

〔症例報告〕

致命的な呼吸不全に至った顕微鏡的多発血管炎の1例

藤井 理子¹⁾, 丹治 良¹⁾, 福地恒一郎¹⁾, 佐藤 恵¹⁾, 関根 黎²⁾
鈴木エリ奈²⁾, 菅野 真理³⁾, 風間順一郎³⁾

¹⁾福島県立医科大学附属病院臨床研修医

²⁾福島県立医科大学病理病態診断学講座

³⁾福島県立医科大学腎臓高血圧内科講座

(受付 2021年2月16日 受理 2021年3月9日)

Death from respiratory failure due to microscopic polyangiitis : A case report

Riko Fujii¹⁾, Ryo Tanji¹⁾, Koichiro Fukuchi¹⁾, Megumi Sato¹⁾, Rei Sekine²⁾,
Erina Suzuki²⁾, Makoto Kanno³⁾ and Junichiro James Kazama³⁾

¹⁾*Clinical Residents, Fukushima Medical University Hospital*

²⁾*Department of Diagnostic Pathology, Fukushima Medical University*

³⁾*Department of Nephrology and Hypertension, Fukushima Medical University*

要旨: 顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は肺・腎の小血管を主病変とする病態であるが、特に肺病変の存在、高齢が予後不良因子として知られている。症例は71歳女性、全身倦怠感、浮腫を主訴に受診しMPO-ANCA陽性の急性腎障害を認め透析導入された。1週間後に肺胞出血を伴う急性呼吸不全をきたし、人工呼吸管理のうえ免疫抑制療法と血漿交換を施行した。肺胞出血は改善し挿管後8日目に人工呼吸から離脱できたが、その5日後に再度呼吸状態が悪化し死亡した。病理解剖の結果、死因は顕微鏡的多発血管炎による肺胞出血、間質性肺炎、肺毛細血管炎、およびびまん性肺胞障害からの肺器質化による呼吸不全と診断された。年齢に比して強固な治療介入を行ったが、病理結果を踏まえると免疫抑制療法が不十分であったと結論せざるを得なかった。だがこれ以上の強固な免疫抑制療法はエビデンスがなく、また感染症のリスクを増大させる。リスクを踏まえながらどこまで免疫抑制を強化していくか、新たな臨床基準が求められる。

索引用語: 顕微鏡的多発血管炎, 呼吸不全, 肺胞出血, びまん性肺胞障害, 急速進行性糸球体腎炎

Abstract : Major targets of microscopic polyangiitis (MPA) are small blood vessels in the lungs and kidneys. The presence of lung lesions and old age are known to be poor prognostic factors. A 71-year-old woman was admitted to hospital for general malaise and edema. She had acute renal failure and was started on dialysis. MPO-ANCA was positive. One week later, acute respiratory failure with alveolar hemorrhage occurred, requiring intubation and mechanical ventilation. She was treated with immunosuppressive therapy and plasma exchange. On the 8th day after intubation, alveolar hemorrhage resolved and she was taken off mechanical ventilation. Five days later, respiratory failure recurred and she died. The cause of death according to autopsy was respiratory failure due to alveolar hemorrhage, interstitial pneumonia, pulmonary capillary inflammation, and organizing pneumonia arising from diffuse alveolar damage. Despite the patient's age, we performed intensive treatment, but post-mortem results indicated that immunosuppression was insufficient. On the other hand, evidence to support more intense immunosuppressive therapy is lacking, and such therapy may increase the risk of infection. New clinical standards are needed to optimize immunosuppressive efficacy while minimizing

* RF, RT, KF, MS は等しく筆頭著者としてこの論文作成に貢献した。

連絡先: 藤井理子 E-mail: riko-f@fmu.ac.jp

risk.

Key words : microscopic polyangiitis, respiratory failure, alveolar hemorrhage, diffuse alveolar damage, rapidly progressive glomerulonephritis

I. 緒 言

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎による肺病変の存在は重篤であり、治療には各種の免疫抑制療法、血漿交換、時に人工呼吸器管理が適用される。今回、肺胞出血の改善には成功したが、びまん性肺胞障害による肺の器質化により再び呼吸不全をきたし死亡した例を経験した。

II. 症 例

患者：71歳女性

主訴：浮腫，全身倦怠感

既往歴：20代扁桃腺全摘，30代橋本病，50代高血圧症，60代脊柱管狭窄症

家族歴：腎疾患や透析の家族歴なし

現病歴：健診は定期的に受診しており、これまで尿蛋白や尿潜血、腎機能障害を指摘されたことはなかった。X-2年2月の血液検査ではCr 0.56 mg/dlだった。X年X-38日頃、関節痛、悪寒、咳嗽、鼻汁、咽頭痛が出現し、A内科で抗菌薬や鎮痛薬を処方された。X-9日から左足に冷汗、痛み、しびれがあり、倦怠感、食欲不振を自覚したため、A内科を再診し、点滴を受け帰宅した。同時に、左耳の違和感があったため、B耳鼻科を受診し、両側中耳炎と診断され両側鼓膜チューブを留置された。その後も症状の改善乏しく、X-7日に再度A内科を受診したところ、腎機能障害および貧血を指摘され、C病院を紹介受診し、同日緊急入院した。入院時Cr 8.3 mg/dl、K 6.5 mEq/Lだった。X-6日には血液透析が開始された。入院時検査でMPO-ANCA高値が判明し、ANCA関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎が疑われ、精査加療目的にX日に福島県立医科大学附属病院へ転院した。

入院時現症：身長158 cm，体重60 kg（浮腫出現前57.7 kg），体温38.2°C，血圧127/77 mmHg，脈拍63/分（整），呼吸数24/分，酸素飽和度91%（マスク5L）。眼瞼結膜は蒼白であり、眼球結膜黄疸なし。咽頭発赤・腫脹なし。頸部リンパ節触知せず、甲状腺触知せず。両側の背下部で水泡音と鼾音を聴取する。腹部は平坦，軟，消化管蠕動音正常。両上下肢

に圧痕性浮腫あり，紫斑なし。

検査所見：血液検査で白血球上昇と炎症反応亢進を認めた。正球性貧血と網赤血球の上昇あり。腎機能障害あり。免疫検査ではMPO-ANCA陽性を認めた。尿検査では蛋白尿と血尿を認め、多彩な円柱が検出された。

入院後経過：前医では呼吸状態は保たれていたが、当院への転院搬送時に呼吸が困難となり、来院時には酸素飽和度（SpO₂）が室内気で60%まで低下していたため直ちに気管内挿管を施行され集中治療室（ICU）に入室となった。このとき血性の喀痰が吸引され、CT画像（図2）から肺胞出血による呼吸不全と診断した。MPO-ANCA高値かつ腎不全、肺胞出血を伴っていたことから、腎生検は施行できなかったが臨床的にANCA関連血管炎（肺・腎型）と診断した。ICU入室後よりメチルプレドニゾロン1 g/日のステロイドパルス療法を3日間行い、第2病日にはシクロホスファミド500 mgを追加した。また後療法としてプレドニゾロン50 mg/日静注を継続した。発熱が持続し、プロカルシトニン（PCT）が高値で、感染症を否定出来なかったため、非定型肺炎も念頭にメロペネム0.5 g（初回1 g）q24h + レボフロキサシン250 mg（初回500 mg）q48hの投与を行った。貧血に対しては合計14単位の赤血球輸血を行い、改善を認めた。無尿が持続したため血液透析（HD）および持続的血液濾過透析（CHDF）を行った。この間、陽圧で人工呼吸管理を行いながら体位変換ドレナージで排痰を促した。徐々に呼吸状態は改善を認め、第8病日に抜管可能となった。第8病日より血漿交換を隔日で計3回行い、MPO-ANCA抗体価は第12病日には120 U/mLへと低下した。胸部単純X線像上も両肺野の浸潤影は改善し、抜管後も呼吸状態の悪化なく経過したことから、同日にICUを退室となった。退室後は週3回のHDを継続し、徐々に尿量も回復した。血液検査ではPCTを含め炎症反応が軽快し、抗菌薬は第9病日からレボフロキサシンを中止し、メロペネム単剤投与にした。しかし第13病日頃より再度呼吸状態が悪化し、CTで牽引性気管支拡張を伴うすりガラス影を認めた（図3）。HDで除水を進めたが呼吸不

入院時血液検査

〈血算〉		〈生化学〉			
WBC	15,600/ μ L	BNP	646 pg/L	Na	128 mmol/L
BAND	1%	TP	5.6 g/dL	K	5.0 mmol/L
Seg	87%	Alb	1.6 g/dL	Cl	94 mmol/L
LY	3%	AST	37 U/L	Ca	6.4 mg/dL
MO	6%	ALT	30 U/L	Pi	7.3 mg/dL
EO	3%	LD	198 U/L	FE	11 μ g/dL
BA	0%	TB	0.4 mg/dL	UIBC	107 μ g/dL
RBC	243 \times 10 ⁴ / μ L	ALP	480 U/L	FT	489 ng/mL
Hb	6.7 g/dL	GGT	40 U/L	PCT	1.49 ng/mL
HCT	20.8%	BUN	61 mg/dL		
MCV	85.8 fL	Cre	8.28 mg/dL		
Plt	25.9 \times 10 ⁴ / μ L	eGFR	4 mL/min		
RET	45.0‰	CRP	14.42 mg/dL		
RET#	10.91 \times 10 ⁴ / μ L				
〈凝固〉		〈免疫検査〉		〈尿検査〉	
PT	79.5%	PR3-ANCA	0.8 U/mL	pH	6.0
PT-INR	1.12	MPO-ANCA	>134 U/mL	GLU	(-)
APTT	30.7 秒			PRO	(2+) 2.01 g/gCr
FBG	317 mg/dL	〈血液ガス (安静臥位 mask5L)〉		BLD	(3+)
FDP	172.9 μ g/mL	pH	7.422	KET	(-)
D-Dimer	94.5 μ g/mL	PaCO ₂	31.2 Torr	URO	(+ -)
		PaO ₂	74.2 Torr	SG	1.010
		HCO ₃ ⁻	20.0 mmol/L	RBC	50-99/HPF
		AG	14 mmol/L	WBC	10-19/HPF
		A-aDO ₂	172 Torr	細菌	(3+)
〈線維化マーカー〉				硝子円柱	10-19 W/HPF
KL-6	112 U/mL			上皮円柱	10-19 W/HPF
SP-A	90.9 ng/mL			顆粒円柱	50-99 W/HPF
SP-D	46.4 ng/mL			ロウ様円柱	5-9 W/HPF
		〈細菌培養〉			
		喀痰	(-)		

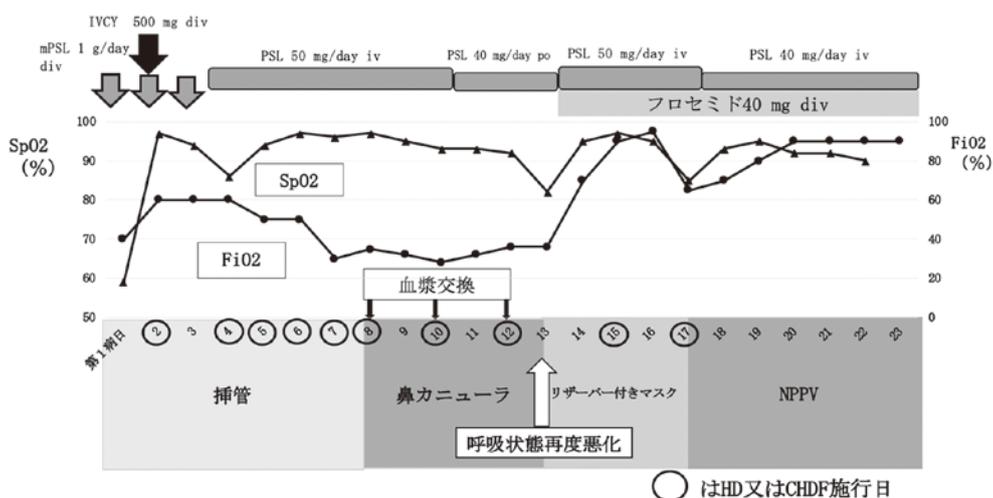


図 1. 臨床経過

全は改善せず、非侵襲的陽圧換気（NPPV）を装着された。同時期から貧血も再度進行したが、血痰の再燃はなく、呼吸不全の詳細な原因は明らかでない

まま、第 24 病日に永眠された。

病理所見：死後 7 時間 1 分で解剖された。身長 161 cm、体重 56.6 kg の一女性屍であった。

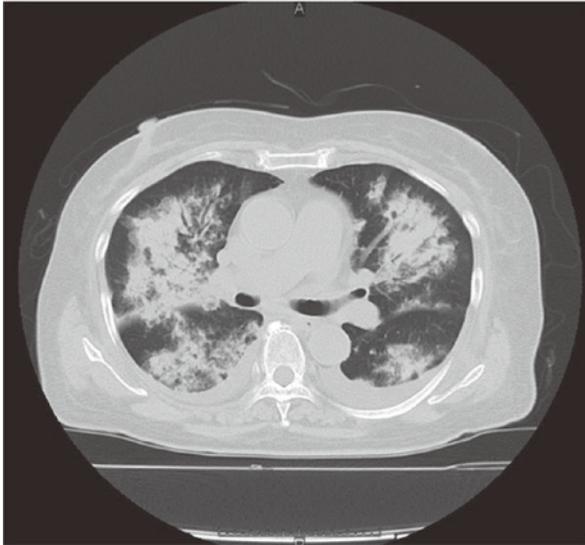


図2. 転院時の胸部 CT。両肺野中枢側優位に air bronchogram を伴う浸潤影を認める。

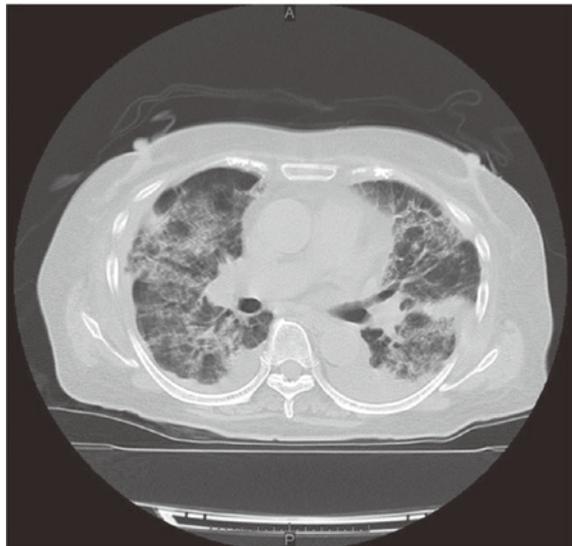


図3. 第 14 病日の胸部 CT。牽引性気管支拡張を伴うすりガラス影を認める。

主病変

1 ANCA 関連血管炎

- ・ ANCA 関連肺障害…肺胞出血，間質性肺炎，肺毛細血管炎
- ・ 急速進行性糸球体腎炎…半月体形成，小～中動脈フィブリノイド壊死，尿細管萎縮
- ・ 肝内細小動脈炎

2 びまん性肺胞障害（増殖期～線維化期）

副病変

1 血球貪食

- 2 高血圧性左心肥大
- 3 動脈硬化
- 4 誤嚥性肺炎
- 5 虚血性腸炎
- 6 甲状腺萎縮

両肺重量は右肺 596 g/左肺 514 g で増加していた。肉眼では血管内に血栓なく，気管内に少量の痰付着を認めたが閉塞はなかった。両肺全葉において斑状出血が散在しており，含気は少量で肺実質は硬かった。ミクロでは両肺全葉でびまん性肺胞障害と肺胞出血，毛細血管炎がみられ，約 7 割以上の肺野で器質化していた（図 4～7）。正常肺は右上葉にわずかに残るのみで，肺胞壁にフィブリン付着や間質性肺炎を疑う肺胞隔壁の肥厚がみられたことから（図 8），十分な換気を行うことは困難な状態であったと推測された。誤嚥性肺炎像を左肺上葉末梢の一部に認めたが（図 9），ごく僅かな範囲であり，呼吸不全の直接的な原因ではないと考えられた。グラム染

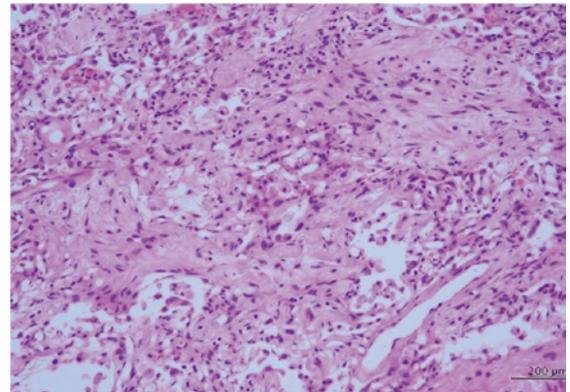


図4. 肺胞腔は幼若な線維芽細胞や好中球，マクロファージで埋まっていた。

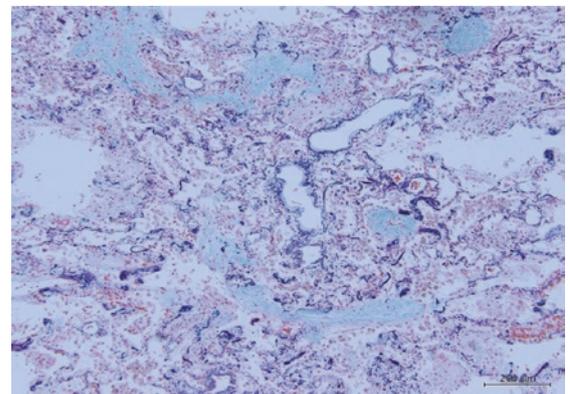


図5. エラスチカ・マッソン染色で肺胞腔の線維断裂，弾性繊維の不明瞭化，膠原繊維の増生を認めた。

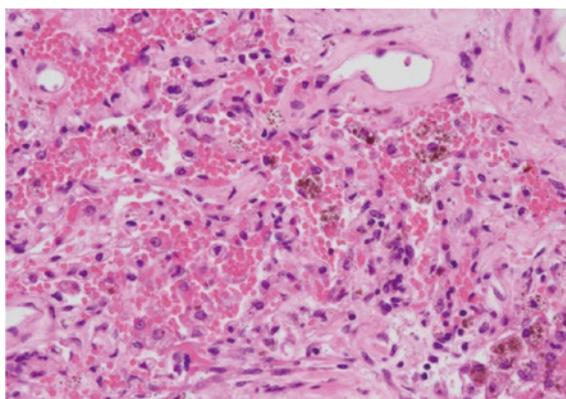


図 6. ヘモジデリン貪食マクロファージの散在と、新しい赤血球の遊離がみられた。

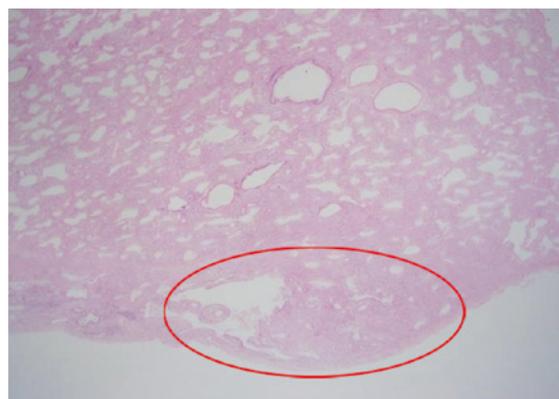


図 9. 誤嚥性肺炎像は左肺上葉末梢の赤枠の中のみ認められた。

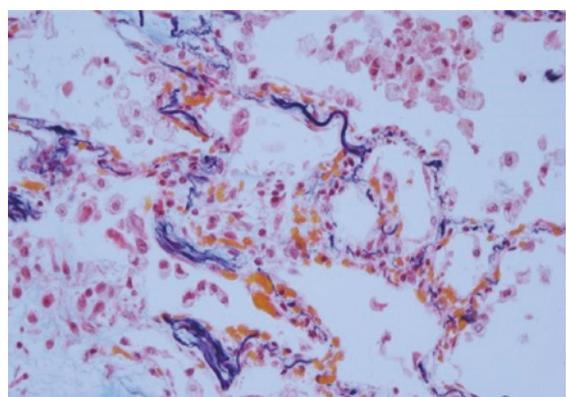


図 7. 肺胞壁毛細血管内に好中球の浸潤を伴う毛細血管破壊像を認めた。

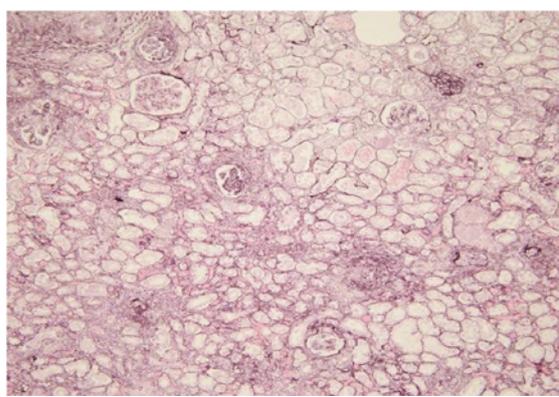


図 10. 全糸球体の 7 割で半月体形成あり、細胞性、線維細胞性、線維性半月体 3 つ全てのフェーズの半月体が混在していた。

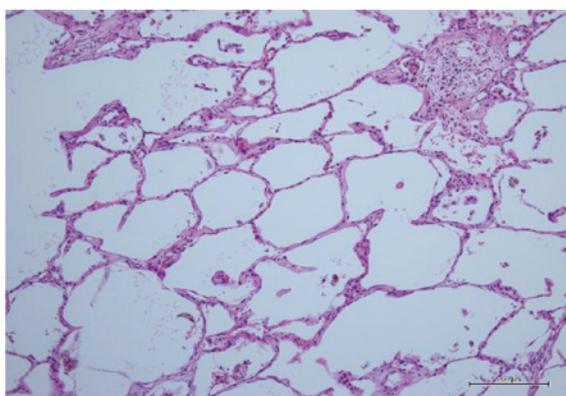


図 8. 間質が肥厚しており、肺の背景疾患として間質性肺炎を疑う所見であった。

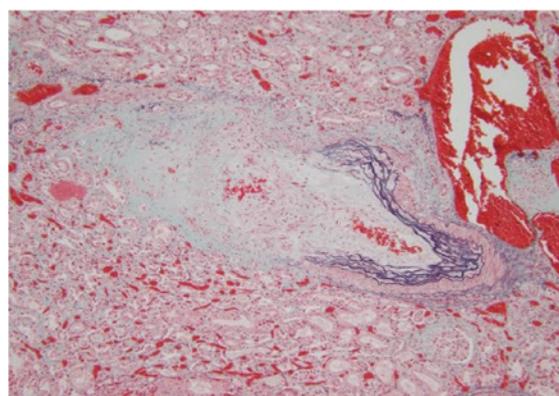


図 11. 小葉間動脈の弾性線維の断裂とフィブリノイド壊死。

色、グロコット染色で細菌や真菌は認めなかった。死因となった主病態は ANCA 関連血管炎を背景とした肺胞出血、間質性肺炎およびびまん性肺胞障害の進行による呼吸不全による死として矛盾はない。胸部 CT 所見も合わせて鑑みると、病期前半の呼吸不全の原因は肺胞出血による換気血流不均等が主病

態だが、病気後半の呼吸不全の原因はびまん性肺胞障害および間質性肺炎による拡散障害であったと考える。腎臓では細胞性、線維細胞性、線維性といった全フェーズの半月体形成（図 10）、中～小動脈のフィブリノイド壊死（図 11）を認め、ANCA 関連血管炎による急速進行性糸球体腎炎として矛盾しな

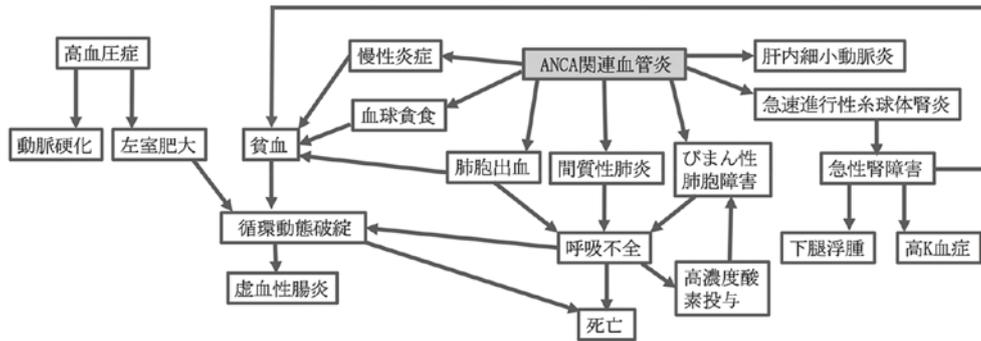


図12. 病態のフローチャート。病態の主軸はANCA関連血管炎からの肺障害による呼吸不全である。加えてANCA関連血管炎による肝内細小動脈炎、急速進行性糸球体腎炎を発症し、急性腎障害で緊急透析が必要となった。他、慢性炎症による鉄利用障害と腎障害によるエリスロポエチン低下に起因する造血能低下と、高サイトカイン血症による血球貪食により貧血を呈した。これには肺胞出血のoozingも加味している。また元々の基礎疾患である高血圧性左心負荷のうえに貧血と呼吸不全が加わった結果循環動態が破綻し、これによって虚血性腸炎が起こった。

い結果であった。肺・腎以外では、肝内細小動脈炎を認めた。また骨髄では、ANCA関連血管炎による高サイトカイン血症でマクロファージが活性化され、二次的に血球貪食が生じていた。

III. 考 察

今回の主病態であるANCA関連血管炎は、全身型と限局型の2つに大別され、全身型はmicroscopic polyangiitis (MPA), Granulomatosis with Polyangiitis (GPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA)に分けられる。本症例はMPA, GPAいずれの診断基準も満たすが、病理では明らかな肉芽腫を認めず、総合的にMPAと診断した。Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)は24点であり、肺・腎で多くの点を得た。頭頸部の病理解剖は実施しなかったため、頭蓋内病変の有無に関しては明らかでない。また、現病歴の情報は前医からの診療情報提供書のみであり、詳細な既往歴や現病歴は不明である。中耳炎については、ANCA関連血管炎性中耳炎(Otitis Media with ANCA-Associated Vasculitis: OMAAV)を疑うが上記理由により確定は出来なかった。

本症例から2つの教訓が得られた。1つ目は、ANCA関連血管炎における肺胞出血など肺病変の存在は時に予後不良であり、急速な呼吸不全を呈することがある点だ。2004~2008年にかけて行われた日本の研究(JMAAV trial)では、Kaplan-Meier生命表法によるANCA関連血管炎の推定生存率は6か月で94%、1年で89%であり、免疫抑制療法によりANCA関連血管炎の予後は大幅に改善した¹。しかし肺病変の存在は年齢、腎機能とともに早期死

亡率の上昇に関わる1つの因子であり、また感染症併発の独立した因子でもある²。1985年から2012年までの合計9件の研究のシステマティックレビューによると、ANCA関連血管炎によるびまん性肺胞出血の発生率は8-36%で、27%で人工呼吸器の使用を必要とした³。咯血や呼吸困難を伴わない軽症のものから、呼吸不全を呈する重症のものまで程度は様々であり、本症例のように急速に呼吸不全を呈し生命を脅かす状態に至ることがある。肺病変について、日本のMPA患者167人を対象とした研究では、97%に少なくとも1つの胸部CT異常を認めている。間質性陰影が66%(GGO 41%, 網状影41%, 小葉間隔壁肥厚41%, コンソリデーション23%, 蜂巣肺23%)、気管支病変が66%(細気管支炎55%, 気管支壁肥厚44%, 気管支拡張症32%)、胸膜病変が53%(胸膜肥厚34%, 胸水26%)であった⁴。本症例においては肺の背景疾患として病理で間質性肺炎を認めた。前医のCTで明らかな間質性陰影は確認できなかったが、thin sliceではなかったため見落としている可能性もある。また呼吸機能検査を実施していないため拘束性障害の有無については不明である。いつから間質性肺炎が進行していたかは不明だが、間質性肺炎を背景としたびまん性肺胞出血、びまん性肺胞障害の進行により、死戦期には正常に換気できる部分はほぼ残存していない状態であった。

2つ目は、肺胞出血が抑えられ一度は呼吸状態の改善を認めても、肺の器質化により再度呼吸状態の悪化を認めることがあるという点だ。びまん性肺胞障害の病理像は3段階に分かれるが、少なくとも4週間以上の経過であり、病理像、画像所見から本症

例はびまん性肺胞障害の増殖期～線維化期まで進行していた。成因の 1 つとして、継続的な酸素投与に伴う高濃度酸素由来の肺障害が考えられる。ただし交絡因子の存在により、酸素療法のみで起因する障害の程度を知ることは出来ない。長期間の酸素投与を回避する手段として ECMO の導入も考えられたが、本症例は肺胞出血を呈しておりヘパリン化には慎重な判断を求められたことなどから、導入は見合わせた。

今回、病初期から免疫抑制療法を行い、肺胞出血は小康を得たものの、肺の器質化を防ぐことは出来なかった。血管炎によるびまん性肺胞出血に対しては種々の免疫抑制療法や血漿交換が推奨されており、経口シクロホスファミドとメチルプレドニゾロンの併用によって、ANCA 関連血管炎患者の約 80% から 90% で寛解を得られる⁵。本症例は初日の 1 g/日のステロイドパルス 3 日間に加えシクロホスファミド静脈内投与と血漿交換も併用し、主治医団の判断としてはきわめて強力な免疫抑制治療を施行してきたつもりであった。だが、病理解剖所見を踏まえると、肺の基質化を防ぐためには免疫抑制が足りなかったと結論せざるを得なかった。しかし、これ以上強力な免疫抑制治療は一般的ではなく、従ってその効果もエビデンスで裏付けられてはいない。完全に病態を把握しきれていない状態でエビデンスに裏付けられていない治療を採用することは、無謀であるといえる。

そもそも、この病態を感染と鑑別することがベッドサイドでは困難だった。免疫抑制治療は、感染症を引き起こすリスクを増大させる。Qing-ying Lai らによる 398 人の ANCA 関連血管炎患者に対する後ろ向き研究によると、診断から 1 年以内の死因は感染症が最多で半数近くを占めていた。本症例では感染症対策として継続的に広域抗菌薬および抗真菌薬の投与を行っており、病理では明らかな細菌や真菌の存在は認めなかったが、それでも併発する感染症の存在は否定できなかった。そのリスクを考慮す

ると、病初期段階で、更に強力な免疫抑制療法を実施するかどうかは非常に難しい判断であった。

今日、一般に、ANCA 関連血管炎でも高齢の場合は感染症リスクを恐れ免疫抑制療法の強さを下げる傾向にある。しかし、重度の肺病変を呈した重症例では、年齢にかかわらず、肺の器質化が始まる前の初期段階で強力な免疫抑制療法が必要なのではないか。今後このように認識を改めざるをえない経験となった症例であった。免疫抑制を進めるべき病態であるか、感染対策に集中すべき病態であるか、ベッドサイドで見極める基準を確立する必要がある。そのためにも、まずは一例一例の症例経験を積み重ねていくことが肝要であると痛感した。

文 献

1. JMAAV プロトコール. 尾崎承一, 梶野博史, 松尾清一編, ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン, 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 ANCA 関連血管炎のわが国における治療法確立のための他施設共同前向き臨床研究班 (神奈川), 難治性血管炎に関する調査研究班 (岡山), 進行性腎障害に対する調査研究班 (愛知), p 43-46, 2011.
2. Qing-Ying Lai, Tian-Tian Ma, Zhi-Ying Li, et al. Predictors for Mortality in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody associated Vasculitis: A Study of 398 Chinese Patients. *The Journal of Rheumatology*, **41**: 1849-1855, 2014.
3. Stephen West, Nishkantha Arulkumaran, Phillip W Ind, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis. *Intern Med*, **52**: 513, 2013.
4. Amagata M, Ikeda K, Tsushima K, et al. Prevalence and responsiveness to treatment of lung abnormalities on chest computed tomography in patients with microscopic polyangiitis: a multicenter, longitudinal, retrospective study of one hundred fifty consecutive hospital-based Japanese patients. *Arthritis Rheumatol*, **68**: 713-723, 2016.
5. Mohamad Hani Lababidi, Chibuzo Odigwe, Chukwuka Okolo, et al. Microscopic polyangiitis causing diffuse alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, **28**: 469-471, 2015.