

●症 例

アスベスト肺の経過中に発症した多発血管炎性肉芽腫症の1例

白波瀬 賢^a 西山 理^a 大森 隆^a
 佐伯 翔^a 清水 重喜^b 東田 有智^a

要旨：症例は84歳男性。アスベスト肺の経過観察中，胸部CTで両側下葉に新たにすりガラス影を伴った結節影 (halo sign) を認めた。経気管支肺生検組織で小血管壁の好中球浸潤および弾性線維の破壊像を認めた。MPO-ANCA陽性であり，多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) と診断した。アスベスト肺にGPAを発症した報告はなく，粉塵曝露とANCA産生および血管炎発症との関連を考えるうえで貴重な症例と考えられた。

キーワード：アスベスト肺，多発血管炎性肉芽腫症，間質性肺疾患，

ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体

Asbestosis, Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Interstitial lung disease,

Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)

緒 言

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎は，免疫複合体の沈着がないかほとんどみられない小型血管優位の壊死性血管炎で，発症にはANCAが密接に関連しているとされる¹⁾。珪肺，アルミニウム肺，アスベスト肺の経過中に発症したmyeloperoxidase (MPO)-ANCA関連血管炎の報告が散見されている^{2)~4)}。今回，アスベスト肺の経過中に多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) を発症した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：84歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽。

既往歴：42歳 胃潰瘍 (胃重全摘)，77歳 早期胃癌 (内視鏡的粘膜下層剥離術)・急性胆管炎 (内視鏡的逆行性胆管ドレナージ法・内視鏡的乳頭大径バルーン拡張術により総胆管結石除去)。

家族歴：1番目の弟 白血病，2番目の弟 糖尿病。

喫煙歴：紙巻きタバコ；20~79歳，20本/日×59年。
 加熱式タバコ；79歳以降継続。

職業歴：空調設備修理メンテナンス業 (25~68歳)。

飲酒歴：なし。

現病歴：20XX-4年2月から当科でアスベスト肺の経過観察を受けていた。20XX-3年尿潜血陽性 (2+) およびMPO-ANCAの上昇 (21.0 U/mL) を指摘された。腎臓内科で腎生検が考慮されたが穿刺可能な視野がなく施行できず，以降腎臓内科で経過観察となった。20XX年11月中旬より37~38℃の発熱と湿性咳嗽が出現し，胸部単純X線写真にて左中肺野に新たな浸潤影を認めたため，精査目的で入院となった。

入院時身体所見：身長160.2cm，体重50.5kg，BMI 19.68 kg/m²。体温36.8℃，血圧114/60 mmHg，脈拍88/分，SpO₂ (室内気) 94%，呼吸数18/分。意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず，両側下肺背側にfine cracklesを聴取。心音整，心雑音聴取せず。腹部弾性軟，肝脾腫認めず，下腿浮腫認めず。

入院時検査所見 (Table 1)：MPO-ANCA陽性 (26.4 U/mL)。その他の自己抗体は認めず。PaO₂ 72.6 Torr (室内気) と低酸素血症を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1)：既存の右胸膜肥厚，左胸膜プラーク，両下肺の網状影に加え，左中肺野に新たな浸潤影を認めた。

胸部CT (Fig. 2)：既存の両側胸膜肥厚，左胸膜プラーク，両下葉背側の牽引性気管支拡張と網状影に加え，両

連絡先：西山 理

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

^a 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

^b 公立学校共済組合近畿中央病院病理診断科

(E-mail: nishiyama_o@yahoo.co.jp)

(Received 18 Jul 2020/Accepted 24 Nov 2020)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Blood gas analysis (room air)			
RBC	3.35 × 10 ⁶ /μL	CRP	9.125 mg/dL	pH	7.449		
Hb	10.4 g/dL	KL-6	524 U/mL	PaCO ₂	35.4 Torr		
Ht	32.2 %	BNP	79.9 pg/mL	PaO ₂	72.6 Torr		
Plt	51.7 × 10 ⁴ /μL	Coagulation	PT	HCO ₃ ⁻	24.0 mmol/L		
WBC	9,460 /μL			PT	12.9 sec	BE	0.3 mmol/L
Neut	75.9 %	PT%	69.7 %	Urinalysis			
Eosi	1.6 %	PT-INR	1.18	Specific gravity	1.015		
Lympho	12.4 %	APTT	26.9 sec	pH	5.5		
Mono	9.5 %	APTT-control	29.5 sec	Protein	2+		
Baso	0.6 %	FDP	10.3 μg/mL	Glucose	(-)		
Biochemistry	T-bil 0.3 mg/dL ALP 358 U/L Glu 103 mg/dL AST 39 U/L ALT 22 U/L LDH 232 U/L CPK 77 U/L Cr 1.60 mg/dL TP 7.0 g/dL Alb 3.1 g/dL BUN 21 mg/dL Na 139 mmol/L K 4.3 mmol/L Cl 103 mmol/L Ca 9.2 mg/dL	D-dimer	3.1 μg/mL	Blood	3+		
		AT-III	93 %	Urobilinogen	normal		
		Autoantibody	RF 8 IU/mL Antinuclear ab (quantification) <40 mg/dL Anti-Jo-1 ab (-) PR3-ANCA <1.0 U/mL MPO-ANCA 26.4 U/mL Anti-CCP ab 0.2 U/mL Anti-ARS ab <5.0 Anti-MDA ab 8	Bilirubin	(-)	RBC	20-29/HPF
				RBC	20-29/HPF	WBC	5-9/HPF



Fig. 1 Chest X-ray image at admission shows newly developed infiltrate in the left middle lung with existing right pleural thickening, left pleural plaque, and reticular shadowing in the bilateral basal lung.

側下葉に新たにすりガラス影を伴った結節影 (halo sign) を認めた。

入院後経過：まずは細菌性肺炎の可能性を考慮し、抗菌薬 [アンピシリン・スルバクタム (ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT), メロペネム (meropenem : MEPM),

レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) を順次使用] で治療を行ったが、改善が得られなかった。第13病日の胸部CTで左下葉浸潤影の増悪を認めたため気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄 (部位左B⁶b) では回収76/200mL, 細胞濃度1.4 × 10⁵/mL, 細胞分画がマクロファージ32.0%, リンパ球36.0%, 好中球30.2%, 好酸球1.8%であった。気管支肺胞洗浄液の細胞診でアスベスト小体を認めた。左B⁶bより採取した経気管支肺生検 (Fig. 3) では、気腔内のフィブリン析出, 器質化, 出血所見に加え, 小血管に好中球が浸潤し, 血管壁の弾性線維が破壊された所見を認め, 血管炎と診断した。一部でアスベスト小体を認めた。MPO-ANCA陽性であったことから, 厚生労働省のGPAの確実例の診断基準⁵⁾, アメリカリウマチ学会のGPA分類基準⁶⁾, Wattsらの血管炎分類アルゴリズム⁷⁾のすべてを満たし, アスベスト肺に合併したGPAと診断した。

GPAに対して第23病日より治療を開始した。高齢であることを考慮し, プレドニゾロン (prednisolone) 30mg/日 (0.6mg/kg) およびシクロホスファミド (cyclophosphamide) 50mg/日 (1mg/kg) の低用量とした。第29病日, 画像上, 左中下肺野の陰影は改善し, CRPも0.386mg/

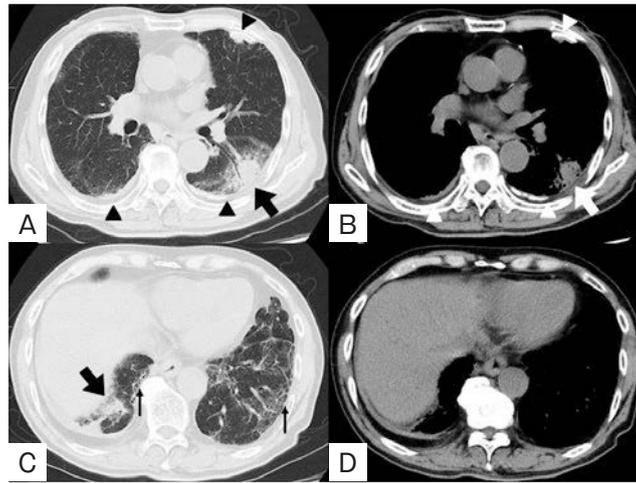


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) images at admission (A, B: CT at the level of segments 6, C, D: CT at the level of basal lungs) show bilateral pleural thickening and left pleural plaques (arrowheads). Reticular shadows in the bilateral basal lungs are also seen (thin arrows). In addition, newly developed nodules with surrounding ground-glass opacity (halo sign) are observed in the bilateral lower lobes (thick arrows).

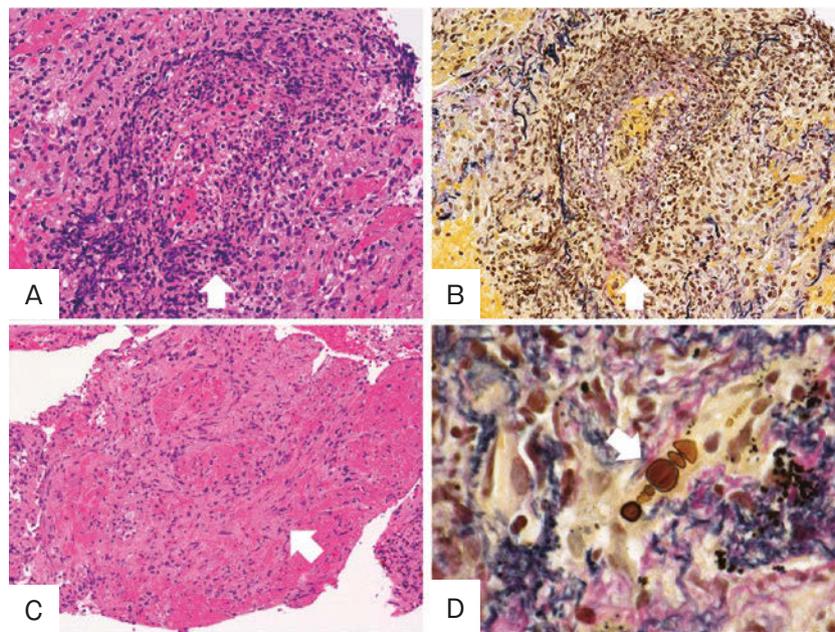


Fig. 3 The lung biopsy specimen shows numerous neutrophil infiltrates in pulmonary vessels and destruction of elastic fibers in the vessels (arrows) [A: Hematoxylin-eosin (HE) staining, original magnification $\times 20$, B: Elastica van Gieson (EvG) staining, original magnification $\times 20$]. Intraluminal fibrins are also seen (arrow) (C: HE staining, original magnification $\times 20$). An asbestos body is observed (arrow) (D: EvG staining, original magnification $\times 40$).

dLと低下したため、第31病日退院となった。

その後、外来にてプレドニゾロンを12.5mg/日まで漸減した。20XX+1年8月に間質性肺炎の急性増悪を発症し、ステロイドおよびシクロホスファミドで治療し改善を認めた。同年10月、誤嚥性肺炎のため入院し、抗菌薬

にて一時改善を示したものの、同年11月呼吸不全で死亡した。

考 察

ANCA関連血管炎は、ANCAが病態に関与すると考え

られている血管炎で、最小動静脈と毛細血管を主体とした小型血管に壊死性血管炎をきたす疾患である¹⁾。肺は豊富な血管網を有する臓器であるため、ANCA関連血管炎の主要な標的臓器の一つとなる。ANCA関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA)、GPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) の3つの代表疾患があり、それぞれ特徴的な肺病変を呈することが多い。MPAでは肺胞出血や間質性肺炎を、GPAでは上・下気道に肉芽腫性血管炎を、EGPAでは喘息および好酸球浸潤を認める肉芽腫性血管炎を生ずる。

本症例は43年間、空調設備修理メンテナンス業に従事しており、その際アスベストの曝露を認めている。胸部CTで胸膜プラークと両下葉に牽引性気管支拡張像を伴った間質性陰影を認めたため、アスベスト肺と診断されていた。今回の気管支肺胞洗浄液および経気管支肺生検からもアスベスト小体を認めている。両側下葉に新たに出現したすりガラス影を伴った結節影 (halo sign) の部分は、GPAに矛盾しない所見と考えられた。

本症例はMPO-ANCA陽性であった。ANCA産生の環境因子としてシリカ、アルミニウム、アスベストなどの粉塵曝露の重要性が報告されている^{2)~4) 8)~10)}。わが国のデータベースからの検討でも、塵肺患者においてANCA関連血管炎・腎疾患の発症頻度が高いことが報告されている¹¹⁾。その機序は明らかではないが、たとえばシリカでは遊離珪酸が単球マクロファージおよび好中球のアポトーシスを誘導し、その結果生じるMPOとMPO-ANCAが結合することによって血管炎が生じるという仮説¹²⁾や、遊離珪酸が肺胞マクロファージからのTNF- α 産生を増加させ、これらが好中球を刺激しMPOが出現し、そのMPOとMPO-ANCAが血管内皮細胞に結合することにより血管炎が生じるとの仮説^{13) 14)}などがある。アスベストでも同様の機序が推測されるが、アスベスト吸入歴を有する患者では肺病変がなくてもANCA陽性率が高いことから、シリカよりもANCA産生力が強いと考えられている⁴⁾。先行する上気道感染症などの感染がトリガーとなってMPAが発症することが多い¹⁾ことから、塵肺のためMPO産生が亢進している状態において、感染によるTNF- α ・MPO-ANCA産生がトリガーとなり血管炎が発症する可能性も考えられる。

塵肺におけるANCA陽性例はその多くがperinuclear (P)-ANCAまたはMPO-ANCAで、合併する血管炎はMPAである¹⁰⁾。Cytoplasmic (C)-ANCAまたはproteinase 3 (PR3)-ANCAの陽性例は報告されてはいるものの^{15) 16)}、血管炎のタイプはすべてMPAでありGPAの症例はきわめて稀とされている¹⁰⁾。我々の調べ得た限りアスベスト肺にGPAを発症した報告はなく、粉塵曝露と

ANCA産生および血管炎発症との関連を考えるうえで本症例は貴重と考えられた。

本症例はMPO-ANCA陽性のGPAと診断されたが、わが国のGPAの約半数はMPO-ANCA陽性例とされている¹⁷⁾。一方、欧米ではPR3-ANCA陽性のGPA例が多い。Human leukocyte antigenのハプロタイプの違いとの関連が報告されており^{18) 19)}、このような遺伝的背景の違いがわが国でPR3-ANCA陽性GPAが少ない要因の一つと考えられている。

本症例では20XX-3年からANCA関連腎炎が疑われており、当時すでにGPAが発症していた可能性がある。腎生検で特徴的な所見が得られていれば、GPAの早期診断が可能であったかもしれない。アスベスト肺がベースとなりGPAが発症したのであれば、その最初の発症が腎炎であった可能性が高い点は、肺で生じた免疫学的異常が先に腎臓で発現したと考えられ興味深い。

本論文の要旨は、第91回日本呼吸器学会近畿地方会 (2018年7月、神戸) (豪雨のため誌上発表)、第92回日本呼吸器学会近畿地方会 (2018年12月、奈良) で発表した。

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) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業). ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017. 2017 ; 1-169.
- 2) Nishimura Y, et al. Silicosis, then microscopic polyangiitis-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis may be work-related disease in patients with silicosis. *J Gen Fam Med* 2017; 18: 288-90.
- 3) 清家正博, 他. アルミニウム肺に顕微鏡的多発動脈炎による間質性肺炎の合併が疑われた1例. *日呼吸会誌* 2000 ; 38 : 408-12.
- 4) Pelclová D, et al. Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *Arch Environ Health* 2003; 58: 662-8.
- 5) 厚生労働省. 指定難病一覧 (概要, 診断基準等・臨床調査個人票) 44 多発血管炎性肉芽腫症. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089937.pdf> (accessed on December 1, 2020)
- 6) Leavitt RY, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1101-7.
- 7) Watts R, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-

- associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-7.
- 8) Beaudreuil S, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney Int* 2005; 67: 1961-6.
 - 9) Gilligan HM, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies interact with primary granule constituents on the surface of apoptotic neutrophils in the absence of neutrophil priming. *J Exp Med* 1996; 184: 2231-41.
 - 10) de Lind van Wijngaarden RAF, 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.
 - 11) 大塚義紀, 他. 病職歴データベースによるじん肺患者における ANCA (好中球細胞質抗体) 関連血管炎・腎疾患発症頻度の検討. *日職災医学会誌* 2018; 66: 259-63.
 - 12) Yashiro M, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after the 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 889-95.
 - 13) Di Giuseppe M, et al. Systemic inhibition of NF- κ B activation protects from silicosis. *PLoS One* 2009; 4: e5689.
 - 14) Rojanasakul Y, et al. Antisense inhibition of silica-induced tumor necrosis factor in alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1997; 272: 3910-4.
 - 15) Gregorini G, et al. Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 435-40.
 - 16) Siebels M, et al. Silicosis and systemic diseases. *Immun Infekt* 1993; 21 (Suppl 1): 53-4.
 - 17) Sada K, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R101.
 - 18) Tsuchiya N, et al. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-40.
 - 19) Lyons PA, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012; 367: 214-23.

Abstract

A case of granulomatosis with polyangiitis coinciding with asbestosis

Ken Shirahase^a, Osamu Nishiyama^a, Takashi Oomori^a,
Sho Saeki^a, Shigeki Shimizu^b and Yuji Tohda^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Allergology, Kindai University, Faculty of Medicine

^bDepartment of Pathology, Kinki Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

An 84-year-old man with asbestosis presented with newly developed infiltrates in bilateral lower lobes that were superimposed on existing shadows of asbestosis on his chest computed tomography (CT). Histological findings of lung specimens that were obtained from the new infiltrates with transbronchial forceps showed that neutrophil infiltration was destroying pulmonary vessels, indicating vasculitis. With myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) positivity, he was diagnosed with granulomatosis with polyangiitis (GPA). The patient is, to our knowledge, the first reported coincident case of asbestosis and GPA, indicating significant relationships among pneumoconiosis, ANCA production, and vasculitis.