

●症 例

黄色ブドウ球菌による肺炎と鑑別を要した 肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例

宇賀神 基¹⁾ 三輪 清一¹⁾ 須田 隆文²⁾
白井 正浩¹⁾ 早川 啓史¹⁾ 千田 金吾²⁾

要旨：症例は 56 歳女性。1992 年に全身性エリテマトーデス、2004 年にシェーグレン症候群と診断され、プレドニゾロン 5mg/日を内服中であった。2008 年 6 月、肺炎治療後に咳嗽が持続し、右中肺野の浸潤影が残存したため、当院受診。PR3-ANCA の上昇に加えて、気管支内視鏡検査にて巨細胞を伴う肉芽腫性炎症を認めたが、症状、陰影ともに自然軽快した。同年 9 月、発熱と左上肺野に浸潤影の出現を認めたため受診。喀痰検査所見よりメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) による肺炎と考え、抗菌薬治療を行うも、改善に乏しく、病理所見と PR3-ANCA の上昇より肺限局型 Wegener 肉芽腫症と診断した。ST 合剤に加えて、ステロイド薬の増量とシクロホスファミドの追加にて、軽快し、PR3-ANCA も陰性化した。MRSA 肺炎との鑑別を要し、全身性エリテマトーデスとシェーグレン症候群に続発した肺限局型 Wegener 肉芽腫症を経験したため報告する。

キーワード：黄色ブドウ球菌、肺限局型ウエゲナー肉芽腫症、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群

Staphylococcus aureus, Pulmonary limited Wegener's granulomatosis, Systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome

緒 言

今回我々は、全身性エリテマトーデス (SLE) の発症から 16 年を経過し、またシェーグレン症候群 (SjS) と尿細管性アシドーシスを合併し、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) による肺炎との鑑別に苦慮した肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験した。SLE と SjS に続発した Wegener 肉芽腫症の報告はまれであり、また *Staphylococcus aureus* と Wegener 肉芽腫症との関係について、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：56 歳、女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：重症筋無力症 (38 歳、胸腺摘出術)、側弯症手術 (54 歳)。

喫煙歴：20 歳から 50 歳まで 20 本/日。

職業歴：無職。

粉塵吸入歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1992 年 (40 歳時) に顔面紅斑、多関節炎、血小板減少、抗核抗体陽性より全身性エリテマトーデス (SLE) と診断され、ステロイド薬による治療が行われた。また、2004 年 (52 歳時) に口唇生検、唾液分泌量低下、抗 SS-A 抗体陽性よりシェーグレン症候群と診断され、同時に尿細管性アシドーシスも認めた。その後、プレドニゾロン 5mg/日の内服を継続し、顔面紅斑や関節炎、血小板減少などの SLE に伴う症状は消失していた。2008 年 5 月上旬から発熱と咳嗽を認め、肺炎として近医で抗菌薬による治療を受けた。解熱したが、咳嗽は持続し、胸部単純写真にて陰影の残存を認めたため、精査目的で同年 6 月中旬に紹介受診となった。

初診時現症：身長 150cm、体重 47kg、体温 36.7 度、血圧 116/86mmHg、脈拍 54 回/分・整、呼吸数 16 回/分、酸素飽和度 96% (室内気)。身体所見では、ばち指を認め、胸部聴診所見では両下肺背側にて捻髪音を聴取した。鞍鼻はなく、皮疹や関節の腫脹、表在リンパ節の腫脹は認めなかった。

初診時検査所見 (Table 1)：白血球数は正常であった

〒434-8511 静岡県浜松市浜北区於呂 4201-2

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器科

²⁾ 浜松医科大学第 2 内科

(受付日平成 22 年 10 月 12 日)

Table 1 Laboratory findings on first visit

Urinalysis		Biochemistry		Blood gas (room air)	
pH	8.0	GOT	19 IU/l	pH	7.327
Protein	(-)	GPT	10 IU/l	PaCO ₂	34.2 Torr
Blood	(-)	LDH	205 IU/l	PaO ₂	82.5 Torr
Hematology		CK	17 IU/l	HCO ₃ ⁻	17.5 mmol/l
WBC	3,700/ul	TP	7.6 g/dl	BE	-7.4 mmol/l
Neut.	70.6%	BUN	12.3 mg/dl	Lung function	
Lym.	21.9%	Cre	0.69 mg/dl	VC	2.03 L
Mon.	5.1%	Na	137 mEq/l	%VC	83.9%
Eos.	1.6%	K	3.6 mEq/l	FEV _{1.0}	1.65 L
Bas.	0.8%	Cl	111.7 mEq/l	FEV _{1.0%}	78.2%
Hb	12.4 g/dl	Serology		%DLco	59.7%
Plt	27.3 × 10 ⁴ /ul	CRP	1.21 mg/dl	Urinary antigen	
Coagulation		RF	46.2 IU/l	<i>S.pneumoniae</i>	(-)
PT-INR	1.13	ANA	× 320	<i>Legionella</i>	(-)
APTT	42.4 sec	Anti-dsDNA	7 IU/ml	Sputum	
Fib	440 mg/dl	Anti-SS-A	× 32	Bacterial culture	<i>S.aureus</i> (MRSA)
FDP	8.6 ug/dl	Anti-SS-B	< × 1	Acid-fast bacillus	(-)
		MPO-ANCA	< 1.3 U/ml		
		PR3-ANCA	30.5 U/ml		
		ACE	11.7 IU/l		
		KL-6	821 U/ml		
		β-D glucan	8.3 pg/ml		

が、CRP 1.21mg/dL と炎症反応の上昇を認めた。リウマチ因子、抗核抗体、抗二本鎖 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体が陽性であり、また PR3-ANCA は 30.5U/ml と上昇を認めた。血液ガス分析では尿細管性アシドーシスに伴う代謝性アシドーシスを認めた。呼吸機能検査では拡散能の低下を認め、喀痰培養ではメチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) が検出された。尿潜血と尿蛋白は認めなかった。

初診時胸部単純写真 (Fig. 1) : 両下肺野に網状陰影、右中肺野に浸潤影を認めた。

初診時胸部 CT (Fig. 1) : 右肺 S2 を中心に浸潤影を認め、両肺底区には蜂窩肺所見を認めた。

経過 : 初診翌日に気管支内視鏡検査を施行した。黄色の分泌物が多いものの、内腔の粘膜に特記すべき所見は認めなかった。右 B4b にて気管支肺胞洗浄を施行し、右 S2a にて経気管支肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄では好中球とリンパ球の増加を認め、細菌培養では MRSA が検出された (Table 2)。また経気管支肺生検では巨細胞を伴った肉芽腫性病変と炎症細胞の浸潤を認めた (Fig. 2)。自然経過にて咳嗽は軽減し、また右中肺野の浸潤影も改善した。

2008 年 9 月下旬に 40 度の高熱、咳嗽、喀痰にて受診し、胸部単純写真にて左上肺野に浸潤影の出現を認めた。喀痰培養検査で、半定量法にて MRSA が 3+ で検出されたため、MRSA 肺炎と診断した。バンコマイシン (Van-

comycin : VCM) とシプロフロキサシン (Ciprofloxacin : CIPFX) の併用にて抗菌薬治療を行ったが、改善に乏しく、リネゾリド (Linezolid : LZD) とドリペネム (Doripenem : DRPM) の併用に変更したところ、解熱を認めた。しかし、咳嗽と喀痰は遷延し、胸部単純写真にて浸潤影は残存し、また呼吸機能の低下を認めた。

抗菌薬治療に対する反応不良な経過、PR3-ANCA の上昇、病理学的所見より、当院初診時からの経過は Wegener 肉芽腫症の肺病変であると考えられた。2008 年 10 月下旬より ST 合剤の内服を開始し、2009 年 1 月上旬よりプレドニゾロン 30mg/日とシクロフォスファミド 50mg/日の内服を追加した。その後、臨床症状、胸部単純写真、呼吸機能ともに改善を認め、PR3-ANCA は陰性化し、現在も再燃なく経過している。

考 察

本症例は MRSA 肺炎との鑑別に難渋した。2008 年 9 月に発熱、咳嗽、喀痰と左上肺野の浸潤影を認めて受診した際に、喀痰検査にて MRSA を半定量法で 3+ と多数認め、MRSA 肺炎として治療を行った。しかし臨床症状、画像所見ともに改善に乏しく、診断を見直す必要に迫られた。PR3-ANCA 陽性、2008 年 6 月の経気管支肺生検による病理所見を踏まえ、Wegener 肉芽腫症 (WG) による肺病変と診断し、ST 合剤に加えて、全身ステロイドと免疫抑制剤による治療を行った。その後の

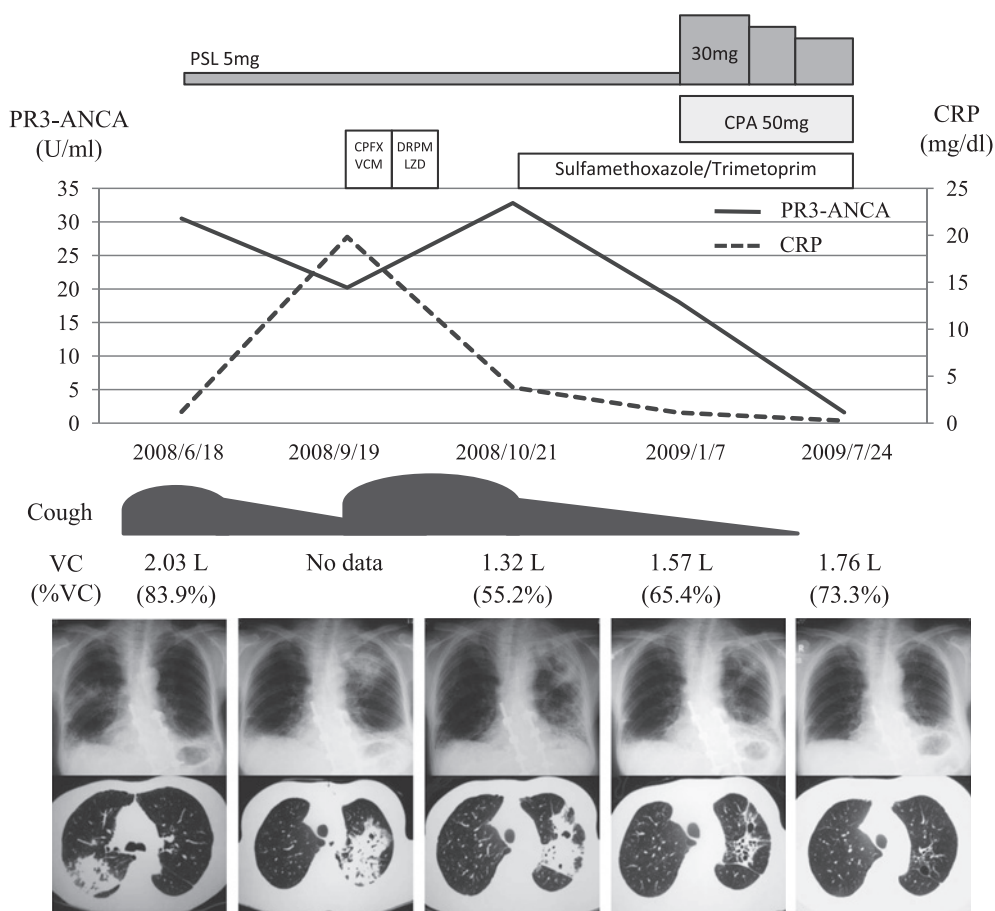


Fig. 1 Clinical course and changes of radiographic findings

Table 2 Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) findings (Rt. B4b)

Recovery rate	75/150 ml
Total cell count	2.16×10^5 cells/ml
Neutrophil	26.4%
Lymphocyte	12.6%
Macrophage	58.6%
Eosinophil	2.4%
CD4/CD8	1.29
Bacterial culture	<i>S.aureus</i> (MRSA)
Acid-fast bacillus	(-)
Cytology	class II

臨床症状、画像所見、呼吸機能の改善から、本症例の肺病変がWGによるものとして矛盾しないものと考えられた。

PR3-ANCA陽性は、1998年の厚生省難治性血管炎分科会が定めたWGの診断基準において、主要な検査所見として、診断基準の1項目に加えられている。WG50

例、顕微鏡的多発血管炎42例、全身性エリテマトーデス(SLE)15例、関節リウマチ15例、健常者30例を対象とした研究では、本邦でも一般的に用いられているELISA法で測定されたPR3-ANCAはWGにおいて、感度は22~70%と高くはないが、特異度は93~100%と非常に高かったと報告されている¹⁾。一方、WG以外の疾患では、肺アスペルギルス症やB細胞性のnon-Hodgkin lymphomaでPR3-ANCAが上昇したとの報告例がわずかに認められるのみであった^{2,3)}。本症例のように、他の膠原病を合併している症例においても、PR3-ANCAが陽性となった場合は、WGの可能性を念頭に置く必要があるものと思われた。

WGはときに無治療で自然軽快することが報告されている^{4,5)}。また高分解能CT所見において、WGの肺病変は結節影、腫瘤影、浸潤影、スリガラス影などといった多彩な陰影を呈し、しばしば内部に空洞を伴い、CT所見のみで細菌性肺炎や悪性腫瘍などと鑑別することは難しいとされている⁶⁾。本症例において、2008年6月に右中肺野に認めた浸潤影が自然軽快した経過と細菌性肺炎との鑑別に苦慮する空洞を伴った浸潤影を認めた経過は

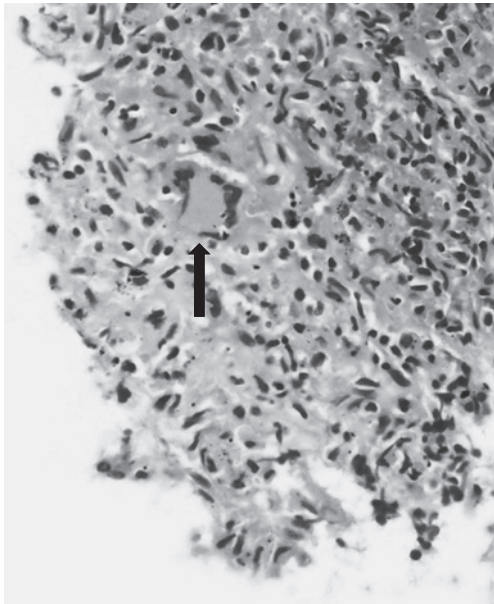


Fig. 2 Microscopic finding (hematoxylin-eosin (HE) stain $\times 200$) of a transbronchial biopsy specimen revealed granulomatous inflammation with Langhans giant cell (arrow).

WGによる肺病変として矛盾しないものと考えられた。

WGの疾患活動性に *Staphylococcus aureus* が関与している可能性は以前から指摘されており、*S. aureus* の外毒素である Super antigens や細胞壁に存在する Protein A などに関与していると考えられている。Super antigens による T 細胞の活性化が肉芽腫形成と炎症性サイトカインの産生を促すことや、Protein A の存在下では B 細胞からの PR3-ANCA 産生が促されることが指摘されている⁷⁾。実際に、*S. aureus* が鼻腔内に定着している症例では、定着していない症例と比して WG の再発率が有意に高いことが報告されている⁸⁾⁹⁾。また、WG 患者の気管支肺胞洗浄液は、肺線維症患者や健常者のものと比して、*S. aureus* が同定される割合が有意に高いとの報告も認められる¹⁰⁾。ST 合剤を用いると、WG の再発率が有意に低下するとされているが、その理由として *S. aureus* の気道定着率の低下が考えられている¹¹⁾。本症例では、初診時と 2008 年 9 月の喀痰検査でメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) が検出されたが、気管支内視鏡検査では、CT にて陰影を認めない右 B4b での気管支肺胞洗浄液において MRSA が検出された。また、初診時には MRSA に対する治療を行うことなく、陰影は自然軽快を示し、2008 年 9 月の増悪時には MRSA に対する治療は効果不良であった。これらの所見から、MRSA は下気道に定着していたが、肺炎を引き起こしていたわけではないものと考えられ、*S. aureus* の気道への定着が WG の発症に、何らかの関連を有している可能性が示唆され

た。呼吸器検体から *S. aureus* が検出され、非典型的な肺炎の臨床経過を認めた場合は、WG の肺病変の可能性を考慮する必要があるものと思われた。

WG と他の膠原病との合併については、関節リウマチ^{12)~16)} とシェーグレン症候群¹⁷⁾¹⁸⁾ でいくつかの報告がなされている。しかし、SLE では非常に報告が少なく、SLE 発症から 2 カ月後に副鼻腔炎と肺病変を生じた ANCA 陽性の 11 歳男児の症例報告¹⁹⁾ を認めたのみであった。本症例も含めて、他の膠原病が先行し、のちに WG を発症した症例の多くが、腎病変を欠く限局型 WG であるのは留意すべき点と思われた。

本症例は身体所見にて鞍鼻を認めず、耳鼻科的診察と頭部 MRI でも異常は指摘されず、上気道病変は認めなかった。また、血尿と蛋白尿は認めず、血清クレアチニン値も正常範囲内であったことから、腎病変も認めなかった。これらより、肺限局型 WG と診断した。限局型 WG は、腎病変を欠き、全身型 WG と比して予後良好な一群として、1966 年に Carrinton と Liebow によって提唱された²⁰⁾。限局型 WG 群 (52 例) と全身型 WG 群 (128 例) の患者背景を比較した報告²¹⁾ では、両群間で年齢と男女比が有意に異なることから、限局型 WG と全身型 WG が異なる疾患である可能性を指摘している。しかし、Gross は WG 患者の 3 分の 1 以上には、気道症状のみを呈する病期があり、のちに全身性の症状を呈する病期に移行すると報告している²²⁾。現在のところ、限局型 WG は全身型 WG と比して病勢が緩やかなため、腎病変を伴わずに発症するが、最終的には腎病変を合併し、全身型に至るとの考えが一般的といえる²³⁾。膠原病合併症例では、先行する膠原病そのものや、すでに行われている治療の介入によって、WG の病態と病勢が修飾されるため、上下気道病変に腎病変を伴った全身型 WG ではなく、限局型 WG として発症することが多いものと推察された。

今回我々は、MRSA 肺炎との鑑別に難渋し、全身性エリテマトーデスとシェーグレン症候群に続発した肺限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験した。呼吸器検体から *S. aureus* が検出され、非典型的な肺炎の臨床経過を認めた場合は、Wegener 肉芽腫症による肺病変の可能性を考慮する必要があるものと思われた。また、既存の膠原病を有する患者に生じる Wegener 肉芽腫症は、典型的な三徴 (上気道病変、下気道病変、腎病変) が揃わないことが多い点に注意を要すると思われた。

引用文献

- 1) Csernok E, Ahlquist D, Ullrich S, et al. A critical evaluation of commercial immunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies directed against

- proteinase 3 and myeloperoxidase in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1313—1317.
- 2) Vahid B, Wildemore B, Nguyen C, et al. Positive C-ANCA and cavitary lung lesion: recurrence of Wegener granulomatosis or aspergillosis? *South Med J* 2006; 99: 753—756.
 - 3) Lee AS, Wiesner O, Gillespie DJ, et al. A 70-year-old man with pulmonary infiltrates and a positive anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody test result. *Chest* 2005; 127: 1045—1050.
 - 4) 柳川 崇, 安藤常浩, 生島壮一郎, 他. 病初期の自然寛解が示唆され, 後に確定診断された Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 256—261.
 - 5) 磯部 全, 須賀達夫, 青木康弘, 他. 縦隔リンパ節腫大を伴い, 自然退縮を認めた Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 732—736.
 - 6) Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 676—682.
 - 7) Popa ER, Tervaert JW. The relation between *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. *Intern Med* 2003; 42: 771—780.
 - 8) Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12—17.
 - 9) Popa ER, Stegeman CA, Abdulahad WH, et al. *Staphylococcal toxic-shock-syndrome-toxin-1* as a risk factor for disease relapse in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1029—1033.
 - 10) Richter AG, Stockley RA, Harper L, et al. Pulmonary infection in Wegener granulomatosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2009; 64: 692—697.
 - 11) Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 16—20.
 - 12) Ohashi H, Itoh M, Ogawa N, et al. Wegener's granulomatosis in a patient with a rheumatoid arthritis. *Intern Med* 1992; 31: 1128—1131.
 - 13) Pritchard MH. Wegener's granulomatosis presenting as rheumatoid arthritis (two cases). *Proc R Soc Med* 1976; 69: 501—504.
 - 14) Chinoy H, McKenna F. Wegener's granulomatosis and rheumatoid arthritis overlap. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 588—589.
 - 15) Douglas G, Bird K, Flume P, et al. Wegener's granulomatosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2064—2069.
 - 16) Pai S, Panda M. Limited Wegener's granulomatosis presenting as lung nodules in a patient with rheumatoid arthritis: a case report. *Cases J* 2008; 1: 417.
 - 17) Karargyris G, Stamatopoulos K, Kittas C, et al. Sjögren's syndrome co-existing with limited Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 805—806.
 - 18) Costello F, Gilberg S, Karsh J, et al. Bilateral simultaneous central retinal artery occlusions in Wegener granulomatosis. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 29—32.
 - 19) Erdoğan O, Oner A, Demircin G, et al. A boy with consecutive development of SLE and Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 438—441.
 - 20) Carrington CB, Liebow A. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497—527.
 - 21) Stone JH; Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2299—2309.
 - 22) Gross WL. Wegener's granulomatosis. New aspects of the disease course, immunodiagnostic procedures, and stage-adapted treatment. *Sarcoidosis* 1989; 6: 15—29.
 - 23) Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, et al. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452—465.

Abstract

A case of pulmonary-limited Wegener granulomatosis mimicking bacterial pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*

Motoi Ugajin¹⁾, Seiichi Miwa¹⁾, Takafumi Suda²⁾, Masahiro Shirai¹⁾,
Hiroshi Hayakawa¹⁾ and Kingo Chida²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tenryu Hospital National Hospital Organization

²⁾Department of Respiratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 56-year-old woman who had suffered from systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome was admitted complaining of persistent cough. Chest X-ray films showed an infiltrative shadow in the right middle lung field. Her serum PR3-ANCA titer was high, and granulomatous inflammation with Langhans giant cell was noted in a transbronchial biopsy specimen. About 3 months later, purulent sputum and high grade fever developed, with a new infiltrative shadow in the left upper lung field noted on a chest X-ray film. We treated her based on a diagnosis of bacterial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, but her condition did not improve. We finally gave her a diagnosis of pulmonary-limited Wegener's granulomatosis. Her condition improved with the administration of sulfamethoxazole-trimethoprim, prednisolone and cyclophosphamide. We report a case of pulmonary-limited Wegener granulomatosis which mimicked bacterial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. This case suggests that Wegener's granulomatosis should be considered on encountering pneumonia caused by *Staphylococcus aureus*.