

Wegener 肉芽腫症の経過中に小腸穿孔を来した維持血液透析の1例

ふく なが しょう へい¹⁾ いし だ ち ひろ¹⁾
 福 永 昇 平¹⁾ 石 田 千 尋¹⁾
 なか おか あき ひさ¹⁾ い とう たか ふみ²⁾
 中 岡 明 久¹⁾ 伊 藤 孝 史²⁾

キーワード：Wegener 肉芽腫症，消化管穿孔，血液透析

要 旨

Wegener 肉芽腫症（以下 WG）の経過中に消化管穿孔を来した報告は少ないが、発症した場合の予後は不良である。症例は67歳男性，糖尿病腎症にて維持血液透析であった。鼻腔粘膜生検より WG と診断され，以後ステロイド治療が行われていた。急性腹症にて緊急手術を受け，小腸穿孔および小腸腸間膜に血腫を認め，小腸部分切除が施行された。病理所見に，腸壁・腸間膜膿瘍，血管炎疑いを認め，WG との関連が示唆された。術後経過は良好であり，第17病日に退院した。WG の経過中に消化管穿孔をおこせば，免疫抑制療法が行われていることが多く，感染症が重症化しやすいと考えられる。WG 患者で腹部症状が出現した際には消化管穿孔を疑う事が必要と考えられる。

緒 言

Wegener 肉芽腫症（以下 WG）は壊死性血管炎を特徴とする難治性血管炎で，鼻・眼・上気道・肺に壊死性肉芽腫，腎では巣状分節性壊死性糸球体腎炎を認める。WG の経過中に消化管穿孔を来した報告は少なく，Pub Med 検索で14例の報告のみであった。今回血管炎との関連が疑われる小腸穿孔を来した症例を経験したので文献的考察を含め報告する。

症例：67歳男性
 主訴：腹痛
 既往歴：46歳狭心症，61歳胸部大動脈下狭窄（胸一腹部大動脈人工血管バイパス術施行），64歳左外転神経麻痺，65歳上強膜炎，左動眼神経麻痺
 現病歴：1988年から高血圧症，1992年から糖尿病に対して加療された。2006年から糖尿病性腎症のため維持血液透析中であった。2011年10月に左耳痛を自覚し，鼻腔粘膜生検にて広範囲の壊死巣と上皮下に不規則な肉芽組織および粘液腺の増生を認めた。また以前より咳嗽・血痰を時折に認める

Shohei FUKUNAGA et al.

1) 山陰労災病院腎臓内科

2) 島根大学医学部附属病院腎臓内科

連絡先：〒683-8605 鳥取県米子市皆生新田1丁目8番1号

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学			AMY	45	IU/L	
WBC	16000	/ μ L	TP	5.4	g/dL	CPK	20	IU/L
Ne	82.5	%	Alb	2.3	g/dL	免疫		
Mo	7.6	%	Na	134	mEq/L	CRP	17.9	mg/dL
Ly	9.3	%	K	5.7	mEq/L	MPO-ANCA	<10	
Eo	0.4	%	Cl	101	mEq/L	PR3-ANCA	<10	
Ba	0.2	%	補正Ca	10.1	mg/dL	凝固		
RBC	432	$\times 10^2$ / μ L	Pi	3.8	mg/dL	APTT	39.9	sec
Hb	12.3	g/dL	BUN	68.9	mg/dL	INR	1.10	
Ht	36.7	%	Crea	8.04	mg/dL			
Plt	19.3	$\times 10^4$ / μ L	eGFR	5.9	mL/min/1.73m ²			
			Clu	122	mg/dL			
			HbA1c	5.5	%(NSGP)			
			GA	14.8	%			

ことがあった。主要症状として上気道症状（鞍鼻，耳痛），肺（血痰，咳嗽），血管炎（上強膜炎）の3項目陽性であり，主要組織所見が陽性であった。PR3-ANCAは陰性，MPO-ANCAは陽性であったが，PR3-ANCA陰性のWGも少数ながら認め¹⁾，WGのMPO-ANCA陽性率は5~10%であることから，本症例は診断基準上WGと診断した。以後PSL 10 mg/day投与を開始し，20 mg/dayまで増量したが，2011年12月細菌性肺炎+肺胞出血を発症したため，ステロイドパルス療法（mPSL 1.0 g/day）+SBT/ABPC（0.5 g \times 2回/day）で加療行い軽快した。その後PSL 17 mg/dayにてANCA低下傾向であったが，2012年1月呼吸苦が出現した。胸部CT， β -Dグルカン陽性，アスペルギルス抗原陽性であったため，侵襲性アスペルギルス症（IA）と診断した。VRCZ 200 mg/dayによる加療を行い，臨床症状は改善認めたが β -Dグルカンは完全には陰性せず，PSL 10 mg/day+VRCZ 200 mg/day内服継続していた。ANCAが陰性維持できていたため，PSL 2.5 mg/dayまで減量した。2012年5月来院時に腹痛の訴えあり，腹部CT上小腸イレウ

スおよび小腸穿孔が疑われ，緊急手術となった。初診時現症：BT 35.8 $^{\circ}$ C，BP 105/53 mmHg，HR 88回/min，SpO₂ 97%（room air），腹部は平坦，上腹部に圧痛・筋性防御あり。腸雑音は聴取可能だった。

検査所見：WBCとCRPの上昇を認めたが（表1），ANCAは陰性を維持できていた（図1）。画像所見：空腸の拡張と鏡面形成あり，腸間膜はやや浮腫状であった。空腸腸間膜側に約2.5 cmの結節あり，一部airを認めた。結節近傍の腸間膜脂肪組織濃度上昇を認めた（図2）。

手術所見：限局性に拡張した小腸を認めた。腸間膜附着部近傍にクルミ大の血腫を伴う硬結あり，その中心に自壊を認めた。硬結の背側は肛門側腸管の腸間膜へ穿孔し，腸間膜癒着による屈曲を認めたため，小腸部分切除術を施行した（図3）。

検体標本：粘膜下層から漿膜下層にかけて出血性膿瘍病変を形成していた。漿膜面にはフィブリン・好中球・菌塊が多数散見された。血管は外膜の肥厚と軽度炎症細胞浸潤を認め，血管炎治療後の像と考えられた（図4）。

術後経過：術後速やかに炎症反応は改善を認め，

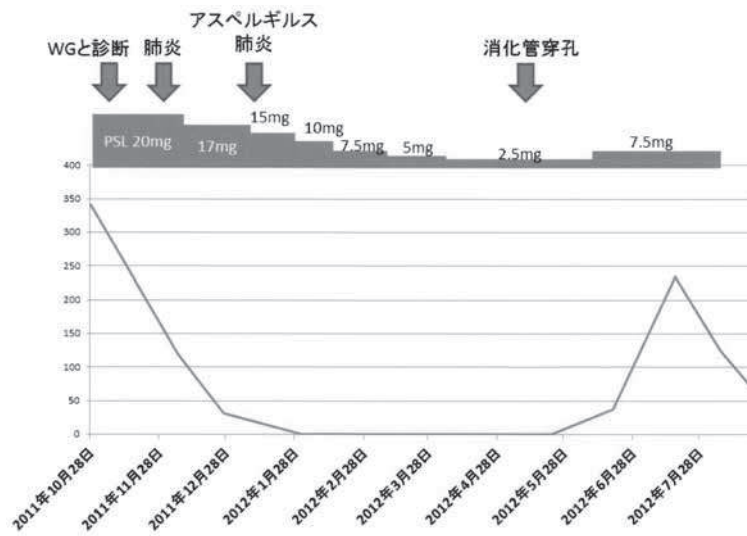


図1 MPO-ANCA 推移

WG と診断後 PSL 20 mg/day 投与開始, MPO-ANCA の低下を認めた。ANCA 低下傾向であったため, PSL 2.5 mg/day まで減量した。MPO-ANCA が陰性維持できていたが, 穿孔後 MPO-ANCA 上昇認め, PSL 増量した。



図2 腹部単純CT

空腸の拡張・液面形成あり, 腸間膜がやや浮腫状であった。また, 腸間膜側に2.5 cm 大の結節あり, 結腸内に一部 air を認めた。

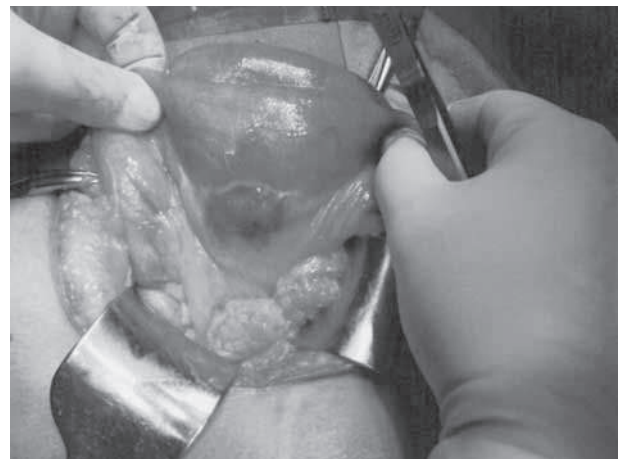


図3 術中写真

限局性に拡張した小腸あり, 腸間膜附着部近傍にクルミ大の血腫を伴う硬結あり, その中心に自壊を認めた。硬結の背側は肛門側腸管の腸間膜へ穿孔・腸間膜同士で癒着し, 小腸が屈曲していた。

術後6日目には食事再開, 術後17日目には退院した。

考 察

WG は1939年にドイツの病理学者である

Wegener 博士によって報告された。WG は病理学的に上気道と肺を主とする全身性の壊死性肉芽腫性血管炎で, 腎組織は半月体形成腎炎像を呈する。WG は難治性血管炎であったが, 現在は早期に免疫抑制療法を開始すると, 高率に寛解導入

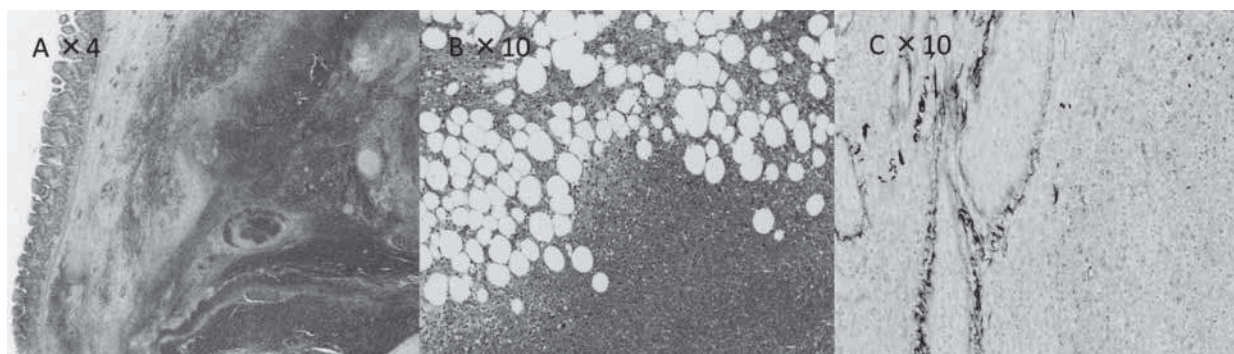


図4 小腸穿孔部病理所見

- A：出血性膿瘍病変を認める。HE染色。
 B：炎症細胞浸潤，フィブリンの沈着を認める。HD染色。
 C：血管外膜の肥厚を認めるが，明らかなフィブリノイド壊死は認めない。EVG染色。

できる疾患であるとされている。

WGの発症機序にPR3-ANCAが関与すると言われている。本症例はPR3-ANCAが陰性，MPO-ANCA陽性であった。WGでのPR3-ANCA陽性率は約80%程度であり，少数ながらPR3-ANCA陰性の症例が存在する。一方MPO-ANCA陽性のWGは10%程度と言われている²⁾。本症例は鼻腔に壊死性肉芽腫性病変を認め，厚生省の診断基準上WGと診断した。WG患者での消化器病変合併率は10～24%程度と報告されてお

り，まれではない³⁾。しかし，WGの経過中に消化管穿孔を来した症例は少なく，PubMed検索では14例の報告のみであった(表2)。報告例をまとめると死亡率は約36%と予後は悪い。また免疫抑制療法が行われており，症状が出にくいことが考えられる⁴⁾。

また消化管穿孔の原因としてステロイドの関与が報告されており，ステロイド投与による腸管壁菲薄化，粘膜細胞のターンオーバーの減少，線維芽細胞増殖抑制による消化管障害がその一因と報

表2 Wegener肉芽腫症経過中に消化管穿孔をきたした報告例一覧

Reference	Age&Sex	罹病期間	治療期間	治療	転帰
Samin et al.2010	35 M	4ヵ月	4ヵ月	P+C	生存
Yildirim et al.2010	32 M	2週間	2週間	P+C	死亡
Ozdemir et al.2009	37 M	3ヵ月	4日	P+C	死亡
Deniz et al.2007	44 M	1ヵ月	なし	なし	生存
Shaikh et al.2006	44 F	8週間	1日	P	生存
Strivens et al.2005	54F	6週間	なし	P+C	生存
Akça et al.2005	56M	3ヵ月	70日	P+C	生存
Skaife et al.2000	69 M	5日	治療開始前に発症	P+C	死亡
srinivasan and Coughlan 1999	56F	4週間	6週間	P+C	生存
Storesund et al.1998	26M	18ヵ月	12ヵ月	P+C	生存
Tokuda et al.1989	37M	2年	4日	P+C	生存
Geraghty et al.1986	46M	4週間	3日	P+C	死亡
McNabb et al.1982	50M	9ヵ月	3日	P+C	生存
Sami et al.2011	47M	1.5年	1.5年	P+A	死亡

P: prednisolone, C: cyclophosphamide, A: Azathioprine
 J Gastrointest Surg 2012; 16: 857-865 改編

告されている⁵⁾。また、ステロイドによる消化性潰瘍も考えられるが、近年ステロイド単独ではまれと言われている⁶⁾。しかし、NSAIDsとの併用により潰瘍のリスクが上昇するとされており、注意が必要である⁷⁾。本症例ではステロイド投与量は少量であり、ステロイドの関与は少ないと考えられた。また、IA発症後4ヵ月で小腸穿孔を来しており、その関与が疑われたが、穿孔部にアスペルギルスは認めず、グラム陰性球菌を認めたため関与は積極的には考えられなかった。

WGの経過中に消化管穿孔の原因としてANCAによる血管炎の影響が報告されている⁸⁾。しかし過去の報告では消化管穿孔部の病理所見として必ずしも血管炎の所見を認めておらず、血管炎と消化管穿孔の関与を直接証明されている報告はない。本症例では穿孔部の血管周囲に軽度炎症細胞浸潤、外膜の肥厚を認めたことから、活動性の血管炎ではなかったが、血管炎と消化管穿孔の関与が示唆された。

ANCA関連血管炎の発症機序として細菌感染の影響が考えられている。感染・炎症惹起により好中球が活性化されると細胞内分子のMPOやPR-3を細胞表面に表出し、MPO-ANCAやPR-3 ANCA抗体が結合し、それに呼応して好中球が活性化されると考えられている。本症例では肺炎を繰り返し、また β -Dグルカンが陽性の状態が続いており、炎症は継続していたものと考えられる。急性および慢性の炎症が継続している事、消化管穿孔後にMPO-ANCAが上昇を示している事を踏まえると、MPO-ANCA関連血管炎が再燃可能性は否定できない。

WGの経過中に消化管穿孔を発症する可能性は低いが、本症例のように慢性的な感染に暴露されている場合、ANCA関連血管炎が再燃し、消化管穿孔をきたすことは考えられる。消化管穿孔を来した場合、予後は良好とは言えず、早期に発症の覚知、診断を行い、治療を行うことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 吉田正治ら：Wegener肉芽腫症．日本臨床：52：2089-2094，1994．
- 2) Kallenberg et al: Mechanisms of Disease: pathogenesis and treatment of ANCA associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2: 661-670, 2006.
- 3) Fauci AS et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 98: 76-85, 1983.
- 4) Samim M et al: Intestinal perforation as an early complication in Wegener's granulomatosis. *World J Gastrointest Surg.* 2(5): 169-171, 2010.
- 5) Church JM et al: Perforation of the colon in renal homograft recipients. A report of 11 cases and a review of the literature. *Ann Surg.* 203(1): 69-76, 1986.
- 6) Conn HO et al: Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 236: 619-632, 1994.
- 7) Piper JM et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.* 114: 735-740, 1991.
- 8) Skife P et al: Intestinal perforation as a presentation of Wegener's granulomatosis. *Hosp Med.* 61: 286-287, 2000.