

肺アスペルギローマとサイトメガロウイルス肺炎を併発した顕微鏡的多発血管炎の剖検例

窪島 真吾 鶴岡 佳代 白井小百合 佐々木浩代
櫻田 勉 三浦浩史 岡林 潤 今野雄介
島 芳憲 安田 隆 佐藤 武夫 木村健二郎

An autopsy case of microscopic polyangiitis complicated with pulmonary aspergilloma and cytomegalovirus pneumonia

Shingo KUBOSHIMA, Kayori TSURUOKA, Sayuri SHIRAI, Hiroyo SASAKI, Tsutomu SAKURADA, Hiroshi MIURA, Jun OKABAYASHI, Yusuke KONNO, Yoshinori SHIMA, Takashi YASUDA, Takeo SATO, and Kenjiro KIMURA

Division of Nephrology and Hypertension, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

要 旨

症例は71歳男性。発熱を契機に急速に腎機能が低下したため入院となる。既往歴としてうつ病、アルツハイマー型痴呆があった。顕微鏡的血尿と蛋白尿を定量で約0.45 g/day認めた。血液生化学検査では、強い炎症所見(CRP 18.2 mg/dL)とCr 5.4 mg/dL, BUN 64.6 mg/dLと著しい腎機能障害を認めた。また、正球性正色索性貧血と低蛋白血症を認めた。MPO-ANCAが285 EUと高値を示していた。胸部X線、胸部CT検査では心嚢水貯留による心陰影拡大(心胸比60%)と両下肺野の線維化像が認められた。心電図は3:1の心房粗動を示していた。MPO-ANCAが285 EUと高値を示し、発熱、進行性の腎機能障害、心房粗動、心嚢水貯留、両下肺線維化など全身性の障害が認められたため、顕微鏡的多発血管炎(MPA)と診断した。高度痴呆を認めていたため、腎生検を含めた病理組織診断は施行しえなかった。MPAに対しステロイドパルス療法を開始し、後療法はプレドニゾロン1 mg/kg(60 mg/body)の内服とした。これにより速やかに解熱し、炎症所見、腎機能の改善傾向を認めた。また、心嚢水貯留、心房粗動も改善した。しかし、第18病日より右肺に結節状陰影が出現、徐々に空洞形成を伴い増大した。 β -D グルカン異常高値(999 pg/mL以上)を認めたため、ミカファンギン(MCFG)75 mg/dayで投与を開始し、300 mg/dayまで増量したが効果乏しく、第26病日に呼吸不全のため死亡した。

剖検所見：肺右上葉に4.0×3.0×3.0 cm大の空洞を認めた。空洞周囲の膿瘍内にY字型に分岐し隔壁を有するアスペルギルス菌糸を多数認めた。また、全肺野においてサイトメガロ染色陽性の核内封入体を認め、サイトメガロウイルス感染が示唆された。

腎：大部分の糸球体に細胞性の半月体形成を認めた。

結語：高齢者の免疫抑制療法では、感染症の併発を危惧し、その投与量に十分配慮する必要がある。

A 71-year-old man was admitted to our hospital because of fever and rapidly progressive renal insufficiency over a month. He had depression and Alzheimer's disease as complications. On admission, his serum creatinine was 5.4 mg/dL, and the serum CRP and MPO-ANCA were 18.2 mg/dL and 285 EU, respectively. A computed tomographic chest scan showed pericardiac effusion and fibrosis in both lower

lung fields. Although microscopic polyangiitis (MPA) was inferred from a positive MPO-ANCA, renal biopsy could not be carried out. The initial therapy was started with pulse methylprednisolone therapy, followed by oral administration of prednisolone at the dose of 1 mg/kg (60 mg/day). As a result, his fever and inflammatory findings disappeared, and renal insufficiency was ameliorated with a smooth recovery and the pericardial effusion was markedly diminished. However, on the 18th hospital day, chest radiography revealed a nodular shadow in the right lung. Fungus infection was suspected because his serum beta-D-glucan level was extremely high (above 999 pg/mL). Mikafungin, therefore, was started at a dose of 75 mg/day and then, the dose was increased up to 300 mg/day. Nevertheless, he finally died of respiratory failure on the 26th hospital day.

The autopsy findings revealed a cavity of 4.0×3.0×3.0 centimeters in size in the upper lobe of the right lung. There was a great number of fungal threads with a septal wall branched in a Y-shaped figure around the cavity, thus indicating pulmonary aspergilloma. Intranuclear inclusion bodies staining positive for cytomegalovirus were observed in all the lung fields, suggestive of a cytomegalovirus infection.

In the kidney, a cellular crescent formation was noted in the majority of glomeruli showing crescentic glomerulonephritis, compatible with MPA.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 125-129.

Key words : microscopic polyangiitis, pulmonary aspergilloma, cytomegalovirus pneumonia

はじめに

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は ANCA 関連血管炎に分類され、全身の主に細小動脈を侵す疾患である。腎、肺を高率に侵し難治性である。ステロイド、免疫抑制薬を中心とした免疫抑制療法が行われるが、しばしばその治療の副作用のため日和見感染症を合併し、大きな問題となる。今回、肺アスペルギローマとサイトメガロウイルス肺炎を併発し死亡した MPA の 1 剖検例を経験したため報告する。

症 例

患者 : 71 歳, 男性

主 訴 : 発熱

現病歴 : 2004 年 8 月 12 日より 38°C 台の発熱が出現。近医にて抗菌薬、解熱薬の投薬受けるも軽快せず、8 月 16 日に他院入院。その後も発熱が続き、1 カ月で血清 Cr 1.2 mg/dL から 4.8 mg/dL と急速に腎機能が低下したため、9 月 12 日に当院紹介入院となる。

既往歴 : うつ病、アルツハイマー型痴呆 (1995 年)、肺線維症 (2002 年)、痛風結節除去術 (2003 年)

家族歴 : 特記事項なし

入院時身体所見 : 身長 161.0 cm, 体重 66.2 kg, 血圧 138/94 mmHg, 脈拍 134/min 不整, 体温 38.2°C, 意識は軽度混濁, 眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節触知せず。呼吸音では両下肺に Velcro ラ音を聴取。心雑音なし, 心拍は不整。腹部平坦軟, 肝脾触知せず。下肢に軽度の浮腫を

認めた。神経学的異常所見は認めなかった。長谷川式簡易痴呆スケールで 2/30 点と高度の認知症を認めていた。

入院時検査所見 (Table) : 尿検査では顕微鏡的血尿と蛋白尿を定量で 0.45 g/day 認めた。血液生化学検査では強い炎症所見 (CRP 18.2 mg/dL) と Cr 5.4 mg/dL, BUN 64.6 mg/dL と著しい腎機能障害を認めた。また正球性正色素性貧血と低蛋白血症を認めた。凝固能はフィブリノーゲン 724 mg/dL, D-dimer 31.5 μg/mL と亢進していた。MPO-ANCA が 285 EU と高値を示していた。胸部 X 線, 胸部 CT 検査では心嚢水貯留による心陰影拡大 (心胸比 60%) と両下肺野の線維化像が認められた。心電図では 3:1 の心房粗動を示していた。

入院後経過 : Fig. 1 に示す。MPO-ANCA が 285 EU と高値を示し、急速進行性腎炎症候群の臨床経過を呈していたため ANCA 関連血管炎による腎障害と考えた。また、発熱、心房粗動、心嚢水貯留、両下肺線維化など全身性の障害が認められたため、全身性の血管炎である顕微鏡的多発血管炎 (MPA) と診断した。ただ長谷川式簡易痴呆スケールで 2/30 点と高度認知症を認めたため、腎生検を含めた病理組織診断は施行しえなかった。

MPA に対し、入院第 7 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1.0 g/day, 3 日間) を開始し、後療法はプレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg (60 mg/day) の内服とした。これにより速やかに解熱し、炎症所見、腎機能の改善傾向を認めた。また、心嚢水貯留、心房粗動も改善した。しかし、第 18 病日より右肺に結節状陰影が出現、徐々に空洞形成を伴い増大していった。同時期のリンパ球数は 840 個/μL (白血球数 14,000/μL, リンパ球 6%) で、

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood cell count		Blood chemistry		Serological study	
Protein	(+) 0.45 g/day	WBC	11,300/ μ L	TP	6.4 g/dL	CRP	18.2 mg/dL
Occult blood	(3+)	Neut	83.2 %	Alb	3.2 g/dL	CH ₅₀	62.0 U/mL
Glucose	(-)	Lymph	7.6 %	GOT	22 IU/L	C ₃	154 mg/dL
Sediments		Mono	5.5 %	GPT	27 IU/L	C ₄	32 mg/dL
RBC	15~20/HPF	Eosino	3.2 %	LDH	255 IU/L	IgG	1,420 mg/mL
WBC	1~2/HPF	Baso	0.5 %	ALP	370 IU/L	IgA	206 mg/mL
Epithelial cells	1~2/HPF	RBC	300 × 10 ⁴ / μ L	γ -GTP	80 IU/L	IgM	53 mg/dL
Granular casts	2~3/HPF	Hb	9.4 g/dL	CPK	40 IU/L	RF	< 2 IU/mL
Stool		Ht	28.7 %	Cr	5.40 mg/dL	ANA	< 40
Occult blood(-)		Pit	49.0 × 10 ³ / μ L	BUN	64.6 mg/dL	MPO-ANCA	285 EU
		Coagulation		UA	6.9 mg/dL	PR 3-ANCA	< 10 EU
		PT(INR)	1.47	Na	134 mEq/L	Anti GBM antibody	
		APTT	39.7 sec (con. 30.8)	K	6.0 mEq/L		< 10 EU
		Fib	724 mg/dL	Cl	104 mEq/L		
		D-dimer	31.5 μ g/mL	T. Chol	145 mg/dL		
				TG	101 mg/dL		

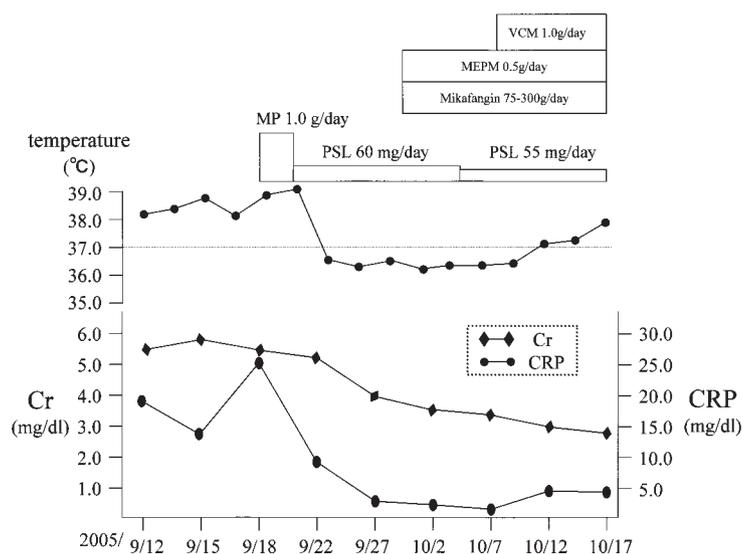


Fig. 1. Clinical course

MP : methylprednisolone, PSL : prednisolon, VCM : vancomycine, MEPM : meropenem

CD4 陽性細胞数は 252 個/ μ l と低下傾向を示し、 β -D グルカンが異常高値(999 pg/mL 以上)を示していた。真菌感染を考え、ミカファンギン(MCFG)の投与を開始した。MCFG 75 mg/day で投与開始し、300 mg/day まで増量した。第 22 病日には気管支鏡による気管支肺胞洗浄検査(BAL)が施行された。しかし洗浄液培養は陰性で、真菌やカリニ原虫も確認されなかった。第 24 病日からは重症感染症としてガンマグロブリン製剤を 3 日間投与した。しかし、第 36 病日には著しい低酸素血症を呈し呼吸不全のため死亡した。死後約 2 時間後に病理解剖が施行された。

剖検所見：

肺：肉眼的に右上葉に 4.0×3.0×3.0 cm 大の空洞を認めた(Fig. 2)。空洞周囲には膿瘍形成に Y 字型に分岐し隔壁を有するアスペルギルスの菌糸を多数認めた(Fig. 3)。また、全肺野においてサイトメガロ染色陽性の核内封入体を認め(Fig. 4)、サイトメガロウイルス感染が示唆された。

腎：大部分の糸球体に細胞性の半月体形成を認めた(Fig. 5)。間質の障害は中等度であった。弓状動脈、小葉間動脈の内膜に肥厚を認めたが、血管への炎症細胞浸潤は認めなかった。副病変として、前立腺肥大症、食道炎とうっ血肝の所見を認めた。

考 察

MPA は主に毛細血管や細静脈、細動脈などの小血管を傷害し、MPO-ANCA が高率に陽性となる血管炎である。1994 年の Chappell Hill 会議において古典的な結節性多発動脈炎から独立した比較的新しい概念の疾患である。肺と腎は高頻度に傷害され、腎障害は急速進行性腎炎症候群を呈することが多い。本症例は、急速進行性腎炎症候群の臨床経過に加え、MPO-ANCA 高値や発熱、炎症所見、肺線維症など全身性の血管炎徴候を認めたため顕微鏡的多発血管炎(MPA)と診断した。腎生検は高度の認知症のため施行しえなかったが、剖検での腎組織所見は大部分の糸球体に細胞性半月体形成を認め、MPA に一致する所見が得られている。小血管への炎症細胞浸潤やフィ



Fig. 2. Pulmonary autopsy findings

The autopsy findings disclosed a cavity of $4.0 \times 3.0 \times 3.0$ cm in size in the upper lobe of the right lung

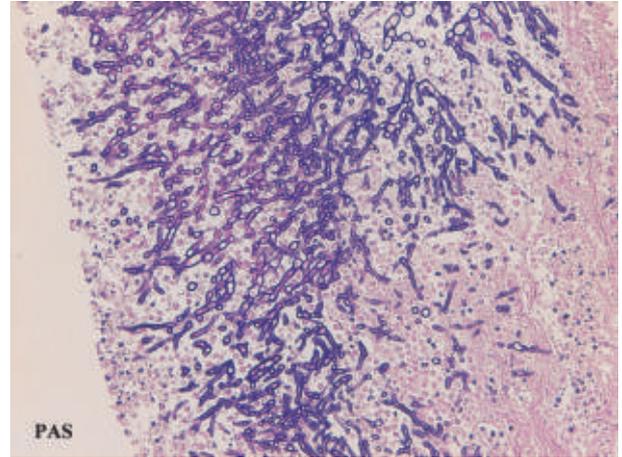


Fig. 3. Histopathological features of the left lung

There were a great number of fungal threads with a septal wall branched in a Y-shaped figure around the cavity (PAS, $\times 400$).

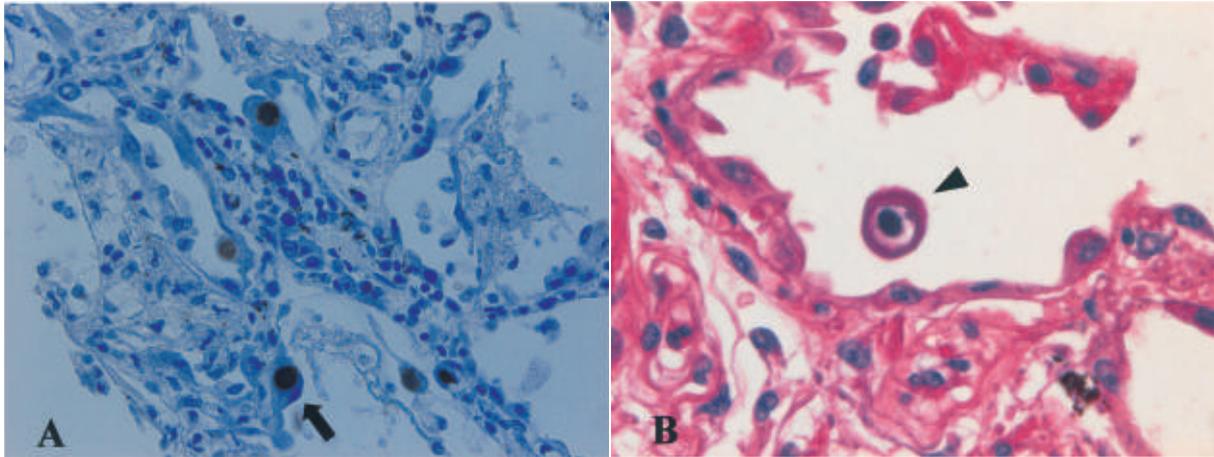


Fig. 4. Histopathological features of the upper lobe of the right lung

A : Immunohistochemistry staining for cytomegalovirus shows focal positive cells in lung autopsy (arrow).

B : High-power photomicrograph of an enlarged cell with the characteristic dark purple intranuclear inclusion of cytomegalovirus (arrow head, HE, $\times 400$)

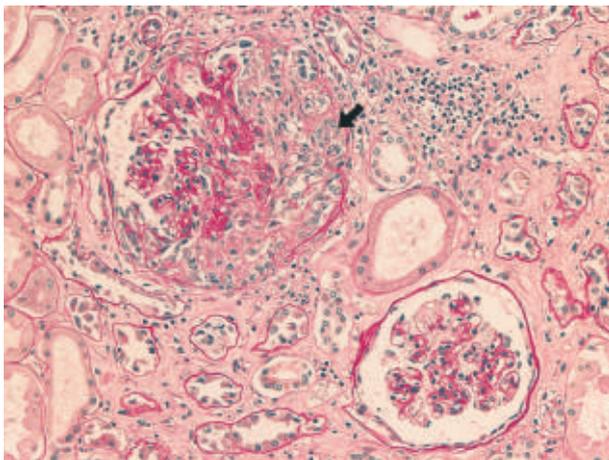


Fig. 5. Light micrograph of autopsy specimen from the kidney (PAS, $\times 400$)

Cellular crescents can be seen in the glomerulus (arrow).

ブリノイド壊死の所見は、ステロイド治療が奏効していたためか確認できなかった。

厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班のMPO-ANCA型急速進行性腎炎症候群の治療指針²⁾では、本症例のような臨床学的重症度III or IVの患者では、ステロイドパルス療法+経口ステロイド薬(PSL 0.6~0.8 mg/kg/日)を推奨している。本症例はステロイドパルス療法を施行後に、経口ステロイド薬 PSL 1.0 mg/kg に当たる 60 mg/日で初期治療を開始した。これにより比較的速やかに発熱、心嚢水貯留、心房細動などの臨床症状の改善が得られた。腎機能も Cr 5.4 mg/dL から 0.8 mg/dL まで改善した。しかし、肺アスペルギルス症とサイトメガロウイルス肺炎を併発し、呼吸不全のため第36病日で死亡した。

肺アスペルギルス症は、症状の軽い肺アスペルギローマと非常に重篤で予後不良の侵襲性アスペルギルス症に大別される。本症例は菌球こそ明らかでなかったものの、空洞形成を伴い、空洞形成後の臨床症状も比較的軽度であったため、肺アスペルギローマと考えられた。治療は一般的に外科的切除が第一選択となるが、本症例では高齢と著しい認知症のため、内科的治療を選択した。その場合、アンホテリシン B (AMPH) の点滴静注が推奨されるが、本症例では腎機能障害が強かったため、AMPH の副作用を危惧して MCFG の投与を行った。しかしその有効性は乏しく、徐々に空洞は増大し、その周囲の浸潤影も拡大していった。死亡する 3 日前より著しい低酸素血症を呈したが、これはサイトメガロウイルス肺炎を合併したためと考えられた。剖検所見でも全肺にわたりサイトメガロウイルス陽性細胞を認めている。

サイトメガロウイルスは免疫不全状態患者で日和見感染をきたし、重篤で致死的な感染症をもたらす。その早期診断にはこれまで有効な診断法がなかったが、近年サイトメガロウイルスアンチゲネミア法が開発され、その高い感度、特異度から、早期診断、治療効果の指標としてその有用性がすでに確立している⁶⁾。本例は肺の空洞性病変(肺アスペルギローマ)の診断と治療に目を奪われ、死亡する直前までサイトメガロウイルスアンチゲネミア法による測定がなされなかった。そのことがサイトメガロウイルス肺炎の早期診断、治療に至らず、不幸な転帰を招いたかもしれない。本例のような免疫抑制治療中や免疫不全状態の患者において日和見感染症を疑った場合は、サイトメガロウイルスアンチゲネミア法による測定が不可欠であろうと思われた。

MPA は 5 年以内の死亡率 41 %³⁾ と予後不良の疾患である。特に診断後 6 カ月未満の死亡率が高く死亡例の 66 % を占めている。その約半数は感染症死であり、生命予後は感染症の合併の有無に大きく左右される。強力な免疫抑制治療は血管炎の活動性を抑え、症状や臓器障害の改善をもたらす一方で、日和見感染症のリスクを増大させる。ときとして本症例のような感染症死が生じうる。カリニ肺炎や真菌感染症を予防する目的で、ST 合剤や抗真菌薬を内服させる症例も多いが、その有効性を示す確実なエビデンスはない。免疫能低下患者に対し ST 合剤のカリニ肺炎予防効果に関する論文は散見される⁴⁾。しかし抗真菌薬の真菌感染予防の有効性を示す報告は数少ない。本症例は ST 合剤や抗真菌薬などの抗菌薬の予防投与を行っていなかった。70 歳以上と高齢であり、認知症があり日常生活レベ

ルの低下した患者であることを考慮すると、抗菌薬の予防投与は行うべきだったかもしれない。また、ステロイドパルスの後療法として PSL 60 mg/日は過量の印象があった。厚生省難治性血管炎・疫学班によると、ANCA 関連血管炎患者の感染症死亡群では血管炎死亡群に比して有意に PSL 60 mg 以上の使用が多く、PSL 60 mg 以上の投与が感染症発症のリスクを増加させる可能性を示している⁵⁾。高齢者、特に日常生活レベルの低下した患者では、免疫抑制療法の投与量と感染症予防の重要性を改めて認識させられた症例であった。

まとめ

肺アスペルギローマとサイトメガロウイルス肺炎を合併した MPA の剖検例を経験した。MPA に対して、ステロイドパルス療法、PSL 1.0 mg/kg 内服が奏効した。高齢者の免疫抑制療法では薬剤の投与量と感染症予防に十分に配慮する必要があると思われた。

文 献

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
2. 厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査, 日本腎臓学会, 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の治療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
3. 中林公正, 他. 中小型血管炎の免疫抑制剤の予後 QOL に関する小委員会報告, 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会, 平成 10 年度研究報告書, 1999 : 38-48.
4. Wormser GP, Horowitz HW, Duncanson FP, Forseter G, Javaly K, Alampur SK, Gilroy SA, Lenox T, Rappaport A, Nadelman RB. Low-dose intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 688-692.
5. 橋本博史, 他. 全国疫学調査による ANCA 関連血管炎の臨床的検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会, 平成 10 年度研究報告書. 1999 : 213-229.
6. Boeckh M, Gooley TA, Myerson D, Cunningham T, Schoch G, Bowden RA. Cytomegalovirus pp 65 antigenemia-guided early treatment with ganciclovir versus ganciclovir at engraftment after allogeneic marrow transplantation : a randomized double-blind study. *Blood* 1996 ; 88 : 4063-4071.