

●症 例

慢性過敏性肺炎が疑われた症例の経過中に顕微鏡的多発血管炎を発症した1例

高橋浩一郎 田代 宏樹 加藤 剛 荒金 尚子 林 真一郎

要旨：症例は63歳、男性。2010年3月に呼吸困難が出現し受診。饅頭製造業に従事し小麦粉曝露歴があった。胸部CTで両下葉に網状影、すりガラス陰影を認めた。各種検査結果および抗原回避によりすりガラス陰影の改善を認めたことから、小麦粉粉塵吸入による慢性過敏性肺炎と診断した。2011年3月、発熱・関節痛・皮疹が出現。MPO-ANCA陽性化と皮膚生検組織所見から顕微鏡的多発血管炎と診断した。ステロイドで血管炎症状は改善したが、間質性陰影は変化なかった。既存の間質性肺疾患に血管炎が続発した病態と考え報告する。

キーワード：慢性過敏性肺炎、顕微鏡的多発血管炎、間質性肺炎

Chronic hypersensitivity pneumonitis, Microscopic polyangiitis, Interstitial pneumonia

緒 言

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)は肺病変合併が全体の72%にみられ¹⁾、そのなかでも間質性肺炎が最も多い。我が国で施行された多施設共同前向き臨床研究(JMAAV研究)では、myeloperoxidase (MPO)-ANCA関連血管炎患者において肺病変の合併率は45.8%と報告されている²⁾。MPAの発症要因として抗甲状腺薬・シリカ曝露・慢性下気道炎症などの報告がある^{3,4)}。今回我々は、慢性過敏性肺炎の経過中にMPAを発症した症例を経験した。

症 例

患者：63歳、男性。

主訴：乾性咳嗽、労作時呼吸困難。

現病歴：2005年に胸部X線写真異常を指摘されたが、放置していた。2009年10月頃から軽度の乾性咳嗽が出現した。2010年3月頃から乾性咳嗽が増強し、modified British Medical Research Council (mMRC)グレード2度の労作時呼吸困難が出現した。胸部X線、CT異常を指摘され、精査加療目的に2010年8月18日佐賀大学医学部附属病院血液・呼吸器・腫瘍内科に入院となった。

既往歴：62歳、心筋梗塞。

喫煙歴：40本/日を35年間、55歳で禁煙。

飲酒歴：機会飲酒。

生活歴：30年間饅頭製造業に従事し、日常的に小麦粉を吸入していた。ペットの飼育歴はない。住居は築20年の木造で転居歴はない。

身体所見：体温36.4℃、脈拍72/min、血圧120/70 mmHg、呼吸数16/min。表在リンパ節触知せず、胸部聴診で両側下肺野背側にfine crackleを聴取、心音は異常なし、関節の発赤や腫脹なし、下肢浮腫なし、皮疹なし、手指にばち状変形あり、神経学的異常を認めなかった。

臨床検査成績(表1)：末梢血白血球数5,600/μl、分画は好中球66.2%、リンパ球22.5%、好酸球3.4%と正常範囲内であった。その他の血液学的検査、検尿、血液生化学的検査では異常所見を認めず、血清CRPは0.15 mg/dlと正常であった。KL-6 1,430 U/ml、SP-D 312 ng/mlと高値であり、MPO-ANCA、PR3-ANCAは陰性であった。喀痰の細菌学的検査では有意な細菌は検出されなかった。動脈血ガス分析はPaO₂ 85.9 Torrと正常であり、呼吸機能検査では拘束性障害を認めず、肺拡散能も正常であった。6分間歩行試験は歩行距離447 m、最低SpO₂ 90%であった。初診時の胸部X線写真(図1a)では両側びまん性にすりガラス影と肺野の容量低下を認めた。胸部CT(図1b)では上葉～下葉末梢に網状影を認め、散在性にすりガラス陰影を認めた。肺底部では一部に嚢胞状変化があり、蜂窩肺の所見であった。気管支肺胞洗浄(BAL)では、総細胞数1.5×10⁵/ml、細胞分画はマクロファージ85%、好中球12%、リンパ球3%であった。左S1+2、S8の胸腔鏡下肺生検の組織検査では、細気管支および血管を中心にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤

連絡先：高橋 浩一郎

〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1

佐賀大学医学部内科学講座血液・呼吸器・腫瘍内科

(E-mail: takahak@cc.saga-u.ac.jp)

(Received 17 Sep 2014/Accepted 18 Nov 2014)

表1 検査所見

Hematology		ALP	248 IU/L	Coagulation system	
WBC	5,600/ μ l	BUN	12.5 mg/dl	PT act	99.1%
Neutrophil	66.2%	Cre	0.73 mg/dl	APTT act	81.0%
Lymphocyte	22.5%	Na	138 mEq/L	Fib	366 mg/ml
Eosinophil	3.4%	K	4.1 mEq/L	Urinalysis	
Basophil	0.0%	Cl	101 mEq/L	Protein	(-)
Monocyte	7.9%	Serology		Occult blood	(-)
RBC	460×10^4 / μ l	CRP	0.15 mg/dl	Cast	(-)
Hb	13.9 g/dl	IgG	2,239 mg/dl	Blood gas (room air)	
Ht	42.4%	IgA	364 mg/dl	pH	7.385
PLT	13.9×10^4 / μ l	IgM	169 mg/dl	PaCO ₂	42.5 Torr
Biochemistry		RF	38 IU/dl	PaO ₂	85.9 Torr
TP	8.3 g/dl	KL-6	1,430 U/ml	HCO ₃ ⁻	24.9 mmol/L
Alb	4.0 g/dl	SP-D	312 ng/ml	Pulmonary function test	
T-bil	0.9 mg/dl	ANA	$\times 80$	VC	2.85 L
AST	18 IU/L	MPO-ANCA	<10 EU	FVC	2.84 L
ALT	19 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU	FEV ₁	2.43 L
LDH	207 IU/L			DLco/V _A	121.6%



図1 初診時の画像所見。(a)胸部X線写真。両側下肺野にすりガラス陰影を認める。(b)胸部CT(肺野条件)。上葉～下葉末梢に網状影を認め、散在性にすりガラス陰影を認める。肺底部では一部に嚢胞状変化を認める。

と線維芽細胞巣を伴う線維性肥厚、蜂窩肺を認め、通常型間質性肺炎パターン組織所見であった。血管炎の所見および肉芽腫形成やリンパ濾胞形成の所見は認めなかった(図2)。

臨床経過：肺病変の原因は過敏性肺炎を疑い、抗原回避のみで経過観察を行った。4ヶ月後の自覚症状および血液検査データは明らかな変化を認めなかったが胸部CTでは肺野すりガラス陰影は軽快していた。①小麦粉曝露

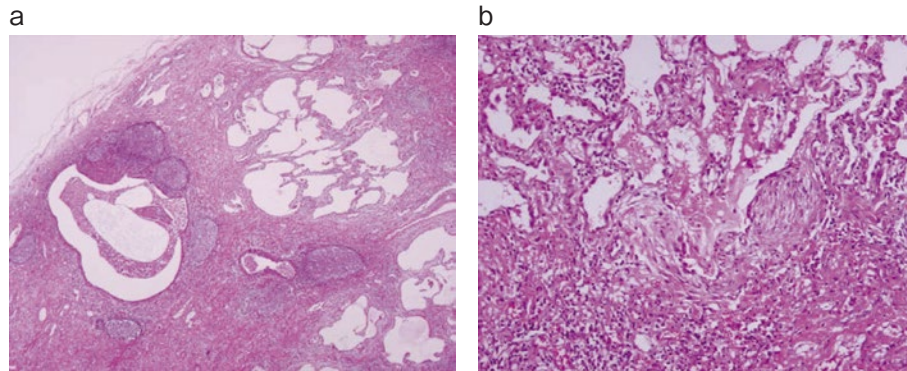


図2 肺生検組織所見。(a) 胸膜直下～小葉間隔壁主体に活動性線維芽細胞巣を伴う線維性肥厚を認める(×40)。(b) 細気管支および血管を中心にリンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認める。血管炎や肉芽腫形成は認められない(×200)。

歴、②抗原回避によるすりガラス陰影の改善、③肺の容量低下と蜂窩肺を認めたことから、過敏性肺炎、慢性型と診断した。

2011年3月、38℃の発熱がみられ、両下肢皮膚に多発する紫斑と両足関節痛が出現した。血液検査では白血球7,600/ μ l、Cr 0.75 mg/dlと正常範囲で尿所見も異常を認めなかったが、血清CRPが4.36 mg/dlと上昇を認めMPO-ANCAが144 EUと陽性化した。皮膚生検によりフィブリノイド壊死を伴った血管炎の所見を認めた。厚生省MPA診断基準の主要症状2項目と組織所見が合致することからMPAと診断した。この時点で、胸部CT上の陰影増悪は認めなかった。副腎皮質ステロイドによる治療を行い、皮膚・関節所見は改善した。その後、ステロイドは漸減しプレドニゾロン(prednisolone)10 mg/日維持内服中である。

考 察

ANCA関連血管炎は、主に細動脈・毛細血管・細静脈などの中小型血管が障害され、血中にANCAが検出されることを特徴とした疾患群であり、我が国では90%以上をMPAが占める⁵⁾。ANCA関連血管炎の発症に、抗甲状腺薬・シリカ曝露・慢性気道炎症が関与することが報告されている。そのメカニズムとして、抗甲状腺薬がB細胞の活性化を誘導することや、シリカ曝露が肺胞マクロファージを活性化し、MPO産生に関わる好中球を集簇させることが関与していると考えられている⁴⁾。慢性気道炎症では、リンパ球刺激により炎症性サイトカインが誘導されANCA産生を惹起する可能性が指摘されている^{3,4)}。以前我々は、気管支拡張症などの慢性下気道炎症の経過中にANCA関連血管炎の合併が高頻度に見られることを報告した⁶⁾。渡辺らは、ANCA陰性の間質性肺炎経過観察中にANCA陽性化および間質性肺炎増

悪を認めた肺病変先行型のMPA症例を報告している⁷⁾。

ANCA関連血管炎におけるANCA産生メカニズムに関する研究において、MPOを免疫したマウスの脾細胞やIgGを受動免疫した場合、免疫されたマウスは糸球体腎炎や血管炎を発症することが示された。また、細菌由来のリポポリサッカライド(LPS)をMPOで免疫したマウスに投与した場合、MPO-ANCAの出現や糸球体腎炎発症に先行してTNF- α 増加がみられることが示された⁸⁾。以上のことから、MPA発症には、細菌感染などによって産生されるTNF- α などの炎症性サイトカイン刺激が関与している可能性が示された。さらに、ANCAの対応抗原の一つであるbactericidal/permeability-increasing protein (BPI)は、好中球細胞質のアズール顆粒構成成分で、グラム陰性桿菌の細胞膜に存在するLPSに結合し中和する作用をもつ。BPIの構造の一部がグラム陰性桿菌の細胞膜成分と類似しており、分子相同性によってBPIに対する自己抗体が産生される可能性が指摘されている⁹⁾。

過敏性肺炎は、吸入抗原より免疫学的に惹起されるアレルギー性肺疾患である。真菌や細菌由来蛋白などの有機粉塵がその原因抗原となりうる。急性過敏性肺炎は、抗原吸入により個体が感作され特異的抗体が産生され発症する。抗原回避のみで改善することが多く、ステロイド療法への反応性は良好である。これに対して、慢性過敏性肺炎は抗原吸入の反復により感作された個体において、リンパ球と抗原との免疫反応を起こし、小葉中心性のリンパ球性炎症と線維化が起こる¹⁰⁾。自覚症状が乏しいために抗原曝露が長期間にわたって起こることにより、小葉中心から小葉辺縁に至る線維化を起こし、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)と同様に進行性の経過をとることが多い¹¹⁾。

小麦による過敏性肺炎は、Miller's lungとして知られ、

小麦粉に含まれる sitophilus granaries proteins が抗原として推定されている¹²⁾。菓子製造業者において、長期間の小麦曝露による慢性過敏性肺炎の報告もある¹³⁾。慢性過敏性肺炎は急性期症状を伴わず画像所見が IPF と類似している潜在性発症型が多い¹⁰⁾。急性および慢性過敏性肺炎の患者を対象とした研究において、BAL 中マクロファージからの TNF- α , IL-12, IL-18 産生が高値であることが報告されている¹⁴⁾。すなわち、慢性過敏性肺炎では炎症性サイトカインが高い状態が持続している。

本症例は慢性過敏性肺炎が基礎疾患にあり、経過中に MPA を発症した。慢性過敏性肺炎による慢性炎症により炎症性サイトカインが持続的に産生されることにより、MPA が続発したと考えられた。今後、さらなる症例の蓄積が望まれる。

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) Oh JS, et al. Clinical Features and Outcomes of Microscopic Polyangiitis in Korea. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 269-74.
- 2) Ozaki S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 394-404.
- 3) de Lind van Wijngaarden RA, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 237-52.
- 4) Chen M, et al. The environment, geoepidemiology and ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev* 2010; 9: A293-8.
- 5) 横野博史. 難治性血管炎に関する調査研究 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括分担報告書. 2010: 119-22.
- 6) Takahashi K, et al. Development of microscopic polyangiitis in patients with chronic airway disease. *Lung* 2005; 183: 273-81.
- 7) 渡辺徹也, 他. 間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 615-20.
- 8) Xiao H, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110: 955-63.
- 9) Schults H, et al. From infection to autoimmunity: a new model for induction of ANCA against the bacterial/permeability increasing protein (BPI). *Autoimmunity Rev* 2007; 6: 223-7.
- 10) 岡本 師, 他. 慢性過敏性肺炎. *日胸臨* 2011; 70: 217-27.
- 11) 三輪清一, 他. 慢性過敏性肺炎の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2002; 40: 732-7.
- 12) Fishman AP, et al. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Professional. 2008: 1161-72.
- 13) 千田金吾, 他. 小麦が原因と推定された慢性型の過敏性肺炎の 1 例. *日胸疾患会誌* 1985; 23: 1472-79.
- 14) Ye Q, et al. Interleukin 12, interleukin 18, and tumor necrosis factor alpha release by alveolar macrophages: acute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 149-54.

Abstract

A case of microscopic polyangiitis developed while observation of suspicious chronic hypersensitivity pneumonitis

Koichiro Takahashi, Hiroki Tashiro, Go Kato, Naoko Arakane and Shinichiro Hayashi
Division of Hematology, Respiratory Medicine and Oncology, Department of
Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

A 63-year-old man was admitted for evaluation of shortness of breath that had appeared in March 2010. A ground-glass opacity and a reticular shadow were shown on chest CT. He has engaged in making buns in a bakery, which is associated with exposure to flour dust. He was diagnosed as chronic hypersensitivity pneumonia caused by flour dust inhalation because ground-glass opacity on CT was improved after isolation from the flour dust. On March 2011, fever, arthralgia, and skin rash appeared. He was diagnosed as microscopic polyangiitis (MPA) from a skin biopsy and a positive MPO-ANCA test. However, the interstitial shadows on CT did not change at this point. MPA symptoms were improved in the treatment of glucocorticoid therapy. Here we report that a case of chronic hypersensitivity pneumonia as chronic inflammation may cause secondary vasculitis.