

## ●症 例

## ANCA 関連血管炎 1 例を含む, 家族性間質性肺炎の 1 姉弟例

岡部 太郎<sup>a</sup> 黄 英文<sup>a</sup> 上石 修史<sup>a</sup> 須藤 晃彦<sup>a</sup>  
 高橋 英徳<sup>a</sup> 千代谷 厚<sup>a</sup> 木村 吉成<sup>b</sup> 田島 敦志<sup>b</sup>  
 大久保泰宏<sup>c</sup> 梅田 啓<sup>d</sup> 向井万起男<sup>e</sup>

要旨：症例は同じ父母をもつ姉弟 3 例。症例 1 は 78 歳，女性。62 歳時に特発性肺線維症と診断され，78 歳時急性増悪のため死亡。剖検所見では蜂窩状変化と肺組織の萎縮を認めた。症例 2 は 68 歳，女性。斑状すりガラス影に対して気管支鏡検査を施行され，慢性炎症細胞浸潤と肺胞隔壁の肥厚を認めた。後に壊死性半月体形成性糸球体腎炎を併発し，ANCA 関連血管炎と診断された。症例 3 は 63 歳，男性。胸腔鏡下肺部分切除術を施行され，通常型間質性肺炎と診断された。家族性間質性肺炎症例中，ANCA 関連血管炎の報告はなく，貴重な症例と考えられた。

キーワード：家族性間質性肺炎，ANCA 関連血管炎，特発性肺線維症

Familial interstitial pneumonia, ANCA-associated vasculitis, Idiopathic pulmonary fibrosis

## 緒 言

家族性間質性肺炎 (familial interstitial pneumonia : FIP) は，2005 年までに世界で 108 家系 181 人の報告がある<sup>1)</sup>。特発性間質性肺炎患者中 0.5~2% に発症し<sup>2)</sup>，若年発症例が多く<sup>3)</sup>，長期予後が比較的良好などの特徴があるとされている。

## 【症例 1】

患者：78 歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：狭心症，胃潰瘍，脂質異常症，動脈弁閉鎖不全，僧帽弁閉鎖不全，三尖弁閉鎖不全，膠原病なし。

家族歴：父が心疾患，妹が間質性肺炎，弟が間質性肺炎。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，ペット飼育歴なし。生家にサイロができたときには，すでに別居していた。アスベスト曝露歴なし。

職業歴：主婦。

病歴および経過：57 歳頃より間質性陰影を指摘されていた。62 歳時，特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) と診断され，一時ステロイド薬を投与されたが無効であった。その後近医で経過観察されていたが，呼吸器症状は徐々に増悪し，在宅酸素療法が導入された。身体所見ではばち状指を認め，fine crackle を聴取し，入院半年前の血液検査では KL-6 702~839 U/ml，SP-D 98.5~127 ng/ml を推移していた。同時期の呼吸機能検査では VC=1.42 L，%VC=71.4%，FEV<sub>10</sub>=1.26 L，FEV<sub>10</sub>%=92.6% を認めていた。78 歳時 (2006 年)，インフルエンザウイルス感染を契機に急性増悪をきたし，全身管理を行ったものの呼吸不全の進行により死亡した。家族の了承を得て病理解剖を行った。

胸部 CT (Fig. 1A)：両側胸膜直下を中心に蜂巣肺を認める。

病理解剖 (Fig. 1B)：肉眼的に蜂巣肺が明らかであり，組織学的に通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) の所見を認める。

## 【症例 2】

患者：68 歳，女性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：脂質異常症。気管支喘息なし。

家族歴：父が心疾患，姉が間質性肺炎，弟が間質性肺炎。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，アレルギーなし，

連絡先：黄 英文

〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町 911-1

<sup>a</sup> 済生会宇都宮病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 呼吸器外科

<sup>c</sup> 同 腎臓内科

<sup>d</sup> 国際医療福祉大学塩谷病院呼吸器内科

<sup>e</sup> 慶應義塾大学医学部病理診断部

(E-mail: hdfmkoh@yahoo.com)

(Received 29 Aug 2012/Accepted 31 Jan 2013)

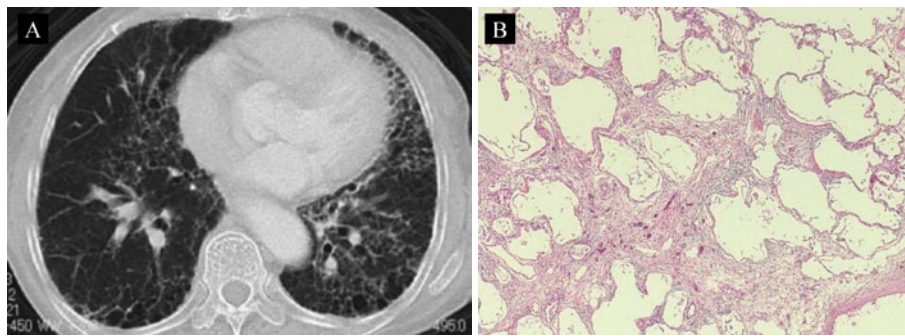


Fig. 1 Case 1. (A) Chest CT scan on admission shows honeycomb changes in both lung fields. (B) Microscopic features of the lung specimen obtained by autopsy shows advanced usual interstitial pneumonia [hematoxylin-eosin (HE) staining,  $\times 200$ ].

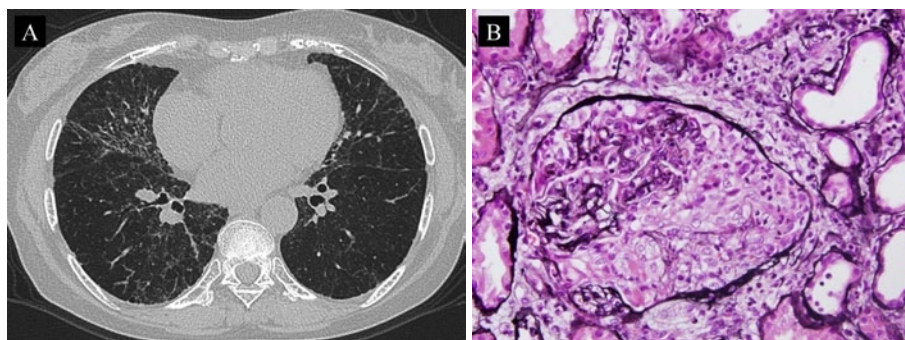


Fig. 2 Case 2. (A) Chest CT scan in 2011 shows thickening of bronchi with patchy attenuation in both lung fields. (B) Microscopic features of renal biopsy specimen shows fibrocellular crescent formation and glomerular tuft necrosis [periodic acid methenamine silver (PAM) staining,  $\times 200$ ].

ペット飼育歴なし，加湿器使用なし。

居住歴：築30年以上の木造家屋。

職業歴：実家にサイロがあり，15歳まで酪農の手伝いを行っていた（牛の餌を作るサイロがあった）。23歳頃結婚し，嫁ぎ先が板金屋であったが，仕事内容は事務のみであり，現場に出ることはなかった。

現病歴：2001年の健康診断では胸部X線異常を指摘されていなかった。2004～2005年頃から誘因なく咳嗽・喀痰が出現するようになり，2006年10月の健康診断時の胸部X線で間質性陰影を指摘され，2007年4月に気管支鏡検査を施行された。気管支肺胞洗浄検査は，総細胞数  $3.3 \times 10^5/\text{ml}$ ，細胞分画：マクロファージ20%，好中球17%，リンパ球61%，好酸球2%，CD4/CD8 4.30，一般細菌陰性，抗酸菌陰性，TB-PCR（-），MAC-PCR（-），真菌抗原陰性，病理細胞診 Class Iであった。経気管支肺生検では，肺胞壁にリンパ球を主体とする軽度の慢性炎症細胞浸潤に加え，軽度の線維化と肺胞隔壁の肥厚を認めた。動脈血ガス所見（室内気）は pH 7.418， $\text{PaCO}_2$  39.4 mmHg， $\text{PaO}_2$  69.2 mmHg，BE 0.5， $\text{HCO}_3^-$

24.9 mmol/L，呼吸機能検査は VC 1.62 L，%VC 74.0%， $\text{FEV}_{1.0}$  1.47 L， $\text{FEV}_{1.0}\%$  94.8%であった。なお，血清抗 *Trichosporon asahii* 抗体および抗 *Trichosporon mucoides* 抗体は陰性であった。この時点での腎機能は正常であり，胸腔鏡下肺部分切除術（video-assisted thoracic surgery：VATS）による精査は希望せず，外来経過観察中であった。2010年3月，腎機能障害が出現し，精査目的で済生会宇都宮病院腎臓内科に入院となった。

入院時現症：身長 141.0 cm，体重 33.6 kg。血圧 146/60 mmHg，脈拍 84/min・整，体温 35.9℃。結膜に明らかな貧血や黄疸を認めない。表在リンパ節を触知せず。胸部：心音純。肺野右下肺野 fine crackle 聴取。腹部異常所見なし。四肢に浮腫なし。ばち状指なし。神経学的に異常なし。

入院時検査所見：血液検査でヘモグロビン 9.3 g/dl，CRP 7.1 mg/dl を認めた。Cr 4.19 mg/dl まで上昇し，尿蛋白は（3+）であった。KL-6 2,580 U/ml，SP-D 148 ng/ml を認め，P-ANCA 158 EU，C-ANCA <10 EU，抗糸球体基底膜抗体は陰性であった。

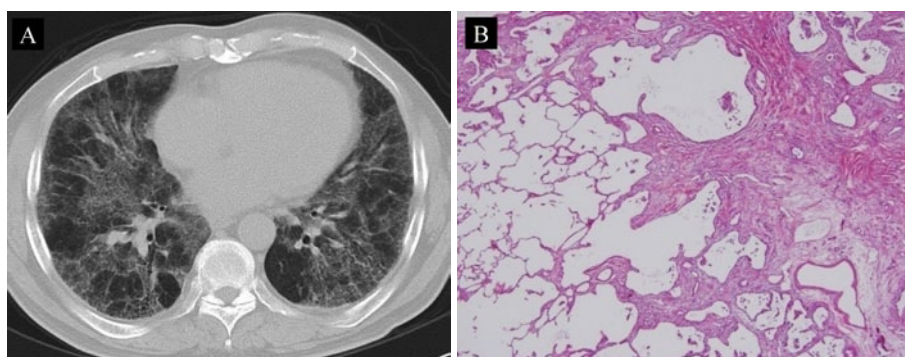


Fig. 3 Case 3. (A) Chest CT scan in 2007 shows diffuse ground-glass opacities in both lung fields. (B) Microscopic features of the lung specimen obtained by VATS specimen shows microscopic honeycombing, transition from fibrosis to normal lung tissue, and fibroblastic foci (HE,  $\times 200$ ).

入院後経過：2010年3月，腎生検の結果，壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認め (Fig. 2B)，ANCA 関連血管炎と診断された。本症例は ANCA 関連血管炎のうち microscopic polyangitis (MPA) に該当し，病型分類として重症例 (肺腎型) に相当すると考えられた。プレドニゾン (prednisolone: PSL) 30 mg/日連日に加え，シクロホスファミド (cyclophosphamide: CyA) 400 mg を月1回投与開始した。徐々に血清 Cr 値や ANCA は低下した。2回目の CyA 投与後に腸管気腫症を併発し，副作用の可能性が否定できなかったため CyA は以後中止し，PSL 単独で外来経過観察中である。2011年1月の胸部 CT (Fig. 2A) では間質性陰影を認めるが，入院時より画像所見は改善傾向を示し，自覚症状は安定している。

### 【症例 3】

患者：63 歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：右膝半月板損傷。

家族歴：父が心疾患，2人の姉が間質性肺炎。

生活歴：喫煙 40 本/日 $\times$ 40 年，飲酒歴機会飲酒，ペット飼育歴なし，加湿器使用歴なし，アレルギーなし。

居住歴：築 12 年の木造家屋。

職業歴：実家にサイロがあり，15 歳まで酪農の手伝いを行っていた (牛の餌を作るサイロがあった)。15~20 歳：横浜で旋盤工として勤務 (自動車のギアの切断など)。20~20 歳代半ば：東京で佃煮屋勤務。20 歳代半ば~40 歳：次姉 (症例 2) の嫁ぎ先である板金屋に勤務，40 歳まで工場部門で屋根を担当し，アスベストの吹き付けに曝露される環境にあった。40~60 歳：同板金屋の住宅部門に移動，屋根を担当するが，アスベストに曝露される環境ではなくなった。60 歳：定年退職。

病歴および経過：2006年11月頃から咳嗽・易疲労感・息切れが出現，次第に増悪したため 2007 年 1 月済生会宇都宮病院初診。定期的な検診受診歴はなし。ばち状指を認め，胸部 CT 上，両側に間質性陰影を認めた (Fig. 3A)。KL-6 は 3,230 U/ml であった。気管支鏡検査を施行したが，確定診断には至らず，右中葉と右下葉の一部で VATS を施行し，病理学的に UIP と診断された (Fig. 3B)。血清学的にリウマチ因子 (-)，抗核抗体 160 倍，抗 Jo-1 抗体 (-)，抗 SS-A 抗体 (-)，抗 SS-B 抗体 (-)，抗 RNP 抗体 (-)，抗 Sm 抗体 (-) かつ他の誘因は明らかではなく，IPF と臨床診断した。ステロイドを含めた免疫抑制剤は使用せず，経過観察中である。2007 年 6 月に在宅酸素療法を導入したが，徐々に牽引性気管支拡張像・蜂巣肺が明らかとなり，肺の線維化が進行している。

本家系は同一家族内に IPF (姉と弟) の発症があり，FIP 症例と考えられた。次女に関しては画像，気管支鏡検査所見より当初特発性間質性肺炎と考えていたが，後に腎機能障害・ANCA 高値が判明し，ANCA 関連血管炎を発症した症例であった。

## 考 察

FIP は 1907 年に Sandoz らによって初めて報告された<sup>4)</sup>。その後さまざまな定義がなされてきたが，現在では 1 家系内に 2 人以上の特発性間質性肺炎患者が存在する，との定義が一般的に受け入れられている<sup>3)</sup>。特発性間質性肺炎患者中 0.5~2% に発症し<sup>2)</sup>，特発性間質性肺炎に比べ若年発症例が多く<sup>3)</sup>，長期予後が比較的良好，などの特徴があるとされている。

症例 1 は剖検結果より組織学的に UIP，症例 2 は画像所見，気管支鏡所見のみであるが，腎生検結果を合わせ ANCA 関連血管炎と診断された。症例 3 は VATS によ

て組織学的に UIP と確定診断された。鑑別診断として過敏性肺炎、アスベスト関連肺疾患、ANCA 関連血管炎が重要であるが、症例 1 は他の 2 症例が働いていたサイロができたときにはすでに結婚し別居しており、アスベスト曝露歴もなく、ANCA 測定歴はないものの腎機能障害や蛋白尿の既往はなかった。症例 2 はサイロでの仕事歴があるが、明らかなアスベスト曝露歴はなく、居住歴、職業歴、ペット飼育歴、症状の出現パターン、画像所見、抗 *Trichosporon* 抗体陰性などからアスベスト関連肺疾患や過敏性肺炎の可能性は低いと判断した。症例 3 はサイロでの仕事歴とアスベスト曝露歴があるものの病歴、検査所見、画像所見、検体からアスベスト小体が証明されなかった点から IPF と診断した。また ANCA は陰性であり、現在までに腎機能障害・蛋白尿を認めていない。

症例 2 は ANCA 関連血管炎と診断されたが、ANCA 関連血管炎は原発性血管炎のうち、特に中小型血管が障害され、その血中に ANCA が検出されることを特徴とした疾患群であり、MPA, Wegener's granulomatosis (WG), Churg-Strauss syndrome が含まれる。他疾患を除外し主要症状、組織所見、検査所見から総合的に判断する必要がある。我々が検索した範囲では、家族性間質性肺炎症例中、ANCA 関連血管炎例の報告は認められなかった。

Steele ら<sup>5)</sup>は 309 例の FIP 患者と 360 例の間質性肺炎未発症者を比較し、高齢、男性、喫煙歴が FIP 発症の危険因子であり、遺伝的な要因と環境因子の相互作用の結果、FIP を発症すると述べている。また FIP 患者のうち 85% は IPF/UIP であったが、そのほかにも非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia : NSIP)、特発性器質性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia : COP)、分類不能型などが存在し、病理組織型の相違が指摘されている。本症例では男性 1 例に喫煙歴があるのみであったが、診断時の年齢は 3 例ともに 60 歳以上と比較的高齢であった。また 3 例中 2 例は IPF/UIP、1 例は ANCA 関連血管炎に伴う肺病変であり、報告同様に同一家系でも異なる病理組織型であった。

FIP の発症機序に関して、さまざまな遺伝子変異が関与することが指摘されている。特に surfactant protein C (SFTPC) 遺伝子<sup>6)7)</sup>、ATP-binding cassette transporter A3 (ABC-A3) 遺伝子<sup>8)</sup>、telomere reverse transcriptase (TERT) と telomere RNA component (TERC) のテロメラーゼ遺伝子変異<sup>9)</sup>が肺胞上皮の機能異常を引き起こし、発症に関与する可能性が報告されている。また WG、P-ANCA 関連腎炎と HLA-DR9 との関連が報告されており、日本人における ANCA 関連血管炎の関連遺伝子と考えられている<sup>10)</sup>。我々は症例 2、3 の SFTPC

遺伝子異常に関して他機関に検索を依頼したが、同様の異常所見は検出されなかった。

FIP は特発性間質性肺炎患者中 0.5~2% に発症するとされているが、日常の診療で詳細に評価されている症例は少ない。近年遺伝子変異に関する知見が得られてきており、病態解明により治療法や予後改善につながる事が期待される。我々は、FIP のうち 1 例に ANCA 関連血管炎をきたした、まれな 1 姉弟例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第 569 回日本内科学会関東地方会 (東京) において報告した。

謝辞：稿を終えるにあたり、遺伝子解析を施行していただき貴重なご助言を賜りました東京医科大学内科学第 1 講座 (呼吸器内科) 瀬戸口靖弘教授に深謝申し上げます。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) 大塚淳司, 濱口直彦, 新井 徹, 他. 家族性肺線維症の臨床. 日胸臨 2005; 64: 388-98.
- 2) Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002; 57: 338-42.
- 3) Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, et al. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000; 55: 143-6.
- 4) Sandoz E. Uber zwei fälle von totaler bronchiektasie. *Beitr Pathol Anat* 1907; 41: 496-517.
- 5) Steele MP, Speer MC, Loyd JE, et al. Clinical and pathological features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1146-52.
- 6) Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, et al. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344: 573-9.
- 7) Setoguchi Y, Ikeda T, Fukuchi Y. Clinical features genetic analysis of surfactant protein C in adult-onset familial interstitial pneumonia. *Respirology* 2006; 11: 41-5.
- 8) Shulenin S, Nogee LM, Annino T, et al. ABCA3 gene mutation in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004; 350: 1296-1303.
- 9) Armanios MY, Chen JL, Cogan JD, et al. Telomerase mutation in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1317-26.

- 10) Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, et al. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 242-52.

### Abstract

#### A sibling case of familial interstitial pneumonia, including ANCA-associated vasculitis

Taro Okabe<sup>a</sup>, Hidefumi Koh<sup>a</sup>, Nobufumi Kamiishi<sup>a</sup>, Akihiko Sudo<sup>a</sup>,  
Hidenori Takahashi<sup>a</sup>, Atsushi Chiyotani<sup>a</sup>, Yoshishige Kimura<sup>b</sup>,  
Atsushi Tajima<sup>b</sup>, Yasuhiro Ohkubo<sup>c</sup>, Akira Umeda<sup>d</sup> and Makio Mukai<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

<sup>b</sup>Department of General Thoracic Surgery, Saiseikai Utsunomiya Hospital

<sup>c</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Saiseikai Utsunomiya Hospital

<sup>d</sup>Department of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital

<sup>e</sup>Department of Pathology, Keio University School of Medicine

Case 1: A 78-year-old woman was diagnosed as idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) at 62 years old and received medical follow-up. She was admitted to the hospital because of acute exacerbation of IPF as a result of viral infection. She passed away before need of intensive care. Histopathological findings of the specimen obtained by lung autopsy showed advanced usual interstitial pneumonia (UIP). Case 2: Bronchoscopy was performed on a 68-year-old woman for patchy ground-glass opacities. A lung biopsy specimen shows lymphocytic inflammation within the interstitium alveolar wall thickening. She was detected having renal insufficiency with high P-ANCA three years after the bronchoscopy. Renal biopsy revealed necrotizing crescentic glomerulonephritis. Finally, she was diagnosed as ANCA-associated vasculitis. Case 3. A 63-year-old man visited the hospital because of persistent cough and dyspnea. He underwent performance of video-assisted thoracic surgery and was diagnosed as UIP. Familial interstitial pneumonia (FIP) is estimated to be 0.5-2.0% of idiopathic interstitial pneumonia. To the best of our knowledge, this is the first report of FIP including ANCA-associated vasculitis and IPF.