

●症 例

間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の1例

渡辺 徹也¹⁾ 松下 晴彦¹⁾ 宇治 正人¹⁾
 鈴木 倫弘¹⁾ 西田 恵子¹⁾ 平田 一人²⁾

要旨：症例は64歳の女性，63歳時の白内障術前精査で間質性肺炎を指摘された．約半年後に発熱，乾性咳嗽を主訴に来院し，間質性肺炎増悪ならびに腎機能異常にて精査入院となった．胸腔鏡下肺生検ならびに腎生検にて，顕微鏡的多発血管炎（MPA）と診断された．プレドニゾロンとシクロフォスファミドの併用投与にて改善がえられた．初診時の血液検査では血清ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体（MPO-ANCA）が陰性で，間質性肺炎増悪と同時にMPO-ANCAが陽性化し，MPAを発症したことは興味深くMPAの発症メカニズムを考案する上で重要な1症例であると考えここに報告する．

キーワード：顕微鏡的多発血管炎，抗好中球細胞質抗体，通常型間質性肺炎，サイクロフォスファミド，プレドニゾロン

Microscopic polyangitis (MPA),

Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA),

Usual interstitial pneumonia (UIP), Cyclophosphamide, Prednisolone

緒 言

顕微鏡的多発血管炎（以下MPA）は，主要組織所見として，細動脈，毛細血管周囲の炎症細胞浸潤を呈する血管炎症候群で，①急速進行性糸球体腎炎②肺出血あるいは間質性肺炎③腎・肺以外の臓器症状の3つを主要症候とし，しばしば重篤な経過をたどる．また，血清ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体（MPO-ANCA）が50～80%で陽性となる．MPAの肺病変は肺泡出血や間質性肺炎がみとめられ，多臓器病変に先行して間質性肺炎が見られることもあるとされている．しかし間質性肺炎の経過中にMPO-ANCAが陽転化し病理学的にUIP，MPAが証明されている症例の報告は少ない．今回我々は間質性肺炎の経過中にMPO-ANCAが高値を呈し急速進行性糸球体腎炎を発症した顕微鏡的多発血管炎の1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

64歳，女性．

主訴：発熱．

〒594-0071 大阪府和泉市府中町4-10-10

¹⁾和泉市立病院

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

²⁾大阪市立大学大学院呼吸器病態制御内科学

(受付日平成18年12月14日)

既往歴：18歳：扁桃摘出術，21歳：虫垂切除術，63歳：白内障で眼内レンズ挿入術．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴なし，住居：新築7年マンション，鳥飼育（-）．

現病歴：2003年11月，白内障手術にて当院眼科受診し術前精査で胸部単純X線問質影を指摘され，当科紹介受診．無症状にて精査希望されず経過観察となった．2004年5月上旬より微熱が出現し，近医で抗生剤を処方されるも改善せず，38℃台の発熱，乾性咳嗽もみられ5月25日当科受診，血液検査上，進行する腎機能障害を認め，精査加療目的にて5月28日入院となった．

初診時検査所見：末梢血液検査，生化学検査では，異常所見を認めなかった．またRF46IU/ml，抗核抗体1,280倍と上昇を認めるもMPO-ANCAを含めた膠原病関連抗体は陰性で他の膠原病を示唆する所見も認めなかった．KL-6は1,470U/mlと高値であった（Table 1）．胸部X線写真では，両肺野にスリガラス陰影を認めた（Fig. 1）．胸部CT所見では，両側下肺野胸膜直下に網状影を認めた（Fig. 3A）．

入院時身体所見：身長161cm，体重59.1kg，血圧116/60mmHg，脈拍60/分・整，体温38.0℃，眼球結膜に貧血あり，表在リンパ節触知せず，心音は正常，呼吸音は両側下肺野にfine crackleを聴取．腹部は正常，神経学的所見は異常なし．

入院時検査所見：血液検査では，Hb 9.6g/dlと貧血を

Table 1 Laboratory data on first examination

<u>Complete blood cell count</u>		AST	29 IU/l	<u>Serology</u>	
RBC	383×10 ⁴ /μl	ALT	15 IU/l	CRP	0.2 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	ALP	207 IU/l	ANA	1,280×
Ht	37.3%	LDH	217 IU/l	RF	46 IU/l
WBC	6,300/μl	BUN	12.5 mg/dl	KL-6	1,470 U/ml
Plt	16.1×10 ⁴ /μl	Cre	0.6 mg/dl	Anti-DNA Ab	(-)
<u>Biochemistry</u>		Na	142 mEq/l	Anti-RNP Ab	(-)
TP	7.7 g/dl	K	3.9 mEq/l	Anti-Scl70 Ab	(-)
Alb	4.2 g/dl	Cl	106 mEq/l	Anti-Jo-1 Ab	(-)
T-Bil	0.5 mg/dl			PR3-ANCA	(-)
				MPO-ANCA	(-)



Fig. 1 Chest radiograph on first examination showed reticular shadows in bilateral lower lung fields.



Fig. 2 Chest radiograph on admission shows reticular shadows in bilateral lower lung fields with the appearance of new lesions.

認めた。生化学、血清学的検査では、Cre 1.7mg/dl、CRP 9.6mg/dlと腎機能障害ならびに炎症所見を認めた。初診時とRF、抗核抗体に著変ないもMPO-ANCAが640 EU以上と異常高値を呈していた。その他PR3-ANCA、抗GBM抗体を含めた膠原病関連抗体は陰性であった。KL-6は746U/mlと軽度高値であった。さらに尿検査では尿蛋白、尿潜血陽性、尿沈査異常を認めた(Table 2)。胸部X線写真、CT写真では、初診時と比較して間質影の増悪、一部蜂窩肺、頭側にはスリガラス状の結節影が新たに出現していた(Fig. 2およびFig. 3B, 3C)。右B⁵で行った気管支肺胞洗浄では、総細胞数6.2×10⁵/mlとリンパ球比率25%、好中球比率67%であった。また明らかな肺胞出血を疑う所見は得られなかった。

入院後経過：抗生剤や解熱剤による薬剤性腎障害を考慮しすべての内服薬を中止した。しかしその後も進行性の腎障害を呈したため、6月4日胸腔鏡下肺生検(左S¹⁺²

およびS¹⁰)ならびに経皮的腎針生検を施行した。肺生検では、線維芽細胞の増生巣(fibroblastic foci)や病変部位と正常組織が隣り合って存在するいわゆる時相の不均一がみられるUIP patternで、小動脈や毛細血管壁にリンパ球などの炎症細胞浸潤がみられ、小血管炎の合併と診断された(Fig. 4A~C)。腎生検では半月体形成性糸球体腎炎と診断され(Fig. 4D)、MPO-ANCA陽性であったことより、厚生労働省難治性血管炎調査研究班の診断基準のMPA確実例と診断した。6月5日よりメチルプレドニゾロン(以下mPSL)パルス療法を行い、その後よりプレドニゾロン(以下PSL)60mg/day内服を開始した。6月16日より再びCre 2.6mg/dl、CRP 6.5mg/dlと腎機能や炎症反応の悪化を認め、mPSLパルス療法2クール目とシクロフォスファミド(以下CPA)50mg/day内服投与を追加した。経過中、左気胸と縦隔気腫の合併が認められたが、胸腔ドレナージ施行にて改善した。その際の胸部CTでは、肺野の間質性病変は改善

Table 2 Laboratory data on admission

Complete blood cell count		Biochemistry		Serology	
RBC	305 × 10 ⁴ /μl	TP	7.2 g/dl	CRP	9.6 mg/dl
Hb	9.6 g/dl	Alb	3.7 g/dl	ANA	1,280 ×
Ht	28.4%	T-Bil	0.5 mg/dl	RF	45 IU/l
WBC	7,300/μl	AST	17 IU/l	CEA	2.0 ng/ml
Nt	75.3%	ALT	7 IU/l	KL-6	746 U/ml
Ly	13.6%	ALP	178 IU/l	Anti-DNA Ab	(-)
Mo	10.4%	LDH	225 IU/l	Anti-Sm Ab	(-)
Eo	0.6%	BUN	11.0 mg/dl	Anti-RNP Ab	(-)
Ba	0.1%	Cre	1.7 mg/dl	Anti-SSA Ab	(-)
Pt	23.7 × 10 ⁴ /μl	Na	141 mEq/l	Anti-SSB Ab	(-)
<u>Urinalysis</u>		K	3.5 mEq/l	Anti-Scl70 Ab	(-)
Protein	(+)	Cl	107 mEq/l	Anti-Jo-1 Ab	(-)
Glucose	(-)	T-cho	150 mg/dl	PR3-ANCA	(-)
Occult blood	(3+)	TG	90 mg/dl	MPO-ANCA	> 640 EU
RBC	50 ~ 99/HPF	BS	93 mg/dl	<u>Blood gas analysis</u>	
WBC	10 ~ 19/HPF	HbA1c	5.3%	pH	7.41
Granular cast	1 ~ /100LPF			PaCO ₂	37.7 torr
				PaO ₂	85.6 torr
				SaO ₂	96.5%

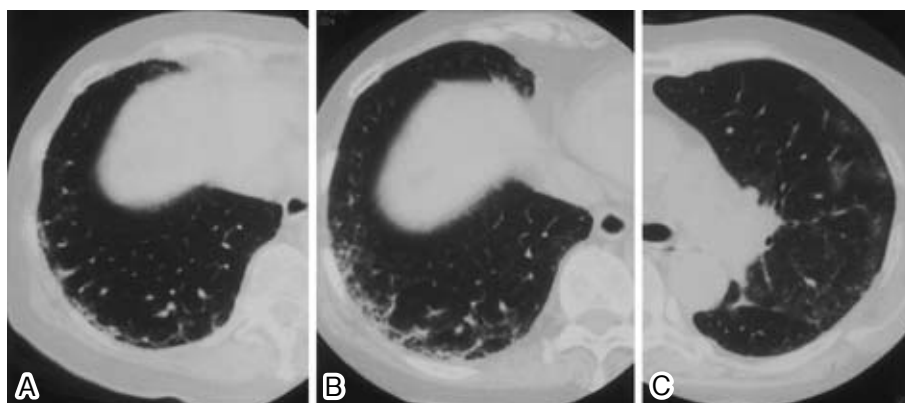


Fig. 3 Chest CT scans on first examination showed linear and reticular opacities with honeycomb lung in the subpleural regions of both lower lobes (A). Chest CT scans on admission shows linear and reticular opacities with honeycomb lung in the subpleural regions of both lower lobes including new lesions (B), and with ground-glass opacities in both upper lobes (C).

傾向であった。その後は順調に腎機能の改善，炎症所見の陰性化，MPO-ANCAの低下がみられ，PSL 60mg/dayから2週間毎に漸減を試み，再発なく9月5日軽快退院となった。外来にて経過観察中であるが今のところ感染症などの重篤な副作用も認めず，発症2年6カ月が経過した2006年12月現在でもPSL 10mg/day，CPA 50mg/day内服にてCre，CRP，MPO-ANCAともに正常範囲内である。

考 察

今回我々は，間質性肺炎の経過中に発症したMPAの1例を経験した。MPAは50~60代の男女に多く，腎お

よび肺の毛細血管・中・小・細動脈の壊死性血管炎をきたす疾患で免疫物質の沈着はほとんど伴わない。MPO-ANCAが陽性となる場合が50~80%と多く，また疾患活動性と相関することが言われている¹⁾²⁾。ステロイド単独投与の5年生存率は50~60%と報告されている。MPO-ANCA型急速糸球体腎炎においては治療開始後も6カ月生存率74.2%，1年生存率70%で，腎予後も6カ月腎生存率69.9%と予後不良疾患と言われており，早期診断によりすみやかな積極的治療が必要であるとされる³⁾。治療法に関して本疾患が比較的少ない疾患でかつ急激な経過をたどる症例が多いため，これまで大規模な前向き比較対照試験がほとんどなされておらず，未だ使

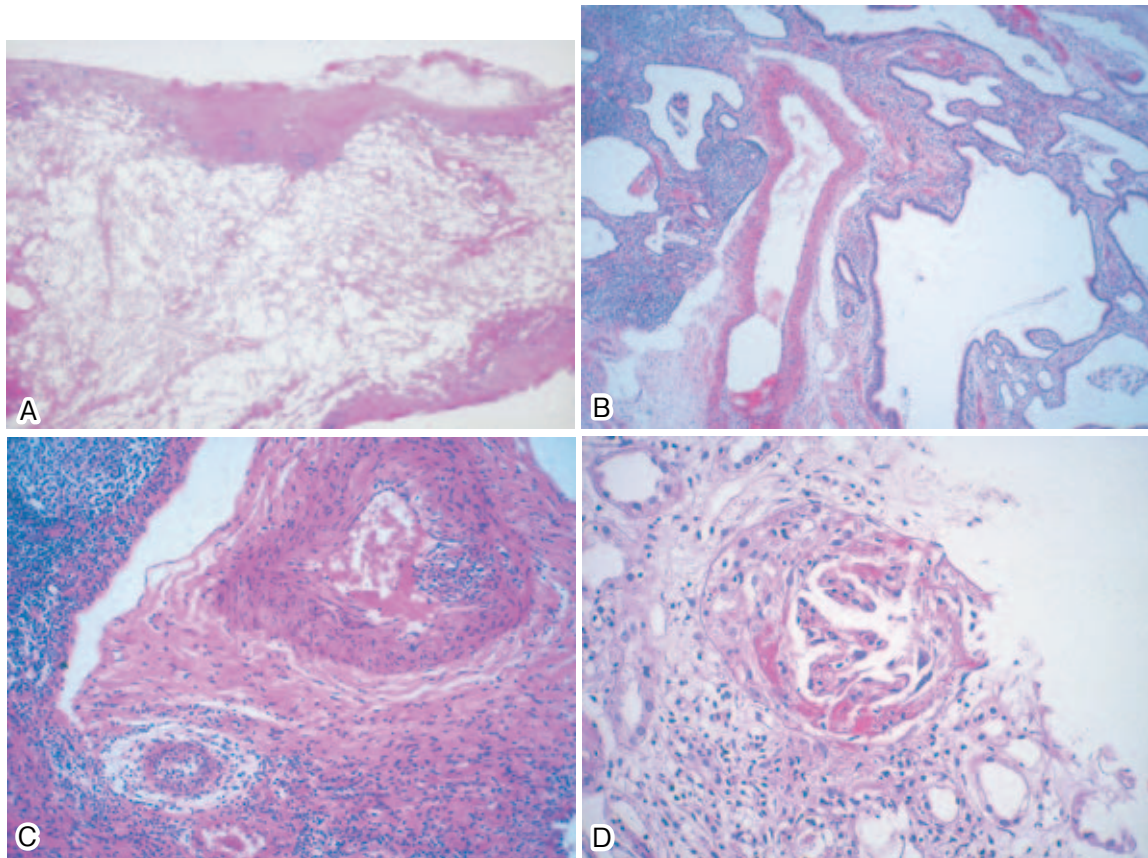


Fig. 4 Histopathology of video-assisted lung and renal biopsy specimens (H.E. stain). A: Usual interstitial pneumonia pattern (UIP). Temporally heterogeneous lung injury characterized by alternating zones of normal lung parenchyma (left upper lobe S¹⁰). B: Honeycomb lesions were noted (left upper lobe S¹⁺²). C: The small vessel pulmonary vasculitis with destroyed intimal elastic fiber (left upper lobe S¹⁺²). D: Renal biopsy specimen showed necrotizing glomerulonephritis with crescent formation.

用量や投与期間などの明確なレジメはないが、近年では免疫抑制剤と PSL の併用療法が寛解導入・維持を可能とし、生存率の改善をもたらすと報告され定着しつつある。本症例も厚生労働省の ANCA 関連血管炎の治療指針を参考として PSL にて加療したが、途中再燃を認め初期治療の段階でコントロール不良と考えられたため、CPA の追加併用投与を行った⁴⁾。これにより患者の腎機能も保たれ、ADL を悪化させることなく現在も外来での加療が可能となっている。しかし MPA の合併症として感染症が 40~50% と多く、主要死因の 1 つであり今後も嚴重な観察が必要であると思われる。

MPA の肺病変については以前は肺胞出血が特徴的所見とされてきたが、近年の報告では間質性肺炎を呈する文献が散見される^{5)~7)}。MPO-ANCA 陽性症例における肺病変の検討では間質性肺炎が 43.5%、肺出血が 23.9% に認められたという報告もある⁸⁾。また Homma らの ANCA 関連間質性肺炎をまとめた報告では、間質性肺炎 31 症例中、26 例に honeycomb が HRCT にてみとめ

られ、剖検 11 例すべてに UIP pattern がみとめられている⁹⁾。本症例も病理学的には UIP pattern と診断された。また多臓器病変に先行して間質性肺炎が見られることがあると報告する論文も散見される^{10)~13)}。

本症例では、MPA の診断は容易であった。特に注目すべきところは、MPO-ANCA の陽転化とともに間質性肺炎の病態進行がみとめられたことである。胸部 X 線異常は認めるものの無症状であった初診時の血液検査では、MPO-ANCA は陰性であった。6 カ月後の発熱、乾性咳嗽などの自覚症状の出現、画像上間質性肺炎の進行と同時に、MPO-ANCA が 640EU 以上と著明高値を示していた。このことは MPA の先行病変として間質性肺炎が存在し、間質性肺炎および血管炎病変の病態進行と発症に MPO-ANCA が深く関与している可能性を示唆する。しかし我々の検索範囲内では、間質性肺炎が先行し MPO-ANCA の陽転化とともに病態進行が確認された MPA 症例はみとめられなかった。これは本症例が稀な例であるというよりは、実地臨床において MPA の

診断と同時にMPO-ANCAが測定される場合が多く、実際にはこういった症例がもっと多く存在するのではないかと考えられる。また先行する間質性肺炎の頻度が高くなると思われる他の理由としては、honeycombを伴う肺の改築病変が完成するにはある程度の時間が必要であり、比較的急激な発症パターンを示すMPAに先行していると考えの方が病態を説明しやすい。本症例を単に間質性肺炎が合併したMPAの1症例としてとらえることができるかもしれないが、MPA診断時すなわちMPO-ANCA陽転化とともに間質性肺炎が進行したことは、本症例のように血管炎を主役とする間質性肺炎の増悪である可能性が高く、他の膠原病に伴う間質性肺炎の進行とは機序が異なるものと考えられる。実際に胸腔鏡下肺生検で新たなスリガラス影を呈していた左S¹⁺²では、血管炎病変が強く示されていた。本症例のように、MPAの中でも先行する間質性肺炎がありMPO-ANCA陽転化とともに病態進行する一群が存在する可能性が考えられた。

以上、間質性肺炎の経過中に発症したMPAの1例を経験したので報告した。PSLおよびCPAの併用療法で初診時まで改善し軽快することが可能であった。本症例のように間質性肺炎が先行病変として存在し、経過中MPO-ANCAが陽性化し、MPAを発症したことは興味深く、MPAの発症メカニズムを推察する上で重要な1症例であると考えた。

なお本論文の要旨は第64回日本呼吸器学会近畿地方会にて発表した。

謝辞：本症例の病理所見について御教授いただいた和泉市立病院病理科田中勲先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Jennette JC. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512—1523.
- 2) Flanks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 430—435.

- 3) 平山浩一, 山縣邦弘, 小山哲夫, 他. 急速進行性糸球体腎炎. *日内会誌* 2004; 93: 896—905.
- 4) 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(班長: 橋本博史). 難治性血管炎の診療マニュアル, 2002.
- 5) Nada AK, Torres VE, Ryu JH, et al. Pulmonary fibrosis as an unusual clinical manifestation of a pulmonary-renal vasculitis in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 847—856.
- 6) Bae J, Choi HK, Niles JL. ANCA positive vasculitis presenting as “idiopathic pulmonary fibrosis”. *Arthritis Rheum* 1999; 42: S1471.
- 7) 小浦方啓代, 齊藤 功, 五十嵐謙一, 他. 急速進行性糸球体腎炎の肺病変の検討. *日呼吸会誌* 2001; 39: 104—109.
- 8) 有村義宏, 箕島 忍, 田中宇一郎, 他. ミエロペルオキシダーゼに対する好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995; 35: 46—55.
- 9) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190—196.
- 10) 杉崎康太, 武田 功, 菅野 孝, 他. 特発性肺線維症が先行したMPO-ANCA抗体価高値を伴う下肢限局性の結節性多発動脈炎の1例. *Fukushima Journal of Medical Science* 2003; 49: 141—148.
- 11) 松久隆之, 森 俊之, 浦田淳夫. 画像上間質性肺炎が先行しびまん性肺胞出血をきたした顕微鏡的多発血管炎の1例. *気管支学* 2005; 27: 55—59.
- 12) Ishak AM, Adriana O, Damanpaul S, et al. Microscopic polyangiitis presenting as idiopathic pulmonary fibrosis: Is anti-neutrophilic cytoplasmic antibody testing indicated? *Amer J Med Sci* 2001; 3: 201—202.
- 13) Becker-Merok A, Nossent JC, Ritland N. Fibrosing alveolitis predating microscopic polyangiitis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 254—256.

Abstract**A case of interstitial pneumonia preceding microscopic polyangiitis**

Tetsuya Watanabe¹⁾, Haruhiko Matsushita¹⁾, Masato Uji¹⁾, Tomohiro Suzumura¹⁾,
Keiko Nishida¹⁾ and Kazuto Hirata²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

We encountered a case of interstitial pneumonia preceding microscopic polyangiitis (MPA). A 64-year-old asymptomatic woman was found to have interstitial pneumonia on a chest radiograph taken during a work-up before an operation for cataract. Six months later she presented with non-productive cough, low grade fever and renal dysfunction. Interstitial pneumonia worsened with new lesions. The test for MPO-ANCA was positive, though it had been negative six months previously. The histopathology of the lung by video-assisted lung biopsy showed the usual interstitial pneumonitis pattern and small vessel pulmonary vasculitis. Renal biopsy showed necrotizing glomerulonephritis. She was given a diagnosis of MPA and was immediately treated with methylprednisolone pulse therapy and a combination of prednisolone and cyclophosphamide. She has remained stable for two years. This positive inversion of MPO-ANCA, while interstitial pneumonia advanced, was of interest concerning the etiology of MPA. We discuss the important topic of the mechanism of the development of MPA.