肺合併症が予後を左右した Wegener 肉芽腫症例

中島真由美・荻野 純・小塚 雄史
久松 建一・村上 嘉彦

Pulmonary Involvement as a Major Determinant Factor in the Prognosis of Wegener's Granulomatosis ; A Case Report

Mayumi Nakajima, Jun Ogino, Yuji Kozuka,
Ken-ichi Hisamatsu and Yoshihiko Murakami
(Yamanashi medical University)

Wegener's granulomatosis is characterized by 1) necrotizing granulomatous lesions in the upper and/or lower respiratory tract ; 2) generalized focal necrotizing inflammation of arteries and veins ; and 3) necrotizing glomerulitis.

A 58-year-old male was hospitalized because of frequent epistaxis and headache. On examination, hemorrhagic granulomatous tissue, septum perforation and severe mucosal atrophy were noted in the nasal cavity. After repeated nasal biopsies, the patient was diagnosed as having Wegener's granulomatosis one month later. Although laboratory studies showed no evidence of renal dysfunction throughout the course of the disease, a cavitation in the right lower lung was noted on chest X-ray.

The patient was primarily treated with a combination of steroids and cyclophosphamide, but pneumonia and lung abscess later developed. After repeated remissions and deteriorations of the disease for a period of three and a half years following the initial diagnosis, the patient died of respiratory failure at the age of 62.

Recent reports suggest that remission or control of the disease for many years can be expected with the use of steroids and immunosuppressants such as alkylating agents in some selected patients when an early diagnosis was accurately made. However, it should be emphasized that great care must be taken to avoid the risk of subsequent infection derived from administration of these drugs.

Key words : Wegener's granulomatosis, pulmonary involvement, subsequent infection

はじめに

Wegener 肉芽腫症は、全身の血管炎を伴う非特異性肉芽腫性病変によって、主に上気道・下気道および腎などが侵される原因不明の全身疾患である。病理学的には、1)上気道・下気道の壊死性肉芽腫性病変、2)全身諸臓器のフィブリノイド型血管炎、3)糸球体腎炎の3つを特徴とする。臨床的には難治性鼻炎、副鼻腔炎と、咳嗽・血痰を伴う結節性空洞性肺病変があり、最終的に糸球

体腎炎、腎不全を来す症例では特に予後不良とされている。病理学的3徴候を揃えた全身型と、気道病変のみで腎病変を欠く限局型を区別する考え方もあるが、限局型のうち全身型に進展する症例も少なくない。

我々は、固有鼻腔内に初発し、後に難治性の肺化膿症を合併して死亡した Wegener 肉芽腫症の1症例を経験したので報告する。

症 例

症例：58歳，男性．

主訴：頭痛，鼻閉，鼻出血．

既往歴：ヘルニアにて手術(10歳時)，肺炎にて入院加療(48歳時)．

家族歴：母，妹に乳癌．

現病歴：1988年3月28日頃感冒に罹患し，その後頭痛が出現した．37°C 台の微熱の持続が認められ，その間に耳閉感も出現した．また，起床時の洗面後に鼻出血が認められるようになった．某病院内科および脳外科を受診，投薬治療を受けるが軽快しないため，耳鼻咽喉科における精査加療を勧められ，1988年4月14日当科外来受診，4月20日入院となった．

初診時耳鼻咽喉科学的所見：右側鼓膜には穿孔があり，耳漏が認められた．両側鼻内に易出血性のポリープ様隆起を認め，下鼻甲介は外側に圧排されていた．右顎下部に大豆大のリンパ節を触知した．

初診時検査所見(1988年4月14日)

血液検査：WBC；12200/ μ l，RBC；444 $\times 10^6$ / μ l，Ht；42%，Hb；13.9 g/dl，Plt；514 $\times 10^3$ / μ l，ESR；110 mm/h，CRP(4月19日)6(+)，Fibrinogen；766.6 mg/dl，APTT；63.2秒，その他肝機能，腎機能に特に問題はなかった．

尿検査：比重；1.020，pH；6.0，蛋白；(+)
その他異常なし

画像所見：初診時の胸部単純X線写真では異常所見を認めなかったが(図1)，副鼻腔X線写真では左上顎洞および篩骨洞に強い陰影を認めた．

臨床経過

入院後抗生剤による点滴治療を行なったが微熱が改善せず，固有鼻腔内の腫瘍性病変を疑い4月21日両側鼻内より組織を採取した結果，病理学的所見として，組織球・Langhans型および異物型の巨細胞のほか各種の炎症性細胞の強い浸潤が著明な壊死とともに認められ，またフィブリンの析出を伴う壊死性血管炎も認められており(図2)，Wegener 肉芽腫症と診断された．

精査を進めたところ，4月25日の顔面のCTにて左上顎洞全体および右上顎洞後方に陰影が認められ，一部篩骨洞にも陰影が認められた(図3)．4月26日の胸部単純X線写真(図4)および4月27日の同断層撮影(図5)にて，

図1 胸部X線 1988年4月14日

図2 病理組織所見($\times 400$)

右中・下肺野に直径1.5 cm程度の空洞を2個認めた．純音聴力検査では，4分法にて右67.5 dB 左47.5 dBの両側混合性難聴を認めた．喉頭および気管の内視鏡所見(5月2日)では，声門下左側壁および気管中央部前壁にも肉芽腫の形成がみられた．腎機能および眼科所見には異常を認めなかった．

治療は4月27日より，プレドニゾン30 mg/日・サイクロフォスファミド50 mg/日の投与を開始した．鼻腔内の肉芽腫性病変は次第に収縮し，治療開始後約1

か月のX線写真およびCT上(図6)では, 副鼻腔の陰影は著明に改善され肺の陰影もほぼ消失した. ESR; 50 mm/h, CRP: (±), WBC; 8800/ μ l と検査所見(6月20日)上も同様改善がみられ, 6月23日軽快退院となった.

以後, 当科外来にて経過観察されていたが, 鼻内所見では, 鼻中隔に穿孔を来たし鼻内に多量の痂皮の付着が認められるようになった. 自覚症状では7月中旬に頭痛の悪化, 10月中旬には咳嗽が頻回に出現するようになった. 検査所見(10月4日)にても, ESR; 107 mm/h, CRP; 5(+), WBC; 15100/ μ l と再び炎症所見が強くな

り, 胸部単純X線写真(10月13日, 図7)にて右下肺野に卵円形の大きな陰影が認められ, 肺化膿症合併の診断で10月17日再度当科入院となった.

第2回入院時の耳鼻咽喉科学的所見では, 右鼓膜は前回入院時と同様に穿孔があり, 膿性耳漏の分泌所見を認

図3 副鼻腔CT 1988年4月25日

図5 胸部断層撮影 1988年4月27日

図4 胸部X線 1988年4月26日

図6 副鼻腔CT 1988年6月14日

めた。両側鼻内には痂皮が充満し肉芽組織を認め、鼻中隔の穿孔は、依然存在したが、鞍鼻とはならなかった。喉頭に肉芽腫は認められなかった。入院後の胸部単純X線写真で右下肺野に手拳大の空洞を認め、鏡面形成がみられた。スパイログラムは%VC: 84.49%, FEV_{1.0} :

34.10%と閉塞性パターンを示した。喀痰培養による細菌検査では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)が検出された。

サイクロフォスファミド、プレドニゾロンはそれぞれ100 mg/日、60 mg/日に増量、MRSAによる肺化膿

図7 胸部X線 1988年10月13日

図9 胸部X線 1991年7月31日

図8 胸部X線 1989年1月23日

図10 胸部X線 1991年8月12日

症に対し FOM・CMZ の点滴静注を施行した。また、プレドニゾロンの副作用と思われる一過性の高血糖状態が出現したので、インスリンによる治療をも施行した。

以上の治療により自覚症状・他覚的所見ともに改善したため(図 8), 1989 年 1 月 28 日再び退院となり、外来において経過観察となった。

喀痰培養で MRSA は陰性の状態が続いたが、退院後は緑膿菌が繰り返し検出されるようになった。その後は 1989 年 5 月より 1991 年 7 月にかけて、合併した肺炎の悪化により 5 回に及ぶ入院加療が行なわれた。鼻内所見にも変化を認め、1989 年 4 月には肉芽腫の退縮著明となり、6 月には肉芽の存在が不明瞭になっている。この頃より鼻内粘膜の萎縮が緩徐に進行し、痂皮の付着がさらに著明となった。1991 年 6 月の鼻内所見では粘膜全体が高度に萎縮してきていることが判明している。またこの間、1989 年 9 月には右側背部(T₉, T₁₀ 領域)に带状疱疹の合併が認められており、加療を行った。

1991 年 7 月 30 日、38°C 台の発熱と呼吸困難の増悪のため第 8 回目の入院となった。入院時の血液ガス分析では、PCO₂; 37.0 mmHg, PO₂; 57.1 mmHg と著明な換気障害を示し、肺炎の増悪による呼吸機能障害の悪化と診断し(図 9), PIPC・CLDM による化学療法の施行を開始した。治療によっても呼吸状態に変化を認めず、喀痰の喀出が困難で呼吸障害の増悪を認めたため、8 月 10 日気管切開術を施行した(図 10)。その後、レスピレーターの装着により呼吸状態の一時的な改善がみられたものの、8 月 12 日午後 9 時 7 分、呼吸不全のため死亡した。

考 察

鼻を中心とする顔面の壊疽性病変については、1896 年 McBride により最初に報告されている。以後そのような病変、つまりいわゆる進行性鼻壊疽は多様な名称が用いられ表現されてきたが、1936 年から 1939 年にかけて Wegener は、上下気道をはじめとする壊死性肉芽腫性病変・全身の血管炎・糸球体腎炎を特徴とする新しい病態について症例を報告した。1959 年 Walton¹⁾ は、進行性鼻壊疽について 1) reticulum cell sarcoma, 2) Wegener's granulomatosis, 3) classical malignant granuloma に分類することを提唱、我が国でも 1961 年結成された文部省研究班が、いわゆる壊疽性鼻炎を 1) 細網肉腫, 2) Wegener 肉芽腫症, 3) 悪性肉芽腫(狭義)に分類した。

その後、免疫組織学的および病理組織学的検討が加え

られた現在では、Wegener 肉芽腫症は非腫瘍性疾患であり病因も異質であるという理由から、進行性鼻壊疽の範疇から除かれている²⁾。

予後不良の全身疾患とされてきた Wegener 肉芽腫症であるが、近年免疫抑制剤とステロイド剤の併用療法により寛解導入が可能となった³⁾⁴⁾。診断確定時期は予後と負の相関を示し、1984 年度の報告⁵⁾では、NIH (Fauci, A. S.; 1983) 例では発症から診断までの期間が平均 8.3 カ月であり、その 93% が完全寛解を示したのに対して、わが国の厚生省研究班全国集計例では診断までの期間は 20.2 カ月と長く、45.4% が経過観察中死亡している。また、診断確定時期が 6 カ月以内の場合には死亡率が 26.9% であるのに対し、6 カ月以上の場合には 51.5% と高率であるという報告⁶⁾もあり、早期診断・早期治療の重要性がうかがえる。

Wegener 肉芽腫症は、鼻汁、鼻閉、鼻出血等の鼻・副鼻腔症状で発症するものが最も多い^{5)7)~10)}。統計により多少異なるものの、鼻閉、鼻出血は約半数の頻度で初発症状となっており、全経過中に見られる症状のなかでも、鼻症状は最多である。初期には急性鼻炎や急性副鼻腔炎様の症状であることが多いが、その後は鼻粘膜に特有の壊死性肉芽腫性変化がみられる。鼻内粘膜には黒色痂皮が充満し¹¹⁾、各鼻甲介は萎縮する。また鼻中隔が穿孔し、進行すると鞍鼻をきたすことも特徴的である^{7)9)~11)}。本症例においても初発症状は鼻出血であり、鼻内所見でも壊死性肉芽、鼻中隔穿孔、痂皮の付着、粘膜の萎縮が認められている。鞍鼻になることなく死に至ったが、鼻内所見において Wegener 肉芽腫症特有の経過をたどっていたと言える。また本症例の確定診断は、鼻内から得た病的組織の病理学的所見によるものであった。

Wegener 肉芽腫症の診断には生検による病理診断が不可欠であり、その組織所見ではリンパ球・形質細胞・組織球を主体とする強い慢性炎症あるいは炎症性肉芽腫像がほぼ全例にみられ、加えて好中球・核破片の出現、壊死が特徴である¹²⁾¹³⁾。巨細胞はほぼ半数でみられるが、定型的な壊死性肉芽腫やフィブリノイド変性を伴う動脈炎の出現頻度は低い¹²⁾。従って、壊死性肉芽腫や血管炎の認められないものでも、Wegener 肉芽腫症を疑う必要がある。本症例の鼻内生検で得られた組織では、古典的な Wegener 肉芽腫症の病理組織像が数多く認められたと言ってよく、自覚症状出現後 1 カ月という早期に古

典型的な組織所見により診断を得たことになるが、その生命の予後は下気道障害として現れた肺合併症により左右されたものと考えられる。

全経過中の全身の臓器症状をみると、厚生省研究班の集計141例では35.1%に肺症状がみられている⁵⁾。古典的には鼻内から咽・喉頭、気管・気管支、そして肺実質内へと病変が進展していき¹¹⁾、声門下より気管に狭窄症状が現れたり¹⁴⁾、肺病変の存在により咳嗽、喀痰、胸痛等の症状をみる。胸部X線所見では主に中・下肺野に孤立性または多発性の結節状陰影がみられ、中心の壊死により空洞を形成し、さらには鏡面形成が認められるようになるのが特徴的である¹¹⁾。本症例のX線所見ではこれらの所見に一致するものであった。肺病変の病型については、病理学的特徴から、1)激症型、2)肉芽腫型、3)繊維瘢痕型、4)混合型の4型に分類することも試みられている¹⁵⁾。臨床経過からは本症例の肺病変は肉芽腫型あるいは混合型と思われるが、肺組織の病理診断はなされなかったため、あくまでも推測に過ぎない。

Wegener 肉芽腫症の死因についての集計⁵⁾では、呼吸不全が37.5%と最も多く、腎不全17.2%、感染症17.2%、心不全12.5%、消化管出血7.8%、その他7.8%となっており、肺炎等の呼吸器系や腎の病変の有無は、予後を左右する重要な因子となっている。本症の肺病変による直接死因に肺閉塞あるいは肺内出血の報告があるが稀であり¹¹⁾、予後を考える上では肺の感染性病変の合併に注目する必要がある。

本症例で合併した難治性肺炎の原因菌は主に緑膿菌であったが、Hoffman ら¹⁶⁾は、本症に合併する肺炎の原因菌として緑膿菌、黄色ブドウ球菌、真菌が最多であると報告している。ステロイド剤および免疫抑制剤の併用は、細胞性・液性免疫能を共に低下させることとなり、感染症合併の誘因となることは否めない。特に、带状疱疹ウイルスの感染は全感染症中でも最も頻度が高く、サイクロフォスファミドによる感染防御力低下のためと指摘されている。また、Pneumocystis carinii 肺炎の合併もみられる。ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が行なわれるようになって以来、早期発見・早期治療により寛解する症例も多くなり、Wegener 肉芽腫症の予後は大幅に改善されてきたが、その反面、併用療法によって誘発される感染症により生命の予後を左右される症例もあり、感染症の合併に十分留意しつつ疾患をコントロールしていくことが今後の重要な課題の1つと言える

であろう。

まとめ

1) 58歳、男性、鼻症状を主訴とし、鼻腔内から採取された病理組織により Wegener 肉芽腫症と診断された一症例について報告した。

2) ステロイド剤および免疫抑制剤を主体とした治療を施行するが、難治性の肺合併症を来し、診断後3年半の経過により死亡した。

3) ステロイド剤・免疫抑制剤の併用療法により Wegener 肉芽腫症の予後は改善されたが、感染症の誘発に十分注意する事が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Walton EW: Non-healing granuloma of the nose. J Laryngol Otol 73: 242~260, 1959.
- 2) 犬山征夫, 堀内正敏, 甲能直幸, 他: 進行性鼻壊疽に対する臨床的考察. 耳喉 53: 393~401, 1981.
- 3) 長沢俊彦, 小泉富美朝, 橋本博史, 他: Wegener 肉芽腫症治療指針の提唱. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1987年度研究報告書. 119~121頁.
- 4) 橋本博史, 長沢俊彦, 安倍 達, 他: ウエゲナー肉芽腫症, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 結節性動脈周囲炎, 悪性関節リウマチの4疾患における臨床像と治療法の比較—第二次アンケート調査をもとに—. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1986年度研究報告書. 244~248頁.
- 5) 安部 達, 小出 純, 細野 治, 他: ウエゲナー肉芽腫症の臨床的研究—第二次調査成績をふまえて—. 厚生省特定疾患系統的脈管病変に関する調査研究班 1984年度研究報告書. 51~56頁.
- 6) 安部 達, 長沢俊彦, 橋本博史: ウエゲナー肉芽腫症の改訂診断基準(1987)の感度と特異性. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1987年度研究報告書. 116~118頁.
- 7) 渡部泰夫: Wegener 肉芽腫及び限局型 Wegener 肉芽腫の病態と病理—限局型 Wegener 肉芽腫を含めた Wegener 肉芽腫の新しい criteria の提案—. 耳鼻臨床 73: 増1; 381~394, 1980.
- 8) 渡部泰夫: Wegener 肉芽腫およびその類似鼻疾患(壊疽性鼻炎)の発症部位と進展様式に関する検討. 耳喉 47: 625~630, 1975.
- 9) 渡部泰夫: Wegener 肉芽腫27症例と進行性鼻壊疽(malignant histiocytosis) 30症例の臨床. 耳喉 56: 393~403, 1984.
- 10) 水越鉄理: 鼻にみられた肉芽腫の臨床像—特に Wegener 肉芽腫症について—. 耳鼻 18: 155~159, 1972.
- 11) 奥田正治: Wegener 肉芽腫症. リウマチ 25: 297~312, 1985.

- 12) 近藤信夫, 深澤雄一郎, 伊藤哲夫, 他 : Wegener 肉芽腫症生検例の検討. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班 1987年度報告書. 110~112頁.
- 13) 渡部泰夫 : 血管炎を伴う病態の臨床と病理進行性壊疽性鼻炎 一限局型 Wegener 肉芽腫とその類似疾患における臨床像と血管病変を中心に. 日本臨牀 **36** : 773~779, 1978.
- 14) Stein MG, Gamsu G, Webb WR, et al : Computed tomography of diffuse tracheal stenosis in Wegener granulomatosis. J Comput Assist Tomogr **10** : 868~870, 1986.
- 15) 渡辺照男, 古河康二 : Wegener 肉芽腫症の病理学的検討. 肺病変の病型分類とその臨床病理学的意義. 厚生省特定疾患系統的血管病変に関する調査研究班 1984年度研究報告書. 57~63頁.
- 16) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al : Wegener granulomatosis ; an analysis of 158 Patients. Ann Int Med **116** : 488~498, 1992.

(別刷請求先 : 中島真由美
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110
山梨医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)