

●症 例

孤発性腫瘤影を呈した多発血管炎性肉芽腫症の1例

徳田 皇治^a 久朗津尚美^a 大林 王司^a
 武村 民子^b 杉山幸比古^a

要旨：67歳，女性。20XX年9月に乾性咳嗽を主訴として受診し，左下葉に腫瘤を認めた。経気管支肺生検を施行したが診断に至らなかった。11月に腫瘤の増大を認め，胸腔鏡下左下葉切除を施行した。病理組織で微小膿瘍，柵状肉芽腫，壊死性肉芽腫性血管炎の所見を認め，多発血管炎性肉芽腫症と診断した。その後無治療で経過観察し，再燃なく経過している。多発血管炎性肉芽腫症で孤発性腫瘤影を呈する例は稀であるが，鑑別疾患の一つとして考慮すべきであると考えられた。また，本症において疾患活動性が穏やかな例があることが判明した。

キーワード：多発血管炎性肉芽腫症，孤発性腫瘤，胸腔鏡下肺切除，柵状肉芽腫

Granulomatosis with polyangiitis, Solitary tumor, Video-assisted thoracic surgery, Palisading granuloma

緒 言

多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA，旧Wegener肉芽腫症）は鼻・中耳・肺に肉芽腫性炎症を生じ，壊死性血管炎を伴う全身性炎症性疾患の概念として提唱された¹⁾²⁾。代表的な罹患部位は，頭頸部，肺，腎であり，肺病変合併頻度は90%と報告されている³⁾。典型的な画像所見は「空洞を伴う辺縁が滑らかな多発結節」と言われる^{3)~5)}が，今回我々は孤発性腫瘤影を呈し，胸腔鏡下肺切除を施行してGPAの診断に至った症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：67歳，女性。
 主訴：乾性咳嗽。
 既往歴：高血圧症，脂質異常症。
 家族歴：父 食道癌。
 喫煙歴：非喫煙者。
 職業歴：事務職。
 現病歴：20XX年7月頃から乾性咳嗽が出現した。9月

に近医での胸部単純X線写真で異常陰影を指摘され，当院を受診した。CTで左下葉背側に径40mmの腫瘤を認め，経気管支肺生検を施行したが診断の確定に至らなかった。同年11月のCTで腫瘤の増大を認め，原発性肺癌の可能性も考えられ，胸腔鏡下左下葉切除の目的で11月30日に入院した。

入院時現症：身長147.4cm，体重61.0kg，体温36.3℃，血圧157/96mmHg，脈拍94/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度（室内気）98%。表在リンパ節を触知せず，呼吸音および心音は異常なし。ばち指なし。

入院時検査所見：血液検査（表1）では，C反応性蛋白（CRP）0.80mg/dLと軽度高値であった。尿所見は異常を認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真（図1）では，左下肺野に径4cmの腫瘤影を認めた。胸部CT（図2a）では，左下葉背側に最大径40mmの辺縁不整な腫瘤，ならびに腫瘤に接する胸膜の軽度肥厚を認めた。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography（FDG-PET/CT）（図2b）では，maximum standardized uptake value（SUV-max）9.26と，FDGの集積の亢進を認めた。

臨床経過：12月1日に胸腔鏡下左下葉切除を施行した。術中迅速病理組織診では明らかな悪性所見を認めなかったが，腫瘍の本体をサンプリングできなかった可能性を否定できず，当初の予定通り左下葉を切除した。病理組織の肉眼所見では，黄白色の腫瘤病変の内部に膿瘍，壊死および一部に空洞病変を認めた（図3a）。ルーベ像では，胸膜肥厚があり，胸膜下に地図状壊死（geo-

連絡先：徳田 皇治
 〒179-0072 東京都練馬区光が丘2-11-1

^a練馬光が丘病院呼吸器COPDセンター

^b日本赤十字社医療センター病理部

(E-mail: ktokuda-ky@umin.ac.jp)

(Received 20 Nov 2017/Accepted 5 Feb 2018)

表1 入院時検査所見 (20XX年11月)

Hematology		Biochemistry		Serology		Urinalysis	
WBC	8,490/ μ L	TP	8.2 g/dL	CRP	0.80 mg/dL	比重	1.006
Neu	59.0 %	Alb	4.3 g/dL	KL-6	238 U/mL	pH	7.0
Eos	0.6 %	BUN	12.8 mg/dL	CEA	1.7 ng/mL	蛋白	(-)
Bas	0.6 %	Cr	0.64 mg/dL	SCC	0.9 ng/mL	糖	(-)
Mon	5.8 %	T-bil	0.5 mg/dL	Pro-GRP	50.1 pg/mL	ケトン体	(-)
Lym	34.1 %	AST	21 mU/mL	NSE	10.1 ng/mL	潜血	(-)
Hb	14.0 g/dL	ALT	14 mU/mL	CA19-9	4.9 U/mL	Uro	(\pm)
Plt	33.7×10^4 / μ L	UA	6.4 mg/dL	β -D-glucan	10.7 pg/mL	Bil	(-)
		ALP	411 mU/mL	<i>Cryptococcus</i> Ag	(-)	Nit	(-)
		γ -GTP	31 mU/mL	IGRA	(-)	WBC	(-)
		Na	145 mmol/L				
		K	4.7 mmol/L				
		Cl	101 mmol/L				

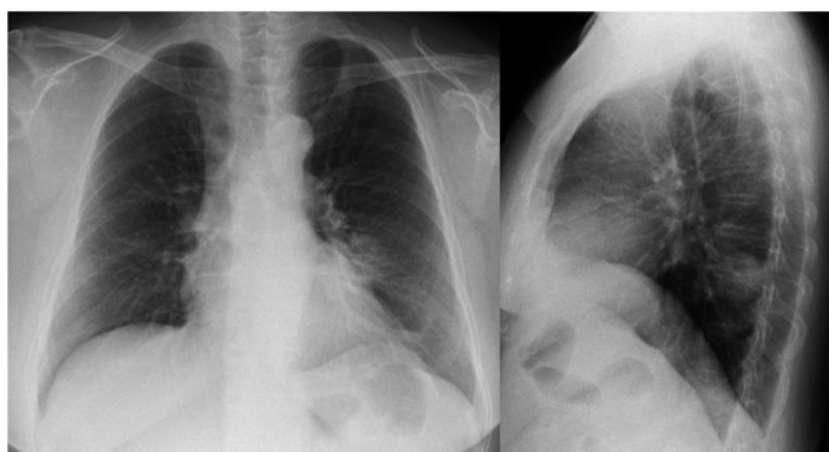


図1 胸部単純X線写真 (20XX年9月). 左下肺野に径4cmの辺縁不整な腫瘤を認める.

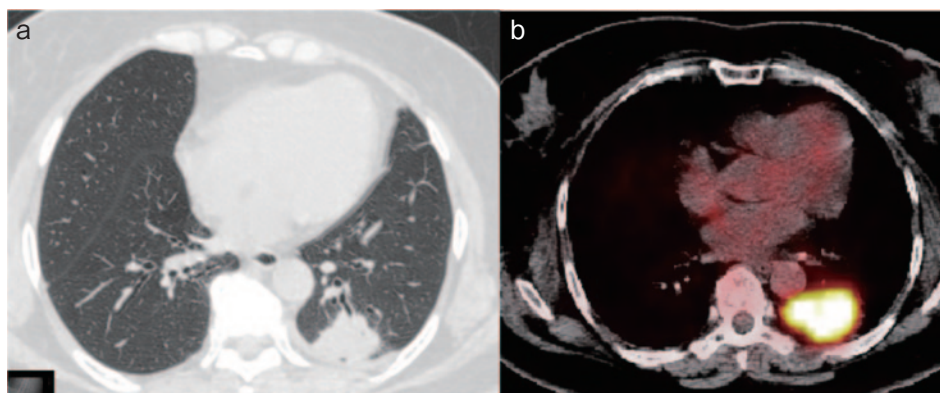


図2 画像所見 (20XX年10月). (a) 胸部CT. 左下葉背側に最大径40mmの辺縁不整な腫瘤を認める. 腫瘤に接する胸膜の軽度肥厚, 少量の胸水を認める. (b) FDG-PET/CT. 左下葉背側の腫瘤にFDGの異常集積を認める. SUVmax 9.26.

graphic necrosis) を認めた (図3b, 矢印). ミクロ所見では, 微小膿瘍, 柵状肉芽腫 (palisading granuloma, 図4a) を認め, 肺動脈ならびに肺静脈血管壁の壊死性肉芽腫,

血管壁弾性線維の破壊を認めた (図4b). また壊死周囲には広範に肺胞腔内器質化, リンパ濾胞過形成, 細気管支炎が認められた. これらの所見より, GPAと診断した.

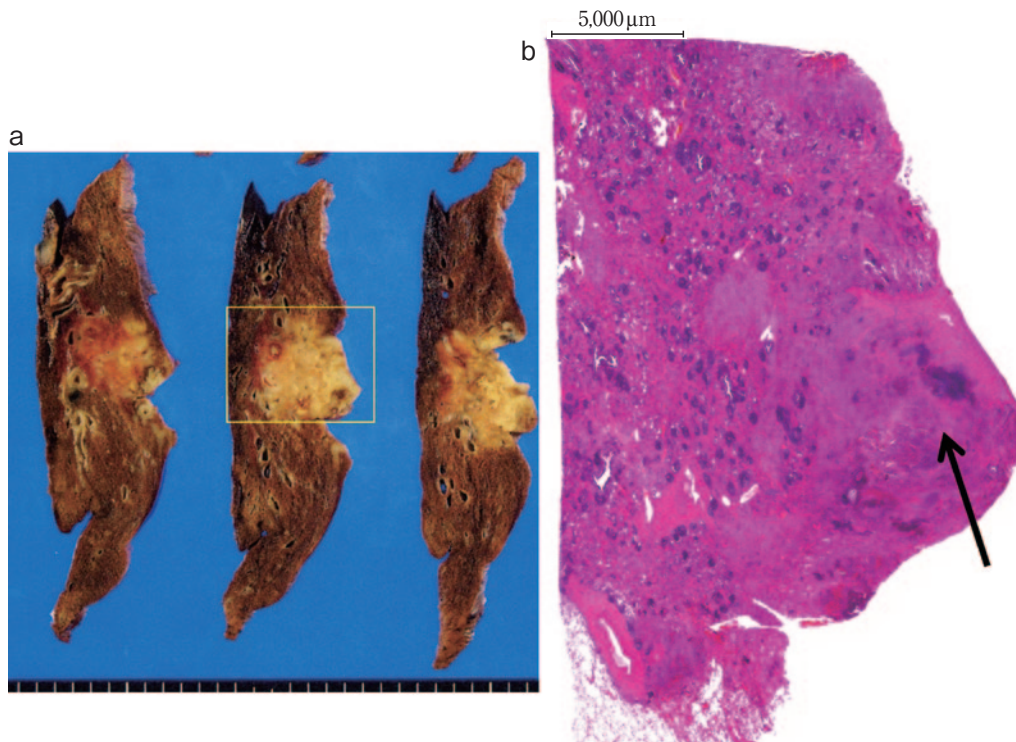


図3 病理組織所見。(a)肉眼所見。3cm大の黄白色腫瘍病変を認め(枠内)、内部には膿瘍、壊死、一部に空洞病変を認める。(b)ルーベ像。胸膜肥厚があり、胸膜下に地図状壊死(geographic necrosis)を認める(矢印)。肺胞には広範に器質化、微小壊死、細気管支炎、リンパ濾胞形成がみられる。

組織培養は一般細菌、真菌、抗酸菌とも陰性であった。術後経過は良好であり、12月11日に退院した。術後に測定されたproteinase-3抗好中球細胞質抗体(PR3-ANCA)、myeloperoxidase抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)は陰性であった。GPAとしては、頭頸部および腎に異常所見を認めず、病変は肺に限局していた。以後無治療で経過観察しているが、術後1年4ヶ月時点でも自覚症状、胸部陰影の出現なく経過している。

考 察

GPAの肺病変で孤発性腫瘍影を呈する例は稀であるが⁶⁾、これまで数例の報告が散見され⁷⁾⁸⁾、Blennerhassettらは、画像所見上は肺癌との鑑別が困難であり、本例同様に肺切除を行って診断に至った例を報告している⁷⁾。

福原らも、径10cm大の孤発性腫瘍を呈し、開胸肺切除を行ってGPAと診断した症例を報告している⁸⁾が、この症例では、自覚症状として遷延する発熱があり、また炎症反応の著明な上昇を認め、PR3-ANCAは陽性であった。肺切除後にステロイド、シクロホスファミド(cyclophosphamide)を投与し軽快した。これらの点で我々の症例と異なるが、疾患活動性の差を反映している可能性が考えられる。自験例では術後も無治療で経過観察しているが、自覚症状はなく経過しており、GPAの疾患活

動性は幅広いスペクトラムを有すると考えられた。

PR3-ANCAは、GPAに特異性が高く有用なマーカーである。古典的全身型では約95%の患者に陽性が認められる一方、限局型では約65%の陽性率と言われ⁹⁾¹⁰⁾、罹患部位の広がり、病勢を反映している可能性が考えられる。我々の症例では、肺葉切除後に測定を行い、陰性が続いている。なおIkedaらは、GPAにおいてMPO-ANCA陽性例もみられ、PR3-ANCA陽性例とMPO-ANCA陽性例において画像、病理組織像で差がみられないと報告しており¹¹⁾、また両者ともに陰性の例も認められる¹¹⁾。

肺病理像では、壊死性、もしくは肉芽腫性血管炎がしばしばみられる。中心部壊死や核片、好中球の集簇が、それに向かって柵状に並ぶ組織球と巨細胞によって取り囲まれたものからなるpalisading granulomaはGPAに特異性の高い病変である¹²⁾。本症例では前述の特徴的な病理所見を認め、GPAと診断した。経気管支肺生検により得られる小さな検体では、GPAに特徴的な所見が含まれていない可能性があり、診断確定には外科的生検、切除術を要することも多い^{12)~14)}。本症例でも胸腔鏡下肺切除を施行し、診断確定に至った。

孤発性腫瘍について、GPAは稀ではあるが鑑別疾患の一つとして念頭におくべきと考えられる。本例では陰性であったものの、PR3-ANCAの検索が有用である。一般

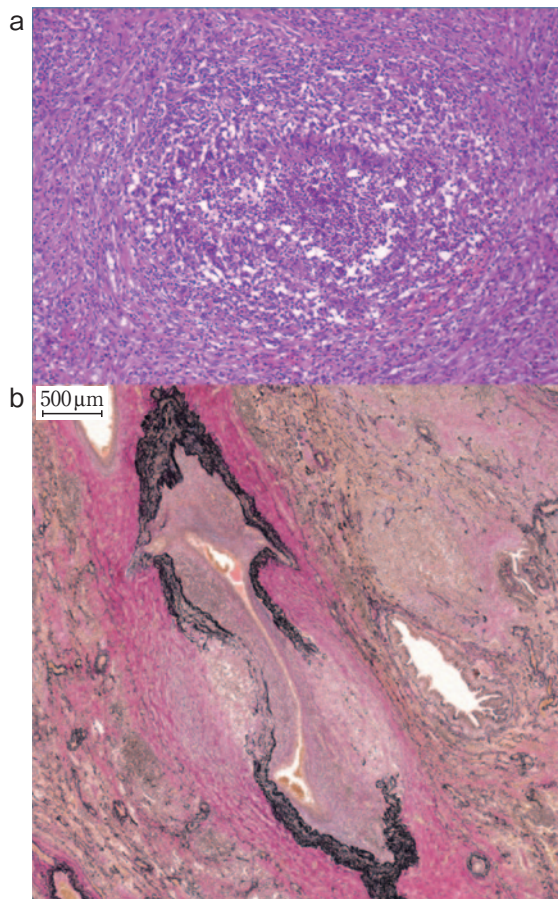


図4 病理組織所見。(a) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 ($\times 10$)。中心部に微小膿瘍があり、周囲に柵状に組織球、多核巨細胞の集簇を認める (palisading granuloma)。(b) Elastica van Gieson (EVG) 染色 ($\times 4$)。肺動脈血管壁の壊死性肉芽腫と血管壁弾性線維、中膜の破壊、消失を認める。

的にGPAは発症早期の診断、治療が寛解導入において重要であり¹⁵⁾、また画像所見のみでは肺癌との鑑別が困難であることから、外科的肺生検による診断が検討され得る。

我々は孤発性腫瘤影を呈したGPAの1例を経験した。GPAの古典的な全身所見が揃っていない場合でも、孤発性腫瘤影の鑑別疾患として念頭におくべきと考えられる。肺癌との鑑別が重要であり、外科的生検が確定診断に有用であった。また、GPAのなかにはきわめて穏やかに経過する例も存在することが判明した。

本報告の要旨は、第227回日本呼吸器学会関東地方会(2017年11月、東京)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特に申告なし。

引用文献

- 1) Wegener F. Über generalisierte, septische Gefäßerkrankungen. Verh Dtsch Ges Pathol 1936; 29: 202-10.
- 2) Wegener F. Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arteriensystems und Nieren. Beitr Pathol Anat 1939; 102: 36-68.
- 3) Seo JB, et al. Pulmonary vasculitis: The spectrum of radiological findings. Br J Radiol 2000; 73: 1224-31.
- 4) Thickett DR, et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 261-8.
- 5) Ananthakrishnan L, et al. Wegener's granulomatosis in the chest: High-resolution CT findings. AJR Am J Roentgenol 2009; 192: 676-82.
- 6) Cordier JF, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97: 906-12.
- 7) Blennerhassett JB, et al. Localized pulmonary Wegener's granuloma simulating lung cancer: Report of four cases. Thorax 1976; 31: 576-84.
- 8) 福原謙二郎, 他. 巨大な孤立性肺腫瘤影を呈した Wegener 肉芽腫症の一切除例. 日呼外会誌 2008; 22: 217-20.
- 9) Gross WL, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated diseases: A rheumatologist's perspective. Am J Kidney Dis 1991; 18: 175-9.
- 10) Kerr GS, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 1993; 36: 365-71.
- 11) Ikeda S, et al. Comparative investigation of respiratory tract involvement in granulomatosis with polyangiitis between PR3-ANCA positive and MPO-ANCA positive cases: A retrospective cohort study. BMC Pulm Med 2015; 15: 78.
- 12) Mark EJ, et al. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of Wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. Hum Pathol 1988; 19: 1065-71.
- 13) Katzenstein ALA, et al. Solitary lung lesions in Wegener's granulomatosis. Pathologic findings and clinical significance in 25 cases. Am J Surg Pathol 1995; 19: 545-52.
- 14) 原田泰志, 他. 外科的肺生検で診断した Wegener 肉芽腫症の2例. 日サ会誌 2004; 24: 83-9.
- 15) 大岡正道, 他. Wegener 肉芽腫症の診断と治療. 日胸臨 2008; 67: 220-8.

Abstract**A case of localized pulmonary granulomatosis with polyangiitis presenting as a solitary tumor**

Koji Tokuda^a, Naomi Kuroudu^a, Oji Obayashi^a,
Tamiko Takemura^b and Yukihiro Sugiyama^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Nerima Hikarigaoka Hospital

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

A 67-year-old female was referred to our hospital with an abnormal shadow on chest X-ray. Chest-computed tomography scan revealed a solitary mass shadow in the left lower lobe. As fibrobronchoscopy did not lead to a diagnosis, video-assisted thoracic surgery was performed. Pathological findings showed microabscess, palisading granuloma, and necrotic granulomatous angiitis. The patient was diagnosed with granulomatosis with polyangiitis (GPA). The illness has had an uneventful course without any treatment for more than 1 year. Although cases of solitary lung lesions have rarely been reported, it is important to take GPA into consideration as one of the differential diagnoses for the solitary nodule. This case also demonstrates the diverse disease activity of GPA.