

第24回

吐血、肺梗塞、急性呼吸窮迫症候群を呈したGranulomatosis with polyangiitisの一例

▶ 東京医療センター 内科合同カンファレンスから

牛窪真理[†] 小山田吉孝¹⁾ 矢吹 拓²⁾ 前島新史³⁾ 関 敦子³⁾
遠藤隆太 秋谷久美子 尾藤誠司⁴⁾ 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 7 (396-401) 2011

キーワード：ウエゲナー肉芽腫症，アミロイドーシス，深部静脈血栓症，ニューモシスチス肺炎
Key Words：Granulomatosis with polyangiitis, Amyloidosis, deep vein thrombosis, pneumocystis pneumonia

はじめに

現在東京医療センターには内科系部門として総合内科・神経内科・呼吸器科・循環器科・血液内科・腎臓内科・膠原病内科の8科がある。各科でそれぞれ独自のカンファレンスを開催し研鑽を積んでいるが、科が多いゆえに垣根が高くなりがちである。そこで今回は診療科の垣根を越え、内科合同カンファレンスとして一つの症例を検討する運びとなった。今回は症例に対して3つのClinical Questionを設定し、担当医が臨床経過から最も考えうる答えとその根拠を準備した。それに対し病理学的見解や会場からの指摘を受ける形とした。

症例提示

症例：79歳，男性。主訴：食欲不振。
現病歴：3年前にprobableのGranulomatosis with

polyangiitis (Wegener's) : GPA^{1)※}と診断された(上・下気道症状あり，腎障害なし，PR3-ANCA 78U/ml，鼻腔生検は陰性)。プレドニゾロン(prednisolone : PSL) やシクロフォスファミド(cyclophosphamide : CY) で治療を受けたが，コントロール不良であった。入院4週間前より食欲不振と喀痰の増加を認めた。2週間前からは内服もできない状態となり，全身状態不良により救急車で当院救急外来に搬送された。

既往歴：直腸癌，狭心症，高血圧，糖尿病，脂質代謝異常症，腰椎すべり症。

内服(2週間前より自己中断)：PSL 12.5mg，スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤(ST) 1錠週3回，クラリスロマイシン200mg，ランソプラゾール30mg等。

入院時現症：身長167cm，体重55.3kg，体温36.6℃，脈拍126回/分，血圧98/62mmHg，SpO₂ 94%(室内気)。

【頭頸部】眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄染なし，

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科，1) 呼吸器科，3) 臨床検査科，4) 教育研修部，2) 国立病院機構栃木病院 内科 †医師

別刷請求先：牛窪真理 国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 〒152-8902 目黒区東が丘2-5-1
(平成23年5月27日受付，平成23年9月9日受理)

A Case of Granulomatosis with Polyangiitis Complicated with Hematemesis, Pulmonary Embolism and Acute Respiratory Distress Syndrome

Mari Ushikubo, Yoshitaka Oyamada¹⁾, Taku Yabuki²⁾, Arafumi Maeshima³⁾, Atsuko Seki³⁾, Ryuta Enodo, Kumiko Akiya, Seiji Bito⁴⁾, Hisaji Oshima, NHO Tokyo Medical Center, Department of Connective Tissue Diseases, 1) National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Department of Respiratory Tract, 3) Department of Clinical Pathology, 4) Department of Medical Education, 2) NHO Tochigi Hospital, Department of Medicine

咽頭発赤なし，鞍鼻なし．【胸部】呼吸音は両側下肺野に coarse crackles と wheeze を聴取，心音は純でⅢ音・Ⅳ音なし．【腹部】平坦・軟，自発痛・圧痛なし．

【四肢】浮腫なし．【皮疹】なし．【直腸診】黒色泥状便．【胃洗浄】透明排液．入院時検査所見：【血液検査】WBC 20,500/ μ l, RBC 344万/ μ l, Hb 8.7g/dl,

Plt 32万/ μ l, 凝固異常なし, Glu 199mg/dl, TP 5.2g/dl, UA 7.8mg/dl, 肝機能異常なし, BUN 38.0mg/dl, Cr 0.81mg/dl, Na 127mEq/l, K 4.4mEq/l, CK 43U/l, CRP 13.0mg/dl, コルチゾール39.8 μ g/dl, ACTH 3.3pg/ml, MPO-ANCA<10U/ml, PR3-ANCA<10U/ml, β -Dグルカン<5.0pg/ml. 動脈血液ガス分析(室内気)：pH 7.512, pCO₂ 29.6mmHg, pO₂ 71.3mmHg, HCO₃⁻23.2mmol/l, BE 0.6mmol/l, 乳酸14.6mg/dl. 【細菌学的検査】血液培養陰性，喀痰培養常在菌と大腸菌．【胸部レントゲン写真】心胸郭比49%，両側下肺野に網状粒状影あり．【腹部レントゲン写真】大腸ガス著明で一部小腸ガスを認める．【腹部 dynamic CT】撮影時点で明らかな血管外漏出所見なし．明らかな血管奇形は指摘できない．

臨床経過 1

入院時酸素需要と喀痰の増加を認めたことから肺炎を疑い一般抗生剤加療を開始した．入院後撮影した胸部CT(図1)では，左S6に1年前には認めなかった空洞影が出現しており，また両側上肺野に新規の淡い間質影を認めた．ガフキーは陰性で，アスペルギルス抗原も陰性であった．抗生剤投与後呼吸状態は改善した．

また入院時に頻脈・血圧低下・貧血・黒色便を認め，輸液とプロトンポンプ阻害薬(PPI)で保存的に治療していた．第3病日にHb 5.9g/dlと低下したため，上部消化管内視鏡(GF)を施行した．GFでは十二指腸球部から上十二指腸角にかけて stage A1の潰瘍を認めた(図2)が，露出血管はなく観察のみで終了とした．その後2回吐血したがGFによるクリッピングで止血した．潰瘍部位からは生検を施行できず，生前に病理学的検索は行えなかった．

Clinical Question 1：潰瘍の原因は何だったのか

【同会】潰瘍の原因や経過など，何か質問はありますか
でしょうか

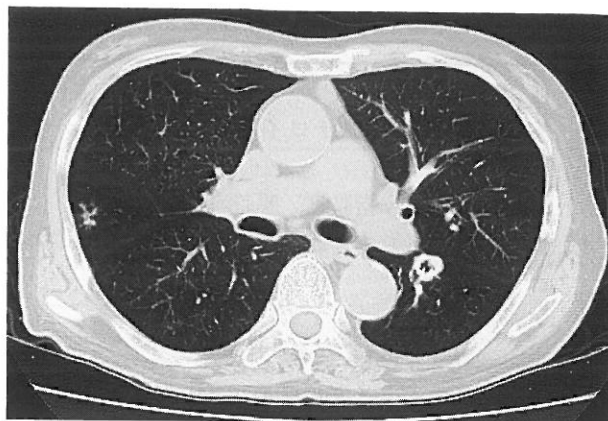


図1 胸部単純CT(入院時)

【血液内科医】 Helicobacter pylori (H. pylori) に対する検索はしましたか？

【担当医】 抗体は陰性でした．

【消化器内科医】 GFで萎縮性胃炎の所見はありましたか？

【演者】 目立つものはなかったと思います．

【膠原病内科医】 萎縮性胃炎と潰瘍はどういったつながりがあるのですか？

【消化器内科医】 高齢で抗体が陰性だとすると偽陰性の可能性も考える必要があるからです．抗体が陰性でもはっきりとした萎縮性胃炎があれば，ピロリがいたと考えてもよいのではないかと思います．

【総合内科医】 潰瘍が治癒した状態は確認できていますか？

【演者】 stage H1は確認しています．その際治癒がやや遅いという指摘は受けました．

【総合内科医】 支配血管の奇形などはなかったのですか？

【演者】 血管造影はしていませんが，少なくとも dynamic CTで指摘できるものはありませんでした．

【消化器内科医】 PPIの内服をした上で十二指腸潰瘍ができたのかどうかというも鑑別を考える上で大切だと思います．

鑑別，病理学的見解

【演者】 病理検索が行えなかったため，臨床経過より十二指腸潰瘍の原因を次のように考えた．まず十二指腸の一般的な原因としては表1がある²⁾．本症例では薬物・糖尿病・血管炎が該当した．それに加え高齢者の十二指腸潰瘍は多くないこと³⁾，十二指腸球部・下行脚の潰瘍は経験的に血行障害が多いこと，

表1 十二指腸潰瘍の原因 (文献2より改変)

- 1) H. Pylori
- 2) 薬物 (NSAIDs, ステロイド, ビスホスフォネート)
- 3) 悪性腫瘍 (十二指腸癌, 悪性リンパ腫など)
- 4) 血流障害をきたす基礎疾患 (糖尿病, 肝硬変など)
- 5) アルコール
- 6) Zollinger-Ellison 症候群
- 7) 感染症 (サイトメガロウイルス, 単純ヘルペスウイルス)
- 8) 炎症性腸疾患
- 9) 血管炎

動脈性出血の原因としては癌や潰瘍性大腸炎など特殊な原因が多いことなどから, 本症例において何らかの血行障害が関与している可能性を考えた. 基礎疾患という観点からは GPA における消化管出血の合併率は10-24%であり, 症例報告の中には十二指腸下部の出血の報告もあったが, 活動性が高い時期に発症していた⁴⁾. 本症例は PR3-ANCA 陰性であったが, 肺に新規の間質性肺炎と空洞影を呈しており, GPA としての活動性が高いと考えた. 以上より難治性の十二指腸潰瘍の原因を血管炎によるものと考えた.

病理医 肺の結節については左S6に2.0×1.6cmの境界明瞭な結節を認め, 病理学的には高分化型の扁平上皮癌であった. 剖検時は肺・咽頭・喉頭のいずれにも壊死性肉芽腫性血管炎の所見は認めなかった. 十二指腸の病変については, 解剖時には発赤はあるものの明らかな潰瘍はなかった. 粘膜固有層には癒痕があり, 潰瘍癒痕として矛盾しない所見であった. 作成した標本内には活動性・陳旧性の血管炎の所見は指摘できなかった. 血管壁や粘膜下層の一部には無構造物質が認められ, AA アミロイドーシスと考えられた. アミロイドは全身臓器に沈着しており, とくに十二指腸の血管と間質に沈着が強く認められ, 今回の潰瘍形成に関与していた可能性がある.

担当医 大変驚きました. ありがとうございます.

臨床経過2

第29病日には潰瘍は stage H1 まで改善していた. しかし同日に中心静脈カテーテル挿入が原因と考えられる, 右下肢深部から外腸骨静脈に至る深部静脈

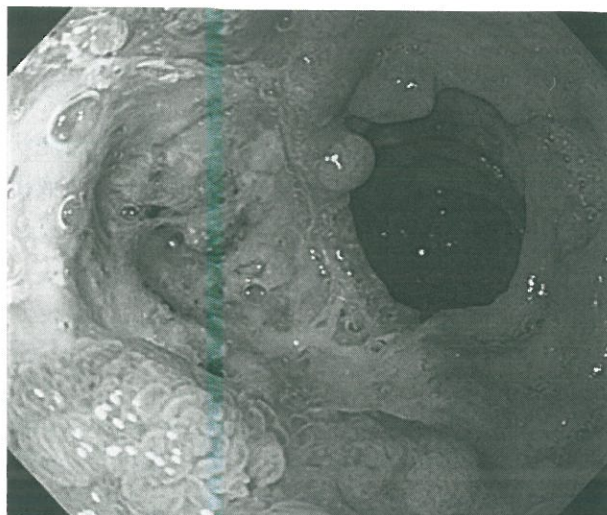


図2 上部消化管内視鏡所見

血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) を認めた. 肺塞栓症 (pulmonary embolism : PE) は存在せず, ヘパリンで加療を行った. しかし第37病日にトイレ歩行後に呼吸苦を訴え, SpO₂ 89% (室内気) と酸素需要を呈した. その際施行した胸部 CT では両側中枢肺動脈に PE を認め, DVT は両側に拡大していた. 心エコーでは右心系の拡張も認めたが, 明らかな心不全徴候は認めなかった. ヘパリンでの加療を続ける共に, 再発予防目的で下大静脈フィルターを挿入した.

Clinical Question 2 : 十二指腸潰瘍 vs 肺塞栓症

司会 消化管出血と血栓症という, 相反する病態の治療を行わざるを得ない状況となり, 本症例では抗凝固療法を行ったわけですが, 専門科の先生方ご意見ありますでしょうか? 直近にこういった致死的な出血のエピソードがあるというのは治療にどの程度影響がありますか?

循環器内科医 抗凝固療法に耐えうるかどうかが重要になります.

消化器内科医 十二指腸潰瘍の場合は PPI で治ることが多く, あまり再発しないので抗凝固の適応になることは多いと思います. また本症例の場合は最終的に stage H1 まで改善していることが確認されているので問題ないと思います.

臨床経過3

PE に対する加療は経過良好で, 第42病日には酸素需要もなくなり, CT 上中枢の血栓も消失した.

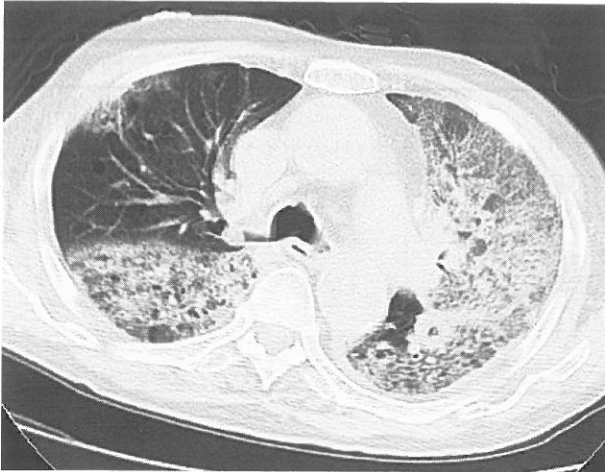


図3 胸部単純CT (第78病日)

しかし第72病日に新たに呼吸苦が出現し、胸部レントゲン写真で右上肺野と左下肺野に浸潤影を認めたことから肺炎と考えられた。免疫抑制状態の患者に発症した肺炎としてメロペネムとアジスロマイシンで治療したが、第78病日に急激に酸素需要が増大した。第78病日の検査データと胸部CT (図3)を示す。

第78病日検査所見：【血液検査】WBC 15800/ μ l, RBC 345万/ μ l, Hb 9.3g/dl, Plt 44万/ μ l, PT% 48%, PT-INR 1.53 (ワルファリン内服中), D-dimer 1.2 μ g/dl, Glu 201mg/dl, TP 4.9g/dl, ALP 383U/l, AST 30U/l, ALT 20U/l, T-Bil 0.54mg/dl, LDH 512U/L, 腎機能障害なし, 電解質異常なし, CRP 12.1mg/dl. 動脈血液ガス分析 (FiO₂ 0.35) : pH 7.525, pCO₂ 32.2mmHg, pO₂ 57.2mmHg, HCO₃⁻ 26.0mmol/l, BE 3.4mmol/l, 乳酸16.7mg/dl. 第72病日提出検査：血液培養陰性, 喀痰培養常在菌と E. coli, 喀痰ガフキーならびに喀痰 *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) -DNA は検体不足で測定不可, 尿中肺炎球菌抗原陰性, 尿中レジオネラ抗原陰性, β -D グルカン50.3ng/dl, アスペルギルス抗原0.4, サイトメガロウイルスC10. C11陽性細胞数0.

司会 今までの経過でどのようなものが鑑別にあがりますか。

研修医1 ニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia* : PCP) です。

研修医2 現病の増悪の可能性はいかがですか

研修医3 サイトメガロウイルスや侵襲性肺炎アスペルギルス症などでしょうか。

担当医 免疫抑制患者に出現した急速に進行する一

表2 免疫抑制剤服用時の肺浸潤影の鑑別 (文献5より改変)

- | |
|--|
| 1) 細菌感染 (院内感染, 日和見感染含む) |
| 2) ウイルス感染 (サイトメガロウイルスなど) |
| 3) 真菌感染 (アスペルギルス, カンジダ, ノカルジア, クリプトコッカスなど) |
| 4) 抗酸菌感染 |
| 5) 肺胞出血 |
| 6) 間質性肺炎急性増悪 |
| 7) 悪性腫瘍 (悪性リンパ腫など) |
| 8) 薬剤性 (メトトレキサートなど) |

般抗生剤不応の肺炎で、胸部CT上両側 (左>右) にスリガラス状陰影を認めたことから主に侵襲性肺炎アスペルギルス症, PCPなどを考え、シプロフロキサシン, ポリコナゾール, STを開始しました。また間質性肺炎の急性増悪, 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) も考えステロイドパルス療法も併用しましたが、呼吸不全は急激に進み、翌第79病日に死亡しました。死亡後に判明した検査所見では喀痰 *P. jirovecii*-DNA 陽性, アスペルギルス抗原0.5, β -D グルカン300ng/dl 以上, PR 3-ANCA 感度以下でした。

Clinical Question 3 : 免疫抑制患者に生じた肺浸潤影

免疫抑制患者に生じる肺浸潤影の鑑別を挙げる (表2)⁵⁾。鑑別を考える際は免疫不全の原因を考えることが大切で、本症例ではステロイドの使用と原病が関わると考えられる。本症例の鑑別の一位はPCPと考えた。その根拠はステロイド使用中であること、GPA患者のPCP合併率が高い (6%) こと⁶⁾、吐血時からST予防内服が中断されたこと、臨床経過・検査所見が合致することである。

司会 病理のディスカッションに移る前に質問はありますか？

呼吸器科医 STの予防投与を中断していた期間はどれくらいですか？

担当医 一度目の吐血後からなので50日間程度になります。

病理医 直接の死因として左肺は1,030gで著明に含気が低下し、貧血調を呈していた。右肺は1,070gで同様に含気は低下していたが、上葉はCT所見と同じく含気が保たれていた。病理学的には全肺野にわたり、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar dam-

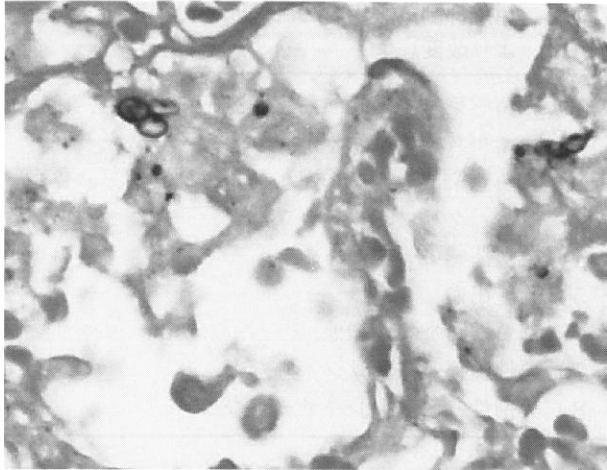


図4 剖検所見（肺右上葉，グロコット染色，400倍）

age : DAD) が認められ，呼吸不全の原因および死因と考えられた．肺胞腔内には浸出やマクロファージの遊走が目立ち，その一部にクロム酸アンモニウム染色に陽性を示す *P. jirovecii* とと思われる菌体が認められた（図4）．菌体は右上葉胸膜直下気腔内に極少数残存するのみで，死亡前の治療が奏功していたことがうかがわれた．以上より *P. jirovecii* 感染にともなう DAD が死因と考えられた．

司会 質問などありますでしょうか．

膠原病内科医 肺病変に対し生前の治療が奏功し，菌体は極少数になってはいたが，死亡した．こういった経過は病理としてはありえるのでしょうか．

病理医 ありえます．右の上葉だけ CT でスリガラス状陰影がなかったのは，おそらく最後まで右肺動脈に血栓が残っていたことによると思います．そのため血流が乏しく DAD もおこりにくい上に，薬も届きにくかったため，*P. jirovecii* が残ったと推察されます．

司会 最後は呼吸器内科医より PCP に関するミニレクチャーを行います．

呼吸器内科医

PCP は真菌の一種である *P. jirovecii* によるヒトの日和見感染症です．潜伏感染が成立した宿主がなんらかの原因で免疫不全状態となることで発症します．ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus : HIV）感染症では末梢血の CD4⁺リンパ球数200/ μ l 未満で発症リスクが増加することが知られていますが，非 HIV 症例でも種々の免疫不全状態で PCP を発症します．なかでも長期にわ

表3 ニューモシスチス肺炎（非 HIV 対 HIV）

	非 HIV	HIV
経過	急性 (日の単位)	亜急性 (週-月の単位)
重篤度	重篤	非 HIV に比し 軽症
致死率	約35-50%	約10-20%
ステロイド治療の有効性	不明	有

たるステロイド投与は重要な危険因子です⁷⁾．欧米の報告によれば，PCP116例中91%にあたる105例で1カ月以内のステロイド投与歴があり，その中間投与量は PSL 換算で30mg/日，中間投与期間は12週間でした⁷⁾．その他，急性リンパ球性白血病，各種臓器移植，TNF- α 阻害剤と免疫抑制剤（高用量ステロイドを含む）の併用療法などが危険因子となります．非 HIV 症例の臨床的特徴としては HIV 症例に比して発症が急激で経過が重篤であることがあげられます．致死率も HIV 症例で約10-20%であるのに対し，非 HIV 症例では約35-50%にのぼります（表3）．PCP の確定診断は誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液中に菌体を証明することです．近年では PCR（polymerase chain reaction）法による上記検体中の *Pneumocystis* 遺伝子の証明も有効な診断手法となりつつあります．また，菌体成分である β -D グルカンの血清値の上昇も診断の一助となります．PCP の治療における第一選択薬は ST です．トリメトプリムで1日あたり15-20mg/kg を経口ないしは点滴静注として投与します．ST が副作用で使用できない場合や奏効しない場合，ペンタミジンを用います．治療期間は，従来，HIV 症例で3週間，非 HIV 症例で2週間とされてきましたが，最近では後者でも3週間が推奨されています．非 HIV 症例における補助治療薬としてのステロイドの意義は HIV 症例ほど明瞭ではありません．危険因子をかかえた症例における発症予防は重要です．一般的には ST 1-2錠連日内服や2錠週2-3回内服が推奨されます．ST が使用できない場合にはペンタミジン300mg月1回吸入あるいは4mg/kg月1回の点滴静注が用いられます．

司会 ありがとうございました．

—東京医療センター内科合同カンファレンス（2011年2月3日）より—

注）2011年4月にアメリカリウマチ学会より，これまでのウエゲナー肉芽腫症という病名を Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) : GPA¹⁾に変更するという声明がでた．本病名が定着するまでは上記のごとく括弧つきで表現してよいとのことである．診断の根拠と治療について更新するものではなく，名称の変更のみであった．我が国の学会（日本リウマチ学会等）から正式な声明は現時点で出していないが，今後世界的に病名変更がなされると考えられたため，本例の病名は GPA を用いた．

[文献]

- 1) Ronald J. Falk, Wolfgang L. Gross et al. Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) : An Alternative Name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 863-4.
- 2) 胃潰瘍ガイドラインの適応と評価に関する研究班編集. EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン 第二版. 東京：じほう；2007.
- 3) 山本龍一, 土屋明彦ほか. 当院における高齢者及び若年者丈夫消化管出血の臨床的特徴と内視鏡的止血術の有用性に関する検討. *Gastroenterol Endosc* 2009 ; 51 : 1569-75
- 4) Serpil Muge Deger SM, Sahin T. Varalç et al. Wegener's Granulomatosis With Massive Gastrointestinal Hemorrhage Due to Jejunal and Colonic Involvement : Report of a Case. *Surg Today* 2008 ; 38 : 166-9
- 5) Foshman JA. Approach to the immunocompromised patient with fever and pulmonary infiltrates. *UpToDate* 19 2001.
- 6) Ognibene FP, Shelhamer JH Hoffman GS et al. Pneumocystis carinii pneumonia : a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 151 : 795
- 7) Yale SH, Limper AH. Pneumocystis carinii pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome : associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc* 1996 ; 71 : 5-13