

MPO-ANCA 陽性で膜性腎症を示した高齢発症 ネフローゼ症候群の 1 例

関根淑江 湯村和子 田中裕子 菅沼信也
大貫隆子 内田啓子 川嶋 朗 本田一穂
新田孝作 二瓶 宏

An elderly case of ANCA-positive membranous nephropathy

Shizue SEKINE, Wako YUMURA, Yuko TANAKA, Shinya SUGANUMA, Takako ONUKI, Keiko UCHIDA,
Akira KAWASHIMA, Kazuho HONDA, Kosaku NITTA, and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's
Medical University, Tokyo, Japan

We report a rare case of nephrotic syndrome in an elderly woman with positive antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA). The patient was 81 years of age and had a history of interstitial pneumonia. She was diagnosed rheumatoid arthritis (RA) at admission. Rapidly progressing renal damage was found with mild microscopic hematuria and positive ANCA.

The renal biopsy findings indicated membranous nephropathy. Neither gold nor anti-rheumatic drugs had been previously administered. She may have had an RA-specific membranous nephropathy. Crescentic formation was not clear. With hematuria, the leukocyte infiltration in the capillary lumen and the change in epithelial cells of Bowman's capsules would be histological findings suggesting ANCA-associated nephritis. This is a rare report on membranous nephropathy in an RA patient with ANCA-associated nephritis.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 44-49

Key words : MPO-ANCA, nephrotic syndrome, rheumatoid arthritis, elderly patient,
membranous nephropathy

はじめに

近年、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) の測定が可能となり、ANCA 陽性を示す腎障害の症例をしばしば経験するようになってきている。1982 年に Davies らが急速進行性の経過と半月体形成を認める壊死性糸球体腎炎の 8 人の患者に ANCA を認めたと報告¹⁾以後、最近では ANCA 関連腎炎の概念も提唱されてきている。われわれも以前、ANCA 陽性の半月体形成を伴う急速進行性糸球体腎炎の検討を行ったが、

80 歳以上での発症はなかった²⁾。今回、高齢者で ANCA 陽性を示し急速に進行する腎障害とネフローゼ症候群を認め、興味ある組織所見を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 81 歳, 女性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : 1997 年に間質性肺炎を指摘され、去痰剤のみ服用。手の関節痛はあったが無治療。

Table. Laboratory findings on admission

血算		Cr	1.25 mg/dl	免疫学的検査	
WBC	5,500/ μ l	T-cho	357 mg/dl	RF	363 U/ml
RBC	4.97 \times 10 ⁶ / μ l	CK	194 U/l	抗核抗体	40 倍
Hb	14.6 g/dl	UA	6.1 mg/dl	CH 50	61.2 U/ml
Ht	45.2 %	Na	138 mEq/l	C 3	139.2 mg/dl
Plt	18.4 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.2 mEq/l	C 4	31.0 mg/dl
MCV	98.2 fl	Cl	102 mEq/l	P-ANCA	166 EU
MCH	31.8 pg	Ca	8.8 mg/dl	血液ガス	
MCHC	32.3 g/dl	P	4.7 mg/dl	PH	7.434
生化学		BS	98 mg/dl	PCO ₂	41.6 mmHg
TP	5.1 g/dl	HbA _{1c}	5.30 %	PO ₂	86.9 mmHg
Alb	2.1 g/dl	CRP	0.6 mg/dl	HCO ₃	28.2 mmol/l
GOT	29 U/l	尿所見		BE	4.1 mmol/l
GPT	16 U/l	蛋白	5.95 g/day	SATO ₂	96.90 %
LDH	528 IU/l	赤血球	10/HPF	その他	
ALP	171 IU/l	白血球	多数	KL-6	667 U/ml
γ -GTP	14 IU/l	グラム陰性菌	多数		
BUN	22.2 mg/dl	Glitter cell	50/HPF		

現病歴：2000年1月より下腿浮腫が出現し、近医を受診した。蛋白尿(3+)、低蛋白血症、低アルブミン血症を認め、ネフローゼ症候群と診断される。1月下旬、当科紹介初診となり、2月2日精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：意識清明、身長138.8 cm、体重41.2 kg、血圧130/70 mmHg、脈拍80/分・整、体温37.0°C、表在リンパ節触知せず、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、両下肺野に軽度のラ音を聴取、心雑音なし、腹部膨隆なく、肝も触知しなかった。下腿浮腫を認めた。朝の両手指のこわばりと腫脹および尺側偏位を認めていた。

検査所見：Tableに示すように、蛋白尿5.95 g/day、生化学検査で血清総蛋白(TP)5.1 g/dl、血清アルブミン(Alb)2.1 g/dlとネフローゼ症候群を呈していた。血清尿素窒素(BUN)22.2 mg/dl、血清クレアチニン(Cr)1.25 mg/dl、クレアチンクリアランス(Ccr)36.7 ml/minと腎機能低下を認めた。尿潜血(3+)で、尿沈渣で1視野に赤血球を10個認めた。膀胱炎によると思われる白血球およびグラム陰性菌を多数認めた。抗核抗体は40倍であったが、抗dsDNA抗体など他の自己抗体は出現していなかった。MPO(myeloperoxidase)-ANCA 166EUと高値を認めた。CRP 0.6 mg/dl、リウマチ因子363 U/mlと陽性であった。

入院時胸部X線写真上、両下肺野に網状影を認め(Fig. 1)、CTでも間質性肺炎像を示していた(Fig. 2)。KL-6も667 U/mlと軽度高値であった。腎超音波検査で腎の形態およびサイズに異常所見は認めなかった。



Fig. 1. Fibrotic change of bilateral lower lung field in chest XP on admission

腎生検所見：採取された糸球体は9個。完全硝子化糸球体を2個、ごくわずかに癒着した糸球体を1個認めた。糸球体病変はごく一部の係蹄壁の肥厚を認めるのみであった。一部で分節状硬化、メサンギウム領域の拡大を認めた。Fig. 3に示すように、PAM染色で明らかなspike形成は認めなかったが、一部の上皮側に沈着物をごくわずかに認

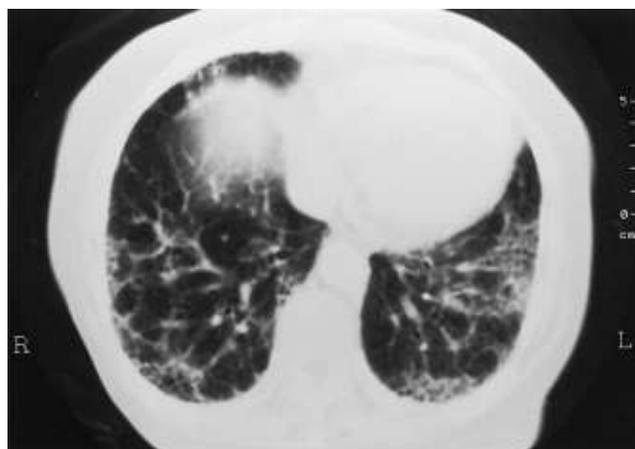


Fig. 2. Fibrotic change of bilateral lower lung lobes in chest CT on admission

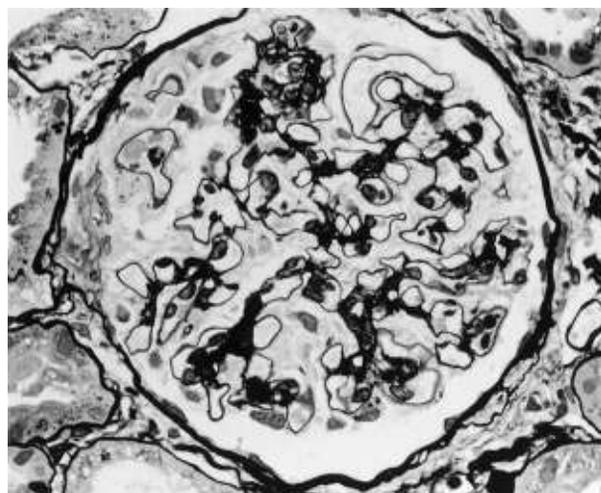


Fig. 3. Clear crescentic and spike formation were not found in light micrography. (PAS stain, $\times 400$)

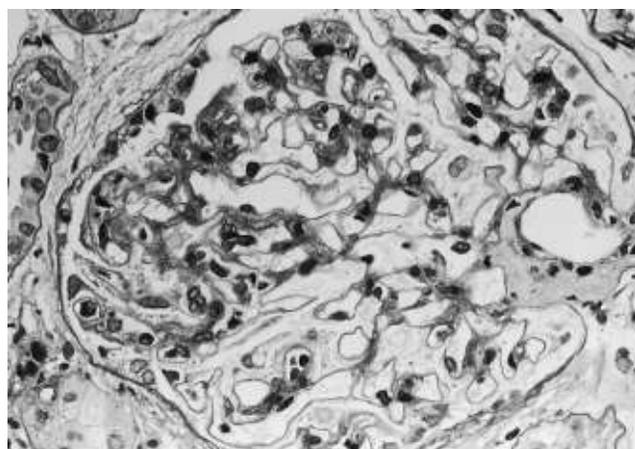


Fig. 4. Light micrography showing the change of Bowman's capsule's epithelial cells (PAS stain, $\times 400$)

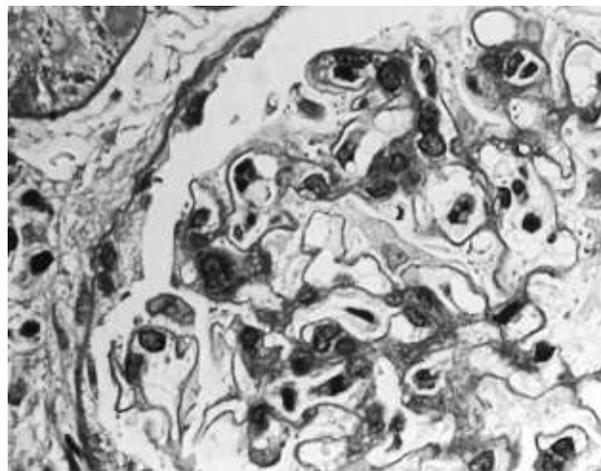


Fig. 5. The leukocyte infiltration in capillary lumen

めた。明らかな半月体形成は認めなかったが、Fig. 3およびFig. 4に示すようなボーマン嚢上皮の変化があり、糸球体毛細血管内に好中球浸潤が認められた (Fig. 5)。この所見は抗好中球抗体 (neutrophil elastase : NP57, DAKO 社) で染色し確認した。間質の線維化は硬化糸球体の周囲に見られ、細胞浸潤を巣状に軽度認めた。細動脈硬化性病変は軽度であった。Fig. 6に示すように、蛍光抗体染色ではIgGおよびC3が糸球体糸球壁に沿って、不均一で欠損しているloopもあるが顆粒状に陽性であった。電顕では一部の糸球体基底膜上皮側に小さな散在性のdense depositを認め、足突起は癒合していた (Fig. 7)。

臨床経過 : Fig. 8に示すように、1999年7月にはCr 0.89 mg/dlと正常であったことより、進行する腎機能低下とMPO-ANCA陽性よりANCA関連腎炎を疑った。

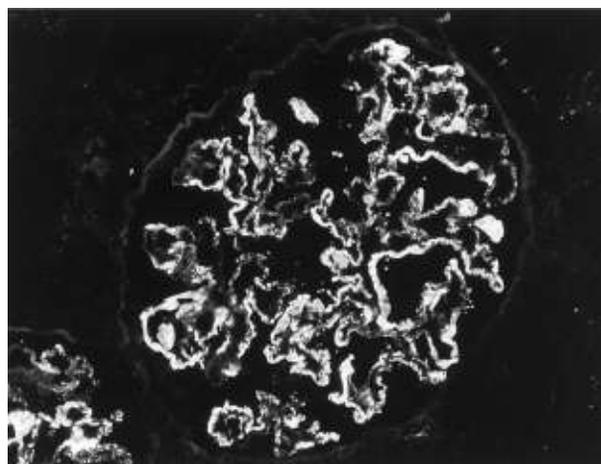


Fig. 6. Immunofluorescent finding showing granular deposition of IgG and C3 along glomerular basement membrane (IgG, $\times 400$)

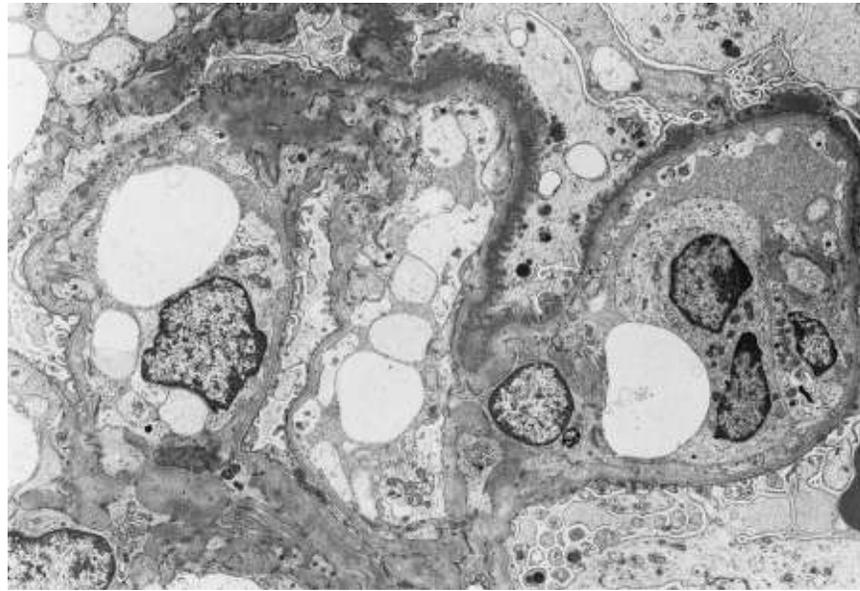


Fig. 7. Electron microscopic finding showing electron dense deposits on subepithelial side and fusion of foot process (x4,000)

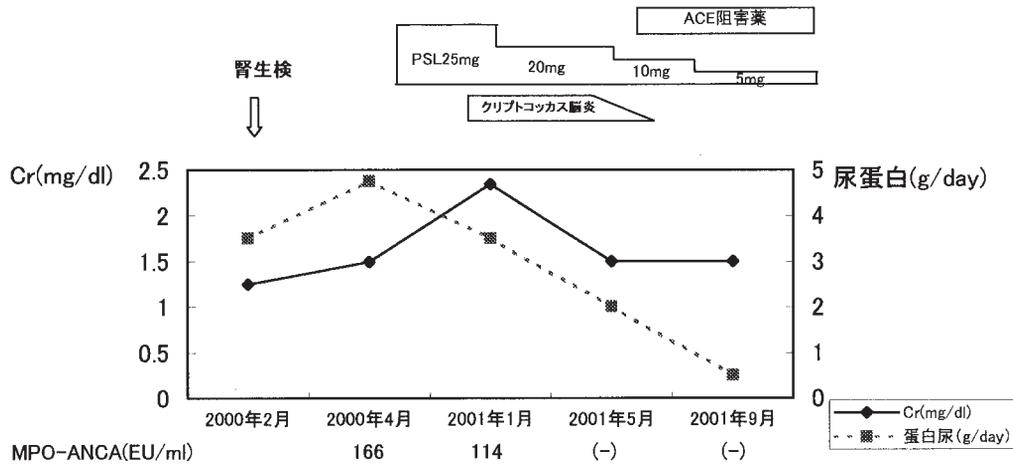


Fig. 8. Clinical course

入院時、以前よりの関節痛もあり、朝のこわばり、対称性手指関節腫脹、リウマチ因子陽性、両手指X線写真上 erosion を認め慢性関節リウマチ(RA)と診断した。腎生検の所見はボーマン囊上皮細胞の腫大を認めたが、明らかな半月体形成は認めず、典型的な ANCA 関連腎炎の病理像は認めなかった。糸球壁の一部肥厚と沈着物を認め、蛍光抗体法にて IgG と C3 が糸球壁に沿って陽性で、電顕にて一部上皮側に deposit を認め、膜性腎症(stage I)と診断した。利尿剤で浮腫消失し、高齢であることよりステロイド薬は投与せず退院となった。その後、再び下腿浮腫を認め、4月に再入院となった。第2回入院時にも ANCA 陽性であり、ネフローゼ症候群に対しプレドニゾロン(PSL)

25 mg/day(0.7 mg/kg)を開始し、利尿剤を増量し退院となった。再び、浮腫と全身倦怠感を認め関連病院に入院した。その後、意識混濁、発熱出現。髄液にてクリプトコッカス検出され、クリプトコッカス脳炎と診断し、フルコナゾール 50 μg/day の点滴静注を開始した。その後ネオフォルマン抗原高値(1,200 U/ml)で、症状も改善しないためフルコナゾール 200 μg/day に増量し6カ月経過した時点でネオフォルマン抗原(32 U/ml)も低値となり経口投与に変更した。脳炎発症時、Crの上昇を認めたがCr 1.5 mg/dl(Ccr 30 ml/min)にまで改善している。なお、尿蛋白は ACE 阻害薬を開始し 2 g/day から 0.5 g/day に減少している。尿沈渣でも血尿は消失している。

なお、2000年12月時点で、PSL 20 mg/dayにてANCAは陰性化している。現在、PSL 5 mg/day投与で経過良好である。

考 察

1998年、MPO-ANCA測定も保険適応検査となり、急速進行性の腎障害を呈することが多いANCA関連腎炎の血清学的診断が容易になり、早期診断が可能になってきている³⁾。ANCA関連腎炎の年齢分布と性に関しては、平均64.2±14歳で高齢者に多く、かつ男性がより高齢であるとの報告もある。60歳代、70歳代が70%近くであり、80歳代になると少数となる⁴⁾。一般的にMPO-ANCA関連腎炎の原疾患は顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)が最も多く、他にChurg-Strauss症候群および特発性半月体形成性腎炎による急速進行性腎炎の経過をとる疾患があげられる。腎組織像は半月体形成を伴う壊死性や巣状壊死性糸球体腎炎を呈することが多い⁵⁾。ちなみにANCA陽性率は、MPAで45~50%、特発性半月体形成性腎炎で60~70%とされている⁶⁾。ANCA陽性を示す急速進行性腎炎では、主たる標的臓器は腎臓以外では肺が多い。肺病変は間質性肺炎と肺出血の頻度が高い。

本症例は82歳発症でANCA関連腎炎が疑われた。従来、高齢者の腎障害は、腎硬化症による場合も多く、また、急速進行性に腎障害が出現しても腎生検を施行することもなく、結果として積極的にステロイド薬や免疫抑制薬などを使用する症例は少ない。しかし、本症例のように高齢者であっても急速に進行する腎障害の場合は、ANCA関連腎炎も念頭におきANCAの測定を試みることが重要である⁷⁾。

ANCA関連腎炎の基礎疾患として多くみられるとされるMPAは、37°C以上の発熱持続、体重減少、多関節痛、眼・皮膚症状、神経障害などを呈する。本症例はネフローゼ症候群に伴う下腿浮腫を主訴に来院し、他の症状は乏しかった。進行性腎障害を認めたためANCAを測定したところ陽性であり、半月体形成性腎炎を疑い腎生検を施行した。腎組織所見は膜性腎症であった。一方、本症例はRAを合併していることが臨床および検査所見より判明した。このことから、RAに合併した腎障害も考えられた。RAに合併する腎障害で特に頻度が高いのは、抗リウマチ薬などの薬物の影響やアミロイドーシスの合併によるものであるが、本症例はいずれも考えられなかった。RA固有の腎障害として稀ではあるが膜性腎症を示すことが報告されて

おり^{8,12)}、本例もこの可能性が考えられた。一方、RAのANCA陽性率は12~35%と比較的高頻度で、急速進行性腎炎(半月体形成性腎炎)を呈することも稀ではあるが報告されている^{9,10)}。

本症例は、明らかな半月体形成は認めなかったが、わずかながらボーマン嚢上皮の変化、白血球浸潤を認めることからANCA関連腎炎の初期であった可能性がある¹³⁾。膜性腎症に半月体形成性腎炎を合併することが5%程あり、さらにその半数がANCA陽性であったとの報告もある¹⁴⁾。また、ANCAは測定されていないが、RA患者に膜性腎症および半月体形成性腎炎を合併した報告もある¹⁵⁾。本例が早期膜性腎症により腎機能低下をきたしたとは考えにくく、RAに膜性腎症および初期のANCA関連腎炎を合併した症例と考えた。

ステロイド薬を開始したところ、ANCAは陰性化し血尿も消失した。感染は起こしたが腎機能も安定しており、至適なステロイド薬の投与は有用であったと考える。本症例のように高齢者であっても急速に進行する腎障害をみた場合、ANCA関連腎炎を念頭におき可能な限り腎生検を行い治療方針を立てる必要があると思われた。一般にANCA関連腎炎の場合、強力な免疫抑制療法(プレドニゾン+エンドキササンなど)を行うのが標準的治療である。しかし、本例のように、高齢者では少量のステロイド薬の投与でもクリプトコッカス脳炎を起こした。強力な免疫抑制を行うことで、逆に生命予後を不良にすることもあり、出来る限り腎生検を施行し、その組織所見を考慮した治療が大切と思われた。

文 献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982; 285: 606.
2. Okano K, Yumura W, Nitta K, Honda K, Uchida K, Nihei H. Evaluation of prognostic antineutrophil cytoplasmic antibody associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55(4): 275-81.
3. 有村義宏, 長澤俊彦. ANCA測定の標準化. 伊藤克己, 浅野 泰, 遠藤 仁, 御手洗哲也, 東原英二編 *Annual Review 腎臓*. 東京: 中外医学社, 2001: 47-57.
4. 有村義宏, 蓑島 忍, 丸茂朋史, 藤井亜砂美, 吉原 堅, 神谷康司, 中林公正, 長澤俊彦. ANCA関連腎炎の臨床像—内科. *腎と透析* 1999; 47(1): 37-43.
5. 有村義宏. 第9章 腎尿路疾患, 水電解質異常. 黒川 清, 松澤佑次編集主幹. *内科学*. 東京: 文光堂, 1999: 1471-3.

6. 神谷康司, 中林公正. 顕微鏡的多発血管炎と MPO-ANCA 関連血管炎. 診断と治療 1999 ; 87(5) : 800-4.
7. 出井良明, 太田策哲, 畑中麻里子, 野末則夫. 高齢者における P-ANCA 関連血管炎の検討. 中部リウマチ 2000 ; 31(1) : 24-5.
8. 下釜達朗, 馬場直樹, 庄野義幸, 渡辺照男, 酒見隆信, 原田篤美. 慢性関節リウマチに合併した膜性糸球体腎炎の臨床病理学的検討. 日腎会誌 1992 ; 34(3) : 301-7.
9. 天野宏一, 中林和広, 津坂憲政, 竹内 勤, 小出 純, 安部 達, 松村 治. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎を合併した慢性関節リウマチの 1 症例. リウマチ 1998 ; 38(5) : 741-6.
10. 吉原吉祐, 田中泰史, 塩澤和子, 早川みち子, 長尾宗彦, 居村茂明. ミエロペルオキシダーゼ特異的抗好中球細胞質抗体が陽性で急速進行性腎炎の経過をたどった慢性関節リウマチの 3 症例. リウマチ 1996 ; 36(5) : 762-8.
11. 西尾妙織, 柴崎跡也, 山村 剛, 佐々木直美, 山田幹二, 河田哲也, 小池隆夫: 膜性腎症に ANCA 関連腎炎を併発した甲状腺機能亢進症の一例. 日内会誌 2001 ; 90(2) : 142-4.
12. 中野正明, 小沢哲夫, 西 慎一, 猪股 彰, 佐藤浩和, 菊池正俊, 萩野宗次郎, 佐藤健比呂, 鈴木 亭, 丸山雄一郎, 深川光俊, 荒川正昭. 慢性関節リウマチの腎障害. 日内会誌 1989 ; 78(1) : 21-9.
13. 長澤俊彦. ANCA 関連腎炎の位置付け. 腎と透析 1999 ; 47(1) : 17-20.
14. Tse WY, Howie AJ, Savage CO, Richards NT, Wheeler DC, Michael J. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy : a report of 10 cases. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 1017-27.
15. Dohi K, Shiiki H, Kawano T, Kanauchi M, Ishikawa H, Watanabe T. Membranous nephropathy with crescents in rheumatoid arthritis : a case report. Jpn J Nephrol 1991 ; 33(5) : 523-7.