

臨床懇話会

第 419 回東京医科大学臨床懇話会

再燃を繰り返す ANCA 関連血管炎における肺結節陰影の鑑別

Differential diagnosis of pulmonary nodular lesions in frequent-relapsing ANCA-associated vasculitis

日 時：平成 24 年 3 月 12 日（月）17:00～18:30
場 所：東京医科大学茨城医療センター 多目的ホール
当番診療科：東京医科大学茨城医療センター 腎臓内科
関連診療科：東京医科大学茨城医療センター 呼吸器内科
東京医科大学茨城医療センター 感染症科
東京医科大学茨城医療センター 耳鼻咽喉科
東京医科大学茨城医療センター 放射線科
東京医科大学茨城医療センター 病理診断部
司 会：平山 浩一（腎臓内科 准教授）
発 言 者：長井 美穂（腎臓内科）
小林 正貴（腎臓内科 教授）
仙波征太郎（呼吸器内科）
澁谷 誠（病理診断部 教授）
河口 幸江（耳鼻咽喉科 講師）
菊嶋 昭一（放射線科）
古川 欣也（呼吸器外科 教授）
大石 毅（感染症科 講師）

平山（司会）：第 419 回の東京医科大学臨床懇話会を開催したいと思います。

今回は、東京医科大学茨城医療センター腎臓内科が担当で、「再燃を繰り返す ANCA 関連血管炎における肺結節陰影の鑑別」という演題を出しております。本日の内容としましては、症例呈示を腎臓内科の長井先生に基本的をお願いしており、加えて、病理コメンテーターとして腎臓内科の小林教授、病理診断部の澁谷教授からコメントをいただくとともに、複雑な症例でありますので、一般論的な学習も必要かと思ひまして、私、耳鼻咽喉科の河口先生、放射線科の菊嶋先生、呼吸器内科の仙波先生、感染

症科の大石先生に概説していただく予定としております。

それでは、まず、症例提示を長井先生、よろしくをお願いします。

症 例

長井（腎臓内科）：再燃を繰り返す ANCA 関連血管炎におきまして、肺結節陰影の鑑別に苦慮した一例を経験しましたので、ご報告申し上げます。

第 1 回入院

長井：症例は 62 歳の女性で、発熱、体重減少で

来院されました。既往歴として、鼻ポリープの切除術が3回あり、慢性副鼻腔炎の既往もありました。腎疾患、膠原病の家族歴はなく、生活歴としては、喫煙歴はなく、飲酒歴も機会飲酒程度で、職業は主婦であります。

平成21年の6月より38度台の発熱が持続し、近医で感冒薬などの薬物療法を受けるも軽快せず、咳嗽も加わり、当院呼吸器内科を受診いたしました。右上葉と左肺舌区に浸潤影を認めましたが、活動性のない非定型好酸菌症もしくは陳旧性炎症性変化と考えられました。抗菌薬（GRNX、CAM、CTRX）にて加療いただきましたが改善なく、炎症反応はさらに上昇（WBC 13,300/mm³、CRP 15.42 mg/dl）しました。一方、尿検査にて蛋白（1+）、潜血（3+）を認め、MPO-ANCAが209 U/mlと高値であり、ANCA関連血管炎が疑われ、腎生検を含めた精査加療目的で同年7月に入院となっております。

入院時現症ですが、身長159 cm、体重44.5 kgで、2週間で5 kgの体重減少があり、BMI 17.6 kg/m²とやせ型でありました。体温は39.0°Cと発熱を認め、酸素飽和度は酸素非投与下にて97%、血圧は125/85 mmHgでありました。意識は清明で、頸部、腹部に異常所見はなく、左前下肺にfine crackleを聴取いたしました。また、下腿浮腫はなく、神経学的異常所見も認めませんでした。

臨床検査所見（表1）ですが、尿検査では、蛋白（1+）、定量で0.61 g/日、潜血（3+）、沈渣赤血球20-29 /HPF、顆粒円柱1-4 /WFを認めましたが、クレアチニンクリアランス（Ccr）75 ml/minと腎機能は保たれておりました。尿中β₂-ミクログロブリンは2,207 μg/lと上昇しており、尿管障害が示唆されました。血液検査では白血球数13,300/mm³、うち好酸球20.7%と増多を認め、また、ヘモグロビン9.6 g/dL、ヘマトクリット29.9%と正球性正色素性貧血を軽度認めました。また、血液生化学検査ではアルブミン3.5 g/dlに対して総蛋白7.2 g/dlと高グロブリン血症の存在が示唆され、また高脂血症の合併を認めました。血清学的検査では、CRP 15.4 mg/dlと炎症反応高値であり、IgG 2,064 mg/dl、IgE 360 U/mlと上昇しておりました。また、MPO-ANCAが209 U/mlと上昇しておりましたが、その他各種自己抗体はいずれも陰性でありました。

画像検査所見では、胸部単純写真にて右上葉の胸膜肥厚と左肺下葉、中葉から舌区のあたりに浸潤影

表1 臨床検査所見（第1回入院時）

| Urinalysis | | Chemistry | |
|--------------------|------------------------|----------------------|-------------|
| Protein | (1+) | TP | 7.2 g/dl |
| | 0.61 g/day | Alb | 3.0 g/dl |
| Blood | (3+) | BUN | 8.0 mg/dl |
| Sugar | (-) | Cr | 0.87 mg/dl |
| sediments | | Na | 141 mEq/l |
| RBC | 20-29/HPF | K | 4.1 mEq/l |
| WBC | 5-9/HPF | T-Chol | 240 mg/dl |
| Fat. Cast | (-) | TG | 210 mg/dl |
| Gr. cast | 1-4 /WF | HDL-C | 28 mg/dl |
| B-J 蛋白 | (-) | T-Bil | 0.2 mg/dl |
| Ccr | 75.0 ml/min | AST | 26 IU/l |
| UV | 1,900 ml | ALT | 25 IU/l |
| β ₂ -MG | 2,207 μg/l | LDH | 233 IU/l |
| NAG | 26.3 U/l | CPK | 91 IU/l |
| | | FBS | 106 mg/dl |
| CBC | | Serology | |
| WBC | 13,300/mm ³ | CRP | 15.4 mg/dl |
| Neut | 68.0 % | IgG | 2,064 mg/dl |
| Lym | 6.8 % | IgA | 296 mg/dl |
| Eos | 20.7 % | IgM | 92 mg/dl |
| Baso | 0.5 % | IgE | 360 U/ml |
| Mono | 4.0 % | C ₃ | 130 mg/dl |
| RBC | 340 万/mm ³ | C ₄ | 21.4 mg/dl |
| Hb | 9.6 g/dl | CH ₅₀ | 15.0 U/ml |
| Ht | 29.9 % | IC(C _{1q}) | 50 μg/ml |
| Plt | 33.6 万/mm ³ | ANA | < 40 X |
| Coagulation | | RF | |
| PT | 9.5 sec | MPO-ANCA | 209 U/ml |
| APTT | 34.0 sec | PR3-ANCA | < 3.5 U/ml |
| | | A-GBM | < 10 EU |
| | | PCT | < 0.5 ng/ml |

を認めました（図1-A）。また、左の横隔膜の胸膜の引き寄せ像を認めております。肋骨-横隔膜角は鋭で、心胸郭比43.4%でありました。心電図は異常なく、腎超音波検査に関しては、腎臓は腫大しており、左右ごらんのとおり（左12.3 × 6.6 cm、右12.5 × 4.8 cm）でありました。こちらは胸部CT検査所見（図2-A）になりますが、右上葉と左中葉から舌区のあたりに浸潤影を認め、活動性のない非定型好酸菌症もしくは陳旧性炎症性変化が考えられました。

以上より、ANCA関連血管炎を疑い、腎病理組織検査、経皮的腎生検を施行いたしました。光学顕微鏡検査（図3-A、B、C）では、糸球体は36個のうち4個が完全硬化糸球体でありました。11個の糸球体で毛細血管の断裂、それから核崩壊、Bow-

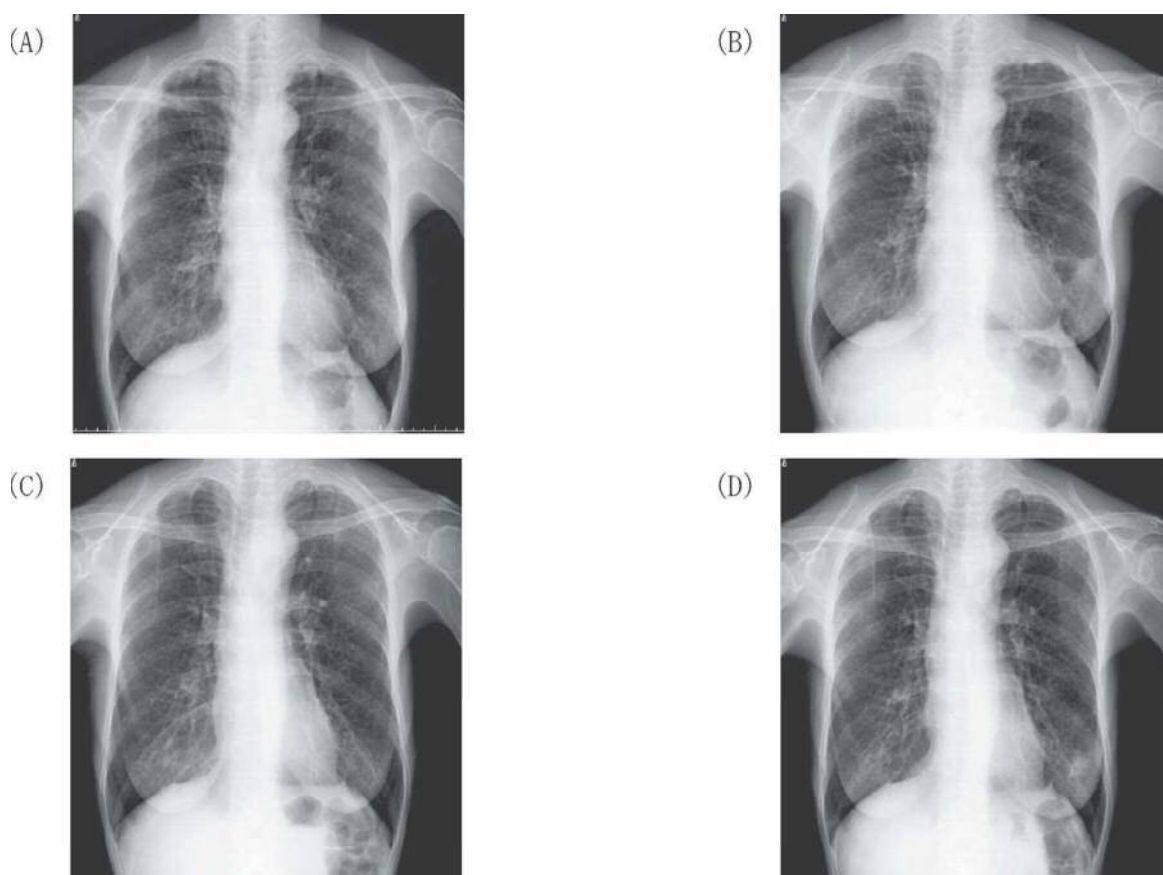


図 1 胸部単純写真

(A) 第 1 回入院時、(B) 第 2 回入院時、(C) 第 3 回退院時、(D) 第 4 回入院 1 カ月後

man 腔へのフィブリン析出を伴う細胞性半月体の形成を認め、巣状に間質への好酸球及び単核球を主体とした炎症細胞の浸潤を認めました。皮質領域の間質尿管障害面積としては 15% 程度でありました。また、蛍光抗体法検査ですが、IgG、C3、C1q などの免疫グロブリンおよび補体成分の沈着は、メサングウムおよび係蹄壁ともに認められませんでした (図 3-D)。電子顕微鏡では、糸球体基底膜肥は正常からやや菲薄気味でありましたが、メサングウム領域の細胞増殖や基質増生は認めず、高電子密度沈着物も観察されませんでした。以上、病理組織診断としましては、尿管間質性変化を伴う巣状壊死性半月体形成性糸球体腎炎といたしました。

まとめですが、発熱、体重減少などの血管炎に伴う全身症状にて発症し、各種検査では炎症反応高値及び高グロブリン血症を認め、肺浸潤影と腎炎性尿所見を呈していました。気管支喘息の存在は明らかではありませんでしたが、好酸球増多 (19.1%)、IgE 高値 (360 U/ml)、それから MPO-ANCA 陽性 (209

U/ml)、壊死性半月体糸球体腎炎より、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) と診断しました。

平山：診断過程についてですが、ご質問等ございますか。では、腎病理組織所見につきまして、小林先生からコメントをお願いしたいと思います。

小林 (腎臓内科)：先程もお話いただきましたが、光学顕微鏡所見ではこのように Hematoxylin-Eosin 染色 (図 3-A) ではフィブリンが析出して、細胞が 2 層以上になり、細胞性半月体と壊死性病変が見られます。PAM 染色 (図 3-C) では基底膜がよくわかりますが、基底膜断裂があつて、フィブリンが析出しているのがわかります。このように、壊死性変化が認められました。それから、この矢印は好酸球を見ているのですが、好酸球以外にもいろいろな炎症細胞が認められます。ということで、巣状の壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認め、かつ、尿管間質の変化も伴う腎組織所見になります。蛍光抗体法所見ですが、有意な IgG そのほかの免疫

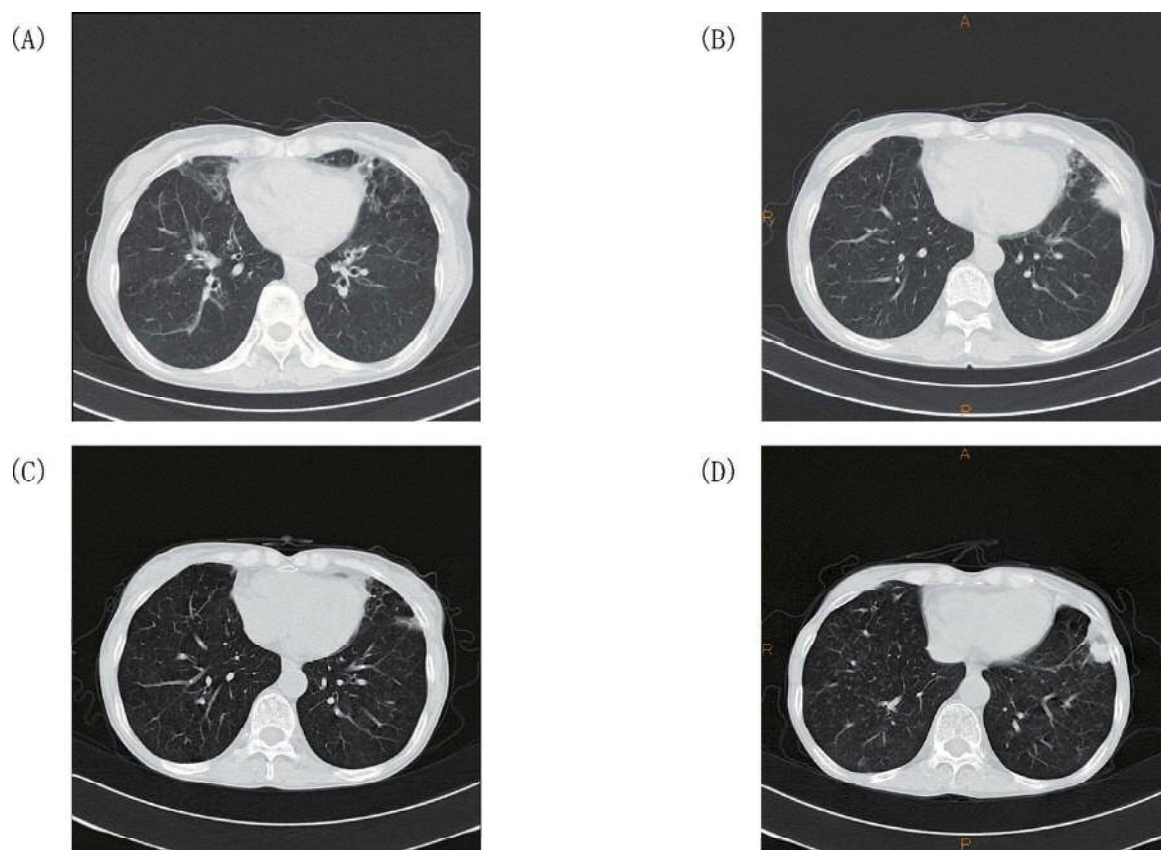


図2 胸部単純CT検査

(A) 第1回入院時、(B) 第2回入院時、(C) 第3回退院時、(D) 第4回入院1カ月後

グロブリン及び補体の変化が認められません。壊死性及び半月体の形成がない糸球体はこのような正常な糸球体であるということがわかります。以上から病理診断は、巣状の壊死性半月体形成性糸球体腎炎で、尿細管間質性腎炎を認め、これはMPO-ANCA関連糸球体腎炎に一致する所見と考えられました。以上です。

平山：ありがとうございました。今の腎病理組織所見に関しまして、ご質問等ございませんでしょうか。では、この後の治療経過について長井先生、よろしくお願いします。

第2回入院

長井：初期治療および臨床経過に関してですが、メチルプレドニゾロン 500 mg / 回によるステロイドパルス療法を3日間施行後、プレドニゾロン(PSL) 30 mg/日の後療法に移行し、速やかに解熱及び炎症反応の改善を認めました。また、好酸球増多に関しても23%から1.4%まで改善いたしました。その他、尿蛋白、尿潜血も比較的速やかに消失し、

ANCA抗体価は軽度ながら低下、改善傾向にありました。

退院後、炎症反応は正常範囲内を維持しており、尿蛋白・尿潜血とも陰性、MPO-ANCA抗体価も正常化し、経口ステロイド薬を漸減していきました。2010年1月にPSL 15 mg/日まで減量したところ、2月初旬より吸気時の左側胸痛が出現いたしました。その頃より再び炎症反応が上昇し始めておりました。胸部単純写真、心電図に変化はなく、抗菌薬投与を行いました。臨床症状ならびに炎症反応の改善はなく、同年3月に再入院となりました。

第2回入院時の臨床検査所見です。尿検査では蛋白・潜血ともに陰性、血液検査では、貧血は改善傾向でありましたが、軽度残存しておりました。また、血清学的検査ではIgG、IgEは各々1,190 mg/dl、26 U/ml未満と正常化しておりましたが、血清CRP値は8.36 mg/dlまで上昇しておりました。一方、プロカルシトニンは陰性でした。MPO-ANCA抗体価は初期治療後1.3 U/ml未満まで減少しましたが、再入院時には3.5 U/mlと正常範囲内ながら軽度上昇

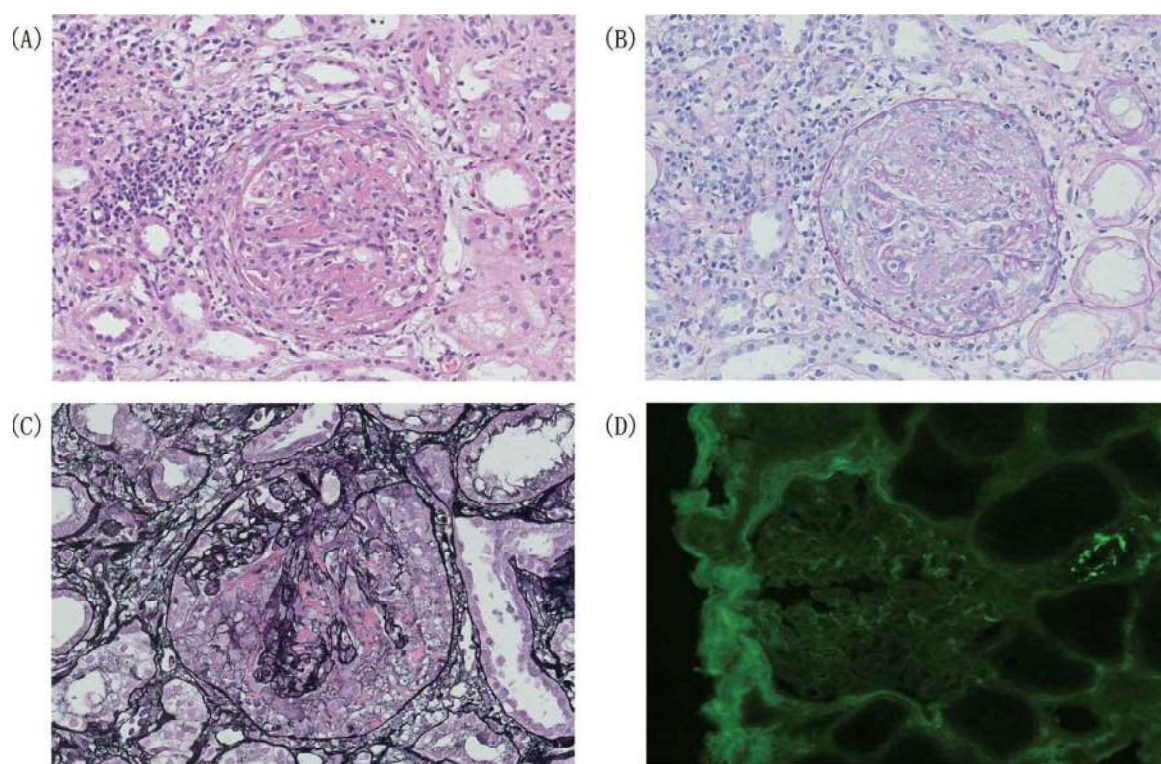


図3 腎病理組織

(A) 光学顕微鏡 (HE 染色、200 ×)、(B) 光学顕微鏡 (PAS 染色、200 ×)、(C) 光学顕微鏡 (PAM 染色、200 ×)、(D) 蛍光抗体法 (抗 IgG 抗体染色)

を認めていました。その他、カンジダ・アスペルギルス・サイトメガロウイルス抗原などは陰性で、また、各種腫瘍マーカーも陰性でありました。こちらが胸部単純写真 (図 1-B) になりますが、右上葉の浸潤影、左舌区の浸潤影が拡大傾向で、胸部 CT 検査 (図 2-B) においても同様に両肺尖、特に右上葉で結節影が拡大しており、中葉から舌区にかけてもその範囲は拡大していました。以上より血管炎病変及び感染性病変の鑑別が必要と考え、気管支鏡検査を施行いたしました。

気管支鏡検査の結果に関しては、気管支肺胞洗浄液で細胞数が $3.4 \times 10^5/\text{ml}$ で、リンパ球 36% と優位であり、CD4 陽性細胞が 30%、CD8 陽性細胞が 60% で、CD4/CD8 比の低下を認めました。肺胞洗浄液の細胞診でもリンパ球が 55.2% と増加しておりました。肺胞洗浄液の培養検査では常在菌のみの検出で、抗酸菌塗抹も陰性でした。肺病理組織検査 (TBLB: 図 4) では、末梢肺組織内に線維化した病巣が見られ、多数のリンパ球と形質細胞の浸潤が見られ、また、多核巨細胞が散在していました。線維性病変はどちらかといえばやや幼若で、多数の線維

芽細胞の増生を伴っておりましたが、類上皮細胞性の肉芽腫性病変は明らかではなく、器質化肺炎の一部の可能性が考えられました。また、肺胞構造に関しては、辺縁は比較的正常な肺胞構造が残っていましたが、肺胞・肺胞壁の間質にフィブリンを認め、肺胞壁主体の新しい炎症所見を確認いたしました。

まとめですが、ANCA 関連血管炎に対し、PSL 15 mg/日を内服中に、吸気時左側胸痛が出現し、炎症反応の亢進、肺浸潤影の出現を認めました。画像検査では胸膜直下や気管支周囲における斑状の浸潤影・結節影の出現があり、肺胞洗浄液検査ではリンパ球増加と CD4/CD8 比の減少を伴い、気管支鏡下肺生検病理組織と併せ、器質化肺炎に類似した所見と考えられました。

平山: この第 2 回の入院経過ですが、Churg-Strauss 症候群と診断してステロイド療法を開始して寛解状態に到達し、ステロイド薬を 15 mg/日まで漸減したところで肺病変が出現しました。感染症か血管炎の再燃か、それとも他のものかという鑑別診断が難しかったのですが、この経過に関してご質

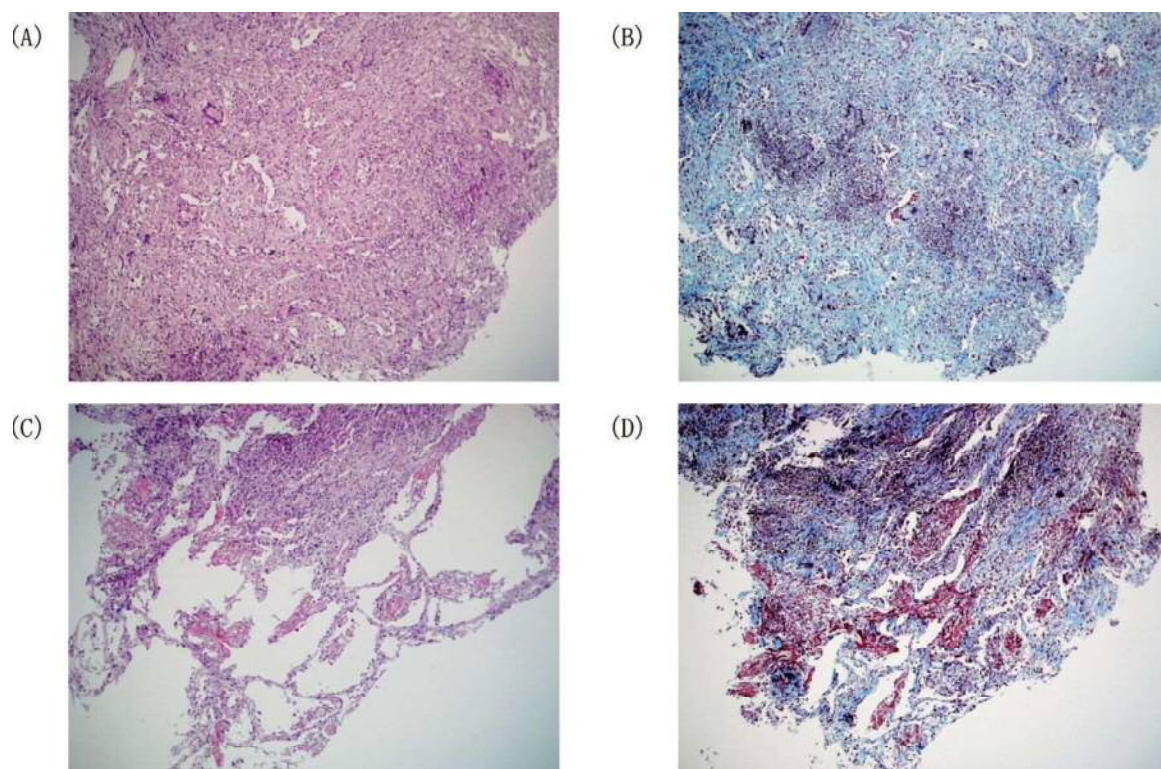


図4 肺病理組織

(A) 光学顕微鏡 (HE 染色)、(B) 光学顕微鏡 (MT 染色)、(C) 光学顕微鏡 (HE 染色)、(D) 光学顕微鏡 (MT 染色)

問等がございますか。仙波先生、気管支鏡所見に関しまして、コメント等ございましたら、お願いいたします。

仙波（呼吸器内科）：気管支鏡検査で回収した気管支肺胞洗浄液（BALF）の細胞分画について、正常であればマクロファージ系が8割程度を占め、リンパ球が1割、好中球や好酸球は少数になります。この方の基礎疾患がChurg-Strauss症候群であるとするならば、好酸球増多の有無が一番注目される場所ですが、今回のBALF中には好酸球はほとんど存在せず、リンパ球が増えているという結果です。リンパ球が増える場合、頻度の高い鑑別疾患として、過敏性肺炎、サルコイドーシス、あるいは器質化肺炎等があげられます。BALF中の好中球が増えている場合、細菌感染症の可能性を考えますが、リンパ球が増えている場合は、細菌感染症の可能性は低くなります。今回の症例ではBALF中の細菌培養が陰性ということで、今回は非感染性の肺病変が推測されました。

平山：ありがとうございました。続きまして、肺生検の病理組織所見に関しまして、澁谷教授からコ

メントをいただければと思います。

澁谷（病理診断部）：肺生検で小さな切片が取られてきました。ほとんど肺胞構造が消失してしまっているような病変です。このMasson-Trichrome染色は（図4-B）、青く染まるのは膠原線維なのですが、膠原線維が薄く増生をしてきているということで、線維化を起こした肺病変ということがわかります。EVG染色では、ここにうっすらと肺胞隔壁の構造が残っているのですが、それはつぶされているような形で同定することはできませんでした。

先程からお話があったように、ここに浸潤している細胞はリンパ球、形質細胞が主体であり、好酸球はそれほど目立ちませんでした。この切片（図4-A）でも少しわかるのですが、こことかここに多核の巨細胞がばらばらと、少数ですが浸潤しているのがわかります。巨細胞はあるのですが、いわゆる類上皮性の肉芽腫の形成はありませんでした。

これ（図4-C、D）も同じ状況ですが、切片の端のところに肺胞構造が少し見られますけれども、残っているところはほとんど少なくて、全体的に肺胞構造がつぶれて、線維化、器質化をしているとい

う病変でした。それほど Masson-Trichrome 染色で真っ青に染まるわけではないので、完全な線維化を来しているという病変ではありません。ここに若い線維芽細胞が増生していますので、器質化病変としても比較的新しい病変なのかなということが推測されます。以上です。

平山：ありがとうございました。今の気管支鏡、肺病理組織所見に関しまして、どなたかご質問等ございましたか。結局、最初 Churg-Strauss 症候群と診断したのですが、今回は CRP 値が上昇したときに、ANCA 抗体価は多少上昇したものの、好酸球は有意な増加はなく、一方、肺病変に関しては細菌感染合併というよりは器質化肺炎を合併したと診断されました。この器質化肺炎の原因が明らかではないのですが、もしかしたら血管炎の要素はあるのかもしれませんが、好酸球があまり多くないという点が Churg-Strauss 症候群に合致しない所見であるということです。

渋谷：病理所見で言い忘れましたが、明らかな血管炎の所見は見つけられませんでした。

平山：結局、この器質化肺炎の原因が何かというのは難しく、治療反応性なども考慮する必要があるかと思います。では、この後の治療経過につきまして、長井先生から症例提示をお願いします。

第 3 回入院

長井：第 2 回の入院の経過ですが、PSL 15 mg/日 を内服中に肺浸潤影の増悪を認め、気管支鏡の結果で器質化肺炎の可能性を考え、PSL 40 mg/日に増量いたしました。炎症反応は改善傾向にありましたが、陰性化には至らず、退院時 ANCA 抗体価も 8.1 U/ml と軽度残存しておりました。一方、第 2 回退院時の画像所見（図 1-C、図 2-C）ですが、入院時に認めた右上葉及び左肺舌区の浸潤影は縮小・改善傾向にありました。

同年 11 月に PSL 20 mg/日まで減量したところ、両頬部の腫脹、疼痛と鼻閉症状が出現し、副鼻腔炎も増悪し、炎症反応が再上昇しました。2010 年 5 月末より再度発熱を認めるようになり、第 3 回入院となっております。入院時の臨床検査所見ですが、尿検査では蛋白（±）、潜血（-）で、細胞性円柱も陰性でした。血液検査では白血球が $12,200/\text{mm}^3$ と上昇しておりましたが、この際、好酸球は 0% でした。ヘモグロビン 11.0 g/dl、ヘマトクリットが

35.7% と軽度貧血を認めております。血清学的検査では、IgG は 626 mg/dl とさらに低下しており、血清 CRP 値は 11.4 mg/dl と再上昇を認めています。MPO-ANCA 抗体価は 4.0 U/ml と前回退院時から横這いで経過しています。プロカルシトニン値は 0.5 ng/ml 未満であり、また、サイトメガロウイルス抗原、 $(1 \rightarrow 3)\text{-}\beta\text{-D}$ グルカンに関しても陰性でした。第 3 回入院時の画像検査所見（図 5）です。顔面頬部の腫脹部位に皮下脂肪織の増加、脂肪織濃度の上昇を認めておりまして、脂肪織炎が示唆されました。また、副鼻腔に関しては全体的に低形成でありまして、粘膜肥厚が認められました。また、上顎洞や前頭洞の部分にも粘膜肥厚、液体貯留が認められ、慢性副鼻腔炎の所見と考えられました。

まとめですけれども、ANCA 関連血管炎に対し PSL 20 mg/ 日内服中、両頬部の皮下軟部組織の腫脹・疼痛の出現及び炎症反応の上昇、副鼻腔炎の症状の増悪を認め、ANCA 関連血管炎の再燃と診断いたしました。

再寛解導入療法として、2 クールのステロイドパルス療法及び後療法として PSL 60 mg/日のステロイド大量療法を施行し、炎症反応は速やかに CRP 0.35 mg/dl まで改善し、臨床症状も、両頬部皮下軟部組織の腫脹・疼痛は消失、副鼻腔症状も軽快し、同時に鼻ポリープも消退傾向を認めていました。第 3 回入院中、明らかな感染兆候は認めませんでした。ステロイド大量療法に伴うニューモシスチス肺炎の予防目的に投与しておりました ST（Sulfamethoxazole-Trimethoprim）合剤は継続とし、また新たに、真菌感染の予防目的にフルコナゾール（FLCZ）投与を開始いたしました。

平山：器質化肺炎に対して、ステロイド薬 40 mg/日に増量して速やかに肺の結節影は消失したのですが、その後また 20 mg/日まで減量したところで、今度は両頬部の皮下軟部組織の腫脹（抄録には鞍鼻と記載してありますが、鞍鼻ではなく皮下軟部組織の腫脹と訂正させていただきたいと思います）、副鼻腔炎の増悪を認め、炎症反応も著明な高値を認めたということで、血管炎再燃と考えまして、ステロイドパルス療法、それから高用量のステロイド療法で炎症反応は比較的速やかに改善し、両頬部の病変もその後改善してきているという経過です。この第 3 回の経過に関してご質問等ございますか。複雑な臨床経過、すなわち、様々な臓器・領域に病

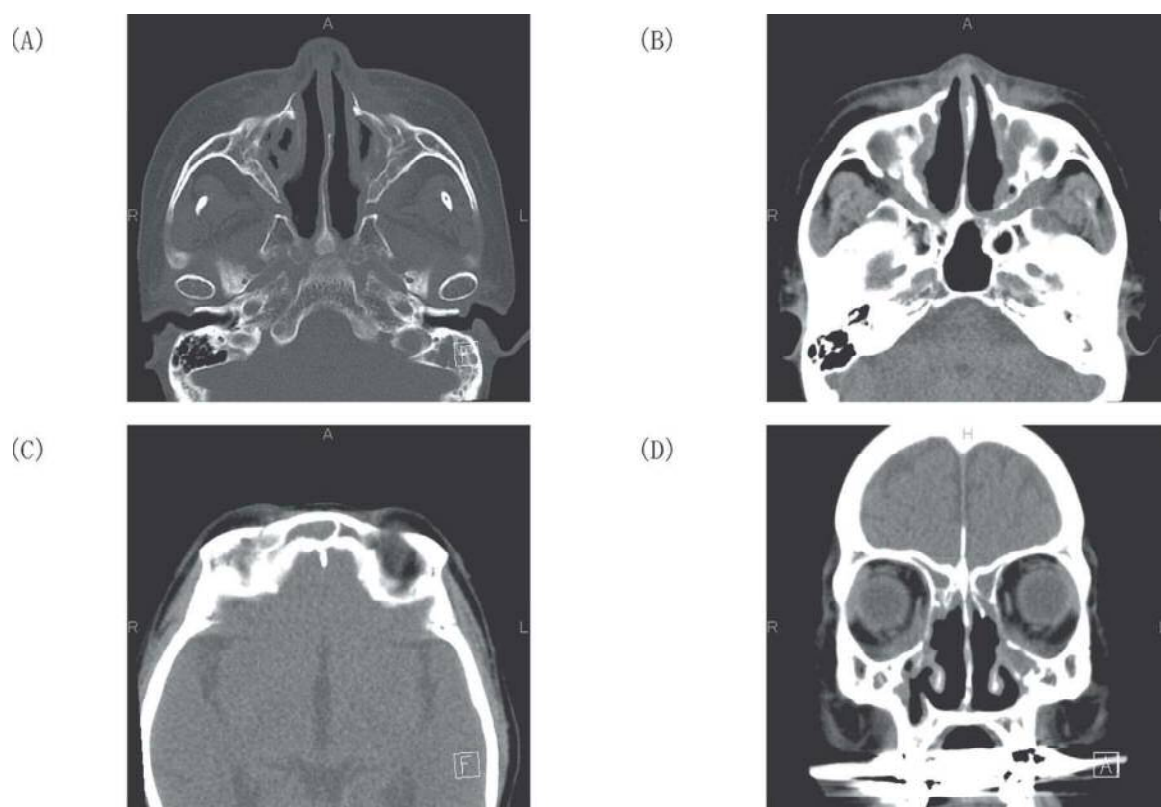


図5 頭部単純CT写真

(A) 鼻腔部（横断・骨強調画像）、(B) 鼻腔部（横断像）、(C) 前額部（横断・骨強調画像）、(D) 鼻腔・副鼻腔部（冠状断像）

変が生じており、第1回目は腎病変、第2回目は肺病変で、今回は副鼻腔及び両頬の皮下軟部組織腫脹が出現し、いずれもステロイド薬にて改善してきたという経過であります。では、それ以降の臨床経過を長井先生、よろしくお願いします。

第4回入院

長井：第3回入院の退院後、2011年9月にPSL 20 mg/日まで減量したところで、両頬部の腫脹・疼痛が再発しています。炎症反応も白血球 8,600/mm³、CRP 2.82 mg/dl と陽性化し、血管炎の再燃と診断し、ステロイドパルス療法並びにPSL 60 mg/日による再寛解導入療法を施行しています。PSL 60 mg/日に増量後に一時的に炎症反応は正常化したものの、再度CRP上昇に加え、両肺野に多発性の結節性浸潤影が出現しました。

第4回入院時の現症ですが、体重 40.0 kg と、第1回入院時よりさらに体重減少傾向にあり、体温は 36.1°C と発熱はなく、末梢血酸素飽和度は 97% でした。意識清明で、頭頸部、腹部に異常所見なく、左前下肺に同じく fine crackle を聴取しましたが、

神経学的異常は認めませんでした。入院時の臨床検査所見では、尿所見は、蛋白・潜血とも陰性で、軽度の貧血を認め、IgG は 309 mg/dl とさらに低下を認めていました。この際の白血球は 9,800/mm³ でしたが、好酸球は 0.0% でありました。CRP 値は 8.36 mg/dl と再上昇しており、またプロカルシトニン値は 0.5 ng/ml 未満と陰性でした。MPO-ANCA 抗体価は 1.3 U/ml 未満と陰性化しています。サイトメガロウイルス抗原、Quantiferon、(1→3)-β-D グルカン等はいずれも陰性でした。

こちらが第4回入院時、それから入院1カ月後の胸部単純写真（図1-D）になります。入院時は左舌区の浸潤影は消失しておりましたが、PSL増量後、こちらに浸潤影の出現を認めました。胸部CT検査（図2-D）においても、同じく左肺、右肺両方で、肺に多発する大小さまざまな結節影、特に左舌区を中心とする、多発する肺結節影の出現を認めていました。

肉芽性病変、感染性病変の鑑別目的に気管支鏡検査を施行いたしました。気管支鏡所見としては、下葉支に白色痰の付着があり、B8にも少量の痰付着

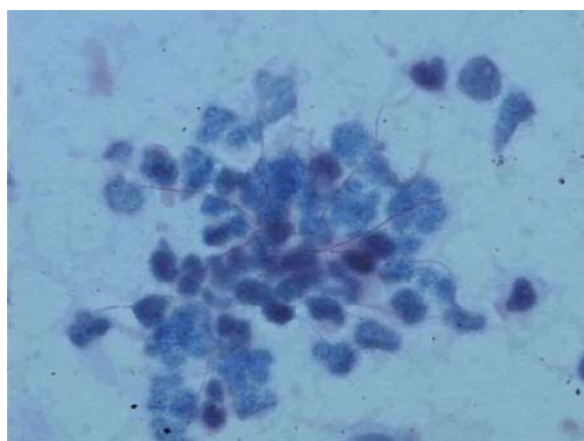


図 6 気管支肺胞洗浄液における細菌培養検査 (Kinyoun 染色像)

を認めました。左気管支 B8b より擦過・洗浄を施行し、擦過細胞診では Class II、好中球優位の炎症細胞を背景に、円柱上皮細胞集塊が見られました。また、擦過組織の培養では *Nocardia elegans* を検出しています。気管支肺胞洗浄液では、こちらは第 1 回とは異なり、好中球が 3+ と好中球優位であり、細胞診は Class II、赤血球や好中球優位の炎症細胞が多く見られました。また、肺胞洗浄液の培養の検査でも、同じく *Nocardia elegans* を検出しています。こちらは Kinyoun 染色 (図 6) ですが、ノカルジアは好気性の放線菌族であり、診断の第一歩として喀痰及び膿中の菌を検出することですけれども、幅 1 μm 、長さ 50 μm に及ぶ捻じれたボウシ状のグラム陽性菌糸体を検出することです。抗酸菌染色では弱陽性に染色されます。こちらにお示ししたとおり、脱色に弱酸を用いた抗酸菌染色の変法であります Kinyoun 法、Zeel-Neelsen 染色の脱色を 0.5~1% 硫酸にて行う方法ですが、こちらで抗酸性を示し、本症例においてもごらんのとおり、後方に赤色に染色されていますがノカルジアであります。

治療経過ですが、もともと大量ステロイド療法に伴うニューモシス肺炎の予防的に ST 合剤を 1 回 2 錠、週 3 回ということで、Trimethoprim で 160 mg の 1 回量で継続としておりました。また、真菌感染の予防的に FLCZ 投与を開始していましたが、肺ノカルジア症の診断にて Sulfamethoxazole 2,400 mg / 日、Trimethoprim 480 mg / 日に増量し、炎症反応は正常化し、肺結節陰影も消退傾向を認めたため、Trimethoprim 320 mg / 日に減量の上、退院としました。こちらは退院後の CT 画像ですが、明らかに結

節影の消退傾向を認めています。

まとめです。血管炎の再燃に対し、ステロイドパルス療法並びに PSL 60 mg / 日による再寛解導入療法を施行後、一時的に炎症反応は正常化したものの、再度 CRP 上昇に加え、両肺野に多発性の結節性浸潤影が出現しました。気管支擦過組織及び肺胞洗浄液のグラム染色にて、グラム陽性の枝分かれした桿菌が多数検出され、好酸菌染色にて弱陽性を呈しており、さらに Kinyoun 染色を施行にて、巨大な樹枝状構造をもつ放線菌の菌体が赤色に染色され、肺ノカルジア症と診断しました。Sulfamethoxazole 2400 mg / 日 + Trimethoprim 480 mg / 日に増量し、炎症反応は正常化し、肺結節性陰影も消退傾向を認めました。

平山：これがこの症例の全経過になるわけですが、結局、最初は好酸球増多症、高 IgE 血症を伴う半月体形成性糸球体腎炎で発症し、ステロイド療法にて速やかに寛解を得たのですが、その後第 2 回の入院で器質性肺炎を合併いたしました。これもステロイド療法で速やかに改善したのですが、第 3 回目は頬部の皮下脂肪の脂肪織炎と副鼻腔炎の増悪が出現し、やはりステロイド薬をまた増量して、再度寛解に至りました。しかし、さらにまた、副鼻腔炎再燃に対しステロイド薬を増量した直後に肺病変が出現し、最後は血管炎ではなくて、肺感染症だったという症例です。いずれも肺の結節影を伴うところから治療を見誤りやすい症例ということでご呈示いたしました。

症例を通じてご質問等、もしくはコメント等ございましたら…。特にございませんでしょうか。この症例の難しかったことは、1 つは ANCA 関連血管炎の病型診断が難しかったことと、それから、複数回出てきた肺病変の原因が異なっていたこと、最後はノカルジアということになったのですが、その肺結節性陰影の鑑別がもう 1 つの問題であった。それから、肺ノカルジア症というのを我々あまり経験がなかったので、診断・治療に苦慮したという点が本症例における問題なのかなと考えております。

では、もう少し問題点を整理し、また、知識を深めるために討論の時間としたいと思います。長井先生、症例提示、どうもありがとうございました。

ANCA 関連血管炎の病型・分類

平山：本症例では、ANCA 関連血管炎の病型診

断が難しい問題の1つになっています。ANCA 関連血管炎では、好中球が核の周囲に染色される Perinuclear 型と、細胞質に染色される Cytoplasmic 型と、2つの大きなパターンがあり、Perinuclear 型では MPO、Cytoplasmic 型では PR3 が主要な抗原であります。小型血管、すなわち細動脈、毛細血管、細静脈レベルの血管炎を伴い、代表的なものが、腎領域では壊死性半月体形成性糸球体腎炎です。ただし、ANCA は必ずしも壊死性血管炎のみで陽性になるわけではなくて、他の自己免疫疾患、例えば全身性エリテマトーデス、強皮症、関節リウマチなどの膠原病、それからクローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、また、自己免疫性肝疾患でも陽性になる場合がありますし、その他、薬剤性や、比較的重要なものとして感染性心内膜炎などの感染症で ANCA が陽性になると報告されております。今回はこの壊死性血管炎の診断に焦点を絞って概説したいと思います。

ACR (American College of Rheumatology) 分類では、古典的結節性多発動脈炎、好酸球性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)、多発血管炎性肉芽腫症 (Wegener 肉芽腫症) などの血管炎病型があります。ご存じの方もいらっしゃると思いますが、Wegener 教授は元ナチスに関連していたという理由もあり、国際的に名称を多発血管炎性肉芽腫症 (Granulomatosis with polyangiitis: GPA) という病名が提唱されておりますので、こちらの名称で進めたいと思います。ACR 分類基準では、好酸球性肉芽腫性血管炎の場合には、喘息、好酸球増多、神経症状、肺病変、副鼻腔病変、それから組織検査での血管外への好酸球浸潤という6項目中4つ満たす場合に、一方、多発血管炎性肉芽腫症に関しては、鼻腔・口腔内炎症、胸部異常陰影、腎所見、肉芽腫性炎症の4項目のうちの2つ以上を満たす場合に病型分類されます。一方、Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 分類は、血管炎の病理組織の基本的な分類でありまして、障害血管レベルより、大型血管炎、中型血管炎、それから小型血管炎に分類します。ANCA 関連血管炎は小型血管炎に分類され、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肉芽腫性多発血管炎、顕微鏡的多発血管炎の3つに分類されています。

先程の ACR 病型分類では ANCA 自体は診断基準に反映されておらず、CHCC 分類では病理組織所見より分類されますが、実際には、重症度、年齢、合

併症などの理由で、組織診断できないことを経験することも多く、そのような場合、臨床症状のみから診断せざるを得ません。一方で、我々腎臓内科領域では壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断していた中に、ANCA 陽性症例が多く存在することも明らかとなり、そのため腎限局型血管炎とされる場合もあり、ANCA 血管炎の分類が複雑になっています。

これを背景に、2007年に、ANCA 関連血管炎をこのアルゴリズムで分類することが提唱されております (図7)。先程の ACR、もしくは Lamgham の診断基準を満たせば、Churg-Strauss 症候群と診断する。満たさない場合には、ACR もしくは CHCC の多発血管炎性肉芽腫症の診断基準もしくは組織所見に合致すれば多発血管炎性肉芽腫症と、また、CHCC の多発血管炎性肉芽腫症の組織所見には合致しないが顕微鏡的多発血管炎の組織所見には合致して、多発血管炎性肉芽腫症に合致する代用マーカーがある場合には多発血管炎性肉芽腫症と診断、もしくは、組織所見はなくても、ANCA が陽性で、多発血管炎性肉芽腫症代用マーカーがあれば多発血管炎性肉芽腫症と病型診断します。この多発血管炎性肉芽腫症代用マーカーは7項目あり、まず、胸部単純写真で固定性の肺浸潤影・結節影・空洞影、気管支狭窄、1カ月を超える血性鼻汁ないし3カ月を超える慢性副鼻腔炎、眼窩後部の腫瘍あるいは炎症 (偽腫瘍)、声門下狭窄、鞍鼻または破壊性副鼻腔疾患。これらのいずれかがあれば、多発血管炎性肉芽腫症と診断するものであります。

次に、小型血管炎の臨床組織所見は合致し、多発血管炎性肉芽腫症代用マーカーのない場合には顕微鏡的多発血管炎、もしくは組織所見も多発血管炎性肉芽腫症代用マーカーもないけれども、腎臓の血管炎代用マーカー、これは10%を超える変形赤血球、赤血球円柱を伴う血尿もしくは蛋白尿というような場合に顕微鏡的多発血管炎と診断します。顕微鏡的多発血管炎と診断できない場合には、CHCC 分類の古典的結節性多発動脈炎の組織所見、もしくは血管造影所見を認めれば、古典的結節性多発動脈炎と診断し、これも満たさない場合には分類不能とする…と、このアルゴリズムで病型分類することが提唱されております。

さて、本例は、発症時に好酸球増多と IgE 高値で、腎組織所見でも壊死性半月体形成性糸球体腎炎に間質への好酸球浸潤も認めたことから、まず Churg-

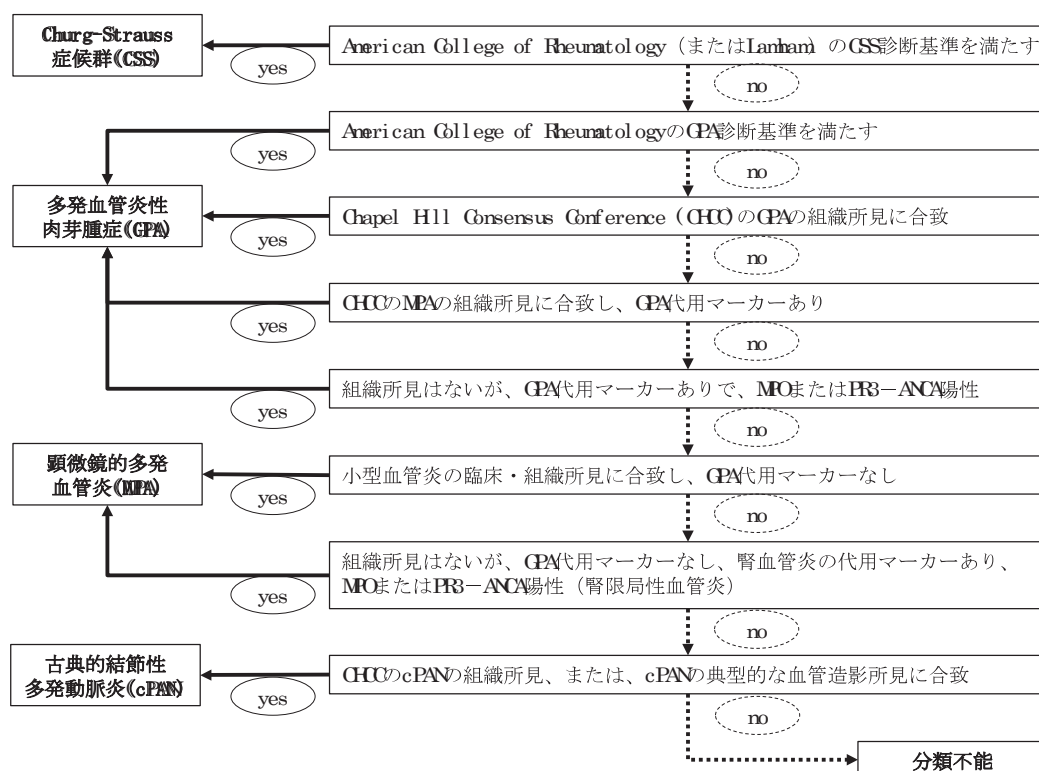


図 7 ANCA 関連血管炎の分類 (The EMEA Consensus Algorithm) (Watts R, et al. Ann Rheum Dis 2007 ; 66 : 222 より改変)

Strauss 症候群を考えたわけです。Langham の診断基準に照合してみますと、好酸球増多はあるため、血管炎に起因する 2 臓器以上の臓器障害があるかが重要であり、腎臓は明らかですが、肺・副鼻腔病変が血管炎に合致する臓器障害であるかが問題になります。しかし、喘息の病歴がないため、この診断基準を本症例は満たさないということになります。一方、ACR 分類ですと、気管支喘息はない、好酸球増多はあった、神経症状は全経過を通じても発症しなかった、腎組織所見で血管外への好酸球浸潤は認めているため、副鼻腔・肺病変が合致するのかわからないので診断できるかどうかが決まってくるということです。そのため、ANCA 関連血管炎の副鼻腔病変、肺病変を概説していただければと思っております。

ANCA 関連血管炎における耳鼻咽喉科領域病変

平山：それでは、まず副鼻腔病変からということで、耳鼻咽喉科の河口先生、よろしくをお願いします。

河口（耳鼻咽喉科）：今回、耳鼻科領域の ANCA 関連血管炎の病変について、まず一般的なことから、続いて、本症例の所見を見ていきたいと思います。

す。

多発血管炎性肉芽腫症、いわゆる Wegener 肉芽腫症ですが、耳鼻咽喉科領域としては比較的特徴的な所見がありまして、1 つは、膿性の鼻漏、鼻出血以外に、鼻粘膜に高度の痂皮形成を生じます。その結果、壊死を起こしていき、鼻中隔穿孔や鞍鼻といった比較的特徴的な症状が出ます。ほかに、中耳炎の症状が出ることも多いのですが、中耳炎は一般的な滲出性中耳炎とあまり違いのないような中耳炎の症状になります。こちらの場合、鼻腔粘膜から生検をする場合は、大体鼻中隔の粘膜などから生検をすることが多いのですが、比較的壊死が進んでいることが多いので、診断に有用な組織採取をすることが難しい場合が多いです。何度か取ってやっと診断に至ることが多くあります。あとは、耳鼻科領域としては、中耳限局の多発血管炎性肉芽腫症の症例も散見されています。先ほど申しました鞍鼻ですが、鼻背の鼻骨と軟骨の移行部あたりに陥凹を認め、多発血管炎性肉芽腫症にはこの部分的な鞍鼻が特徴的な所見です。

続きまして Churg-Strauss 症候群ですが、こちらは耳・鼻の所見としてはあまり特徴的なものではな

く、最近、耳鼻咽喉科領域では、好酸球性中耳炎、好酸球性副鼻腔炎という概念があるのですが、これらの症状と非常によく似ていまして、好酸球浸潤のある滲出性中耳炎、副鼻腔炎、鼻ポリープなどが局所所見として出てきます。そのため、臨床的には好酸球性中耳炎や好酸球性副鼻腔炎というふうに診断されることが多いのですが、その鑑別として ANCA 抗体価の測定が有用となっています。

まずは中耳炎のほうから鑑別疾患を幾つか挙げてみました（表2）。多発血管炎性肉芽腫症と好酸球性中耳炎、あとは Churg-Strauss 症候群、難治性としては結核も常に鑑別として挙げられます。あとは腫瘍です。主に、今回 ANCA 関連疾患として2つの項目に追加して、好酸球性中耳炎が非常に中耳の所見としては似ていますので、それぞれの鼓膜所見、中耳の貯留液、あとは、下の項目はどの領域でも同

じかと思いますが、鼓膜所見はあまり特徴的なものではなく、鼓膜が混濁して肥厚しています。中耳の貯留液がたまっていることが多くありまして、貯留液の性状としては多発血管性肉芽腫症のほうは比較的漿液性、さらさらな液体の貯留です。それに比して、Churg-Strauss 症候群や好酸球性中耳炎は、にかわ状のかなり濃い貯留液になっていまして、鼓膜切開して中耳貯留液を採取する際には、実際には液体ではなく、ゼリーのような、グミのようなものが採取されることも多くあります。この点からいくと、多発血管炎性肉芽腫症と Churg-Strauss 症候群は臨床的に見て中耳の所見は比較的違いがあります。ただ、Churg-Strauss 症候群と好酸球性中耳炎は鼓膜所見も非常に似ておりまして、好酸球の浸潤があり、中耳貯留液のほうからも好酸球の浸潤が認められることが多いです。唯一違いが、この MPO-ANCA 陽性

表2 難治性中耳炎における鑑別疾患と鑑別点

- ・多発性血管性肉芽腫症
- ・好酸球性中耳炎
- ・アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）
- ・結核性中耳炎
- ・中耳腫瘍

| 疾患 | 多発血管炎性肉芽腫症 | Churg-Strauss 症候群 | 好酸球性中耳炎 |
|----------|------------------|--------------------------------------|-------------------|
| 鼓膜所見 | 混濁・肥厚 | 混濁・肥厚 | 混濁・肥厚 |
| 中耳貯留液の性状 | 漿液性～粘性 | にかわ状半固形状 | にかわ状半固形状 |
| 血液検査所見 | PR3 (C)-ANCA 陽性 | MPO (P)-ANCA 陽性 好酸球数上昇 IgE 値高値 | 好酸球数上昇 IgE 値高値 |
| 病理組織像 | 巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性血管炎 | 好酸球浸潤を伴う肉芽、血管炎 | 好酸球浸潤を伴う肉芽 |

表3 鼻・副鼻腔病変の鑑別疾患と鑑別点

- ・多発性肉芽腫性血管炎
- ・Churg-Strauss 症候群
- ・鼻性 NK/T 細胞性リンパ腫
- ・鼻副鼻腔腫瘍

| 疾患 | 多発肉芽腫性血管炎 | Churg-Strauss 症候群 | 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫 |
|---------|-------------------|-------------------------|----------------|
| 鼻・副鼻腔所見 | 潰瘍や壊死性病変痂皮付着鞍鼻 | アレルギー性鼻炎鼻ポリープ副鼻腔炎 | 進行性鼻壊疽 |
| 好発部位 | 両側鼻腔、鼻中隔 | 両側鼻・副鼻腔 | 顔面正中部片側鼻腔 |
| 全身症状 | 眼病変、肺病変腎病変、発熱体重減少 | 気管支喘息全身臓器の好酸球浸潤全身の血管炎症状 | 高熱口蓋腫瘍、穿孔 |

があって、あと血管炎があるということになります。

続いて、鼻副鼻腔の病変の鑑別疾患を挙げてみました（表 3）。上の 2 つ以外に、今度は悪性リンパ腫が含まれてきます。腫瘍も同じく挙げられます。鼻副鼻腔から見た所見としては、先ほど申しました痂皮形成、鞍鼻などが多発肉芽腫性血管炎にあります。同じような所見として悪性リンパ腫、特に NK/T 細胞型というちょっと特殊なリンパ腫でも鼻腔内の壊死性病変が認められます。その違いは、多発肉芽腫性血管炎については両側の鼻腔及び鼻中隔に好発部位がありますが、リンパ腫の場合は一側性から始まることが多いです。また、リンパ腫の場合は口腔の腫瘍及びそれが進行して口蓋の穿孔などを生じてきます。残った Churg-Strauss 症候群のほうですが、これは好酸球性副鼻腔炎と同じような所見で、こちらとはだいぶ臨床所見が異なります。アレルギー性鼻炎があり、鼻腔のポリープがあって、副鼻腔炎を生じる。あとは、気管支喘息などが合併して、好酸球浸潤が認められます。

こういったことから、今回の症例について改めて見直してみました。これは本症例の初診時の鼻腔所見です。この奥には本来中鼻甲介という鼻粘膜があるのですが、それが見えないぐらいポリープが充満しています。こちらは頬部腫脹で 3 回目に入院したときの所見です。この症例は、耳鼻科として副鼻腔炎に対する積極的な治療は行っていないで、ステロイド加療で経過を見ていたような形ですが、右の鼻腔はわずかにポリープがあるようですが、さほど悪くありません。ただ、左のほうは中鼻甲介という鼻粘膜の両脇にポリープが散見されます。こちらが今現在の鼻腔内の所見ですが、ステロイド加療後、鼻腔の中は非常にステロイドが効いていまして、今現在はポリープはほとんどない状態です。特に、今回の治療の間は手術的に切除などは行っていません。ただ、残念ながら今回の症例で病理検査において、中耳貯留液からは好酸球は陰性でして、あと鼻汁好酸球も陰性でした。鼻腔のポリープも 2 度ほど生検をしているのですが、好酸球の浸潤はなく、明らかな血管炎などもなかったようです。この結果からすると、局所の部分からいうと確定はしづらい面はあるのですが、ANCA 関連血管炎と考えるといわゆる多発血管炎性肉芽腫症とは大きく異なっているので、こちらの診断には全く至らないと思います。この患者さんは 17 歳のころから副鼻腔炎の手術を

3 回か 4 回ぐらい受けているのですが、何度も受けているわりにはよくなって、今回ステロイド治療をしてから著効しています。もし細菌感染性の副鼻腔炎であれば、ステロイドだけではポリープは消失しませんので、やはりアレルギー性のものが関与しているのではないかと考えます。ちょっと弱いのですが、ANCA 関連血管炎としては、耳鼻科領域としては Churg-Strauss 症候群の一症状として考えておかしくはないのではないかと思います。

平山：耳鼻咽喉科所見に関しまして、ご質問ございますでしょうか。どちらかというと、いわゆる多発血管炎性肉芽腫症よりはそれ以外のもの、血管炎だとしたら多発血管炎性肉芽腫症だけ是否定的ということでも考えてもよろしいですかね。すなわち、Churg-Strauss 症候群をすごく示唆するような好酸球の浸潤の組織像があるとか、もしくは鼻汁に好酸球が多いというのがないので、積極的に支持はしないけれども、少なくとも多発血管炎性肉芽腫症は否定的であると考えればよろしいでしょうか。

河口：はい。

平山：ありがとうございました。

ANCA 関連血管炎における呼吸器領域病変

平山：それでは、続きまして、ANCA 関連血管炎の肺病変につきまして仙波先生に概説していただきたいと思います。

仙波：私のほうから ANCA 関連血管炎の肺病変に関しての一般的なお話をさせていただきます（表 4）。

まずは、顕微鏡的多発血管炎の代表的な肺病変としては、肺胞出血があります。今回の症例とは全然違うのですが、急性の経過をとって血痰、咯血、咳嗽、それから重症の呼吸不全などを発症していらっしゃる方です。両側の肺野に非特異的な、斑状影、浸潤影、すりガラス影などが出現してきます。CT 画像だと両側肺野が真っ白で、肺水腫との鑑別が困難なような画像パターンです。ただ、肺胞出血であれば、仮に血痰がなくても気管支鏡検査で肺胞洗浄液を採取すると、血性に近いような赤い肺胞洗浄液が回収でき、その中にはヘモジデリンが沈着したマクロファージが存在しています。

顕微鏡的多発血管炎の肺病変として、間質性肺炎を呈する場合も散見されます。こちらはどちらかというとゆっくりした経過で、乾性咳嗽とか労作時呼

表4 ANCA 関連血管炎における肺病変の鑑別点

| 血管炎 | 顕微鏡的多発血管炎 | | 多発肉芽腫性血管炎 | Churg-Strauss 症候群 |
|---------------------------|---|---------------------------------------|--|---|
| 肺病変 | 間質性肺炎 | 肺胞出血 | 多発結節影 | 極めて多様 |
| 症状 | 乾性咳嗽 労作時呼吸困難 | 血痰、咯血、 咳嗽、呼吸困難 | | 気管支喘息が主 |
| 胸部単純写真・ CT 検査所見 | 両側下肺野の網状影や 輪状影。 胸膜直下のすりガラス 影や網状影、蜂窩肺、 牽引性気管支拡張、浸 潤影など。 | 非特異的な両側肺野の 斑状影やびまん性浸潤 影、すりガラス影。 | 空洞を伴う多発結節 影。 びまん性の浸潤影、す りガラス影を伴う。 | ・末梢肺優位の浸潤影 やすりガラス影 ・空洞形成を伴う結節 影 ・気管支壁の肥厚や気 管支拡張像 ・縦隔リンパ節腫脹、胸 水、心嚢液貯留など |
| 気管支肺胞 洗浄液 (BALF) 所見 | 好中球とリンパ球が増 加 | 赤血球、ヘモジデリン 貪食マクロファージ | 好中球が増加 | 好酸球が増加 |

吸困難を主訴に来院されます。胸部単純写真では網状影とか輪状影が目立ち、胸部 CT 検査では、胸膜直下の網状影や蜂窩肺構造が見られます。これは間質性肺炎の中で通常型間質性肺炎 (Usual interstitial pneumonia: UIP) パターンとされるもので、ANCA 関連血管炎ではこの UIP パターンが一番多いと言われています。ただ、他のパターンをとる症例もあると報告されております。

膠原病症例の中には肺病変先行型の場合もあります。特発性間質性肺炎ということで経過を追っていく最中に血管炎症状が出現する症例もあります。ですから、間質性肺炎患者の初診時には、通常膠原病のチェックをしますが、最近は ANCA も測定することも多いと思います。

多発血管炎性肉芽腫症ですが、こちらも重症の場合は肺胞出血をとってきます。また、多発血管炎性肉芽腫症では結節影が一般的で、空洞を伴うような多発結節影を呈してきます。病理組織で壊死性肉芽腫性血管炎が認められれば典型的です。典型的な症例の BALF 中には、好中球や好酸球が増加することが多いと文献上はされています。下は多発血管炎性肉芽腫症の典型的な画像です。

Churg-Strauss 症候群に関しては、実は画像所見が極めて多彩であるとされていて、いろいろなパターンをとるので画像だけでは難しいけれども、臨床的にはまず喘息症状があり、画像検査上、移動性の浸潤影を認めるとされています。気管支鏡検査では、Churg-Strauss 症候群の場合は好酸球増多があれば典型的ですので、今回の症例とは典型例とは大

きく異なると思います。

器質性肺炎という言葉も出てきました。わかりにくい概念ですが、そもそもこれは病理学的な疾患概念で、肺組織の中の小気道や肺胞道、肺腔内にボリーブ状の肉芽組織の集塊が認められるものを指します。こういう所見がある症例を器質性肺炎のパターンと呼び、原因があれば二次性、原因が不明であれば特発性の器質性肺炎となります。以前は BOOP (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) と呼ばれていましたが、最近は特発性器質性肺炎 COP (Cryptogenic organizing pneumonia: COP) と称します。疾患の分類としては間質性肺炎に分類はされていますが、先ほど出た UIP の間質性肺炎とか、他の間質性肺炎とは大分臨床経過が異なります。典型的な器質性肺炎はステロイド薬への反応も良好とされています。臨床的には、抗生物質でありよくならない肺炎像で、移動性の多発浸潤影であること。気管支鏡検査の BALF 中、リンパ球が増加していること。肺生検で、先ほどの器質性肺炎のパターンの病理所見が認められれば、通常器質性肺炎と診断してステロイド薬が投与されます。ステロイド薬によく反応する症例が多いです。こちらは実際の症例の胸部 CT 画像ですが、胸膜直下の多発斑状影を認める典型例です。

ただ、器質性肺炎パターンの組織像自体は非特異的であって、他の間質性肺炎に合併することもあります。非特異型間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) とか重症のびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) などの経過におい

て出てくることもある。あるいは細菌性肺炎の経過中に出てくることもあれば、膠原病に合併することもある。好酸球性肺炎や薬剤性肺炎、放射線肺炎との鑑別が重要とされていますが、もう 1 つ、多発血管炎性肉芽腫症で出現することがあります。あえて膠原病肺とは別枠で教科書には記載されております。少し古い本ですが、Katzenstein の書に BOOP-Like Wegeners Granulomatosis と記載されています。「Wegener 肉芽腫症（多発血管炎性肉芽腫症）の非典型例の中には器質化肺炎パターンが主体の症例が一部いて、広範囲に組織が採取されれば、器質化肺炎の中に壊死性病変が検出できるけれども、基本は BOOP パターンをとる症例がいる」と記載されています。

となると、今回の症例はもしかしたら BOOP パターンが主体の多発血管炎性肉芽腫症であった可能性が考えられます。呼吸器内科からの印象です。以上です。

平山：ANCA 関連血管炎の呼吸器病変につきまして、ご質問等ございますでしょうか。結局、Churg-Strauss 症候群はどちらかというと、好酸球が浸潤し、しかも非固定性の結節影というのが特徴なのかなと…。逆に、多発血管炎性肉芽腫症は空洞形成を伴って、今回の症例のような BOOP、COP を伴うような症例もあるということで、呼吸器内科的にはどちらかというと多発血管炎性肉芽腫症様だということで、やはり、本例の血管炎の病型分類は難しいということを再認識したところです。この演題のタイトルにもありますように、Churg-Strauss 症候群とも多発血管炎性肉芽腫症とも記載せずに、ANCA 関連血管炎とせざるを得なかったのが実情であります。実際の臨床では、多発血管炎性肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、顕微鏡的多発血管炎という 3 つの小型血管炎のいずれかに分類する努力はしつつも、やはりなかなかその病型診断は難しい場合もありますし、また、本症例のように、非典型例の場合や境界域の症例が存在するのかなという印象も持っております。ご質問等、ございませんでしょうか。それでは、仙波先生、どうもありがとうございました。

肺結節性陰影の鑑別

平山：引き続きまして、今回、肺の結節影の診断に際しまして、最後はステロイド薬の影響で肺ノカ

ルジア症を合併したわけですが、そもそも肺結節性陰影をどのように鑑別していくかという点で、どのような疾患を考えるべきか、放射線科の菊嶋先生に概説していただきたいと思います。

菊嶋（放射線科）：よろしく申し上げます。肺結節性陰影ということでお話しいただいたので、幾つか画像を供覧させていただきます。

多発肺結節には、腫瘍性、感染性、非感染性肉芽腫性、その他のものがあります（表 5）。今回の疾患に関して、空洞性結節も一応入れておきましたので、見ていきます。

腫瘍性の結節には、転移性肺腫瘍、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、過誤腫、喉頭乳頭腫、転移性平滑筋、同時多巣性肺腫瘍（細気管支肺胞上皮癌、Kaposi 肉腫、カルチノイド）などがあります。これは肺転移の所見で、meningioma からの肺転移です。次は過誤腫です。この画像はそれほど大きな石灰化は見えませんが、大体、大きなポップコーン状の粗大な石灰化を含んでいます。CT だと、30% 以上ぐらいに脂肪を同定できるそうです。境界は比較的明瞭で、ノッチ形成するようなものが特徴的です。

次は感染性の肺結節です。これは結核の画像ですが、境界明瞭な結節を認めており、周りには散布巣があります。活動性があるような結核ということに

表 5 多発肺結節の鑑別疾患

- 腫瘍性
 - 転移性肺腫瘍
 - 悪性リンパ腫
 - リンパ増殖性疾患
 - 過誤腫
 - 喉頭乳頭腫
 - 転移性平滑筋
 - 同時多巣性肺腫瘍（細気管支肺胞上皮癌、Kaposi 肉腫、カルチノイド）
- 感染性
 - 陳旧性（結核性）肉芽腫
 - 敗血症性塞栓症（多発肺膿瘍）
 - 肉芽腫性感染症：肺結核、真菌感染、ヒストプラズマ、ノカルジア、クリプトコッカス
 - 寄生虫（包虫症）
- 非感染性肉芽腫性
 - リウマチ結節
 - Sarcoidosis
 - 多発血管炎性肉芽腫症
 - Progressive massive fibrosis
- その他

なりますが、時に石灰化を含んだりしています。もちろん空洞も伴うことがあります。これは敗血症性肺血栓症で、多発肺膿瘍です。真ん中に見られる低吸収域が、壊死巣を反映する部分です。腺癌の肺転移などでも似たように写ることがあり、鑑別に入ります。今回、ノカルジアに感染したそうですが、調べたところ、あまり特異的な画像所見を呈すことはなさそうな感じで記載されていましたし、あまりいい写真もなかったです。次はクリプトコッカスになります。境界は明瞭ですが、辺縁が不整な結節が出てくるそうです。

非感染性肉芽腫性の結節としてはリウマチ結節が最初に出てきます。進行した関節炎と皮下結節を有するリウマチの患者さんに見られ、肺野末梢の境界明瞭な結節が見られています。時に空洞を伴うことがあります。次がサルコイドーシスです。これは我々の施設のもので、気管支血管側に沿った微小粒状影が胸膜や小葉管隔壁などに見られるのが特徴的な分布になっています。今回の症例の多発血管炎性肉芽腫症に関してですが、位置付けとしては、浸潤影と腫瘍影の中間的性状を示します。周囲には、わかりづらいのですが、出血を反映した halo を認めることがあるそうです。分布としては、血管炎を反映しているのか、しばしば気管支血管側に沿った分布を示すのですが、これはそのような分布ではありません。その他は異所性子宮内膜症や splenosis、あと、多発肺動静脈奇形（Osler-Weber-Rendu 症候群）とか amyloidosis、粘液栓などがあります。粘液栓などは肺結節というよりは、ほこぼこと数珠状に描出されています。

次に空洞性結節・腫瘍（表6）で、転移性肺腫瘍とか悪性リンパ腫、あとは扁平上皮癌などがあります。これは多発肺転移で、結構空洞をつくるような珍しい所見です。それと、先ほど供覧しました感染性のもので敗血症性塞栓症、真菌感染、ヒストプラズマ、包虫症、アメーバ、ブドウ球菌感染など、様々ありますが、これらの疾患も空洞をつくる結節となります。先ほどお見せしましたリウマチ結節やサルコイドーシス、今回の多発血管炎性肉芽腫症も空洞をつくる可能性があります。あとは、外傷後などの pneumatocele や肺梗塞、肺分画症や気管支原性肺嚢胞の発生異常などでも空洞を示すことがあります。以上です。

平山：ありがとうございます。結局、腫瘍と、

表6 空洞性結節・腫瘍の鑑別疾患

-
- 腫瘍性
 - 転移性肺腫瘍：頭頸部の扁平上皮癌、子宮頸癌、皮膚の血管肉腫
 - 悪性リンパ腫（Hodgkin 病）
 - 肺癌（扁平上皮癌）
 - 感染性
 - 結核性（S1、S2、S6）
 - 敗血症性塞栓症、膿瘍
 - 真菌感染、ヒストプラズマ、ノカルジア
 - 包虫症
 - アメーバ
 - ブドウ球菌感染
 - クレブシエラ肺炎
 - ニューモシステイス肺炎
 - 非感染性肉芽腫性
 - リウマチ結節
 - Sarcoidosis
 - 多発血管炎性肉芽腫症
 - その他
 - 発生異常
 - 肺分画症
 - 気管支原性嚢胞
 - 嚢胞状腺腫様奇形
 - その他
 - 外傷後（pneumatocele）
 - 肺梗塞
-

感染性と非感染性の肉芽腫ということ念頭に入れて考えていけばいいということでもよろしいでしょうか。

菊嶋：そのような御判断でいいと思います。

平山：どなたかご質問等ございますか。

古川（呼吸器外科）：今回の症例で、初回の器質化肺炎とされた陰影とステロイド薬を使用した後に出現してきた肺ノカルジア症の陰影の画像比較について、あまり解説していただいていたように思うのですが、CT 画像上似たような陰影だったのでしょうか。最初は器質化肺炎とされた陰影ですが、最後はステロイド薬を使用したことによる感染症、肺ノカルジア症と診断されました。ノカルジアでもそういう結節をつくるわけですが、ステロイドを使って器質化肺炎はよくなったのだけれども、また陰影が出現してきたのですが、呼吸器内科の先生は2回目の気管支鏡検査時、ステロイド薬による感染性肺疾患を画像上念頭に入れて検査を行ったのか、それともまた同じ器質化肺炎が出てきたと思って検査をしたのか、私にはCT 画像上同様な陰影に見え

たのですが、CT 画像上になにか特徴があったのか、その辺を教えてほしいのですが。

菊嶋：器質化肺炎ということで診断が事前についていたということですが、器質化肺炎になると辺縁が円形・卵円形から、内に凸な辺縁を示す感があります。今回の画像を見た限り、言われなければ器質化肺炎と断定はできないような写真です。膨隆性のように見え、もちろんステロイド薬でよくなっていないので肺癌も鑑別に入れた腫瘍ととったりするものもあるかと思いますが。

古川：再度、画像所見の比較をしてもらいたいのですが。もちろん、特徴的な画像はないのでしょうか。

菊嶋：ノカルジアに関して幾つか文献を調べたのですが、画像的にはあまり疾患特異性の高い所見はない印象です。

古川：仙波先生は、このとき画像上ステロイド薬による感染性肺疾患を疑って気管支鏡検査を施行したのでしょうか。

仙波：確かに 2 回目の気管支鏡検査の際には、再入院時にはあまり目立たない影が出現してきており、ステロイド大量療法後の炎症所見の再増悪であったので、易感染性ということを念頭に、感染症の可能性を一番に、また、ある程度肺ノカルジア症も想定して検査を施行いたしました。

古川：肺ノカルジア症の画像所見と器質化肺炎とされた最初の画像を比較して、あまり違いがわからなかったもので質問させていただきました。

菊嶋：いや、やはりちょっと大きくなっている感じはありますね。

古川：その右の写真が最初の器質化肺炎だったのですね。

菊嶋：器質化肺炎と言われれば、はあ、そうですかという感じの画像と思います。

古川：画像診断では難しいということがよくわかりました。ありがとうございました。

平山：最初の肺病変は非定型抗酸菌症もしくは陳旧性肉芽腫という診断でステロイド治療を開始したのですが、ステロイド薬を減量したらそれが拡大し、気管支鏡等にて器質化肺炎と診断されました。その後、ステロイド薬に反応して結節影は消失したのに、最後はステロイド薬を増量したとたん、再度結節影が出現したということです。結局、感染症を考慮し気管支鏡検査を再度行い、その結果、肺ノカ

ルジア症という診断に至ったわけです。

ノカルジア症

平山：さて、肺ノカルジア症と診断したところで、どのように治療したらいいのだろうと困惑したこともあり、是非ここで、感染症科の大石先生にノカルジア症について概説していただきたいと思います。

大石（感染症科）：それでは、ご指名を受けましたので、ノカルジア症について少し補足したいと思います。

ノカルジアは、放線菌目ノカルジア科に属する好気性のグラム陽性桿菌です。いわゆる原核生物で、真核生物とは異なります。基本的に土壤中に広く分布するのですが、我々が土臭いとか、土のにおいがするというのは、このノカルジアのにおいと言われていると思います。ヒトに病原性を発揮するものとそうでないものがあります。放線菌を大きく分類する中で、嫌気性放線菌に分類されるのが *Actinomyces* と言われるもので、これはヒトに病原性を発揮します。好気性放線菌の中の代表格がノカルジアになります。ノカルジア自体は約 30 種類がヒトに感染すると言われており、非常に多彩な菌であるということがわかるかと思います。

ノカルジア症ですが、通常は日和見感染で起こります。ステロイド薬や免疫抑制薬の長期投与、血液疾患で免疫力が低下した症例に多く見られます。病態は、急性の転帰はあまりとらず、亜急性ないし慢性の化膿性の肉芽腫性病変としてあらわれます。侵入経路は、経気道的なものが多く、侵入したノカルジアは肺で病巣を形成し、放置すると血行性に全身に播種すると言われています。

ノカルジア症の病態としては、皮膚ノカルジア症と内臓ノカルジア症の 2 つに大きく分けられます。今回は内臓ノカルジア症についてお話ししますが、内臓ノカルジア症の中には血行性播種によって中枢神経や眼、皮膚軟部組織、逆に内臓ノカルジア症から播種して皮膚に病巣をつくるケースもあります。それから、腎臓、関節、骨、心臓など、さまざまな臓器に血行播種して、その先でノカルジア症を発症します。どういう部位に多いかというと、アメリカのデータでは、肺が 4 割ぐらい、全身に播種するものが 3 割ぐらいと言われています。そして、全身播種のうちの 4 割が中枢神経の合併を伴います。報告

されている症例を見ますと、その4割が肺ノカルジア症ですが、そのうちの90%は *N. asteroides complex* グループと言われています。つまり、このグループに属するものは全身播種をしやすいと考えたほうがいいと思います。肺ノカルジア症のうち、約半分ぐらいに肺外の感染が見られ、中枢神経に対する合併症が最も多くみられます。ノカルジアによる脳膿瘍の死亡率は非常に高く、単一で33%、多発した場合は66%ですので、非常に病原性が強いといえますか、一度病原性を発揮すると予後の悪い感染症と言えます。ノカルジア症のリスクファクターは臓器移植、血液悪性腫瘍、慢性呼吸不全（特に肺胞蛋白症）、それと6カ月前までにサイトメガロウイルス感染症を起こした場合、本症例に相当する副腎皮質ステロイド薬長期投与、あとは、高い血清濃度レベルの免疫抑制薬投与、糖尿病、AIDS患者、アルコール多飲などもリスクに入ります。

診断ですが、とにかく微生物診断が重要です。臨床検体、病理組織からノカルジア菌を証明することです。塗抹染色では、先ほど長井先生からもプレゼンテーションがありましたように、染色所見でグラム染色の陽性の特徴的な桿菌を示していたり、あるいは抗酸菌染色、Zeel-Neelsen 染色という結核菌や通常の抗酸菌の染色で行いますと、非常に淡くしか染まりませんので、脱色を少し工夫した Kinyoun 染色を使うと、かなりはっきりと赤く染まって見えます。分離培養同定ですが、ノカルジアよりも下の細かい分類に関しては、通常の一般の検査室では今は行っておりません。生化学性状とか薬剤感受性から菌種を推定するやり方ということは示されてはいますけれども、現在はこのやり方は行わずに、遺伝子学的検査で判定をしていきます。16S-rRNA 解析をして行いますが、これは研究検査になります。ですから、一般検査室から報告書が返される際には、ノカルジア SP という形になります。

肺ノカルジア症の臨床症状は、亜急性から慢性に発症します。発熱や倦怠感、食欲不振、体重減少などの症状が見られますが、特徴的な症状は乏しいと言っていいと思います。画像所見に関しては先ほど来、先生方のほうでおっしゃっていただいているとおり、非常に多彩です。画像のみで肺ノカルジア症ということは言えないと考えられます。

重要な鑑別診断はたくさんありますが、結核やアスペルギローマなどは、基礎疾患との兼ね合いから

表7 肺ノカルジア症の際の推奨検査項目

-
- ・喀痰塗抹培養検査（可能ならば気管支肺胞洗浄液）
 - ・塗抹染色：グラム染色、抗酸菌染色（Zeel-Neelsen、Kinyoun 染色）
 - ・分離培養同定
 - ・薬剤感受性試験
 - 注）生化学性状や薬剤感受性から菌種の推定は可能だが、一般的な検査室では行われない
 - ・遺伝子学的検査：16S-rRNA 解析による種の同定
 - ・空洞性病変（結核およびアスペルギルス症）の否定
 - ・結核菌 PCR、抗酸菌培養
 - ・アスペルギルス抗原
 - ・(1→3)-β-D グルカン
 - 注）(1→3)-β-D グルカンはノカルジア症では通常陰性も、播種性の場合には異常高値となることがある。
 - ・全身播種の検索
 - ・血液培養
 - ・脳 MRI 検査
 - ・全身造影 CT 検査
 - ・眼底検査
 - ・システムレビュー
-

考えると重要かと思われます。特徴的な所見がないということから診断がおくれるのが肺ノカルジア症で、発症から診断に至るまでに要した日数の中央値が42日というような報告もありますから、なかなか診断に至るには時間がかかるものなのかもしれません。

肺ノカルジア症を診た場合に必要な検査を私なりに考えてみました（表7）。喀痰塗抹培養検査は必須です。可能であれば気管支鏡を行うべきと教科書的には書かれています。それから、空洞性病変をつくっている場合には、やはり結核であるとかアスペルギルス症などの否定は必要です。もちろん、他の肺塞栓症とかクリプトコッカスなどの否定も必要なのですが、重要なものは順番にということで、このあたりはまず否定しておく必要があるかと思います。(1→3)-β-D グルカンは、真菌症で増加して、クリプトコッカスで陰性となりますが、ノカルジア症でも通常は陰性です。播種性のノカルジアを示す場合には異常高値になることがありますので、これだけで鑑別することはできません。また、全身播種の検索としては、血液培養が重要です。また、肺にノカルジア症を見たときには、必ず脳の MRI 検査を行うと教科書的に書かれています。やはり脳への転移が多いため、必須であろうと思われます。それ

表 8 *Nocardia elegans* 報告例

| 報告者 | 報告年 | 基礎疾患 | 疾患 | 検体 |
|--------------------|------|------------|--------|-------|
| Yassin and Brenner | 2005 | 不明 | 肺炎 | 喀痰 |
| Watanabe et al. | 2006 | 不明 | 気管支炎 | 喀痰 |
| Park et al. | 2008 | 腎移植後 | 肺膿瘍 | 喀痰 |
| Barrio et al. | 2008 | 嚢胞性線維症 | 肺炎 | 気管分泌物 |
| Harada et al. | 2009 | なし | 化膿性肉芽腫 | 膿 |
| Masaki et al. | 2011 | なし (cat) | 化膿性関節炎 | 穿刺液 |
| The present case | 2011 | ANCA 関連血管炎 | 肺炎 | 喀痰 |

から、全身の造影 CT、眼底検査、そして皮膚を含めたシステムレビューをすることが重要と思います。

治療ですが、第 1 選択は、本症例でもありましたように ST 合剤になりますが、確定診断までに時間がかかりますので、エンピリカルに使われる症例もよくあります。投与量は、Sulfamethoxazole として 75 mg/kg/ 日ですから、非常に多い投与量になります。ですから、腎機能障害のある方にはかなり厳しいと言えるかもしれません。あと、重症例、特に全身播種については、カルバペネム系薬剤とアミノグリコシド系薬剤をこれにさらに付加して行うと書かれています。中枢神経感染を起こしている場合には、カルバペネムよりも第三世代セフェムのセフトリアキソンが推奨されます。ただ、これはあくまで感受性結果が出るまでのものであって、以降は感受性結果に基づいて治療薬を選択していきます。これらに感受性を示さない場合には、代替薬としてアモキシシリンやミノサイクリンもありますが、これも ST 合剤との併用が原則です。それから、フルオロキノロンやマクロライド、チゲサイクリンというのは *in vitro* の感受性の報告があるということですから、実際に使ってみないとわかりません。近年、サンフォードマニュアルにも記載されていますが、中枢神経ノカルジアに対しての第 2 選択薬として、抗 MRSA 群のリネゾリドの有用性も報告されています。このあたりの薬は腎機能障害があっても通常量で使うことができますので、新しい選択肢の 1 つかもしれません。治療期間は非常に長くて 6~12 カ月、6 カ月未満では再発率高いと言われていますので、かなり長期間の投与が必要です。中枢神経感染を起こした症例、もしくは免疫不全例では約 1 年間の治療を必要とします。

本症例で同定された *Nocardia elegans*、これは 16S-rRNA のシーケンスでわかりました。*Nocardia elegans* は比較的新しく同定されたもので、一番古い症例報告も Yassin の 2005 年の肺炎の報告が最初です。過去の報告を見ても、6 例しかありません (表 8)。そのうちの 1 例がネコですので、過去に *Nocardia elegans* による臨床報告がされたのは 5 例のみです。ほとんどが肺炎で、播種は比較的少ないので悪性度はそれほど高くないと考えられるのですが、なかなか見られない稀少な菌であったと思います。以上です。

平山：肺ノカルジア症に関しての診断、治療について、ご質問等ございますか。この症例は、早期診断ができて、おかげさまで今は無事に外来通院されています。ご質問等ないようでしたら、大石先生、どうもありがとうございます。

ま と め

平山：かなり時間を超過してしまいましたが、この症例はまず ANCA 関連血管炎の診断という意味でもなかなか難しく、先ほど言いましたように、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群、どれに該当するかというのが決めづらいという症例でした。一方、肺の結節性の病変に関しても、血管炎の再発、感染症の合併というのは多々あるのですが、その鑑別もなかなか難しいということで、合併症の診断も含めまして、診断・治療を的確に行うには臨床症候、一般検査、細菌学的検査、画像検査、病理学的検査、いろいろなものを総合して診断していくことが必要だということを痛切に感じた症例でした。

今回、呼吸器内科の先生、感染症科の先生、耳鼻咽喉科の先生、それから放射線科、病理診断部の先

生のご協力をいただいて発表ができたのですが、この症例に関しては、うつ状態でメンタルヘルス科の先生に御高診いただいたり、ステロイド性白内障の治療で眼科の先生にも手術をしていただいたりなどと、多くの先生にご協力いただいて、今は完全寛解状態で外来に通院されています。今後、この症例だけではなくて、他の症例も含め、いろいろお世話になることがあるかと思いますが、ご指導のほど、よろしくお願いいたします。最後に、腎臓内科 小林教授より総括をお願いいたします。

小林：先生方、活発な討論ありがとうございました。大幅に時間が過ぎてしまって申しわけありませんでした。

この症例に関しては、耳鼻科的には Churg-Strauss 症候群に近いとのコメントの一方、呼吸器内科的には多発血管炎性肉芽腫症に近いというように、本当

に非典型例、または分類不能例に入ると思います。このような症例であったため、先ほど平山先生も言いましたけれども、我々は、本症例は Churg-Strauss 症候群、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎とも確定できず、MPO-ANCA 関連血管炎というようなことでタイトル名を出しました。今後はこのような非典型または分類不能な症例の集積が、新しく洗練された多発血管炎性肉芽腫症であったり、Churg-Strauss 症候群の診断基準が作成される一助となるのではないかと考えています。

平山：これで第419回の東京医科大学臨床懇話会を閉会したいと思います。ご協力のほど、どうもありがとうございました。

(瀬戸口靖弘編集委員査読)