

CPC

平成15年第2回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成15年4月15日 於 埼玉医科大学第三講堂

蛋白尿を指摘され、その後肺異常陰影を呈し、死亡した23歳男性例

出題 症例呈示担当：小滝 周平(腎臓内科)

病理担当：島田 哲也(病理学教室)

指定発言：秋山 雄次(リウマチ・膠原病科)

司 会：岡田 浩一(腎臓内科)

症例呈示

症例：23歳，男性

主訴：全身倦怠感

現病歴：14歳時発熱，眼球結膜充血，上腹部痛のため近医に入院．口内アフタ，虹彩炎，上強膜炎，皮下硬結疹（生検にて血管周囲に好中球，好酸球浸潤）を認め，またHLAタイプB51であった．主症状3，副症状1より不完全型ベーチェットと診断されステロイド治療が開始された．また蛋白尿が認められ15歳時よりBUN，Crの上昇を認め，血液透析導入となった．以後維持透析が施行されていたが，18歳時胸部XPにて左上肺野に結節上陰影が認められるようになり，当科入院となった．入院時，PR3-ANCA(+)，頭部CT上副鼻腔病変(+)，胸部CT上多発結節状病変(+)（生検にて壊死性肉芽腫）でありWegener肉芽腫症と診断し，腎不全もWegener肉芽腫症によるものと考えた．月1回のシクロホスファミド(CPA)間欠点滴静注，PSL内服を開始し，6ヵ月後の胸部CT検査にて結節状陰影の消失，PR3-ANCA(-)であり，以後CPA点滴静注は3ヶ月に1回となった．それ以後は寛解と増悪を繰り返していた．23歳時に全身倦怠感，下肢筋力低下のため歩行困難となり，また採血検査にてCRP上昇を認め再入院となった．

家族歴：祖母，母が糖尿病．

身体所見：身長165 cm，体重110 kg，中心性肥満．体温36.8℃，血圧124/55，脈拍96/min・整．顔面：満月様顔貌，鞍鼻，眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜貧血あり．胸部：肺野wheeze(+)，心音Ⅰ音Ⅱ音normal，Ⅲ音Ⅳ

音聴取せず．右胸部に圧痛あるも発赤，腫脹は認めなかった．腹部：圧痛なし，肝脾腫認めず．両下肢浮腫軽度認め，近位筋優位に筋力低下を認めた．体幹部に皮膚線条を認めた，右第2，3指にチアノーゼあり．

血液検査所見：WBC 10440，RBC 190万，Hb 5.2，Ht 18.6，Plt 39万，GOT 12，GPT 13，LDH 306，ALP 300，T-bil 0.1，TP 5.5，Alb 2.9，BUN 82，Cr 10.52，UA 7.8，Na 141，Cl 104，K 5.3，Ca 10.6，IP 7.9，T-chol 165，CK 15，CRP 14.79，PR3-ANCA 57，RPR(-)，TP(-)，HBSAg(-)，HCV(-)．

胸部XP：CTR 67%，肺うっ血あり．

胸部CT：multiple lung nodules（増大傾向），右胸鎖関節破壊性病変．

心臓エコー：LV wall motion normal，EF 56%，LVH(+)，M弁PML弁輪部に可動性のある高エコー輝度像(+)．

経食エコー：弁及び弁輪部の肥厚．

入院後経過：ステロイドの長期内服による筋力低下と考え，PSLの減量を開始した．心エコーにて感染性心内膜炎を疑わせる所見あるも繰り返した培養は陰性であり石灰化病変と考えWegener肉芽腫症の増悪によるものと判断し，CPA 25 mg/dayから内服開始した．また手指の虚血に対しては血管炎の波及が疑われ血管拡張薬による治療を開始した．CPA 100 mg/dayまで増量し炎症所見改善傾向にあったが，状態が急変し心肺停止．心肺蘇生するも回復なく永眠された．

病 理

剖検を行うと，肺（左700，右800 g）に最大4.5 cm 径までの大小多数の灰白色・充実性結節を認め，

大きいものでは中心部が融解して空洞を形成していた(図 1). 組織学的には, 地図状の融解壊死ないし好中球・核崩壊物を中心とする境界明瞭な肉芽腫性病変であった. しばしば多核巨細胞を認めた. 概して類上皮細胞, リンパ球・形質細胞は目立たず, 細菌や真菌はみられなかった. 腎(左200, 右180 g)には最大4 cm径までの大小の境界明瞭な灰白色・充実性結節を認めた(図 2). 組織学的に肺と同様の像であった. また小血管にも著明な好中球浸潤を伴う壊死性血管炎を認めた(図 3). 非結節部は多嚢胞状を呈し糸球体は終末像を呈していた. その他脾, 肝, 右胸鎖関節周囲, 結腸, 食道など全身に同様の炎症を認めた. なお, 感染巣を認めたのはS状結腸周囲のみであり, これは憩室症の穿孔によるものと考えられた. 僧帽弁輪には著明な石灰化を認めるのみで, 感染巣や血栓はなかった. 以上の所見より, 剖検所見においてもWegener肉芽腫症と診断された. ベーチェット病としては, 口腔・眼・外陰部に所見はなく, また皮疹も通常血栓性静脈炎や結節性紅斑様であることから本症例とは合致しないと考えられた. HLA抗原がベーチェット病に特徴的とされるB51であったが, 健常者でもHLA B51はみられることがある.

死因は敗血症ではなく, Wegener肉芽腫症の増悪によるものと考えられ, それに伴った活動性炎症による組織の壊死により代謝性アシドーシスを来したものと考えられた.

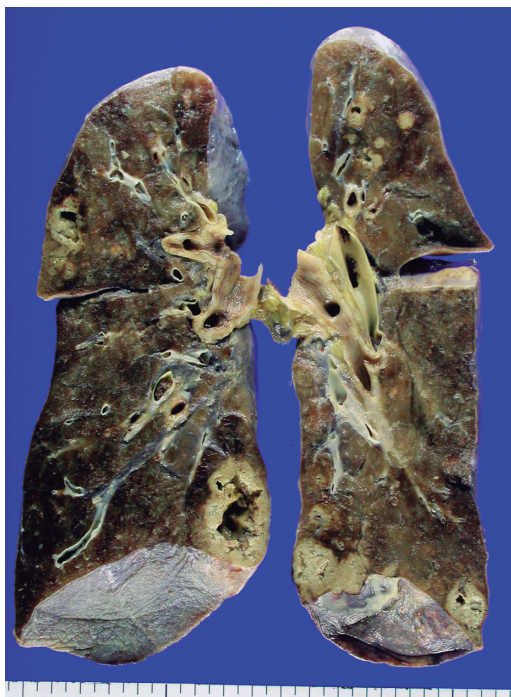


図 1

剖検診断

主病変: Wegener 肉芽腫症

副病変: 1. 荒廃腎(透析腎), 2. 副甲状腺過形成, 3. S状結腸周囲膿瘍(憩室炎による), 4. 結腸(上行~S状)憩室症術後状態, 5. 心肥大(590 g), 6. 脾被膜下出血および脾腫(500 g)

指定発言

本症例はベーチェット病診断時, 以下に示すようにWegener肉芽腫症の診断基準も満たし, ベーチェット病で発症したのかもしれないが, 当初よりWegener肉芽腫症単独であった可能性も考えられた. ここではWegener肉芽腫症について概説する. Wegener肉芽腫症は1936年Wegenerが報告した症候群で, 病理学的に 1) 上気道, 肺の壊死性肉芽腫 2) 中小動脈の壊死性肉芽腫性血管炎 3) 壊死性半月体血管炎を特徴とする. 疫学としては, 患者数は約670人で発病年齢は30-60歳, 男女比1:1である. 症状としては, 発熱, 体重減少, 筋痛, 関節痛, 関節炎, 皮膚症状(palpable purpura, 潰瘍), 上気道症状(化膿性・血性鼻汁, 鼻閉,

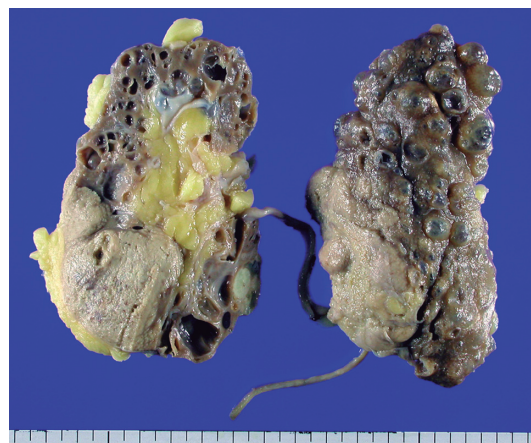


図 2

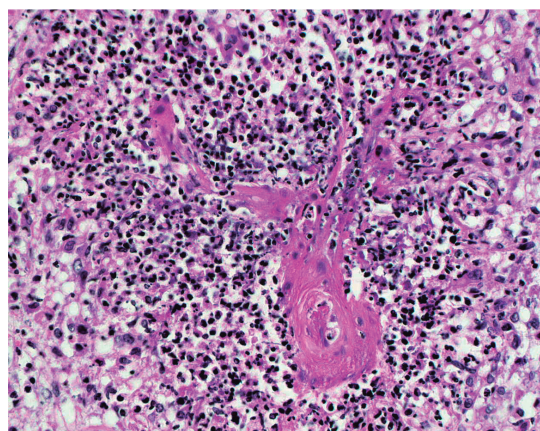


図 3

副鼻腔炎、鼻中隔穿孔、鞍鼻)、眼症状(結膜炎、上強膜炎、角膜炎・潰瘍、ぶどう膜炎、網膜血管炎)、耳(耳痛、耳鳴、慢性中耳炎、難聴)、下気道症状(咽喉頭潰瘍、気道狭窄、血痰、肺炎)、腎症、神経(中枢神経症状、脳神経症状、脳梗塞、多発性単神経炎)、心病変(不整脈、心外膜炎、心筋炎)などが認められる。

検査所見としては、赤沈値亢進、CRP強陽性、白血球増加、血尿、蛋白尿、腎機能障害、PR3-ANCA(90%以上に陽性)などが認められる。胸部X線所見にて空洞を伴う結節性陰影を認める。病理組織学的所見は壊死性血管炎・壊死性肉芽腫が特徴である。

診断基準であるが、表 1 (ACR) および表 2 (厚生省難治性血管炎分科会, 1998) に Wegener 肉芽腫症の診断基準を示す。治療指針(厚生省難治性血管炎分科会, 1997)であるが、寛解導入療法として全身型 Wegener 肉芽腫症ではシクロフォスファミド 50-100 mg/day とプレドニゾロン 40-60 mg/day の経口投与を 8-12 週

行う。限局型 Wegener 肉芽腫症ではシクロフォスファミド 25-75 mg/day とプレドニゾロン 15-30 mg/day, ST 合剤 2-3 錠を 8 週間行う。

表 2. Wegener 肉芽腫症の診断基準(厚生省難治性血管炎分科会, 1998)

1 主要症状

(1) 上気道(E)の症状

鼻(慢性鼻漏、出血、鞍鼻)、眼(眼痛、視力低下、眼球突出)、耳(中耳炎)、口腔・咽頭痛(潰瘍、嚥声、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

全身症状：発熱(38℃以上、2 w 以上)、体重減少(6 Kg 以上／6 か月以内)

臓器症状：紫斑、多関節炎(痛)、上強膜炎、多発性単神経炎、虚血性心疾患、消化管出血、胸膜炎

2 主要組織所見

1) E, L, K 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

PR-3 ANCA(蛍光抗体法で C-ANCA)が高率に陽性を示す

確 実

a) 主要症状 3 項目以上、b) 主要症状 2 項目以上+組織所見 1 項目以上、

c) 主要症状 (1)-(3) 1 項目以上+組織所見 1 項目以上+ PR-3 ANCA(+)

疑 い

a) 主要症状 2 項目以上

b) 主要症状 1 項目以上と組織所見の 1 項目を認めるもの、

c) 主要症状 1 項目と PR-3 ANCA 陽性

表 1. Wegener 肉芽腫症の診断基準 (ACR*, 1990)

- 1) Nasal or oral inflammation (painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge)
- 2) Abnormal chest radiograph showing nodules, fixed infiltrates, or cavities
- 3) Abnormal urinary sediment (microscopic hematuria with or without red cell casts)
- 4) Granulomatous inflammation on biopsy of an artery or perivascular area

The presence of two or more of these four criteria yielded a sensitivity of 88 % and a specificity of 92 %.

*ACR: American College of Rheumatology