

# 透析導入後も疾患活動性の再燃をみた腎限局型抗好中球細胞質抗体関連腎炎の1小児例

中畑 徹\*<sup>1</sup> 鈴木康一 田中 完 館山 尚\*<sup>2</sup>  
和賀 忍\*<sup>3</sup>

A case of ANCA-associated glomerulonephritis without extrarenal symptoms  
with disease flare after starting dialysis

Tohru NAKAHATA\*<sup>1</sup>, Koichi SUZUKI, Hiroshi TANAKA,  
Takashi TATEYAMA\*<sup>2</sup>, and Shinobu WAGA\*<sup>3</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine, \*<sup>2</sup> Division of Pediatrics,  
Mutsu General Hospital, \*<sup>3</sup> Division of Pediatrics, National Sanatorium Iwaki Hospital, Aomori, Japan

A Japanese girl aged 13 years with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (MPO-ANCA)-associated glomerulonephritis (GN) progressed to end-stage renal failure after 7 years' clinical observation. She had been suffering from recurrent disease flare associated with serum MPO-ANCA elevation (i. e. 153 EU/ml, 208 EU/ml and 358 EU/ml, maximum at each of the episodes, normal < 10 EU/ml). Each flare was treated successfully with prednisolone combined with cyclophosphamide and azathioprine. However, her renal function gradually deteriorated, and peritoneal dialysis (PD) was initiated 7 years after the onset of the disease. During the clinical course, no extrarenal manifestations were observed. Due to subsidence of the serum MPO-ANCA titer (10 EU/ml) after starting PD, prednisolone and azathioprine were tapered thereafter. Her daily urine volume was preserved at approximately 600 ml at that time.

She suddenly developed fatigue with severe anemia, oliguria and hypertension 4 months after discontinuation of immunosuppressive therapy. The serum titer of MPO-ANCA increased to 100 EU/ml.

These clinical observation suggests that disease flare may occur in selected patients with MPO-ANCA-associated GN, who develop end-stage renal failure requiring PD. Although recurrent flare associated with an increased serological activity in a proportion of patients with lupus nephritis who have received dialysis has been reported to date, to our knowledge, a similar clinical observation in the MPO-ANCA-associated GN has not been reported. Selected patients with the disease should be followed with close observation after undergoing dialysis.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 483-486.

**Key words** : myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA), crescentic glomerulonephritis, end-stage renal failure, recurrent flare

## はじめに

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎は 1982 年 Davies ら<sup>1)</sup>によって壊死性血管炎患者の血清中の ANCA の存在が報告されたことに始まる。一般に ANCA 関連腎炎は発

熱, 肺出血, 関節痛などの全身症状を伴い, 臨床的に急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の経過をたどる予後不良の腎炎であり<sup>2)</sup>, 患者血清の ANCA 値の推移と腎炎活動性には良好な相関があるとの報告がなされてきた<sup>3-5)</sup>。一方, これまでに小児科領域では学校検尿などを契機に見出され

\*<sup>1</sup> 弘前大学医学部小児科, \*<sup>2</sup> むつ総合病院小児科, \*<sup>3</sup> 国立療養所岩木病院小児科

(平成 14 年 5 月 22 日受理)

る、腎外症状を全く認めない腎限局型の存在が報告されている<sup>6,7)</sup>。これらの腎限局型 ANCA 関連腎炎においては、標的臓器である腎組織が荒廃し透析導入となった後の ANCA 値の推移については興味あるところであるが、われわれが検索した限りではこれまでそのような報告はなされていない。

今回、われわれは、6歳で腎限局型 ANCA 関連腎炎を発症し、約7年の経過で透析導入となった1小児例の長期にわたる臨床経過を観察し得た。本症例では腎炎の経過中血清 ANCA 値と疾患活動性の相関は明らかであったが、透析導入に至った後も ANCA 値の再上昇に伴う残腎機能の急激な低下が観察された。本稿では ANCA 値の推移と臨床経過を中心に報告する。

## 症 例

患 者：13歳，女子

主 訴：全身倦怠感，体重増加

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

**透析導入前経過<sup>8)</sup>**：平成4年5月，上気道炎に伴い血尿，蛋白尿が出現し近医で経過観察された。平成5年1月25日，上気道炎に伴う肉眼的血尿を認め，28日弘前大学附属病院小児科を紹介され入院した。2月5日第1回目の腎生検が施行され，pauci-immune型半月体形成性腎炎の診断を得た。prednisolone(PSL)1.5 mg/kg/日，cyclophosphamide(CY)1.5 mg/kg/日，dipyridamoleによるカクテル療法が開始され，血尿，蛋白尿の改善を認めた。CYは投与後12週間で終了し，PSLを漸減，5月10日退院となった。

平成6年11月頃より特に誘因なく尿所見が増悪し，平成7年8月21日腎組織再評価のため当科へ第2回目の入院となった。入院時，尿検査では蛋白365 mg/dl，sed-RBC 58/hpf，血液検査では尿素窒素(BUN)25 mg/dl，creatinine(Cre)0.8 mg/dlでcreatinine clearance(Ccr)72.0 ml/min/1.48m<sup>2</sup>であった。腎生検では観察された9個の糸球体中6個がglobal sclerosis，1個に細胞性半月体を認め，尿細管の変性萎縮と間質へのリンパ球浸潤を認めた。半月体形成性腎炎に関わる検査としてこの時点でmyeloperoxidase(MPO)-ANCAの測定を行ったところ，153 EU/ml(正常，<10 EU/ml)と高値，平成5年2月10日の保存血清を用いた検査ではMPO-ANCA 273 EU/ml，proteinase 3-ANCA<10 EU/ml，抗糸球体基底膜抗体<10 Uであり，ANCA関連腎炎の確定診断を得た。

疾患活動性の再燃と考え，9月7日よりPSLの増量(1.5 mg/kg/日)とCY 1.5 mg/kg/日，dipyridamole，warfarinによるカクテル療法を再開した。以後，PSLは漸減し，CYは8週間投与で中止，11月2日よりazathioprine(AZ)1.5 mg/kg/日投与へ置換した。平成8年1月，MPO-ANCA 22 EU/mlと低下した後，尿蛋白は陰性化，微小血尿のみとなり13日に当科を退院となった<sup>8)</sup>。

外来ではPSLをさらに漸減，平成10年1月に中止，AZも中止したところ，11月4日のMPO-ANCAは208 EU/mlと上昇を認め，尿蛋白も200~300 mg/dlと増加した。18日よりAZ 1.5 mg/kg/日の投与を再開したが，12月2日BUN 40 mg/dl，Cre 2.6 mg/dlと上昇を認めたため，8日当科へ3回目の入院となった(Fig.)。

入院後16日よりPSL 1.5 mg/kg/日の投与を再開した。3月26日に第3回目腎生検を施行し，観察された5個の糸球体中3個でglobal sclerosis，2個でsegmental sclerosisと尿細管間質の著明な線維化を認めた。カクテル療法再開後，MPO-ANCA値は最高で358 EU/mlまで上昇し，その後低下した。PSLは12.5 mg/日まで減量し，平成11年6月9日に退院となった。8月頃よりHb 7.2 g/dlと貧血を認めたため，エリスロポエチン製剤(EPO)の皮下注射を開始した。

**透析導入時の経過**：平成12年4月10日，全身倦怠感のため日常生活の活動性が低下し透析導入時期と判断され，腹膜透析導入目的で当科へ4回目の入院となった。入院時検査ではBUN 94 mg/dl，Cre 5.5 mg/dl，Hb 8.8 g/dlであった。27日持続携行式腹膜透析(CAPD)カテーテルを挿入し，サイクラーによる夜間間欠的腹膜透析(NIPD)を開始した。初期の治療設定は1回注流量1,200 ml(40 ml/kg)，5サイクル，12時間貯留とした。1日除水量は300 ml程度であったが，自排尿は600 ml程度あり全身状態は徐々に改善した。この間1年間はMPO-ANCAは<20 EU/mlと低値で推移したため，疾患活動性は標的臓器である腎荒廃とともに消退しつつあると判断し，PSL，AZの免疫抑制療法を7月5日に中止し，14日に退院となった。退院時検査ではBUN 39 mg/dl，Cre 4.3 mg/dl，Hb 10.8 g/dl，MPO-ANCA 11 EU/mlであった。

退院後外来でNIPDを継続したが，徐々に顔色不良となり，11月7日の検査でHb 6.9 g/dlと貧血の急激な進行を認めたため，EPOを3,000単位/週へ増量した。12月上旬より自排尿の急激な減少とこれに伴う眼瞼，下肢の浮腫が出現した。同月24日，高血圧(160/100 mmHg)と約2 kgの体重増加を認め当院救急外来を受診した。透析不足

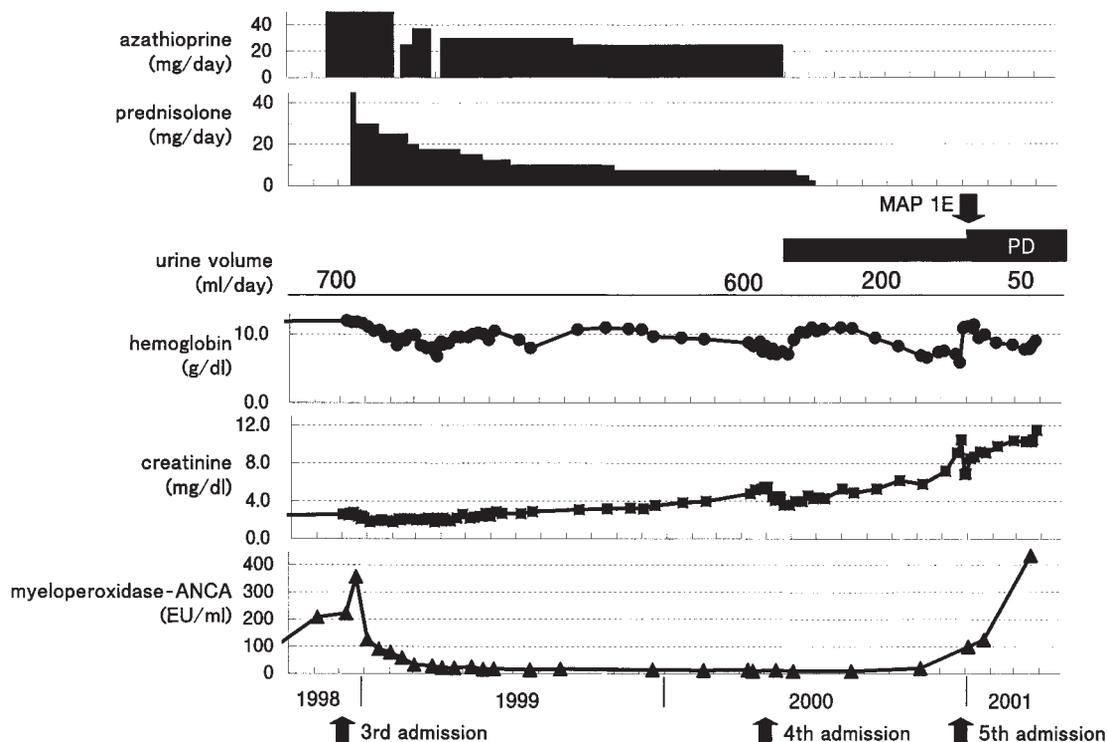


Fig. Clinical course of the patient

と判断し、透析液を2.5%糖濃度へ変更し、1日2~4回の手動交換を加えた。26日の検査ではHb 5.8 g/dlと貧血の増悪を認め、濃厚赤血球の輸血を必要とした。28日浮腫のコントロールと透析の調整目的に当科へ5回目の入院となった。

入院時血圧は148/94 mmHg、眼瞼結膜は貧血様で、眼瞼および前頸骨部に浮腫を認めた。入院時検査にてMPO-ANCA 100 EU/mlと高値が判明した(Fig.)。2.5%糖濃度の透析液による持続性周期性腹膜透析(CCPD)と水分制限、塩分制限により、比較的短期間で浮腫、高血圧は改善傾向にあり、30日にはdry weightまで改善した。貧血に対しEPO 6,000 U/週へ増量し、平成13年1月4日にはHb 8.5 g/dlに改善した。自排尿は100 ml程度まで減少したが、サイクラーの1回注液量を1,500 ml(45 ml/kg)に増量し、2.5%糖濃度の透析液を用いたCCPDによる治療により1日の除水量は1,000 ml確保され、全身状態良好となり14日退院した。MPO-ANCAは、1月23日125 EU/ml、3月21日425 EU/mlと高値が持続したが、発熱、肺出血、消化器症状などの腎外症状は出現せず経過した。

## 考 察

ANCA関連腎炎は、臨床的にはRPGNを示し、その多くが数年以内に末期腎不全へと進行するとされる<sup>2)</sup>。また、随伴する全身性の血管炎により、発熱、消化器症状、皮膚症状、肺出血などの腎外症状を呈する予後不良の疾患である。これまで患者血清中のMPO-ANCA抗体価の意義として、その推移と疾患活動性の相関が報告されてきた<sup>5,9~11)</sup>。すなわち、ステロイド薬および免疫抑制薬を中心とした強力な免疫抑制療法により、原疾患の活動性が沈静化するとともにANCA値も平行して低下、免疫抑制療法中止などにより疾患活動性再燃に伴いANCA値の再上昇をみることが報告されてきた<sup>3,4,12)</sup>。小児では腎外症状を呈さない腎限局型を呈することが多いが、これらのANCA関連腎炎においても血清ANCA値は同様な推移をとることが報告されている<sup>2,13,14)</sup>。

本症例は低年齢発症の腎限局型ANCA関連腎炎であり、その経過中に腎炎活動性と血清MPO-ANCA値は良好な相関を示したことはすでに報告した<sup>8)</sup>。本症例においては診断時、すでに腎組織の障害度は高く、末期腎不全への進行は予想されていたが、診断後施行された免疫抑制療法により疾患活動性の低下がみられ、発症後7年間は腎不

全への進行が抑制可能であった。また、患児の免疫抑制療法は、血清 MPO-ANCA 値は約 1 年間は陰性で経過したこと、患児の病態は腎限局型であることから、透析導入後の積極的意味合いは不明と考え中止した。しかし、その後の経過は上述した通り、免疫抑制療法中止 4 カ月後に残腎機能の低下を示唆する急激な尿量の減少と貧血の進行を認め、それに伴い血清 MPO-ANCA 値の再上昇が確認された。

これまで同様な現象は、ループス腎炎での末期腎不全進行後の疾患活動性の再燃が知られている<sup>15-17)</sup>。Stone ら<sup>16)</sup>はループス腎炎から慢性腎不全に移行後腎移植が施行された 106 例について検討し、9 例で移植後に再発をみ、うち 4 例で移植腎組織での疾患活動性の再燃を確認した。このうち 3 例では血清学的に疾患活動性の再燃を伴ったと報告した。Mojcik ら<sup>17)</sup>は、末期腎不全から腎移植が施行されたループス腎炎患者の 3.8% の症例で抗 DNA 抗体価の上昇、補体の低下と蛋白尿を認め、疾患活動性の再燃と判断した。

しかし、検索した範囲では ANCA 関連腎炎においては透析導入後の ANCA 値の推移についての報告はこれまでにない。本症例では末期腎不全へと進行し腹膜透析を導入した後にもかかわらず、免疫抑制療法を中止した後に ANCA 値の再上昇を認め、それに伴い貧血、自排尿の急激な減少といった疾患活動性の上昇を示唆する残腎機能の急激な低下が認められた。しかし、透析前の再燃と同様に腎限局型の病態をとり、発熱、消化器症状、皮膚症状などの腎外症状を伴わなかった。透析導入後の ANCA 関連腎炎においても、ループス腎炎同様に疾患活動性の再増悪の可能性があるため、ステロイド薬、免疫抑制薬の中止後は ANCA 値の推移を観察し、再上昇の際には残腎機能の低下、肺出血などの重症な腎外症状の出現を注意深く観察する必要がある、薬剤の中止は慎重に行われるべきと考えられた。

## 文 献

- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody. *Br Med J* 1982 ; 285 : 606.
- Ellis EN, Wood EG, Berry P. Spectrum of disease associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric patients. *J Pediatr* 1995 ; 126 : 40-3.
- Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJ Med* 1995 ; 88 : 127-33.
- Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, Jones S, Rees AJ, Lockwood CM, Pusey CD. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991 ; 6 : 689-94.
- Jennette JC, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated diseases : a review. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 15 : 517-29.
- 藤本陽子, 都築一夫, 岡田雅子, 紫田元博, 露木ますみ, 伊藤重光. 学校検尿によって発見された ANCA 陽性半月体形成性糸球体腎炎の 1 例. *日児腎誌* 1995 ; 126 : 203-6.
- 山崎裕通, 島田司巳, 野村康之, 館石捷二, 清水次子, 吉松信子, 岡田清春. 無症状のまま学校検尿で発見された P-ANCA 陽性腎炎の 1 女児例. *腎と透析* 1996 ; 40 : 667-70.
- 田中 完, 和賀 忍, 柿崎良樹, 杉本和彦, 永田紀四郎. マイコプラズマ肺炎の感染を契機に発見された抗好中球細胞質抗体関連半月体形成性腎炎の 1 例および小児期発症例の文献的検討. *日児誌* 1997 ; 101 : 1081-8.
- Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated disease : immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993 ; 91 : 1-12.
- 有村義宏, 箕島 忍, 長澤俊彦. 急速進行性糸球体腎炎と抗好中球細胞質抗体—その臨床における重要性. *Medical Practice* 1995 ; 12 : 191-4.
- 廣村桂樹, 北原徳之, 黒岩 卓, 林 潤一, 塚田義人, 金井秀夫, 前沢 晃, 河合弘進, 矢野新太郎, 成清卓二. 抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性の急速進行性腎炎症候群 14 症例の臨床的検討. *日腎会誌* 1995 ; 37 : 573-9.
- 吉田雅治. ANCA 関連腎炎の治療. *腎と透析* 1999 ; 47 : 49-53.
- Nash MC, Jones CL, Walker RG, Powell HR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 11-4.
- Baldree LA, Gaber LW, McKay CP. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in a child with pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 1991 ; 5 : 296-9.
- Rodby RA, Korbet SM, Lewis EJ. Persistence of clinical serologic activity in patients with systemic lupus erythematosus undergoing peritoneal dialysis. *Am J Med* 1987 ; 83 : 613-8.
- Stone JH, Millward CL, Olson JL, Amend WJ, Criswell LA. Frequency of recurrent lupus nephritis among ninety-seven renal transplant patients during the cyclosporine era. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 : 678-86.
- Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996 ; 101 : 100-7.