

●症 例

血漿交換にて救命できた ANCA 関連肺胞出血の 1 例

東 正徳¹⁾ 佐々木 信¹⁾ 望月 吉郎¹⁾ 中原 保治¹⁾ 河村 哲治¹⁾
 西尾 智尋¹⁾ 塚本 宏壮¹⁾ 真弓哲一郎¹⁾ 磯部 尚志²⁾

要旨：症例は 65 歳男性，急速に進行する呼吸困難を主訴に来院。MPO-ANCA 陽性，びまん性肺胞出血を認め ANCA 関連肺胞出血と診断。大量ステロイド・シクロフォスファミド投与を行うも急速に呼吸状態が悪化した。本人，家族の希望で気管内挿管は行わず，血漿交換療法を施行。血漿交換直後より呼吸状態は改善し，血漿交換は計 6 回施行した。その後ステロイドの漸減を行い入院第 66 日には酸素投与を中止できた。ANCA 関連血管炎の肺胞出血では，早期の血漿交換も治療の選択肢の一つにすべきと思われた。

キーワード：MPO-ANCA，ANCA 関連血管炎，肺胞出血，血漿交換

Myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA associated vasculitis,
 Alveolar hemorrhage, Plasmapheresis

はじめに

ANCA 関連血管炎の肺胞出血は速やかに呼吸不全に進行し，予後不良とされている。治療としてはステロイドパルスや免疫抑制剤を中心とした薬物療法が行われているが，近年血漿交換の有用性も報告されている。我々は肺胞出血を伴う ANCA 関連血管炎に対し，早期に血漿交換を行い，呼吸状態の改善，寛解導入に成功した。早期の血漿交換の有用性について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：65 歳男性 無職。

主訴：急速に進行する呼吸困難 (Hugh-Jones IV^o)。

現病歴：2003 年 11 月頃より両手指のレイノー現象，2004 年 5 月頃より 37 度台の微熱，手指の関節痛・右腓腹筋痛を自覚していた。同年 11 月 12 日より Hugh-Jones II^o の労作時呼吸困難を自覚，3 日後には Hugh-Jones IV^o と急速に悪化したため，11 月 15 日当院外来受診，びまん性すりガラス陰影認め，緊急入院となる。

職業歴：17～24 歳：大工，24～45 歳：船内内装工(アスベスト曝露あり)，45～60 歳：道路舗装業，以後無職。
 喫煙歴：なし。

既往歴：H11 年 6 月，肺アスペルギルス症にて右上葉

切除。当時より間質性肺炎を指摘されるも，無治療で経過観察中であった。

家族歴：特記事項なし。

現症：意識清明，身長 145cm，体重 35.1kg，体温 36.7℃，血圧 132/80mmHg，脈拍 96/分，整。表在リンパ節触知せず。心音異常なし。両下肺野で吸気時の fine crackles を聴取。ばち指なし。手指関節腫脹なし。皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球の増多と LDH，CRP の上昇を認めたが，腎機能は正常。MPO-ANCA が 205EU と高値を示したが，PR3-ANCA および抗基底膜抗体は陰性であった。室内気で PaO₂ 49.3Torr と低酸素血症を認めた。第 2 病日に行った気管支肺胞洗浄にて好酸球分画，好中球分画の上昇を認め，血性回収液，ヘモジゲリン貪食マクロファージ陽性より肺胞出血と診断した。

胸部単純写真 (Fig. 1)：入院 1 カ月前の胸部単純写真と比べ，入院時胸部単純写真ではすりガラス陰影が増強している。

HRCT (Fig. 2)：両肺ほぼびまん性にすりガラス陰影を認め，さらに小粒状影もすりガラス陰影に重積している。すりガラス陰影には収縮傾向があり，内部を走行する気管支には牽引性気管支拡張も見られる。両中下肺野には一見蜂巣肺様の大小種々の肺嚢胞が見られ，また，アスベスト曝露によると考えられる横隔膜の石灰化も認められる。

入院後経過 (Fig. 3)：MPO-ANCA 関連肺胞出血と診断後，メチルプレドニゾロン 1g 静注を 4 日間，シクロフォスファミド 500mg 静注を 1 回行うも，入院 5 日目

〒670-8520 兵庫県姫路市本町 68 番地

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター内科

²⁾ 同 ICU

Table 1 Laboratory findings upon admission

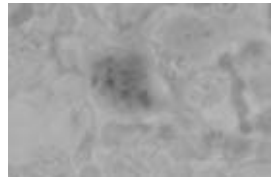
WBC	11,000/ μ L	Anti Jo-1 ab	(-)	BALF (lt. B ⁴)	
Eos	3%	Anti Sm ab	(-)	Hemorrhagic flow	
Neu	81%	Anti SS-A ab	< 7 U/mL	Recovery	93/150 mL
Ly	14%	Anti SS-B ab	< 7 U/mL	Total cell count	7.0×10^5 /mL
Hb	13.4 g/dL	Anti Scl-70 ab	(-)	Eos	12%
Plt	39.3×10^4 / μ L	MPO-ANCA	205 EU	Neu	18%
TP	8.1 g/dL	PR3-ANCA	< 10 EU	Ly	15%
GOT	24 IU/L	Anti GBM ab	< 10 EU	M ϕ	55%
GPT	10 IU/L	Urinalysis		Siderophore	
LDH	378 IU/L	protein	(-)	CD4/8	5.76
BUN	13 mg/dL	occult blood	(+/-)	culture (-), Pap. class II	
Cr	0.6 mg/dL	ABG (room air)			
CRP	12.5 mg/dL	pH	7.45		
RF	86 IU/mL	PaCO ₂	36.8 Torr		
ANA	1:80	PaO ₂	49.3 Torr		



Fig. 1 Chest roentgenogram one month before admission (A) and upon admission (B). (A) The bilateral interstitial shadows were dominant in the lower lung field. (B) The shadows became worse over time.

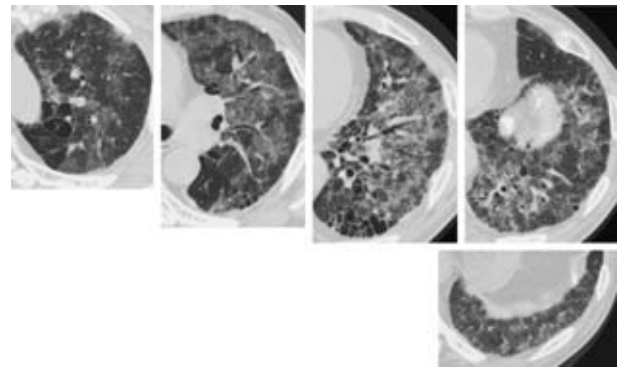


Fig. 2 Chest HRCT scan upon admission showing extensive ground-glass attenuation with traction bronchiectasis and honeycombing.

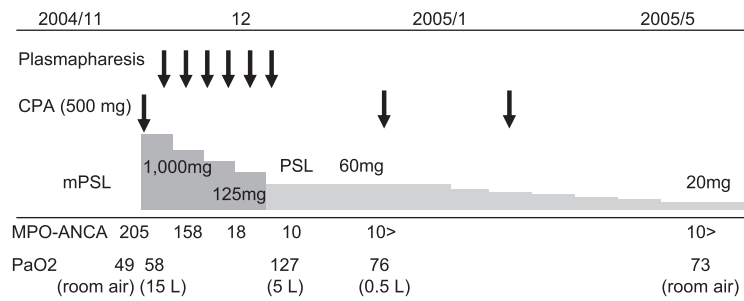


Fig. 3 Clinical course

には O₂ 15L/分にて、PaO₂ 58Torr まで呼吸状態が悪化、またすりガラス陰影の悪化も認めた。本人、家族の希望にて気管内挿管は行わず、呼吸状態の改善を目的として、新鮮凍結血漿を用いて単純血漿交換を計6回施行した。呼吸状態は血漿交換の施行中から改善し、9日後には O₂ 5L/分にて PaO₂ 127Torr と上昇、2カ月後には 0.5L/分

にて PaO₂ 76Torr まで改善した。また MPO-ANCA も1カ月後には陰性化した。シクロフォスファミドは 500mg 静注を1カ月毎に3回投与し、メチルプレドニゾロンの静注後はプレドニゾロン内服を 60mg/日1カ月行った後漸減、20mg/日となった時点で酸素なしで退院とした。退院時の胸部単純写真ならびに HRCT (Fig. 4) では両

Table 2 Comparison of the summary of Klemmer's cases and reported Japanese cases

	Klemmer, 2003	Japanese case reports (including our 3 cases)
Number of patients	20	15
Average age (range)	63 (41 ~ 78)	63 (44 ~ 82)
Sex (male : female)	10 : 10	7 : 8
Diagnosis	17MPA, 2WG, 1CSS	15MPA
Ventilator required	9 (45%)	11 (73%)
Renal function failure	14 (70%)	12 (80%)
Day of first plasmapheresis	day1 ~ 5	day1 ~ 30
Number of plasmapheresis	4 ~ 9	1 ~ 9
m-PSL pulse therapy	20 (100%)	14 (93%)
CPA therapy	pulse: 20 (100%)	pulse: 4 (26%), oral: 3 (20%)
Lung symptom outcome	all resolved (100%)	10 patients resolved (66%)
Death	1 (pulmonary embolism)	7 (3 infection, 2 respiratory failure, 2 MOF)

MPA: microscopic polyangiitis, WG: Wegener's granulomatosis, CSS: Churg-Strauss syndrome, m-PSL: methylprednisolone, CPA: cyclophosphamide, MOF: multiple organ failure

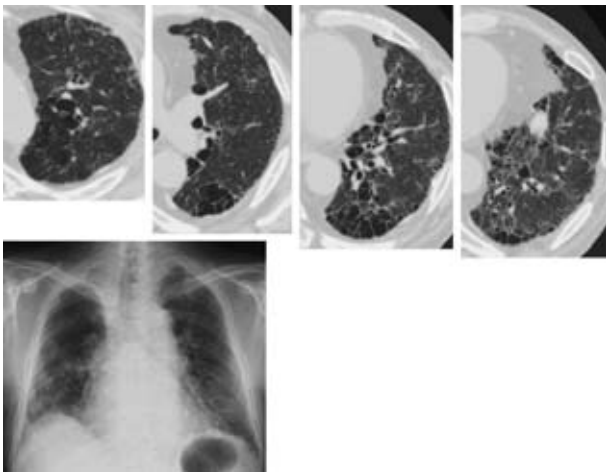


Fig. 4 Chest roentgenogram and HRCT at discharge.

肺はほぼまん性に見られていたすりガラス陰影の明らかな改善を認めた。

考 察

ANCA 関連血管炎の肺胞出血は速やかに呼吸不全に進行し、予後不良とされており、Lauque らによると死亡率は 31% と報告されている¹⁾。厚生労働省班会議により作製された ANCA 関連血管炎の治療指針²⁾によると本症例のような肺胞出血型は、初期治療としてプレドニゾン 60mg/日程度投与またはステロイドパルス、さらにシクロホスファミドを併用し、寛解導入を目指すとしており、血漿交換は、高齢者や感染リスクの高い場合にシクロホスファミドの代わりに行う、もしくは腎機能障害が高度の場合に行うとされている。自己免疫疾

患で血漿交換の有効性が確立しているのは悪性関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの一部であり³⁾、顕微鏡的多発血管炎や ANCA 関連血管炎に対してはまだ評価は一定していない。

近年、ANCA 関連血管炎の肺胞出血に対して血漿交換が有効であるという報告が散見されるようになった。血漿交換の肺胞出血に及ぼす機序は十分解明されていないが、ANCA の存在が血管炎の発症に直接関与することが報告⁴⁾されており、血漿交換により ANCA を速やかに除去することにより、肺血管炎ならびに肺胞出血をコントロールできる可能性がある⁵⁾と示唆する報告もある。

Klemmer らは ANCA 関連血管炎による肺胞出血症例 20 例の検討で血漿交換が全例で肺病変に有用であった⁵⁾と報告している。Klemmer ら⁵⁾の単一施設 20 症例の概要と本邦で文献報告された肺胞出血^{6)~16)}症例のまとめを Table 2 に示した。Klemmer らの報告では入院から平均 2 日目と早期に血漿交換が施行されており、人工呼吸管理が必要だった症例も 20 症例中 9 例と少ない。また全例でステロイドパルスとシクロホスファミドの併用が行われている。重症度の違いやフォローアップの期間が短いこともあるが、この報告では肺病変が全例改善したとしており、死亡例は肺梗塞の合併 1 例だけであった。

一方、本邦での報告では血漿交換の施行時期が肺胞出血を認めて直後のものから、1 カ月後のものまでばらつきがあり、多くの症例で人工呼吸管理を必要としていた。シクロホスファミドの使用も約半数にとどまっている。血漿交換により、呼吸状態の改善や MPO-ANCA の陰性化など、一応の効果があったとするものが多いが、感

染症などによる死亡例が多くみられた^{10)11)13)~16)}。Klemmer らの報告に比べ、本邦例の成績が好ましくない理由としては、重症例が多い、血漿交換導入の時期が遅い、などが考えられるが不明である。血漿交換の有効性については厳密な臨床試験が必要であり、血漿交換に伴うウイルス感染のリスクや、高コストなどの問題点はあるが、高用量のステロイドならびにシクロフォスファミドの使用で呼吸不全が悪化する症例については、強力な免疫抑制療法だけでは感染症のリスクが高まることを念頭におけば、早急に血漿交換を行うことも治療の選択肢の一つになりえるものと考えられた。

なお本論文の要旨は第 65 回日本呼吸器学会近畿地方会にて発表した。

文 献

- 1) Lauque D, Cadranel J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Medicine* 2000; 79: 222—233.
- 2) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. ANCA 関連血管炎の治療指針 (2001 年). 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班 事務局, 2002; 50—51.
- 3) 織田成人. 血液浄化法. 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦編. 内科学 第 8 版. 朝倉書店, 東京, 2003; 261—266.
- 4) Falk RJ, Jennette JC. ANCA are pathogenic Oh yes they are! *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1977—1979.
- 5) Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients With Small-Vessel Vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1149—1153.
- 6) 棚橋順治, 加古英介, 山内浩揮, 他. 血漿交換が有効であった顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の 2 重症例. *ICU と CCU* 2005; 29: S202—S204.
- 7) 大眉寿々子, 倉石 博, 齊藤郁子, 他. 抗好中球細胞質抗体関連血管炎症候群の 2 例. *日臨救医誌* 2002; 5: 329—335.
- 8) 南 聡, 河野啓一, 上條浩司, 他. 血漿交換 (PE) が著効した MPO-ANCA 関連肺腎症候群の 1 例. *長野県透析研会誌* 2003; 26: 51—54.
- 9) 佐々木るみ枝, 駄賀晴子, 北原良洋, 他. 血痰や咯血とともに急性呼吸不全を呈した P-ANCA 陽性肺腎症候群の 2 例. *日胸* 2002; 61: 338—345.
- 10) 中島英明, 宮崎陸雄, 今井信行, 他. 肺胞出血合併 MPO-ANCA 関連腎炎を呈した珪肺症の 1 例. *日腎会誌* 2001; 43: 351—356.
- 11) 板倉康太郎, 熊谷浩司, 内田継躬, 他. 肺内炎症性偽腫瘍が先行し, びまん性肺胞出血と腎不全を来たした顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の 1 例. *呼吸* 2003; 22: 75—81.
- 12) 大西基喜, 水村泰治. p-ANCA 陽性で著明な肺出血と半月体形成性糸球体腎炎を呈した Microscopic Polyangiitis の 1 例. *日総合診療医会誌* 1999; 4: 13—19.
- 13) 中村博幸, 小林克行, 土田文宏, 他. 顕微鏡的多発血管炎による肺胞出血. *総合臨床* 2003; 52: 1781—1785.
- 14) Saito T, Tsuchiya M, Shikata C, et al. Microscopic Polyangiitis Associated with Marked Systemic Bleeding Tendency Caused by Disseminated Intravascular Coagulation. *Intern Med* 2003; 42: 850—855.
- 15) 仁保誠治, 横田幸弘, 竹本 剛, 他. MPO-ANCA が高値を呈し肺出血をきたした 2 例. *日胸疾会誌* 1997; 35: 111—116.
- 16) 岡田保誠, 繁田正毅, 稲川博司, 他. 重症抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連肺腎症候群の臨床的検討. *日臨救医誌* 1999; 2: 443—449.

Abstract**A case of ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar hemorrhage successfully treated by plasmapheresis**

Masanori Azuma¹⁾, Shin Sasaki¹⁾, Yoshiro Mochiduki¹⁾, Yasuharu Nakahara¹⁾,
Tetsuji Kawamura¹⁾, Chihiro Nishio¹⁾, Hiroaki Tukamoto¹⁾,
Tetsuichiro Mayumi¹⁾ and Hisashi Isobe²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine,

²⁾Intensive Care Unit, National Hospital Organization Himeji Medical Center

A 65-year-old man was admitted due to rapidly progressing dyspnea experienced over a 3-day period. Chest radiography and computed tomography conducted upon admission showed diffuse bilateral interstitial infiltrate. Bronchoalveolar lavage fluid contained blood and siderophores, which suggested pulmonary alveolar hemorrhage. Laboratory data showed that the serum MPO-ANCA level was elevated, and so ANCA-associated pulmonary hemorrhage was diagnosed. Although aggressive immunosuppressive agents were administered, including steroids and cyclophosphamides, the patient's condition worsened. Plasmapheresis using fresh frozen plasma was performed on day 5, after which his symptoms improved dramatically. Plasmapheresis was done 6 times, and the pulmonary lesions resolved. The patient was discharged 6 months later. This case report suggests that plasmapheresis may be an effective treatment for ANCA-associated vasculitis with diffuse alveolar hemorrhage that is resistant to aggressive immunosuppressive therapy.