

症例報告

胸部下行大動脈に動脈瘤を合併した Wegener 肉芽腫症の 1 例

¹⁾ 獨協医科大学日光医療センター 膠原病・アレルギー内科,

²⁾ 獨協医科大学日光医療センター 呼吸器内科

³⁾ 獨協医科大学日光医療センター 循環器内科

⁴⁾ 獨協医科大学 内科学 (呼吸器・アレルギー)

戸田 正夫¹⁾ 増田 浩之²⁾ 田中 彩絵⁴⁾ 大西 祥五²⁾
鹿島 隆一²⁾ 町田 優²⁾ 原澤 寛²⁾ 中元 隆明³⁾
池野 義彦⁴⁾ 梅津 貴史⁴⁾ 倉沢 和宏⁴⁾ 福田 健⁴⁾

要 旨 79 歳男性. 発熱, 咳嗽で発症し, 鼻閉の既往, 空洞を伴う両下肺の浸潤影, 顕微鏡的血尿, 急速進行する腎機能障害および PR3-ANCA 高値を示し, Wegener 肉芽腫症 (WG) と診断された. 一時シクロフォスファミド併用を含む, 高用量副腎ステロイド療法が開始され, 臨床および検査所見は改善した. ステロイド薬は漸減され, 3 ヶ月後には C-ANCA は陰性化した. WG は寛解していたが, 8 ヶ月後に胸部下行大動脈瘤形成を認め, その 1 ヶ月後に突然大咯血し, 死亡した. 動脈瘤形成は疾患活動性とは関連なく, 経過中注意深い観察の継続を要する.

Key Words : 大動脈瘤, PR3-ANCA (C-ANCA), Wegener 肉芽腫症

緒 言

Wegener 肉芽腫症 (WG) は全身性の壊死性肉芽腫性血管炎であり, 上・下気道 (肺) の壊死性肉芽腫症および腎の壊死性半月体形成性腎炎を臨床的ならび病理学的特徴としている. 全身性血管炎は多様の疾患を含み, 罹患血管のサイズに基づき分類される. 本症は, 顕微鏡的多発血管炎およびアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Straus 症候群) と共に, 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の発現を共通の特徴とし, 血管炎の主座を細動脈, 毛細血管, 細静脈, 時に小動脈とする, 小 (型) 血管炎に属する. しかし大血管に病変が及んだ症例も散見されるが, 比較的まれである¹⁾.

今回我々は WG に大血管病変である大動脈瘤を合併

した症例を経験したので, 文献的考察と共に報告する.

症 例

症例 : 79 歳, 男性.

主訴 : 発熱, 咽頭痛, 咳嗽.

家族歴 : 特記事項なし.

既往歴 : 1998 年 頸椎ヘルニアにて手術. 2004 年より高血圧, 高脂血症, 前立腺肥大症にて当院通院. 薬剤アレルギー歴なし.

現病歴 : 10 年以上前より鼻閉症状があったが, 放置. 高血圧, 糖尿病等にて当院通院中であった. 2006 年 10 月初旬頃より主訴が出現し, 10 月中旬に当院外来受診し, 検査所見上, 白血球増多, CRP 高値と共に, 胸部 CT 画像所見において, 両側肺底部に一部空洞を伴うびまん性浸潤影を認めたため精査加療目的にて入院となった.

入院時現症 : 身長 163.0 cm, 体重 49.0 kg, 体温 37.5°C, 血圧 130/67 mmHg, 経皮的酸素飽和度 97% (室内気). 意識清明. 呼吸音清. 心雑音無. 腹部平坦軟, 腸蠕動音正常. 下肢浮腫無. その他神経学的所見を含む異常所見

平成 22 年 8 月 10 日受付, 平成 22 年 11 月 6 日受理

別刷請求先 : 戸田正夫

〒 321-2593 栃木県日光市高德 632 番地

獨協医科大学日光医療センター 膠原病・アレルギー内科

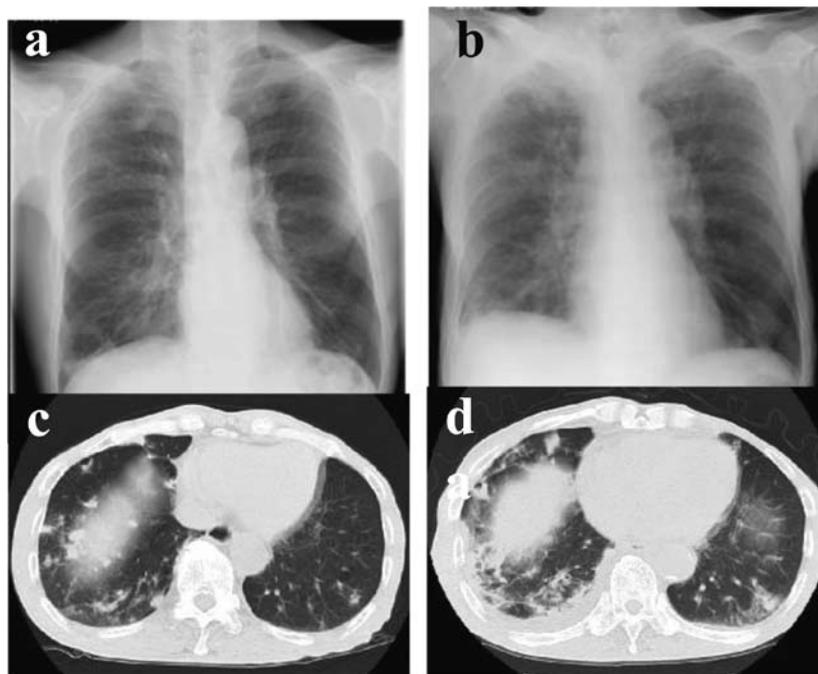


図1 入院時胸部画像

入院時胸部単純X線 (a) およびCT画像 (c), ならびに2週間後の単純X線 (b) およびCT画像 (d). 入院時肺炎と診断, 抗生剤を交代して使用したが, 陰影はむしろ拡大し, 2週間後の画像には下肺野に一部空洞を伴う浸潤影が認められた (b, d).

表1 入院時検査所見

血液検査	生化学検査	尿検査
WBC : 12,690/ μ l	AST : 37 U/l	pH : 6.5
Neu 72.0%	ALT : 36 U/l	蛋白 : (±)
Eos 0.0%	ALP : 238 U/l	糖 : (+)
Bas 0.2%	LDH : 202 U/l	潜血 : (+)
Mon 3.1%	γ -GTP : 30 U/l	
Ly 2.5%	T-Bil : 0.5 mg/dl	喀痰培養検査
RBC : 368 \times 10 ⁴ / μ l	BUN : 16 mg/dl	Gram 染色常 在菌のみ
Hb : 10.6 g/dl	Cr : 0.67 mg/dl	抗酸菌塗抹 (-)
Ht : 32.7%	CRP : 9.39 mg/dl	TB-PCR (-)
Plt : 42.1 \times 10 ⁴ / μ l	Na : 132 mEq/l	
血液ガス分析 (room air)	K : 4.6 mEq/l	血清学的検査
pH : 7.450	Cl : 95 mEq/l	抗核抗体 陰性
PaCO ₂ : 31.0 Torr	UA : 3.4 mg/dl	補体価 (CH ₅₀) 36.3 CH ₅₀ /ml
PaO ₂ : 74.0 Torr	Glu : 93 mg/dl	RF test 66 IU/ml
HCO ₃ ⁻ : 21.5 mmol/l	T-Chol : 122 mg/dl	PR3-ANCA 1180 EU
BE : -2.3 mmol/l	TG : 68 mg/dl	MPO-ANCA 10 未満 EU
O ₂ 含有量 : 20.7 ml/dl	TP : 5.7 g/dl	
SaO ₂ : 95.0%		

なし.

胸部画像所見 (図1-b, d) : 両側下肺に気管支透亮像を伴う辺縁不整濃度上昇ならびに辺縁不整の濃度不均一な結節影が多発し, 一部に空洞形成を伴う.

入院時検査所見 (表1) : 白血球数増多 (12,690/mm³, Neut. 72%), CRP 上昇 (9.39 mg/dl) および尿潜血を認めた. 抗プロテアーゼ3抗好中球細胞質抗体 (PR3-ANCA) 高値 (1,180 EU) を示した.

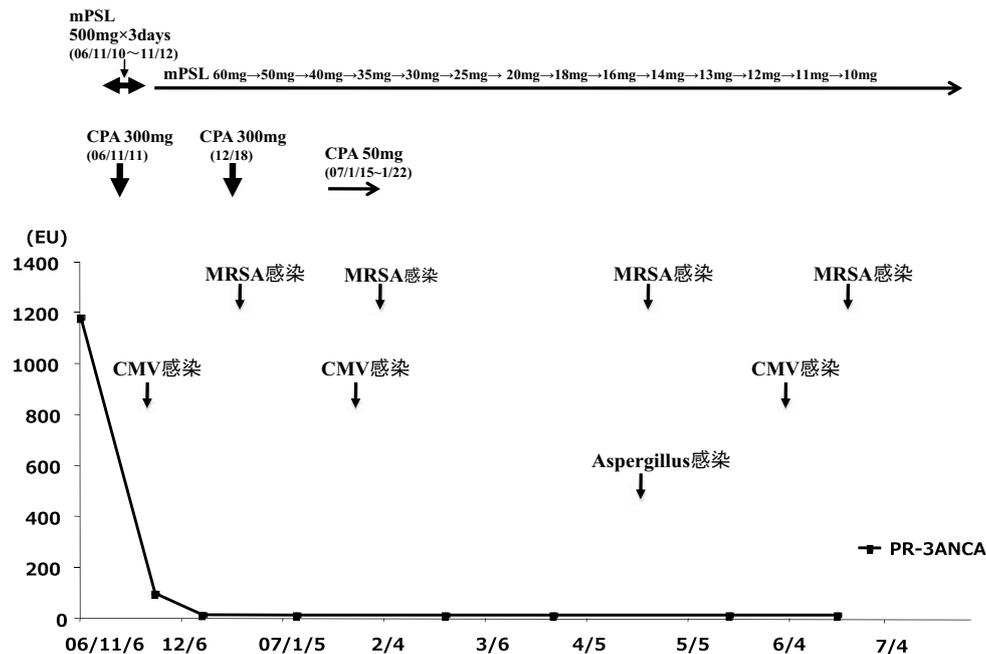


図2 臨床経過

メチルプレドニゾン (mPSL) によるパルス療法により副腎ステロイド療法が導入され、以降臨床所見ならびに検査所見は改善し、ステロイド薬は漸減された。初期にはシクロフォスファミドが併用されたが、血球減少著しく中止された。C-ANCA も徐々に低下し、1カ月後には陰性化した。経過中細菌、ウイルス、真菌感染を繰り返し、抗菌化学療法により改善した。

臨床経過 (図1, 2, 3, 4) : 胸部画像および臨床検査所見より、細菌性肺炎が考慮され、スルバクタム・アムピシリン (SBT/ABPC), メロペネム (MEPM), シプロフロキサシン (CPFX), ミノサイクリン (MINO) を交代して投与されたが改善は認められなかった (図1)。その後血清クレアチニン (Cr) 上昇 (2.59 mg/dl), 尿潜血を認め、また以前よりある鼻閉, PR3-ANCA 高値により, WG と診断, 2006年11月より, メチルプレドニゾン (mPSL) による高用量副腎ステロイド療法 (500mg 点滴3日間の後, 60mg/日点滴) が開始された (図2)。シクロフォスファミド (CPA, 300mg/日点滴の後, 50mg/日内服) も追加開始されたが, 血球減少が著しく間もなく中止された。臨床, 検査所見の改善とともに mPSL は漸減された。その後急速進行性糸球体腎炎によると考えられた腎不全 (極期 BUN 84, Cr 5.1 まで上昇) に対し, 一時血液透析を施行, 改善した。さらに血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を併発, 血漿交換施行し, ワーファリン投与が開始され改善したが, その後眼球結膜出血が出現し, ワーファリンは中止された。2007年2月以降 C-ANCA は陰性化し, 他検査所見安定にて, ステロイド薬の漸減を進め, 2007年6月にはプレドニゾン (PSL) 10mg/日まで減量された。

なおこの経過中, *Staphylococcus aureus* (感受性検査

より, メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) であることを確認) およびサイトメガロウイルス (CMV) 抗原, β -D-グルカン, またはアスペルギルス抗原が血液あるいは喀痰中で検出され, 各々抗菌化学療法 (テイコプラニン (TEIC), ミカファンギン (MCFG) その後フルコナゾール (FLCZ), ガンシクロビル (GCV) 投与により改善したが, これらの感染はその後も反復再発した。

2007年7月になり, 胸部単純CT上, 下行大動脈にそれまで認められなかった動脈瘤が確認された (図3, 4)。その後鮮血を含む血痰が1日数回出現したため, 再度撮影されたCT画像上, 肺野に新たな病変はなく, 動脈瘤の拡大が認められた。その後もさらなる拡大傾向があり, 同年8月突然の大量喀血の後, 間もなく心肺停止, 死亡に至った。

考 察

Wegener 肉芽腫症 (WG) は, 組織学的には細・小血管の壊死性血管炎と壊死性肉芽腫, また壊死性半月体形成性腎炎の形成をその特徴としているが¹⁾, 本症例ではすでに重症病態であったことから, 組織の生検よりも治療開始が優先されたため, 病理組織学的診断の裏付けはなされていない。しかし発症初期における鼻閉等鼻症状およびCT画像上特徴的な肺野における空洞を伴う辺縁

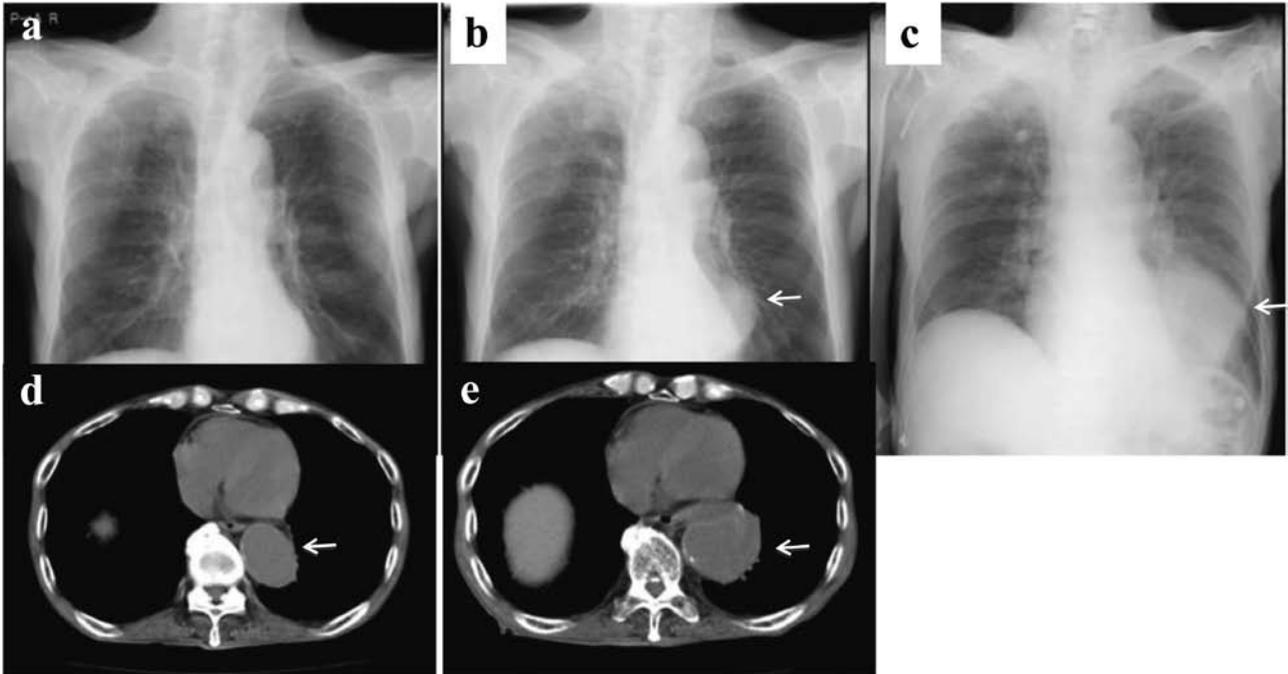


図3 胸部下行大動脈瘤の胸部画像とその経過

2007年6月に胸部下行大動脈に動脈瘤(矢印)が確認され(a, d), 17日後(b, e), 59日後(c)の胸部画像上, 徐々に動脈瘤の増大する経過が認められた。cの画像の8日後に大咯血し, 死亡した。

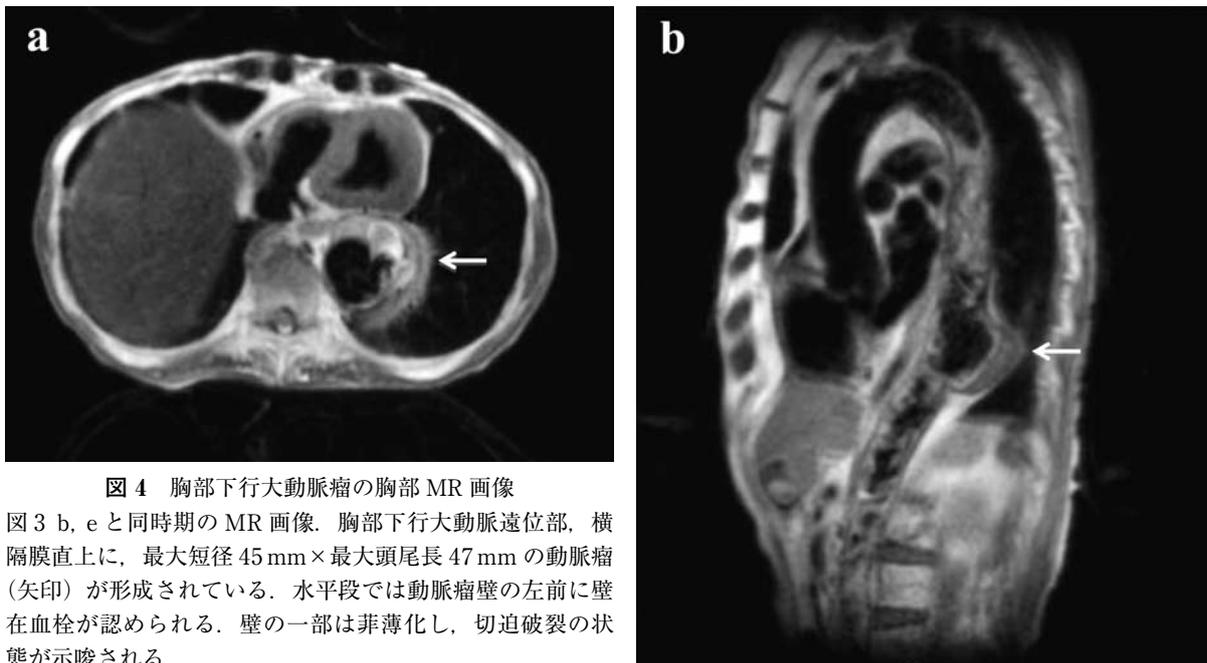


図4 胸部下行大動脈瘤の胸部MR画像

図3 b, eと同時期のMR画像。胸部下行大動脈遠位部, 横隔膜直上に, 最大短径45mm×最大頭尾長47mmの動脈瘤(矢印)が形成されている。水平段では動脈瘤壁の左前に壁在血栓が認められる。壁の一部は菲薄化し, 切迫破裂の状態が示唆される。

不整な浸潤影, さらに急速に腎機能障害が進行する顕微鏡的血尿および円柱を伴う腎炎は, 急速進行性糸球体腎炎の臨床所見に相当し, さらに唯一検出された自己抗体であるPR3-ANCAが高値を示しており, WGの診断基準²⁾に合致するものと考えられる。

WGは小型血管に病変の主座を置く, 全身性血管炎で

あるが, 本症例では大型血管である下行大動脈に動脈瘤を形成した。結節性多発動脈には, その50-60%に動脈瘤が合併するとされるが, WGにおける合併はまれである。中(型)血管炎に分類される, 結節性多発動脈炎では小血管および糸球体に病変を生じない。またPR3-ANCAも検出されない。WGは小型血管主体の血管炎

表 2 ウェジナー肉芽腫症に合併した大型および中型血管動脈瘤の報告症例

症例 年齢 性別	WG 診断から 動脈瘤発現 までの期間	罹患動脈	症 候	治 療	転帰	報告者 (発行年)
59M	9ヶ月前	大動脈	腹痛, 体重減少, 嘔気	Dacron バイパス術	改善	Sieber (1990)
42M	同時	大動脈	腹痛, 体重減少, 嘔気	大動脈腸骨動脈 バイパス術, 副腎ステロイド薬, CY	改善	Blockmans (2000)
63M	同時	大動脈	下背部痛, 体重減少, 発熱	大動脈腸骨動脈 バイパス術, 副腎ステロイド薬	改善	Carels (2005)
58M	同時	鎖骨下動脈	手の虚血性疼痛	ステント, プロスタサイクリン, 抗凝固薬	改善	Shitrit (2002)
35M	1ヶ月後	肝, 腎, 内臓動脈	左側腹痛, ショック, 傍腎血腫	副腎ステロイド薬, CY, 血漿交換	改善	Senf (2003)
24M	同時	腎動脈	右側腹痛, ショック, 傍腎血腫	発泡ゲル塞栓術, 副腎ステロイド薬, CY	改善	Backer (1978)
30M	4ヶ月後	腎動脈	無症候	副腎ステロイド薬, CY	不変	Moutsopoulos (1983)
53F	1ヶ月後	腎動脈	腎動脈造影像	副腎ステロイド薬, CY	不変	ditto
67M	1ヶ月後	脾十二指腸動脈	腹痛, ショック, 腹腔内出血	破裂修復	死亡	Famularo (2004)
56M	同時	左胃動脈	ショック, 心停止, 腹腔内出血	心肺蘇生術	死亡	Aoki (1995)
55M	15日後	肝動脈	右上腹部痛, 腹腔内出血, 心停止	心肺蘇生術	死亡	den Bakker (1997)
34M	1年前	頭蓋内動脈	くも膜下出血	クリッピング	改善	Takei (2004)
29M	5年後	脾十二指腸動脈, 肝, 腎動脈	腹痛, 体重減少, 嘔吐	コイル塞栓術 副腎ステロイド薬, CY, IVIg, MMF	改善	Arlet (2008)

CY: シクロフォスファミド, IVIg: 静注用免疫グロブリン, MMF: ミコフェノール酸モフェチル (文献 10 より改変引用)

である¹⁾. 大(型)血管炎との合併の可能性に関しては, 側頭動脈炎との合併例の報告はある³⁾が, 本例では側頭動脈炎に特徴的な臨床像は示していない. また高安大動脈炎では大動脈病変は狭窄であり, 動脈瘤はまれである⁴⁾. 多発血管炎のオーバーラップ症候群の概念が提唱されているが⁵⁾, 報告もまれであり⁶⁾, 一般的にはあまり容認されていない.

ANCA 関連大血管炎の一連の報告がある⁷⁾. ANCA は, C-ANCA または P-ANCA いずれかが陽性であり, 大血管病変は動脈瘤形成が主体であるが, 中・小以下の血管病変を示さないため本症例とは異なる疾患概念となる.

本例の経過中 MRSA をはじめとする血液を含む感染

を繰り返した. 動脈瘤形成の病因のひとつとして, 感染性動脈瘤形成の報告もある⁸⁾. その起因菌の大半はグラム陽性菌である *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* によるもので, 大血管では胸部大動脈瘤を形成する. またリスクとなる担瘤状態, 糖尿病, 大飲酒家あるいは免疫抑制療法中など免疫能低下状態に生ずることが多い. 本症例でも長期ステロイド療法中であつた. しかし通常は, 既存の動脈瘤に感染を合併して生ずる場合が多いとされ, 本例では感染症発生以前には動脈瘤形成はなく, 明らかに経過中に形成されたものである.

あるいは別の動脈瘤形成機序として, 大動脈の外および中膜の栄養血管に壊死性血管炎を生じ, その結果解離

性大動脈を生じた例の報告もある。本例においてもその可能性は否定できない⁹⁾。

まれながら WG における動脈瘤合併症例の報告は散見される¹⁰⁾。MEDLINE で検索された英語論文のまとめがある (表 2)。13 例の報告があり、内大動脈瘤を合併したものは 4 例であり^{11~14)}、中 (型) 動脈の動脈瘤は 9 例^{6,10,15~20)}、その罹患血管の内訳は、腎 (n=4)、肝 (n=3)、胃 (n=2)、脾 (n=1) および大脳 (n=1) の各動脈枝である。大および中動脈瘤の大半は男性に生じており、発症時ないし 1 ヶ月以内にすでに存在か形成されている^{6,12~17,19)}。本例は約 9 ヶ月後に見つかっている。2 例においては、肺毛細血管や糸球体腎炎など小血管病変発症以前から動脈瘤が形成されていた^{11,20)}。

WG における動脈瘤形成はその破裂により、致命的合併症となることが多い。上記検討においても約半数が動脈瘤破裂を生じており、さらにその半数が、十二指腸、左胃、肝の各動脈瘤からの腹腔出血により死亡している^{6,18,19)}。すべて中型動脈瘤例であった。生存例はくも膜下および傍腎動脈からの出血であり、それぞれクリッピングおよび塞栓術などにより治療^{15,16,20)}、救命しえた。また破裂を生じていない 6 例は全てステロイドおよび CPA 治療により、WG の寛解が得られていた^{11~14,17)}。

大血管動脈瘤例は、全てバイパス術ないしステント設置が施されており^{11~14)}、破裂自体免れていた。本例では、腎機能障害他より全身状態不良にてそれら外科的処置の適応を外されていたため、発見後も経過観察を余儀なくされていた。しかし最終エピソードは、咯血後の死亡であり、大動脈瘤破裂があったとしても、縦隔にある動脈瘤の破綻した壁から漏・噴出する血液が、稀な可能性として、すでに大動脈と肺に瘻孔が形成されていたか²¹⁾、大動脈瘤壁と緊密に接触した気道ないし肺胞壁を瘤破裂と同時に穿破したなどの可能性を除いては、直接気道内へ通ずる血液の流入経路はない。通常咯血の原因は、気管支出血ないし肺胞出血である。気道内で生ずる出血であるが、本症例におけるその原因は不明である。気管支動脈に動脈瘤を形成していた可能性も否定できないが、確認されていなかった。また WG では肺胞出血の可能性もあるが、すでに C-ANCA はステロイド療法にて陰性化しており、疾患活動性はほぼ消失していたと考えられ、その可能性は低いと考えられる。

本症例では、動脈瘤形成は治療による C-ANCA の陰性後に発見されている。WG における ANCA はその活動性を反映し²²⁾、治療の指標とされている。しかしこのまれな WG の合併症と考えられる動脈瘤に関しては、実際に陰性化の後に動脈瘤形成された例の報告¹⁰⁾ もあり、WG 自体の活動性とは無関係に発生するようである⁷⁾。

従って WG の治療の奏功により、動脈瘤形成が予防されることはない。但し破裂の可能性を軽減するのかもしれない。予防法は不明であり、治療も WG とは独立に施さなければならない。また WG の経過中、その頻度はまれながら、いつでも動脈瘤形成の可能性があり、その存在の定期的検索の必要性を示唆していると考えられる。

結 語

小型血管型全身性血管炎である WG に下行大動脈瘤を形成した、まれな症例を経験した。動脈瘤形成は WG の疾患活動性とは独立に形成され、その形成を予測しえない。従って WG の経過中は定期的に他の合併症と共に動脈瘤形成の有無を検索することが必要と考えられた。

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ : Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* **337** : 1512-1523, 1997.
- 2) Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al : Clinical manifestations and diagnosis of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* **33** : 1101-1107, 1990.
- 3) Small P, Brisson ML : Wegener's granulomatosis presenting as temporal arteritis. *Arthritis Rheum* **34** : 220-223, 1991.
- 4) Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM : Takayasu arteritis : a review. *J Clin Pathol* **55** : 481-486, 2002.
- 5) Leavitt RY, Fauci AS : Polyangitis overlap syndrome. Classification and prospective clinical experience. *Am J Med* **81** : 79-84, 1986.
- 6) Aoki N, Soma K, Owada T, et al : Wegener's granulomatosis complicated by arterial aneurysm. *Intern Med* **34** : 790-793, 1995.
- 7) Chirinos JA, Tamariz LJ, Lopes G, et al : Large vessel involvement in ANCA-associated vasculitides : report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* **23** : 152-159, 2004.
- 8) Lopes RJ, Almeida J, Dias PJ, et al : Infectious thoracic aortitis. a literature review. *Clin Cardiol* **32** : 488-490, 2009.
- 9) Iino T, Eguchi K, Sakai M, et al : Polyarthritis nodosa with aortic dissection : necrotizing vasculitis of the vasa vasorum. *J Rheumatol* **19** : 1632-1636, 1992.
- 10) Arlet J-B, Huong DL, Marinho A, et al : Arterial aneurysms in Wegener's granulomatosis : case report and

- literature review. *Semin Arthritis Rheum* **37** : 265-268, 2008.
- 11) Sieber SC, Cuello B, Gelfman NA, et al : Pulmonary capillaritis and glomerulonephritis in an antineutrophil cytoplasmic antibody-positive patient with prior prauromatous aortitis. *Arch Pathol Lab Med* **114** : 1223-1226, 1990.
 - 12) Blockmans D, Baeyens H, Van Loon R, et al : Periaortitis and aortic dissection due to Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* **19** : 161-164, 2000.
 - 13) Carels T, Verbeken E, Blockmans D : p-ANCA-associated periaortitis with histological proof of Wegener's granulomatosis : case report. *Clin Rheumatol* **24** : 83-86, 2005.
 - 14) Shitrit D, Shitrit AB, Starobin D, et al : Large vessel aneurysms in Wegener's granulomatosis. *J Vasc Surg* **36** : 856-858, 2002.
 - 15) Senf R, Jurgensen JS, Teichgraber U, et al : Ruptured arterial aneurysm of the kidney in a patient with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* **18** : 2671-2673, 2003.
 - 16) Baker SB, Robinson DR : Unusual renal manifestations of Wegener's granulomatosis. Report of two cases. *Am J Med* **64** : 883-889, 1978.
 - 17) Moursopoulos HM, Avgerinios PC, Tsampoulas CG, et al : Selective renal angiography in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* **42** : 192-195, 1983.
 - 18) Famularo G, De Cara A, Bracci M, et al : Fatal rupture of an inflammatory arterial aneurysm in a patient with Wegener's granulomatosis. *Scand J Rheumatol* **33** : 277-279, 2004.
 - 19) den Bakker MA, Tangkau PL, Steffens TW, et al : Rupture of a hepatic artery aneurysm caused by Wegener's granulomatosis. *Pathol Res Pract* **193** : 61-66, 1997.
 - 20) Takei H, Komaba Y, Kitamura H, et al : Aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a patient with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Nephrol* **8** : 274-278, 2004.
 - 21) 石川浩, 星秀逸, 小川純一, 他 : 咯血を主訴とした胸部大動脈瘤切迫破裂の2例. *気管支学* **16** : 206-210, 1994.
 - 22) 吉田雅治 : Wegener 肉芽腫症. *日本臨床* **52** : 2089-2094, 1994.

A Case Aneurysm on the Descending Thoracic Aorta in Wegener's Granulomatosis

Masao Toda¹, Hiroyuki Masuda², Ayae Tanaka⁴, Shogo Ohnishi², Ryuichi Kashima²,
Masaru Machida², Hiroshi Harasawa², Takaaki Nakamoto³, Yoshihiko Ikeno⁴,
Takafumi Umezu⁴, Kazuhiro Kurasawa⁴, Takeshi Fukuda⁴

¹*Department of Rheumatology and Clinical Immunology,*

²*Department of Respiratory Medicine,*

³*Department of Cardiovascular Medicine, Dokkyo Medical University Nikko Medical Center*

⁴*Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Dokkyo Medical University School of Medicine*

A 79-year-old man was admitted because of fever and cough. He had been diagnosed with Wegener's granulomatosis (WG) on the basis of 10-year history of stuffy nose, pulmonary infiltrates with cavity formation, rapidly progressed renal dysfunction with microscopic hematuria, and high level of PR3-ANCA. He was treated with high dose of glucocorticoid (GC) temporarily in combination with cyclophosphamide, accordingly, the clinical manifestation and the laboratory results had been recovering. The dose of GC was tapered down, and 3 months after the initiation of therapy, C-ANCA testing was negative. Despite remission was ob-

tained, 8 months after, chest computed tomography (CT) scan showed aneurysm formation on the descending aorta. One month after that, the patient had an abrupt onset of coughing up a massive amount of blood, and died. Aneurysm formation may develop independently of disease activity in WG and may be unpredictable, so that a careful observation whether aneurysm is formed should be continuously considered in the follow-up during the entire course.

key words : aortic aneurysm, PR3-ANCA (C-ANCA), Wegener's granulomatosis