

## ●症 例

## 結節性多発動脈炎に合併したと考えられた間質性肺炎の1例

石井 寛<sup>1)</sup> 河端 美則<sup>2)</sup> 岡 宏亮<sup>1)</sup>  
 小宮 幸作<sup>1)</sup> 岩田 敦子<sup>1)</sup> 門田 淳一<sup>1)</sup>

要旨：症例は71歳，男性．乾性咳嗽，発熱が2週間以上持続するため，近医を受診した．血液検査にて著明な炎症反応がみられ，胸部CTにて間質性肺炎像を認めたため，当科に紹介入院となった．入院時体温は38.0℃，胸部聴診でfine cracklesを聴取し，四肢や軀幹に軽度のリベド皮疹を認めた．検査所見では炎症反応のほか，リウマチ因子が陽性であったが，抗好中球細胞質抗体を含め他の自己抗体は陰性であった．気管支肺泡洗浄液ではCD4<sup>+</sup>リンパ球数が増加していた．皮膚生検組織で血管炎の所見があり，外科的肺生検組織では，通常型間質性肺炎パターンに加え，多数のリンパ濾胞と肺動脈での肉芽腫性・壊死性血管炎がみられた．臨床および病理学的に結節性多発動脈炎が疑われたが，同症では間質性肺炎の合併は稀で，通常血管炎は気管支動脈であり，本症例は顕微鏡的多発動脈炎との鑑別を要する示唆に富む症例と考えられた．

キーワード：結節性多発動脈炎，肉芽腫性血管炎，顕微鏡的多発動脈炎，間質性肺炎

Polyarteritis nodosa, Granulomatous vasculitis, Microscopic polyarteritis, Interstitial pneumonia

## はじめに

以前結節性動脈周囲炎とされていた症例のうち，現在では中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎のみが古典的結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa；PAN）と呼称され，小血管を主体とするものと区別している<sup>1)</sup>．後者には抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎症候群が含まれ，そのうち肉芽腫性病変のみられないものが顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyarteritis；MPA）と定義されている<sup>1)</sup>．PANの頻度はMPAよりも少なく，またMPAと比較してPANに間質性肺炎を合併することは極めて稀である<sup>2)3)</sup>．

## 症 例

患者：71歳，男性．

主訴：発熱，乾性咳嗽．

既往歴：56歳：腰部脊柱管狭窄症，67歳より慢性心房細動，高血圧．健診で胸部の異常を指摘されたことはなかった．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙：1日15本を27年間（47歳まで），粉

塵吸入歴なし．

現病歴：2008年8月中旬より咳嗽が出現し，同時期より夕方～夜間の発熱が持続するため，9月になって近医を受診したところ，WBC 18,600/μl，CRP 11.2mg/dlと著明な炎症反応を認め，胸部CTでは間質性陰影がみられたため，当科に紹介入院となった．

身体所見：身長157cm，体重59kg，体温38.0℃，脈拍80/分，不整，血圧136/84mmHg．表在リンパ節の腫脹なく，貧血・黄疸はなかった．胸部聴診では収縮期雑音，両下肺野にfine cracklesを聴取した．腹部に異常なく，ばち指はみられなかったが，四肢・軀幹に軽度の網状皮疹（リベド疹）を認めた．

入院時検査所見（Table 1）：著明な炎症反応のほか，軽度の貧血，血小板増多，胆道系酵素の上昇がみられた．血清学的検査では，可溶性IL-2レセプターが軽度高値を示したが，この時点での間質性肺炎のマーカーはいずれも正常値であった．リウマチ因子が陽性であったが，測定した各種自己抗体はANCAを含めて全て陰性であった．血液ガス分析，呼吸機能，心臓超音波検査，また検尿に異常所見はみられなかった．

入院時画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1）では両下肺野に網状陰影を認めた．CT（Fig. 2a）では両側下葉胸膜下優位の網状影，すりガラス状陰影，小葉間隔壁の肥厚を認めたが，明らかな蜂窩肺は無かった．

経過：入院まで3週間以上持続していた38℃以上の発熱は入院安静のみで37℃台となり，1週間後の胸部

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

<sup>1)</sup>大分大学医学部総合内科学第二講座

<sup>2)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理

（受付日平成22年9月17日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gases (room air)	
WBC	<u>16,200</u> / $\mu$ l	CRP	<u>13.8</u> mg/dl	pH	7.44
Neut.	<u>82.0</u> %	KL-6	276 U/ml	PaO <sub>2</sub>	88.9 Torr
Eosin.	1.2%	SP-D	22.6 ng/ml	PaCO <sub>2</sub>	35.3 Torr
Lymph.	10.2%	SP-A	30.1 ng/ml	SaO <sub>2</sub>	97.8%
Mono.	6.4%	IgG	1,570 mg/dl	Pulmonary function tests	
Baso.	0.2%	IgA	196 mg/dl	VC	2.73 L
RBC	<u>395</u> × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgM	77.0 mg/dl	%VC	88.1%
Hb	<u>11.2</u> g/dl	IgE	32 IU/ml	FEV <sub>1</sub>	2.22 L
Plt	<u>37.5</u> × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	ACE	3.2 IU/l	%FEV <sub>1</sub>	109.9%
Biochemistry		lysozyme	8.3 $\mu$ g/ml	FEV <sub>1</sub> %	83.5%
TP	6.6 g/dl	sIL-2R	<u>806</u> U/ml	%DLco	98.8%
AST	27.4 IU/L	HTLV-1 Ab	(-)	DLco/VA	4.10 ml/min/mmHg/L
ALT	37.9 IU/L	ANA	< 40	BALF analysis (right S <sup>5</sup> )	
ALP	<u>567</u> IU/L	RF	<u>82</u> IU/ml	Cell recovery	2.2 × 10 <sup>5</sup> /ml
$\gamma$ -GTP	<u>98.6</u> IU/L	CCP Ab	< 0.6	Macrophage	53.6%
LDH	189 IU/L	SS-A Ab	< 5.0	Neut.	<u>9.5</u> %
BUN	11.5 mg/dl	SS-B Ab	< 5.0	Lymph.	<u>34.9</u> %
Cr	0.72 mg/dl	Scl-70 Ab	< 5.0	Eosin.	2.0%
Tumor markers		Jo-1 Ab	< 5.0	CD4/CD8	<u>4.9</u>
CEA	2.2 ng/ml	RNP Ab	< 5.0		
CA19-9	7.0 U/ml	centromere Ab	< 5.0		
		MPO-ANCA	< 10 EU		
		PR3-ANCA	< 10 EU		

underline; abnormal value



Fig. 1 A chest X-ray film obtained on admission shows reticular shadows in both lower lung fields.

CTでは若干の改善傾向を示しCRPも4.4mg/dlまで下降したが、そのまま持続高値を呈していた。右中葉での気管支肺胞洗浄液所見はリンパ球比率の上昇とCD4/CD8比高値がみられた (Table 1) が、経気管支肺生検では有意な所見は得られなかった。残存していた腹部の皮疹に対して生検を施行したところ、真皮深層の動脈と思われる筋性血管にフィブリノイド壊死と内腔閉塞、周囲に炎症細胞浸潤を認めた。PANの皮膚病変が疑われたため (Fig. 3)、次に右中葉および下葉より外科的肺生

検を施行した。採取した肺組織 (Fig. 4) には、胸膜直下から小葉間隔壁に接して拡がり、一部には蜂巢肺を示す異時性の間質性肺炎、すなわち通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia; UIP) パターンが広範にみられた。またリンパ濾胞が多く、細胞浸潤が強い部位では主に肺動脈血管壁への細胞浸潤が目立ち、肉芽腫形成および弾性線維染色で中膜の破壊を伴う壊死性・肉芽腫性血管炎が存在していた (Fig. 5)。なお血管造影は施行していないが、全身の造影CTやMRアンギオグラフィーでは明らかな血管の異常所見や動脈瘤の形成等は認められなかった。

以上の所見より本症例は活動性の血管炎と判断した。外科的肺生検後の急性増悪はみられなかったが、その後血清KL-6が500U/ml以上へ上昇したため、ステロイド治療としてプレドニゾン1mg/kg/日より開始したところ、発熱・炎症反応は消失し、併せて降圧剤を減量することができ、肺野の陰影も徐々に改善した (Fig. 2b)。プレドニゾン7.5mg/日の時点で血清KL-6の再上昇 (1,141U/ml) や炎症反応など再燃がみられたものの、その後増量し12.5mg/日の維持療法で病状は安定している。治療開始からおよそ2年が経過しているが、MPAを示唆するような検尿異常や肺胞出血は出現しておらず、血清MPO-ANCAも陰性のままである。

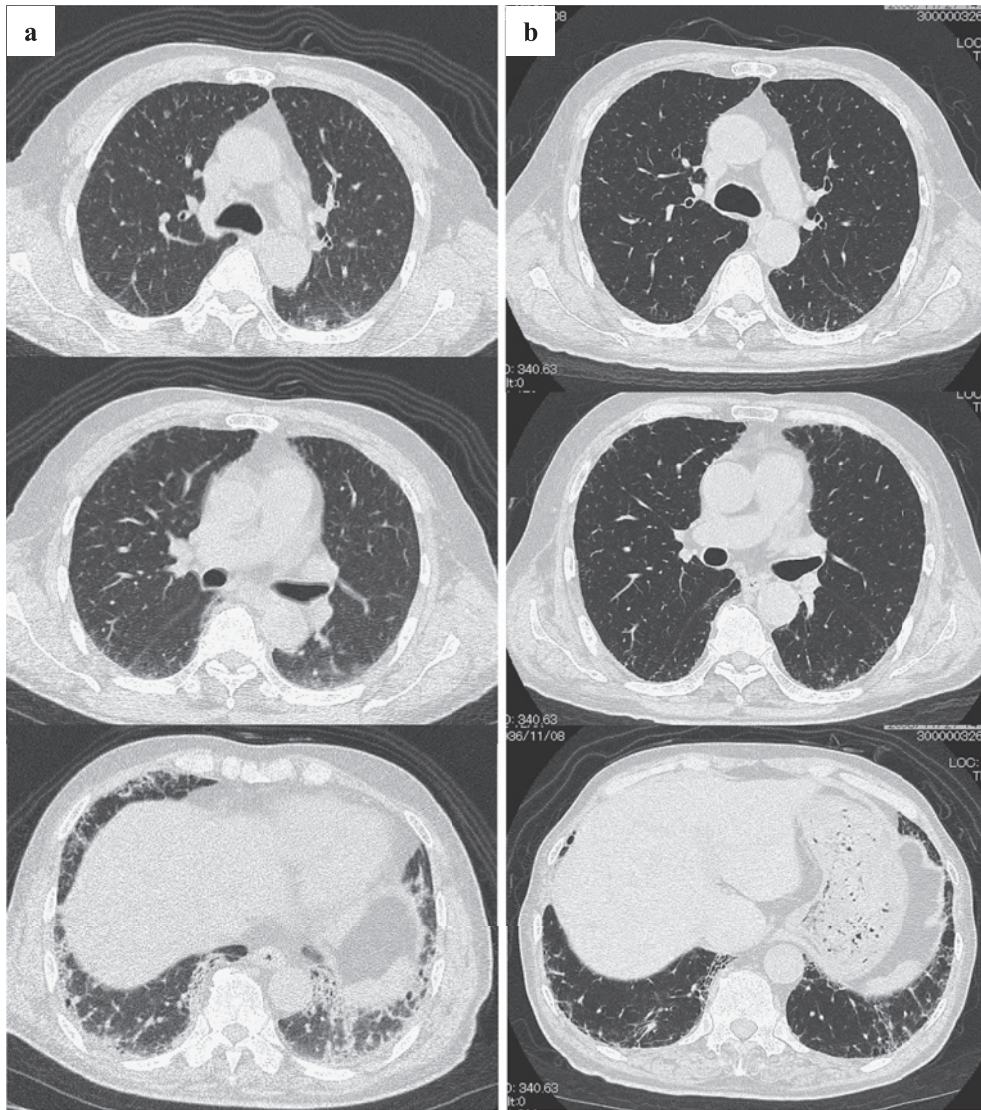


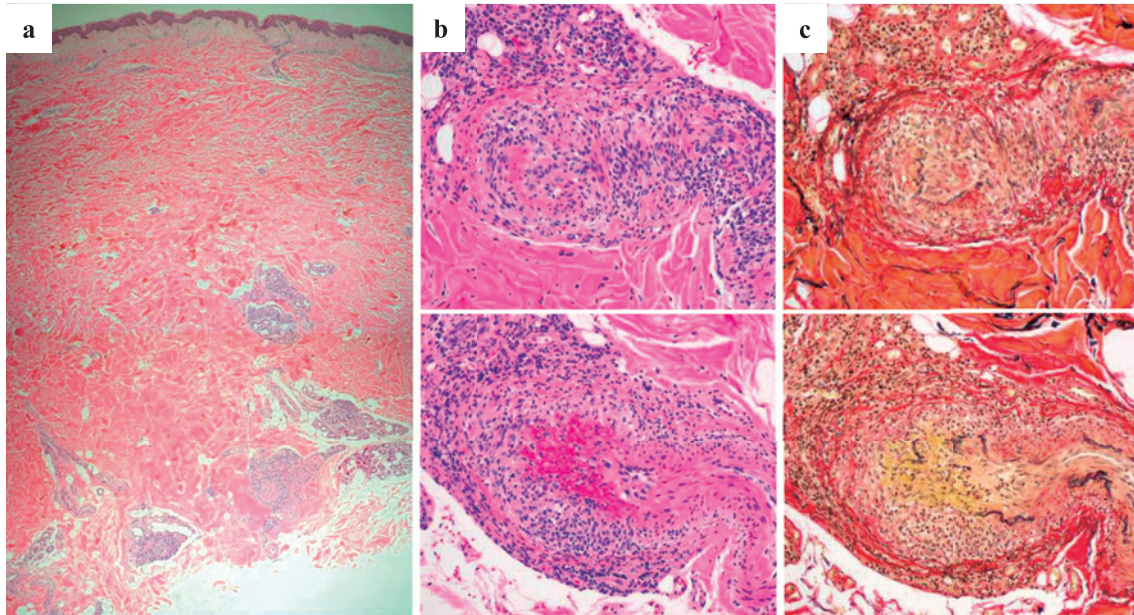
Fig. 2 Chest computed tomography scans show patchy ground-glass attenuations, thickening of the interlobular septum and reticular shadows, predominantly in subpleural areas of the lower lobes (a). These findings improved 2 months after treatment with prednisolone.

## 考 察

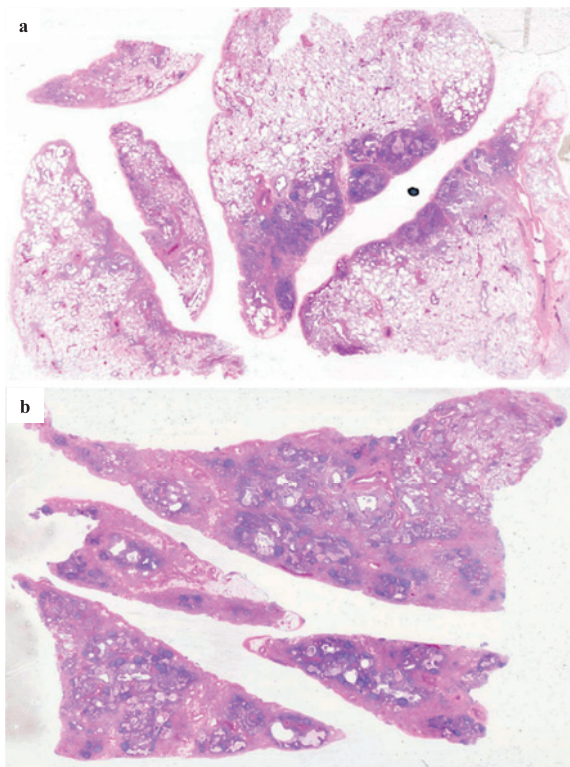
1994年に開かれたChapel Hillでの国際会議において、それまで結節性動脈周囲炎とされていた症例のうち、中型の筋性動脈に局限した壊死性血管炎をPANと定義し、小血管（毛細血管，細小動静脈）を主体とした壊死性血管炎は別の疾患群とされた<sup>1)</sup>。後者がANCA関連血管炎症候群であり，そのうち肉芽腫性病変のみられないものをMPAとし，Wegener肉芽腫症（Wegener granulomatosis；WG）やChurg-Strauss症候群（CSS）と区別された。本邦でも，病因や臨床像，病理組織学的所見などに差異があるとして，2005年から結節性動脈周囲炎はPANとMPAの2疾患に分離され，2006年より特定疾患の調査票も別個となっている。ただし別々の

疾患としての全国調査結果は本邦ではまだ存在せず，一部の県で行われた調査では，患者比率がPAN：MPAで1：20程度，PANの発症年齢はMPAよりやや若く平均55歳，男女比は3：1で，年間の新規発症数は50人程度と予測されている[財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター ホームページ（平成21年1月更新）より]。

本症例を厚生労働省特定疾患難治性血管炎班によるPANの診断基準（2006年改訂<sup>4)</sup>）に照らし合わせると，主要症候10項目中3項目（2週間以上持続する発熱，高血圧，皮膚病変）と皮膚の組織所見より，診断確実（definite）となる。一方で，急速進行性腎炎や血清MPO-ANCA陽性所見はないものの，間質性肺炎と皮膚病変という主要症候2項目があり，組織学的に壊死性血管炎



**Fig. 3** A biopsy specimen of the abdominal skin shows nodular infiltrates of the inflammatory cells in a deep layer of the dermis (a), which were muscular arteries with fibrinoid necrosis, luminal obstruction, surrounding inflammatory cell infiltrates (b), and with medial dissection (c) (a, b: hematoxylin-eosin stain, c: elastica-van Gieson stain).



**Fig. 4** Lung biopsy specimens of the right middle (a) and the lower (b) lobes show interstitial thickening and fibrosis of the subpleural and peripheral lobular areas, indicating the usual interstitial pneumonia pattern, and a number of lymphoid follicles.

があるため、MPAの診断基準<sup>4)</sup>を満たすように思える。しかし前述したように、MPAでは組織所見として肉芽腫性血管炎がないものと定義されているため、これに従えば本症例はPANの診断となる。ただし最近本邦では、MPO-ANCA関連間質性肺炎の複数例で肉芽腫性血管炎がみられたと報告されており<sup>5)</sup>、本症例は現行の診断基準の範疇を逸脱している可能性がある。

PANにおける侵襲血管は中・小型の筋性動脈ときに細動脈とされ、呼吸器系では気管支動脈の障害が報告されているものの肺動脈の障害は稀とされている<sup>2)</sup>。PANには稀に間質性肺炎が合併するという指摘はあるが<sup>4)</sup>、文献的には組織学的に器質性肺炎パターンを呈した3例<sup>6)~8)</sup>のみで、本症例と同様の組織学的所見を有するPANの報告例は検索しえた範囲では無かった。本症例は過去に喫煙歴があり、陳旧性の線維化病変も存在していたため、もともとUIPパターンの間質性肺炎が存在していた可能性はある。ただし初診時の血清マーカーは正常範囲であり、存在はしていても軽度だったと推測される。しかしながら陰影は入院安静のみで若干の改善傾向がみられたため、詳細は不明であるが、初診時から活動性の間質性肺炎があり、比較的急性期だったため血清KL-6は上昇せず、その後徐々に血中に漏出してきたのかもしれない。なお本症例では、主に気管支壁に存在する気管支動脈の壊死性血管炎を組織学的に証明した訳ではない。したがって、本症例にみられた肺動脈の血管

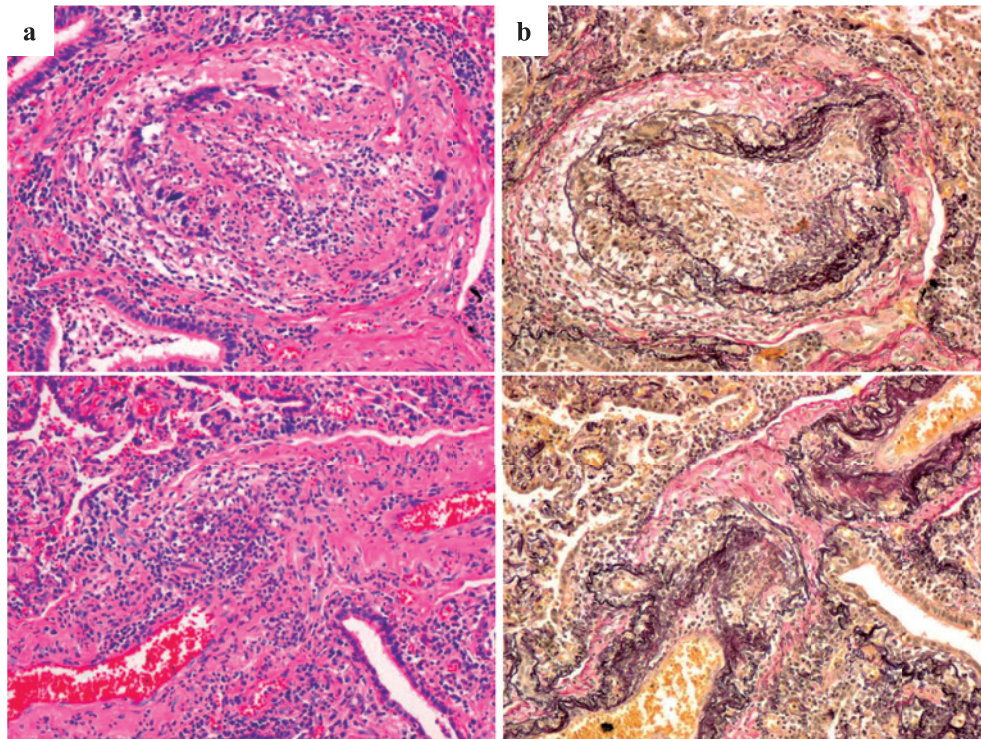


Fig. 5 Necrotizing and granulomatous vasculitis of the pulmonary arteries can be seen (a: hematoxylin-eosin staining, b: elastica-van Gieson stain).

炎所見や UIP パターンの間質性肺炎がすべて PAN として合致するかどうかについては、今後の症例集積に頼らざるを得ないと思われる。

国外における血管炎の診断指針として、主として 1990 年の米国リウマチ学会の基準<sup>9)</sup>、および先に述べた 1994 年の Chapel Hill 会議における定義<sup>1)</sup>が用いられている。スウェーデンにおける血管炎症候群 86 例の検討<sup>2)</sup>では、MPA が 27 例 (9 例に肺病変あり) に対して PAN は 9 例と少なく、肺病変を有する症例は無かったと記載されている。2007 年に Watts ら<sup>10)</sup>は、米国リウマチ学会の基準および Chapel Hill 分類それぞれの欠点を指摘し、臨床的に ANCA 関連血管炎もしくは PAN が疑われる疾患群に関する新しいアルゴリズムを提唱した。これにより CSS, WG, MPA, 古典的 PAN を個別の疾患とし、オーバーラップ症例をなくし、分類不能症例も減らすことができたとしている<sup>10)</sup>。このアルゴリズムを用いた Liu らによる 550 例の ANCA 関連血管炎 (14 例の血清 ANCA 陰性症例を含む) の検討<sup>11)</sup>では、Chapel Hill 分類で MPA と診断された 363 例中 324 例は MPA のままであったのに対し、PAN と診断された 4 例は全例 MPA の診断となった。

以上のように、診断基準によって MPA と PAN の鑑別が困難な症例があることが示唆される。しかしながら全国的に PAN の頻度は少なく、さらに肺病変の合併は

極めて少ないため、PAN 関連間質性肺炎の病理学的検討はまだ不十分と思われる。本症例は画像上末梢優位の間質性肺炎像を呈し、組織学的には MPA に伴う間質性肺炎に一般的な、蜂巢肺を伴う UIP パターンを呈しつつリンパ濾胞形成が目立つ所見であった。ただしそれに加え、肺動脈の肉芽腫性・壊死性血管炎の存在が明らかで、臨床的に糸球体腎炎や血清 MPO-ANCA といった MPA を示唆する所見を認めないため、現時点での診断は PAN とせざるを得なかった。本症例の病態が PAN と MPA がオーバーラップしているものなのか、肺病変や皮膚病変が先行する MPA なのか不明であり、両疾患の特性を理解するにはさらなる症例の蓄積が必要であるが、非常に示唆に富む症例と思われる報告した。

## 文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-192.
- 2) Travis WD, Colby TV, Koss MN, et al, ed. *Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract*. Washington DC: American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology, 2002; 248-255.

- 3) Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, et al. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1329—1337.
- 4) 血管炎症候群の診療ガイドライン. ダイジェスト版, 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). *Circ J* 2008; 72 (Suppl. IV): 1319—1346.
- 5) 蛇沢 晶, 倉持 茂, 小倉高志, 他. MPO-ANCA 陽性例における慢性間質性肺炎の病理. *日胸* 2008; 67: 210—219.
- 6) 小林 晃, 坂東政司, 山沢英明, 他. BOOP 様肺病変が先行した結節性多発動脈炎と考えられた 1 例. *日内会誌* 2007; 96: 2288—2290.
- 7) 八木 徹, 西成田真. 器質化肺炎 (BOOP) を合併した血管炎症候群の 1 例. *日臨免誌* 2004; 27: 414—419.
- 8) Robinson BW, Sterrett G. Bronchiolitis obliterans associated with polyarteritis nodosa. *Chest* 1992; 102: 309—311.
- 9) Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1135—1136.
- 10) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222—227.
- 11) Liu LJ, Chen M, Yu F, et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 708—712.

### Abstract

#### A case of interstitial pneumonia possibly associated with polyarteritis nodosa

Hiroshi Ishii<sup>1)</sup>, Yoshinori Kawabata<sup>2)</sup>, Hiroaki Oka<sup>1)</sup>, Kosaku Komiya<sup>1)</sup>,  
Atsuko Iwata<sup>1)</sup> and Jun-ichi Kadota<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Internal Medicine 2, Oita University Faculty of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Centre

A 71-year-old man was admitted due to persistent pyrexia of over 2 weeks duration, dry cough, and chest computed tomographic (CT) findings of interstitial pneumonia. On admission, his body temperature was 38.0°C, and there was mild livedo reticularis observed on the trunk and skin of the extremities. Fine crackles were detected in the lower lung fields. Laboratory examinations showed high levels of an inflammatory reaction and a positive rheumatoid factor, but the findings were negative for any other autoantibodies, including the antineutrophil cytoplasmic antibody. His bronchoalveolar lavage fluid revealed an increase in CD4<sup>+</sup> lymphocytes. A biopsy specimen of the abdominal skin showed necrotizing vasculitis of the muscular arteries. Lung biopsy specimens showed necrotizing and granulomatous vasculitis of the pulmonary arteries in the usual interstitial pneumonia pattern, with numerous lymphoid follicles. Therefore, a diagnosis of polyarteritis nodosa was clinically and pathologically established. This case of interstitial pneumonia associated with polyarteritis nodosa was difficult to discriminate from microscopic polyarteritis.