

長期経過を追うことができたウェゲナー肉芽腫症の4例

竹田知史¹⁾, 田中栄作¹⁾, 井上哲郎¹⁾, 櫻本 稔¹⁾, 水口正義¹⁾, 前田勇司¹⁾,
馬庭 厚¹⁾, 寺田邦彦¹⁾, 後藤俊介¹⁾, 谷澤公伸¹⁾, 岡元昌樹¹⁾, 野間恵之²⁾,
本庄 原³⁾, 弓場吉哲³⁾, 小橋陽一郎³⁾, 田口善夫¹⁾

【要旨】

当院にて1984年以前に発症し20年以上の長期経過を追うことができたウェゲナー肉芽腫症4症例につき、患者背景、病型（腎病変の有無）、治療の内容、副作用と予後との関係を発症時から検討した。予後については寛解2例、寛解増悪1例、死亡1例であった。死亡1例は当初限局型で、アザチオプリンおよびプレドニゾロン併用療法が8年間用施行されており、その経過中に全身型に移行した。その後、シクロフォスファミドおよびプレドニゾロン併用療法を施行したが、4年後に腎不全と感染の合併のため死亡した。寛解2例は限局型で診断後早期よりシクロフォスファミドが導入され、全身型への進展が認められなかった。シクロフォスファミドを早期に導入すれば腎病変への進展を防ぐことができる可能性がある。

[日サ会誌 2005;25:75-80]

キーワード： ウェゲナー肉芽腫症、予後、腎病変、副作用、シクロホスファミド

A Study of Wegener's Granulomatosis Followed over a Long Term

Tomoshi Takeda¹⁾, Eisaku Tanaka¹⁾, Tetsuro Inoue¹⁾, Minoru Sakuramoto¹⁾, Masayoshi Minakuchi¹⁾,
Yuji Maeda¹⁾, Ko Maniwa¹⁾, Kunihiko Terada¹⁾, Shunsuke Goto¹⁾, Kiminobu Tanizawa¹⁾,
Masaki Okamoto¹⁾, Satoshi Noma²⁾, Gen Honjo³⁾, Yoshiaki Yuba³⁾, Yoichiro Kobashi³⁾, Yoshio Taguchi¹⁾

【ABSTRACT】

We retrospectively investigated the relationship between prognosis and patient's background, presence of renal disease, therapeutic regimen, and side effects of therapies in four cases of Wegener's granulomatosis followed for more than 20 years after diagnosis. As for prognosis, two had a complete remission, one had a complete remission but relapsed, and one didn't have a complete remission and eventually died. The patient who died had a limited form of Wegener's granulomatosis at the first visit, and for the initial eight years had a good response to azathioprine and prednisolone. When the lesion extended to a generalized form of Wegener's granulomatosis, azathioprine was replaced by cyclophosphamide. But the patient died of renal failure and infection 4 years after the administration of cyclophosphamide. The two completely remitted cases had limited forms and were given cyclophosphamide soon after the diagnosis without relapse. Early administration of cyclophosphamide may prevent the extension to renal involvement.

[JJSOG 2005;25:75-80]

keywords ; Wegener's granulomatosis, Prognosis, Renal involvement, Side effects, Cyclophosphamide

1) 天理よろづ相談所病院呼吸器内科

1) Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

2) 天理よろづ相談所病院放射線部

2) Department of Radiology, Tenri Hospital

3) 天理よろづ相談所病院医学研究所病理

3) Department of Pathology, Tenri Hospital

著者連絡先：竹田知史

〒632-8552 天理市三島町200番地

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

TEL : 0743-63-5611

FAX : 0743-62-5576

はじめに

ウェゲナー肉芽腫症（以下WG）は有効な治療が施されない場合、進行が急速で90%以上が2年以内に呼吸不全や腎不全で死亡するきわめて予後不良の疾患である。しかし発症早期に診断しステロイドと免疫抑制剤の併用療法を導入することにより、75%で寛解導入できるようになった。しかし、本邦において長期経過を追うことができた症例に関する報告は少なく、その長期予後については不明の点が多い。我々は当院での20年以上観察しえた長期例4症例について検討したので報告する。

症例提示

WG診断には1998年難治性血管炎分科会の基準を用いて診断した。Table 1に上気道、肺、腎の病変で検討した。症状を有する場合を○で、組織所見を有する場合●で、経過中に判明した場合（）で示した。初診時より3例は確診、症例2のみ疑診であったが経過中に確診に至った。

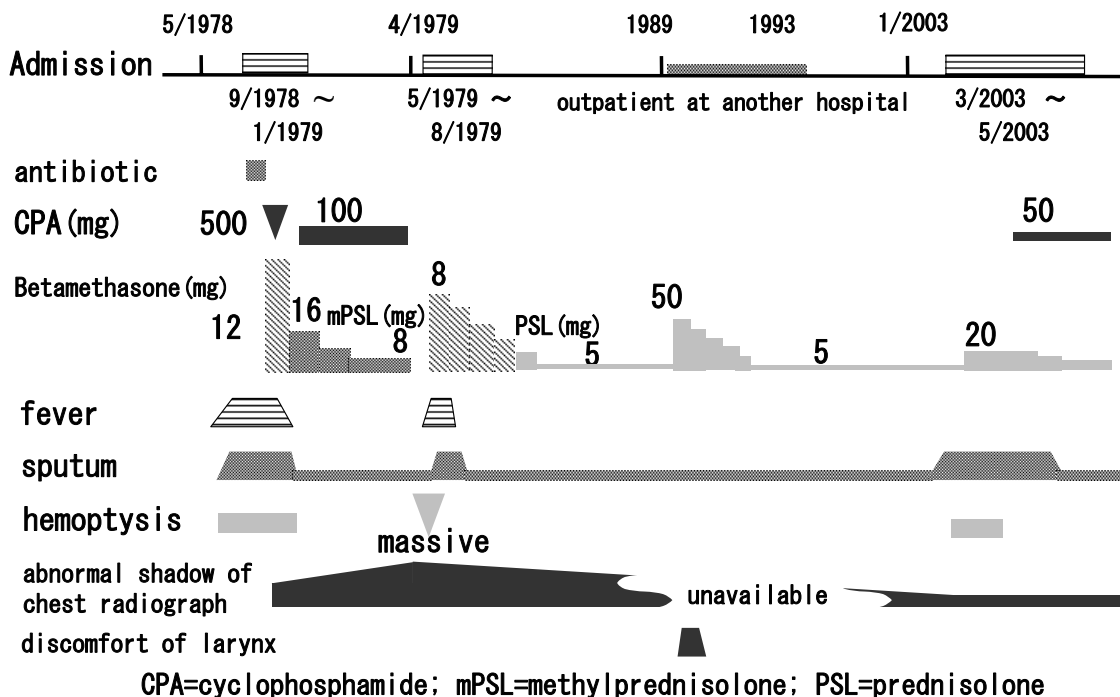
症例1. 35歳, 男性

- 主訴：発熱，関節痛，側頭部痛，皮疹
- 肺経皮的吸引細胞診：Papanicolaou class II，抗酸菌や有意一般細菌の培養は認められなかった。
- 前頭洞生検：壊死性肉芽腫性病変が認められた。
- 経過：(Figure 1) 発症4か月後の初回入院時，喀痰より黄色ブドウ球菌が検出され，肺化膿症として抗生剤にて治療したが改善しなかった。その後WGと診断され，シクロフォスファミド（以下CPA）およびプレドニゾロン（以下PSL）にて7か月治療後，PSL単独で24年治療し，再度CPAおよびPSLにて9か月治療している。初回入院時の肺多発結節は第2回入院時には増悪し空洞化したがステロイド増量にて軽快した。第3回入院時には結節は縮小，空洞壁は菲薄化し改善が認められた。発症26年で，寛解増悪を繰り返し経過している。

Table 1. Diagnosis

	Upper respiratory tract	Lung	Kidney
Case 1	○(●)	○	○
Case 2	○●	(○)	(○)
Case 3	○	○●	
Case 4	○	○●	

○:symptom ●:hitstology ():proved in the clinical course



CPA=cyclophosphamide; mPSL=methylprednisolone; PSL=prednisolone

Figure 1. Clinical course

症例2. 32歳, 女性

- 主訴：鼻汁, 鼻閉
- 鼻腔生検：肉芽腫性病変が認められた。
- 経過：(Figure 2) 発症2か月後より他院にてアザチオプリン（以下AZP）およびPSLにて8年治療後, 当院にてCPAおよびPSLにて5年治療した。他院にて肺空洞性病変が認められていたがAZPとPSL増量にて当院初回入院時にはほぼ消失していた。当院初回退院後, 肺異常影は増悪後軽快していたが, AZP投与中に生じた腎障害は徐々に進行していた。再度入院したがCPAによる顆粒球減少を起こしCPAを減量せざるをえず, さらに腎障害が進行した。発症13年後に腎不全に至り, 入院し透析導入したが緑膿菌肺炎を合併し死亡した。剖検にて, 腎病変（終末腎）・喉頭声門下狭窄・鞍鼻・肺癒痕（現疾患・緑膿菌肺炎・巨細胞封入体症）が認められた。

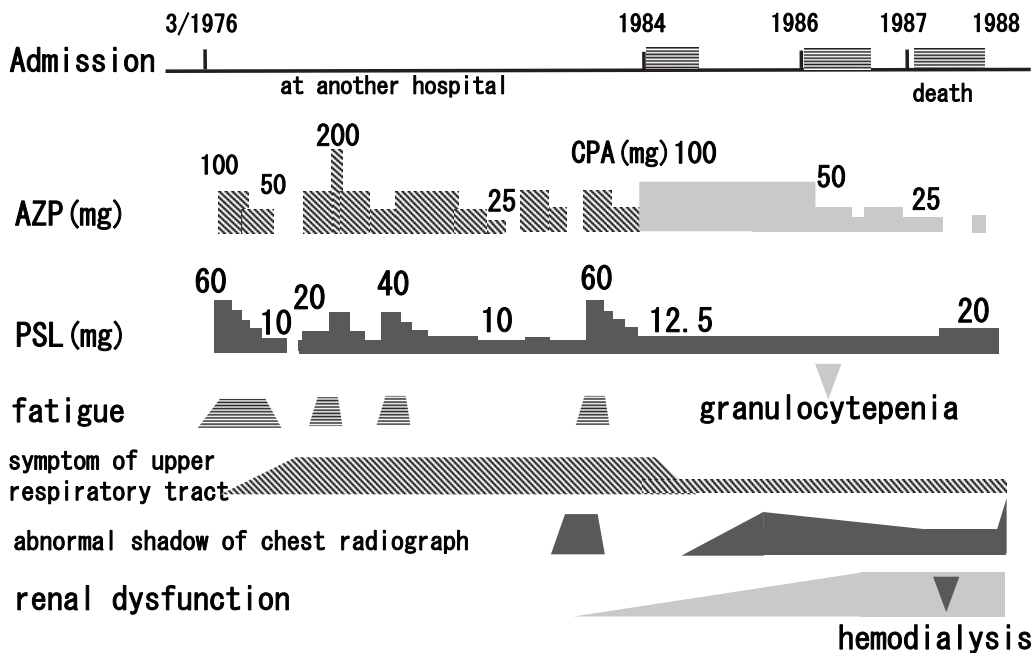
症例3. 33歳, 女性

- 主訴：乾性咳嗽
- 経気管支肺生検（TBLB）：肉芽腫性病変が認められた。
- 開胸肺生検：壊死性肉芽腫性病変および血管炎が認められた。

- 経過：(Figure 3) 発症時, 肺多発結節あり進行肺癌としてブレオマイシンにて治療し改善した。発症2年後に再発し, 肺化膿症として抗生剤治療を施行し病状安定していた。その後肺多発結節は軽度改善するも残存し, 発病10年後にTBLB, さらに確診のため開胸肺生検でWGと診断され, CPA単独で22年間治療し, 中止した。肺異常影は改善し, 多発の線状影および浸潤影が残存するも安定している。発症34年で, 現在も寛解を維持している。

症例4. 56歳, 女性

- 主訴：発熱, 鼻閉, 耳痛, 難聴
- TBLB：非特異的炎症所見が認められた。
- 開胸肺生検：壊死性肉芽腫性病変が認められた。
- 経過：(Figure 4) 発症1か月後よりCPA単独で4か月治療, PSL単独で8か月治療, CPAおよびPSLにて16年治療, PSL単独で4年治療し中止した。初回入院時の肺多発結節は第2回入院時には主に線状影となり改善が認められ, その後安定していた。CPAにより早期に顆粒球減少, 肝障害を起こしたが, CPAの減量で軽快した。後期に出血性膀胱炎を起こしたが, CPA中止により軽快した。発症21年で, 現在も寛解を維持している。



AZP=azathioprine; CPA=cyclophosphamide; PSL=prednisolone

Figure 2. Clinical course

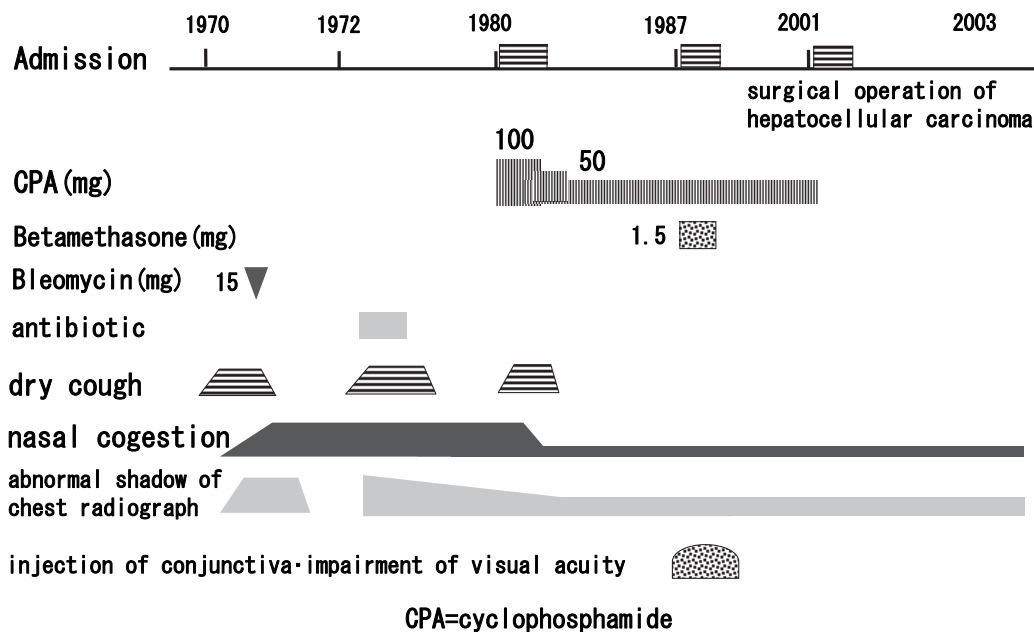
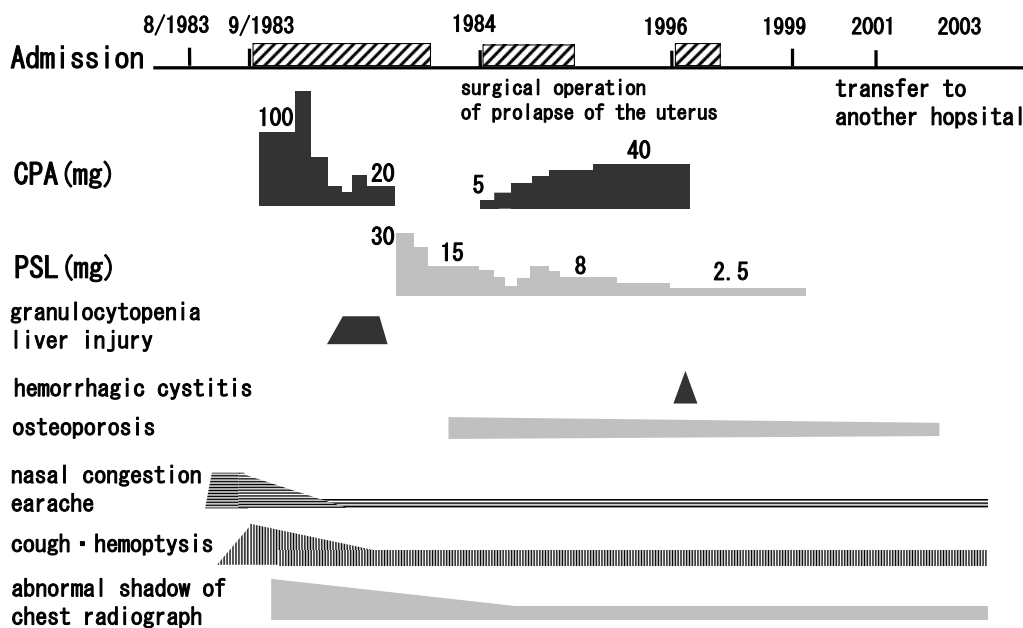


Figure 3. Clinical course



AZP=azathioprine; CPA=cyclophosphamide; PSL=prednisolone

Figure 4. Clinical course

以下に各症例のまとめを示す。

病型（腎病変の有無）では、限局型2例，限局型から全身型に至った例が1例，全身型が1例であった。画像所見では，3例が多発結節で1例のみ単発空洞性病変を示した。また主要データでは，全身炎症を示す，貧血，白血球高値，CRP高値がそれぞれ3例ずつ認められた。RFは3例で陽性であったが，ANAは全症例で陰性であった。（Table 2）

長期予後については寛解2例，寛解増悪1例，死亡1例であった。寛解2例は全て限局型で，1例はCPA単独治療・1例はCPAおよびPSL併用治療であった。併用治療した1例では顆粒球減少・肝障害・出血性膀胱炎を生じたが，CPA減量および中止により改善した。寛解増悪1例は全身型，CPAおよびPSL併用療法で，副作用は特に認められなかった。死亡1例は経過中に限局型から全身型に至った症例で，

CPAおよびPSL併用療法が主体であったが、CPA導入前にAZPが長期（8年間）使用されていた。CPA投与中に顆粒球減少を生じたが、CPA減量により軽快した。死亡原因は

AZP投与中に生じた腎障害の増悪による腎不全と感染の合併であった。（Table 3）

Table 2. Disease progression, Radiological findings, Laboratory data

	Disease progression	Radiological findings	Hb	WBC	Plt	CRP	BUN	Cr	RF	ANA	Urinary RBC	Urinary cast
Case 1	generalized	multiple nodules	7.3	13200	856000	23		1	2+	(-)	20-30	granular+
Case 2	limited →generalized	cavitary nodule	7.9	6000	346000	0.3	44.3	1.7	(-)	(-)	0-1	erythrocyte+
Case 3	limited	multiple nodules	12.7	14600	169000	7.3	12.2	0.9	3+	(-)	0-1	(-)
Case 4	limited	multiple nodules	9.7	11500	390000	10.8	5.8	0.6	2+	(-)	0-1	(-)

Table 3. Prognosis, Disease progression, Therapeutic regimen, Side effects, Cause of death

	Prognosis	Disease progression	Therapeutic regimen	Side effects	Cause of death
Case 1	remission	limited	CPA	/	/
Case 2	remission	limited	CPA+PSL	granulocytopenia liver injury	/
Case 3	relapse	generalized	CPA+PSL	hemorrhagic cystitis	/
Case 4	death	limited →generalized	AZP+PSL →CPA+PSL	granulocytopenia	renal failure infection

CPA=cyclophosphamide; PSL=prednisolone; AZP=azathioprine

考察

当院におけるWGの長期予後に影響を与える因子を検討するため、当院にて1984年以前に発症し長期経過を追うことができたウェゲナー肉芽腫症4症例を発症時から検討した。

WGの病型には限局型と全身型がある。腎障害を有する全身型は初診時は18%に過ぎないが、2年以内の経過中に77%が全身型に移行する¹⁾が、全身型は腎不全などにより極めて予後不良である^{2), 3), 4)}。予後不良を予測する因子としては、腎機能、年齢とする報告^{2), 3), 4), 5)}が多いが、他に肺病変を伴うこと²⁾、血沈高値、上気道病変を伴わないこと³⁾、各種臓器障害の存在⁴⁾なども報告されている。無治療でのWGの中央生存期間は5か月であるが、ステロイド単独治療では肺病変や腎病変をコントロールするのは難しいとされてきた。しかし、1970年代にFauciらが開発したCPAおよびステロイド併用による標準治療により、75%が完全寛解を得ることができるようになった⁶⁾。寛解導入への有効性に関し、AZPはCPAより明らかに劣るとされている⁷⁾。今回検討した4症例中1例では当初限局型でAZPが長期間用いられ全身型に至り、その後CPAが導入されたが腎障害の進行を阻止することができなかった。CPAを早期より用いていれば全身型にまで至らず、より良好な予後が得られたかもしれない。しかし、CPA関連の副作用

は頻度が高く、重篤なことが多い。今回の検討でも症例4では出血性膀胱炎を生じており、症例によってはその使用を必要最低限にとどめることが必要であると考えられた。また、顆粒球減少も生じており、白血球数を厳密にモニターしていくことも重要と考えられた。一般的には、白血球を3000/ μ L、好中球を1500/ μ L以上保てるように、CPAの量を調整する必要があるとされている。

本邦におけるWG多数例の報告では、石田らはWG16例につき、寛解観察期間3-18年（中央値5年）にて報告している⁸⁾。寛解導入にCPAおよびステロイドの併用療法を施行した症例は10例で、6例はステロイド単独療法であったが、限局型で併用療法が施行された1例でのみ再発が認められ、その他の15例では初回導入された寛解が維持されていた。石田らの報告では腎病変および肺病変を有するのは2例、肺病変を有するのは2例で、上気道のみに限局した症例が多く観察期間も短いため、我々の検討より再発率が低かった可能性も考えられる。

現在の抗好中球細胞質抗体関連血管炎の標準治療では、寛解導入治療として少なくとも1年間のステロイドおよび2mg/kgのCPA連日経口投与を実施する。^{1), 7)} 寛解維持治療としてはCPAの代わりに1-2mg/kgのAZP用いる方法が報告されている⁹⁾。副作用軽減のため、寛解導入治療と

して0.5-1.0g/m²のCPAを1か月毎に経静脈的に投与する方法も報告されている。しかし、標準治療と比べると再発率が高まるという報告も多い。CPA投与3か月から6か月で寛解導入し、その後CPAの代わりにAZPを用いても再発率は変わらないという報告¹⁰⁾もある。再発に関しては、抗好中球細胞質抗体価（ANCA）の上昇が参考になるとの報告¹¹⁾もある。しかし、寛解後も抗体価の高値が持続することは多く、寛解中に抗体価が上昇した患者でも再発が認められないこともあり、抗体価の上昇のみでは再発とは判断しがたい。このためANCAのみにとらわれることなく、その他の検査所見（白血球・CRP）と臨床所見より病勢を判断する必要があると考えられる。黄色ブドウ球菌がWGの病因に関わっているか否かは現在のところ定かではないが、黄色ブドウ球菌を慢性的に鼻腔内に保持している場合、再発率が高まることが報告されている。今回検討した4症例中、黄色ブドウ球菌が気道より検出されたのは症例1のみであった。症例1は寛解後増悪しており、黄色ブドウ球菌が経過に関与していた可能性はあるかもしれない。寛解維持治療として、AZP以外では、メトトレキサート（MTX）を用いるという報告¹²⁾もあるが、MTXは腎不全や慢性肝疾患には使用しにくい側面がある。また一方では腫瘍壊死因子（TNF） α がWGにおいて重要なメディエーターであると想定されているが、その阻害剤であるエタネルセプトの寛解維持に対する有効性は認められなかった¹³⁾。本邦における厚生労働省難治性血管炎調査研究班のANCA関連血管炎治療指針によると、維持療法の原則として、初期治療後6か月から2年間はPSL5-10mg連日経口投与が続けられ、難治例ではCPAまたはAZP25-75mg連日経口投与が併用される。寛解維持に関し、AZP、MTXのいずれが優れているかを示す研究は現在のところなされていない。CPAの適切な投与期間および寛解維持にAZPかMTXのいずれを用いるべきかに関しては今後更なる検討が必要と考えられる。

長期経過を観察する上で大切なことは、限局型でも病勢が強い場合や、肺など主要臓器への病変の進展が認められた場合は、できるだけ早急にCPAを導入すること、そして病型に関わらずCPAの長期投与を要する症例では、現疾患の病勢だけでなく、出血性膀胱炎・不妊・悪性疾患などの副作用・感染症の合併などに注意を払うことと考えられる。

結論

長期経過を追うことができたWG4例につき検討した。予後については4症例中、寛解2例・寛解後増悪1例・死亡1例であった。病勢が強い場合や病変の進展が認められた場合には、早期にCPAを導入することが重要と考えられる。

引用文献

- 1) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al: Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
- 2) Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al: An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-1032.
- 3) Mahr A, Girard T, Agher R, et al: Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener's granulomatosis and prospective follow-up. *Rheumatology* 2001; 40: 492-498.
- 4) Koldingsnes W, Nossent H: Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 572-581.
- 5) Takwoingi YM, Dempster JH: Wegener's granulomatosis: an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; 28: 187-194.
- 6) Sneller MC: Wegener's granulomatosis. *JAMA* 1995; 273: 1288-1291.
- 7) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
- 8) 石田芳也, 片田彰博, 岸部 幹, 他: ウェゲナー肉芽腫症16例の臨床的検討. *耳鼻臨床* 2004; 97: 997-1005.
- 9) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al: Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-852.
- 10) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
- 11) Tervaert JW, Huitema MG, Hene RJ, et al: Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336: 709-711.
- 12) De Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, et al: Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis: methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 2052-2061.
- 13) Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-361.