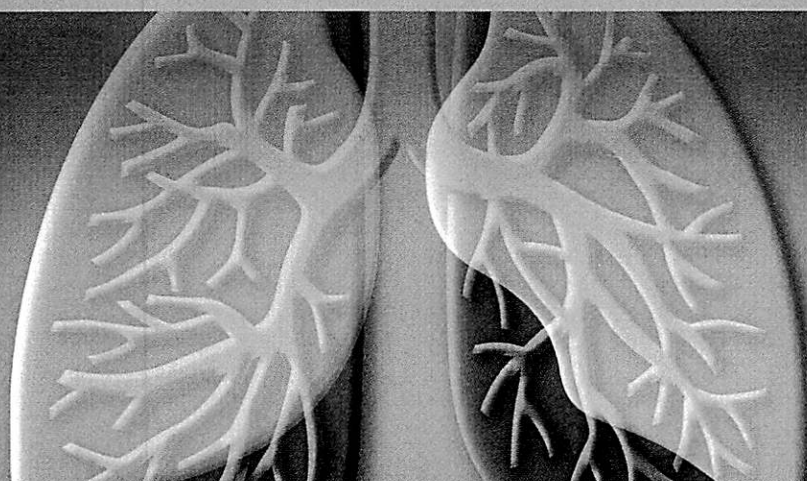


New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ
CASE METHOD APPROACH FOR SUBSPECIALITY TRAINING

呼吸器疾患 [第2版]

RESPIRATORY DISEASES



東京女子医科大学第一内科学講座主任教授 永井厚志 [編]

23

CASE

血痰と多発性結節性陰影を呈した65歳女性



〈2001年2月6日当科転院時〉

症 例：65歳女性，主婦。

主 訴：血痰，左胸痛。

現病歴：これまで毎年健診を受けていたが，胸部X線写真で異常を指摘されたことはなかった。2000年12月初旬より全身倦怠感を自覚していた。12月10日血痰と軽度の左胸痛が出現し，12月11日近医を受診した。心電図は異常なかったが，胸部X線写真で両肺に多発性の陰影がみられ，ESR 101mm/時，CRP 3.24mg/dL，WBC 9,280/ μ Lで，止血薬とレボフロキサシン300mg分3を処方された。12月18日に再受診したが，症状，陰影の改善がみられず，クラリスロマイシン400mg分2を追加処方された。しかし，その後血痰が増強したため，2001年1月1日にA病院に緊急入院した。入院時，ESR 112mm/時，CRP 2.62mg/dL，WBC 9,690/ μ L，RBC 375×10^4 / μ L，Hb11.4g/dL，Ht 35.9%，Plt 22.3×10^4 / μ L，BUN 12.4mg/dL，Cr 0.7mg/dL，尿蛋白陰性，尿潜血陽性であった。

入院後，止血薬とパニペネム・ベタミブロン0.5g \times 2回/日，ミノサイクリン（ミノマイシン[®]）100mg \times 2回/日の点滴静注が行われた。ツベルクリン反応は10 \times 10mm，喀痰の抗酸菌塗抹陰性，結核菌PCR陰性で，喀痰培養では*Staphylococcus epidermidis* (2+)，*Candida albicans* (1+)であった。

気管支鏡検査が行われたが，左B³aからの洗浄では悪性細胞陰性，有意菌陰性で，経気管支肺生検でも非特異的炎症所見のみであった。1月15日からセフトジジム1g \times 2回/日，クリンダマイシン600mg \times 2回/日の点滴静注に変更されたが，その後も血痰，胸痛が持続し，胸部異常陰影もやや増強したため，2月6日当科に転院した。

なお，入院時の問診により，モズクガニ，サワガニ，イノシシなどの生食の習慣や，海外渡航歴がないことを確認した。

既往歴：18歳時虫垂炎で虫垂切除術，24歳よりアレルギー性鼻炎，58歳唾石症で手術。

家族歴：母，結核性腹膜炎で死亡。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

当科入院時の身体所見：身長155.5cm，体重51.6kg，体温36.6 $^{\circ}$ C，脈拍80/分・整，呼吸数18/分，血圧128/80mmHg。結膜に貧血を認めたが黄疸なし。口腔内は異常なし。表在リンパ節は触知せず。チアノーゼ，ばち状指なし。心音清で，肺の聴診でもラ音を聴取

しなかった。腹部は平坦で肝、脾、腎を触知せず。四肢に浮腫を認めず。神経学的所見に異常を認めず。

以下の設問に答えなさい(正解が複数の場合もある)。



Q1 病歴で重要と考えられるものはどれか？

- ①過去の胸部X線写真異常なし
- ②全身倦怠感
- ③血痰
- ④胸痛
- ⑤抗菌薬無効



A

これまで毎年健診を受けていて胸部X線写真で異常を指摘されていなかったことは、先天性、あるいは慢性の疾患を除外する上で重要である。

また、本例では、止血薬や各種抗菌薬が使用されているにもかかわらず、約2カ月間血痰が持続していることがきわめて重要である。

全身倦怠感の特異性の低い症状であり、本例の診断上重要とは言えない。

本例では呼吸困難がなく、胸痛も軽度で、肺内に多発性の陰影がみられた場合、肺梗塞以外では肺内病変が胸膜に達していることを示唆するが、鑑別診断上必ずしも有用な所見とは言えない。

血痰をきたす疾患(表1)は多数ある¹⁾が、本例では急性ないし亜急性の発症で、抗菌薬が無効な血痰をきたす疾患の鑑別診断を行っていくこととなる。

正解①③⑤



Q2 入院時身体所見で診断に有用と考えられるものはどれか？

- ①呼吸数18/分
- ②表在リンパ節触知せず
- ③チアノーゼなし
- ④ばち状指なし
- ⑤肺でラ音を聴取せず



A

これらの身体所見はすべて陰性所見であるが、持続性の血痰が認められる場合、チアノーゼがないことからびまん性の広汎な肺胞出血は否定的となり、肺の聴診でラ音が聴取されないことから気道疾患は否定的となる。呼吸数は正常で、表在リンパ節を触知しないことからはいずれの疾患の除外もできず、また、ばち状指がないことも、慢性の呼吸器疾患がないことは病歴からも明らかであり、診断に有用な所見とは言えない。

《表1》血痰・喀血の原因疾患

<p>1. 呼吸器疾患</p> <p>(1) 炎症性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 気管支拡張症 ② 抗酸菌感染症(肺結核, 非定型抗酸菌症) ③ 気管支炎(急性, 慢性) ④ 肺真菌症 ⑤ 肺炎・肺化膿症(膿瘍) ⑥ 陳旧性膿胸 ⑦ 肺吸虫症 <p>(2) 腫瘍性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 肺癌 ② 転移性肺腫瘍(腎癌, 乳癌が多い) ③ 気管支腫瘍 ④ カルチノイド <p>(3) 嚢胞性疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 肺分画症 ② 肺嚢胞 ③ 肺リンパ脈管筋腫症 <p>(4) 肺内血管病変</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 肺動静脈瘻 ② 気管支動脈蔓状血管腫 ③ 肺梗塞 ④ 肺動脈瘤 <p>(5) その他</p> <ul style="list-style-type: none"> 特発性肺血鉄症 	<p>3. 全身性疾患</p> <p>(1) 出血性素因</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 白血病 ② 血友病 ③ 紫斑病 ④ 播種性血管内凝固(DIC) <p>(2) 血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 大動脈炎症候群 ② Behçet病 ③ 全身性エリテマトーデス(SLE) ④ 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎 ⑤ Wegener肉芽腫症 <p>(3) その他</p> <ul style="list-style-type: none"> Goodpasture症候群
<p>2. 循環器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 大動脈瘤気管支内破裂 ② 心臓弁膜症(特に僧帽弁狭窄症) ③ 肺水腫 	<p>4. 医原性</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 気管支・肺生検 (2) レーザー治療 (3) 放射線照射 (4) 過剰の抗凝固薬投与 <p>5. 外傷・異物</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 胸部外傷 (2) 気道内異物 <p>6. その他</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 月経随伴性出血 (2) 胸腔内子宮内膜症 (3) 食道・甲状腺腫瘍の気道内浸潤 (4) 縦隔腫瘍の気道内浸潤

(文献1より引用・改変)

正解③⑤

当科入院時の検査所見を次ページに、胸部X線写真、胸部CT像を図1、2に示す。



Q3 入院時検査所見で、鑑別診断上重要と考えられるものはどれか？

- ① ESR 亢進
- ② CRP 陽性
- ③ 白血球増多
- ④ 貧血の増強
- ⑤ 尿潜血持続

■末梢血

WBC	10,420/μL
桿状核球	3.5%
分葉核球	59.5%
好塩基球	1.5%
好酸球	1.0%
リンパ球	28.5%
単球	6.0%
RBC	346 × 10 ⁴ /μL
Hb	9.9g/dL
Ht	32.1%
Plt	32.6 × 10 ⁴ /μL

■血液生化学

TP	7.7g/dL
蛋白分画	
Alb	48.2%
α ₁ -globlin	4.0%
α ₂ -globlin	12.1%
β-globlin	10.3%
γ-globlin	25.4%
BUN	14mg/dL
Cr	0.6mg/dL
尿酸	4.3mg/dL
Na	141mEq/L
K	4.2mEq/L
Cl	102mEq/L
AST	24 IU/L
ALT	26 IU/L
LDH	400 IU/L
ALP	167 IU/L
γ-GPT	18 IU/L
ChE	237 IU/L
T-Bil	0.4mg/dL
T-Chol	188mg/dL
HDL-Chol	52mg/dL
TG	100mg/dL

■免疫学的検査

IgG	2,280mg/dL
-----	------------

IgA	313mg/dL
IgM	98mg/dL
IgE	380 IU/mL
RF	300.3 IU/mL
抗核抗体	14.1 index
C3 定量	120.8mg/dL
C4 定量	47.0mg/dL
CH ₅₀	54.0U/mL

■尿

蛋白	(±)
糖	(-)
潜血	(3+)
沈渣	
赤血球	多数/每視野
白血球	3~5個/每視野
円柱	(+)

■糞便

潜血	(-)
虫卵	(-)

■動脈血液ガス (room air)

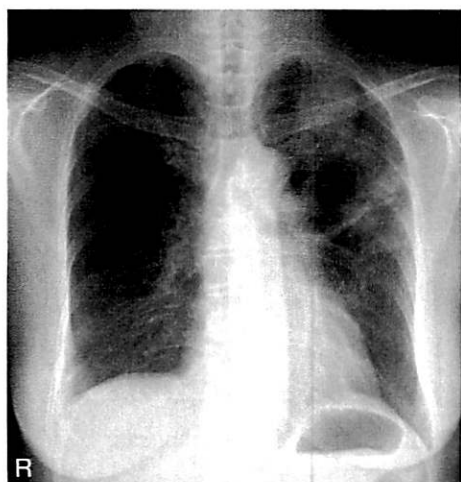
pH	7.418
PaO ₂	74.7Torr
Paco ₂	42.1Torr
HCO ₃ ⁻	26.7mEq/L
BE	2.5mEq/L
SaO ₂	95.3%
A-aDO ₂	22.7Torr

■肺機能検査

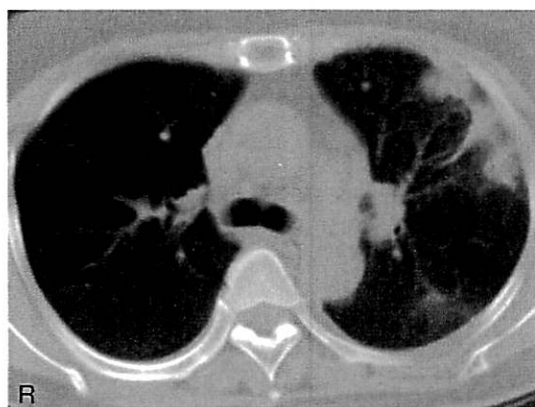
%VC	90.4%
FEV _{1.0} %	74.3%
%TLC	77.8%
%RV	72.4%
%DLco	73.6%

■感染・炎症マーカー

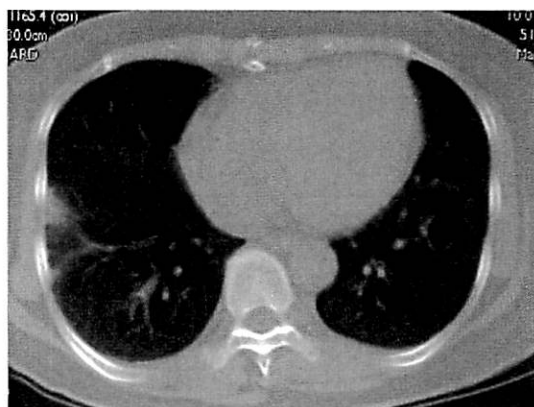
CRP	4.1mg/dL
ESR	126mm/時



〈図1〉入院時胸部X線写真



A



B

〈図2〉入院時胸部CT像



A

すべて陽性所見であり、有用な所見であるが、貧血が約1カ月前と比べて増強していることは血痰が持続している病歴と合致し、重要な所見と考えられる。また尿潜血が持続していることは、偶発の尿路系疾患合併の可能性は否定できないものの、尿蛋白(±)、尿円柱陽性でもあり、本疾患が腎病変を併発する病態の可能性を考えさせ、重要な所見である。①～③の所見はいずれもやや増強しているが、使用された抗菌薬が無効な病態であることを示唆するものの、本例の鑑別診断には重要とは言えない。また、高γグロブリン血症とリウマチ因子(RF)高値がみられ、特に膠原病を示唆する身体所見はないものの、鑑別診断上重要な所見と考えられる。Wegener肉芽腫症の診断基準には記載されておらず、特異的な所見ではないが、同症ではしばしばみられる所見である^{2, 3)}。なお、IgE高値はアレルギー性鼻炎によるものと考えられる。

正解④⑤



Q4 胸部X線写真，胸部CTの所見で適切なものはどれか？

- ① 多発性の辺縁明瞭な腫瘤影
- ② 多発性の淡い浸潤影を伴う結節影
- ③ 多発性の気道散布性陰影
- ④ 多発性の区域性分布の結節影
- ⑤ 多発性の肺血管影に連なる結節影



A

本例の画像所見は，陰影の性状は辺縁明瞭ではなく，陰影の分布は気道散布性，区域性とは言えない。多発性の周囲に淡い浸潤影を伴った大小不同の不整形の結節影で，陰影に肺血管影が入り込んでいる所見ととらえるのが適切である。前者は，病変の周囲に出血を伴っていること，後者は病変がangiocentricな分布を呈していることを示唆している。また，HRCTでないため明らかとは言えないが，air bronchogramがみられることや，部分的に胸膜面に楔状に広がっていることも本疾患の特徴である⁴⁾。左胸膜の肥厚を伴っていることは，本例の左胸痛を説明する所見である。多発性結節影を呈する疾患はきわめて多いが，本例はその鑑別診断が必要であり，そのためにも陰影の性状，分布を正確に把握することはきわめて重要である。

正解②⑤



Q5 この時点で考えるべき病態はどれか？

- ① 抗菌薬が無効である
- ② 非細菌性の感染性肺疾患である
- ③ 有効な抗菌薬が投与されていない
- ④ 有効な抗菌薬が不足している
- ⑤ 抗菌薬による副作用が生じている



A

本例は当科転院までに，肺結核，非結核性抗酸菌症，肺真菌症，寄生虫感染症などの特殊な感染症以外の呼吸器感染症には，ほぼ有効と考えられる各種抗菌薬がそれぞれある程度の期間使用されている。一方，発症から約2カ月経過しているが，症状や検査所見の著しい増悪はみられていないことから，②③は否定的である。④⑤についても，各種抗菌薬を変更した時点でも明らかな悪化や改善はみられておらず，否定的と考えられる。

正解①



Q6 まず行うべき処置はどれか？

- ① エリスロマイシン点滴静注の追加
- ② バンコマイシン点滴静注の追加
- ③ フルコナゾール点滴静注の追加
- ④ 抗結核薬4薬の追加
- ⑤ 抗菌薬中止

**A**

前述したように、抗菌薬が無効の病態が最も考えられるため、抗菌薬を中止し、慎重に経過観察するとともに、非感染性の肺疾患について原因検索を進める必要がある。

①はレジオネラ肺炎が疑われる場合に行うが、レボフロキサシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンもある程度有効であり、これらの中止後も悪化しておらず否定的である。

②はMRSA肺炎に対して行うが、本例では気管支洗浄も含め、一度もMRSAは検出されていない。

③は肺カンジダ症、肺クリプトコッカス症等の深在性真菌症が疑われる場合に行うが、本例では抗菌薬開始後の喀痰で1回のみ*C. albicans* (1+)が検出されているものの、気管支洗浄では検出されていない。また、抗真菌薬はこれまで使われていないが、明らかな増悪をみていない点からも否定的である。

④は肺結核と診断された場合に行う。家族歴で母親に結核の罹患があり、結核菌がなかなか検出されないこともあるが、抗結核薬4剤を使用するのは、病態が重篤でない限り、気管支鏡の再検などで結核菌を証明した後に開始すべきである。現在使用している抗菌薬が無効の際に、非感染性の疾患も考慮して、安易に抗菌薬の変更、追加を行うべきではない。

正解⑤

抗菌薬をすべて中止し経過観察したところ、症状の悪化、改善はみられなかったが、胸部CT上、結節影の一部増大と部分的には周囲の淡い陰影の軽減、および多発性結節影に空洞形成が認められた。胸部CT (図3A) と同部のHRCT (図3B) を示す。



A: 胸部CT



B: HRCT

〈図3〉胸部CT像と同部のHRCT像



Q7 画像上鑑別すべき疾患はどれか？

- ① 肺結核
- ② 転移性肺腫瘍
- ③ 肺梗塞
- ④ 肺膿瘍
- ⑤ Wegener肉芽腫症



A

多発性の空洞を形成する疾患(表2)の鑑別診断である。①～⑤はすべて多発性の空洞性陰影をきたす疾患であり、鑑別すべき疾患に挙げられる。本例では、空洞形成のほか、大小の結節影の形態が不整で、周囲に淡いすりガラス陰影を伴い、肺動脈が結節影に入り込む像や、一部air bronchogramがみられ、また胸膜に接した楔状の陰影として認められる。これらはすべて本疾患の特徴である⁴⁾が、画像所見のみで診断することはできない。

正解①～⑤

《表2》空洞をきたす疾患

● 肺結核*	● 肺吸虫症*
● 肺癌	● 肺梗塞*
● 非定型抗酸菌症*	● Wegener肉芽腫症*
● 肺真菌症*	● 肺好酸球性肉芽腫症*
● 肺化膿症(膿瘍)*	● 悪性リンパ腫*
● 転移性肺腫瘍*	● じん肺*
● 肺胞性嚢胞(ブラ, プレブ)*	● リウマチ結節*
● 嚢状気管支拡張症*	● 肺サルコイドーシス*
● 気管支原性嚢胞	● その他の稀な肺感染症*
● 肺分画症	

*多発性の疾患

持続する血痰をきたす疾患の鑑別診断のため行った特殊検査の結果を次ページに示す。

PR3 (proteinase-3) -ANCAは陰性であったが、MPO (myeloperoxidase) -ANCAが陽性であった。耳鼻科的検索では、アレルギー性鼻炎の所見がみられたが、鼻・咽頭粘膜所見に異常はなく、慢性副鼻腔炎、中耳炎もなかった。眼科的検索では角膜潰瘍が認められたが、上強膜炎の所見は認められなかった。ANCA関連血管炎症候群を疑い、経皮的針腎生検を施行したところ、間質性腎炎の所見が認められたものの、半月体形成性糸球体腎炎や血管炎の所見は認められなかった。

肺病変の原因検索のため再度気管支鏡検査を行い、病変の存在する左B³b + cより気管支肺胞洗浄(BAL)を施行した。BAL所見から感染症、腫瘍性疾患は否定的と考え

特殊検査成績

■腫瘍マーカー

フェリチン	223ng/mL
CEA	1.8ng/mL
CA19-9	3.1U/mL

■免疫学的検査

Fe	16μg/dL
UIBC	160μg/dL
SCC	0.8ng/mL
KL-6	156U/mL
ACE	17.4U/L
IL2-R	714U/mL
β-D-グルカン	0.6pg/mL
IgE (RAST)	
イネ	クラス4
スギ	クラス3
ハウスダスト	クラス0
ダニ	クラス0
カビ	クラス0
IC-C1q	2.0μg/mL
IC-C3d	13.5μg/mL
PR3-ANCA	< 10EU
MPO-ANCA	127EU
抗GBM抗体	< 10EU

■凝固・線溶系

APTT	30.5秒
(対照)	33.1秒
PT活性	12.2%
TT	105%
HPT	139%
フィブリノゲン	742mg/dL

■腎機能検査

GFR	81.9mL/分
RPF	424.8mL/分
FF	0.19

■循環器

ホルター心電図	VPC 散発
心臓超音波検査	異常なし

■喀痰培養

抗酸菌：塗抹陰性，結核菌：PCR陰性
一般菌・真菌：有意菌なし

■胃液培養

抗酸菌：塗抹陰性，結核菌：PCR陰性

■尿培養

抗酸菌：塗抹陰性
一般菌・真菌：有意菌なし

気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見

■施行部位

左B³b+c

■洗浄液量

150mL

■回収率

75 / 150m = 50%

■総細胞数

6.7 × 10⁵ / mL

■細胞分画

肺胞マクロファージ	20.6%
リンパ球	59.6%

好中球 19.0%

好酸球 0.8%

好塩基球 0.0%

CD4/CD8比 0.5

■細胞診

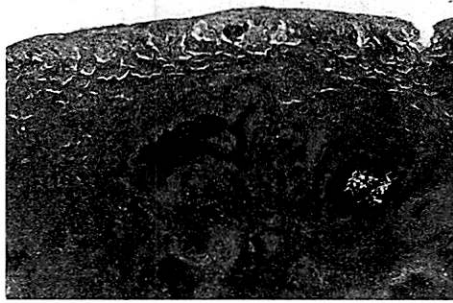
悪性細胞なし

■抗酸菌

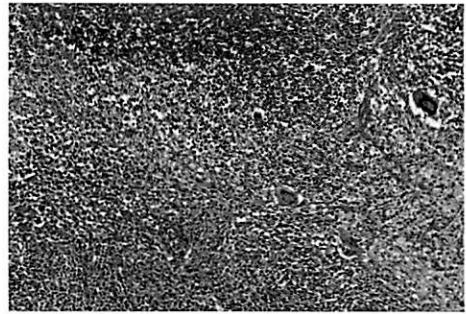
塗抹陰性・結核菌PCR (-)

■一般菌・真菌培養

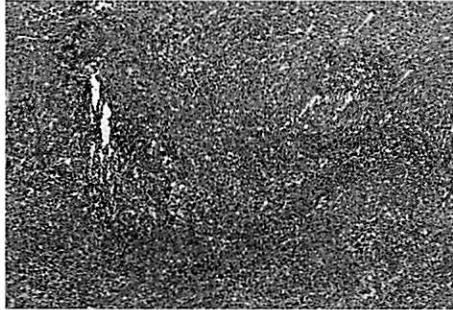
有意菌なし



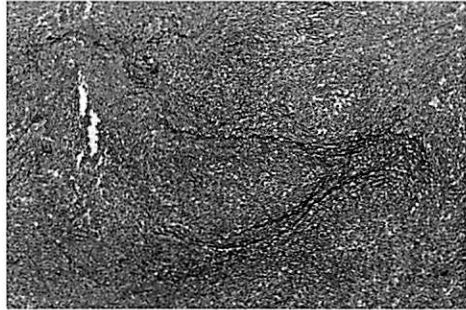
A:弱拡大像, HE染色



B:強拡大像, HE染色



C:血管病変, HE染色



D:Cと同部位のEVG染色

《図4》肺生検病理組織像(カラー口絵参照)

られ、確定診断のため左S⁴より胸腔鏡下肺生検を行った。肺生検病理組織像を示す(図4)。



Q8 胸腔鏡下肺生検の所見から本例の診断はどれか？

- ①肺悪性リンパ腫
- ②サルコイドーシス
- ③肺好酸球性肉芽腫症
- ④Wegener肉芽腫症
- ⑤アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)



A

弱拡大像で、不整形の地図状の壊死巣や多数の微小膿瘍が認められ、強拡大像で、壊死巣の周囲に多核巨細胞を含む多彩な炎症細胞による肉芽腫性炎症病変が認められる。また、肺動脈に弾性板の一部消失を伴う、著しい細胞浸潤全層性の壊死性血管炎が認められる。Ziehl-Neelsen染色、PAS染色、Grocott染色でも、有意な病原微生物は検出されなかった。ほぼ典型的なWegener肉芽腫症の所見である⁵⁾。

Wegener肉芽腫症(Wegener granulomatosis:WG)は、上気道(E)、肺(L)、腎(K)の3つの病変がすべてみられるものを全身型、Kを欠く、Eのみ、Lのみ、およびEとLのみの病変を呈する病型を限局型と区別する^{2, 3)}。

本例は、Eの病変はなく、Kの病理組織学的所見も確認されなかったが、尿所見で持続性の血尿と円柱尿が認められたことから、全身型に準ずるWegener肉芽腫症と診断した。

正解④



Q9 本例の治療として適切なものはどれか？

- ①非ステロイド性抗炎症薬と止血薬による対症療法
- ②プレドニゾン60mg単独療法
- ③メチルプレドニゾン1,000mgによるステロイドパルス療法
- ④プレドニゾン60mgとシクロホスファミド50mgの併用療法
- ⑤シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾンによるCHOP療法



A

Wegener肉芽腫症の治療の原則は、大量の副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドの併用で治療を開始することである。上気道症状の強い例には、ST合剤を併用することもある。具体的には、寛解導入療法として、「全身型で活動早期に対して、プレドニゾン40～60mg/日とシクロホスファミド50～100mg/日の経口投与を8週間行う」という厚生労働省研究班のプロトコール³⁾に従って免疫抑制療法を行う。

Wegener肉芽腫症と診断し、プレドニゾン60mg/日とシクロホスファミド50mg/日の併用療法を開始した。血痰、胸痛は消失し、胸部異常陰影も改善したため、4週間後よりプレドニゾンを2週ごとに5mg減量し、30mg以降は2.5mgの減量とした。また、プレドニゾン27.5mgの時点で、シクロホスファミドを50mg隔日内服とした。プレドニゾン25mg連日内服とシクロホスファミド50mg隔日内服の段階で退院した。現在外来でプレドニゾン10mg連日、シクロホスファミド50mg隔日(のちに中止)の治療を継続しており、MPO-ANCAは陰性化したままで、再発はみられていない。

正解④



Q10 今後の治療経過で気をつけるべき病態はどれか？

- ①原病の再発・再燃
- ②二次性悪性腫瘍
- ③深部静脈血栓症
- ④二次性糖尿病
- ⑤結核感染



A

Wegener肉芽腫症の治療後経過観察において、重要と思われる病態を挙げる。約50%で再発が知られている。再治療が必要となることもある。シクロホスファミドは抗癌剤であり、厚生労働省研究班のプロトコール³⁾にしたがって使用する。寛解導入後

にも継続する場合には、通常は総量で10gを超えないように留意する。合併症として、二次性発癌にも注意する⁶⁾。なかなか原病のコントロールがつかない場合は、長期間のステロイド使用が必要になる。長期使用による深部静脈血栓症に注意する。

本例は、後に深部静脈血栓症から、肺血栓塞栓症を発症し下大静脈フィルターを挿入している。ステロイド使用に伴う高血糖にも注意する。結核の家族歴があり、胸部CTでは肺内に石灰化も認める。組織の培養、組織のZiehl-Neelsen染色ともに陰性であったが、治療中長期間の免疫抑制状態にあり、結核の発症には十分注意する必要がある。

正解①～⑤



Q11 次の病態のうち、この疾患で合併することがあるものはどれか？

- ① strawberry gingivitis
- ② 声門下狭窄
- ③ 器質化肺炎
- ④ 肺胞出血
- ⑤ 胸水



A

Wegener肉芽腫症の肺病変は多彩である⁷⁾。片側あるいは両側の単発あるいは両側の腫瘤影、肺胞出血、胸水、気胸、間質性肺炎・器質化肺炎、無気肺のほか、中枢気道病変では声門下狭窄により窒息することもある。また約10%に口腔内病変を合併すると言われており、苺様歯肉炎 (strawberry gingivitis) も有名である。

正解①～⑤

以下にWegener肉芽腫症についての解説を行う。厚生省特定疾患「系統的脈管障害」調査研究班による1987年の「Wegener肉芽腫症の診断基準」(表3)²⁾、および最も新しい「難治性血管炎」に関する調査研究班による「Wegener肉芽腫症の診断基準」(表4)³⁾を参照しながら理解するとよい。

Wegener肉芽腫症は、病理組織学的に(1)全身の壊死性・肉芽腫性血管炎、(2)上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、(3)半月体形成腎炎を呈し、その発症機序に抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) の1つであるproteinase-3 (PR-3) に対する抗体 (PR3-ANCA) が関与する血管炎である³⁾、と定義されている。元来生命予後のきわめて悪い疾患とされてきたが、発症早期に免疫抑制療法を開始すると、高率に寛解を導入できる疾患であることがわかってきた。新しい診断基準(表4)では、本症の早期診断や疾患活動性の評価におけるPR3-ANCAの測定の有用性が強調されており、特異性が高く疾患標識抗体として認識されている^{8, 9)}。しかし、ANCA陰性のWegener肉芽腫症もしばしば経験され、また、PR3-ANCA陰

〈表3〉Wegener肉芽腫症の診断基準(1987年)

●主要症状

1. 上・下気道の壊死性肉芽腫性炎による症状
 - 1) 鼻症状:膿性鼻漏,鼻出血,鼻閉,鞍鼻
 - 2) 眼症状:眼球突出,眼痛,視力低下
 - 3) 耳症状:耳漏,耳痛,耳閉,聴力低下
 - 4) 口腔,咽喉頭症状:咽喉頭痛,潰瘍形成,嗄声,乾性咳
 - 5) 肺症状:血性痰,胸痛,労作時息切れ
2. 血管炎による症状
 - 1) 皮膚症状:紫斑,皮下出血,皮膚潰瘍,指趾壊疽
 - 2) 多発性神経炎
 - 3) 多発性関節炎,筋痛
 - 4) 上強膜炎
 - 5) 内臓虚血による症状:心筋梗塞,腸梗塞など
3. 腎炎による症状
 - 1) 尿所見の異常:持続性蛋白尿,顕微鏡的または肉眼的血尿
 - 2) 浮腫,高血圧

●組織所見

1. 上・下気道の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎の存在
2. フィブリノイド型血管炎の存在
3. 巣状分節性または半月体形成性糸球体腎炎の存在

●診断基準

確実例

- 1) 主要症状1.の1)と5), 主要症状2.~3.の各1項目,またはそれ以上を満たす例
- 2) 主要症状1.の5項目のいずれか1つと主要症状2.~3.のいずれかの1項目,組織所見の1.を満たす例

疑い例

- 1) 主要症状1.の1項目および主要症状の2.~3.のいずれかの1項目,またはそれ以上を満たす例
- 2) 主要症状1.の5項目のいずれか1つと組織所見の2.または3.を満たす例

(厚生省特定疾患「系統的脈管障害」調査研究班, 1987より引用)

性でMPO-ANCA陽性のWegener肉芽腫症も10%程度存在することが報告されており⁹⁾, 臨床的, 画像的に本症が疑われた場合には, 疑わしい臓器について積極的に生検を行い, 早期に診断し, 早期に治療を開始することが重要である。

また, 耳鼻咽喉科, 眼科医師との連携も必要である。難聴, 視力障害など病後の生活にもかかわる。組織生検を含めて診断・治療中・治療後の評価など, 常に相談を忘れないようにする。

なお治療に関しては, 厚生労働省研究班のプロトコール治療に抵抗する症例や, 若年女性, シクロホスファミド禁忌例などでは, 同量のアザチオプリンか, メトトレキサート2.5~7.5mg/週に変更する治療も行われている⁶⁾。本症例では認めなかったが, びまん性肺胞出血, 人工呼吸管理を要する重症例に血漿交換を併用して寛解した報告

《表4》Wegener肉芽腫症の診断基準 (2000年)

1. 主要症状

- 1) 上気道 (E) の症状: 鼻 (膿性鼻漏, 出血, 鞍鼻), 眼 (眼痛, 視力低下, 眼球突出), 耳 (中耳炎), 口腔・咽喉頭 (潰瘍, 嚔声, 気道閉塞)
- 2) 肺 (L) の症状: 血痰, 咳嗽, 呼吸困難
- 3) 腎 (K) の症状: 血尿, 蛋白尿, 急速に進行する腎不全, 浮腫, 高血圧
- 4) 血管炎による症状
 - ① 全身症状: 発熱 (38℃以上, 2週間以上), 体重減少 (6カ月以内に6kg以上)
 - ② 臓器症状: 紫斑, 多関節炎 (痛), 上強膜炎, 多発性神経炎, 虚血性心疾患, 消化管出血, 胸膜炎

2. 主要組織所見

- 1) 上気道 (E), 肺 (L) の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎
- 2) 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- 3) 小・細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎

3. 主要検査所見

proteinase-3 (PR3)-ANCA (蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, c-ANCA) が高率に陽性を示す

4. 判定

1) 確実 (definite)

- (a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K) のそれぞれ1臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
- (b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の2項目以上および, 組織所見1), 2), 3) の1項目以上を示す例
- (c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見1), 2), 3) の1項目以上および, c (PR3)-ANCA陽性の例

2) 疑い (probable)

- (a) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のうち2項目以上の症状を示す例
- (b) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および, 組織所見1), 2), 3) の1項目を示す例
- (c) 上気道 (E), 肺 (L), 腎 (K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目とc (PR3)-ANCA陽性を示す例

5. 参考となる検査所見

- 1) WBC, CRPの上昇
- 2) BUN, 血清クレアチニンの上昇

6. 鑑別診断

- 1) E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患 (サルコイドーシスなど)
- 2) 他の血管炎症候群 [顕微鏡的PN, アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群) など]

7. 参考事項

- 1) E, L, Kのすべてがそろっている例は全身型, E, Lのうち単数もしくは2つの臓器にとどまる例を限局型と呼ぶ
- 2) 全身型はE, L, Kの順に症状が発現することが多い
- 3) 発症後しばらくすると, E, Lの病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい
- 4) E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRI検査が有用である
- 5) PR3-ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい

(厚生省特定疾患「難治性血管炎」に関する調査研究班, 2000より引用)

もある⁷⁾。近年欧米では、治療抵抗性症例に対する生物学的製剤の臨床試験が行われ、リツキシマブを使用した検討も報告されている⁶⁾。寛解導入療法におけるシクロホスファミドとの大規模比較試験からリツキシマブの非劣性も証明されており¹⁰⁾、今後治療の選択肢が広がる可能性もある。

POINT 

- 1** 血痰をきたす疾患の鑑別
- 2** 多発性の空洞性陰影をきたす疾患の鑑別
- 3** Wegener肉芽腫症の診断
- 4** Wegener肉芽腫症の治療

● 文 献

- 1) 白鳥正典, 阿部庄作: 血痰, 咯血. 呼吸器病 New Approach 1 症候からみた診断へのアプローチ. 永井厚志, 大田 健, 飛田 渉 編, メジカルビュー社, 2001, p139-147.
- 2) 鈴木栄一: Wegener肉芽腫症の診断と治療. 呼吸器疾患. 一専門医に聞く最新の臨床. 工藤翔二, 永井厚志 編, 中外医学社, 2000, p194-196.
- 3) 難治性血管炎調査研究班: ウェゲナー肉芽腫症. 難病の診断と治療指針1改訂版. 疾病対策研究会 編, 六法出版社, 2001, p263-271.
- 4) 審良正則: 肉芽腫性肺疾患. 胸部のCT. 池添潤平, 村田喜代史 編, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1998, p305-318.
- 5) Katzenstein A-LA, Askin FB: Angitis and granulomatosis. *Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. ed by Bennington JL, W.B.Saunders, Philadelphia, 1990, p252-289.
- 6) Wung PK, Stone JH: Therapeutics of Wegener's granulomatosis. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2: 192-200, 2006.
- 7) Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP: Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *Am J Roentgenol* 192: 676-682, 2009.
- 8) 鈴木栄一: P-ANCAとC-ANCA. 呼吸器疾患. 一専門医に聞く最新の臨床. 工藤翔二, 永井厚志 編, 中外医学社, 2000, p34-35.
- 9) Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 46: 1-15, 1994.
- 10) Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al: Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 42 (6): 1149-1153, 2003.
- 11) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: RAVE-ITN Research Group: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363 (3): 221-232, 2010.

(森山寛史, 鈴木栄一)

■ 編者紹介

永井厚志 Atsushi Nagai

東京女子医科大学第一内科学講座 主任教授

昭和48年 東北大学医学部卒業

聖路加国際病院胸部外科・外科レジデント

49年 東京女子医科大学・総合内科入局, 医療練土研修生

57年 British Columbia大学(カナダ)

William M.Thurlbeck教授の病理学教室に留学

60年 東京女子医科大学第一内科学講座 講師

平成9年 東京女子医科大学第一内科学講座 教授

13年 東京女子医科大学呼吸器センター 所長

18年 東京女子医科大学病院 院長, 東京女子医科大学 理事

22年 東京女子医科大学 医療施設統括責任者(統括病院長)

日本呼吸器学会 理事長, 学会長(平成20年), COPD(慢性閉塞性肺疾患)ガイドライン作成委員長(第3版, 第4版), 禁煙指導ガイドライン作成委員長

日本内科学会 評議員, 雑誌編集委員

日本呼吸器内視鏡学会 学会長(平成17年), 評議員

日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 学会長(平成19年), 総務委員長, COPDガイドライン作成委員長

【分子呼吸器病】 編集幹事

【Am J Respir Crit Care Med】 編集委員

【THE LUNG】 編集委員

New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 呼吸器疾患

定価(本体6,500円+税)

2009年6月20日 第1版

2012年3月5日 第2版

■編者 永井厚志

■発行者 梅澤俊彦

■発行所 日本医事新報社

〒101-8718 東京都千代田区神田駿河台2-9

電話 03-3292-1555(販売)・1557(編集)

www.jmedj.co.jp

振替口座 00100-3-25171

■印刷 ラン印刷社

© Atsushi Nagai 2012 Printed in Japan

ISBN978-4-7849-5534-3 C3047 ¥6500E

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は(株)日本医事新報社が保有します。

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。