

前立腺に血管炎を認め顕微鏡的多発血管炎の診断に至った 1 例

足利 栄仁 伊與田雅之 鈴木博貴 永井 央子
柴田 孝則 秋澤 忠男

A case of microscopic polyangiitis presenting initially as prostatic vasculitis

Eijin ASHIKAGA, Masayuki IYODA, Hiroki SUZUKI, Hisako NAGAI,
Takanori SHIBATA, and Tadao AKIZAWA

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

79 歳，男性。200X 年 4 月，検診にて PSA 値の上昇を指摘され 6 月に前医で前立腺生検を施行された。病理組織では悪性所見は認めず，前立腺血管炎の診断であった。同時期より全身倦怠感を自覚しており，7 月に当院を紹介され精査加療目的で入院となった。入院時，蛋白尿，血尿を認め，胸部 CT では下肺野肺底部に間質性肺炎を認め，腎生検所見は壊死性半月体形成性糸球体腎炎であった。さらに MPO-ANCA 465 EU と高値であり顕微鏡的多発血管炎(MPA)と診断した。治療として，メチルプレドニゾロン 500 mg パルス療法を施行し，後療法はプレドニゾロン 50 mg/day とした。治療開始後，全身症状は軽快し，尿蛋白，血尿も速やかに消失した。本例は前立腺血管炎から MPA の早期診断に至り，良好な治療経過を得たきわめて稀な症例である。Wegener 肉芽腫症や Churg-Strauss 症候群における前立腺病変の報告も散見される。したがって ANCA 関連血管炎においては，前立腺を含めたさまざまな臓器障害の可能性を念頭に置くべきである。

A 79-year-old man was admitted to our hospital to evaluate prostatic vasculitis that was diagnosed on a prostatic biopsy performed due to an elevated prostate-specific antigen (PSA) level. He complained of general malaise and had hematuria, proteinuria, and interstitial pneumonitis in the lower lung field on admission. A renal biopsy showed necrotizing crescentic glomerulonephritis. He was diagnosed as having microscopic polyangiitis (MPA) based on the presence of small-vessel vasculitis and positivity for myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) (465 EU). He was effectively managed with methylprednisolone pulse therapy (500 mg/day × 3 days) followed by progressive dosage tapering. In the present case, the identification of prostatic vasculitis led to the early detection of MPA, which resulted in an excellent clinical course. Prostatic involvement has been also reported in patients with Wegener's granulomatosis or Churg-Strauss syndrome. Thus, physicians should be aware of the potential for the involvement of various organs, including the prostate, in patients with ANCA-associated vasculitis.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 1075-1079.

Key words : microscopic polyangiitis, prostatic vasculitis, prostatic biopsy, PSA, MPO-ANCA

緒 言

本邦では、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) の測定が一般化し、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) の診断が比較的容易となった。しかし、好発臓器である腎臓、肺、皮膚などに病変が起こらない限り、ANCA を測定することは少なく、MPA の診断に至ることは稀である。今回、前立腺生検にて偶然に血管炎の存在が確認され、ANCA 測定、腎生検所見から MPA の診断に至った稀な症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：79 歳，男性

主 訴：全身倦怠感，両下肢倦怠感および冷感

現病歴：200X 年 4 月，検診にて PSA 値の上昇を指摘され，6 月に前医で前立腺生検を施行された。病理組織では悪性所見は認めず血管炎の診断であった。同時期より全身倦怠感，歩行時の両下肢倦怠感，冷感を自覚しており，7 月に当院を紹介され精査加療目的で入院となった。

既往歴：30 歳代 慢性副鼻腔炎 (手術加療)，気管支拡張症，70 歳代 高血圧

家族歴：兄 胃癌

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴：ウイスキー水割り 5 杯を 45 年間

入院時現症：身長 166 cm，体重 66 kg，体温 36.7°C，血圧 138/66 mmHg，脈拍 70/分・整，眼瞼結膜に貧血を認め

た。心雑音なし，呼吸音清，腹部平坦軟，圧痛なし，皮疹なし，神経学的異常所見なし，前立腺鶏卵大，圧痛なし，硬結なし

入院時検査所見 (Table 1)：血算では好中球優位の白血球増多，正球性正色素性貧血，血小板増多を認めた。血清学的には CRP 上昇，赤沈亢進，MPO-ANCA 高値，PSA 値の上昇，高ガンマグロブリン血症が，尿所見では軽度の蛋白尿 (0.4 g/日)，血尿 (10~19/HPF) がみられた。24hCr は 67.0 mL/min と軽度の腎機能低下を認めた。胸部 CT (Fig. 1) では下肺野肺底部に網状影を認め，間質性肺炎と考えられた。前立腺超音波検査にて前立腺サイズは 50×33×40 mm と軽度の前立腺腫大を認めた。前医にて施行された前立腺生検所見を Fig. 2 に示す。小動脈の中膜から外膜にリンパ球を主体とする炎症性細胞の著明な浸潤を認め血管炎の所見を呈していた。多核巨細胞 (肉芽腫)，好酸球，形質細胞は認められなかった。また左右の脛骨，腓骨，正中神経の伝導速度は正常であり，ankle-brachial pressure index (ABI) の低下もみられなかった。腰椎の MRI 所見では脊柱管の狭小化を認めた。

入院後経過 (Fig. 3)：第 10 病日に施行した腎生検所見 (Fig. 4) では，光顕で 26 個の糸球体が得られた。そのうち 5 個の糸球体 (19.2%) は全節硬化であった。9 個の糸球体 (34.6%) で細胞性～線維細胞性半月体形成とボウマン囊の断裂を認めた (Fig. 4A)。7 個の糸球体は係蹄壊死を伴っていた。その他の糸球体は巢状分節性にメサンギウム細胞の増殖，メサンギウム基質の増加を認めた。また，尿細管間質病変に関しては，びまん性に単核球浸潤と尿細管の萎縮，破壊を認めた (Fig. 4B)。蛍光抗体法では免疫グロブリン，

Table. Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological study		Urinalysis	
WBC	10,600/ μ L	TP	9.1 g/dL	CRP	10.1 mg/dL	pH	5.5
Neutro	79.7 %	Alb	3.0 g/dL	ANA	(-)	protein	0.4 g/day
Lymph	12.2 %	BUN	21.1 mg/dL	IgG	2,935 mg/dL	occult blood	(2+)
Mono	6.5 %	Cr	1.1 mg/dL	IgA	565 mg/dL	glucose	(-)
Eosino	1.3 %	UA	5.7 mg/dL	IgM	89 mg/dL	Sediment	
Baso	0.3 %	Ca	8.3 mg/dL	C3c	167.4 mg/dL	RBC	10~19/HPF
RBC	322×10 ⁴ / μ L	P	3.8 mg/dL	C4	25.8 mg/dL	(dysmorphic RBC 95 %)	
Hb	8.8 g/dL	AST	20 IU/L	CH50	51.5 U/mL	WBC	1~4/HPF
Ht	27.0 %	ALT	18 IU/L	RF	<7.0 IU/L	Cast	(-)
Pit	57.7×10 ⁴ / μ L	Na	134.4 mEq/L	MPO-ANCA	465 EU	NAG	148.1 U/L
		K	4.3 mEq/L	PR3-ANCA	<10 EU	NAG index	52.35 U/gCr
		Cl	98.8 mEq/L	PSA	7.2 ng/mL	β_2 -MG	1,620 μ g/L
		TG	74 mg/dL			Renal function	
		T-Chol	163 mg/dL	ESR	133 mm/hr	24 h Ccr	67.0 mL/min



Fig. 1. Plain chest computed tomography(CT) image on admission
Interstitial shadows in the lower lung field are shown.

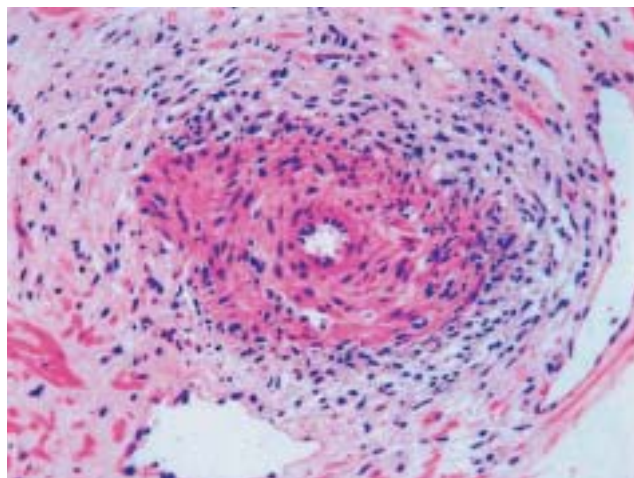


Fig. 2. The prostate biopsy
Vessels displaying fibrinoid change and neutrophil infiltration of their walls are shown. (Hematoxylin and eosin stain ; original magnification ×40)

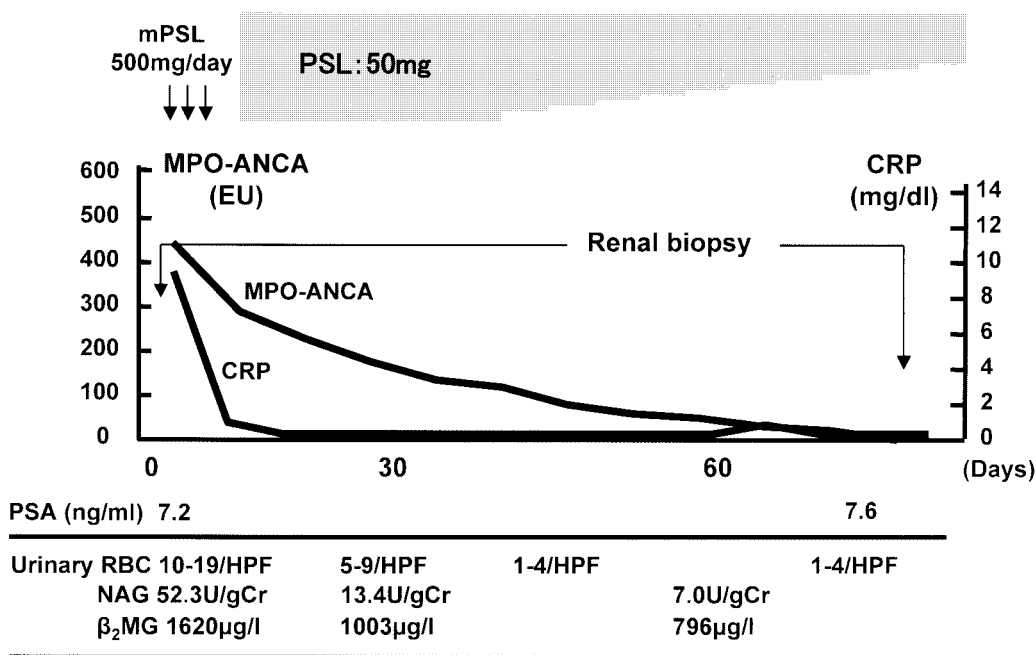


Fig. 3. Clinical course

補体ともに陰性所見であった。以上から壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断した。臨床経過，組織所見，MPO-ANCA 陽性より MPA と診断し，また，腎組織所見から血管炎の活動性が高いと判断，第 16 病日よりメチルプレドニゾン 500 mg パルス療法を 3 日間施行し，後療法はプレドニゾン 50 mg/日 (0.8 mg/kg) とした。

治療開始後，全身症状は軽快し，尿蛋白，血尿も速やかに消失した。同様に両下肢倦怠感および冷感も軽快を認め

たことより，これらの症状の原因としては脊柱管狭窄症ではなく MPA による多発単神経炎と考えられた。その後 MPO-ANCA 値，CRP 値も徐々に低下したため，ステロイドを漸減した。治療開始約 10 週後(第 87 病日)に 2 回目の腎生検を施行した。光顕で糸球体は 16 個得られ，そのうち 3 個 (18.8%) が全節性硬化であった。半月体は 6 個 (37.5%) 認めたが，細胞性半月体は 1 個のみで他の 5 個は線維性半月体であった。その他の糸球体は軽度のメサンギ

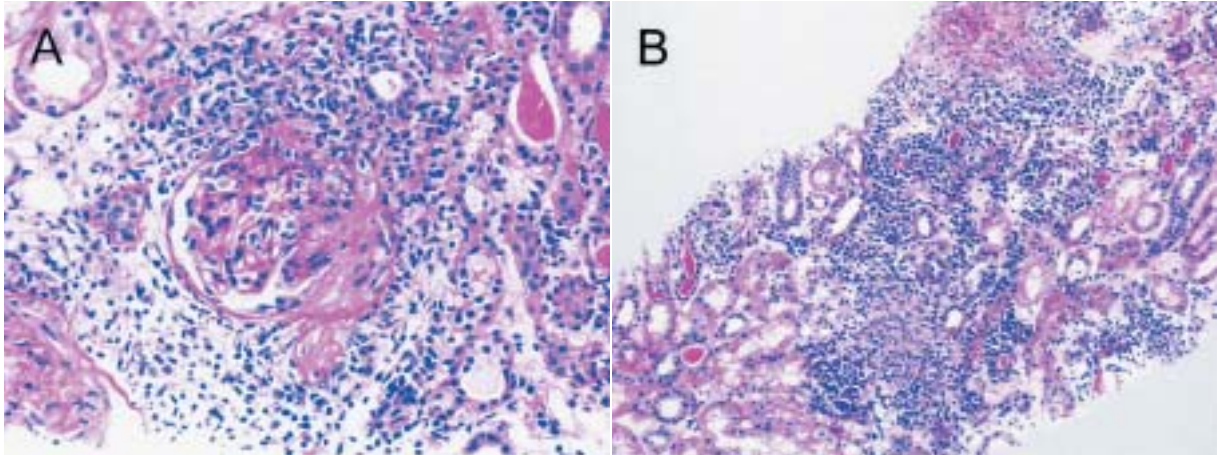


Fig. 4.

- A : Glomerulus showing fibrocellular crescent formation. Disruption of Bowman's capsule can also be observed. (Periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 40$)
- B : Severe tubulointerstitial infiltration of mononuclear cells can be seen. (Periodic acid-Schiff stain ; original magnification $\times 10$)

ウム基質の増加を認めるのみであった。間質では硬化糸球体の周囲に細胞浸潤がみられるのみであった。

臨床経過および組織所見ともに改善を認めたため、第91病日にプレドニゾロン 20 mg/日で退院し、外来管理となった。

考 察

ANCA 関連血管炎は全身の細小血管に発症しうるが、主に腎臓、肺、皮膚、消化管、神経、筋などが好発臓器として知られている。これまでに前立腺に血管炎を呈した MPA に関して、われわれが検索しえた限りでは剖検例を含め 2 例の症例報告がみられた^{1,2)}。本症例も含めていずれの症例も、MPA 診断までの過程はほぼ同様であった。つまり、前立腺に関連した自覚症状に乏しく、PSA 値などの血液検査や超音波などの画像所見にて前立腺癌や肥大症が疑われ、前立腺生検が施行され、その組織所見で血管炎を認め、その後に MPO-ANCA 陽性と腎生検の結果から MPA の診断に至っている。

血清 PSA 値は悪性腫瘍だけではなく、例えば前立腺肥大症や前立腺炎といった良性疾患や、生検や尿道操作といった前立腺への処置によっても上昇する。本症例における PSA 値上昇の原因として MPA が関連していたかどうかに関しては明らかではない。MPA にて PSA 値が上昇する機序としては、血管炎で正常前立腺の構築が破壊された結果、本来であれば精鞘中に分泌される PSA が循環血中へ流入

する可能性も考えられる。しかしながら、古屋らの報告¹⁾のように正常値の症例もあることや、本例では血管炎の治療前後で PSA 値に変化は認めなかったことなどから、前立腺の血管炎と血中 PSA 値の関連性は低いと考えるのが自然である。本例での PSA 値の上昇は単純に前立腺肥大症の影響が最も大きいと考えられた。

また、入院時の尿検査所見においては N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) 上昇が著明であるのに対して、 β_2 -MG の上昇が比較的軽度であった。本例の腎組織所見では、びまん性の尿細管間質病変を認めており、両者が同程度に上昇することが予想される。尿中 NAG および β_2 -MG はともに尿細管が障害されることにより上昇するため、尿細管障害の指標として用いられている。一方で NAG に関しては、前立腺炎や精液の混入でも上昇することが知られている。本例では治療により NAG は速やかに低下を認めた。したがって、NAG と β_2 -MG が乖離していた原因は、前立腺の血管炎による影響と考えられた。

本症例はステロイド治療に速やかに反応し、透析導入に至ることなく、良好な臨床経過をたどった。しかし、これまでの報告の 2 症例における MPA 診断時の血清 Cr 値はいずれも高値(それぞれ 8.6 mg/dL¹⁾, 9.9 mg/dL²⁾)であり、血液透析に導入していることから、治療開始時にはすでに血管炎による臓器障害が進行していたと考えられる。本症例は診断時の腎機能障害は軽度であり、このことが治療経過や転帰に影響した可能性が高い。MPA における前立腺血管炎の存在と血管炎の重症度との関連性は、同様の報告症

例が少なく現在のところ評価不可能であり、今後、症例の蓄積が待たれる。

これまでに MPA で前立腺に血管炎を認めた報告は 2 例のみで、前立腺に焦点をおいた大規模な統計はなされていないが、Sano らが MPO-ANCA 関連血管炎の剖検例を検討した結果によれば、13 例中 1 例に前立腺血管炎を認めている³⁾。Wegener 肉芽腫症においては 54 症例中 4 症例 (7.4%) の頻度で前立腺に病変を認める⁴⁾、逆に 200 例の肉芽腫性前立腺炎において Wegener 肉芽腫症は 4 症例のみであった⁵⁾、などの報告がみられ、Wegener 肉芽腫症における前立腺血管炎の報告例は散見されている^{6~8)}。本例においてはファイバースコープによる鼻腔内の観察で鼻出血や膿性鼻漏などは認めず、副鼻腔の CT 所見でも両側の上顎洞に手術の変化を認めるのみであった。また、胸部 CT 所見でも肉芽腫の存在を疑わせる明らかな像は認めなかったことより、Wegener 肉芽腫症は否定的であると考えられた。Churg-Strauss 症候群に関しては、好酸球性前立腺血管炎を認めた症例が報告されている^{9,10)}。したがって前立腺癌や前立腺肥大症の診断目的で施行される前立腺生検において、稀ではあるが本症例のように、ANCA 関連血管炎の診断に至る症例が存在することを念頭に置くべきである。

結 語

前立腺生検を契機に診断に至った MPA を経験した。早期に MPA と診断し治療を開始したことにより、腎不全に陥ることなく良好な臨床経過を辿った。ANCA 関連血管炎は全身性の細小血管炎であるため、本例のように頻繁に経験する腎臓、肺、皮膚など以外の臓器にも血管炎を引き起こすことは十分考えられ、診断の手がかりとなる可能性がある。MRA において、不可逆性腎不全や死を減少させる

には早期診断、早期治療が必要不可欠である。本症例はその意味で、今後の診療において留意すべき貴重かつ稀な症例と考え報告した。

本症例の要旨は、2008 年第 38 回日本腎臓学会東部学術大会(東京, 2008)で報告した。

文 献

1. 古屋亮児, 尾田寿朗, 桜井典之, 藤井 涉, 竹内 薫, 伊藤しげみ, 舛森直哉. 前立腺に血管炎を認めた顕微鏡的多発血管炎の 1 剖検例. 泌尿器外科 2004 ; 17 : 1115-1118.
2. Lamarche JA, Peguero AM, Rosario JO, Patel A, Courville C. Anti-MPO small vessel vasculitis causing prostatitis and nephritis. Clin Exp Nephrol 2007 ; 11 : 180-183.
3. Sano K, Sakaguchi N, Ito M, Koyama M, Kobayashi M, Hotchi M. Histological diversity of vasculitic lesions in MPO-ANCA-positive autopsy cases. Pathol Int 2001 ; 51 : 460-466.
4. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J 1958 ; 2 : 265-270.
5. Stillwell TJ, Engen DE, Farrow GM. The clinical spectrum of granulomatous prostatitis : a case report of 200 cases. J Urol 1987 ; 138 : 320-323.
6. Brunner A, Tzankov A, Akkad T, Lhotta K, Bartsch G, Mikuz G. Wegener's granulomatosis presenting with gross hematuria due to prostatitis. Virchows Arch 2004 ; 444 : 92-94.
7. Gaber KA, Ryley NG, Macdermott JP, Goldman JM. Wegener's granulomatosis involving prostate. Urology 2005 ; 66 : 195.
8. Gunnarsson R, Omdal R, Kjellevoid KH, Ellingsen CL. Wegener's granulomatosis of the prostate gland. Rheumatol Int 2004 ; 24 : 120-122.
9. Kiyokawa H, Koyama M, Kato H. Churg-Strauss syndrome presenting with eosinophilic prostatitis. Int J Urol 2006 ; 13 : 838-840.
10. Raza A, Ong EK, Palmer T, Bramwell SP. Churg-Strauss syndrome and eosinophilic prostatitis. BJU Int 2003 ; 91 : 4.