□ 症 例 報 告

難治性の腸管肉芽腫性潰瘍を呈した
Wegener 肉芽腫症の 1 例

牛 山 理

成 清 武 文・長 井 良 憲・多 田 芳 史

鈴 木 憲 明・大 田 明 英*・長 沢 浩 平

Jpn. J. Clin. Immun., 20 (5) : 457~463, 1997.

**A Case of Wegener's Granulomatosis Associated with
Refractory Bowel Granulomatous Ulcers**

Osamu Ushiyama

Takefumi Narikiyo, Yoshinori Nagai, Yoshifumi Tada
Noriaki Suzuki, Akihide Ohta* and Kohei Nagasawa

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

**Department of Clinical Nursing, Saga Medical School*

【Summary】

We describe a 58-year-old woman who developed Wegener's granulomatosis (WG) complicated by a perforation of the transverse colon caused by necrotizing granulomatous vasculitis. In addition, her colon lesion continued in spite of high dose corticosteroid and cyclophosphamide therapy. She was admitted to our hospital because of her severe tonsillitis in Dec., 1994. She was diagnosed as having WG because she had oral ulcer, antibiotics-resistant lung infiltration, renal dysfunction and positive C-ANCA. Just after we started high dose steroid therapy, the transverse colon was perforated because of vasculitis, and she underwent emergency operation. Many vasculitic lesions were found in the small intestine, colon, and mesentery. The disease was improved by corticosteroid and cyclophosphamide therapy except for a sustained ulcer with necrotizing vasculitis in the sigmoid colon region even 1 year after the operation. Although WG rarely complicates digestive tract lesions as initial manifestations, they reach 12% of the causes of death of WG in Japan. Therefore, we should take care of digestive tract lesions when we follow-up patients with WG.

Key words : Wegener's granulomatosis,
colon ulcer,
case report,
digestive tract,
vasculitis

【概 要】

経過中、大腸の肉芽腫性壊死性血管炎によると思われる横行結腸穿孔をきたし、その後も治療抵抗性の大腸潰瘍が遷延しているウエゲナー肉芽腫症 (WG) の1例を経験した。症例は58歳女性。著明な咽頭潰瘍を主訴に1994年12月当院に入院し、抗生物質抵抗性の肺浸潤影、腎障害、C-ANCA陽性などからWGと診断した。ステロイドパルス後、横行結腸穿孔をきたし、緊急開腹にて腸管・腸間膜の血管炎様肉眼所見を認めた。人工肛門を造設し、局所安静とステロイド+シクロフォスファミドで加療し咽頭・肺・腎所見は軽快したが、壊死性肉芽腫性血管炎に伴う大腸潰瘍が術後10カ月以上遷延している。統計上、消化管病変は、WGの初発および経過中の症状としてはほとんどみられないが、死因の約12%を占めており、治療ならびに経過観察においては充分注意する必要があると考えられた。

I. はじめに

Wegener肉芽腫症 (以下WG) は、上下気道および腎臓を冒す壊死性肉芽腫性血管炎として知られる¹⁾。今回、我々は、著明な口腔・咽頭潰瘍で発症し、経過中に血管炎によると思われる横行結腸穿孔をきたし、その後も肉芽腫性血管炎を伴う大腸の難治性潰瘍が遷延している1例を経験したので報告する。

II. 症 例

58歳 (1936年生)、女性。主婦。

主 訴：咽頭痛。

既往歴：48歳 (1984年) 頃からメニエール氏病。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：従来健康。1994年10月頃から耳鳴あり、また肺炎様症状を反復し近医にて抗生物質の投与を受けるなどしていた。同年12月中旬、咽頭痛を自覚した。数日後近医耳鼻咽喉科にて口腔内および右扁桃の潰瘍を認め、佐賀医科大学耳鼻咽喉科紹介入院となった。

入院時身体所見：身長151cm、体重48kg。血圧110/60mmHg、脈拍72/分、整。体温36.2°C。意識清明、皮疹なし。表在リンパ節触知せず。眼瞼結膜に軽度貧血所見あり。黄疸所見なし。左側伝音性難聴あり。鼻腔粘膜は正常。鞍鼻なし。右口蓋扁桃は壊死が激しくほとんど消失していた。口蓋垂は浮腫状であった。左下歯肉にもびまん性に壊死を認めた。心音、呼

吸音は著変無し。腹部には圧痛なく腸蠕動音も正常に聴取した。肝臓・脾臓触知せず。神経学的には著変なし。

入院時検査所見 (表1)：尿に蛋白、円柱を認めた。血色素7.8g/dlと貧血所見あり。白血球は6200/ μ lと正常範囲内であったが、赤沈>100mm/時、CRP3.18mg/dlと炎症所見を認めた。腎機能としては、血清クレアチニン値が0.93mg/dlと、この時点ではまだ上昇はみられなかった。抗核抗体、抗DNA抗体は陰性であったが、抗好中球細胞質抗体 (C-ANCA) が628E.U. (正常<10) と高値を示した。P-ANCAは陰性であった。

画像所見：

胸部X線：右全肺野、左中～下肺野に浸潤影を認めた (図1a)。胸部CT：単純X線と同様、浸潤影を認めた (図1b)。副鼻腔X線：右上顎洞の含気低下を認めた (図2a)。副鼻腔CT：単純X線と同様、副鼻腔炎の所見が認められた (図2b)。

病理所見：鼻腔粘膜、扁桃組織は壊死所見のみであった。

診断および経過：

以上から、上気道・下気道・腎病変の3主徴を満たし、C-ANCAも陽性であったことから、WGと診断した。1995年1月下旬から、急速に腎機能が悪化 (血清尿素窒素35.9mg/dl、クレアチニン1.48mg/dl) したため、腎生検は見送り、ステロイドパルス療法を施行した。これにより、腎機能悪化は防ぐこと

表 1 入院検査所見

<尿検査>		<末梢血>		<血液生化学>		<免疫・血清>	
蛋白	1+	白血球	6200 / μ l	T-P	7.3 g/dl	CRP	3.18 mg/dl
潜血	±	stab.	5 %	Alb	50 %	STS	(-)
糖	-	seg.	77 %	α 1-glob.	5 %	TPHA	(-)
<尿沈渣>		lymph	13 %	α 2-glob.	11.1 %	HBsAg	(-)
顆粒円柱	多数	mono	3 %	β -glob.	12.5 %	HCVAb	(-)
細胞円柱	多数	eosino	2 %	γ -glob.	21.4 %	HTLV-I Ab	(-)
		baso	0 %	TTT	1 SHU	直接Coombs	(-)
<便潜血> ±		赤血球	289万 / μ l	ZTT	2 Kunkel	間接Coombs	(-)
		Hb	7.8 g/dl	T-Bil.	0.7 mg/dl	C3	129 mg/dl
<赤沈> >100mm /時		Ht	25.7 %	D-Bil	0.1 mg/dl	C4	60 mg/dl
		血小板	33.3万 / μ l	GOT	18 IU/l	CH50	54 /ml
				GPT	14 IU/l	IgG	2047 mg/dl
				LDH	148 IU/l	IgA	366 mg/dl
				ALP	151 IU/l	IgM	280 mg/dl
				γ -GTP	8 IU/l	IgD	0.8 mg/dl
				ChE	1530 IU/l		(正常< 9.0)
		<凝固系>		BUN	10.4 mg/dl	IgE	37 U/ml
		PT活性	83 %	Creat.	0.93 mg/dl	抗核抗体	(-)
		APTT活性	94 %	Glu	94 mg/dl	抗DNA抗体	(-)
		fibrinogen	654 mg/dl	CPK	35 IU/l	LEtest	(-)
				Na	142 mEq/l	RAtest	(-)
				K	4.1 mEq/l	P-ANCA	(-)
				Cl	107 mEq/l	C-ANCA	628 E.U.
							(正常<10)

ができ、炎症所見および咽頭症状も軽快した。ステロイドパルス療法後、経口ステロイド大量療法（プレドニゾロン 60 mg/日）を開始し、数日したところで、著明な腹痛・腹膜刺激症状が出現した。胸腹部X線撮影にて、腹腔内に free air を認め、消化管穿孔の疑いにて、緊急開腹術を施行した。開腹所見としては、穿孔部位は横行結腸ほぼ中央部で、穿孔部位、および、小腸～大腸と腸間膜全般に亘り、小血管の怒張を伴う径数 mm 大の発赤が散在していた。血管炎を示唆する所見と考えられたが、生検部位からの再穿孔・出血が危惧されたため、腸管生検は見合わせた。穿孔部位を縫合し、その位置よりやや口側に人工肛門を造設した。術後経過は順調で、プレドニゾロンとシクロフォスファミド（経口）を再開し、臨床症状・検査所見とも特に悪化することはなくステロイドを漸減できた。しかし、しばしば下血症状があったため、1995年6月、直腸およびS状結腸ファイバーを施行した所、図3aに示すような強い潰瘍性病変がS状結腸下部に認められ、潰瘍部分の生検にて、図3bに示すような壊死性肉芽腫性血管炎が確認された。1995年11月にもfollow-upの大腸ファイバーを施行したが、潰瘍は治癒傾向になく、そのため、人工肛門閉鎖後、再び大腸穿孔が発生することが危惧され、現在も、人工肛門を維持している。なお、本症例は、難治性の肺アスペルギルス症のため1997年4月、右肺全摘術を施行し、7月現在術後経過順調にて呼吸器リハビリテーション中である。切除肺にて壊死性肉芽腫性血管炎の組織が得

られたので、図3cに示す。また、持続的な副腎皮質ステロイドおよび断続的（リンパ球減少傾向が強い）なシクロフォスファミド治療にもかかわらず、C-ANCAも300～400 EUと高値が続いている。また、1997年7月現在も、プレドニゾロン 15 mg/日まで減量するも肛門直上部の狭窄や肛門からの出血等が続いている。

III. 考 察

橋本ら^{2,3)}による我が国の統計では、WGの初発症状としては、鼻閉（51%）・鼻出血（45%）・発熱（27%）などが多く、消化器症状は記載がない。また、経過中の臨床症状でも、最も多いのは鼻閉（88%）、次いで鼻汁（75%）、発熱（70%）、副鼻腔炎（70%）となっており、体重減少（32%）を別とすると消化器症状は記載がなかった。これは、Hoffmanら¹⁾による、158例、1229患者一年の米国での統計でも同様の結果が得られている。また、WGの食道病変について記載したSpieraら⁴⁾も、WGの消化管病変については、散発的な報告のみであったとしている。しかし、日本におけるWGの死因をみると、呼吸不全（47%）、腎不全（24%）、心不全（16%）に次いで、腸管出血が12%を占めている⁵⁾。しかしこの腸管出血がWGに特異的な肉芽腫性血管炎によるか否かは明らかではない。Hoffmanら¹⁾の調査では、20%の患者が死亡しており、うち12%がWGに起因したと報告されているが、この中には消化管の血管炎の記載

図 1 a
図 1 b

図 1 a 胸部X線写真. 右全肺野, 左中～下肺野の浸潤影を認めた.

図 1 b 胸部CT. 右肺の consolidation を認めた.

はなかった. 他に, 消化管病変の報告としては, Tupper と McCuskey⁶⁾ が報告している. 彼らは, 55 歳の女性で, 上行結腸および近接する腸間膜脂肪の肥厚をCTで確認(虚血性腸炎あるいはWGに合致する所見)し, 試験開腹にて, 空腸の出血性梗塞と, 回腸末端の部分的壊死, 小腸全般に亘る多数の出血斑と, 径1~2 cm大の出血性病変を認め, 切除組織標本にて, 壊死性肉芽腫性血管炎を認めた症状を報告している. その症例でも, シクロフォスファミドで治療(ス

テロイドは消化管病変確認後開始)中に腸管病変が認められていた.

本例では初発は上気道症状が主体で, それに肺病変が間もなく加わり, その後腎機能障害が出現しており, 発症パターンはWGとして一般的と思われる. 消化管穿孔はステロイドパルス3日間が終了し, 経口プレドニゾロン60 mg/日開始され数日経った時点で発生しており, 当初はステロイド性の上消化管潰瘍穿孔を疑った. しかし, 緊急開腹所見では, 穿孔部位

図 2 a 頭部X線写真。右上顎洞の含気低下を認めた。

図 2 b 頭部 CT。右上顎洞炎の所見を認めた。

は横行結腸ほぼ中央部で、穿孔部位の他、腸管および腸間膜の随所に小動脈の怒張や毛細血管拡張所見があったことから、血管炎由来が考えられた。本来生検すべきであったが、緊急手術であり生検部位からの再穿孔や出血も危惧されたため、発赤部位の生検は行わなかった。加えて、人工肛門より肛側（S状結腸・直腸）において、肉芽腫性壊死性血管炎が持続していること

からも、ステロイドの直接作用による消化管穿孔よりも、WGそれ自体による腸病変であったことが強く示唆されるものと思われる。WGの治療および経過観察にあたっては、従来からいわれている気道・腎臓・中枢神経病変に加え、消化管にも留意すべきと考えられた。

図 3 a
図 3 b
図 3 c

図 3 a S 状結腸内視鏡所見。S 状結腸下部に強い潰瘍形成を認めた。

図 3 b S 状結腸潰瘍部位の生検像 (100 倍)。動脈壁は中膜・外膜を中心に単核球主体の細胞浸潤に伴う壊死に陥っており、その周囲は類上皮細胞・毛細血管増生等から成る肉芽腫性変化を認めた。

図 3 c 肺アスペルギルス症にて切除した右上肺葉の病理組織所見。血管周囲は肉芽腫性変化がみられ、外弾性板の破壊もみられていた。

図 4 経過表。腎症状・呼吸器症状は軽快したが、消化管病変が遷延した。

IV. 結 語

経過中、横行結腸穿孔をきたし、その後の大腸内視鏡下生検にて、腸管の壊死性肉芽腫性血管炎を伴う難

治性潰瘍を認めた WG の症例を報告した。WG では消化器症状の出現はまれであるが、本邦では WG の死因の 12% を占めることが報告されており、注意深い観察が必要と考えられた。

文 献

- 1) Hoffman, G.S., Kerr, G.S., Leavitt, R.Y., Hallahan, C.W., Lebovics, R.S., Travis, W.D., Rottem, M. and Fauci, A.S.: Wegener Granulomatosis: An Analysis of 158 Patients. *Ann. Int. Med.*, 116: 488~498, 1992.
- 2) 橋本博史・長沢俊彦・安倍 達・他 1 名: 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. 厚生省特定疾患 系統的脈管障害調査研究班, 1986 年度報告書, p 244~248, 1987.
- 3) 橋本博史・長沢俊彦・安倍 達・他 2 名: 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臨床像と経過, 予後の比較. *リウマチ*, 28: 145~155, 1988.
- 4) Spiera R.F., Filippa D.A., Bains M.S. and Paget S.A.: Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 37: 1404~1407, 1994.
- 5) 長沢俊彦・小泉富美朝・橋本博史・他 2 名: 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 年度報告書, p 119~121, 1988.
- 6) Tupler R.H. and McCuskey W.H.: Wegener Granulomatosis of the Colon: CT and Histologic Correlation. *J. Comput Assist Tomogr.*, 15: 314~316, 1991.