

●症 例

空洞形成を伴う巨大腫瘤影を呈した多発血管炎性肉芽腫症の1例

上田 宰^a 新屋 智之^a 内田 由佳^a
木村 英晴^b 笠原 寿郎^b 北 俊之^a

要旨：67歳，女性．ステロイド不応性の多関節痛，発熱，乾性咳嗽，空洞を伴う腫瘤影と多発結節影の精査加療目的に入院した．自覚症状，画像所見，PR3-ANCA高値，経気管支肺生検組織での壊死性肉芽腫性血管炎，急速進行性糸球体腎炎の合併から多発血管炎性肉芽腫症と診断した．ステロイドパルス療法，血漿交換，経口シクロホスファミド（cyclophosphamide）により肺野病変は著明に縮小し，病勢は安定した．発熱や多関節痛を有する肺腫瘤影・多発結節影の症例では，悪性腫瘍や感染症以外に多発血管炎性肉芽腫症も念頭に精査を行う必要性がある．

キーワード：多発血管炎性肉芽腫症，巨大腫瘤影，空洞形成，多関節痛

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), Huge mass in the lung, Cavity formation, Polyarticular pain

緒 言

多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis：GPA）は，1936年にドイツの病理学者Friedrich Wegenerによって報告された疾患で，主に小型から中型血管を障害する壊死性肉芽腫性血管炎を特徴とした全身性炎症性疾患である^{1)~3)}．ほとんどの症例で肺病変を認め，多発結節影を呈することが多いが，肺腫瘍や感染症との鑑別を要する病変も報告されている^{4)~6)}．我々は，空洞形成を伴う巨大腫瘤影を呈したGPAの1例を経験したため，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：67歳，女性．

主訴：多関節痛，発熱，乾性咳嗽．

既往歴：40歳時に慢性副鼻腔炎．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴；20本/日（20～38歳），飲酒歴；機会飲酒．

現病歴：20XX-1年1月から両手，左肩，左足関節に

疼痛を自覚し，4月に近医整形外科でリウマチ性多発筋痛症と診断され，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）10mgが処方された．いったん多関節痛は軽快したが，12月に再燃したためPSL 20mgに増量された．20XX年1月からは咳嗽と内服抗菌薬に反応しない高熱を連日自覚し，2月1日に前医へ紹介入院した．CRP高値と胸部単純X線，CT所見から左肺上葉の肺化膿症が疑われてメロペネム（meropenem：MEPM）を投与されたが解熱せず，精査加療目的に2月20日当科へ紹介入院となった．

入院時現症：身長149cm，体重55.2kg，体温39.1℃，血圧124/66mmHg，脈拍89回/min・整，SpO₂ 99%（室内気）．意識清明，顔面および口腔内に異常なし，表在リンパ節は触知せず，胸部聴診上は副雑音を聴取せず，心音異常なし，四肢には関節腫脹，浮腫，ばち指のいずれも認めず．

胸部単純X線（図1A）：左上肺野に空洞を有する9cm大の腫瘤影と両肺野に結節影の多発を認めた．

胸部～骨盤CT（図1B～E）：左S³に広く胸膜に接する辺縁不整で空洞を有する9.2cmの腫瘤影，右S¹に胸膜に接する辺縁不整な2.0cmの結節影，両肺野に小結節影の多発を認めた．縦隔・肺門リンパ節の腫脹は認めなかった．

PET/CT（図1F）：左S³の腫瘤影に早期相でmaximum standardized uptake value（SUVmax）11.3，後期相で13.0の¹⁸F-fluorodeoxyglucose（FDG）異常集積を認めた．右S¹の結節影と両肺野の小結節影にもFDG異常集積を認めた．縦隔・肺門リンパ節や他臓器にはFDG異常集積は認めなかった．

連絡先：新屋 智之

〒920-8650 石川県金沢市下石引町1-1

^a 国立病院機構金沢医療センター呼吸器内科

^b 金沢大学附属病院呼吸器内科

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

(Received 26 Oct 2018/Accepted 22 Jan 2019)

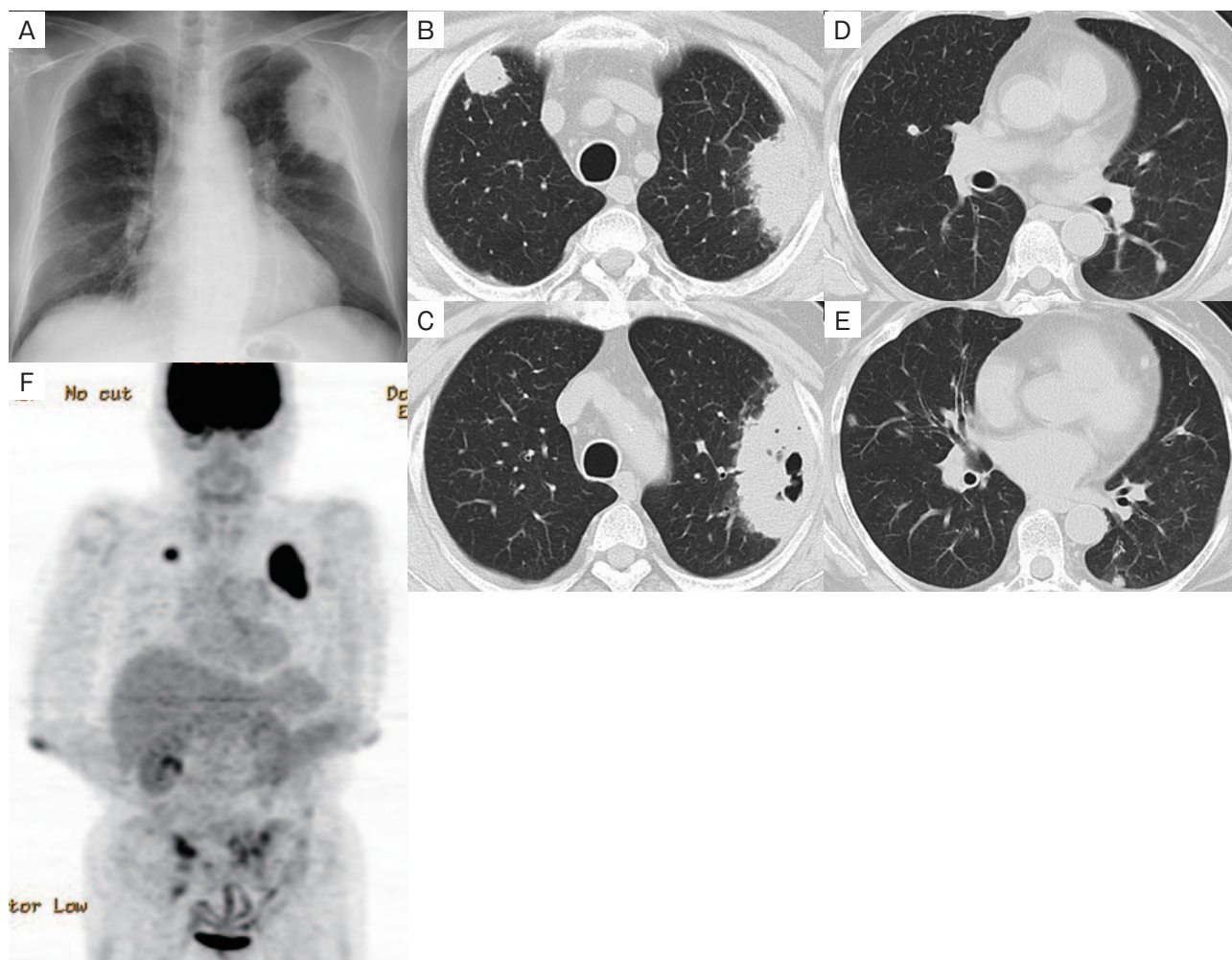


図1 入院時画像所見。(A) 胸部単純X線では、左上肺野に空洞を有する9cm大の腫瘤影と両肺野に結節影の多発を認めた。(B~E) 胸部~骨盤CTでは、左S³に辺縁不整で空洞を有する9.2cm大の腫瘤影、右S¹に辺縁不整の2.0cmの結節影、両肺野に小結節影の多発を認めた。(F) ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CTでは、左S³の腫瘤影に早期相でmaximum standardized uptake value (SUVmax)が11.3、後期相でSUVmaxが13.0のFDG異常集積を認めた。右S¹の結節影と両肺野の小結節影にもFDG異常集積を認めた。

入院時検査所見:白血球数が12,300/ μ L, CRPが12.87 mg/dLと上昇し, Crが1.08 mg/dLと軽度の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEAが2.3 ng/mL, CYFRAが2.0 ng/mL, ProGRPが118.9 pg/mLと明らかな上昇を認めなかった。補体, 抗核抗体, リウマチ因子, 抗CCP抗体, MMP-3はいずれも正常範囲であった。 β -D-グルカンは2,408 pg/mL, アスペルギルス抗原は0.2 μ g/mL, 結核菌インターフェロン γ 遊離試験は陰性であった。検尿では尿潜血2+であったが, 尿蛋白は陰性であった。血液および喀痰の一般細菌培養は陰性, 喀痰抗酸菌塗抹およびPCRは陰性であった。

入院後経過:抗菌薬不応性の経過, 身体所見, 血液検査と細菌学的検査の結果から感染症や関節リウマチは否定的と考えられたため, 左上葉肺癌と肺内転移を強く

疑って, 気管支鏡検査を施行した。左上区支B³aよりガイドシース併用気管支腔内超音波断層法を用いて経気管支肺生検を施行した。生検組織では比較的広い地図状の壊死があり, その辺縁に多核巨細胞を伴った肉芽組織を認めた。血管腔内と血管壁には壊死や炎症細胞浸潤を認め, 壊死性肉芽腫性血管炎の所見を呈していた(図2)。気管支肺胞洗浄液の培養は, 一般細菌, 抗酸菌, 真菌のいずれも陰性であった。入院時の血液検体を用いてPR3-ANCAを測定したところ350 U/mL以上の高値であり, MPO-ANCAは基準値内であった。これらの所見からGPAが強く疑われた。また, 入院後7日目に急激に尿潜血および尿蛋白が増加し, 血清Crが8.35 mg/dLまで上昇したことから急速進行性糸球体腎炎と診断した。耳鼻咽喉科の診察では, 鼻腔と鼻甲介粘膜に異常なく, 両側

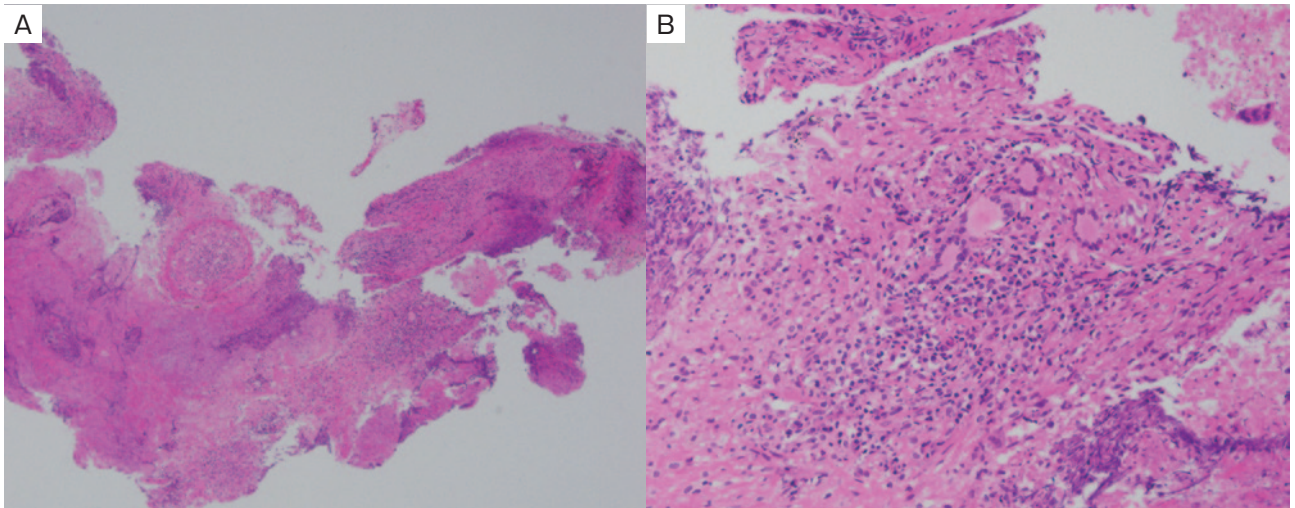


図2 経気管支肺生検の病理所見。(A) 比較的広い地図状の壊死があり、その辺縁に多核巨細胞を伴った肉芽組織を認めた [hematoxylin-eosin (HE)] 染色, ×40)。(B) 血管腔内と血管壁には壊死や炎症細胞浸潤を認め、壊死性肉芽腫性血管炎の所見を呈していた (HE染色, ×200)。

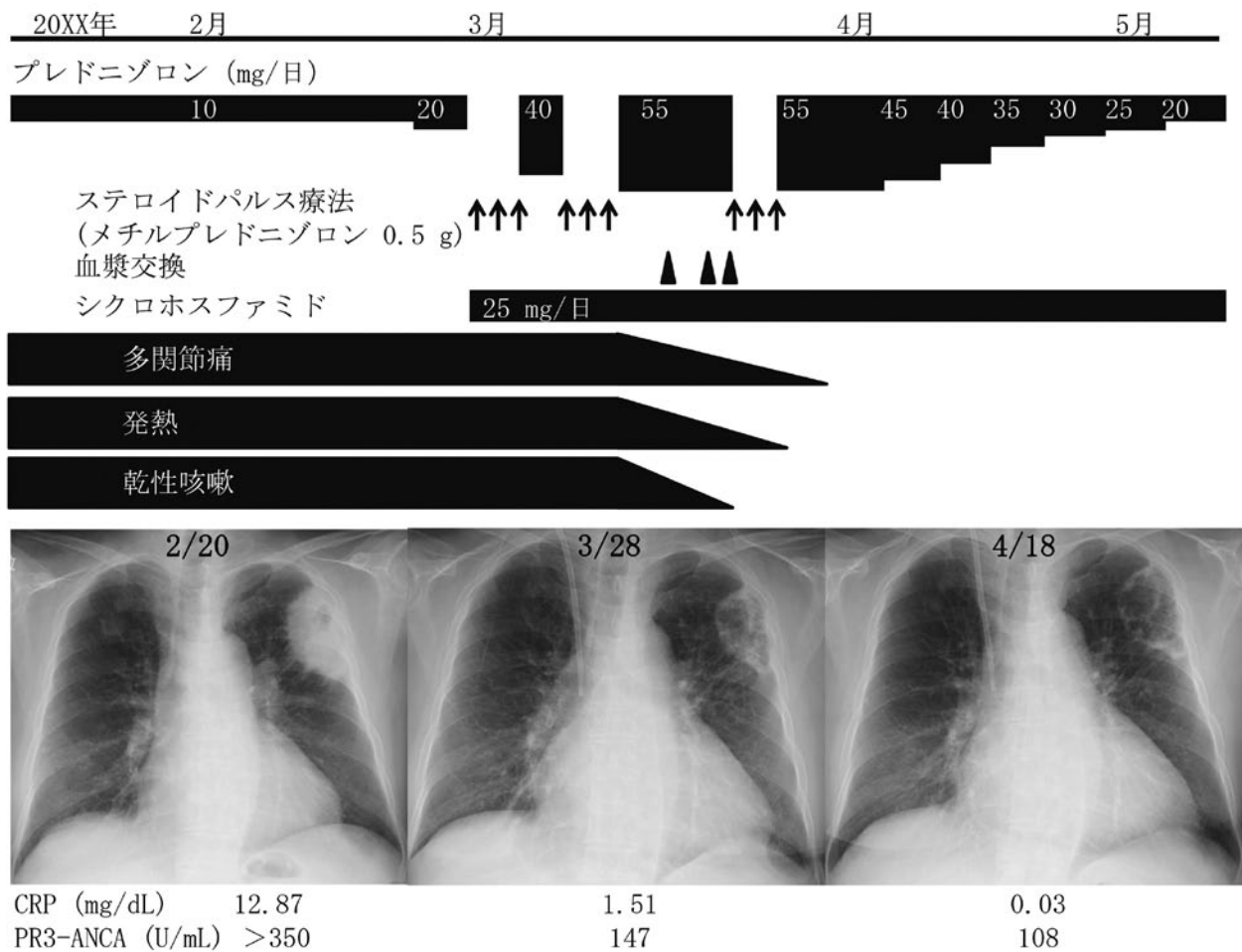


図3 入院後経過。ステロイドパルス療法と血漿交換をそれぞれ3回ずつ施行し、プレドニゾロン (prednisolone) を1mg/kg (以後漸減)と経口シクロホスファミド (cyclophosphamide, 25mg/日)を継続したところ、治療開始後1ヶ月の時点で自覚症状は消失し、CRPとPR3-ANCAの低下と肺腫瘍影および結節影の著明な縮小を認めた。

表1 巨大腫瘤影を呈した多発血管炎性肉芽腫症例の報告と臨床的特徴

報告年	年齢	性別	主訴	画像所見 (部位, 大きさ, 他の所見)	CRP (mg/dL)	PR3-ANCA	診断方法	治療経過 [1] および予後 [2]
1976 ⁵⁾	64	男	鼻出血, 咳嗽, 咯痰, 喘鳴, 盗汗, 倦怠感, 食欲不振, 体重減少	左上葉, 10cm, 肺門へ進展	記載なし	記載なし	左肺切除標本 ※気管支鏡で診断困難	[1] 薬物療法なしで経過良好 (短期間の追跡)
1992 ¹²⁾	44	女	発熱, 咳嗽, 体重減少	左下葉, 8×10cm, 内部壊死と左胸水貯留	24.0	記載なし	副鼻腔・経皮的肺生検 ※気管支鏡で診断困難	[1] ステロイド+シクロホスファミドで軽快
1995 ¹³⁾	63	女	発熱, 咳嗽, 咯痰, 下肢のしびれと疼痛	①右上中葉, 10cm, 右下葉にも4cmの腫瘤形成 ②左上下葉, 9cm, 空洞とniveau形成	>16.0	25.5 EU	鼻粘膜生検	[1] ステロイド+シクロホスファミド+血漿交換が無効 [2] 第25病日に腎不全で永眠
2008 ⁴⁾	53	男	発熱, 右胸背部痛	右上葉S ¹⁻² , 9×6×9cm, 内部に壊死とair	16.4	216 EU	右肺上葉切除標本 ※気管支鏡で診断困難	[1] ステロイド+シクロホスファミドで軽快
2013 ¹⁴⁾	43	男	発熱, 咳嗽, 咯痰, 左胸背部痛, 皮疹	左中下肺野, 10cm, 左胸水貯留	29.45	34 EU	鼻粘膜・皮膚・肺生検	[1] ステロイドパルス+シクロホスファミドが無効 [2] 第56病日に出血性ショックで永眠
2019 本症例	67	女	多関節痛, 咳嗽, 発熱	左上葉S ³ , 9.2cm, 内部に空洞形成	12.87	>350 U/mL	気管支鏡	[1] ステロイドパルス+シクロホスファミド+血漿交換で軽快したが, 治療開始後6ヶ月で再燃 [2] 治療開始後8ヶ月で感染症で永眠

上顎洞に術後萎縮のみを認めた。上咽頭からの生検組織には壊死性肉芽腫性血管炎の所見は認めなかった。以上の所見は厚生省 (当時) の多発血管炎性肉芽腫症の診断基準⁷⁾ における主要症状の肺, 腎, 血管炎による症状, 主要組織所見, 主要検査所見のすべてを満たして確定判定でGPAと診断した。3月1日からステロイドパルス療法と血漿交換をそれぞれ3回ずつ施行し, PSLを1mg/kg (55mg/日) より漸減, 経口シクロホスファミド (cyclophosphamide) は重度の腎障害を有していたため「ANCA関連血管炎の前向き臨床研究: JMAAV」のプロトコル⁸⁾ を参考に25mg/日の用量で開始し, 以後も継続した。治療開始後1ヶ月の時点で自覚症状は消失し, CRPおよびPR3-ANCAは低下, 肺腫瘤影と結節影の著明な縮小を認めた (図3)。しかしながら, 治療開始後4ヶ月 (PSL 15mg/日) の時点で病勢が再燃したため, ステロイドパルス療法と血漿交換をさらに2回ずつ実施した結果, 病勢の再安定化を認めた。その後は再びPSLを1mg/kg (50mg/日) から漸減したが, 治療開始後6ヶ月 (PSL 30mg/日) で薄壁空洞化した腫瘤影内に緑膿菌感染症を合併した。広域スペクトラムの抗菌薬を投与するも改善が得られず, PSLをさらに減量して抗菌薬を継続したが, 結果的に2次感染症の悪化により治療開始後8ヶ月で永

眠された。最終的なPSLの用量は7.5mg/日であった。

考 察

本症例は, 巨大腫瘤影を呈するGPAの診断においては, 画像診断のみならず, 症状やその臨床像からその可能性を疑う必要があることを示した点において重要である。関節痛や発熱などの症状と肺巨大腫瘤影を呈する疾患として, 感染症 (肺化膿症, 抗酸菌症, 真菌症, 敗血症性肺塞栓症), 肺癌, 膠原病 (GPA, 関節リウマチなど) が重要である。本症例では, これらの鑑別疾患のうち感染症は抗菌薬不応性の経過や入院時検査の結果から, また関節リウマチなどの関節痛をきたす膠原病は身体所見や自己抗体陰性の結果から否定的と考えられた。肺病変自体も10cm弱の巨大な腫瘤径を呈していたため, 経気管支肺生検の結果が判明するまでは原発性肺癌を強く疑い, GPAの可能性を考慮できていなかった。GPAの肺病変に関しては, 両肺に多発する空洞を頻繁に伴う数mm~10cmの類円形の病変が典型像と報告されており⁹⁾¹⁰⁾, 本症例のように巨大腫瘤影を呈する症例の存在が示されているものの, その頻度は正確に述べられていない。Lohrmannら¹¹⁾ は57人のGPAの肺病変のCT所見を解析し, その種類と頻度を報告している。この報告では, 結

節影および腫瘤影は89%の患者に認め、空洞を伴う結節影は49%、区域気管支の壁肥厚は56%、浸潤影は30%、葉気管支の壁肥厚は28%、すりガラス影は26%、主気管支の壁肥厚は22%、気管支拡張は19%、胸水は15%、縦隔・肺門リンパ節腫脹は14%、気管壁異常は14%に認めたと記載されている。結節影と腫瘤影の大きさに関しては4~65mm(中央値で29mm)と記載されており、本症例のような10cm弱の巨大腫瘤影は稀と考えられる。そのため、本症例は巨大な肺腫瘤影の鑑別診断にGPAを考慮する必要性を示した点においても重要である。実際に既報には肺外病変を伴わずに肺病変のみを認め、肺癌や感染症との鑑別が困難であった症例も報告されている^{4)~6)}。福原ら⁴⁾は右肺上葉の9cm大の孤立性腫瘤影に対して術前に肺癌を疑って2回の気管支鏡検査を行うも診断が得られず、切除標本にてGPAの診断を得たことを報告している。また、Blennerhassettら⁵⁾は術前に肺癌が疑われた4例のGPA切除例を報告しており、肺病変は2例が浸潤影、結節影と無気肺が1例ずつであった。喀痰細胞診は2例で、気管支鏡検査は3例で実施されたが、いずれも診断が得られず4例とも切除標本でGPAの診断が確定した。また、米良ら⁶⁾は肺化膿症との鑑別が困難であった腫瘤影を呈したGPAの1例を報告している。この症例は抗菌薬不応性に両肺浸潤影の出現と急性呼吸不全をきたし、ステロイドパルス療法によりいったんは病状の改善を得るもステロイド減量時に病状が再燃して、最終的に左鼻粘膜の生検組織によりGPAの診断が得られた。表1に本症例を含む巨大腫瘤影を呈したGPA症例の報告と臨床的特徴の一覧を示す^{4)5)12)~14)}。少数例の検討であるが臨床的特徴として、比較的高齢発症、CRP高値、病変の大きさに反して気管支鏡検査での診断が困難、予後不良という点が挙げられる。肺腫瘤影を呈するGPAの診断は必ずしも容易ではなく、鑑別診断を十分に考慮しつつ、確実な組織採取により診断確定することが重要である。発熱、多関節痛、炎症反応高値を伴う巨大腫瘤影の症例では、悪性腫瘍や感染症以外にGPAの可能性も念頭に置いて精査する必要がある。

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) 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 der Nieren. Beitr Pathol Anat 1939; 102: 36-68.
- 3) Jennette JC, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65: 1-11.
- 4) 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: 101-4.
- 5) Blennerhassett JB, et al. Localized pulmonary Wegener's granuloma simulating lung cancer: report of four cases. Thorax 1976; 31: 576-84.
- 6) 米良昭彦, 他. 重篤な急性呼吸不全を呈した Wegener 肉芽腫症の1例. 日呼吸会誌 2007; 45: 262-6.
- 7) 吉田雅治, 他. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会 平成10年度報告書. 1999; 239-46.
- 8) 尾崎承一, 他. ANCA 関連血管炎の前向き臨床研究: JMAAV. 脈管学 2009; 49: 53-61.
- 9) Seo JB, et al. Pulmonary vasculitis: the spectrum of radiological findings. Br J Radiol 2000; 73: 1224-31.
- 10) Cordier JF, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97: 906-12.
- 11) Lohrmann C, et al. Pulmonary manifestations of Wegener granulomatosis: CT findings in 57 patients and a review of the literature. Eur J Radiol 2005; 53: 471-7.
- 12) 末岡尚子, 他. 単発性巨大肺腫瘤を呈した Wegener 肉芽腫症の1例. 日胸疾患会誌 1992; 30: 909-13.
- 13) 木村 丹, 他. 肺の空洞影が急速に拡大し、治療が困難であった Wegener 肉芽腫症の1例. 日胸臨 1995; 54: 206-12.
- 14) 大津玉緒, 他. Wegener 肉芽腫症. 皮膚診療 2013; 35: 755-8.

Abstract**Granulomatosis with polyangiitis presenting as a huge mass in the lung with cavity formation: a case report**

Tsukasa Ueda^a, Tomoyuki Araya^a, Yuka Uchida^a,
Hideharu Kimura^b, Kazuo Kasahara^b and Toshiyuki Kita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 67-year-old woman was admitted to our hospital with polyarticular pain, fever, and dry cough that were refractory to corticosteroid therapy. Computed tomography of the chest showed a huge mass with cavity formation in the upper lobe of the left lung and multiple bilateral lung nodules. Pathological examination of specimens obtained by transbronchial lung biopsy from the left-sided S³ revealed necrotizing granulomatous vasculitis. Laboratory findings showed an elevated serum PR3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) level. On the 7th day after admission, she developed rapidly progressive glomerulonephritis with a rapid decline in renal function and an increase in protein and occult blood in the urine. Based on these findings, symptoms, and the clinical course, the patient was diagnosed as having granulomatosis with polyangiitis (GPA). On receiving steroid pulse therapy, plasma exchange, and oral cyclophosphamide, her symptoms improved dramatically, and the lung mass and multiple nodules shrank remarkably. Often, GPA cases presenting as a lung mass are misdiagnosed as either lung cancer or a lung infection. Therefore, this case demonstrates the importance of considering the possibility of GPA at the time of examination of the lung mass in patients with complaints of polyarticular pain and/or fever of unknown etiology.