

# 食道に狭窄・偽憩室症を伴った ANCA 関連血管炎の 1 例

鈴木 創<sup>\*1</sup> 大石 学<sup>\*1</sup> 形山憲誠<sup>\*1</sup> 小泉博史<sup>\*1</sup>  
並木眞生<sup>\*2</sup>

A case of ANCA-associated vasculitis with esophageal stenosis and pseudodiverticulosis

Soh SUZUKI<sup>\*1</sup>, Manabu OHISHI<sup>\*1</sup>, Norimasa KATAYAMA<sup>\*1</sup>, Hiroshi KOIZUMI<sup>\*1</sup>, and Masao NAMIKI<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>\*2</sup>Department of pathology, Tachikawa Sogo Hospital, Tokyo, Japan

## 要 旨

生来健康な 67 歳、女性。受診 3 カ月前より咳嗽が持続、1 カ月前より夜間の発熱、左耳鳴、聴力低下を自覚したため当院外来受診。2 kg/6 カ月の体重減少と CRP 上昇、白血球増加を認め、CT にて両肺野に多発小結節陰影が見られた。精査加療目的にて入院。MPO-ANCA 132.5 U/mL と高値で、顕微鏡的血尿がみられることから、血管炎と考へて経皮的腎生検を施行。顕微鏡的多発血管炎の所見を認め ANCA 関連血管炎と診断した。上部消化管内視鏡にて食道狭窄、偽憩室症を認め、生検および食道造影所見と合わせ何らかの炎症による病変と考へた。

治療として、メチルプレドニゾロン(mPSL)1,000 mg×3 日間のパルス療法を実施、後療法としてプレドニゾロン(PSL)40 mg/日を投与した。血尿消失、肺陰影の消失が得られ、PSL を漸減して退院とした。聴力、食道病変も改善を認めており、ANCA 関連血管炎による病変と考へた。ANCA 関連血管炎に伴う食道狭窄、偽憩室症の報告は数少ないが、摂食に支障をきたす例もあり、消化管病変の検索は重要と考へた。

A previously healthy 67-year-old woman visited our institution because of cough that had persisted for 3 months, fever at night, left tinnitus, and hearing loss from 1 month prior. She lost 2 kg in weight over the last 6 months, and her C-reactive protein level and leukocyte count were increased. Computed tomography revealed multiple small nodules in both lung fields.

She was admitted to our hospital for further examination to determine the optimal medical treatment. Because the myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) titer was 132.5 U/mL and microscopic hematuria was observed, vasculitis was considered. A percutaneous kidney biopsy was performed and revealed microscopic polyangiitis. For this reason, the case was diagnosed as ANCA-associated vasculitis.

Esophageal stenosis and pseudodiverticulosis were observed on upper gastrointestinal endoscopy. Pathological changes due to inflammation were observed in the biopsy and esophagography. Pulse therapy with methylprednisolone at 1,000 mg/day was administered to the patient as the first-line treatment, followed by prednisolone at 40 mg/day as remission induction treatment. Bloody urine and lung shadows disappeared, and the steroid dose was tapered at hospital discharge. The patient's hearing ability and the esophageal pathological change that was considered to be ANCA-associated vasculitis were improved.

Although a few studies have reported that esophageal stenosis and pseudodiverticulosis accompany ANCA-associated vasculitis, we think that examination for the possible presence of gastrointestinal tract lesions is important.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 878-883.

**Key words** : vasculitis, granulomatosis with polyangiitis, esophageal pseudodiverticulosis

## 緒 言

ANCA 関連血管炎は難治性疾患であり、特に中小型血管が障害され、その血中に ANCA が検出されることが特徴とされる<sup>1,2)</sup>。全身の血管に炎症を起こす結果、全身諸臓器に病変をきたしうる。疾患活動性の評価として BVAS (Birmingham vasculitis activity score) が用いられる<sup>3)</sup>が、慢性期の障害の評価には VDI (vasculitis damage index) が用いられる<sup>4,5)</sup>。BVAS で取り上げられていないが、VDI に含まれる病変として食道潰瘍があるが、ANCA 関連血管炎と食道病変についての報告は少ない。

今回われわれは、食道偽憩室症、食道狭窄を合併した ANCA 関連血管炎症例を経験した。食道偽憩室症を合併した ANCA 血管炎症例は報告がなく、ここに報告する。

## 症 例

患 者：64 歳，女性

主 訴：発熱

現病歴：入院3カ月前より咳嗽出現。入院同月からは夜間に38°C台の発熱がみられた。咳嗽、聴力障害を主訴に当院外来受診。CRP、白血球数の上昇、CTにて肺野の多発小結節影と間質影、左優位の感音性難聴を認めた。陽電子放出断層撮影(PET)を行ったところ、右肺上・下葉および左肺下葉に散在する結節にフルオロデオキシグルコース集積を認めた。1週間セフカペンを内服したが効果を認めな

かった。発熱および肺結節影精査のため当院入院。

既往歴：特記すべきものはなく、健診受診歴なし。家族歴としては父が85歳で死去(死因不明)、母は91歳で血液透析加療中大腸癌にて死去している。

生活歴：喫煙歴(20本×10年)、現在は禁煙しており、飲酒なし。自宅は築20年ほどの木造で、猫を1匹飼っているのみ。昼の部屋にカーペットを敷いている環境。職業歴としては電気屋の店員を20歳から55歳まで務め、初診時には診療所の通院送迎の手伝いをしていた。

入院時現症：体重53kgで半年で1~2kg減少した。体温37.8°C、その他身体所見には特記すべき所見なし。

入院時検査所見：検査所見をTable 1に、副鼻腔CTと胸部CTをFig. 1に示す。副鼻腔CT(Fig. 1. a, b)では右上顎洞に液体貯留の所見を認め副鼻腔炎があるものと考えた。胸部CT(Fig. 1c, d)では間質性変化と小結節影を認めた。

入院後の経過：入院後の採血にてMPO-ANCA高値を認めており、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)と考えた。尿蛋白は408mg/日、尿潜血は2+~3+であった。BVASで評価すると18点であった。肺病変は認められるものの病変が小さいため組織診断にはビデオ胸腔鏡下手術が必要になると考えられ、より低侵襲で実施可能と考えられた腎生検を行うこととし、第13病日経皮的腎生検を施行した。

組織所見をFig. 2に示す。18個の糸球体を認め、うち2個の糸球体の血管極近くに小さな細胞性半月体、1個の糸球体血管極に接して形質細胞浸潤を伴う肉芽腫形成が見ら

Table 1. Laboratory findings on admission

Blood cell count		Blood chemistry		Coagulation	
WBC	16,310/ $\mu$ L	TP	7.0 g/dL	PT-INR	1.06
Neu	82.8 %	Alb	3.1 g/dL	APTT	23.1 s
Lym	9.60 %	AST	30 IU/L	Fib	550 mg/dL
Eos	2.10 %	ALT	33 IU/L	IgG	1,838 mg/dL
RBC	393 万/ $\mu$ L	ALP	210 IU/L	IgA	178 mg/dL
Hb	10.5 g/dL	LDH	200 IU/L	IgM	76 mg/dL
Ht	33.0 %	BUN	10.8 mg/dL	C3	142 mg/dL
Plt	54.5 万/ $\mu$ L	Cre	0.49 mg/dL	C4	31 mg/dL
Urinalysis		T-Chol	172 mg/dL	C5	48 IU
Specific gravity	1.029	CK	75 IU/L	RF	76 U/mL
pH	6.0	T-Bil	0.28 mg/dL	ANA	20x
Occult blood	(2+)	UA	3.2 mg/dL	PR3-ANCA	<3.5 U/mL
Protein	(+)	Na	137 mEq/L	MPO-ANCA	132.5 U/mL
Glucose	(+-)	K	4.1 mEq/L		
WBC	1~5/HPF	Cl	97 mEq/L		
RBC	10~30/HPF	Glu	171 mg/dL		
		CRP	9.08 mg/dL		

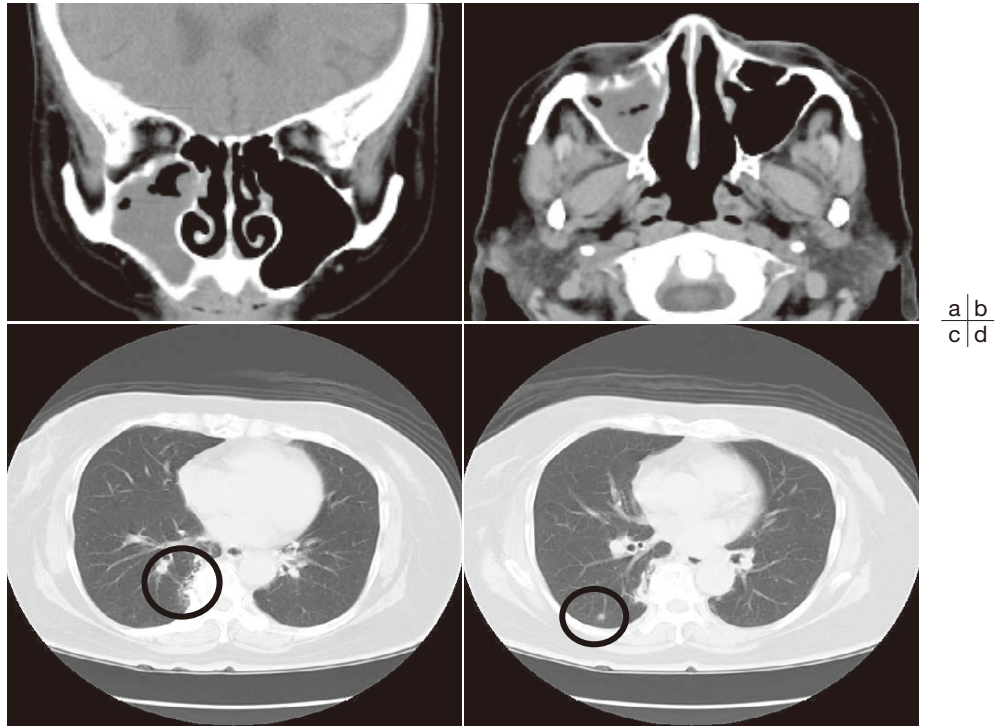


Fig. 1. a, b : paranasal sinus CT. c, d : lung CT

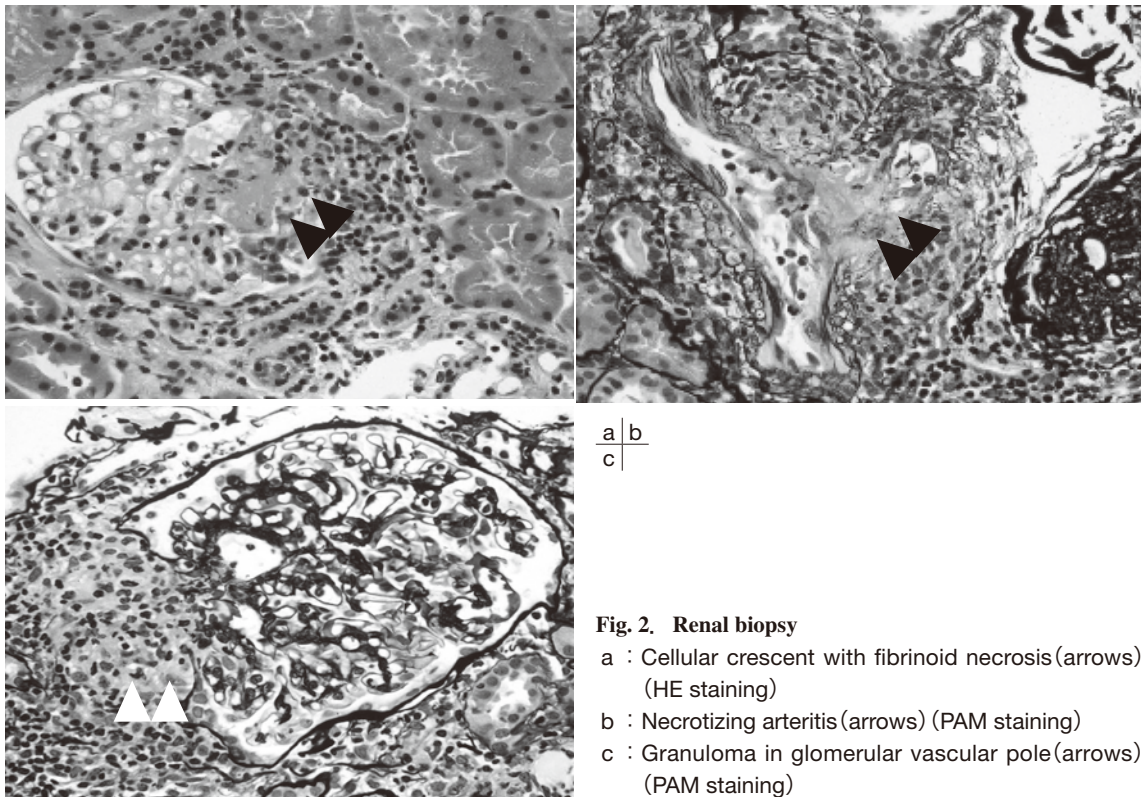


Fig. 2. Renal biopsy

- a : Cellular crescent with fibrinoid necrosis (arrows) (HE staining)
- b : Necrotizing arteritis (arrows) (PAM staining)
- c : Granuloma in glomerular vascular pole (arrows) (PAM staining)

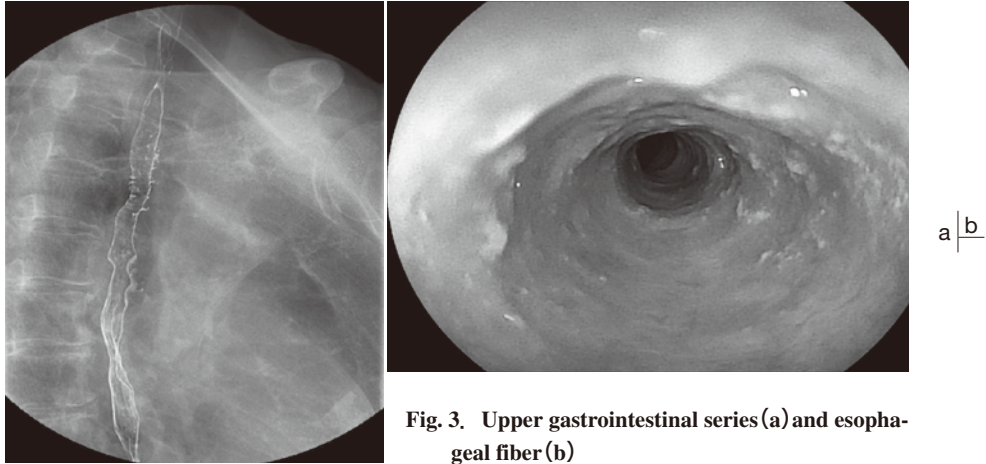


Fig. 3. Upper gastrointestinal series (a) and esophageal fiber (b)

れた。弓状動脈レベルの動脈に壊死性血管炎を認めた。蛍光抗体法ではIgA, G, M, C3, fibrinogenが血管腔を囲むように沈着しており、糸球体にはIgGが係蹄に偽線状に沈着するのみであった。組織所見としては血管炎に矛盾しない所見と考え、ANCA関連血管炎と診断した。

副鼻腔病変の評価のため耳鼻科診察を行ったところ、右上顎洞炎を認めたが生検は困難と評価された。喉頭を内視鏡で観察した際に上部食道に病変がある可能性を指摘された。そのため上部消化管内視鏡実施。内視鏡が通らないほどの狭窄を認め、表面は食道炎様で真菌と思われる白苔を認めた (Fig. 3b)。食道生検では壊死を伴う炎症細胞浸潤を認めたが、採取できた組織の深達度は粘膜筋板までであり血管組織は認められなかった。食道造影では上部食道主体に拡張が悪く、その部に深い1~2mmのボタン状ニッシェが散在。深掘れ潰瘍を疑う所見で、何らかの炎症と考えられた (Fig. 3a)。画像所見より、食道狭窄および偽憩室症と診断した。

血管炎への治療として、第17病日よりメチルプレドニゾン (mPSL) 1,000 mgの投与を3日間行い、第20病日よりPSL 40 mg/日内服としたところ、解熱を認め、BVAS 0点となった。MPO-ANCAも39.0 U/mLと低下した。血尿消失、肺結節影消失を認めたためIVCY (intravenous cyclophosphamide) 療法は行わず、PSLを漸減し退院とした。食道にカンジダを認めたことからアムホテリシンBの内服を行ったが、食道カンジダ症の改善は思うように得られず、14日間のフルコナゾール内服を行って改善した。外来で徐々にPSLの減量を進めたが、PSL 10 mg/日まで減らしたところでANCAの再上昇、肺病変増悪を認めたためPSL 30 mgに増量しアザチオプリン (AZP) 100 mg/日を追加、CRPが陰性化したところで再度PSLを減量している。

難聴については平均聴力三分法で右26.7 dB/左61.7 dBの状態の治療を開始した。経過中に徐々に改善してきており、発症から2年経過した時点で右20.0 dB/左16.7 dBまで改善し、その後横ばいである。

食道偽憩室症については上部消化管内視鏡で経過を追ったが、進行はなく経過した。径の大きい薬が通過しないため処方調整を要したが、食物の通過障害はなかった。改善が乏しいため、発症から1年8カ月後に内視鏡的食道拡張術を実施。経鼻内視鏡が通過する程度まで拡張した。

## 考 察

血管炎ではしばしば消化管病変を伴うが、症状としては腹痛、嘔吐、下痢、出血などであり、血管炎全体で調べた報告では、食道潰瘍の指摘は消化管病変全体の10%程度にとどまるとされている<sup>6)</sup>。

食道偽憩室症 (pseudodiverticulosis) とは、Mendlらの報告<sup>7)</sup>を嚆矢とする疾患で、粘膜下組織の拡張を特徴とする稀な病変である。病因ははっきりしておらず、胃食道逆流がある患者や、アルコール依存、糖尿病、クローン病、食道カンジダ症などを基礎疾患として発症することが多い<sup>8,9)</sup>。本例で認められた食道病変は、検診歴がなく経過がはっきりしないものの、血管炎への加療によって進行が抑制されたと考えられること、カンジダ症が合併はしているものの、カンジダ症が持続したにもかかわらず病変の進行を認めていないことから、血管炎による炎症で出現した可能性が高いと考える。しかし、病理学的検討がなせず、確定はできないと考える。

治療としては、基礎疾患への治療で改善した例の報告もみられる<sup>10)</sup>が、改善が乏しい例が多く、食道拡張術などを

Table 2. Case reports

Case no.	1[13]	2[14]	3[12]	Our case
Age	54	34	72	67
Sex	F	F	F	F
ANCA type	C-ANCA	C-ANCA	C-ANCA	MPO-ANCA
Esophageal lesions	ulcer, vasculitis, candida	ulcer, fibrinoid necrosis	ulcer, inflammation	stenosis, pseudodiverticulum
Lung lesions	granuloma	+	infiltration lesion	nodular lesion
Renal lesions	renal failure	hematuria, proteinuria	—	crescentic glomerulonephritis
Paranasal sinus	—	ND	maxillary sinusitis	maxillary sinusitis
Ear	—	hypacusis	—	hypacusis
Therapy	CPA+mPSL	CPA+PSL	IVIG+PE+IVCY+PSL	mPSL+PSL+AZP

ND : no description, CPA : cyclophosphamide, IVIG : intravenous immunoglobulin, PE : plasma exchange

行った例がみられる。

坂牧らは1990～2012年に本邦で報告された食道壁内偽憩室症の症例をまとめている<sup>9)</sup>が、混合性結合組織病が基礎にある1例が膠原病を基礎疾患として持っているのみで、血管炎が基礎にある症例は含まれていない。医学中央雑誌を検索したが、血管炎を基礎に持つ食道偽憩室症症例の報告は見出せなかった。

われわれが検索しえた限りでは、血管炎を基礎に食道病変を認めた症例はTable 2のようであった。多発血管炎性肉芽腫症(granulomatosis with polyangiitis : GPA)を基礎とする例に多いと思われた。本例はMPO-ANCA陽性で、厚生省の診断基準に沿うとMPAに分類されるが、症状をみると副鼻腔炎所見、肉芽腫を認めており、Wattsらの分類アルゴリズム<sup>11)</sup>に沿って分類するとGPAへカテゴライズされるため、関係はあるものと考えた。Matsumotoらの報告<sup>12)</sup>では、MPAの診断で食道病変を呈した症例はみられなかったが、GPAの症例では少数ながら認めたと記載している。

食道偽憩室症は何らかの食道の慢性炎症によって引き起こされると考えられており、本例でも内視鏡所見では潰瘍などは伴っていないが、強い炎症細胞浸潤を認めており、このような慢性炎症病態が偽憩室を形成した可能性はあると思われた。しかし、食道の動脈は粘膜下組織より深い部分に存在しており、内視鏡下での生検で採取するのは困難で、本例の食道狭窄や偽憩室症と動脈炎との組織学的検討は困難であった。

本例では食道狭窄のため粒の大きい薬剤は内服できず、粒の小さい薬剤に変更する、粉碎調剤や液剤に変更する、などの対応を求められた。食道偽憩室症そのものは自覚症状が乏しいまま推移することがしばしばあるが、食道癌の

リスクになりうるとの報告もあり<sup>15)</sup>、予後に関係しうる病変と考える。

治療としてステロイド療法と抗真菌療法を本例では行っているが、それによつては食道偽憩室・狭窄は改善しておらず、内視鏡的な食道拡張術を要している。坂牧らの報告でも、基礎疾患の治療によって改善した症例は多くなく、食道拡張や手術を要した例がみられる。本例では服薬、摂食が可能であったため、血管炎病勢が沈静化した後に食道拡張を行ったが、侵襲処置の時期については、機能障害の程度や病勢をみながらの判断が必要であろうと考えた。

ANCA関連血管炎に偽憩室症を伴った報告は検索しえた限りではみられなかったが、狭窄や潰瘍のみ捉えている可能性もあり検索すべき病変と考える。ANCA関連血管炎に対しては大量ステロイド療法を治療として行うため、胃潰瘍、消化管出血のリスク評価として上部消化管内視鏡を行う施設は少なくないと思うが、ANCA関連血管炎には食道病変が伴う例もあることを念頭に置き、狭窄、潰瘍を認める場合には積極的に消化管造影を併用して評価を行うことが必要と考えた。

## 結 語

食道偽憩室症、食道狭窄を伴ったANCA関連血管炎の1例を経験した。血管炎に食道狭窄、偽憩室症を伴う例は数が少なく、成因も含めて症例を蓄積して検討する必要があると考えた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DGI, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. Eular recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis : focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 605-617.
2. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 尾崎承一, 槇野博史, 松尾清一(編)ANCA関連血管炎の診療ガイドライン, 2011.
3. Luqmani R, Bacon P, Moots R, Janssen B, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham vasculitis activity score(BVAS)in system necrotizing vasculitis. *QJM* 1994 ; 87 : 671-678.
4. Exley A, Bacon P, Luqmani R, Kitas G, Gordon C, Savage C, Adu D. Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 371-380.
5. 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 : 63-73.
6. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides : analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine* 2005 ; 84 : 115-128.
7. Mendl K, McKay J, Tanner CH. Intramural diverticulosis of the oesophagus and Rokitansky-Aschoff sinuses in the gall-bladder. *Br J Radiol* 1960 ; 33 : 496-501.
8. Chon YE, Hwang S, Jung KS, Lee HJ, Lee SG, Shin SK, Lee YC. A case of esophageal intramural pseudodiverticulosis. *Gut and liver* 2011 ; 5 : 93-95.
9. 坂牧 僚, 小林正明, 今井径卓, 水野研一, 上村顕也, 竹内 学, 成澤林太郎, 青柳 豊. 食道壁内偽憩室症の1例. *Gastroenterol Endosc* 2013 ; 55 : 3368-3374.
10. Chiba T, Iijima K, Koike T, Uno K, Asano N, Shimosegawa T. A case of severe esophageal intramural pseudodiverticulosis whose symptoms were ameliorated by oral administration of anti-fungal medicine. *Case Rep Gastroenterol* 2012 ; 6 : 103-110.
11. Watts R HT, Lane S. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
12. Matsumoto M, Nakamura T, Ohashi T, Okuno T, Takasu K, Hoshino S, Sugiura Y, Ueshima D, Suzuki N, Uose S, Takayuki N, Kiyotaka K. Esophageal involvement in microscopic polyangiitis : a case report and review of literature. *Intern Med* 2006 ; 46 : 663-667.
13. Spiera RF, Filippa DA, Bains MS, Paget SA. Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1404-1407.
14. Fallows GA, Hamilton SF, Taylor DS, Reddy SB. Esophageal involvement in Wegener's granulomatosis : a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 449-451.
15. Plavsic B, Chen M, Gelfand D, Drnovsek V, Williams 3rd J, Kogutt M, Terry J, Plenkovich D. Intramural pseudodiverticulosis of the esophagus detected on barium esophagograms : increased prevalence in patients with esophageal carcinoma. *AJR* 1995 ; 165 : 1381-1385.