

●症 例

COVID-19肺炎無治療軽快1ヶ月後に発症した難治性多発血管炎性肉芽腫症の1例

原 棕^a 米田 太郎^a 木場 隼人^a
 上田 宰^a 森田 弘子^a 渡辺 和良^b

要旨：症例は65歳，女性．新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）に罹患し，無治療で軽快したが約1ヶ月後に胸部CTで肺病変が増悪し，血液検査でMPO-ANCA陽性を認めた．腎生検で多発血管炎性肉芽腫症と確定診断し，リツキシマブ（rituximab）とステロイドパルス治療で改善した．COVID-19罹患後に血管炎を続発した症例の報告が散見されるが，COVID-19罹患後の血管炎の発症はCOVID-19の重症度からは予測できない可能性が示唆され，注意が必要と考えられる．

キーワード：新型コロナウイルス感染症，抗好中球細胞質抗体，多発血管炎性肉芽腫症，半月体形成性糸球体腎炎
 Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), Granulomatosis with polyangiitis, Crescentic glomerulonephritis

緒 言

Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 関連血管炎は多臓器の小血管の炎症と破壊を特徴としている．ANCA関連血管炎は遺伝的素因を持つ患者が原因となる環境要因にさらされて発症すると報告されており，ANCA関連血管炎の環境要因として感染性物質由来や薬剤由来などがある¹⁾．新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）のようなサイトカインストームをきたす病態においてもANCA関連血管炎を起こすことがあり，これまでも報告が散見される^{2)~4)}．我々はCOVID-19が軽症であったにもかかわらず血管炎を合併した1例を経験したので報告する．

症 例

患者：65歳，女性．

主訴：発熱，咳嗽．

既往歴：副鼻腔炎手術（40歳），胃癌手術（49歳）．

当院初診時内服薬：プレドニゾロン（prednisolone：PSL）20mg/日，ボノプラザン（vonoprazan）10mg/日．

職歴：事務職．

喫煙歴：なし．

現病歴：2020年8月中旬にCOVID-19（中等症1）に罹患し前医に入院した．微熱があり，入院時胸部CTでは右上葉S¹に浸潤影，左下葉S⁶，S⁸，S⁹に斑状影を認めた（Fig. 1）．SpO₂の低下はなく，無治療経過観察で解熱し，COVID-19発症第10日に退院した．COVID-19発症第25日に咳嗽，発熱が出現し，前医を再診した．胸部CTでは右上葉S¹の浸潤影の増悪を指摘された．左下葉S⁶，S⁸，S⁹の斑状影は軽快していたが，一部新規結節影の出現が認められた．細菌性肺炎が疑われ，レボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）内服治療（500mg/日）を1週間施行されたが改善しなかったため，前医に入院した．臨床的に器質化肺炎と診断され，デキサメタゾン（dexamethasone）6.6mg/日で治療が開始された．その後，PSL 30mg/日を約2週間投与され，20mg/日に減量された．右上葉の浸潤影に変化はなかったが，左下葉結節影の増悪と左上葉肺尖部の結節影の出現を指摘された．発熱も遷延し，器質化肺炎以外の疾患が疑われたため，COVID-19発症第67日に精査加療目的に当院に紹介となった．

身体所見：身長156.0cm，体重42.5kg，意識清明，体温37.5℃，脈拍80回/分，血圧118/62mmHg，SpO₂ 98%（室内気）．呼吸音清，他身体所見も異常はなかった．

検査所見：血液検査ではCRP 7.59mg/dL，myeloperoxidase (MPO)-ANCA 221.0U/mLと上昇を認めた（Table 1）．胸部CTでは右上葉S¹の浸潤影と左下葉の複数の結

連絡先：原 棕

〒923-8560 石川県小松市向本折町ホ60

^a 国民健康保険小松市民病院呼吸器内科

^b 独立行政法人地域医療機能推進機構金沢病院呼吸器内科
 (E-mail: hararyo076@gmail.com)

(Received 14 Feb 2022 / Accepted 16 Feb 2023)

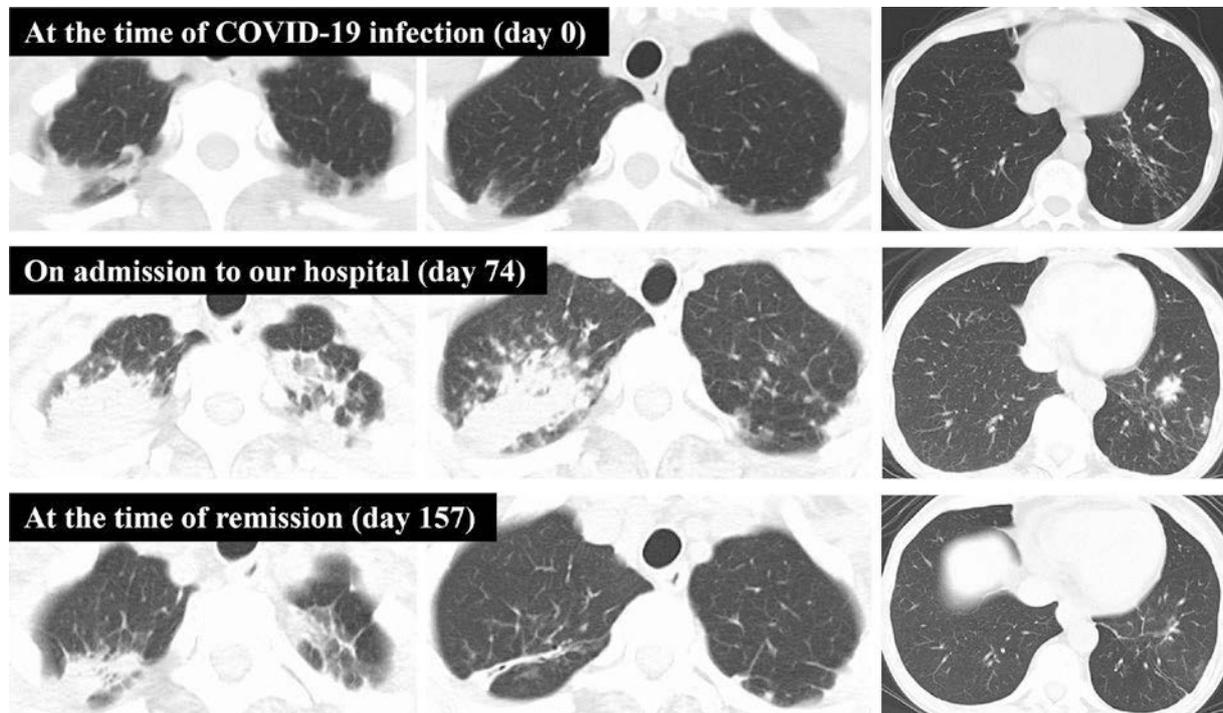


Fig. 1 Chest computed tomography at the time of the coronavirus disease 2019 infection, on admission to our hospital, and at the time of remission. Infiltrative shadows in the right upper S¹ domain and multiple nodules in the left upper and lower lobes were present but decreased after treatment.

節影，左上葉の結節影はいずれもさらなる増悪が確認された (Fig. 1)。

臨床経過：発熱と肺病変の原因精査のため，感染対策を十分に行ったうえで気管支鏡検査を施行した。気管支内腔所見は右上葉入口部付近の気管支上皮に発赤，腫脹を認め，易出血性であった。右中葉B⁵から気管支肺胞洗浄を施行したところ，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) の外観は血性所見を認めず，肺胞出血は否定的だった。BALFの一般培養において *Klebsiella pneumoniae* を認めたが，抗酸菌検査は塗抹，培養ともに陰性だった。SARS-CoV-2 PCRも陰性だった。右B¹から経気管支肺生検を行い，病理所見ではリンパ球浸潤を認めたが，異型細胞や肉芽腫，フィブリノイド壊死は認めなかった。これらから肺癌や結核は否定された。感染性肺炎は完全には否定できなかったが，*K. pneumoniae*の抗菌薬感受性は良好であったにもかかわらず，抗菌薬治療に対して難治性であったことから，*K. pneumoniae*は起炎菌ではないと判断した。

血清ANCA陽性，抗菌薬に反応不良な肺陰影，気管支鏡検査で他疾患が否定的なことから，ANCA関連血管炎を暫定診断とした。前医受診中からPSL 20mg/日投与を継続していたが，COVID-19発症第84日よりPSL 40mg/日に増量した。肺陰影は左右ともに著明に改善し，MPO-ANCAも低下したため，PSL 35mg/日に減量した。しか

し，CRPは高値のままで，腎機能は2ヶ月程度でCr 1.4mg/dLまで徐々に増悪した。ステロイド抵抗性のANCA関連血管炎と考え，腎臓内科と協議のうえでリツキシマブ (rituximab : RTX, 50mg/body, 1週間間隔，4サイクル) をCOVID-19発症第133日に追加した。確定診断を得るためにCOVID-19発症第146日に腎生検を行った。病理所見では糸球体の約40%に半月体形成を認め，一部にフィブリノイド壊死を伴っていた (Fig. 2)。間質では形質細胞，好酸球，好中球を混じてびまん性に中等度のリンパ球浸潤を呈していた。以上より尿細管間質性腎炎を伴う壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断した。多発血管炎性肉芽腫症の診断基準⁵⁾に照らすと，主要症状として上気道 (E) の症状 (耳鼻科にて左滲出性中耳炎)，肺 (L) の症状 (咳嗽)，腎 (K) の症状 (急速に進行する腎不全)，全身症状として発熱 (38℃以上，2週間以上)，主要組織所見として免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎，主要検査所見として proteinase 3 (PR3)-ANCAは陰性だったが，MPO-ANCA陽性を確認した。以上よりANCA関連血管炎 (多発血管炎性肉芽腫症) 「確実」症例と最終診断した。上気道 (E)，肺 (L)，腎 (K) の3つのすべての臓器障害を認めるため「全身型」に分類され，厚生労働省の難病医療費助成制度「重症度分類3度」であり，助成制度の対象となる重症度と判断した。COVID-19発症第158日，第165日に

Table 1 Laboratory findings on admission to our hospital

Blood tests				Infectious disease related tests	
WBC	8,600 / μ L	Ferritin	103.0 ng/mL	Urinary antigen for <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
Neut	90.0%	Fibrinogen	614 mg/dL	Urinary antigen for <i>Legionella pneumophila</i>	(-)
Eos	0.3%	D-dimer	1.0 μ g/mL	Throat swab test of <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(-)
Bas	0.3%	KL-6	207.0 U/mL	<i>Cryptococcus</i> antigen	(-)
Lym	8.1%	SP-D	40.1 ng/mL	Sputum general culture (indigenous bacteria)	
Mono	1.3%	SP-A	35.1 ng/mL	Sputum acid-fast bacillus smear	(-)
RBC	408×10^4 / μ L	IgG	1,056.0 mg/dL	Sputum acid-fast bacillus culture	(-)
Hb	11.2 g/dL	IgA	213.0 mg/dL	Sputum tuberculosis PCR	(-)
MCV	86.7 fL	IgM	96.0 mg/dL	Sputum MAC-PCR	(-)
Plt	35.8×10^4 / μ L	PR3-ANCA	(-)	SARS-CoV-2 PCR (nasopharyngeal examination) (-)	
Na	141 mmol/L	MPO-ANCA	221.0 U/mL	Urinalysis	
Cl	102 mmol/L	Antinuclear antibody	<40 \times	Protein	(-)
K	4.3 mmol/L	C ₃	129.0 mg/dL	Sugar	(-)
AST	8 U/L	C ₄	31.0 mg/dL	Ketone bodies	(-)
ALT	24 U/L	Anti-ARS antibody	(-)	Occult blood	(-)
ALP	342 U/L	Anti-CCP antibody	(-)	WBC	(-)
γ -GTP	40 U/L	β -D-glucan	4.9 pg/mL		
Amy	67 U/L	<i>Aspergillus</i> antigen	(-)		
CPK	21 U/L	CMV pp65 antigenemia	(-)		
TP	6.5 g/dL	IGRA	(-)		
Alb	2.9 g/dL	Anti-MAC antibody	(-)		
LDH	161 U/L	HBV antigen	(-)		
BUN	7.9 mg/dL	HCV antibody	(-)		
Cr	0.47 mg/dL				
CRP	7.59 mg/dL				
BS	197 mg/dL				

PR3: proteinase 3, ANCA: anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPO: myeloperoxidase, ARS: aminoacyl-tRNA synthetase, CCP: cyclic citrullinated peptides, CMV: cytomegalovirus, IGRA: interferon-release assay, MAC: *Mycobacterium avium* complex.

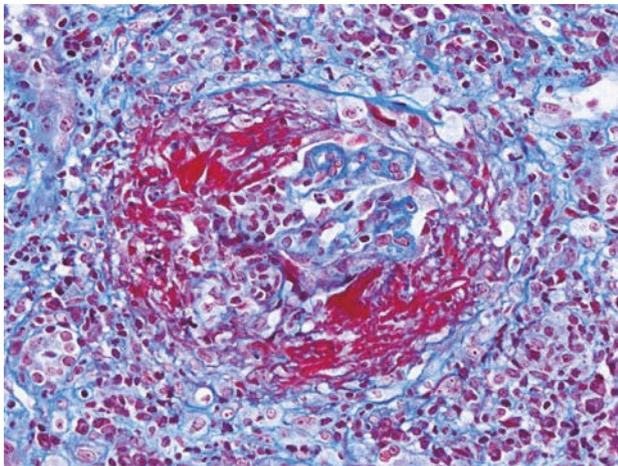


Fig. 2 Renal biopsy pathologic findings showed fibrinoid necrosis on Masson staining.

追加治療としてステロイドパルス治療 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000mg/日点滴, 3日間] も併用した。RTX, ステロイドパルス治療追加後にCr, CRP, MPO-ANCAは著明に改善し, その後も経過は良好である (Fig. 3)。

考 察

本症例ではCOVID-19罹患当初の左下葉斑状影はCOVID-19による肺陰影と考えられ, 早期に消失した。当初から存在した右上葉S¹陰影は徐々に増悪し, さらに新規に左下葉, 左上葉に結節影が出現し, ステロイド治療でそれらはすべて改善した。したがって, 右上葉S¹陰影はCOVID-19罹患当初から存在しており, 画像的には当初よりANCA関連血管炎の所見は存在していたといえる。しかし, ANCA関連血管炎による発熱発症, 肺陰影の急激な増悪はCOVID-19無治療軽快から約1ヶ月後であった。わが国の「ANCA関連血管炎診療ガイドライン」⁵⁾では, 寛解導入におけるステロイド治療との併用薬として, RTXはシクロホスファミド (cyclophosphamide) と効果が同等とされている。本症例では腎機能も増悪したためステロイド治療抵抗性と判断し, 腎臓内科と協議のうえでRTXを併用した。

現在, 好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps: NETs) の異常がMPO-ANCA産生の原因となる可能性が報告されている⁶⁾⁷⁾。NETsは好中球の細胞死形態の一つであり, 感染性微生物から生体を守る重要な免

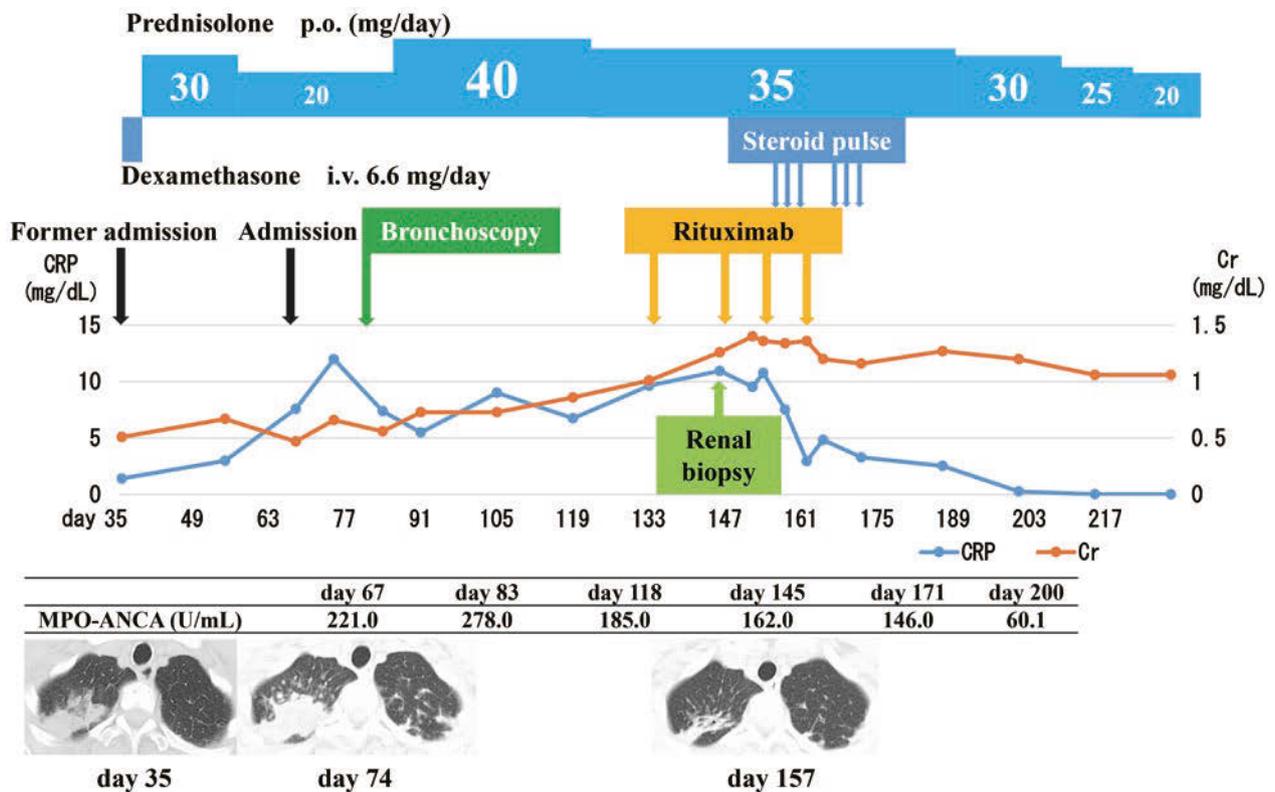


Fig. 3 Course of treatment. p.o.: per os, i.v.: intravenous infusion.

Table 2 Previous case reports of ANCA-associated vasculitis after COVID-19 infection

Case No.	Reference	Age	Sex	Ethnicity	Peak Cr (mg/dL)	Positive serology	Lung involvement	Lung pathology	Kidney pathology	Skin pathology	COVID-19 treatment	Time from COVID-19	AAV treatment	Antibody titers on admission	Antibody titers after starting treatment
1	2	64	Male	African/American	7.9	MPO-ANCA	Bilateral patchy infiltrates	None	Crescentic GN	None	Tocilizumab, convalescent plasma	Simultaneously	Glucocorticoids, rituximab	MPO 32.5 U/mL	MPO 14 U/mL
2	2	46	Male	South Asian	4.0	PR3-ANCA	Resolving peripheral GGO	None	Focal necrotizing GN	Leukocytoclastic vasculitis	Hydroxychloroquine, azithromycin	Simultaneously	Glucocorticoids, rituximab	PR3 57.3 U/mL	PR3 28.8 U/mL
3	2	25	Male	Iranian	5.5	c-ANCA	Alveolar hemorrhage	None	Crescentic GN	None	Hydroxychloroquine, i.v.Ig	Simultaneously	Glucocorticoids, cyclophosphamide, plasmapheresis	c-ANCA (1:50)	NA
4	3	37	Female	Saudi Arabian	3.2	PR3-ANCA	Bilateral patchy infiltrates	None	None	None	Glucocorticoids, ritonavir/lopinavir, i.v.Ig	Simultaneously	Glucocorticoids, plasmapheresis	PR3 94.8 U/mL	NA
5	4	60	Female	(USA)	3.0	c-ANCA	Alveolar hemorrhage, GGO	None	Crescentic and necrotizing GN	None	None	1 month later	Glucocorticoids, rituximab, plasmapheresis	c-ANCA (1:320)	NA
6	Our case	65	Female	Asian	1.4	MPO-ANCA	Bilateral infiltrates	Lymphocyte infiltration	Crescentic GN, fibrin adhesion	None	None	1 month later	Glucocorticoids, rituximab	MPO 221.0 U/mL	MPO 146.0 U/mL

COVID-19: coronavirus disease 2019, AAV: ANCA-associated vasculitis, c: cytoplasmic, GGO: ground-glass opacity, GN: glomerular nephritis, i.v.Ig: intravenous immunoglobulin, NA: not available.

疫機構とされ、敗血症や血栓症、自己免疫疾患などの病態に関与する。MPO-ANCAがNETsを誘導することも報告される⁸⁾。NETsは生体内では血清 deoxyribonuclease I (DNase I) により適切に分解・制御されているが、MPO-ANCA陽性顕微鏡的多発血管炎患者のDNase I活

性は健常者に比べ有意に低く⁹⁾、NETsとANCAを介した悪循環 (NETs-ANCA vicious cycle) が形成されると考えられる¹⁰⁾。

COVID-19の病態悪化には、サイトカインストームが関連している¹¹⁾。COVID-19によるサイトカインストーム

を契機とした好中球のNETs放出とANCA産生の悪循環がANCA関連血管炎の病因に関与している可能性が報告されている¹⁾¹²⁾¹³⁾。また、NETs産生を誘導する因子として、サイトカインストームの他、細菌、ウイルス、真菌などの各種微生物も報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例では軽症で治癒したCOVID-19の罹患中にサイトカインストームを生じたとは考えにくく、新型コロナウイルスが直接NETs産生を誘導し、血管炎発症につながった可能性がある。

COVID-19にANCA関連血管炎が合併した既報5症例および本症例を表に示す (Table 2)。6症例に性差はなく、発症年齢は25~65歳で年齢的な偏りも認めなかった。全例ANCA陽性で肺病変と腎機能障害を認めていた。既報の5症例中4症例はCOVID-19と血管炎の同時発症で、すべて免疫抑制剤やRTXの併用が必要とされた²⁾³⁾。本症例を含むCOVID-19が無治療で軽快した2症例はANCA関連血管炎の発症が1ヶ月ほど遅れるタイムラグがあった⁴⁾。この2症例もRTXの併用が必要であった。

本症例をまとめると、COVID-19罹患後の血管炎の発症はCOVID-19の重症度からは予測できない可能性があり、COVID-19無治療軽快後に続発するANCA関連血管炎が重症化する症例があることが示唆された。

謝辞：小松市民病院病理診断科 辻端亜紀彦先生、ならびに腎臓内科 堀田成人先生に深謝いたします。本報告は、当院倫理委員会の同意文書にて患者本人の承諾を得ている。

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) Nakazawa D, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15: 91-101.
- 2) Uppal NN, et al. *De novo* ANCA-associated vasculitis with glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep* 2020; 5: 2079-83.
- 3) Hussein A, et al. Anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis presented as pulmonary hemorrhage in a positive COVID-19 patient: a case

- report. *Cureus* 2020; 12: e9643.
- 4) Selvaraj V, et al. COVID-19-induced granulomatosis with polyangiitis. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e242142.
- 5) 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), 難治性血管炎に関する調査研究班 (研究代表者: 有村義宏), 難治性腎疾患に関する調査研究班 (研究代表者: 丸山彰一), びまん性肺疾患に関する調査研究班 (研究代表者: 本間 栄) 編. ANCA関連血管炎診療ガイドライン 2017. 2017.
- 6) Fousert E, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) take the central stage in driving autoimmune responses. *Cells* 2020; 9: 915.
- 7) 石津明洋. 好中球細胞外トラップの異常とMPO-ANCA関連血管炎. *日小児腎臓病会誌* 2014; 27: 81-5.
- 8) Kessenbrock K, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009; 15: 623-5.
- 9) Nakazawa D, et al. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in myeloperoxidase-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 990-7.
- 10) 中沢大悟, 他. 血管炎の発症機序とNETs. *日腎会誌* 2014; 56: 117-23.
- 11) Siddiqi HK, et al. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405-7.
- 12) Falk RJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4115-9.
- 13) Porges AJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies engage and activate human neutrophils via Fc gamma RIIa. *J Immunol* 1994; 153: 1271-80.
- 14) Remijsen Q, et al. Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ* 2011; 18: 581-8.
- 15) Guimarães-Costa AB, et al. ETosis: a microbicidal mechanism beyond cell death. *J Parasitol Res* 2012; 2012: 929743.

Abstract**A case of refractory granulomatosis with polyangiitis that developed one month after coronavirus disease 2019 pneumonia had resolved without treatment**

Ryo Hara^a, Taro Yoneda^a, Hayato Koba^a, Tsukasa Ueda^a,
Hiroko Morita^a and Kazuyoshi Watanabe^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Komatsu Municipal Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Japan Community Health Care Organization Kanazawa Hospital

A 65-year-old woman underwent a chest computed tomography scan that revealed infiltrative shadows on the right upper lobe and multiple nodules on the left upper and lower lobes, one month after she had suffered from a moderate case of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Her blood tests were positive for myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, and renal failure had developed. Renal biopsy revealed necrotizing and crescentic glomerulonephritis and she was therefore diagnosed with granulomatosis with polyangiitis. Rituximab treatment and steroid pulse therapy were initiated, which provided effective results. The onset of vasculitis after COVID-19 is not predictable from the disease severity of the COVID-19.