

CPC

平成17年第13回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成17年9月20日 於 埼玉医科大学第五講堂

呼吸不全で死亡した膠原病の1症例

出題 症例呈示担当：和田 将栄（研修医2年）

病 理 担 当：石沢 圭介（病理学教室）

指 定 発 言：秋山 雄次（リウマチ・膠原病科）

：大谷 秀雄（感染症科）

司 会：秋山 雄次（リウマチ・膠原病科）

症例呈示

症例：50歳代，女性．

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：X年10月右上腕・右Ⅱ指のしびれが出現，同年11月血小板減少を指摘された．同年12月多関節痛出現．翌年1月当院第1内科を受診し，Raynaud現象，抗核抗体10240倍より膠原病を疑われた．同年3月当科で混合性結合組織病（Mixed Connective Tissue Disease, MCTD）と診断され，PSL60 mgが開始された．X+2年6月よりRaynaud現象が増悪．同年10月労作時呼吸困難出現．同年12月当科入院．mPSLパルス療法後PSL60 mgが開始され，退院後より在宅酸素療法導入（O₂1ℓ/分）となった．X+8年9月よりエポプロステノール開始．X+9年4月頃より低血圧（80～90 mmHg）傾向．同年5月全身倦怠感と呼吸苦が出現し，6月初旬当科へ入院となった．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：特記事項なし．

入院時現症：身長149.5 cm，体重44.1 Kg，血圧112/62 mm Hg，脈拍92/分，整，意識清明，結膜：貧血・黄疸（-），眼瞼浮腫（+），顔面紅斑（-），頸静脈怒張（+），チアノーゼ（-），胸部：ラ音（-），Ⅱ音亢進，心雑音（-），腹部：平坦，軟，圧痛（-），四肢：浮腫（-），ばち指（-），表在性リンパ節腫脹（-），神経学的所見：異常なし．

入院時検査所見：WBC 6590/mm³（Neut 89.0，Lymph7.6，Mono 2.6，Eos 0.6，Baso 0.2），RBC 4.76×10⁶/mm³，Hb 14.7 g/dl，Ht 43.6%，Plt 6.2×10⁴/mm³，

PT 13.6 sec，aPTT 36.0 sec，Fib 376 mg/dl，D-dimer 0.34 μg/ml，GOT 20 IU/l，GOT 14 IU/l，LDH 315 IU/l，TP 7.0 g/dl，Alb 4.0 g/dl，Cr 0.78 mg/dl，BUN 18 mg/dl，T-Chol 232 mg/dl，CK 27 IU/l，Na 141 mEq/l，K 4.0 mEq/l，Cl 107 mEq/l，ESR 9 mm/h，CRP 0.13 mg/dl，FANA×640（SP），抗dsDNA抗体1.1 IU/ml，抗Sm抗体<10.5 IU/ml，抗RNP抗体144.3 CI，抗Scl-70抗体（-），抗Jo-1抗体<7.0 U/ml，抗B₂GP1cardiolypin抗体（-），PA-IgG 120.8 ng/10⁷platelets，IgG 1722 mg/dl，IgA 41 mg/dl，IgM 107 mg/dl，C3 64 mg/dl，C4 14 mg/dl，尿：pH6.5，糖（-），蛋白（-），潜血（-），円柱（-），BGA（O₂1ℓ/m投与下）pH7.44，PO₂ 74 mmHg，PCO₂ 30 mmHg，HCO₃ 20.4 mmol/l，BE -3.8 mmol/l，SO₂ 95%，心臓超音波検査：LV wall motion:normal，LVEF：85%，LVH（-），RV wall motion: hypokinesis，TRI°，PGmax121.9 mmHg，RVP131.9 mmHg．

入院後経過：入院後，エポプロステノールを徐々に増量した．血圧低下や顎関節痛のためゆっくりと漸増した．動悸，軽度の頻脈（PR95～100）に対しジゴシン0.25 mgを併用した．7月21日より血圧低下に対しドブトレックスを開始．8月4・5日発熱し低酸素血症進行．8月13日より呼吸不全が進行しインスピロン15ℓ100%+鼻カテ4ℓとなった．8月14日塩酸シルデナフィルを家族および院内IRBの承諾を得て使用した．当初SpO₂は80台より95%まで回復した．8月15日，SpO₂は徐々に低下し80台に再び悪化．午前9時よりSaO₂が急激に低下し，午前10:00に死亡した．家族の了解を得て，胸部（心，肺）のみの局所解剖が行われた．

病 理

肉眼所見としては、身長145 cm、体重42.9 kgで、外表上、両側手指の腫脹を認めた。肺では、下葉優位のうっ血以外は著変を認めなかった。心は365 g、右室壁肥大(右室厚0.8 cm)と右心系の拡大(図1)、肺動脈の拡大と硬化性変化を認め、肺高血圧症に付随する所見と考えられた。

組織学的には、肺血管(動脈)にplexiform lesion(図2)、intimal and medial thickening, concentric laminar fibrosisなどが認められ、肉眼所見と合わせ、MCTDに伴う二次性肺高血圧症に合致する所見と考えられた。また、MCTDに伴うもう一つの所見として、下葉かつ胸膜下領域に優位な間質性肺炎の像を認め、その組織パターンはusual interstitial pneumoniaに近いものであった。心では、巣状の間質線維化と脂肪化が軽度認められた。

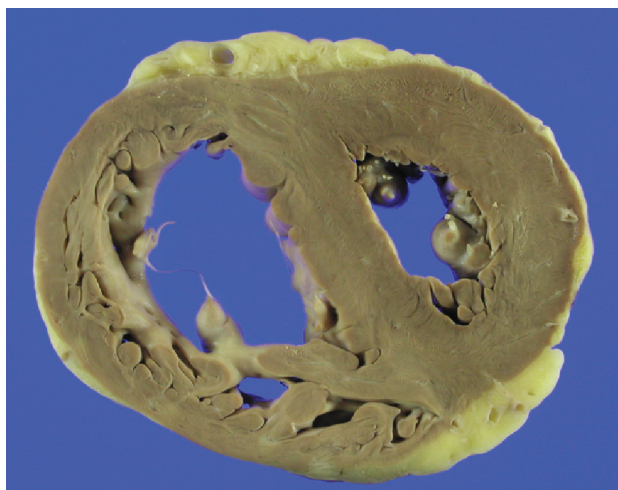


図1. 著明な右室壁の肥厚と右室腔の拡大を認める。

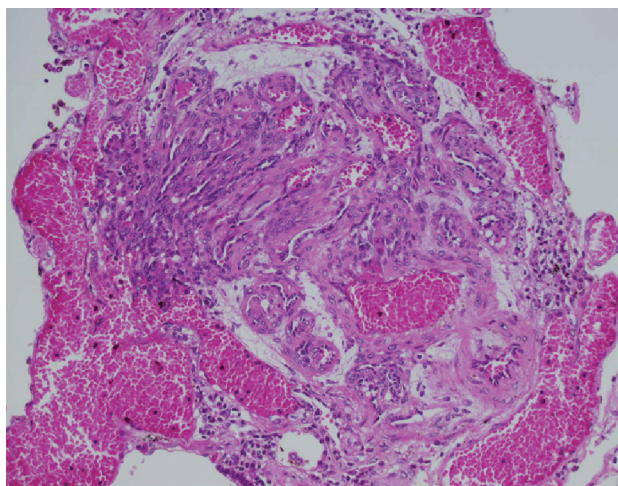


図2. 肺に認められたplexiform lesionを示す。Glomeruloidな異常血管の増生を認める。

肺高血圧症に関するHeath and Edwards gradingは、Grade 5 (glomeruloid lesion 糸球体様病変, plexiform lesion 蔓状病変, angiomatoid change 血管腫様変化に加えてpulmonary hemosiderosisの像がみられる)に相当すると考えられた。但し、少数の血管にて血管壁へのリンパ球浸潤が認められ、necrotizing arteritisとまで言える所見はみられないものの、grade 6的な要素も合わせ持っていると考えられた。全体として、肺高血圧症として典型的な肉眼・組織像を示している症例であると考えられた。なお、Heath-Edwardsの分類のGrade 4-6にみられる血管の形態学的変化を示す病態は、総称してplexogenic pulmonary arteriopathyと呼称される。

剖検診断

主病変

肺高血圧症＋間質性肺炎(混合性結合組織病に伴う)、Heath and Edwards grading for pulmonary arterial hypertension: grade 5 (plexogenic pulmonary arteriopathy)

副病変

1. 肺うっ血水腫(左325 g, 右375 g)
2. 心間質線維化＋脂肪化(軽度)
3. 両側胸水(左右いずれも100 ml)

直接死因：肺高血圧症による呼吸不全

指定発言(MCTDについて)

膠原病では複数の診断基準を満足することが稀ではない。このような症例を重複症候群と呼ぶ。以前は複数の診断基準を部分的に満たす症例も重複症候群と呼ばれていたが、1972年Sharpらは抗核抗体の一つである抗U1-RNP抗体が陽性でSLE/PM/SScの特徴を合わせもつ疾患群をMCTDと命名し、ステロイド薬に対する反応性がよく、予後が他の膠原病よりもよいことを報告した。男女比1:13。一般に重複症候群は単独膠原病に比較し予後が悪いが、MCTDの予後は比較的良好である。

症状としては、Raynaud現象、筋力低下、多関節炎、手指腫脹、手指硬化、顔面紅斑、肺高血圧症、間質性肺炎、無菌性髄膜炎、三叉神経痛などがある。

治療は病初期にプレドニゾロン20～30 mgで開始し維持量7.5～5 mgの症例が多い。大量の副腎皮質ステロイド薬を必要とする病態としては胸膜炎、心膜炎、ネフローゼ症候群、肺高血圧症、間質性肺炎、無菌性髄膜炎(自然軽快例もある)、重症の筋炎などがある。肺高血圧症の治療であるが、急性期は副腎皮質ステロイド剤、特にPulse療法を試みる。慢性期では安定期に抗凝固療法、降圧剤(ACE阻害剤、Ca拮抗剤)、肺血管拡張剤(PGI₂, PGE₁)、在宅酸素療法を行う。右心不全期(急性増悪期)にはカテコールアミン、利尿剤、

ジギタリス, エポプロステノール持続点滴, エンドセリンレセプター拮抗薬, NO 吸入, 心肺同時移植などを考慮する.

予後に関しては, 当初は他の膠原病と比較し予後良

好と考えられてきたが, 最近ではあまり変わらないということが判明してきた. 死因としては心肺病変によるものが多く, 肺高血圧症, 呼吸不全, 心不全が多い. 表1にMCTD診断の手引きを示す.

表 1. MCTD 診断の手引き (1996, 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班)
混合性結合組織病の概念

I. 共通所見

1. レイノー現象, 2. 指ないし手背の腫脹

II. 免疫学的所見

抗U1RNP抗体陽性

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎, 2. リンパ節腫脹, 3. 顔面紅斑, 4. 心膜炎または胸膜炎,
5. 白血球減少 ($4,000/\text{mm}^3$ 以下) または血小板減少 ($100,000/\text{mm}^3$ 以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化, 2. 肺線維症, 拘束性換気障害 (% VC = 80% 以下)
または肺拡散能低下 (DLco = 70% 以下), 3. 食道運動低下または拡張

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下, 2. 筋原性酵素 (CK) の上昇,
3. 筋電図における筋原性異常所見

診 断

1. I の1所見以上が陽性
2. II の所見が陽性
3. III のA, B, C 項のうち, 2項以上につき, それぞれ1所見以上が陽性
以上の3項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する.

付 記:

1. 抗U1-RNP抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい. ただし, 二重免疫拡散法とELISAの結果が一致しない場合には二重免疫拡散法を優先する.
2. 以下の疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う.
 - 1) 抗Sm抗体, 2) 高力価の抗二本鎖DNA抗体,
 - 3) 抗トポイソメラーゼ1抗体 (抗Scl-70抗体), 4) 抗Jo-1抗体
3. 肺高血圧症を伴う抗U1-RNP抗体陽性例は, 臨床像が十分そろわなくとも, 混合性結合組織病に分類される可能性が高い.

全身性エリテマトーデス, 強皮症, 多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し, 血清中に抗U1 RNP抗体がみられる疾患である.