

セッション7 肝疾患・アフェレシス・その他

肺出血で発症したPTU関連MPO-ANCA, PR 3-ANCA陽性患者にPE施行した1症例

山田 衆 宮澤伊都子 小山哲朗 山川 勇 小河秀郎
内田祥平* 吉川知里* 魚津健司* 吉澤菊夫*

症例報告

症 例：70歳、女性。

主 訴：呼吸困難。

既 往 歴：60歳、胃ポリープ（放置）、64歳 Basedow病。

家 族 歴：特記事項なし。

現 病 歴：6年前からBasedow病の診断で、Propylthiouracil（以下PTU）を服用していた（来院時2錠）。2～3日前頃より体熱感、呼吸苦、息切れが出現し近医受診、胸部Xpで右肺の浸潤影、低酸素血症を認めたため同日紹介入院となる。

入院時身体所見：身長158cm、体重52kg、体温37.0°C、血圧138/77mmHg、脈拍119/分・不整、呼吸数28/分、意識レベルJCS I-1、眼瞼結膜に貧血を認め、右肺に吸気時ラ音聴取し、心尖部に最強点を有するLevine 2/6の収縮期雜音を認めた。腹部に特に異常所見は認めず、浮腫や皮膚所見も認めなかった。

入院時検査所見（表1,2）：末梢血検査では白血球の増加、貧血を認めた。血液生化学検査では、BUN 26.1mg/dl、Cr 1.40mg/dlと軽度腎機能障害を認めた。またCRP 9.02mg/dlの炎症反応の増加を認め、血液ガス検査では酸素5l投与下にも関わらず、PO₂ 71.1Torrの低酸素血症を呈していた。尿所見では尿蛋白は存在せず、尿潜血は強陽性を呈していた。各種膠原病の抗体は

増加を認めなかったが、PR 3-ANCAとMPO-ANCAは陽性を示した。また心電図では心房細動と左室肥大を認めた。

入院後経過（図1）：入院時胸部Xp（図2）よりうっ血による肺水腫もしくは肺炎と考え、胸部CTを施行した（図3）。肺野にはうっ血と思われ

表1 入院時検査所見（1）

WBC	13300	TP	6.5 g/dl	BUN	26.1 mg/dl
BUN	26.1 mg/dl	ALB	3.4 g/dl	Cr	1.40 mg/dl
RBC	284万	T-BIL	1.2mg/dl	UA	8.2 mg/dl
Hb	7.8 g/dl	AST	27 IU/l	Na	140.6 mEq/l
Ht	24.7%	ALT	15 IU/L	K	4.1 mEq/l
		LDH	395 IU/l	Cl	107.0 mEq/l
Plt	18.3万	CPK	80 IU/l	Ca	8.06 mg/dl
PT-INR	1.14	ALP	210 IU/l	P	2.2 mg/dl
		AMY	19 IU/l		
APTT	31.0秒			BS	144 mg/dl
FDP	2.0 μg/ml	T-CHO	151mg/dl	HbA _{1c}	5.5%
D-dimer	0.3 μg/ml	TG	79 mg/dl		
		HDL-C	52 mg/dl	CRP	9.02 mg/dl

表2 入院時検査所見（2）

血液ガス(O ₂ 5l投与)	EKG	抗体
pH 7.416	Af 106/min	抗核抗体 (-)
pO ₂ 71.1 Torr	LVH	抗DNA抗体 (-)
pCO ₂ 36.1 Torr		SSA抗体 (-)
BE -2.8 mmol/l	尿検査	抗SSB抗体 (-)
HCO ₃ 21.7 mmol/l	pH 6.5	PR3-ANCA
	糖 (-)	15EU
甲状腺	蛋白 (-)	MPO-ANCA 37EU
FT3 2.2 pg/ml	潜血 (+++)	抗GBM抗体 (-)
FT4 1.0ng/ml	RBC 50~	
TSH 2.56 μIU/ml	99/HPF	
TRAB 21.8%	円柱 (-)	

る像を認めたが、気管支周囲の浮腫や血管の拡張を認めず、さらに精査目的で気管支鏡を同日施行した(図4)。気管支鏡ではLt lower bronchi以外はfresh bleedingの付着を各所に認め、ヘモジ

デリン貪食MΦは陽性であった。そこでPTUによる血管炎と肺出血と判断し、同日よりPTUを中止、thiamazole(MMI)に変更しステロイド1gパルス療法を3日間開始した。また薬剤の除去と血管炎の沈静化を考え、翌日より新鮮凍結血漿30単位を用いた単純血漿交換を3日間施行した。血漿交換施行後より呼吸状態が改善し、第10病日には酸素投与を終了した。炎症反応も速やかに改善し第5病日にはCRPは陰転化した。貧血も改善し、ANCAも陰性化した。しかし尿所見では潜血が続るために第14病日に腎生検を実施した(図5)。血管周囲の炎症細胞は明らかでなく、メサンギウム領域のわずかな増加のみであり、蛍光抗体法ではIgAの染色を認めた。その後状態は安定し第62病日には退院された。

考 察

PTUに起因したANCA関連血管炎の報告は1993年のDolmanらが初めてであると思われる

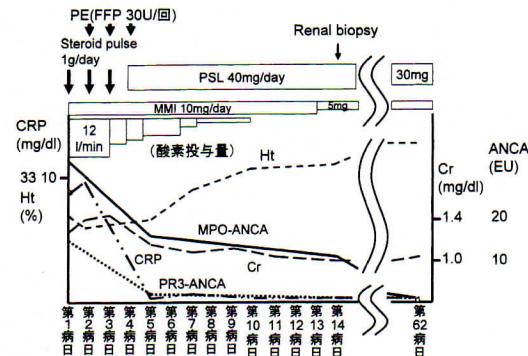


図1 入院経過

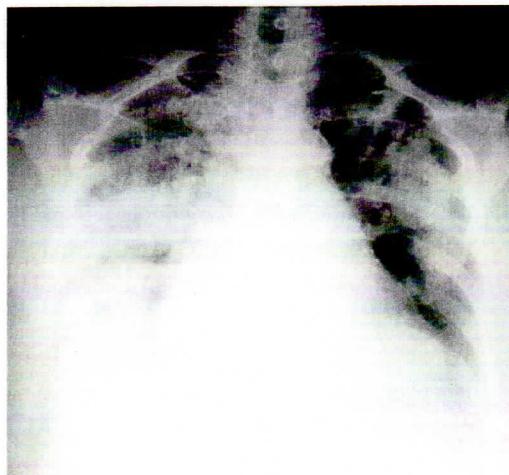


図2 入院時胸部Xp

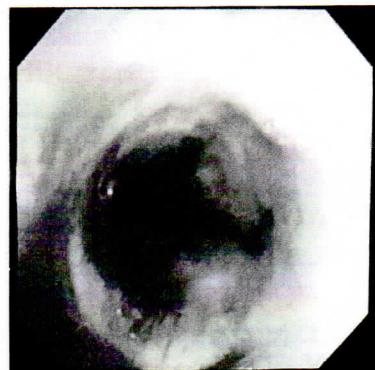


図4 入院時気管支鏡

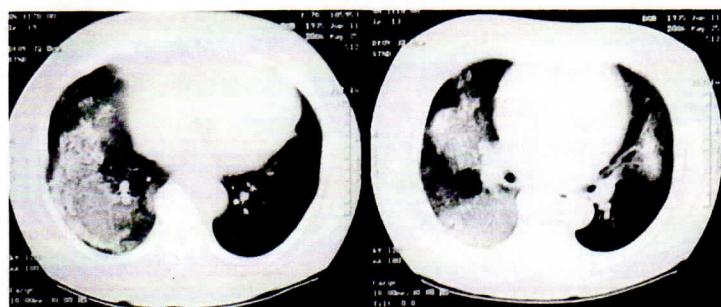


図3 入院時胸部CT

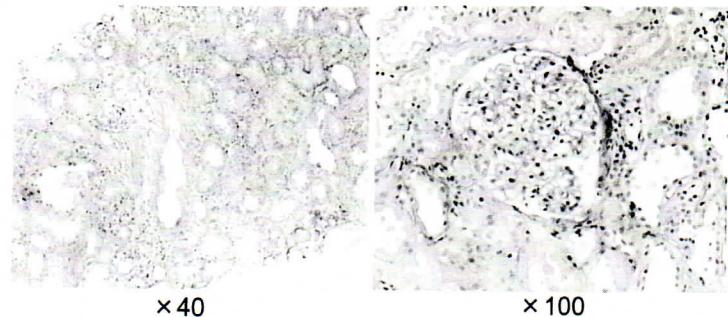


図 5 腎生検組織像

が、その後何例か報告がされている¹⁾。Jaeduk や Wada らによると PTU 治療中の ANCA の出現程度は 4.1~25% と報告されている^{2,3)}。PTU が ANCA を誘導する機序についてはあまり解明されていないが、PTU が顆粒球内のミエロペルオキシダーゼに結合することにより ANCA を誘導すると言われている。症状としては四肢（特に肘または膝）の関節痛や紫斑が見られ、重症化する場合は肺出血や急速進行性糸球体腎炎を呈する。治療は軽症の場合は PTU の中止・変更で良くなるが、肺出血や急速進行性糸球体腎炎を合併した場合はステロイドや免疫抑制剤を使用し、血漿交換も治療の選択肢に入る⁴⁾。しかし医中誌によれば 1995 年から 2006 年まで PTU 関連の ANCA 血管炎の報告は MPO-ANCA で 67 例、MPO&PR 3-ANCA で 3 例であるが、すべてステロイドと免疫抑制剤の併用で治療されている。Gunton らも 27 例の抗甲状腺剤関連 ANCA 関連血管炎の報告をしているが、その中で MPO&PR 3-ANCA 陽性は 9 例であり 1 例のみが血漿交換を施行していた⁵⁾。われわれの症例のように MPO と PR 3 の両方の ANCA 陽性症例は病態が重篤化しやすいと考えられ、また何らかの感染症が合併している可能性が強く、免疫抑制剤は使用しにくいのではないかと考える。薬剤起因性の ANCA 関連血管炎の治療には薬剤の体内からの速やかな除去も考え、ステロイドと血漿交換の併用療法は考慮すべき療法ではないかと思われる。

結 論

肺出血で発症した PTU 関連 MPO-ANCA, PR 3-ANCA 陽性患者に血漿交換を施行した 1

症例を経験した。今後薬剤起因性の血管炎に関しては血漿交換は考慮すべき治療法と考える。

文 献

- 1) Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, et al: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342: 651-652, 1993
- 2) Jaeduk Yoshimura Noh, Noboru Hamada, et al: Frequency of the appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and the clinical manifestations. *Clinical Endocrinology* 54: 651-654, 2001
- 3) Wada N, Mukai M, Kohno M, et al: Prevalence of serum myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 49: 329-334, 2002
- 4) 厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班：難治性血管炎の診療マニュアル, 厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班, 東京, 2002, p 50
- 5) Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, et al: Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 13-16, 1999