

# 排菌肺結核と心膜炎を続発した間質性肺炎合併 MPO ANCA 関連腎炎の 1 例

高橋 恵子 須田 伸 高山 政之 出口 文佐栄  
松田 治 立花 健\* 吉村 吾志夫\*\*

A case of MPO ANCA associated glomerulonephritis with interstitial pneumonitis complicated with lung tuberculosis and pericarditis

Keiko TAKAHASHI, Shin SUDA, Masayuki TAKAYAMA, Fusae DEGUCHI,  
Osamu MATSUDA, Ken TACHIBANA\*, and Ashio YOSHIMURA\*\*

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Hospital of Fuchu, \* Tachibana Clinic, Tokyo,

\*\* Department of Medicine, Division of Nephrology, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, Japan

The main target organs of myeloperoxidase (MPO) antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-related disease are the kidney and lung.

This report describes a 71-year-old man with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) and interstitial pneumonitis associated with MPO ANCA. The patient was admitted to our hospital because of bloody sputum, low grade fever and appetite loss on October, 1998. He was diagnosed as having interstitial pneumonitis from the findings of chest X-ray and CT examinations. Moderate proteinuria and hematuria, renal dysfunction (serum creatinine : 5.6 mg/dl, BUN : 58.0 mg/dl) and positivity for MPO ANCA were noted. He was negative for anti-glomerular antibody and PR3-ANCA. Renal biopsy was performed and revealed crescentic glomerulonephritis without deposition of immunoglobulins. Therefore, the diagnosis of pauci immune type RPGN was made. Pulse therapy with methylprednisolone (1.0 g/day × 3 days) following oral administration of prednisolone (60 mg/day) found marked improvement of renal function maintenance and interstitial pneumonitis, respectively. However, he died because of lung tuberculosis and acute tuberculous pericarditis during treatment with prednisolone. In this case, MPO ANCA might have been directly associated with both RPGN and interstitial pneumonitis. Furthermore, chronic lung disease, such as interstitial pneumonitis, is important as a preceding disease of RPGN. MPO ANCA-related disease is more frequent in aged persons, therefore particular attention should be paid during their treatment with an immunosuppressant.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 591-596.

**Key words** : MPO ANCA, RPGN, interstitial pneumonitis, crescentic glomerulonephritis, tuberculosis

## はじめに

MPO ANCA 関連腎炎は、腎糸球体および尿細管周囲毛細血管、腎細小動静脈の壊死性血管炎による急速進行性糸球体腎炎(以下、RPGN)をきたすことが多く、死亡率の高い重篤な疾患である。MPO ANCA 関連疾患の障害臓

器では腎が95%で最も高率であり、腎に次いで肺が60%と多い。今回筆者らは、間質性肺炎合併MPO ANCA陽性のRPGNの治療中に排菌肺結核と急性心膜炎を続発した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：71 歳, 男性

主 訴：血痰

既往歴：42 歳, 外傷時の輸血による輸血後肝炎 44 歳,  
高血圧 58 歳, 胆石症, 狭心症

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1998 年 10 月初旬より, 微熱, 食思不振, 約 10 kg の体重減少が出現し, また 10 日ごろより頻回の血痰が出現したため, 14 日に東京都立府中病院を受診した。その際, 血清尿素窒素 58.0 mg/dl, 血清クレアチニン 5.6 mg/dl と腎機能低下, 胸部の X 線および CT 検査にて間質性陰影を認めた。19 日の再診時には血中尿素窒素 56.0 mg/dl, 血清クレアチニン 6.9 mg/dl と腎機能低下がさらに増悪していたため, 同日, 同病院内科へ入院となった。

入院時現症：意識清明, 身長 180.0 cm, 体重 55.8 kg, 血圧 158/86 mmHg, 脈拍 76/分・整, 体温 37.1 °C, 眼瞼結膜は軽度貧血様であり, 胸部両下肺野に小水泡性ラ音を聴取したが, その他の部位には異常はみられなかった。

入院時検査所見 (Table)：検尿にて蛋白 (2+), 潜血反応 (3+), 沈渣で赤血球を 1 視野に 100 個以上, 白血球を 1 視野に 5~9 個認め, また顆粒円柱も認めた。末梢血では, 赤血球数  $247 \times 10^4/\mu\text{l}$ , ヘモグロビン 7.8 g/dl, ヘマトクリット 22.9% で正球性正色素性貧血を呈し, 動脈血ガス分析で

は  $\text{HCO}_3^-$  20.0 mEq/l と代謝性アシドーシスを認めた。血液生化学検査にて低アルブミン血症 (2.7 g/dl), 血清尿素窒素 57 mg/dl, 血清クレアチニン 6.8 mg/dl と高度の腎機能障害, 高度の鉄欠乏 (血清鉄  $8 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) を認めた。血清学的検査にて, CRP は 8.1 mg/dl と高値を呈し, リウマトイド因子 297.9 U/ml, RAPA 2,560 倍, MPO ANCA 779 EU/ml と異常所見を認めたが, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, c-ANCA および抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体は陰性であった。胸部 X 線写真では, 心拡大と両側胸水貯留, 両下肺野に間質性陰影, 胸部 CT 写真では両肺底部に間質影を認め, 臨床的に間質性肺炎と診断した。

入院後経過 (Fig. 1)：腎機能低下の急速な進行を認めたため, 入院当日より血液透析を開始した。また, 診断確定のため 10 月 23 日に経皮的腎生検を施行した。光顕では PAS 染色にて 13 個の糸球体のうち 9 個が硝子化しており, 1 つの糸球体には細胞性半月体を認めた。間質には高度のリンパ球浸潤を認めたが, 明らかな血管炎の所見は認められなかった (Fig. 2)。蛍光抗体法では有意な陽性所見は認めなかったが, 電顕像でメサングウムに少量の electron dense deposit を認めた。これらの腎生検所見と MPO ANCA 高値から本症例を間質性肺炎を合併した pauci immune 型の RPGN と診断した。

ANCA 値が高く, 腎生検所見で硝子化した糸球体が多かったが, 半月体は細胞性であり間質はリンパ球浸潤が主

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological examination	
protein	(2+)	TP	6.7 g/dl	CRP	8.1 mg/dl
glucose	(-)	Alb	2.7 g/dl	RF	297.9 U/ml
occult blood	(3+)	AST	21 IU/l	RAPA	2,560 ×
sediment		ALT	16 IU/l	IgG	2,589.4 mg/dl
RBC	>100/HPF	Al-P	125 IU/l	IgA	399.4 mg/dl
WBC	5~9/HPF	LDH	203 IU/l	IgM	84.6 mg/dl
granular cast	(+)	BUN	57 mg/dl	C <sub>3</sub>	81.3 mg/dl
Hematological test		Scr		C <sub>4</sub>	11.6 mg/dl
WBC	8,100/ $\mu\text{l}$	Na	6.8 mg/dl	CH 50	35.9 U/ml
RBC	$247 \times 10^4/\mu\text{l}$	K	138 mEq/l	ANA	40 ×
Hgb	7.8 g/dl	Cl	3.9 mEq/l	Anti-DNAab	<2.0 U/ml
Hct	22.9 %	Ca	106 mEq/l	c-ANCA	<10 EU/ml
Plt	$10.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	Ca	7.5 mg/dl	MPOANCA	779 EU/ml
ESR	21 mm/hr	P	3.9 mg/dl	IC(C <sub>1q</sub> )	3.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Blood gas		T-Cho	106 mg/dl	Anti-GBMab	<5 EU/ml
pH	7.305	Fe	8 $\mu\text{g}/\text{dl}$		
pCO <sub>2</sub>	40.2 torr	TIBC	160 $\mu\text{g}/\text{dl}$		
pO <sub>2</sub>	86.8 torr	ferritin	135.8 ng/ml		
HCO <sub>3</sub>	20.0 mEq/l				

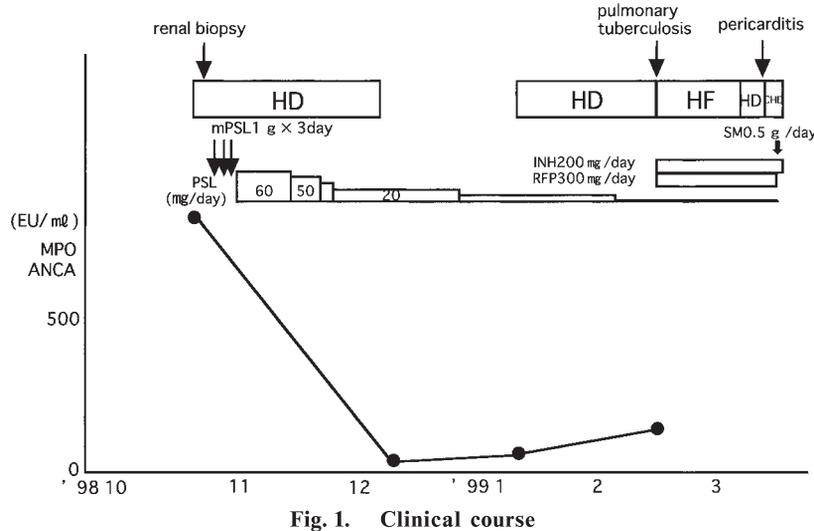


Fig. 1. Clinical course

体で、線維化は少なかったことより、強力な免疫抑制療法の適応であると考え、治療として10月27日から methylprednisolone 1 g/日による3日間のパルス療法を行い、後療法として prednisolone (以下、PSL) 60 mg/日の内服を行い、徐々に減量したところ MPO ANCA の低下が認められた。胸部 X 線写真も Fig. 3 の入院時の右肺野を中心とした間質性陰影と比較し、PSL 開始後では改善傾向を認めた。また、血清クレアチニンも一時横ばいとなったため、12月初旬にいったん透析療法を離脱した。しかしその後、上気道と尿路の感染を繰り返し腎機能が再度低下したため、1999年1月9日から血液透析を再開した。感染症は抗生物質投与により改善傾向を示したが、2月10日の喀痰の塗抹染色からガブキー2号が検出された(後の培養により結核菌と同定された)。そのため、INH 200 mg/日、RFP 300 mg/日の抗結核療法を開始した。抗結核療法施行開始当初、病態は安定していたが3月15日に突然呼吸困難をきたし、胸部 X 線写真にて著明な心拡大と肺うっ血の所見がみられ、また心エコー図で多量の心嚢液の貯留を認めた。心嚢穿刺にて心嚢液は血性、蛋白 5.6 g/dl、糖 64 mg/dl と滲出性で、細胞成分はリンパ球優位であり、ADA 活性は 40.5 U/l と軽度上昇していた。

以上の所見より、急性心膜炎およびうっ血性心不全と診断し連日の持続血液透析を行ったところ、心拡大は変化を認めないものの肺うっ血の改善は認められた。しかし、3月17日に白血球数が  $2,000/\mu\text{l}$  に低下、CRP 16.6 mg/dl と上昇し播種性血管内血液凝固症候群(以下、DIC)も併発し(DIC スコア 7点)、メシル酸ナファモスタット、抗生物質を投与したが治療に反応せず3月22日死亡した。

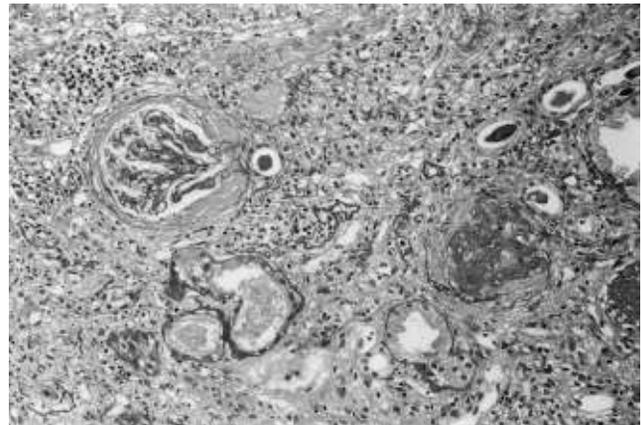


Fig. 2. Renal biopsy tissue

Many glomeruli showed global sclerosis, and cellular crescent was also observed. ( $\times 40$  (original), PAS staining)



Fig. 3. Chest X ray on admission

病理解剖にて心外膜は HE 染色では血管炎などの特異的炎症所見はなく, また乾酪壊死巣も認めなかったが, Ziehl-Nielsen 染色にて結核菌が同定されたため, 結核性心膜炎と診断した (Fig. 4)。

## 考 察

ANCA 関連腎炎は RPGN を呈することが多く, 死亡率の高い重篤な疾患であり, 1982 年に Davies らによって初めて報告された<sup>1)</sup>。当初は稀な疾患と考えられたが, この数年間に報告例が急増し, Glasscock らの分類によると, 最近では MPO ANCA もしくは c-ANCA 陽性の ANCA 関連腎炎が RPGN の原因疾患として最も多い疾患となっている<sup>2-4)</sup>。MPO ANCA 関連疾患の障害臓器は腎が 95% で最も高率であり<sup>5)</sup>, 腎以外の障害臓器としては肺が 60% で最も多く, 特に本症例のような間質性肺炎や肺出血の頻度が高い。有村らは, これらの肺病変を認めた症例は肺病変のない症例に比べると高齢者に多く, 炎症反応, 貧血, 腎不全の程度が強く, 重症で透析導入率, 死亡率も高かったと報告しており<sup>6)</sup>, Hogan らも ANCA 関連腎炎における肺出血は死亡危険度を 8.64 倍増加させると報告している<sup>7)</sup>。

間質性肺炎は両側の下肺野外側に多く認められ, 肺出血の既往を有する症例は MPO ANCA の関連した広範な肺出血後に生じた間質の線維化によるものと考えられるが, 肺出血の既往のない症例の間質性肺炎の成因は現在のところ不明である。有村らは MPO ANCA 陽性の腎炎と間質性肺炎の合併例を 20 例報告しており, 発症機序の一つに肺胞毛細血管内皮細胞障害の関与が考えられていることから<sup>8)</sup>, MPO ANCA の関与した肺胞毛細血管内皮細胞障害が繰り返された結果, 間質性肺炎を呈したという可能性を推測している<sup>6)</sup>。Hiromura らは間質性肺炎の経過中に発症した MPO ANCA 陽性の RPGN 4 例の報告から, 間質性肺炎と腎炎の関連性について, ANCA は間質性肺炎の進行中に産生され, 肺障害に関連したウイルス感染や炎症性刺激を含む未知のメカニズムが ANCA の発生と糸球体腎炎の進展のトリガーとなっている, あるいは ANCA は間質性肺炎発症時にすでに起こっていて, 肺の線維化の進行に影響を与えているという 2 つの仮説を立てている<sup>9)</sup>。また, MPO ANCA 陽性の肺出血では, 腎で糸球体毛細血管壁の壊死断裂が生ずると同様に, 肺胞毛細血管に壊死性血管炎が生じ, 肺胞毛細血管壁の断裂の結果肺出血が生ずることが推測されている<sup>6)</sup>。このように, 詳細なメカ

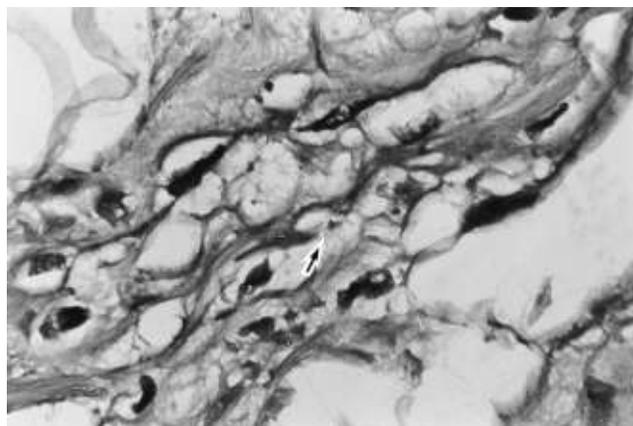


Fig. 4. Light microscopic section of pericardium specimen ( $\times 500$  (original), Ziehl Nielsen staining), showing tubercle bacillus (arrow).

ニズムは明らかにされていないが, 肺病変の存在は ANCA 関連腎炎の発症, 進展と密接な関連を有するものと考えられる。

MPO ANCA 関連腎炎の発症は特に高齢者に多いことが注目されているが<sup>10)</sup>, 本症例も 71 歳で発症している。この原因は高齢者では感染症の罹患率が高く, これが MPO ANCA 産生の原因となるためと想定されている<sup>10)</sup>。

治療に関しては現時点で一定の見解は得られておらず, 腎生検組織所見を参考にしながら臨床経過を詳細に観察し, 治療を行っていくことが重要であると思われる。吉田らは腎と肺に所見を示す場合の治療として, ANCA 値も高いことが多いので, ANCA 値を疾患活動性の指標として, パルス療法を含むステロイド大量療法 (PSL 40~60 mg/日), シクロフォスファミド (CY), アザチオプリン (50~100mg/日) による免疫抑制薬併用による強力な免疫抑制療法を行い, 合併症のない限り 1~2 カ月は PSL 30 mg/日以上, CY を 75~100 mg/日以上続け, 腎機能と ANCA 値の変動を参考にしながら投与量を漸減し, 寛解導入をめざす。再発率は 20~60% と高率であるため, さらに寛解後は PSL 7.5~10 mg/日の維持療法を続け, 最低 1 年半~5 年程度は長期経過観察することが望ましいことを提唱している<sup>11)</sup>。

本症例の場合も間質性肺炎を合併した MPO ANCA 高値の症例であったため, まずステロイド大量療法を行った。免疫抑制薬使用に関しては血管炎症候群の治療に極めて有効であり, 年齢による治療効果に差はないと提唱されているが<sup>12)</sup>, ANCA 関連腎炎に多い高齢者や血液透析中の症例は, 過剰免疫抑制療法後の肺炎や敗血症などの感染

症をきたすことが多く、これが ANCA 関連血管炎の 2 大死因の一つとなっているため本症例では使用しなかった。

予後は早期発見により改善することは明らかである。このため、今後は腎機能が急速に悪化するような症例では、簡単に測定できる CRP や血沈などの炎症の所見、さらには ANCA の測定を行うことが生命予後の改善の因子として重要と考えられる。また、今後は再燃や感染などの合併症のコントロールが予後に大きくかかわってくると思われる<sup>13)</sup>。

また、本症例は RPGN の治療経過中に肺結核、急性心膜炎を合併して死亡したが、生前には心膜炎の原因が確定できなかった。一般に心膜炎の診断は胸痛や呼吸困難などの自覚症状と心膜摩擦音、胸部 X 線、心電図、心エコー図などの所見から困難ではないが、その原因の確定診断は必ずしも容易ではない。心膜炎の原因で最も頻度が高いのは特発性である。本症例の心嚢液は血性であったため、心膜炎原因の鑑別として、結核性、透析に関連した心膜炎、さらに本症例は ANCA 関連血管炎であったことから、MPO ANCA に関連した壊死性血管炎による病変などが考えられた。結核性は心膜炎全体のわずか 5%前後と少なく<sup>14)</sup>、生前診断は 20%の例において困難とされている<sup>15)</sup>。本症例は心嚢液の結核菌検査は塗抹、培養、さらに PCR 法による DNA、リボソーム RNA などすべて陰性であった<sup>16,17)</sup>。また、糖濃度は 64 mg/dl と正常値で<sup>18)</sup>、ADA 活性は 40.5 U/l とごく軽度の上昇がみられた<sup>19-21)</sup>。本症例では死亡後病理解剖にて肺以外に肝臓、脾臓に結核結節を認め、心外膜から Ziehl-Nielsen 染色にて結核菌が検出されたことより、肺からの血行散布による粟粒結核と診断した<sup>22,23)</sup>。肺結核患者における結核性心膜炎の合併頻度は 1~8%と高い合併率ではなく<sup>24,25)</sup>、本症例で心膜炎を合併時に現行の抗結核療法で肺結核病変が改善していたため、抗結核療法の強化は行わなかった。しかし結核が近年増加傾向にあり、ステロイド大量療法中の compromised host であったことを総合すると、抗結核療法の強化を行わなかったことが本症例の反省点と思われた。

## 結 語

肺結核、結核性心膜炎を合併した MPO ANCA 陽性の間質性肺炎、急速進行性糸球体腎炎の 1 例を経験した。間質性肺炎は MPO ANCA 関連腎炎の先行感染ないし合併症として重要であり、特に高齢の間質性肺炎症例をみた場合は常にこの病態を念頭におく必要がある。また、その治

療に際しては感染症、特に近年増加しつつある結核の合併に対して注意する必要があると考えられた。

稿を終えるにあたり、論文作成にご協力いただきました東京都立府中病院検査科病理中村恭二先生、石澤 貢先生に深謝致します。

なお本論文の要旨は三多摩腎疾患治療医会第 37 回研究会(平成 11 年 7 月、東京)において発表した。

## 文 献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285: 606.
2. Glasscock RJ, Cohen AH, Adler SG. Rapidly progressive glomerulonephritis. In: Brenner BM(ed) *The Kidney* 5th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders, 1996: 1402-11.
3. 小山哲夫, 槇野博史, 二瓶 宏, 有村義宏, 木田 寛. 急速進行性腎炎症候群(全国アンケート調査)の研究. 厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班平成 9 年度研究業績 1998: 47-62.
4. 室 かおり, 山口直人, 高橋秀人, 小林正貴, 小山哲夫. ANCA 関連腎炎の疫学. *腎と透析* 1999; 47: 31-6.
5. 長澤俊彦. ANCA と関連腎炎について. *内科* 1999; 83: 278-82.
6. 有村義宏, 竊島 忍, 田中宇一郎, 藤井亜砂美, 小林万寿夫, 中林公正, 北本 清, 長澤俊彦. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ* 1995; 35: 46-55.
7. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Folk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
8. 北村 諭. 間質性肺疾患の概念, 病因および分類. *日内会誌* 1994; 83: 705-11.
9. Hiromura K, Nojima Y, Kitahara T, Ueki K, Maetzawa A, Kawai H, Yano S, Natuse T. Four cases of anti-myeloperoxidase anti-body-related rapidly progressive glomerulonephritis during the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 384-9.
10. 長澤俊彦. ANCA 関連腎炎の位置付け. *腎と透析* 1999; 47: 17-20.
11. 吉田雅治. ANCA 関連腎炎の治療. *腎と透析* 1999; 47: 49-53.
12. 横山 仁, 和田隆志, 小林健一, 竹田慎一, 吉村光弘, 木田 寛. RPGN の治療と予後. *腎と透析* 1998; 44: 501-5.
13. 湯村和子, 内田啓子, 本田一穂, 小林英雄, 川嶋 朗, 新田孝作, 二瓶 宏. ANCA 関連腎炎の予後. *腎と透析*

- 1999 ; 47 : 55-60.
14. 芦澤直人, 矢野捷介. 循環器系結核. 日本臨床 1998 ; 56 : 3114-7.
  15. 松浦秀夫, 加藤芳朗. 結核性心外膜炎. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史鷹, 垂井清一郎(編), 最新内科学体系 39. 東京 : 中山書店, 1991 : 65-71.
  16. 新井俊彦, 首藤栄治, 青柳昭雄, 豊田丈夫. PCR 法. 結核 1992 ; 67 : 787-94.
  17. 永井良三, 竹脇俊一, 和田昭仁. 抗酸菌検出への応用. 実験医学 1990 ; 8 : 1188-91.
  18. 永田一洋, 伊藤一貴, 岡野 晃, 川崎達也, 米山聡嗣, 加藤周司, 小久保光治, 広瀬 一. 心膜嚢胞様陰影を呈した結核性心外膜炎の1例. 呼と循 1999 ; 47 : 187-90.
  19. 岡本 裕, 森 正彦, 大森克介, 塚原 勲. 心膜液中 adenosine deaminase(ADA)活性値が高値を示した結核性心膜炎の1例. 呼と循 1988 ; 36 : 561-4.
  20. 山本博昭, 甲田 隆, 中島 勉, 市川幸次郎, 関口守衛. 心内膜心筋生検にて結核性心筋炎の合併が疑われた結核性心膜炎の1例. 心臓 1996 ; 28 : 592-8.
  21. Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis : Ten-year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. J Am Coll Cardiol 1988 ; 11 : 724-8.
  22. 新井 徹, 荒木良彦, 中野正平, 須川龍航, 大島至郎, 小林雅子, 淡田修久. 縦隔リンパ節生検にて診断された結核性心外膜炎の1例. 呼と循 1994 ; 42 : 603-8.
  23. 鈴木 光, 井村价雄, 長村好章. 結核性心膜炎で発症し, 後に粟粒結核と心筋病変を併発した1例. 日胸 1987 ; 46 : 413-7.
  24. 芦澤直人, 矢野捷介. 細菌性心膜炎(化膿性心膜炎, 結核性心膜炎). 領域別症候群 13 循環器症候群II—その他の循環器疾患を含めて. 別冊日本臨床. 東京 : 日本臨床社, 1996 : 520-3.
  25. Larrieu AJ, Tyers GF, Williams EH, Derrick JR. Recent experience with tuberculous pericarditis. Ann Thorac Surg 1980 ; 29 : 464-8.