

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床外科学会雑誌 (2013.12) 74巻12号:3410～3415.

再燃治療中に2度の結腸穿孔を発症したWegener肉芽腫症の1例

北 健吾, 小原 啓, 長谷川 公治, 千里 直之, 谷口 雅彦, 古
川 博之

症 例

再燃治療中に2度の結腸穿孔を発症したWegener肉芽腫症の1例

旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

北 健 吾 小 原 啓 長谷川 公 治
千 里 直 之 谷 口 雅 彦 古 川 博 之

症例は61歳の女性で15年前にWegener肉芽腫症と診断された。治療により寛解したが、60歳時、Wegener肉芽腫症に関連した頸椎の脊髄症を発症した。ステロイドパルス療法、シクロホスファミドの投与を受け一時改善したが、再燃したため入院した。入院50病日に強い腹痛を発症し、消化管穿孔を疑い開腹したところ横行結腸に穿孔を認めた。結腸を部分切除し人工肛門を造設した。術後14日目に再度消化管穿孔を発症し開腹した。人工肛門口側の結腸に穿孔を認めたため、右側結腸を切除、回腸人工肛門を造設した。穿孔部位の病理所見はいずれも血栓を伴う非特異的な虚血性潰瘍であった。Wegener肉芽腫症に関連した消化管病変はまれであり、病理組織学的検査で特徴的な血管炎が証明されないことも多いが、文献的考察によると消化管病変は血管炎が原因であり、治療中は消化管病変の合併も念頭に置き治療経過を観察するべきである。

索引用語：Wegener肉芽腫症、消化管穿孔、病理組織所見

はじめに

Wegener肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis；以下、WGと略記) はantineutrophil cytoplasmic autoantibody (以下、ANCAと略記) 関連血管炎の1つであり、気道、腎臓が主な病変部位で、消化管病変の合併は7~25%と報告されている^{1)~3)}。今回WGの再燃治療中に結腸穿孔を2度発症した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、女性。

主訴：下腹部痛。

現病歴：15年前に気管支、腎生検でWGと診断された。診断時のANCAは陰性であった。prednisolone (以下、PSLと略記) とcyclophosphamide (以下、CPAと略記) の投与を受け寛解し、以後はPSLを内服し経過観察となっていた。60歳時に四肢の痺れ、歩行時のふらつきが出現したため、前医で精査を行ったところWGに関連した頸椎の脊髄症と診断された。ステロイドパルス療法、CPAの投与が行われ症状は一時改

善したが、薬剤の減量により神経症状が再燃したため当院膠原病内科に紹介となった。転院時はPSL 30mg/日、CPA 75mg/日の投与を継続していたが、神経症状が安定してきたためCPAは31病日に50mg/日に減量、PSLは45病日に22.5mg/日に減量した。46病日に定期検査でCRP 5.5mg/dl、赤血球沈降速度 39mm/1時間と上昇を認めた。49病日に上腹部痛が出現したが発熱等の他の症状は認めなかった。50病日に腹部全体の圧痛となり、汎発性腹膜炎の疑いで当科紹介となった。発症の1カ月前に上部・下部消化管内視鏡検査を施行していたが、胃潰瘍瘢痕のみで結腸には異常を認めていなかった。

現症：体温36.4℃、血圧72/56mmHg、心拍数130回/分。

右下腹部を中心として腹部全体の圧痛と筋性防御を認めた。

血液生化学検査：白血球 1,920/ μ L、血小板 80,000/ μ Lと減少、CRP 25.0mg/ml、プロカルシトニン 4.53 ng/ml、FDP 19.4 μ g/mlと上昇を認めた。ANCAは陰性であった。

腹部単純X線および腹部CT検査：腹腔内遊離ガスと右下腹部に腹水の貯留を認めた (Fig. 1)。

以上より、消化管穿孔による急性汎発性腹膜炎の診

2013年5月27日受付 2013年9月1日採用
(所属施設住所)

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

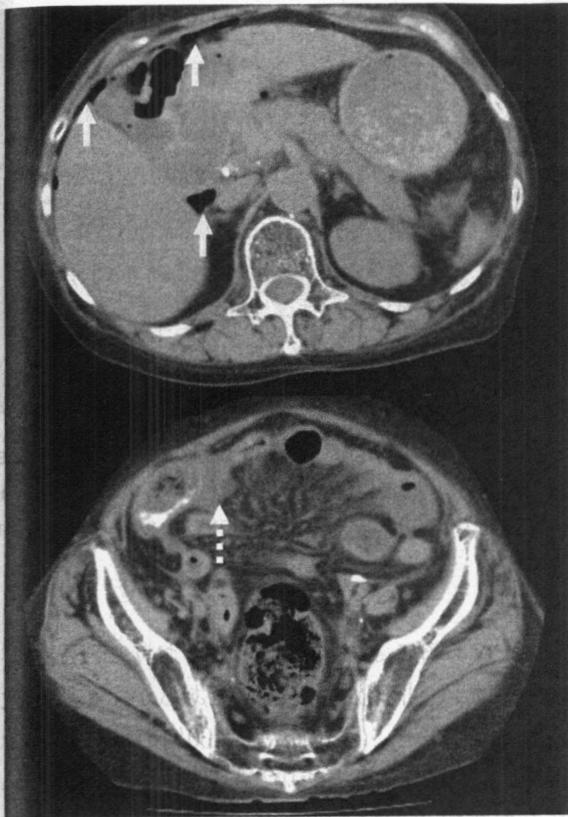


Fig. 1. Abdominal CT scan shows free air (white arrow) and ascites (white dotted arrow) at the right lower quadrant of abdomen.

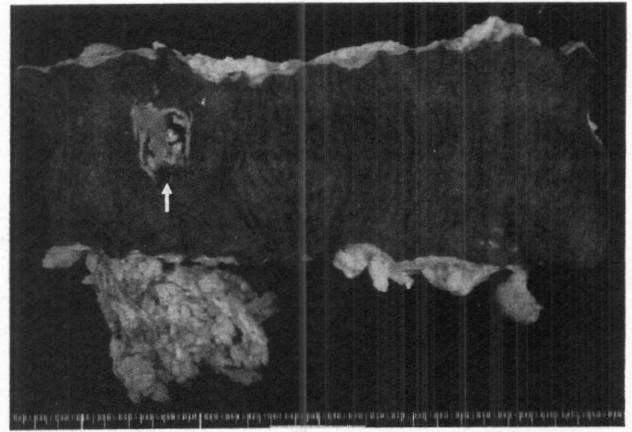


Fig. 2. A 32×13 mm perforation was present at the transverse colon.

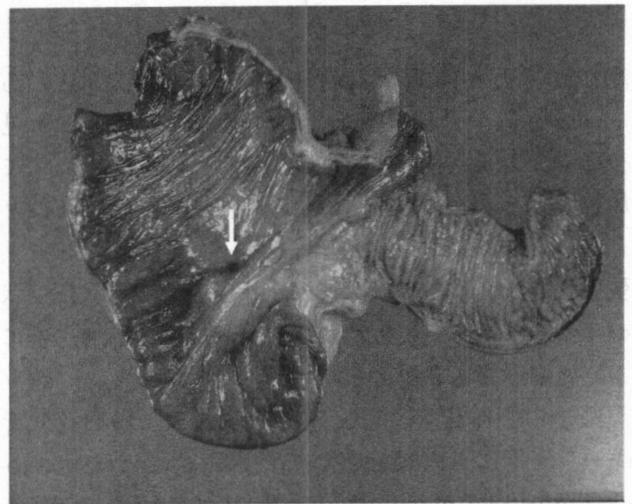


Fig. 3. Small perforation was present at the ascending colon.

断で緊急開腹手術を施行した。

初回手術所見：膿性腹水の貯留と横行結腸肝彎曲部の前壁に32×13mmの穿孔を認めた (Fig. 2)。上行結腸は壁の菲薄化を認めたが穿孔を認めなかった。穿孔部結腸を切除し、腸管吻合は行わず上行結腸と横行結腸それぞれの人工肛門を造設した。

術後経過：術後は循環動態が安定しなかったためエンドトキシン吸着療法を施行し、全身状態が改善したのち術後第1病日に気管内チューブを抜管、第3病日より経口摂取を開始した。PSLは手術当日から投与を再開したが、CPAは術後投与を行わなかった。第14病日に腹腔内ドレーンの抜去孔より便汁が流出したため、再度消化管穿孔を生じたとの疑いで開腹術を施行した。

2回目手術所見：人工肛門口側の上行結腸前壁に穿孔を認めたため、右側結腸を切除し回腸人工肛門を改めて造設した (Fig. 3)。

再手術後経過：PSLは初回手術と同様に再開したが、CPAは術後投与を行わなかった。腹腔内膿瘍とそれに伴う敗血症・肺静脈血栓症・肺胞出血・膿胸等

の重症感染症と肺合併症を生じたが加療により改善し術後約8カ月で退院した。

病理組織所見は2回の切除標本とも穿孔部周囲に血管の特異的炎症や肉芽腫の形成は認めなかった。穿孔部には全層性の炎症性肉芽組織が発達し、血管内のうっ血や血栓形成、全層性の間質浮腫を認めることから虚血性変化による穿孔が疑われた (Fig. 4, 5)。また、核内封入体を伴う細胞は認めず、サイトメガロウイルス感染による消化管穿孔は否定的であった。

考 察

WGは、1939年ドイツの病理学者Wegenerが疾患概念を提唱した全身の中小血管の壊死性肉芽腫性血管炎、耳・鼻・上気道および肺の壊死性肉芽腫性病変、腎の壊死性半月体形成性糸球体腎炎を特徴とする疾患である。病理組織所見の特徴はフィブリノイド変性を

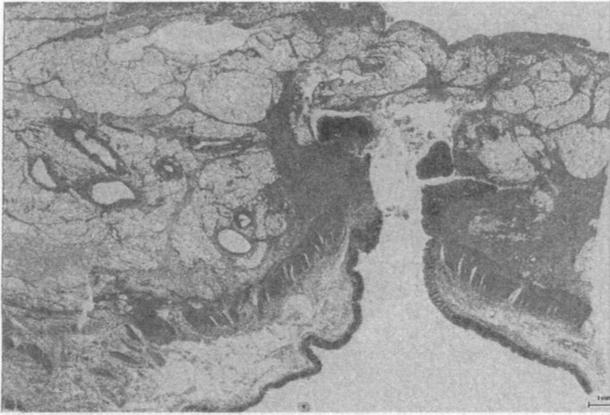


Fig. 4. Inflammatory granulomas are developed in all layers at the perforation site (hematoxylin and eosin stain : ×10).

伴う血管炎と巨細胞浸潤を伴う肉芽腫の形成である⁴⁾⁵⁾。気道や腎臓の生検では特徴的な病理組織所見を高率に認め、FauciらはWGの診断には臨床症状に加えて少なくとも1箇所が生検で証明すべきであるとしている⁶⁾。日本の診断基準では、主要症状として上気道の症状・肺の症状・腎の症状・血管炎による症状の4つをあげ、主要症状が3つあれば必ずしも生検による組織診断を必要としない。

医学中央雑誌で「Wegener肉芽腫症・腸穿孔」をキーワードに、PubMedで「Wegener's granulomatosis・intestinal involvement」をキーワードに1982年から2012年までの期間で検索を行ったところ、20例のWGに関連した消化管病変による手術症例を認めた (Table 1)^{7)~20)26)~30)}。年齢の中央値は46歳、男女比は2.5:1と男性の報告が多く、20~30歳台の若年は男性のみであった。18例は穿孔、2例¹²⁾¹⁶⁾は出血により手術が施行されていた。結腸が6例、小腸が16例で遠位回腸が8例と好発していた。小腸では多発穿孔の報告が7例あった⁹⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾²⁷⁾³⁰⁾。10例が治療開始後2週間以内に発症していた。WGに関連した消化管病変には、消化管出血・潰瘍・穿孔・狭窄があり、頻度は7~25%とされている^{1)~3)}。消化管病変の原因は血管炎による腸管虚血と一般に考えられている。手術症例の病理組織でWGに特徴的な血管炎を認めた報告は20例中11例で^{7)~16)}、その他の症例では病理学的には血管炎を認めず、虚血性変化による穿孔と診断している。病理組織に特徴的な血管炎を認めないために消化管病変がPSLやCPAによる免疫抑制療法に起因するという報告が散見される^{17)~20)}。PSLは消化管出血・穿孔の

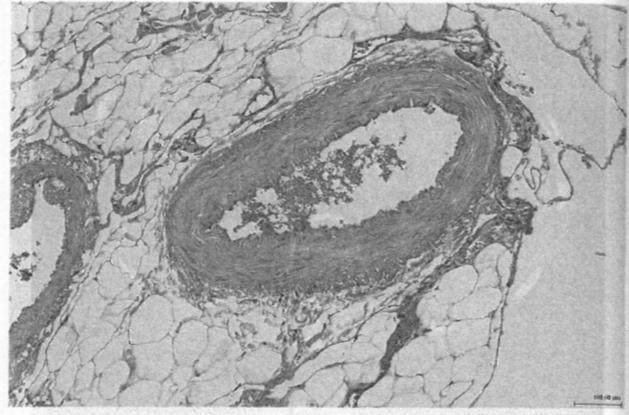


Fig. 5. Vascular congestion and thrombus are observed in the submucosal layer. No evidence of specific vasculitis is demonstrated (hematoxylin and eosin stain : ×200).

危険因子であることはよく知られており、PSLによる腸管穿孔は十二指腸が好発部位であるが、小腸や大腸でも報告がある²¹⁾。Mataloらは100例の移植患者や白血病患者の免疫抑制療法中にPSLが原因と思われる8例の小腸壊死・穿孔を報告した²²⁾。Muellerらは92例の免疫抑制療法を必要とする心移植後患者らの検討で20.6%の消化管合併症を認め、PSLが原因であると報告している²³⁾。また、CPAは腸管のパイエル板のリンパ球減少による粘膜の脆弱化と破壊を引き起こすと考えられている¹⁷⁾。一方で、Fauciらは85例のWG患者を21年間、Hoffmanらは158例を8年間治療観察し、免疫抑制療法による消化管合併症は認めなかったと報告している⁶⁾²⁴⁾。自験例では、PSLとCPAによる治療を行い、神経症状が安定したため薬剤は減量していたことと、腸管穿孔前に施行した内視鏡検査で結腸に異常は認めていないことより、PSLやCPAの副作用よりもWGの消化管病変による穿孔の可能性が高いと考えている。病理組織で特徴的な血管炎が証明されなければ、消化管病変がWGに関連するか否かを診断するのは困難であるが、1958年にWaltonがWG56例の剖検で13例(24%)に小腸の壊死性血管炎を認めたと報告している⁵⁾。さらに、未治療WGの消化管病変合併例の報告もあり²⁾³⁾¹¹⁾²⁵⁾²⁶⁾、HaworthらやKuwaharaらは免疫抑制療法により消化管病変の改善を認めた症例を報告している²⁾²⁵⁾。CowordらはWGの消化管病変の発症機序として、治療によって炎症が消退した後の血管内皮障害による血栓閉塞が原因ではないかと考察している¹⁶⁾。今回、病理組織に血管炎を認めない理由も治療により血管炎が消退した組織をみている可

Table 1. Operation cases of Wegener's granulomatosis with intestinal involvement.

Case	Year	Age/Sex	ANCA	Disease duration	Therapy duration	Pre op. therapy	Affected intestine	Post op. therapy	Pathology	Prognosis
Our case	2011	61F	-	15 y	9 m	P+C	T, A colon	P	Ulcer	Survival
Akbulut ²⁷⁾	2011	47M	Not mentioned	18 m	18 m	P+C	D ileum	P	Not mentioned	Survival
Hattori ¹⁷⁾	2011	71M	+	3 m	26 days	P+C	D colon	P	Ulcer	Survival
Samim ²⁸⁾	2010	35M	+	4 m	4 m	P+C	P jejunum	P	Ulcer	Survival
Yildirim ⁷⁾	2010	32M	+	2 w	2 w	P+C	D ileum	P+C	Vasculitis	Death
Deniz ⁸⁾	2007	44M	+	1 m	Not mentioned	Not mentioned	D ileum	P	Vasculitis	Survival
Minami ²⁶⁾	2007	55F	+	0 m	*	-	Ileum	-	Not mentioned	Survival
Shaikh ⁹⁾	2006	44F	+	8 w	1 day	P+C	Ileum+colon	-	Vasculitis	Survival
Akca ¹⁸⁾	2005	56M	+	3 m	2 m	P+C	D ileum	P+C	Ulcer	Survival
Chow ¹⁰⁾	2003	46M	+	1 m	1 w	P+C	P jejunum	P+C	Vasculitis	Survival
Skaife ¹¹⁾	2000	69M	+	0 m	*	-	D jejunum	-	Vasculitis	Death
Tagami ²⁹⁾	1999	60M	+	2 m	5 days	P+C	Ileum	P+C	Ulcer	Survival
Srinivasan ¹⁹⁾	1999	56F	+	10 w	6 w	P+C	D ileum	P+C	Ulcer	Survival
Storesound ¹²⁾	1998	26M	+	18 m	12 m	P+C	S-colon	P	Vasculitis	Survival
Ushiyama ¹³⁾	1997	46F	+	10 m	*	-	S colon	P	Vasculitis	Survival
Tsujimura ¹⁴⁾	1997	58F	+	3 m	2-3 days	P	T colon	P+C	Vasculitis	Survival
Tsujimura ¹⁴⁾	1991	38M	Not mentioned	6 y	2 w	P+C	Ileum	-	Vasculitis	Death
Tokuda ¹⁵⁾	1989	37M	-	2 y	4 days	P+C	D ileum	P+C	Vasculitis	Survival
Geraghty ²⁰⁾	1986	46M	-	1 m	3 days	P+C	Ileum+colon	P+C	Ulcer	Death
Coword ¹⁶⁾	1985	46M	Not mentioned	6 m	12 days	P	D ileum	P+C	Vasculitis	Survival
Mcnabb ³⁰⁾	1982	50M	-	9 m	3 days	P+A	D ileum	P+C	Ulcer	Survival

P, prednisolone; C, cyclophosphamide; A, azathioprine; *, perforation occurred before treatment.

能性がある。

WGの消化管病変では免疫抑制療法により改善を認める例もあるが、無効例では出血・穿孔に至り緊急手術を要することがある。また、WGの消化管病変は多発している場合があり、小腸の多発病変のため術後再穿孔を繰り返した症例も報告されている⁹⁾¹⁴⁾。WGの病勢をコントロールするには術後も免疫抑制療法継続が必要で、過去の報告例においてもほぼ全ての症例で術前と同様の免疫抑制療法が術後に施行されていた。未治療のWGでは82%が1年以内に死亡すると報告されている⁵⁶⁾、近年では、CPAとPSLにより5年生存率は75%と比較的良好である²⁴⁾。しかし、消化管穿孔例は術後感染性合併症の治療に難渋することも多く、敗血症による全身状態の悪化から死亡した症例もあり予後は不良である⁷⁾¹¹⁾¹⁴⁾²⁰⁾。自験例では2度の結腸穿孔を生じ、術後の重篤な感染症を合併し長期間の入院加療を要した。再燃治療中に消化管病変を発症した報告例もあり¹²⁾¹⁴⁾²⁷⁾、WGの発症時・再燃時の治療においては消化管病変の合併を念頭に置いた治療経過の観察が必要であると思われる。

結 語

WGに関連した消化管穿孔はまれであり、文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 佐田憲映：わが国のANCA関連血管炎における臓器障害の頻度。医のあゆみ 2011；236：761-764
- 2) Haworth SJ, Pusey CD : Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. Gut 1984；25：1296-1300
- 3) Takwoingi YM, Dempster JH : Wegener's granulomatosis : an analysis of 33 patients seen over a 10-year period. Clin Otolaryngol 2003；28：187-194
- 4) 岸辺 幹, 原淵保明：Wegener肉芽腫症における上気道病変。医のあゆみ 2011；236：771-776
- 5) Walton EW : Giant cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). Br Med J 1958；2：265-270
- 6) 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

- 7) Yildirim AC, Kocak E, Yildiz P, et al : Multiple intestinal perforation in a patient with Wegener's granulomatosis : a case report and review of the literature. Gastroenterol Clin Biol 2010；34：712-715
- 8) Deniz K, Ozseker HS, Balas S, et al : Intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. J Gastrointestin Liver Dis 2007；16：329-331
- 9) Shaikh FM, Sabu CB, Peirce TH, et al : Extensive intestinal ischaemic necrosis in Wegener's granulomatosis. Gut 2006；55：1368-1369
- 10) Chow FY, Hooke D, Kerr PG : Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. J Gastroenterol Hepatol 2003；18：749-750
- 11) Skaife P, Lee S, Ramadwar M, et al : Intestinal perforation as a presentation of Wegener's granulomatosis. Hosp Med 2000；61：286-287
- 12) Storesund B, Gran JT, Koldingsnes W : Severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis : report of two cases and review of the literature. Br J Rheumatol 1998；37：387-390
- 13) 牛山 理, 成清武文, 長井良憲他：難治性の腸管肉芽腫性潰瘍を呈したWegener肉芽腫症の1例。日臨免疫会誌 1997；20：457-463
- 14) 辻村崇浩, 伏見尚子, 津田 守：肺限局型病変切除から6年後に全身性病変に進展したWegener肉芽腫症の1剖検例。病理と臨 1991；9：939-943
- 15) Tokuda M, Kurata N, Daikuhara H, et al : Small intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 1989；16：547-549
- 16) Coward RA, Gibbons CP, Brown CB, et al : Gastrointestinal haemorrhage complicating Wegener's granulomatosis. Br Med J 1985；291：865-866
- 17) 服部正嗣, 大河内治, 川瀬義久他：Wegener肉芽腫症治療中に下行結腸穿孔を来した1例。日消外会誌 2011；44：1618-1623
- 18) Akca T, Colak T, Caglikulekci M, et al : Intestinal perforation in Wegener's granulomatosis : a case report. Turkish J Trauma Emerg Surg 2005；11：348-351
- 19) Srinivasan U, Coughlan RJ : Small intestinal perforation complicating Wegener's granulomatosis.

- Rheumatology 1999 ; 38 : 289 - 290
- 20) Geraghty J, Mackay IR, Smith DC : Intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. Gut 1986 ; 27 : 450 - 451
- 21) Remine SG, McIlrath DC : Bowel perforation in steroid-treated patients. Ann Surg 1980 ; 192 : 581 - 586
- 22) Matolo NM, Garfinkle SE, Wolfman EF Jr : Intestinal necrosis and perforation in patients receiving immunosuppressive drugs. Am J Surg 1976 ; 132 : 753 - 754
- 23) Mueller XM, Tevaearai HT, Stumpe F, et al : Gastrointestinal disease following heart transplantation. World J Surg 1999 ; 23 : 650 - 656
- 24) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al : Wegener granulomatosis : an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992 ; 116 : 488 - 498
- 25) Kuwahara Y, Shima Y, Tanaka T, et al : Successful treatment with intravenous cyclophosphamide pulse therapy of severe intestinal involvement in Wegener's granulomatosis. Scand J Rheumatol 2006 ; 35 : 243 - 245
- 26) 南 留美, 宮村知也, 渡辺秀之他 : 多彩な臨床症状を呈し rituximab が奏功した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日臨免疫会誌 2007 ; 30 : 133 - 138
- 27) Akbulut S : Multiple ileal perforations in a patient with Wegener's granulomatosis : a case report and literature review. J Gastrointest Surg 2012 ; 16 : 857 - 862
- 28) Samim M, Pronk A, Verheijen PM : Intestinal perforation as an early complication in Wegener's granulomatosis. World J Gastrointest Surg 2010 ; 2 : 169 - 171
- 29) 田上祥子, 若杉京子, 西山 守他 : Wegener 肉芽腫症 3 例の臨床的検討. 臨放 1999 ; 44 : 167 - 175
- 30) McNabb WR, Lennox MS, Wedzicha JA : Small intestinal perforation in Wegener's granulomatosis. Postgrad Med J 1982 ; 58 : 123 - 125

A CASE REPORT OF COLON PERFORATION OCCURRED TWO TIMES DURING TREATMENT OF RELAPSED WEGENER'S GRANULOMATOSIS

Kengo KITA, Kei OHARA, Kimiharu HASEGAWA,

Naoyuki CHISATO, Masahiko TANIGUCHI and Hiroyuki FURUKAWA

Division of Gastroenterological and General Surgery, Department of Surgery, Asahikawa Medical College

A 61-year-old woman who had been diagnosed with Wegener's granulomatosis (WG) 15 years earlier, developed cervical myelopathy associated with WG. She received steroid pulse therapy and cyclophosphamide, and gained temporal remission. However, she was admitted to our hospital due to relapse. On the 50th day after admission, she developed severe abdominal pain. Laparotomy revealed a perforation of the transverse colon. Partial resection of the colon and colostomy were performed. On the 14th day after the surgery, she underwent operation again because of gastrointestinal perforation. At laparotomy perforation of the ascending colon was recognized, and right hemicolectomy and ileostomy were performed. Histological examinations of the resected specimens showed non-specific ischemic ulcers without vasculitis. Intestinal involvement in WG is rare and only a few cases have histological evidence of vasculitis at the site of affected areas. According to the literature, the intestinal involvement in WG can be caused by vasculitis. We must be aware of intestinal involvement of WG and carefully observe the patient during treatment.

Key words : Wegener's granulomatosis, intestinal perforation, histological examination