症例報告

腎腫瘍様病変を認めた顕微鏡的多発血管炎の1例

山崎隼人^{*1}, 宮部斉重^{*1}, 友石純三^{*2}
河合繁夫^{*3}, 伊藤栄作^{*4}, 長坂憲治^{*1}

Microscopic polyangiitis with renal mass-like lesion : A case report

Hayato YAMAZAKI¹⁾, Yoshishige MIYABE¹⁾, Junzo TOMOISHI²⁾,
Shigeo KAWAI^{*3}, Eisaku ITO^{*4} and Kenji NAGASAKA^{*1}

^{*1}Department of Rheumatology, Ome Municipal General Hospital

^{*2}Department of Urology, Ome Municipal General Hospital

^{*3}Department of Surgical Pathology, Ome Municipal General Hospital

^{*4}Department of Surgical Pathology, Tokyo Medical and Dental University Hospital

(Received March 7, 2011)

summary

A 63-year-old man was admitted to our hospital because of persistent fever, weight loss, painful foot, and purpura on his extremities. He had lower extremity peripheral neuropathy, and skin biopsy of the purpura revealed vasculitis. Serum tests for myeloperoxidase – antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA), proteinase 3-ANCA, and ANCA (indirect fluorescent antibody method) were all negative. Computed tomography revealed a 6-cm large, irregularly shaped lesion in the right kidney, while the nasal sinuses and lungs were intact. Based on these findings, a diagnosis of suspected systemic vasculitis associated with renal cell carcinoma was made. Thus, right nephrectomy was performed. However, the pathological findings showed a large infarct with necrotizing vasculitis of the arcuate, interlobular, and perinephric small arteries and a crescent formation in the glomerulus. Based on these findings, he was diagnosed with microscopic polyangiitis. Due to rapidly worsening symptoms of purpura and neuropathy, treatment with a high dose of corticosteroid was initiated on postoperative day 2, which led to improvement of his symptoms. Vasculitis accompanied with a mass-like lesion is occasionally confused with malignancy. The lesion in our patient was considered to have originated by asymptomatic renal infarction. This case suggests that a renal mass-like lesion with vasculitis should be diagnosed with care.

Key words——renal mass-like lesion; vasculitis; microscopic polyangiitis

抄 録

症例は63歳男性。数ヶ月にわたる微熱と体重減少、四肢の痺れ、紫斑が出現し入院。下肢に末梢神経障害を認め、紫斑の皮膚生検で血管炎の所見を認め、血管炎症候群と診断。MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA（間接蛍光抗体法）は陰性、副鼻腔や肺に血管炎を示唆する病変はなかった。CTで右腎に径6cmの辺縁不整な腫瘍様病変を認め、腎細胞癌に伴う血管炎症候群を疑い、右腎摘出術を施行。しかし、病理所見では巨大な梗塞巣と、弓状動脈、葉間動脈、腎周囲小動脈の血管炎所見および半月体形成性腎炎を認めたため、顕微鏡的多発血管炎と診断。術後に紫斑が拡大、四肢筋力低下が悪化したため、術後2日目よりメチルプレドニゾロン250mg/日を3日間投与の後、プレドニゾロン60mg/日を開始し、いずれの症状も速やかに軽減した。血管炎症候群では、悪性腫瘍との鑑別が困難な腫瘍様病変を認めることが報告されているが、本症例は無症候性の腎梗塞により腫瘍様病変をきたしたと考えられた。腎腫瘍様病変を伴う血管炎の鑑別は慎重に行う必要がある。

I. はじめに

血管炎症候群は、全身の様々な血管における血管壁の炎症および種々の臓器に見られる血管炎を基盤とした多種多様の病態と定義される¹⁾。血管炎症候群には、基礎疾患のない原発性と基礎疾患や薬剤が

^{*1}青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科

^{*2}青梅市立総合病院泌尿器科

^{*3}青梅市立総合病院病理診断科

^{*4}東京医科歯科大学医学部附属病院病理部

関与する続発性がある²⁾。血管炎症候群の患者に腫瘤病変を認めた場合、血管炎の結果生じた腫瘤様病変なのか、あるいは腫瘤そのものは悪性腫瘍で二次的に血管炎症候群が引き起こされているのかを鑑別することは困難である。

今回、我々は急激に進行する四肢の紫斑、皮膚潰瘍、末梢神経障害から血管炎症候群と診断したが、同時に造影CTで腎に腫瘤様病変を認めた症例を経験した。腎悪性腫瘍、特に腎細胞癌(RCC)が疑われ腎摘出術を行ったものの、悪性腫瘍は認められず、血管炎による腎梗塞、壊死の結果、腫瘤様病変が形成されたと考えられた。腎腫瘤様病変を伴う血管炎症候群の病態を鑑別するにあたり、教訓的な症例と考え報告する。

II. 症 例

症例：65歳男性

主訴：手足のしびれ

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙歴あり(20本/日を40年間)

現病歴：2008年12月末よりやせはじめ、3ヶ月で9kgほど体重が減少した。2009年2月下旬、下腿に異和感を感じ、徐々に歩行距離が短くなった。3月10日頃より左手第1～3指の指腹に紫斑が出現。他の手指や下腿にも出現した。また、左手指の

痺れと感覚の低下を自覚するようになった。近医で閉塞性動脈硬化症(ASO)が疑われ、3月16日に当院血管外科を紹介受診したが、足背動脈は触知良好であり、ASOは否定的であった。3月12日および3月18日に一過性に複視が出現したため当院眼科を受診し脳MRIを撮影したが、明らかな異常所見はなかった。持続する四肢のしびれ、紫斑を認めることから血管炎症候群が疑われ、精査加療のため3月19日当院入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重53kg、体温35.9℃、血圧152/100mmHg、脈拍86/分整、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)(room air)96%。意識清明、頭頸部異常なく、鼻腔粘膜に不整なし。表在リンパ節は触知せず。心音清。正常肺呼吸音。腸蠕動音亢進・減弱なし。腹部圧痛なく、肝を1横指触知する。両側足背動脈は触知良好だが、両側下腿に網状皮斑を認め、四肢末端に数mm大の紫斑が散在する。左上腕に軽度の筋萎縮、握力低下を認め、左手関節より末梢側に温痛覚低下を認める。

入院時検査所見(表1)：WBC 12140/ μ l、CRP 16.19mg/dlと上昇。T-Bilは0.4mg/dlと正常値だが、 γ -GTP 86U/L、ALP 457U/Lと胆道系酵素の上昇を認めた。尿所見は異常ないが、Cr1.00mg/dlとやや高値であった。HBs抗原、HCV抗体、クリオグロブリンは陰性。MPO-ANCA、PR3-ANCA、ANCA(間接蛍光抗体法)、他の自己抗体は陰性で

図1 臨床経過
PSL=プレドニゾロン mPSL=メチルプレドニゾロン

表 1 検査所見

[尿定性]		[生化学]		[血 清]	
蛋白	—	TP	6.7 g/dl	CRP	16.19 mg/dl
糖	—	Alb	3.1 g/dl	CH50	49 U/ml
潜血	—	T-Bil	0.4 mg/dl	C3	178 mg/dl
[尿沈渣]		AST	22 U/l	C4	17.5 mg/dl
RBC	1-4/HPF	ALT	34 U/l	免疫複合体-C1q	1.8 μ g/ml
WBC	1-4/HPF	LDH	22 U/l	RA テスト	—
硝子円柱	2+	CPK	92 U/l	抗核抗体	<40 倍
[血 算]		BUN	13.1 mg/dl	抗 SS-A/Ro 抗体	—
WBC	12140/ μ l	Cre	1.0 mg/dl	抗 SS-B/La 抗体	—
Neu	77.0%	[凝 固]		抗 CL- β 2GPI	<1.3 U/ml
Ly	13.3%	PT	13.8 秒	複合体抗体	—
Mo	5.4%	PT-INR	1.38	抗 CL-IgG	3 U/ml
Eo	4.0%	APTT	35.0 秒	LAC/dRVVT	1.1
Ba	0.3%	Fib	679 mg/dl	MPO-ANCA	<1.3 U/ml
Hb	12.3 g/dl	FDP	14.5 μ g/ml	PR3-ANCA	<1.3 U/ml
Plt	37.7 万/ μ l	D-dimer	5.9 μ g/ml	P-ANCA	—
				C-ANCA	—
				クリオプロブリン	—

CL- β 2GPI: cardiolipin β 2 glycoprotein 1, LAC/dRVVT: lupus anticoagulant/dilute Russell viper venom time, MPO-ANCA: anti-myeloperoxidase neutrophil cytoplasmic antibody, PR3-ANCA: anti-proteinase 3 neutrophil cytoplasmic antibody, P-ANCA: perinuclear. anti-neutrophil cytoplasmic antibody, C-ANCA: Cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody

図 2 腹部造影 CT 所見

A, B. 右腎中部～下極の背側に径 6 cm の境界不明瞭な低吸収域を認める。
B. 左腎に小さな低吸収域を認める (矢印)。

あった。胸部単純 X 線写真では肺野異常影は認めず。胸部～骨盤の造影 CT では、右腎に径 6 cm の辺縁不明瞭で造影効果の乏しい腫瘤様陰影を認めた (図 2)。頭部 MRI では脳に異常なく、左中鼻道の鼻茸と軽度の上顎洞炎の所見であった。末梢神経伝導速度検査では運動・感覚神経の非対称性の軸索障害を認め、多発単神経炎と考えられた。鼻腔内の診察では左に小さな鼻茸があるのみで粘膜の不整はなく、肉眼的に壊死性炎症を疑わせる病変はなかった。鼻茸の生検でも壊死性肉芽腫性病変はなかった。一方、紫斑の皮膚生検では、表皮から真皮浅層にかけてフィブリン血栓を伴う血管壁弾性線維の破

壊を認め、血管炎の所見であった (図 3)。

入院後経過 (図 1): 数ヶ月にわたる微熱と体重減少、一過性の複視、四肢の紫斑、痺れや知覚異常などの病歴からは血管炎症候群が強く疑われた。上下気道に血管炎を示唆する病変なく、尿所見正常、ANCA 陰性であったが、四肢の紫斑、多発単神経炎と皮膚生検所見から血管炎症候群の診断に至った。CT での右腎腫瘤様病変は非典型的ながら RCC に矛盾しないと思われ、鑑別としては腎盂癌、集合管癌などの RCC 以外の尿路系悪性腫瘍や悪性リンパ腫、また左腎の小さな低吸収領域と合わせ、血管炎に伴う腎梗塞が挙げられた。しかし、腎梗塞を示唆

図3 紫斑部位の皮膚病理所見
表皮～真皮浅層にかけて蛇行する小血管内腔にはフィブリン血栓が見られ、血管壁の弾性線維は断裂している。
(Elastica-van Gieson 染色×20)

するような腰背部痛はなく、RCCに合併した血管炎の報告も散見されることから、RCCの可能性を否定することは困難と考えられ、4月1日に右腎摘出術を施行した。

しかし、腫瘤様病変は肉眼的には均一な白色調を呈していた。(図4)。病理組織学的所見では、葉間動脈から弓状動脈の分岐部にかけて弾性線維の断裂を伴う血管炎とフィブリン血栓を認め、腎皮質に線維化を伴う梗塞巣を認めた(図5A, B)。線維化病変は虚血による慢性的な変化を示唆していると考えられ、硝子化した壊死巣も認めることから、ある程度時間の経過した病変であることが示唆された。また、弓状～小葉間動脈にも血管炎が多数みられており、肉眼的には正常に見えた部位にも糸球体にフィブリン血栓と壊死性半月体形成を認めた(図5C)。一方、典型的な類上皮細胞肉芽腫の形成は認めなかった。即ち、小～中動脈レベルの血管炎と考えられ、上気道、下気道には血管炎に由来する病変がないこと、類上皮細胞肉芽腫を認めないことから、ANCAは陰性ながら顕微鏡的多発血管炎(MPA)が本症例の病型として最も一致すると考えられた。

右腎摘出術後、急速な四肢の筋力低下の進行と、左下垂足が出現したため、4月4日からメチルプレドニゾロン(mPSL) 250 mg/日×3日間を投与した後にプレドニゾロン(PSL) 60 mg/日の治療を行った。治療開始後、四肢の痺れ、握力、皮膚所見のいずれも改善し、CRP値も徐々に低下した。血尿、蛋白尿はみられず、右腎摘出後のため血清Crは上昇したが、Cr1.5 mg/dl程度で安定したため、

糸球体病変の進行はないと考えられた。その後、PSLを減量したが症状の増悪はなく、左上下肢の筋力も徐々に改善し、5月30日に退院となった。

III. 考 察

腫瘤様病変と血管炎が同時に認められた場合、血管炎に伴う肉芽腫や梗塞により二次的に腫瘤様病変をきたしているのか、あるいは腫瘤様病変は腫瘍そのもので二次性に血管炎が随伴しているのかを鑑別することは、腫瘤の生検所見がなければ困難である。

血管炎症候群に随伴する腫瘤様病変と腫瘍の鑑別が困難であることは過去の報告でも散見される。Karivら³⁾の報告によると、血管炎に伴う腫瘤様病変は、乳腺、中枢神経、卵巣などに多いとされる。しかしWegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎では、腎に腫瘤様病変を認めた報告がある^{4~6)}。さらにRoussouら⁷⁾は、RCCに類似した腎腫瘤様病変を認め、腎摘出術後にWegener肉芽腫症と診断した例を報告している。この症例では本症例と同様、大きな腎腫瘤様病変があったにも関わらず、腰背部痛などの自覚症状や尿の異常所見はなく、術前に血管炎症候群による腎腫瘤様病変と確定診断することは困難であった。このように、血管炎症候群ではRCCに類似した腫瘤様病変が形成される可能性もあるため注意を要する。

本症例は、最終的には顕微鏡的多発血管炎(MPA)と診断したが、他の血管炎症候群、特にWegener肉芽腫、結節性多発動脈炎との鑑別も重要である。本症例は鼻茸に加え画像上では副鼻腔炎を認めた。しかし、鼻腔の診察所見および鼻茸の生検所見では血管炎を示唆する病変はなかったため、Wegener肉芽腫症ではなく、慢性副鼻腔炎と考えられた。さらに摘出腎の病理所見でも類上皮細胞肉芽腫はみられなかった。一方、腫瘤様病変は葉間動脈から弓状動脈に分岐する部位の血管炎に伴う梗塞巣であった。葉間動脈から弓状動脈は中型動脈レベルの血管に分類され、結節性多発動脈炎で障害される部位である。しかし本症例はこのレベルだけではなく、皮膚表皮から真皮浅層に血管炎所見、さらに糸球体には壊死性半月体の形成があり、小型動脈レベルの血管炎も認められた。以上の所見から、血管炎の分類基準^{8,9)}を用いて、本例をMPAと診断した。

前述したように、血管炎症候群に伴って腎の腫瘤様病変が見られた症例が複数報告されていることは事実であるが、多くはWegener肉芽腫症であった。

Wegener 肉芽腫症ではしばしば多臓器に肉芽腫性の結節がみられるため、Wegener 肉芽腫症と腎の

図4 摘出腎の肉眼的所見
皮質領域主体に均一な白色調病変を認める。

腫瘤様病変の合併は容易に予想できる。しかし、本症例は Wegener 肉芽腫症ではなく、MPA であった。さらに、腫瘤様病変は肉芽腫ではなく梗塞巣であった。腎梗塞は造影 CT で造影効果の乏しい低吸収域となるため、腫瘤様の画像所見をとることがある¹⁰⁾。従って、MPA は腎梗塞をきたし、さらには腎の腫瘤様病変を形成する可能性があると考えられる。

一方で、悪性腫瘍に随伴する血管炎症候群の報告も散見される。Laque ら¹¹⁾は固形癌に合併する血管炎症候群 144 例を解析した。その結果、RCC に合併する血管炎症候群は非小細胞肺癌に次いで多く、20 例であった。この報告を参考にすると、本症例のように血管炎を合併した腎腫瘤様病変を認めた時は、やはり RCC も鑑別に加えなければならない。

本症例を振り返ってみた場合、本症例の腎病変が

図5 摘出腎の病理所見

A. 腫瘤様病変の組織像

皮質領域に炎症細胞浸潤を伴う線維化を示す梗塞巣を認める。腎被膜も炎症細胞浸潤を伴った線維化を呈し、被膜の小血管にも血管炎を認める (矢印)。(Hematoxylin-Eosin 染色×2)

B. 弓状動脈分岐部の組織像

葉間動脈から弓状動脈に分岐する部分の動脈に壊死性血管炎を認める。血管炎に伴う動脈壁の弾性線維の破綻とフィブリン血栓が明瞭に見られる

(Elastica-van Gieson 染色×4)

C. 肉眼的に正常な部位での腎組織像

細胞性半月体形成を認める。(Periodic acid Schiff 染色×40)

腫瘍性病変であるのか、あるいは血管炎症候群に伴う二次的な病変であるのかを術前に鑑別するにはどうすべきであつたらうか。一般に RCC の診断は出血や播種などのリスクのため生検を行わずに画像所見のみで行う。しかし、上述の Vandergheynst ら⁴⁾、Frigui ら⁵⁾、Mohiuddin ら⁶⁾の報告では、本症例と同様に腎腫瘍様病変と血管炎を合併する症例に対して積極的に腎生検を行い、血管炎に伴う二次的な腎病変との診断を得た。近年はエコーなどの機器の発達により安全性、正確性が高まったことから、腎腫瘍に対しても腎生検が積極的に行われるようになっており、さらに腎生検による癌細胞の播種についても、実際には無視できる範囲であるという意見もある^{12,13)}。従って、血管炎症候群と腎腫瘍様病変の合併例においては、造影 CT などの画像検査のみで鑑別診断が困難な場合、生検を考慮してもよいと考えられる。

以上、腎腫瘍を認めた顕微鏡的多発血管炎の1例を報告した。腫瘍様病変と血管炎の合併例においては、腫瘍様病変をきたす病態について、慎重な鑑別診断を心がけたい。

文 献

- 1) 橋本博史：血管炎症候群。杉本・小俣・水野編，内科学，第8版，朝倉書店，東京，pp 1248-1255, 2003.
- 2) Barri J.Fessler. : Approach to the diagnosis of vasculitis in adult patients. Gene V. Ball and S.Louis Brides, Jr eds, Vasculitis, 2nd Ed., Oxford Press Inc, New York, pp277-284, 2008.
- 3) Kariv R. et al. : Systemic vasculitis presenting as a Tumorlike Lesion : Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine*. **79** : 349-359, 2000.
- 4) Vandergheynst F. et al. : Wegener's granulomatosis masquerading as a renal cancer : a case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. **24** : 584-586, 2006.
- 5) Frigui M. et al. : Wegener's granulomatosis presenting as multiple bilateral renal masses : case report and literature review. *Rheumatol Int*. **29** : 679-683, 2009.
- 6) Mohiuddin S. A. et al. : An unusual case of Churg-Strauss syndrome and a shrinking renal mass. *Clinical Nephrology*. **71** : 183-186, 2009.
- 7) Roussou M. et al. : Wegener's granulomatosis presenting as a renal mass. *Urology*. **71** : 547.e1-2, 2008.
- 8) Jennette JC. et al. : Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. **37** : 187-192, 1994.
- 9) Watts R. et al. : Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. **66** : 222-227, 2007.
- 10) Akira Kawashima et al. : CT evaluation of renovascular disease. *Radiographics*. **20** : 1321-1340, 2000.
- 11) Roser Solans-Laqué et al. : Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors : Report of 15 cases. *J Rheumatol*. **35** : 294-304, 2008.
- 12) Lebre T. et al. : Percutaneous core biopsy for renal masses : indications, accuracy and results. *J Urol*. **178** : 1184-1188, 2007.
- 13) Mature KE. et al. : Renal mass core biopsy : accuracy and impact on clinical management. *AJR*. **188** : 563-570, 2007.