

●症 例

長期にわたる副鼻腔気管支症候群の経過観察中に、
MPO-ANCA 関連血管炎を合併した 1 例

磯部 全^{a,b} 佐々木信一^c 吉岡 泰子^c
富永 滋^c 折居 美波^b 前野 敏孝^b

要旨：症例は 56 歳，女性。46 歳時に副鼻腔気管支症候群と診断された。2005 年 2 月頃から両側下肢筋力低下，両側上下肢のしびれが出現した。4 月初旬頃から症状は徐々に増悪し，労作時呼吸困難も出現したため，4 月中旬に精査目的にて入院となった。入院時 39℃台の発熱を認め，MPO-ANCA 28 EU，BPI-ANCA 106 EU と高値であった。湿性咳嗽，低酸素血症，寒冷凝集素の上昇も認められ，胸部 CT ではびまん性小葉中心性粒状影を呈していたことから，臨床的にびまん性汎細気管支炎と考えられた。また入院第 19 病日に突然右眼の視力障害を認め，眼底に虚血を示唆する白斑の多発を認めた。特に筋力低下が認められた左大腿四頭筋より筋生検を行った結果，筋肉の萎縮と細小静脈，細小動脈周囲にリンパ球中心の細胞浸潤と血管壁のフィブリノイド変性を認め，壊死性血管炎の存在が示唆された。以上より MPO-ANCA 関連血管炎と診断し，ステロイド治療を開始した。本例は長期にわたる副鼻腔気管支症候群の経過観察中に MPO-ANCA 関連血管炎を合併した症例と考えられた。

キーワード：副鼻腔気管支症候群，びまん性汎細気管支炎，MPO-ANCA 関連血管炎，BPI-ANCA Sinobronchial syndrome, Diffuse panbronchiolitis (DPB), MPO-ANCA-related vasculitis, Antineutrophil cytoplasmic antibody against bactericidal/permeability-increasing protein (BPI-ANCA)

緒 言

慢性気道感染に血管炎を合併した症例は，これまでいくつ報告されており^{1)~7)}，両者の病因の関連性が示唆されている。いずれも数年～約 30 年と長期にわたり先行している慢性気道感染が背景にあり，病因を考えるうえで非常に興味深い。今回我々は，約 10 年前より副鼻腔気管支症候群として経過観察されており，入院後にびまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis: DPB) と診断した 56 歳の女性に，myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連血管炎が合併した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：56 歳，女性。

主訴：発熱，両側下肢筋力低下，両側上下肢のしびれ，労作時呼吸困難。

既往歴：42 歳 糖尿病。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴・嗜好：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：小学生時に鼻茸を指摘された。近医にて 46 歳時に慢性副鼻腔炎，副鼻腔気管支症候群と診断されたが，無治療で経過観察されていた。2005 年 2 月頃から両側下肢筋力低下，両側上下肢のしびれが出現した。同年 4 月初旬から症状は徐々に増悪し，労作時呼吸困難も出現したため，4 月中旬に精査目的にて入院となった。

入院時現症：体温 39.0℃，血圧 98/45 mmHg，心拍数 120/min・整，呼吸数 22/min。意識清明。チアノーゼなし。眼瞼結膜に貧血を認める，眼球結膜に黄疸なし。胸部聴診上，両肺で rhonchi, coarse crackles を認める。心音異常なし，心雑音なし。腹部平坦。両側下肢に軽度の浮腫を認める，ばち状指なし。体表リンパ節は触知せず。徒手筋力テスト (manual muscle test: MMT) に

連絡先：磯部 全

〒366-0016 埼玉県深谷市新井 926

^a医療法人磯部クリニック

^b群馬大学医学部附属病院呼吸器アレルギー内科

^c順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

(E-mail: isobeit@sepia.plala.or.jp)

(Received 20 Aug 2013/Accepted 12 Nov 2013)

表 1 入院時検査所見

| | | | |
|--------------|--------------------------|-------------------------------|--------------|
| Hematology | | Serology | |
| WBC | 16,600 μ l | CRP | 9.8 mg/dl |
| Neut | 86% | RF | 292 IU/ml |
| Lymph | 9% | ANA | $\times 40$ |
| Mono | 1.8% | MPO-ANCA | 28 EU |
| Eos | 3.0% | PR3-ANCA | (-) |
| Baso | 0.1% | BPI-ANCA | 108 EU |
| RBC | $376 \times 10^3/\mu$ l | Anti-SSab | (-) |
| Hb | 9.4 g/dl | Anti-Scl-70 ab | (-) |
| Plt | $39.5 \times 10^3/\mu$ l | Anti-Jo-1 ab | (-) |
| Biochemistry | | Anti-RNP ab | (-) |
| TP | 6.9 g/dl | Cold | $\times 256$ |
| Alb | 2.6 g/dl | HLA-A11 | (+) |
| T.bil | 0.4 mg/dl | HLA-B54 | (-) |
| AST | 13 IU/L | Blood gas analysis (room air) | |
| ALT | 20 IU/L | pH | 7.46 |
| LDH | 158 IU/L | PaCO ₂ | 39 Torr |
| ALP | 594 IU/L | PaO ₂ | 59.7 Torr |
| BUN | 14 mg/dl | HCO ₃ ⁻ | 27 mmol/L |
| Cr | 0.6 mg/dl | BE | 3 mmol/L |
| CPK | 171 IU/L | Urinalysis | |
| Na | 136 mEq/L | Protein | (1+) |
| K | 4.3 mEq/L | Glucose | (2+) |
| Cl | 100 mEq/L | Blood | (-) |
| BS | 208 mg/dl | Culture | (-) |
| HbA1c (JDS) | 8.1% | Sputum | |
| | | Culture | (-) |



図 1 入院時胸部単純 X 線写真. 両側上肺野優位の粒状陰影, 右下肺野の策状陰影, tram line を認める.

て両側下肢筋力低下を認める. 神経所見は両側上下肢の異常感覚(しびれ)と痛覚, 触覚の感覚鈍麻あり. 両側膝蓋腱反射, アキレス腱反射の軽度減弱を認める. 病的

反射なし.

入院時検査所見(表 1): 白血球数は $16,600/\mu$ l と増加しており, CRP 9.8 mg/dl と上昇していた. Hb 9.4 g/dl と貧血を認め, Alb 2.6 g/dl と低下していた. 随時血糖は 208 mg/dl, HbA1c (JDS) 8.1% と糖尿病のコントロールは不良であった. さらに抗核抗体は 40 倍, RF は陽性であり, MPO-ANCA 28 EU, BPI-ANCA 106 EU と高値であった. 他の膠原病を示唆する自己抗体はいずれも陰性であった. また, 寒冷凝集素は 256 倍と上昇しており, HLA-A11 が陽性であった. 尿試験紙法では, 尿蛋白(1+), 尿糖(2+)であったが, 尿潜血は認めなかった. 動脈血液ガス分析(室内気)では, PaCO₂ 39 Torr, PaO₂ 59.7 Torr と低酸素血症を呈していた. 喀痰検査では, 有意な細菌や抗酸菌は培養されなかった.

胸部単純 X 線写真(図 1): 右下肺野に索状影を認めた.

胸部 CT (図 2): 両側びまん性に小葉中心性粒状影と区域~亜区域支レベルの気道壁肥厚を認めた. また右 S⁹ に索状影も認められた.

呼吸機能検査(図 3): 呼気フローボリューム曲線は下に凸であり, V_{50/25}, 残気率, air-trapping index (ATI)

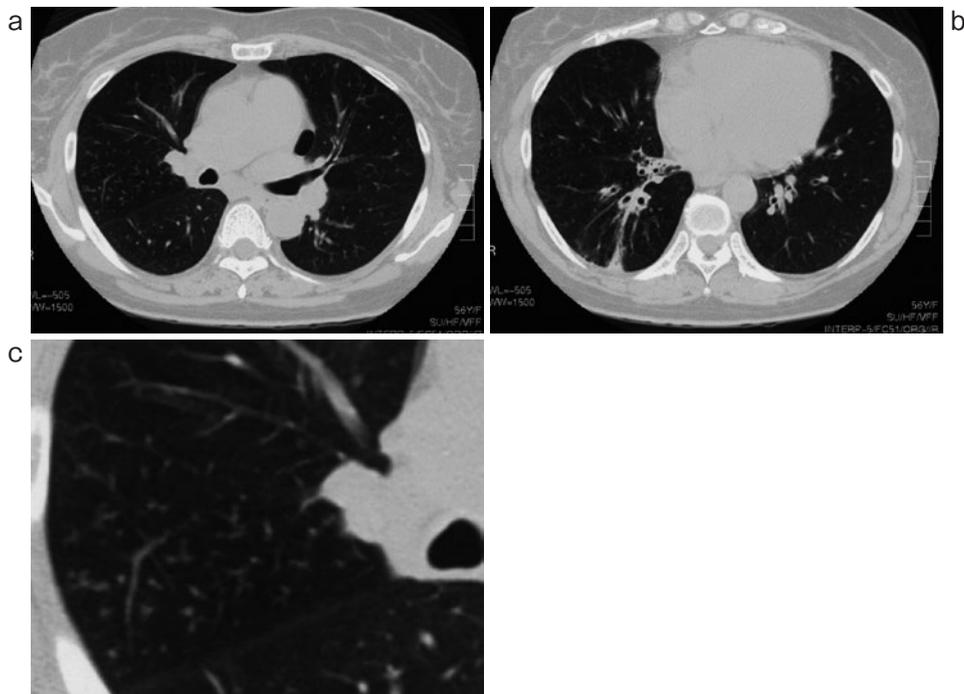


図2 胸部CT. 両肺にびまん性小葉中心性粒状影, 区域支レベルの気管支壁肥厚, 気管支拡張を認める (a, b). その拡大像 (c).

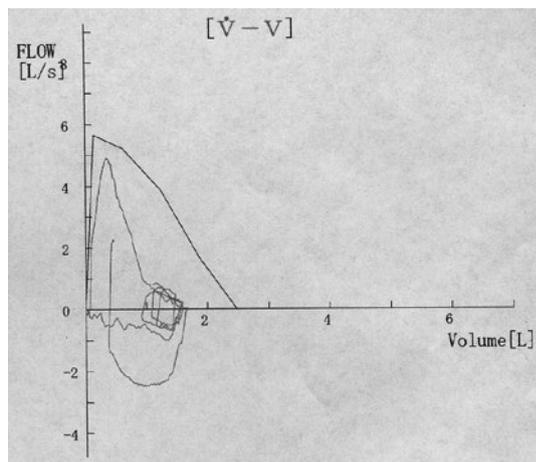


図3 呼吸機能検査. 呼気フローボリューム曲線は下に凸であり, $V_{50/25}$, 残気率, ATIの上昇を認め, 末梢気流制限が示唆される. VC: 2,050 ml, %VC: 82.7%, FVC: 1,750 ml, FEV_1 : 1,380 ml, FEV_1/FVC : 78.86%, RV/TLC: 40.5%, $V_{50/25}$: 4, ATI: 14.63.

の上昇を認め, 末梢気流制限が示唆された.

入院後経過: 慢性副鼻腔炎の既往, 胸部CT所見, 肺野の coarse crackles の聴取, 呼吸機能検査における末梢気流制限, 寒冷凝集素の上昇, HLA-A11 陽性などから, びまん性汎細気管支炎の診断の手引き⁸⁾より, 臨床的にDPBと診断し, 入院第10病日よりエリスロマイシン

(erythromycin) 少量内服 (600 mg/日) 投与を開始した. 入院時, 膿性痰が認められたが, 有意な細菌や抗酸菌, 真菌などは培養されなかった. さらに四肢のしびれ, 筋力低下, MPO-ANCA 陽性などから MPO-ANCA 関連血管炎の合併を疑った.

入院第19病日, 突然の右眼の視力障害を認め, 眼底検査をしたところ, 細動脈の血管炎による虚血を示唆する白斑の多発を認めた (図4a). 厚生省難治性血管炎分科会による診断基準⁹⁾を参考にすると, 本例は主要症候1項目 (多発単神経炎) と MPO-ANCA 陽性を満たすのみの, 疑い例であり非典型的であるが, 臨床的に MPO-ANCA 関連血管炎と診断し, 治療を開始した. 入院第21病日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500 mg 静注を3日間投与し, その後プレドニゾロン (prednisolone) 50 mg 内服を開始, 以後漸減した. また, 入院第24病日に, 特に筋力低下の認められた左大腿四頭筋より筋生検を行った. 病理組織像は, 筋肉の萎縮と細小静脈, 細小動脈周囲にリンパ球中心の細胞浸潤と血管壁にわずかにフィブリノイド変性を認め, 壊死性血管炎の存在が示唆された (図5). ステロイド治療後は解熱とともに, 視力低下は改善し, 第32病日に行った眼底検査では白斑は減少していた (図4b). さらに下肢のしびれや筋力低下は改善傾向を示し, MPO-ANCA, BPI-ANCA は徐々に低下, 陰性化した (図6). プレドニゾロン 25 mg 内服で第60病日に退院とし, 外来経過

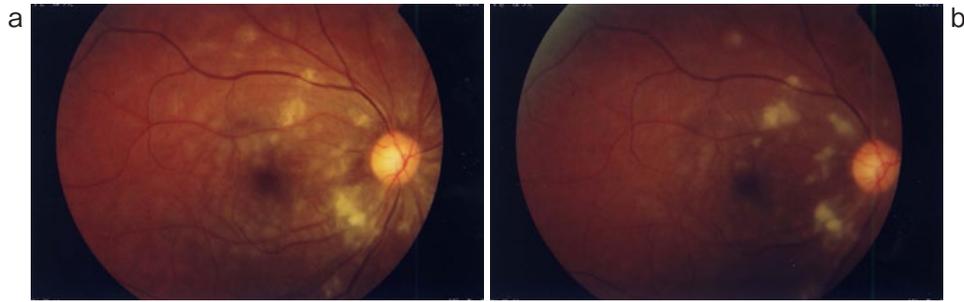


図4 眼底検査。(a) 細動脈の血管炎による虚血を示唆する白斑の多発を認める。(b) 治療により白斑の減少を認めた。

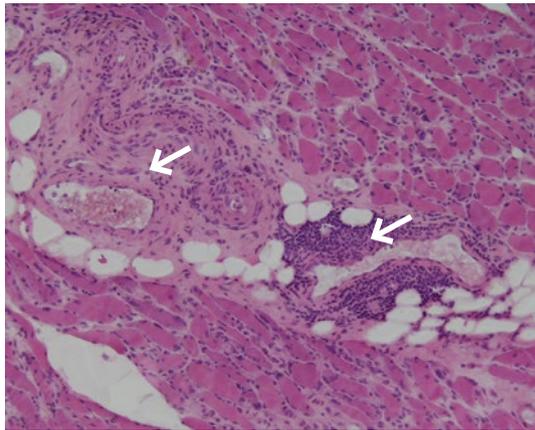


図5 左大腿四頭筋生検病理組織像。筋肉の萎縮と細小静脈、細小動脈周囲にリンパ球中心の細胞浸潤と血管壁にわずかにフィブリノイド変性を認め、壊死性血管炎と考えられる(矢印)(hematoxylin-eosin stain, $\times 100$)。

観察とした。

考 察

DPBをはじめとした慢性気道感染に血管炎を合併した症例の報告は散見され^{1)~7)}、いずれも数年~約30年と長期にわたり先行している慢性気道感染が背景にあり、両者には共通の病因が考えられている。細菌の産生物質、菌体成分を抗原とした免疫複合体¹⁰⁾や抗緑膿菌抗体といった慢性気道感染に伴う免疫複合体²⁾の関与が血管炎発症に関係している報告があり、その一つのメカニズムとして慢性気道感染が好中球を priming し、血管炎を発症する可能性が推測される。

一方、bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) は、蛍光抗体間接法による染色で非定型 c/p-ANCA として染色される蛋白であり、BPI のエピトープのある部分が大腸菌や緑膿菌の細胞膜成分と類似しているため、分子相同性によって BPI に対する自己抗体 (BPI-ANCA)

が産生されることが知られている¹¹⁾。BPI-ANCA の血管炎への関与といった臨床的意義は明らかにされていないが、Ohtami らは、嚢胞性線維症や DPB などにおける長期における *Pseudomonas aeruginosa* といったグラム陰性菌感染が存在する症例においては 80~90% の頻度で血清中に BPI-ANCA が認められると報告し、BPI-ANCA 自体が好中球エラスターゼレベルの低下、好中球貪食能低下を惹起する可能性を示唆している¹²⁾。DPB をはじめとした副鼻腔気管支症候群の初期病変においては *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, 気道破壊が進行すると *P. aeruginosa* (主として mucoid type) による持続感染となることが知られている¹³⁾¹⁴⁾。本例では膿性痰が認められ、何らかの細菌による持続感染があることが推測されたが、頻回に喀痰の採取や気管支鏡検査などを施行することによって検出できた可能性はあるものの、有意菌は検出できなかった。本例は長期にわたり副鼻腔気管支症候群を指摘されていた。推測の域を出ないが我々は、慢性気道感染により BPI-ANCA が惹起され、BPI-ANCA により好中球機能が低下することによって、気道感染がより遷延化し、慢性気道感染による好中球の priming、慢性的な好中球破壊による二次的な現象などが加わった結果、MPO-ANCA が惹起され、血管炎が発症した可能性を考えている。慢性気道感染に血管炎を合併した報告^{1)~7)}のいずれも慢性気道感染が数年~約30年と長期にわたり先行している点も、この推測を支持する可能性があり、興味深い。

本例ではステロイド治療により、症状の改善が認められ、MPO-ANCA, BPI-ANCA いずれも陰性化をした。DPB の治療としては、マクロライド系抗菌薬の少量内服療法の有用性が報告されている¹⁵⁾。本例はエリスロマイシン内服に加え、ステロイド治療も併用しているが、入院中に DPB の悪化は認めなかった。Jangchul らは、MPO-ANCA 関連血管炎に対するステロイド治療とともに MPO-ANCA は陰性化したが、BPI-ANCA は高値のままであった症例を報告している⁷⁾。この報告と異なり、

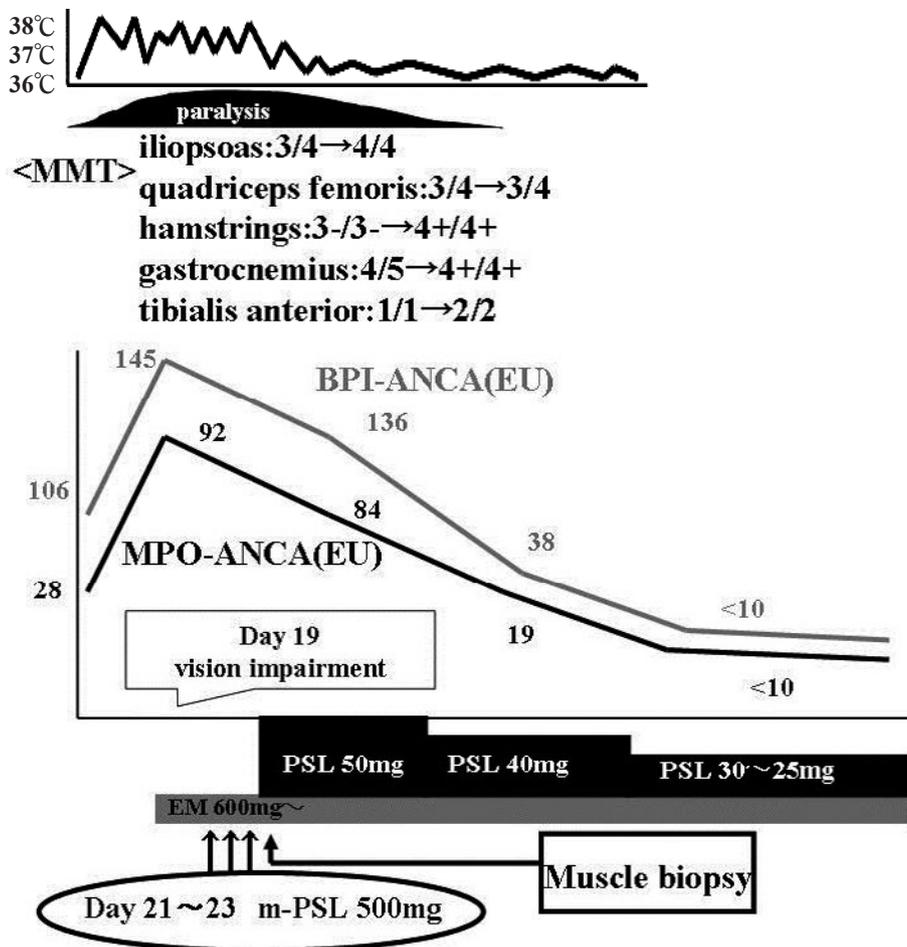


図6 経過表.

本例は治療とともに MPO-ANCA, BPI-ANCA ともに陰性化した。本例の慢性気道感染の原因菌は明らかにならなかったが、BPI-ANCA の陰性化においては、エリスロマイシンの寄与するところが大きかった可能性がある。エリスロマイシン内服が慢性気道感染に作用した結果、BPI-ANCA が低下し、その結果生じた好中球への影響の減弱作用が、ステロイドのみならず MPO-ANCA 低下に影響し、血管炎が改善したと我々は推測している。本例は、慢性気道感染と血管炎発症の病因を考えるうえで重要な症例と考えられる。さらなる症例の蓄積が必要であると考え、ここに報告した。

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) Sitara D, et al. Chronic bronchial suppuration and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) posi-

tive vasculitis. Postgrad Med J 1990; 66: 669-71.

2) Tanaka E, et al. Systemic hypersensitivity vasculitis associated with bronchiectasis. Chest 1992; 102: 647-9.

3) Bruce IN, et al. Chronic suppurative lung disease with associated vasculitis. Postgrad Med J 1995; 71: 24-7.

4) 作直彦, 他. びまん性汎細気管支炎に、P-ANCA 陽性の血管炎、壊死性糸球体腎炎を来した1例. 日胸疾患会誌 1996; 34: 434-8.

5) 宮本大介, 他. びまん性汎細気管支炎に MPO-ANCA 関連血管炎を合併した1例. 日呼吸会誌 1998; 36: 453-8.

6) Nagata T, et al. Microscopic polyangitis associated with sinobronchial syndrome. Intern Med 2001; 40: 544-7.

7) Jangchul P, et al. Microscopic polyangitis associated with diffuse panbronchiolitis. Intern Med 2004; 43: 331-5.

8) 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班. びまん

- 性汎細気管支炎診断の手引き. 1995. 228-38.
- 9) 吉田雅治, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班. 難治性血管炎分科会. 平成 10 年度報告書. 1999; 239-46.
- 10) Hilton AM, et al. Cutaneous vasculitis and immune complexes in severe bronchiectasis. *Torax* 1984; 39: 185-91.
- 11) 折口智樹, 他. ANCA 関連血管炎の病態と治療における最近の知見. *日臨免疫会誌* 2007; 30: 432-43.
- 12) Ohtami S, et al. Analysis of intractable factors in chronic airway infections: role of the autoimmunity induced by BPI-ANCA. *J Infect Chemother* 2001; 7: 228-38.
- 13) Yamanaka A, et al. The problems of chronic obstructive pulmonary disease: especially concerning about diffuse panbronchiolitis. *Intern Med* 1969; 23: 442-51.
- 14) Homma H, et al. Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-9.
- 15) Kudoh S, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829-32.

Abstract

A case of sinobronchial syndrome complicated with myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody-related vasculitis

Zen Isobe^{a,b}, Shinichi Sasaki^c, Yasuko Yoshioka^c, Shigeru Tominaga^c,
Minami Orii^b and Toshitaka Maeno^b

^aIsobe Clinic

^bDepartment of Respiratory Medicine, Gunma University Medical School

^cDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo Urayasu Hospital

A 56 year-old woman, previously diagnosed as having sinobronchial syndrome, presenting bilateral leg muscle weakness and paralysis was admitted to our hospital in April 2005. On admission, she had dyspnea on effort and a fever of 39°C. Her serum titer of MPO-ANCA was positive together with a high titer of BPI-ANCA. Chest CT showed diffuse centrilobular small nodular shadows in both lung fields. Furthermore, a pulmonary function test showed peripheral airway involvement. We diagnosed as diffuse panbronchiolitis (DPB) based on physical examination, positive cold agglutinin reaction, sinusitis, peripheral airway involvement, and radiological finding. On the 19th hospital day, she suddenly had vision impairment. Funduscopy showed multiple white spots on her fundus of the eyes. Muscle biopsy (left quadriceps muscle) revealed that the wall of a small artery and a vein had been infiltrated mainly by lymphocytes. Thus we diagnosed as DPB with MPO-ANCA-related vasculitis. She was treated with methylprednisolone pulse therapy, followed by oral prednisolone. Vasculitis associated with chronic suppurative lung disease has occasionally been reported, suggesting a possible association with chronic bacterial infection, which plays a role in the pathogenesis of ANCA-related vasculitis.