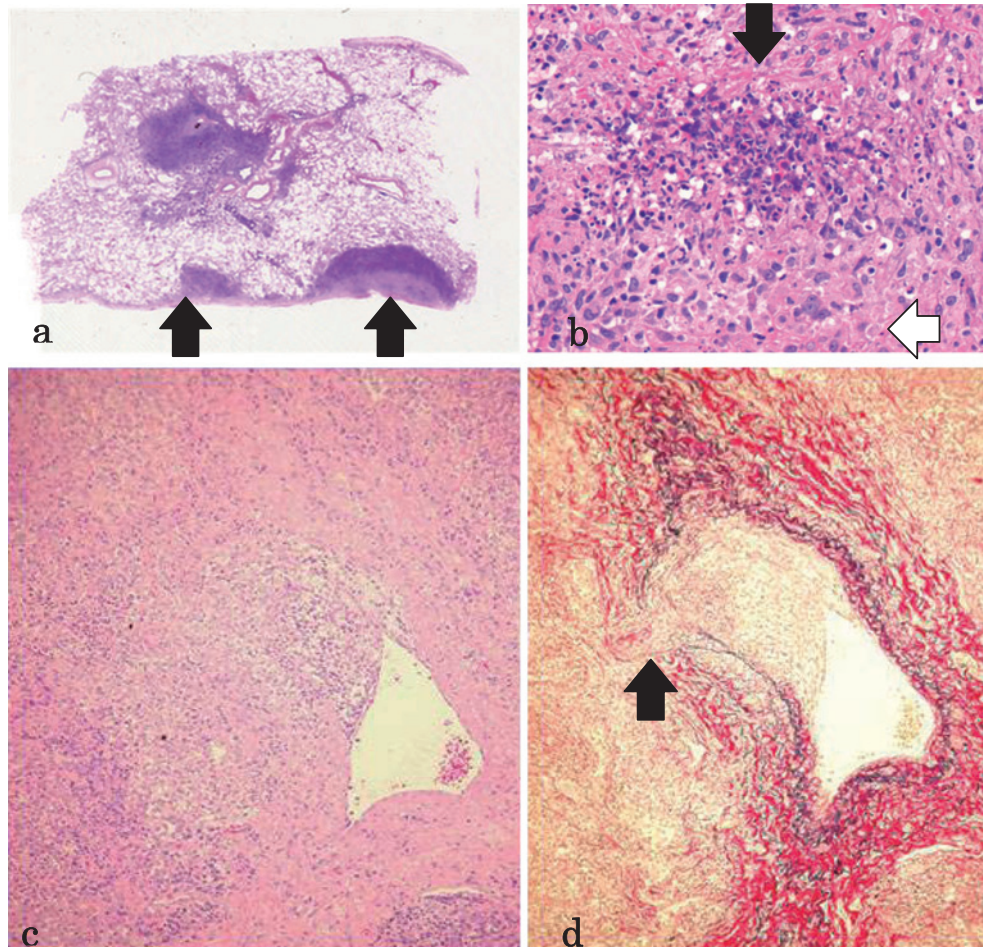
**Fig. 2** Chest X-ray film showed bilateral consolidation and nodules.**Fig. 3** High-resolution chest computed tomography on admission revealed consolidations and multiple nodules. Consolidations are distributed around bronchovascular bundles and in the subpleural region.

は陰性であったが、Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) が 51.4 IU/ml と上昇していた。尿検査では尿蛋白 (-)、尿潜血 (-)、呼吸機能検査では %VC が 78.2% と軽度の拘束性肺障害を認めた。副鼻腔 CT にて左上顎洞に副鼻腔炎の所見を認めた。入院後実施した気管支鏡検査では内腔に異常なく、Bronchoalveolar lavage (BAL) では 65ml/150ml が回収され (回収率 43%)、好中球分画が 9% と軽度の上昇を認め、ヘモジリン貪食マクロファージが確認された。

Transbronchial lung biopsy (TBLB) では非特異的な炎症所見のみであった。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 2) では両肺野に浸潤影を認めた。胸部 High resolution computed tomography (HRCT) (Fig. 3) では両側下葉背側優位に Consolidation を認め、主として気管支血管束周囲と胸膜直下に分布していた。これに加え結節影が多発していた。

臨床経過：入院当日の胸部 HRCT より特発性器質化



**Fig. 4** Photomicrograph of thoracoscopic lung biopsy specimen (Lt S<sup>8</sup>) showing, (a) basophilic necrotizing granuloma. The black arrow indicates basophilic colored cytoplasmic change and the white arrow indicates histiocytic cell layer surrounding necrosis. subpleural area (arrow) and intrapulmonary nodular lesions (c) eccentric granulomatous vasculitis, (d) destruction of venous medial structure (arrow) a. Hematoxylin-eosin stain (HE) panoramic image. b. HE×400. c. HE×40. d. Elastica-van Gieson stain (EVG) ×200.

肺炎、肺血管炎症候群、肺クリプトコッカス症、肺胞上皮癌、リンパ増殖性疾患などを考えた。両眼の充血所見より Wegener 肉芽腫症の眼病変の可能性を考え通院中の眼科医に電話したところ眼科所見は強膜炎の可能性があると返事であった。すぐに眼科専門医を受診し強膜炎の確定診断を得た。強膜炎は、血管の正常な放射状走行が損なわれて、異常な蛇行血管を多数認め、びまん性の結膜充血と浮腫を伴っており前部、びまん性強膜炎の所見であった。眼所見と合わせ、血管炎症候群が最も疑われた。また、PR3-ANCA が 51.4IU/ml と高値であったことより Wegener 肉芽腫症が強く示唆された。確定診断を得るために左 S<sup>8</sup> から胸腔鏡下肺生検を行った。胸膜に底をおく結節性病変と肺内部の結節性病変を認め、中膜破壊を伴う偏心性の肉芽腫性血管炎、好中球浸潤による壊死性肉芽腫、偏心性の細胞性血管炎を認め (Fig.

4)、Wegener 肉芽腫に合致する病理所見であった。複数回実施した尿検査では明らかな異常を認めなかった。強膜炎、副鼻腔炎などの上気道 (E) 症状、肺 (L) 病変を認めるが、腎症状 (K) を欠き、合致する病理組織所見、PR3-ANCA 陽性から厚生労働省難治性血管炎分科会による診断基準 (1998 年)<sup>3)</sup> より Wegener 肉芽腫症限局型と診断した。

治療は治療指針に則り<sup>3)</sup>、プレドニゾロン (PSL) 60 mg/日とシクロフォスファミド (CPA) 100mg/日にて治療を開始した。治療開始後、発熱、頭痛、乾性咳嗽および CRP 値は速やかに改善した。3 週間で結膜充血 (強膜炎) も改善し、PR3-ANCA 値は約 2 カ月で正常化した。また、画像所見でも著明な改善を認めた。3 カ月後に CPA を中止し、PSL はゆっくり減量した。1 年 10 カ月後、PSL 10mg/日内服中に鼻出血が出現した。副鼻腔



CT 所見に加え PR3-ANCA 199IU/ml の再上昇を確認したため Wegener 肉芽腫症の再発と診断した。この時には強膜炎の再発は認めなかった。PSL30mg/日への増量と CPA100mg/日の再投与にて改善した。

## 考 察

本例は入院時の尿検査にて異常を認めず、治療開始前までに複数回再検した尿検査でも異常なく、腎生検は施行していないが、腎病変を欠く限局型 Wegener 肉芽腫症と診断した。Wegener 肉芽腫症を入院日に疑ったのは、臨床経過、画像所見、鼻出血ならびに眼の充血所見（後日、強膜炎と診断）であった。

Wegener 肉芽腫症の定型的な初発症状は、鼻閉、鼻出血、膿性鼻汁などの上気道炎症症状が最も多く、下気道、肺へと壊死性肉芽腫性病変が進展し、半月体形成性腎炎を伴うようになるとされる<sup>4)</sup>。つまり、上気道、下気道・肺、腎の順に疾患が進行することが多いとされるが、具体的な初発症状について詳細に検討した報告は少ない。Hoffman らは Wegener 肉芽腫症 158 例の臨床徴候の頻度によると、初発症状が眼病変であったものは 15%、全経過中に眼病変が出現したものは 52% と報告している<sup>5)</sup>。初発眼病変の内訳は、強膜炎・上強膜炎 6%、結膜炎 5%、眼球突出 2%、涙嚢炎 1% であった。Bullen らは、Wegener 肉芽腫症 140 例中 18 例 (12.9%) が、眼病変が初発症状となり診断に至る契機となったと報告している<sup>6)</sup>。Harpar らは Wegener 肉芽腫症 47 例中 6 例 (12.6%) は眼症状が初発症状であったと報告している<sup>7)</sup>。うち 3 例は平均 22 カ月後に全身症状が出現し、他の 3 例は診断時に肺病変、腎病変などの病変を同時に合併していた。Wegener 肉芽腫症の眼合併症として結膜炎、上強膜炎、強膜炎、ぶどう膜炎、角強膜潰瘍形成、網膜血管炎、網膜動脈閉塞、視神経炎、脈絡膜炎などが知られている<sup>8)~10)</sup>。また、その炎症病態は小血管の血管炎であるとされている<sup>6)</sup>。他に眼球突出、視神経炎、鼻涙管狭窄、眼球運動障害、眼窩炎なども報告されている<sup>11)</sup>。これは、Wegener 肉芽腫症の鼻腔、副鼻腔の肉芽腫性炎症が眼窩へ波及した結果により生じている<sup>6)</sup>。

本例は強膜炎による結膜充血が初発症状であり、全身症状や鼻出血、下気道・肺症状の出現よりも 2 カ月先行していた。

Wegener 肉芽腫症は稀な疾患であり、初発症状出現後診断に至るまでの時間的遅れが長いことが指摘されている。Specialty-related bias が存在する可能性もあるが、頭頸部領域の初発症状出現後から診断に至るまでに平均 9 カ月を要したとする報告もある<sup>2)</sup>。この中で、眼病変での初発症状が最も遅延し、平均約 14 カ月を要したとされる。さらに、この診断の遅れがここ最近までも改善

されていないことも指摘している。

Wegener 肉芽腫症では腎病変を伴う全身型の生命予後は不良であるが、一方、眼科的予後も重要である<sup>6)</sup>。眼窩内の肉芽腫形成による mass effect により視神経圧迫をきたした場合には早期に除圧を図らないと眼科的予後は不良とされ<sup>12)</sup>、Bullen らは 40 例中 6 例 15% で視力を、4 例 10% で光覚を失ったと報告している<sup>6)</sup>。他の報告でも、眼病変のために 33% が視覚を失ったとされる<sup>5)</sup>。一方、小血管炎による結膜炎、上強膜炎、強膜炎では、炎症が進展し角強膜潰瘍を形成した場合には免疫抑制剤を必要とするもののステロイド治療に対する反応は良好で、眼科的予後は早期の治療により比較的良好と報告されている<sup>6)13)</sup>。

今回我々は、強膜炎が診断の契機となった Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験した。強膜炎などの眼病変がみられ、さらに鼻出血などの耳鼻咽喉科領域の炎症所見もみられた場合には、生命予後のみならず眼科的予後に関係する Wegener 肉芽腫症の可能性を早期に考慮し、PR3-ANCA の測定など診断に有用な検査を施行すべきと思われる。

本論文の要旨は第 172 回日本呼吸器学会関東地方会（2006 年 11 月、東京）で発表した。

謝辞：本例の眼科的診断に御高診を賜りました群馬大学医学部眼科学教授、岸章治先生に感謝いたします。

## 引用文献

- 1) DeRemee RA, Colby TV. Wegener's granulomatosis. In: Thurlbeck WM, Churg AM, ed. Pathology of the lung. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, 1995; 401—423.
- 2) Srouji IA, Andrews P, Edwards C, et al. Patterns of presentation and diagnosis with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. J Laryngol Otol 2007; 121: 653—658.
- 3) 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.
- 4) Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. J Rheumatol 2001; 28: 1025—1032.
- 5) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116: 488—498.
- 6) Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, et al. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. Ophthalmology 1983; 90: 279—290.

- 7) 橋本博史, 長沢俊彦, 安部 達, 他. 結節性動脈周囲炎, ウェゲナー肉芽腫症, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 悪性関節リウマチの臨床像と経過・予後の比較. リウマチ 1988; 28: 145—155.
- 8) Sacks RD, Stock EL, Crawford SE, et al. Scleritis and Wegener's granulomatosis in children. *Am J Ophthalmol* 1991; 111: 430—433.
- 9) Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis. Studies in 18 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535.
- 10) Wolf-Kormann PG, Stefani FH, Riedel KG. Early ocular symptoms in Wegener's granulomatosis. *Fortschr Ophthalmol* 1990; 87: 488—491.
- 11) Stalton DJ, Graham EM, Page NG, et al. Ocular changes in limited forms of Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol* 2005; 65: 553—563.
- 12) Thawley SE. Wegener's granulomatosis: unusual indication for orbital decompression. *Laryngoscope* 1979; 89: 145—154.
- 13) Brubaker R, Font RL, Shepherd EM. Granulomatous scleritis: regression of ocular lesions with cyclophosphamide and prednisone. *Arch Ophthalmol* 1971; 86: 517—524.

### Abstract

#### A case of scleritis as the initial clinical manifestation of limited Wegener's granulomatosis

Naoya Hijikata<sup>1)</sup>, Noboru Takayanagi<sup>1)</sup>, Koichiro Yoneda<sup>1)</sup>, Yutaka Sugita<sup>1)</sup>  
and Yoshinori Kawabata<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiriology, Saitama Cardiovascular and Respiriology Center

<sup>2)</sup>Devison of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiriology Center

A 63-year-old man who was transferred to our hospital had noticed ocular hyperemia, and 2 months later headache, dry cough, nose bleeds and fever. Chest X-ray film showed bilateral infiltrating shadows. He was given a diagnosis of pneumonia at the previous hospital, where antibiotics were administrated with no effect. High-resolution chest computed tomography (HRCT) on admission revealed consolidations distributed predominantly in the bilateral lower lobes and multiple nodules. Consolidations were also mainly distributed around bronchovascular bundles and at subpleural areas. We suspected Wegener's granulomatosis because of his eye lesion and HRCT findings. Ophthalmologic examination after admission revealed bilateral scleritis. The proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody level was 51.4IU/ml. Thoracoscopic lung biopsy (left S8) showed eccentric granulomatous necrotizing vasculitis, which was consistent with Wegener's granulomatosis. We finally diagnosed this case as limited type Wegener's granulomatosis without renal involvement. We administrated both 60mg/day prednisolone and 100mg/day cyclophosphamide for initial treatment. After this treatment, he remarkably improved. Scleritis was the initial clinical presentation in this case of Wegener's granulomatosis.