

●症 例

間質性肺炎精査中にMPO-ANCAが陽転化し 診断に至った顕微鏡的多発血管炎の1例

佐藤 亮 小林 智史 河瀬 悠希
石川 立 浅井悠一郎 千葉 弘文

要旨：症例は65歳，女性．主訴は体重減少，皮疹，手指のこわばり．健診の胸部単純X線写真で異常陰影を指摘され前医を受診した．肺病変の精査目的に当科紹介となった．入院精査時，左下腿に皮疹を認めたため皮膚生検を実施，血管炎の所見を確認できた．初診時のANCAは陰性であったが，再検したところMPO-ANCAの陽転化を認め，顕微鏡的多発血管炎と診断した．MPO-ANCAが陽転化する顕微鏡的多発血管炎に合併する間質性肺炎は通常型間質性肺炎のことが多いが，本症例のように分類不能型間質性肺炎でも発症することがある．

キーワード：顕微鏡的多発血管炎，分類不能型間質性肺炎，皮膚生検，MPO-ANCA，陽転化
Microscopic polyangiitis (MPA), Unclassifiable interstitial pneumonia, Skin biopsy, Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody, Positive conversion

緒 言

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は間質性肺炎を合併するが，CT所見は通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) のパターンとなることが多い．一方MPAは抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA) が初診時より陽性であることが多いが，経過で陽転化する例は少ない．本症例は，分類不能型間質性肺炎の経過中に，MPO-ANCAが陽転化した稀な症例である．文献的考察を加えて本症例を検討する．

症 例

患者：65歳，女性．

主訴：体重減少（半年間で約10kg），両下腿浮腫，皮疹，手指のこわばり．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし．

内服歴：なし．

現病歴：20XX-8年頃に健診の胸部単純X線写真で異常を指摘された．20XX-1年6月の健診で再度異常を指摘され，20XX年2月に近医を受診したところ，胸部CTで間質性肺炎が疑われた．同時期より上記主訴を認め，同年7月に当院へ紹介となった．採血で抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) は基準値以下であり，他の膠原病関連自己抗体も陰性で，膠原病の診断基準を満たさなかった．肺病変の精査目的に当科紹介となった．

入院時身体所見：身長157.1cm，体重63.5kg，血圧109/72mmHg，SpO₂ 97%（室内気）．眼球結膜に貧血あり．表在リンパ節触知せず．両側下肺野にfine crackleを聴取．神経学的所見は異常なし．両手指の腫脹，圧痛は認めない．両側下腿に圧痕を伴う軽度浮腫性変化を認める．左下腿外側に網状皮斑を認める．

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では，WBC 12,900/μL，CRP 3.83mg/dLと炎症反応の上昇を認めた．腎機能障害は認めなかった．RF 99IU/mLと上昇を認めたが，その他MPO-ANCA，PR3-ANCAなど膠原病関連自己抗体は陰性であった．SP-D 206ng/mL，KL-6 712U/mLと高値であった．呼吸機能検査はVC 1.87L，%VC 69.8%，FEV₁ 1.59L，FEV₁/FVC 85.9%であり，拘束性障害を認めた．

入院時画像所見：胸部単純X線写真 (Fig. 1) では，両側肺尖部と下肺野に網状影を認めた．胸部CT (Fig. 2)

連絡先：佐藤 亮

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座
(E-mail: rsatol1229@gmail.com)

(Received 25 May 2020/Accepted 5 Oct 2020)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	373 × 10 ⁴ /μL	TP	7.8 g/dL	CRP	3.83 mg/dL
Hb	10.0 g/dL	Alb	2.9 g/dL	RF	99 IU/mL
Ht	31.9%	T-bil	0.4 mg/dL	KL-6	712 U/mL
WBC	12,900/μL	AST	10 U/L	SP-D	206 ng/mL
Neu	63.9%	ALT	5 U/L	Anti ds-DNA ab	(-)
Ly	25.3%	LDH	157 U/L	Anti SS-A ab	(-)
Mo	7.0%	BUN	12.0 mg/dL	Anti Scl-70 ab	(-)
Eo	3.4%	Cre	0.36 mg/dL	Anti Jo-1 ab	(-)
Ba	0.4%	Na	136 mmol/L	Anti CCP ab	(-)
Plt	42.6 × 10 ⁴ /μL	K	3.7 mmol/L	Anti ARS ab	(-)
		Cl	100 mmol/L	MPO-ANCA	1.9 U/mL
		Ca	3.3 mg/dL	PR3-ANCA	2.0 U/mL
Urinalysis		Blood coagulation		Blood gas analysis (room air)	
Protein	(±)	PT	97.0%	pH	7.464
Glucose	(-)	APTT	29.2 sec	PaCO ₂	32.3 Torr
Occult blood	(-)	FDP	2.0 μg/mL	PaO ₂	75.9 Torr
RBC	0-1/HPF				
WBC	5-9/HPF				



Fig. 1 A chest radiograph on admission showed reticular shadows in the bilateral lung fields.

では、両肺の肺尖部の胸膜肥厚、気管支血管周囲に浸潤影と一部すりガラス陰影を認めた。縦隔リンパ節も腫大していた。

入院後経過：気管支肺胞洗浄、経気管支肺生検、超音波気管支鏡ガイド下針生検を実施した。右B⁴から採取した気管支肺胞洗浄液は、総細胞数7.46 × 10⁵/mLと増加しており、リンパ球比率が38.3%、好中球比率が15.9%であった。肺胞出血は認めなかった。肺組織では、炎症細胞の浸潤を認めたが、血管炎を示唆する所見はみられなかった。縦隔リンパ節の組織も特記すべき所見を認めなかった。皮膚科に左下腿の網状皮斑への生検を依頼した。病理所見では、血管壁のフィブリノイド変性、血管内腔のフィブリン血栓、赤血球の血管外漏出、核破砕を伴う好中球の浸潤を認め、白血球破碎性血管炎の所見が

得られた。ANCAを再検すると、MPO-ANCAが7.3 U/mLと陽転化していた。間質性肺炎とMPO-ANCAの陽性所見を認めたことから、厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の診断基準のMPAと診断した。治療として、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 60mg/日の内服を開始し、シクロフォスファミド (cyclophosphamide : CPA) の大量静注750mgを開始した。PSLは1週間ごとに漸減し、CPAは2週間ごとに合計6回投与した。治療により炎症反応が低下し、MPO-ANCAも陰転化した。下腿の網状皮斑は消失し、胸部CTにおいても左下葉のすりガラス陰影の改善を認めた。また呼吸機能検査においても、VC 2.07L, FEV₁ 1.76L, %VC 77.2%と改善を認めた。

考 察

MPAは間質性肺炎を合併するが、MPA 144例中134例にCTで肺病変の存在を認め、そのうち51%が間質性肺炎であり、UIPパターンが38%、probable UIPパターンが23%、inconsistent with UIPパターンが39%であった¹⁾。また胸部CTの画像パターンは、すりガラス影50%、網状影48%、牽引性気管支拡張42%、蜂巣肺31%、気腫性変化22%であった¹⁾。本症例は典型的な蜂巣肺や胸膜直下の病変を認めず、UIPパターンとは診断できなかった。外科的肺生検は実施しておらず、分類不能型間質性肺炎²⁾と判断した。MPA患者のMPO-ANCA陽性率は30~80%とされている³⁾。一方、間質性肺炎の診断を受けた患者でMPO-ANCAの陽性率は、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の症例で11.3%、非IPFの症例で6.4%であり、またMPO-ANCAが陽性であった間質

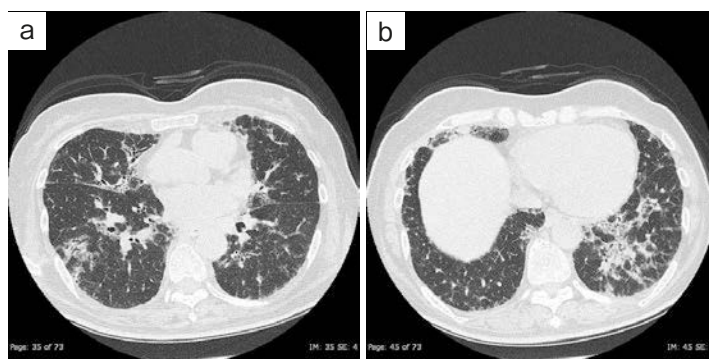


Fig. 2 Chest computed tomography findings on admission. Computed tomography of the chest scans showed (a) peribronchovascular ground-glass opacities, (b) consolidations in the left lower lobe.

Table 2 Reported cases of MPA developing after positive conversion of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody during the course of IIP

Reference	Sex	CT	Age	Smoking	ANCA seroconversion (months)	Time (months) from IIP to onset of MPA	DAH	RV	MM	Skin	Fever	FUP from onset of MPA (months)	Outcome
Kagiyama, et al ⁵⁾	M	UIP	75	NA	NA	72.7	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	1	dead
Kagiyama, et al ⁵⁾	M	UIP	76	NA	NA	66	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	1	dead
Kagiyama, et al ⁵⁾	M	UIP	76	NA	NA	61.4	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	12	dead
Kagiyama, et al ⁵⁾	F	UIP	73	NA	NA	99	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	22	dead
Kagiyama, et al ⁵⁾	F	UIP	60	NA	NA	5	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	75	alive
Kagiyama, et al ⁵⁾	M	UIP	62	NA	NA	64	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	1	alive
Watanabe, et al ⁸⁾ *	F	UIP	64	none	6	6	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	31	alive
Ando, et al ⁹⁾	M	UIP	70	Ex	53	NA	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	NA	dead
Ando, et al ⁹⁾	M	UIP	70	Ex	23	NA	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	NA	dead
Oiwa, et al ¹⁰⁾	F	NSIP	72	none	29	39	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	19	alive
Takahashi, et al ¹¹⁾ *	M	UIP	63	Ex	7	NA	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	NA	alive
Sato, et al (2020)*	F	unclassifiable	65	Ex	2	96	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	6	alive

MPA: microscopic polyangiitis, IIP: idiopathic interstitial pneumonia, F: female, M: male, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: non-specific interstitial pneumonia, Ex: experienced smoker, NA: not available, DAH: diffuse alveolar hemorrhage, RV: renal vasculitis, MM: mono-neuropathy multiplex, FUP: follow-up period.

*: In Japanese.

性肺炎の患者のなかで、IPF症例では40%、非IPF症例では27%がMPAを発症した⁴⁾。IPFと診断された症例のMPO-ANCA陽転化率は13.1(対1,000人年)であった⁵⁾。ANCA関連血管炎の発症には抗甲状腺薬、シリカ、慢性気道炎症が関与することが報告されており、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の産生を惹起する可能性が指摘されている⁶⁾。またANCA関連血管炎と間質性肺炎の関連は、仮説が3つ提案されている⁵⁾。肺毛細血管による繰り返す肺胞出血が間質性肺炎の発症要因であること⁷⁾、MPO-ANCAの発現自体が間質性肺炎の直接要因となっていること、IPFがMPO-ANCAならびにMPAを誘導しているとの仮説

である⁵⁾。本症例において肺胞出血は認めず、MPO-ANCAも経過で陽転化しており、初診時は陽性ではなかった。

また背景肺はIPFではなく、いずれの仮説にも当てはまっておらず、MPAと間質性肺炎のはっきりとした関連は不明である。間質性肺炎診断後、ANCAが陽転化したMPAを発症した症例は、検索した限り本症例を含めて12例である(Table 2)^{5)8)~11)}が、CTではUIPパターンが10例と最も多く、非UIPパターンはnon-specific interstitial pneumonia(NSIP)パターン1例と分類不能型であった本症例の合計2例のみであった。また症状別に比較すると、発熱は11例、肺胞出血は3例、腎血管炎が9例であった。本症例は発熱、間質性肺炎、皮膚症状を認めた

が、肺胞出血、腎血管炎は認めていない。治療に関していくつかの研究では、免疫抑制療法が、初診時にIPFと診断されたMPO-ANCA陽性患者のMPA発症率を低下させると示唆している^{5) 9) 12)}。一般的にIPFの患者に対してステロイドおよび免疫抑制剤の使用は適切ではなく、抗線維化薬の適応となる¹³⁾。UIP症例のなかでMPO-ANCA陽性例と陰性例を比較すると、自覚症状や呼吸機能、KL-6、SP-D、LDHなどの生化学的検査では違いがみられなかった^{9) 12)}が、MPO-ANCA陽性のUIP症例では病理学的特徴において、著明な炎症細胞浸潤と胚中心を伴うリンパ濾胞および細気管支炎所見を有していた¹²⁾。これは膠原病もしくは膠原病関連間質性肺炎に類似している病理所見であった¹⁴⁾。免疫抑制治療に対する反応性の違いは、MPO-ANCA陽性のUIP症例における病理学的所見の違いが原因の可能性がある。また初診時に特発性間質性肺炎と診断されたMPO-ANCA陽性の患者に対して、免疫抑制治療もしくは抗線維化薬での治療介入の欠如は、MPA発症のリスクを高める可能性がある⁴⁾。本症例のように非UIPパターンであれば、治療に関しては免疫抑制療法となるが、MPO-ANCA陽性UIP症例に関しても抗線維化薬だけではなく、免疫抑制療法を検討していく必要がある。

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

引用文献

- 1) Suzuki A, et al. Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: a Japanese first nationwide prospective cohort study. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 11: 1-11.
- 2) Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-48.
- 3) Gómez-Puerta JA, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136: 1101-11.
- 4) Hozumi H, et al. Clinical significance of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody in idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One* 2018; 13: e0199659.
- 5) Kagiya N, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive conversion and microscopic polyangiitis development in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res* 2015; 2: e000058.
- 6) 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.
- 7) Hervier B, et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 404-7.
- 8) 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.
- 9) Ando M, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013; 107: 608-15.
- 10) Oiwa H, et al. Idiopathic interstitial pneumonia as a possible cause of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a case report. *Arch Rheumatol* 2018; 33: 89-92.
- 11) 高橋浩一郎, 他. 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. *日呼吸会誌* 2015 ; 4 : 189-93.
- 12) Hosoda C, et al. Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2016; 21: 920-6.
- 13) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-19.
- 14) Song JW, et al. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009; 136: 23-30.

Abstract

A case of microscopic polyangiitis associated with unclassifiable interstitial pneumonia, in which myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody became positive during the course of investigation

Ryo Sato, Tomofumi Kobayashi, Yuki Kawase,
Tatsuru Ishikawa, Yuichiro Asai and Hirofumi Chiba

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 65-year-old woman, in whom bilateral reticular shadows were detected on a chest radiograph at medical examination, was referred to our hospital for detailed examination. She had been complaining of weight loss, eruption and finger stiffness. Physical examination revealed bilateral lower leg edema and erythema on the left lower leg. Computed tomography of the chest showed bilateral perivascular ground-glass opacities and consolidations. Surgical lung biopsy was not performed. However, a biopsy specimen obtained from erythema on the left lower leg showed the findings of leukocytoclastic vasculitis. The myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) test was negative at the first visit, but, on subsequent examination, the MPO-ANCA test was positive, and microscopic polyangiitis (MPA) was diagnosed. She was successfully treated with systemic corticosteroids and cyclophosphamide. This is a rare case of unclassifiable interstitial pneumonia associated with MPA.