ANCA関連血管炎に血球貪食症候群を合併し 剖検で肺胞蛋白症が明らかとなった 1 例

藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科

小野田 覚 西野 譲 吉田 秀雄 長澤 英治 大竹 智子
小松 八千代 加藤 浩二 加藤 賢一 深谷 修作 吉田 俊治

概要 ANCA関連血管炎は血清に抗好中球細胞質抗体を認め、血管壁に炎症が引き起こされる疾患群で多彩な臓器病変を呈する。症例は61歳、男性。発熱、四肢の感覚障害で発症し、ステロイドによる治療により、炎症反応、MPO-ANCA値は改善したが、血球貪食症候群、肺胞出血、肺胞蛋白症、心筋梗塞など多彩な合併症を呈し死亡した。血管炎患者では血管炎の非活動期でも様々な合併症に注意が必要である。

〔日内会誌 95:2087~2089, 2006〕

Key words : ANCA-related-vasculitis, hemophagocytic syndrome, pulmonary alveolar proteinosis

症 例

患者：63歳 男性。主訴：手足のしびれ。既往歴：1986年イレウス開腹手術。家族歴：特記事項なし。現病歴：2003年10月より微熱、四肢のしびれ、自発痛出現。立位不能となり近医入院。リウマチ性多発筋痛症を疑われプレドニゾン（PSL）15mg/day開始されたが症状改善せず、当院に紹介入院となった。入院時現症：体温37.4℃、手袋靴下型の知覚鈍麻、四肢の軽度筋力低下を認めた。その他特記すべき所見を認めなかった。検査所見：尿検査にて尿蛋白1+、尿潜血1+、ガラス円柱12/全視野、顆粒円柱5/全視野。血算では白血球24,000/ μ l、Hb9.9g/dl、血小板30.6万/ μ l、ESR98mm/hr、BUN43mg/dl、クレアチニン1.6mg/dl、CRP12.5mg/dl、フェリチン861 μ g/dl、MPO-ANCA384EU、PR3-ANCA陰性、抗核抗体陰性。神経伝導速度にて両下肢、右上肢で神経原性変化あり。神経生検で軸

索変性、脱髄、神経線維数の減少を認めた。皮疹はなく皮膚生検は行わなかった。

臨床経過（図1）

ANCA関連血管炎と診断し、PSLを30mg/dayへ増量し、MPO-ANCA、CRPは正常化した。しかし第5週ごろより、血小板減少、貧血が進行。フェリチンは1,800 μ g/dlと高値となった。白血球減少は認めなかった。骨髓穿刺にて血球貪食像を認め（図2a）血球貪食症候群と診断した。ステロイドパルス療法を施行するも、効果は不十分であった。入院第15週ごろよりKL-6が2,500U/mlと高値となったが、軽度の労作時息切れのみで、血液ガス所見も悪化を認めなかった。胸部X線像で変化に乏しく、胸部CT上も両肺野に淡いすりガラス影（ground glass appearance）を認めるのみで、KL-6の上昇に合致するような活動性の間質性肺炎の所見は明らかでなかった。しかしKL-6はさらに上昇し、第30週以降は8,000～

〔平成17年6月25日 第196回東海地方会推薦〕

ANCA-related-vasculitis with pulmonary alveolar proteinosis and hemophagocytic syndrome.

Satoru Onoda, Jo Nishino, Hideo Yoshida, Eiji Nagasawa, Tomoko Otake, Yachiyo Komatsu, Koji Kato, Kenichi Kato, Shusaku Fukaya and Shunji Yoshida: Division of Rheumatology Infection Diseases, Department of Internal Medicine, Fujita Health University, Toyoake.

図 1. 臨床経過

図 2. 病理所見

表. 各臓器の剖検所見

	肉眼所見	組織所見	考察
心臓	多発性亜急性 陳旧性心筋梗塞	線維性肉芽組織 小動脈から細動脈レベルに弾性板の 断裂像	血管炎後の変化
肺	新鮮な出血		血小板減少, DIC によるもの 直接の死因
		PAS 反応陽性, PTAH 染色陰性の 弱好酸性無構造な物質の蓄積	免疫抑制による二次性肺胞蛋白症
腎臓	うっ血	弓状動脈から小葉間動脈に再疎通像 を伴う器質化血栓, 弾性板の断裂	血管炎後の変化
腹腔内	新鮮な出血		血小板減少, DIC によるもの 直接の死因
骨髓	低形成	多数の血球貪食像	血管炎による血球貪食症候群

10,000U/mlを推移した. このころには労作時呼吸困難も出現し, 画像上もすりガラス影が明らかとなった. 血痰はなく, 貧血の進行も乏しく, 画像所見からも肺胞出血は否定的と考えた. 肺胞蛋白症は想定していなかった. 血小板減少も持続したため, シクロスポリン, アザチオプリンの併用, ステロイドパルスを行ったが効果は乏しかった. 第50週ごろより, 呼吸不全の悪化, 全身出血傾向, 多臓器不全となり死亡した. 剖検所見にて肺及び腹腔内で新鮮な出血があり(図2b), 直接の死因と考えられた. 蜂窩肺や線維化等の間質性肺炎後の変化は認められず, 血管炎による病変は明らかでなかった. 肺胞腔内にPAS反応陽性, PTAH染色陰性の弱好酸性無構造な物質の蓄積を認め(図2c), 肺胞蛋白症の存在が明らかとなった. 心筋では多発する線維性肉芽組織がみられ, 新鮮梗塞巣が認められた. 冠動脈や両腎の弓状動脈から小葉間動脈レベルには, 弾性板の断裂が認められ, 血管炎の関与が考えられた. 骨髓では巨核球減少の目立つ低形成性骨髓が認められ, 多数の血球貪食像が確認された.

考 察

血管炎症候群は免疫複合体により全身の動脈, 細小循環系で血管壁の炎症をきたす疾患群で肺, 腎, 心, 神経, 消化管, 皮膚など多臓器に合併症を引き起こすことが知られている¹⁾. 本症例で

も腎障害, 多発単神経炎, 心筋梗塞を合併した. 血球貪食症候群はANCA関連血管炎による自己免疫関連血球貪食症候群であると考えられた^{2,3)}. 本例の肺胞蛋白症は免疫抑制状態による続発性のものが考えられた. また, 肺胞蛋白症では間質性肺炎に比しKL-6が高値になることが多いという報告もあり, KL-6の著明な上昇を認める場合は肺胞蛋白症も念頭に置く必要があると考えられた⁴⁻⁷⁾. このように血管炎患者では血管炎の非活動期でも様々な合併症に注意が必要であると考えられた.

文 献

- 1) 橋本博史: 難治性血管炎の診療マニュアル: 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班, 2002, 1-61.
- 2) 今宿晋作: 血球貪食症候群と高サイトカイン血症. *Mol Med* 33: 1072, 1996.
- 3) 柳瀬敏幸: 血球貪食症候群. 病気のプロファイル 30: 1999.
- 4) Thomassen MJ, et al: Elevated IL-10 inhibits GM-CSF synthesis in pulmonary alveolar proteinosis. *Autoimmunity* 36: 285-290, 2003.
- 5) Takahashi T, et al: Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1294-1298, 1998.
- 6) 横村光治, 他: 全肺洗浄が有効であった骨髓異形性症候群に伴う二次性肺胞蛋白症の一例. *日本呼吸器学会雑誌* 40: 599-603, 2002.
- 7) 田澤立之, 他: Wegener肉芽腫症に合併した特発性肺胞蛋白症に対するGM-CSF吸入療法. *日本呼吸器学会誌* 41: 175-176, 2003.