

中枢神経症状を呈し，病理所見より大脳細動脈炎の関与が示唆された顕微鏡的多発血管炎の 1 例

松田 寛子*¹ 原田 環*² 安東 豊*³ 中森 綾*⁴
中塚 伸一*⁵ 高間 俊郎*² 由良 高文*⁶

A case of microscopic polyangiitis accompanied by central nervous system symptoms
and brain vasculitis observed histopathologically

Hiroko MATSUDA *¹, Tamaki HARADA *², Yutaka ANDO *³, Aya NAKAMORI *⁴,
Shinichi NAKATSUKA *⁵, Toshiro TAKAMA *², and Takafumi YURA *⁶

*¹Department of Nephrology, Hoshigaoka Koseinenkin Hospital, *²Department of Nephrology, Higashiosaka City General Hospital, *³Department of Nephrology, Osaka Minami Medical Center, Osaka, *⁴Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York, USA, *⁵Department of Pathology, Kansai Rosai Hospital, Hyogo, *⁶Hakuyu Clinic, Osaka, Japan

要 旨

症例は 65 歳，男性。2005 年 8 月咳嗽，発熱のため近医受診。抗生物質無効，尿潜血陽性，myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 167 EU より，顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) が疑われた。本人が精査加療を拒んだため経過観察中の同年 12 月，浮腫，胸水，腎機能低下に加え血痰が出現，ステロイドパルス療法施行後，当院へ転院となった。血漿交換，プレドニゾロン (PSL) 50 mg/日による後療法にて一時寛解を得たが，翌年 1 月に再び肺出血をきたした。ステロイドパルス療法，血漿交換を再施行したが，肺出血は再燃を繰り返し，同時期より，性格変化，認知障害，感情失禁などの精神症状も見られたため，シクロホスファミドパルス療法 (intravenous pulse cyclophosphamide : IVCY) も追加した。しかし，その後も病勢のコントロールには至らず，繰り返す肺出血・間質性肺炎による肺線維化の進行のため，3 月 1 日死亡した。病理解剖の結果，肺，腎，消化管のほか，脳にも MPA に合致する所見を確認できた点で稀な症例と考えられた。

A 65-year-old-man complained of coughing and fever. The urine showed microscopic hematuria. The level of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) was 167 EU. Two months later, he was admitted to our hospital with pulmonary hemorrhage and progressive renal dysfunction. He was treated with intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone with plasma exchanges, and his first pulmonary hemorrhage was relieved. Three weeks later, he suffered from a second diffuse pulmonary hemorrhage with central nervous system symptoms. He was treated again with intravenous methylprednisolone, plasma exchanges, and also intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY), but he died of respiratory failure. Autopsy findings revealed microscopic polyangiitis (MPA) in the brain as well as in the lung, kidney and gastrointestinal system. The histopathological findings suggested that cerebral nervous system symptoms could have been caused by brain vasculitis in this case.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 648-653.

Key words : microscopic polyangiitis, brain vasculitis, central nervous system involvement, plasma exchange

緒 言

血管炎について、1994年のChapel Hill会議にて血管径と抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA)による分類が提言された¹⁾。顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)は、主に細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管に pauci-immune 型の壊死性血管炎を有し、かつ ANCA と関連の深い疾患と定義することが提唱された¹⁾。その後の報告によれば、病変は全身臓器に及ぶが、腎、肺、末梢神経などを侵す頻度が高い一方²⁾、脳血管病変は稀とされる^{3,4)}。実際、MPAの脳血管病変についての報告は比較的少なく、あってもほとんどの場合、臨床経過や合併症からMPA病変によるものと結論づけられており、病理学的に示した例はきわめて少ない。今回われわれは、中枢神経臨床症状との関連の可能性が病理学的に示唆された点で稀と思われる、脳血管炎合併MPA症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：65歳、男性

主 訴：血痰、呼吸困難

既往歴：幼少時；中耳炎(後遺症にて高度難聴あり)、51歳；顔面裂傷、63歳；前立腺肥大

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙；20本/日×45年、飲酒；機会飲酒

現病歴：2005年8月中旬より咳嗽、発熱出現し、近医受診。抗生物質治療を受けるも無効であり、9月中旬他院紹介受診(WBC 11,820/ μ L, CRP 8.92 mg/dL)。引き続き抗生物質投与がなされるも効果なく、胸部CTで両肺野に結節性陰影を認めたため、10月上旬同院入院。気管支鏡検査にて結節性陰影が出血病変と判明。さらに尿潜血陽性、MPO-ANCA 167 EU と高値よりMPAが疑われたが、それ以上の精査加療を本人が拒否したため一旦退院、経過観察となった。翌11月にはMPO-ANCA 310 EU とさらに上昇、腎機能も低下し、12月上旬には浮腫、両側胸水が出現したため再入院。血痰出現、SpO₂低下し、胸部CT上、左上肺野にスリガラス状陰影を認めた。MPAによる肺出血としてステロイドパルス療法施行後、プレドニゾン(PSL)50 mg/日の経口投与が開始され、同月13日、精査加療のため当院へ転院となった。

入院時現症：身長 153 cm、体重 52 kg。意識清明。体温 35.8°C。血圧 164/93 mmHg、脈拍 76 回/分、整。眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。心音；リズム整、第5肋間胸骨左縁に収縮期雑音(Levine II)あり。呼吸音；右中下肺野に湿性う音、呼吸音減弱あり。腹部；異常所見なし。顔面・両側下腿浮腫あり。手指・膝関節痛、下腿筋痛あり。

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological study	
pH	5.0	BUN	48.5 mg/dL	CRP	2.01 mg/dL
Sp. Gr	1.006	Cr	2.05 mg/dL	C3	122 mg/dL
Glucose	(-)	UA	6.6 mg/dL	C4	36 mg/dL
Protein	(-)	Na	133 mEq/L	CH50	65.0 U/mL
Occult blood	(±)	K	3.7 mEq/L	IgM	129 mg/dL
		Cl	99 mEq/L	IgA	148 mg/dL
		TP	6.6 g/dL	IgG	1,763 mg/dL
Urine sediment		Alb	3.1 g/dL	ANA	<40
RBC	(-)	T-Chol	216 mg/dL	ASO	<30 IU/mL
WBC	(-)	TG	203 mg/dL	MPO-ANCA	670 EU
Cast	(-)	AST	55 IU/L	PR-3ANCA	<10 EU
Protein	0.43 g/day	ALT	49 IU/L	Anti-GBM antibody	<10 EU
		ALP	41 IU/L		
Blood cell count		γ -GTP	46 IU/L	Blood gas analysis(O ₂ 5 L)	
WBC	14,900/ μ L	Fe	39 μ g/dL	pH	7.426
Hb	8.2 g/dL	TIBC	222 μ g/dL	PCO ₂	38.3 mmHg
Ht	24.0 %	Ferritin	492.6 ng/mL	PO ₂	84.7 mmHg
Plt	49.4 × 10 ⁴ / μ L	HbA _{1c}	5.8 %	BE	0.2 mmol/L
				HCO ₃ ⁻	24.6 mmol/L



Fig. 1. Chest X-ray and chest CT on admission

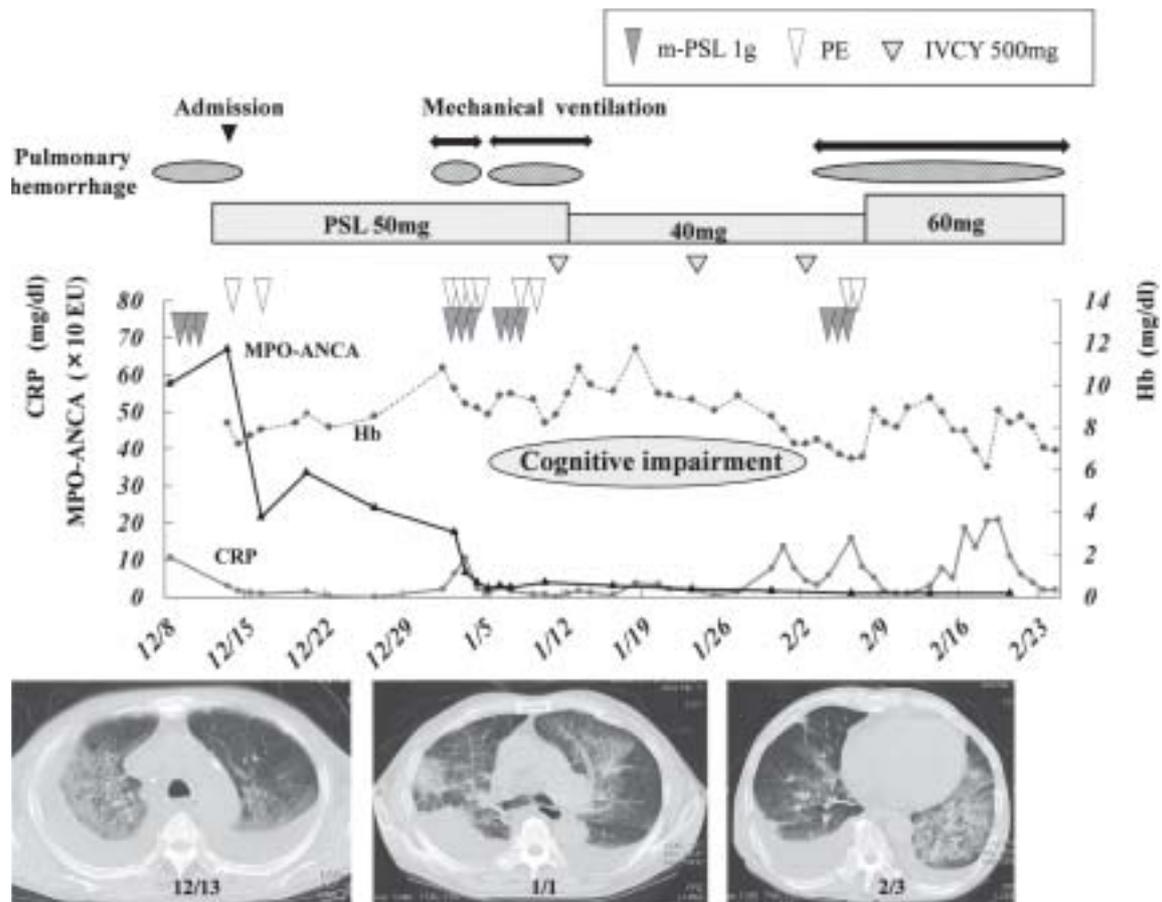


Fig. 2. Clinical course

PSL : prednisolone, m-PSL : methylprednisolone, PE : plasma exchange, IVCY : intravenous pulse cyclophosphamide

入院時検査所見 (Table, Fig. 1) : 末梢血では Hb 8.2 g/dL と貧血, WBC 増加を認め, 生化学では Cr 2.05 mg/dL (元々 0.6 mg/dL 程度) と腎機能障害を呈し, Alb の軽度低下, 肝酵素の軽度上昇を認めた。Ferritin 高値, MPO-ANCA は 670 EU とさらに上昇していた。血液ガスでは酸素 5L 投与下

で PO_2 84.7 mmHg, 尿所見は尿蛋白量 0.43 g/日, 尿潜血 (±), 円柱 (-) であった。胸部 X 線, CT では両側に大量の胸水, 右肺背側にびまん性のスリガラス状陰影を認めた。

入院後経過 (Fig. 2) : PSL 50 mg/日の内服続行に加え, 転院当日より血漿交換を 2 回施行した。MPO-ANCA は 670

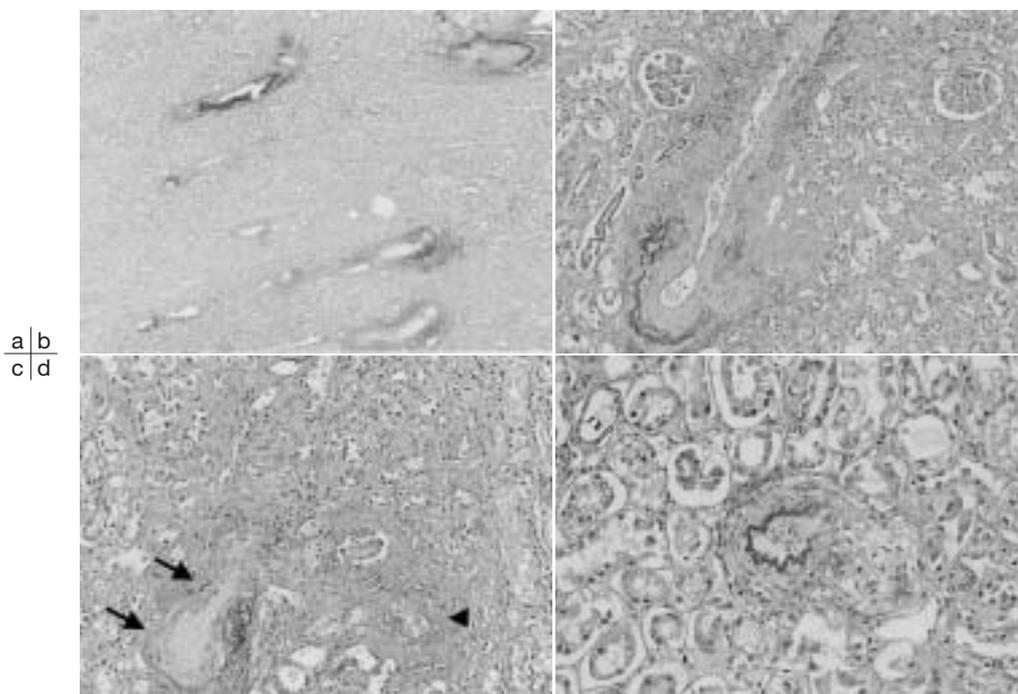


Fig. 3. Histological findings of the kidney (autopsy)

- a. Disrupted interlobular arteries are observed in the cortex of the kidney. (Elastica van Gieson stain, $\times 40$)
- b. An interlobular artery shows disruption of the internal elastic lamella and intimal fibrous thickening. Fibrinoid necrosis is not observed. Perivascular fibrosis is observed. (Elastica van Gieson stain, $\times 100$)
- c. Interstitial fibrosis and atrophy of renal tubules are observed around a disrupted artery (arrows). A sclerotic glomerulus is observed (arrow head). (Elastica van Gieson stain, $\times 200$)

d. An intralobular artery also shows disruption of the internal elastic lamella and concentric fibrous stenosis. (Elastica van Gieson stain, $\times 400$)

EU から 216 EU まで低下し、貧血、 SpO_2 も改善傾向であった。しかし、翌年 1 月 1 日に急激に呼吸状態が悪化、人工呼吸管理となった。胸部 CT にて、両肺野にびまん性の網状影、索状陰影が認められ、広範な肺出血が疑われたため、ステロイドパルス療法、4 回の血漿交換を行った。5 日後、人工呼吸器を一旦離脱したが、その頃より性格変化、認知障害、感情失禁などの精神症状が出現した。肺出血の再燃はその後も繰り返され、その後 2 回人工呼吸管理を要した。精神症状の原因として、ステロイドサイコーシスや脳の血管炎が考えられたため(頭部 CT では明らかな異常所見なし)、シクロホスファミドパルス療法(500 mg/日)を追加し PSL 40 mg/日に減量したが、病勢のコントロールには至らず、繰り返す肺出血・間質性肺炎による肺線維化が進行し、呼吸不全のため 3 月 1 日死亡した。

病理解剖所見 (Fig. 3, 4) :

腎：腎重量は左 145 g、右 175 g。表面は粗大凹凸不整。小葉間動脈～細動脈レベルに内膜の著明な線維性肥厚、内腔の狭窄、内弾性板の断裂を伴った陳旧化した血管炎像が見られた。弓状動脈、葉間動脈に病変はなく、侵される血管レベルから顕微鏡的多発血管炎として矛盾しない像であった。尿細管萎縮、間質の線維化を巣状に認め、血管炎による虚血が慢性的に持続した結果による変化と考えられた。糸球体の完全硬化、半月体形成は全体の 10%以下にと

どまり、糸球体毛細血管に活動性の血管炎所見は認めなかった。両側腎動脈の粥状硬化は乏しく、腎の病理学的変化は、動脈硬化性変化よりむしろ血管炎による変化と考えられた。また、ステロイドや免疫抑制薬使用後であり、治療による修飾を受けている可能性も考えられた。

肺：右肺上葉、左肺下葉を中心に活動性の出血を認めた。両肺ともびまん性にヘモジデリン沈着が見られ、広範な肺胞出血の既往が示唆された。また、間質性病変、器質性の像も広範で、出血、感染によるびまん性肺胞傷害後の像と考えられた。間質性変化が強いため、血管炎の組織学的所見は確認が困難であった。

脳：大脳右頭頂葉白質に融解壊死を伴った梗塞巣を認めた。主要脳動脈に硬化、血栓塞栓はなく、梗塞の責任病変となりうる脳動脈の血管閉塞性病変は認めなかった。しかし、大脳皮質、白質の広範な領域にわたって、細動脈～毛細血管周囲に血管炎後の変化と考えられるヘモジデリン沈着を認め、少数ではあるが好中球浸潤、フィブリン滲出、血管壁の壊死を伴った壊死性血管炎の像を認めた。明らかな脳炎、脱髄病変の所見は認めなかった。脳血管障害のリスクファクターがないことも併せて考えると、脳梗塞は血管炎による血管病変を背景に、呼吸・循環動態の悪化が伴って生じたものと考えられた。

消化管：小腸、結腸に出血を認め、出血傾向による影響

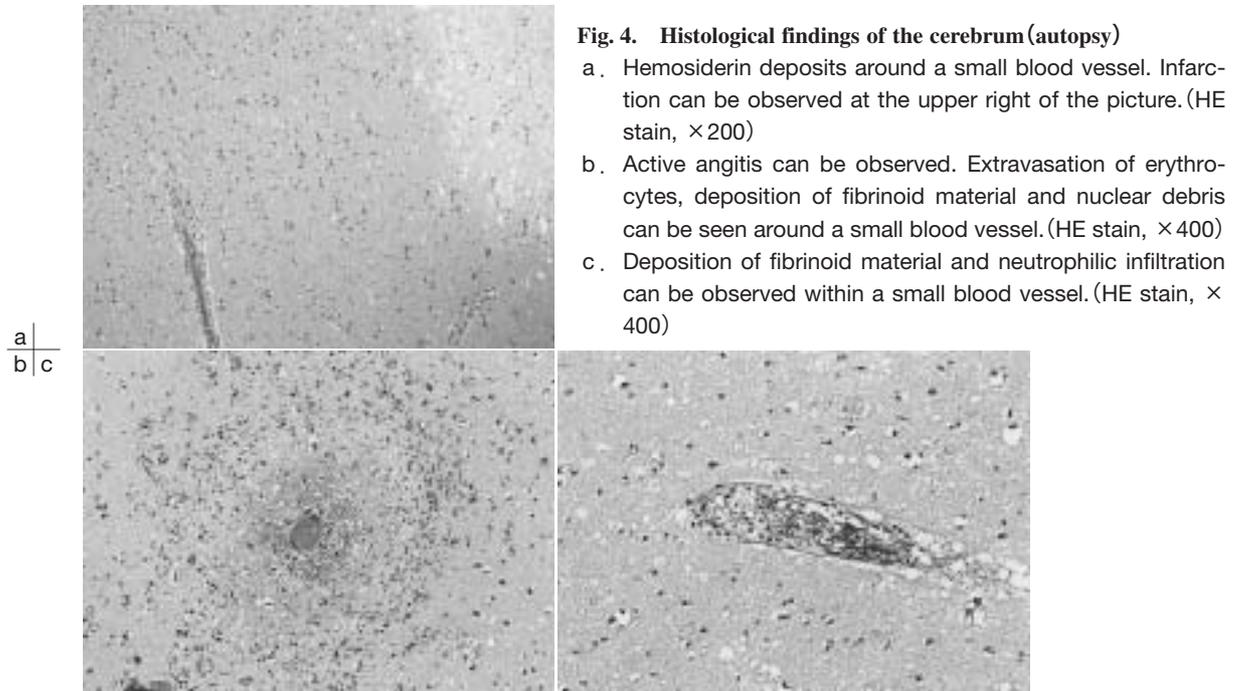


Fig. 4. Histological findings of the cerebrum (autopsy)

- Hemosiderin deposits around a small blood vessel. Infarction can be observed at the upper right of the picture. (HE stain, $\times 200$)
- Active angitis can be observed. Extravasation of erythrocytes, deposition of fibrinoid material and nuclear debris can be seen around a small blood vessel. (HE stain, $\times 400$)
- Deposition of fibrinoid material and neutrophilic infiltration can be observed within a small blood vessel. (HE stain, $\times 400$)

も考えられるが、粘膜下層に線維性狭窄を伴う陳旧化した血管病変を認めることから、血管炎による病変として一元的に捉えることも可能と考えられた。

考 察

MPA の病変は全身臓器に及ぶが、腎、肺、末梢神経などを侵す頻度が高いとされ²⁾、中枢神経病変、頭蓋内病変の報告は比較的少ない^{3,4)}。例えば有村ら⁵⁾は、MPO-ANCA 陽性血管炎の 46 例中 2 例 (4.3%) に脳血管障害を合併したと報告している。一方長澤⁶⁾は、自験例 37 例の旧分類による結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PN) (classic PN + MPA) において、中枢神経症状を伴ったものが 11 例 (30%) あり、うち 4 例が classic PN、7 例が MPA であり、MPA においても中枢神経病変は一定の頻度で見られるとしている。症状の特徴として、5 例で意識障害、3 例に認知障害がみられ、認知障害を呈した例はすべて MPA 症例であったと報告しており、classic PN と MPA における中枢神経障害は、血管炎をきたす血管のサイズや分布によりそれぞれ何らかの特徴を有する可能性がある。さらに、classic PN + MPA の 11 例がすべて 5 年以内に死亡しており、中枢神経症状を合併した classic PN + MPA は予後不良と考えられる。本症例で認められた中枢神経症状は、すでにステロイド療法が強力に施行されていたことに加え、人工呼吸管理

導入時期でもあったことから、ステロイドサイコース、ICU 症候群の可能性も考えられた。しかし、認知障害を呈し予後不良な経過をたどった点は、長澤の MPA 中枢神経症状合併例の記載に合致するものであり、さらに病理所見にて大脳細動脈に血管炎が認められたことから、MPA の脳血管病変の関与が考えられた。

脳血管病変を合併した MPA は、われわれが検索しえた範囲では本症例を含め 33 例の報告があった^{3,6~19)}。性差は明らかでなく、平均年齢は 69.0 歳 (54~87 歳) と高齢であった。脳血管病変は、脳梗塞 14 例 (43%)、脳出血 12 例 (36%)、脳梗塞と脳出血の合併 4 例 (12%)、くも膜下出血 2 例 (6%)、脳出血とくも膜下出血の合併 1 例 (3%) であった。脳血管病変以外の MPA の臓器病変は、頻度の高いものとして腎 21 例 (84%)、肺 13 例 (52%)、うち間質性肺炎 5 例、肺出血と間質性肺炎の合併 3 例、肺出血 2 例)、末梢神経 8 例 (32%)、皮膚 6 例 (24%)、消化管 4 例 (16%) であり、MPA の一般的な臓器病変の頻度と同様であった。MPO-ANCA は 3 例のみ陰性で、その他は 156~1,000 EU 以上と高値であった。治療法は、ステロイドパルス、シクロホスファミドパルス、ステロイド内服、血漿交換など多彩であるが、いずれの治療法でも死亡例と軽快例の両者を認め、予後に関しては 30 例で記載があり死亡 22 例であった。以上より、脳血管病変を合併した MPA では MPO-ANCA 高値で、予後不良である場合が多いことが示唆された。

ほとんどの報告例では、マクロの血管支配に必ずしも一致しない部位に多発性に病変が認められること、主幹脳動脈に異常がないこと、脳血管障害のリスクファクターがないことなどから、MPA による脳血管病変と結論づけられている。病理学的に証明できた例はきわめて少なく、調べた範囲では本症例を含め 4 例のみであった。実際、脳の血管炎は剖検によってしか証明できないため、MPA に起因する脳血管病変を生存中に診断するのは困難である。特に治療が開始された後で中枢神経症状が生じた場合、動脈硬化や血栓塞栓などに起因する一般的な脳卒中に加え、ステロイドサイコーススの可能性もあり、鑑別は困難である。画像上の評価が有効でない場合も多い。しかし、脳血管病変を合併した MPA 症例は、予後不良で有効な治療法も未確立であり、MPA の経過中に中枢神経症状を認めた場合の対処につき、今後、症例が蓄積され、症状や諸所見の特徴、治療法などが検討されていく必要があると考えられる。

結 語

MPA に病理学的に脳梗塞を合併し、大脳細動脈炎を証明できた 1 例を経験した。経過中、臨床的には性格変化、認知障害、感情失禁などの精神症状が出現し、MPA 病変の関与が示唆された。MPA の脳血管病変は予後不良を示す合併症であり、併発の可能性がある場合の対応につき、今後さらに検討が加えられることが望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
- 湯村和子, 伊藤千春. ANCA 関連血管炎の活動性と臓器傷害の評価. *脈管学* 2009 ; 49 : 63-74.
- 磯田健太郎, 塗 香子, 庄田武司, 小谷卓矢, 佐藤智彦, 石田志門, 武内 徹, 慎野茂樹, 花房俊昭. 脳梗塞, 次いで脳出血を合併した顕微鏡的多発血管炎の一例. *日臨免疫会誌* 2010 ; 33 : 111-115.
- Moore PM. Neurological manifestation of vasculitis : update on immunopathogenic mechanisms and clinical features. *Ann Neurol* 1995 ; 37(Suppl 1) : 131-141.
- 有村義宏, 簗島 忍, 田中宇一郎, 藤井亜砂美, 小林万寿夫, 中林公正, 北本 清, 長澤俊彦. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995 ; 35 : 46-55.
- 長澤浩平. 血管炎症候群と臓器障害. 別冊医のあゆみ 2003 ; 78-83.
- 尾原信行. 第 7 回中央市民病院 CPC 報告 I 神経内科の症例. *神戸病紀* 2007 ; 45 : 64-66.
- 田島ジェシー雄, 小田 寛, 岩田 仁, 山崎英子. ANCA 関連腎炎にくも膜下出血を合併した 78 歳男性. *岐阜総合医療* 2008 ; 29 : 291-293.
- 松島弘幸, 船曳康子, 八城正知. 急性腹症, 急性腎不全にて発症し, 小脳出血で死亡した高齢発症 MPO-ANCA 関連血管炎の 1 剖検例. *Pharm Med* 1999 ; 17 : 218-222.
- 阿部美知子, 鉢村和男, 内山幸信, 内山真主美, 遠藤平仁, 近藤啓文, 久米 光. 剖検で全身性アスペルギルス症の合併が確認された顕微鏡的多発血管炎の一例. *臨病理* 2002 ; 50 : 270.
- 稲田 潔, 池田庸子, 赤松裕子, 小西二三男. MPA に合併した segmental arterial mediolysis. *病理と臨* 2005 ; 23 : 287-290.
- 伊藤圭介, 大橋成孝, 佐藤 徹, 森本 彩, 栗田康生, 安齊俊久, 吉川 勉, 三田村秀雄, 小川 聡, 松岡健太郎. 顕微鏡的多発血管炎による心不全の一例. *日内会関東会* 2002 ; 499 : 28.
- 黒木亜紀, 伊與田雅之, 柴田孝則, 北澤孝三, 杉崎徹三. ANCA 関連腎炎に多発性脳出血を併発し死亡した 1 例. *東京内科医会誌* 2003 ; 19 : 83.
- Ito Y, Suzuki K, Yamazaki T, Yoshizawa T, Ohkoshi N, Matsumura A. ANCA-associated vasculitis (AAV) causing bilateral cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage without renal and respiratory dysfunction. *J Neurol Sci* 2006 ; 240 : 99-101.
- 南 満芳, 荒瀬誠治, 岡 信晃, 白神 実, 曾根三郎. 紫斑, 肺胞出血を伴った P-ANCA 陽性の全身性強皮症. *臨床* 2002 ; 56 : 507-510.
- 鎌田光幸, 出口文佐栄, 中村義弘. 胸水貯留を認めた顕微鏡的多発血管炎(MPA)の一例. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 625.
- 大林拓樹, 橋本 篤, 手嶋智子, 東野俊洋, 東野紀子, 松井俊通, 田中住明, 石川 章, 遠藤平仁, 廣畑俊成. 顕微鏡的多発血管炎による多発性脳梗塞を発症した 1 例. *日内会関東会* 2009 ; 561 : 33.
- 笠間 毅. Central nervous system vasculitis の診断と治療. *月刊リウマチ科* 2009 ; 42 : 557-563.
- 中嶋須美子, 吉田路津, 川島 基, 田村拓也, 新名直樹, 竹内育子, 落合 淳, 馬淵千之. 脳出血で発症した血管炎症候群の一例. *臨神経* 2005 ; 45 : 156.