

●症 例

ANCA 関連血管炎による閉塞性細気管支炎が疑われた 1 例

安部 光洋 津島 健司 山本 慶子
菅 正樹 寺田 二郎 巽 浩一郎

要旨：症例は 41 歳，女性．約 6ヶ月前から徐々に呼吸困難が悪化し当科を受診した．画像および呼吸機能検査所見から閉塞性細気管支炎が疑われた．細気管支領域の組織採取はできなかったものの，経気管支鏡下肺生検にて血管炎を支持する所見を認め，血清 MPO-ANCA 高値（133 U/ml）とあわせて血管炎による閉塞性細気管支炎が疑われた．肺以外の主要臓器に血管炎の影響は認めなかった．寛解導入療法によって，1 秒量の改善は乏しかったが自覚症状および血清 MPO-ANCA 値，肺活量は改善がみられた．

キーワード：閉塞性細気管支炎，ANCA 関連血管炎

Bronchiolitis obliterans, ANCA-associated vasculitis

緒 言

閉塞性細気管支炎（bronchiolitis obliterans：BO）は，細気管支内腔の狭窄・閉塞によってエアートラッピングが生じ，肺の過膨張が引き起こされる疾患である¹⁾．確定診断は病理組織学的な所見に基づいてなされるが，気管支鏡下肺生検では診断に至らないことが多く，また低肺機能のために外科的肺生検が困難な症例も多い．本症例は，経気管支鏡的肺生検により血管炎の存在が証明され，それによる二次性 BO が疑われた症例であり，治療後の経過も含めて報告する．

症 例

患者：41 歳，女性．

主訴：呼吸困難（修正 Medical Research Council スケール 3 度）．

既往歴：寒冷じんま疹（30 歳頃までに治癒）．

生活歴：喫煙歴・飲酒歴なし．アレルギーなし．専業主婦．

前医処方薬：ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤，チオトロピウム臭化物水和物製剤．

現病歴：X 年春頃より乾性咳嗽，労作時呼吸困難を自覚していた．近医受診を繰り返し，原因不明のまま気管

支拡張薬などによって対症療法を受けていた．前医呼吸機能検査で著明な閉塞性障害を認めるも，胸部 CT 所見，血液検査，臨床経過では確定診断に至らず，同年 11 月呼吸困難増悪も認めたため当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 162 cm，体重 42 kg，血圧 120/83 mmHg，脈拍 130 回/min・整，体温 37.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）87%（室内気下），意識清明．眼瞼結膜貧血なし，両側呼吸音減弱あり．両手指関節の軽度腫脹・圧痛あり．発赤なし．両下腿に色素沈着を伴う癬痕あり．

血液・尿検査所見（Table 1）：C 反応性蛋白（CRP）4.2 mg/dl，白血球 14,300/μl と炎症反応の上昇を認めた．腎機能は正常範囲内であったが，尿検査で尿蛋白 2+，尿潜血 2+ の所見を認めた．抗核抗体やリウマチ因子は陰性であった．後日血清 myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody（MPO-ANCA）133 U/ml の上昇が判明した．

画像検査所見：胸部 X 線では両側肺野の過膨張所見を認め，胸部高分解能 CT（high-resolution CT：HRCT）では呼気時優位にエアートラッピングを示唆する肺野のモザイク状陰影を軽度認めたが，浸潤影や腫瘤影，空洞影などは認めなかった（Fig. 1）．肺換気血流シンチグラフィでは肺の末梢にて換気・血流が共に低下していたが，それらの明らかな不均等はみられなかった（Fig. 2）．

呼吸機能検査（初診時）（Table 1）：VC 2.19 L，%VC 67%，FEV₁ 0.75 L，FEV₁/FVC 40% と閉塞性障害優位の混合性呼吸機能障害と残気量，残気率の増加を認めた．肺拡散能は正常範囲であった．前医吸入薬を中止後に短時間作用型β₂ 受容体刺激薬吸入による気道可逆性試験を

連絡先：安部 光洋

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

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

(Received 19 Dec 2015/Accepted 17 Mar 2016)

Table 1 Clinical findings on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gas (2L/min oxygen)	
WBC	<u>14,300/μl</u>	Antimycoplasma Ab	40×	pH	7.37
Seg	<u>88.1%</u>	β-D-glucan	<3.0 pg/ml	PaCO ₂	<u>60 Torr</u>
Eos	2.0%	CRP	<u>4.2 mg/dl</u>	PaO ₂	<u>62 Torr</u>
Lym	5.1%	KL-6	154 U/ml	HCO ₃ ⁻	<u>34.7 mmol/L</u>
RBC	5.68 × 10 ⁶ /μl	IgG	1,467 mg/dl	BE	<u>9.4 mmol/L</u>
Hb	14.5 g/dl	IgM	56 mg/dl	Urine	
Ht	44.0%	IgE	81 IU/ml	U-Protein	<u>2+</u>
Plt	25.1 × 10 ⁴ /μl	ANA	-	U-RBC	<u>2+</u>
D-dimer	<u>1.3 μg/ml</u>	RF	4 U/ml	U-WBC	-
Biochemistry		Anti-SM Ab	-	Spirometry	
TP	7.1 g/dl	Anti-DNA ds Ab	-	VC	<u>2.19 L</u>
Alb	3.8 g/dl	Anti-SS-A Ab	-	%VC	<u>67%</u>
AST	36 IU/L	Anti-SS-B Ab	-	FVC	<u>1.85 L</u>
ALT	39 IU/L	Anti-Jo-1 Ab	-	FEV ₁	<u>0.75 L</u>
LDH	237 IU/L	Anti-RNP Ab	-	%FEV ₁	<u>28%</u>
ALP	285 IU/L	MPO-ANCA	<u>133 U/ml</u>	FEV ₁ /FVC	<u>40%</u>
T-Bil	0.8 mg/dl	PR3-ANCA	-	%DLco	92.7%
Na	138 mEq/L	Anti-GBM Ab	-	RV	<u>2.26 L</u>
K	4.3 mEq/L			%RV	<u>176%</u>
Cl	100 mEq/L				
BUN	13 mg/dl				
Cr	0.59 mg/dl				



Fig. 1 Chest X-ray on admission (A) shows overinflation of lungs, and chest HRCT (B) shows the mosaic shadow by air trapping.

行ったが陰性であった。

入院後経過：入院時の病態は気道感染契機の呼吸困難悪化と考え、抗菌薬および短期間の全身ステロイド投与で自覚症状および酸素化の改善が得られた。診断目的の組織採取を予定し、ステロイドは中止としいたん退院、第49病日に気管支鏡検査を施行した。気管支肺泡洗浄液の色調は無色透明であり、総細胞数は $11.1 \times 10^4/\text{ml}$ と正常範囲内、リンパ球分画が54%と増加していた。培養

検査では有意な所見は認めなかった。経気管支肺生検では、気腔内にヘモジデリン貪食マクロファージと肉芽腫構造を認め、同構造による肺胞構造破壊の所見を認めた。また毛細血管壁にはフィブリンの析出を認めた (Fig. 3)。以上は肉芽腫性変化を伴う血管炎の所見であった。なお、採取した検体に細気管支領域は含まれておらず、病理学的にBOを証明することはできなかった。

手指関節エコーでは、骨破壊や滑膜肥厚は認めなかつ

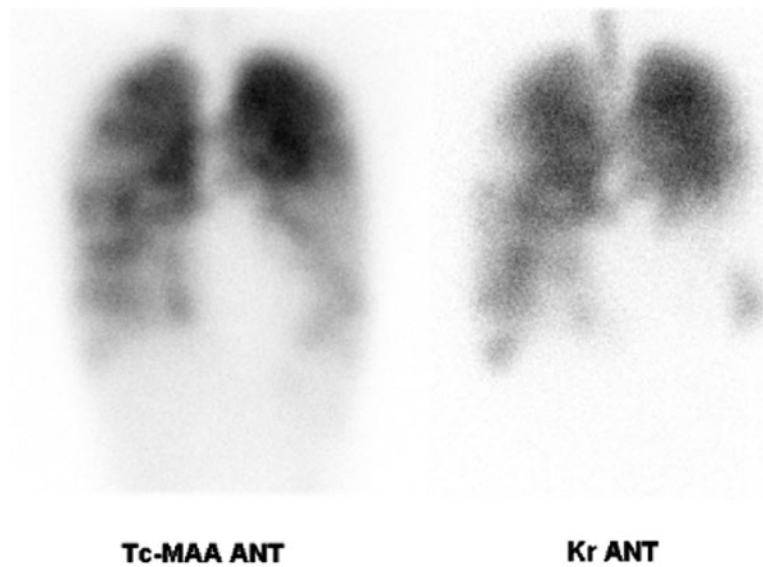


Fig. 2 The ^{99m}Tc -MMA perfusion scintigraphy and ^{81m}Kr ventilation scintigraphy shows bilateral irregular distribution especially impairing peripheral region. There was no ventilation/perfusion mismatch.

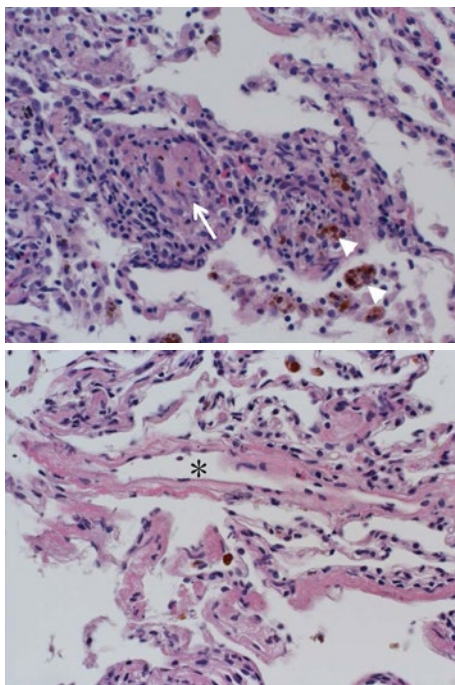


Fig. 3 A pathological specimen of transbronchial lung biopsy (hematoxylin-eosin staining, $\times 400$). It showed hemosiderin phagocytosis macrophages (\blacktriangleleft) and granuloma (\blacktriangleleft) in alveolar space. The capillary wall showed deposition of fibrin. * : A lumen of capillary vessel.

た。副鼻腔粘膜生検，眼底検査，神経伝導検査では明らかな異常は認めなかった。外科的肺生検や腎生検は同意

を得られなかった。以上，画像所見と呼吸機能検査所見より ANCA 関連血管炎（ANCA-associated vasculitis : AAV）による BO と考え，プレドニゾロン（prednisolone）0.5 mg/kg/day およびシクロホスファミド（cyclophosphamide）パルス療法による寛解導入療法を開始した。それによって，VC および呼吸困難は改善し，MPO-ANCA 値も正常化した。FEV₁ の改善は認めなかった（Fig. 4）。また，HRCT でのモザイク状陰影や関節の腫脹，圧痛も軽快した。その後プレドニゾロンは漸減し，シクロホスファミドパルス療法もアザチオプリン（azathioprine）へと切り替え加療中であるが，寛解導入療法から 2 年が経過した現時点で病勢の悪化はみられていない。

考 察

本症例では，MPO-ANCA 陽性および気管支鏡下肺生検の検体で肉芽腫性変化を伴った血管炎所見を認めることから，AAV と診断した。得られた組織検体に細気管支領域が含まれておらず病理学的な証明はできなかったが，呼吸機能検査での閉塞性障害優位の混合性障害の所見と胸部 HRCT でのエアートラッピングによる末梢肺の過膨張所見，およびその他の気流閉塞をきたしうる疾患の除外の結果，BO が強く疑われた。

BO をきたす原因は，薬剤，膠原病，血管炎，呼吸器感染症（アデノウイルス，マイコプラズマなど），ステーブンスージョンソン症候群など多岐にわたるが，近年では臓器移植後の報告例が増加しており，なかでも同種造血幹細胞移植後の非感染性肺合併症では全体の

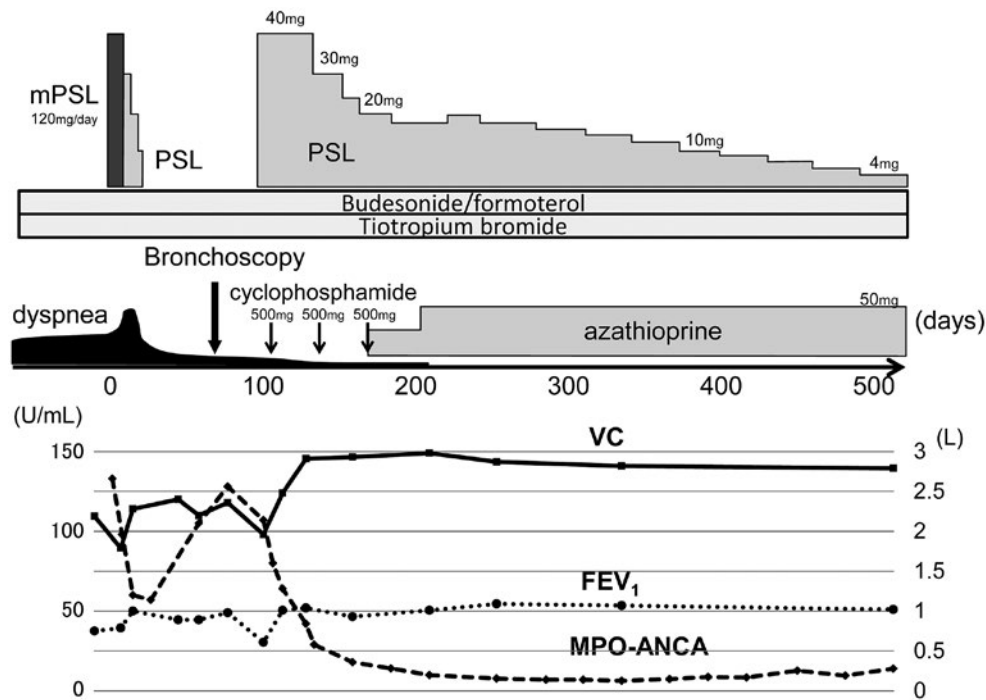


Fig. 4 Clinical course. PSL, prednisolone; mPSL, methyl prednisolone; VC, vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in one second; MPO-ANCA; myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody.

8.3%とかなり高率を占めるとされている²⁾。移植後の症例に関しては病理学的所見なし、すなわち臨床所見のみで診断可能な BOS という疾患概念が 1993 年に Cooper によって提唱されている³⁾。

本症例では、AAV の治療ガイドライン⁴⁾に基づき行った寛解導入療法によって血清 MPO-ANCA 値および呼吸困難の自覚症状の改善が得られ、HRCT 上のモザイク状陰影も消失した。また、呼吸機能検査上では FEV₁ の改善効果は乏しかったものの VC の改善を認めた。BO は「不可逆性」で「進行性」であるとされているが⁵⁾、本症例のように血管炎による二次性 BO 症例では原疾患の治療によって改善する可能性が示唆された。

一方、欧州リウマチ学会議の定義によれば AAV は、「4 週間以上持続する慢性炎症性疾患で、感染症や悪性腫瘍が除外され、特徴的な生検組織所見を認めるか ANCA 陽性である」とされている⁶⁾。AAV の標的臓器として肺は腎臓と並んで重要であり、肺病変の病型としては間質性肺炎、びまん性肺泡出血、気管支喘息、肺高血圧症の頻度が比較的高い⁷⁾。なかでも多発血管炎性肉芽腫症 (ウェゲナー肉芽腫症) では、85~90% ときわめて高率に経過中何らかの肺合併症がみられる^{7,8)}。Travis らは、67 名のウェゲナー肉芽腫症患者から得られた 87 個の外科的肺生検検体を検討した結果、31% に BO の所見を認めたと報告している⁹⁾。また Homma らは、間質性肺炎を呈

した MPO-ANCA 陽性 AAV 患者 41 例の検討で、usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを呈した患者の 92% で病理学的に細気管支炎を認めた¹⁰⁾と報告しており、AAV において細気管支炎の合併がまれではないことが伺える。本症例でも、過剰な T 細胞性リンパ球免疫応答が細気管支領域で起こり BO を生じた可能性が考えられる。BO の病理学所見として、constrictive bronchiolitis が主であり、Elastica van Gieson (EVG) 染色では hematoxylin-eosin (HE) 染色では区別が付きにくい細気管支上皮細胞下の線維化病変を評価することに役立つとされる¹¹⁾。しかし AAV は通常全身性疾患のため、肺病変のみ、さらには BO のみで発症する症例はきわめてまれであり、検索した範囲では過去に報告例はなかった。

本症例では、臨床診断例であるがゆえに検索が不十分な面も存在する。入院時点での尿蛋白・尿潜血陽性は、その後陰性化したことから月経中による影響と考えたが、腎生検が行えていないため腎における血管炎の存在は否定できない。また、両側下腿の癬痕化した色素沈着部位は 10 年以上前からあったため、皮膚生検は行わなかった。最後は、入院時に認めた手指関節の腫脹と圧痛であるが、治療によって腫脹と圧痛が軽快しており、血管炎に関連した関節炎の可能性も考えられた。

BO はまれな疾患であるが進行性・不可逆性の疾患であり、早期の診断および治療開始が望ましい。そのため、

AAVがBOの原因となりうることを念頭に置き、診療に当たる必要があると考えられた。AAVによるBOであれば、本症例のように治療により進行を抑えることが期待される。BOは原因や治療方針がまだ確立されていない疾患であり、2015年7月から新たに指定難病として医療費助成の対象疾患となった。今後さらなる症例の蓄積による、原因および治療法の確立が望まれる。

謝辞：本症例の診療についてご助言いただきました日本赤十字社医療センター呼吸器内科 生島壮一郎先生、病理部 武村民子先生、当院アレルギー膠原病内科 池田 啓先生に深謝いたします。

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

引用文献

- 1) Wright JL, et al. Diseases of the small airways. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 240-62.
- 2) Soubani AO, et al. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007-19.
- 3) Cooper JD, et al. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. *International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 713-6.
- 4) 尾崎承一, 他. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 厚生労働省難治性疾患研究事業. 2011.
- 5) Visscher DW, et al. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41-7.
- 6) Hellmich B, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 605-17.
- 7) Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98.
- 8) Allen SD, et al. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007; 80: 757-65.
- 9) Travis WD, et al. Surgical pathology of the lung in Wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 315-33.
- 10) Homma S, et al. Pulmonary involvement in ANCA-associated vasculitis from the view of the pulmonologist. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 667-71.
- 11) Visscher DW, et al. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41-7.

Abstract

Bronchiolitis obliterans syndrome related to ANCA-associated vasculitis

Mitsuhiro Abe, Kenji Tsushima, Keiko Yamamoto, Masaki Suga, Jiro Terada and Koichiro Tatsumi
Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 41-year-old female with progressive dyspnea was admitted to Chiba University Hospital. Pulmonary function tests showed she had significant obstructive ventilatory impairment. Chest high-resolution CT showed mosaic shadow by air trapping, and serum MPO-ANCA (myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody) was high (133 U/ml). Moreover, transbronchial lung biopsy revealed hemosiderin-laden alveolar macrophages and granuloma in alveolar space and capillaritis accompanied with deposition of fibrin. She was suspected to be suffering from bronchiolitis obliterans (BO) by ANCA-associated vasculitis. Dyspnea, MPO-ANCA, and were improved by the administration of glucocorticoids and immunosuppressant, but FEV₁ was not improved. BO by ANCA-associated vasculitis without other organ dysfunctions was a rare case.