

造影薬の使用を契機に臨床的に明らかとなった ANCA 関連腎炎の 2 剖検例

田中正巳 松尾耕一 石川晋介 松山公彦

Two autopsy cases of ANCA-associated glomerulonephritis
which manifested clinically after contrast medium use

Masami TANAKA, Koichi MATSUO,
Shinsuke ISHIKAWA, and Kimihiko MATSUYAMA

Department of Internal Medicine, Misato Kenwa Hospital, Saitama, Japan

[Case 1] An 81-year-old man was referred to our hospital with dyspnea and bloody sputum. Computed tomography with contrast medium for the evaluation of metastasis of urinary bladder carcinoma had been performed 4 months previously. On admission, his serum creatinine and potassium were 15.3 mg/dl and 6.9 mEq/l, respectively. His chest X ray revealed cardiomegaly, butterfly shadow and interstitial change, indicating congestive heart failure and interstitial pneumonia. His electrocardiogram showed that he was on the brink of cardiac arrest due to hyperkalemia. Mechanical ventilation and hemodialysis were initiated. Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) was highly positive (321 EU), leading to the diagnosis of MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) with interstitial pneumonia. Treatment with pulse methylprednisolone was not effective and he died. Autopsy findings showed crescentic glomerulonephritis, alveolar hemorrhage and interstitial pneumonia with honeycomb formation.

[Case 2] A 73-year-old man was referred to our hospital with rapid deterioration of his renal function. He had received a cardiac catheter examination 3 weeks previously. On admission, his serum creatinine was 4.5 mg/dl. His chest X ray showed cardiomegaly and interstitial change. Renal biopsy findings showed crescentic formation in the glomeruli. Moreover, MPO-ANCA was 494 EU, leading to the diagnosis of MPO-ANCA-associated RPGN with interstitial pneumonia. Treatment with pulse methylprednisolone and cyclophosphamide was not effective and he died. Autopsy findings revealed crescentic glomerulonephritis and interstitial pneumonia with honeycomb formation.

Here we described two cases of ANCA-associated RPGN complicated by microscopic polyarthritis and interstitial pneumonia after the use of contrast medium. The relation between ANCA-associated RPGN and the contrast medium was unclear. However, in the case of rapid deterioration of renal function, MPO-ANCA should be measured even after the use of contrast medium. The complication of lung diseases, especially interstitial pneumonia, should be investigated simultaneously.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 365-370.

Key words : anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), rapidly progressive glomerulonephritis, microscopic polyarthritis, contrast medium, interstitial pneumonia

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic anti-

body : ANCA) は、壊死性半月体形成性腎炎患者の血清中に存在することが 1982 年に最初に報告された¹⁾。また、myeloperoxidase (MPO)-ANCA は顕微鏡的多発血管炎

(microscopic polyantitis : MPA) で、PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症でそれぞれ陽性率が高く、疾患活動性を反映することが明らかにされている^{2,3)}。しかし、ANCA の誘導因子や誘導されるメカニズムについては不明である。

患者血清中に ANCA が確認される腎炎を ANCA 関連腎炎と呼び、ANCA が病態の進展や発症に関与し病状を反映することが報告されている^{4,5)}。また、ANCA 関連腎炎は腎臓だけでなく、肺、消化管、神経系、皮膚などの血管炎を合併することが多く、系統的血管炎という性質を備えている。そして、肺は腎に次いで高頻度に ANCA 関連疾患の標的臓器になること、そして、肺病変を有する症例は有さない症例と比べ予後が悪いことが知られている^{6,7)}。

今回われわれは、造影薬使用後に急速進行性糸球体腎炎を発症し、ANCA 関連腎炎と診断された 2 例を経験した。いずれも間質性肺炎を合併した MPA を認めた。ANCA 関連腎炎の診断について示唆に富む症例と考えられ、剖検所見とともに若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

〔症例 1〕 81 歳、男性

主 訴：呼吸困難、食欲低下

現病歴：1999 年 1 月の血清クレアチニン値は 1.3 mg/dl で、その後漸増し、2000 年 3 月には 1.9 mg/dl であった。同年 4 月、尿細胞診で移行上皮細胞癌が検出され、膀胱癌転移の検索目的で造影 CT を施行した。同年 6 月から食欲

が低下し、8 月初旬から痰に血が混じるようになった。8 月 14 日には経口摂取不能になり、呼吸困難、喀血が出現したため当院に搬送された。

既往歴：1998 年 2 月膀胱癌を指摘され、手術、化学療法を受けた。

家族歴：特記事項なし

入院時現症：身長 157.3 cm、体重 51.3 kg、意識昏睡、血圧は触診で 120 mmHg、脈 30/分、体温 35.3°C、呼吸は微弱。眼瞼結膜に貧血著明、顔面浮腫と鼻出血を認めた。両側下肺野に coarse crackle を聴取。腹部に異常所見なし。下腿に pitting edema を認めた。神経学的所見異常なし

入院時検査所見 (Table 1)：尿定性で蛋白 (3+)、糖 (3+)、潜血 (3+) を認めた。また、尿沈渣で多数の赤血球と硝子円柱、白血球円柱を認めた。血算では、白血球が 10,900/ μ l と増加、ヘモグロビン、血小板が 6.4 g/dl、12.4 万/ μ l とそれぞれ減少していた。生化学では、BUN 115.4 mg/dl、クレアチニン 15.3 mg/dl と高度腎機能障害を認め、6.9 mEq/l と著しい高カリウム血症がみられた。炎症反応は CRP 7.9 mg/dl と陽性であった。胸部 X 線写真上、心陰影拡大、butterfly shadow と両側下肺野のスリガラス様陰影が見られた (Fig. 1a)。心電図は wide QRS でサインカーブ様であった。

入院後経過：搬送された時点で、高カリウム血症のため心停止寸前の状態であった。また、肺うっ血が高度で、急性心不全の合併もみられた。そのため、高カリウム血症の緊急処置、血液透析、人工呼吸器による呼吸管理を行った。挿管チューブから血痰が吸引された。病歴より、造影薬により誘発された腎不全、それに伴う心不全と考えた。

Table 1. Laboratory findings

Urinalysis		Chemistry		Na	131 mEq/l
Sugar	(3+)	TP	5.2 g/dl	K	6.9 mEq/l
Protein	(3+)	Alb	2.2 g/dl	Cl	103 mEq/l
Occult blood	(3+)	AST	26 U/l	Ca	7.2 mg/dl
		ALT	33 U/l	P	4.9 mg/dl
Sediment		LDH	398 U/l	PG	161 mg/dl
RBC	> 100/HPF	ALP	224 U/l	TC	75 mg/dl
Hyaline cast	(+)	γ -GTP	20 U/l	TG	59 mg/dl
WBC cast	(+)	CPK	165 IU/l	CRP	7.9 mg/dl
		T-Bil	0.32 mg/dl	PT	13.5 s (100 %)
Peripheral blood		Amy	117 U/l	APTT	33.0 s
WBC	10,900/ μ l	BUN	115.4 mg/dl	Serological examination	
Hb	6.4 g/dl	Cr	15.3 mg/dl		
Plt	30.1 $\times 10^4$ / μ l	UA	6.3 mg/dl		
				MPO-ANCA	321 EU
				PR ₃ -ANCA	44 EU
				Anti-GBM ab	< 10 EU

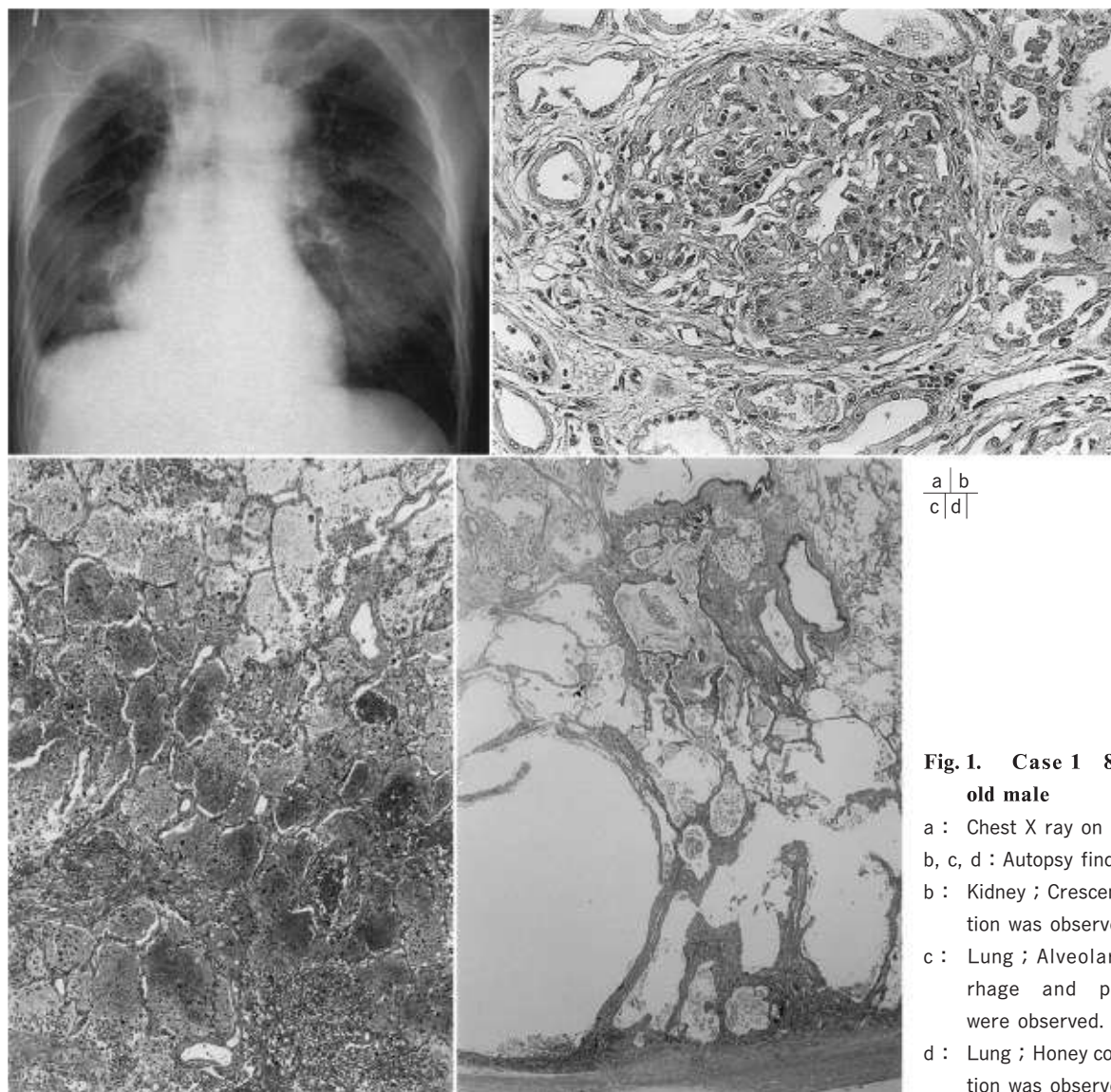


Fig. 1. Case 1 81-year-old male

- a : Chest X ray on admission
 b, c, d : Autopsy findings
 b : Kidney ; Crescentic formation was observed.
 c : Lung ; Alveolar hemorrhage and pneumonia were observed.
 d : Lung ; Honey comb formation was observed.

喀痰より緑膿菌が検出された。その後敗血症に陥り、適宜エンドトキシン吸着を行った。

8月22日(第9病日)に、8月14日測定したMPO-ANCAが321 EU, PR₃-ANCAが44 EUといずれも陽性であることが判明した。急性進行性腎不全、肺出血の存在より、ANCA関連血管炎症候群と考え、ステロイドパルス療法を行った。しかしANCAは低下せず、臨床症状も改善しなかった。ビリルビン、カリウムが上昇し、高カリウム血症、敗血症、肺炎、肝機能障害のため、9月1日(入院第9病日)死亡した。

剖検所見：腎；右100 g, 左150 g。80 %以上の糸球体に線維細胞性半月体を主とする半月体形成が見られ(Fig. 1b), その半数には硬化が見られた。小、細動脈の壊死性

血管炎を認めた。中型動脈の弾性板は正常で、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa : PN)様変化は認めなかった。

肺；右635 g, 左480 g。肺泡出血と肺炎が認められた(Fig. 1c)。また、間質性変化が強く、honey comb形成が見られた(Fig. 1d)。肝臓は黄疸が強く、ガス産生性肝膿瘍を形成していた。

〔症例2〕 73歳, 男性

主 訴：全身倦怠感

現病歴：1997年1月, 1999年11月に急性心筋梗塞のため、他院にて経皮経管冠状動脈形成術(percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA)を受けた。このとき間質性肺炎を指摘された。1997年9月以降、血清クレ

Table 2. Laboratory findings

Urinalysis		Chemistry		Na	136 mEq/l
Sugar	(-)	TP	6.6 g/dl	K	4.7 mEq/l
Protein	(3+)	Alb	3.2 g/dl	Cl	103 mEq/l
Occult blood	(3+)	AST	11 U/l	Ca	8.1 mg/dl
		ALT	5 U/l	P	4.3 mg/dl
Sediment		LDH	316 U/l	PG	113 mg/dl
RBC	>100/HPF	ALP	209 U/l	TC	158 mg/dl
Granular cast	(2+)	γ -GTP	32 U/l	TG	87 mg/dl
Hyaline cast	(3+)	CPK	44 IU/l	CRP	2.0 mg/dl
RBC cast	(+)	T-Bil	0.26 mg/dl	PT	10.3 s (121 %)
WBC cast	(+)	Amy	84 U/l	APTT	31.1 s
		BUN	43.2 mg/dl	Serological examination	
Peripheral blood		Cr	4.5 mg/dl		
WBC	6,400/ μ l	UA	6.0 mg/dl		
Hb	8.0 g/dl				
Plt	$17.7 \times 10^4/\mu$ l				
				MPO-ANCA	494 EU
				PR ₃ -ANCA	<10 EU
				Anti-GBM ab	<10 EU

アチニン値は 1.3~1.5 mg/dl 程度, 1999 年 11 月 2 回目の PTCA 施行時の血清クレアチニン値は 1.5 mg/dl であった。2000 年 5 月 10 日, PTCA 後のフォローアップの冠動脈造影検査を受けた。このときの血清クレアチニン値は 1.8 mg/dl であった。その 2 週間後, 全身倦怠感を訴え, 血清クレアチニン値は 4.6 mg/dl と上昇, クレアチニークリアランス (2 時間法) は 18 ml/分まで低下した。腎機能低下の原因検索目的で, 5 月 31 日当院に紹介され入院した。

家族歴: 母に高血圧, 姉に子宮癌

入院時現症: 意識清明, 血圧 88/44 mmHg, 脈 72/分, 整, 体温 36.4°C, 呼吸 16/分。眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部, 腹部に異常所見認めず。神経学的所見異常なし

入院時検査所見 (Table 2): 尿定性では蛋白 (3+), 潜血 (3+) を認めた。尿沈渣では多数の赤血球と顆粒円柱 (2+), 硝子円柱 (3+), 赤血球円柱 (+), 白血球円柱 (+) を認めた。血算では, ヘモグロビン 8.0 g/dl と低値であった。生化学では, BUN 43.2 mg/dl, クレアチニン 4.5 mg/dl と高度腎機能障害を認めた。炎症反応は CRP 2.0 mg/dl と陽性であった。胸部 X 線写真では心陰影の拡大, 両側胸水と両側下肺野のスリガラス様陰影を認めた。心電図は III, aVf で陰性 T 波が見られ, 非特異的な心筋障害と考えられた。胸部 CT で間質性肺炎を認めた (Fig. 2a)。

入院後経過: 透析導入を考慮しつつ, 保存的に経過観察していた。腎機能低下が急速に進行した可能性が強いため, 6 月 14 日 (第 15 病日) 腎生検を施行した。6 月 5 日に測定した MPO-ANCA が 494 EU と高値であったことが判明し, 6 月 16 日より血痰の訴えが始まったため, 6 月

17~19 日の 3 日間, メチルプレドニゾロン 1,000 mg によるステロイドパルス療法を行った。その後経口ステロイド治療 (プレドニン 40 mg/日) を行った。6 月 29 日再度血痰の訴えがあった。低栄養状態が出現し, 胸部 X 線写真上うっ血像が見られたため, うっ血性心不全と診断しカテコールアミンを開始した。腎生検の結果, 29 個の糸球体のうち 13 個が荒廃しており, 残り 16 個中 13 個に線維細胞性半月体を主とする半月体の形成を認めた。7 月 4 日にはシクロフォスファミドパルス療法 (エンドキサン 500 mg を 1 回投与) を行った。その後低酸素血症が進行し, CHDF にても改善なく, 7 月 7 日人工呼吸器による呼吸管理となった。7 月 8 日には再度ステロイドパルス療法を行った。低酸素血症が進行し, KL6 が 2,730 U/ml と増加し, 間質性肺炎の増悪が強く疑われた。ステロイドパルス療法を再度行ったが無効であった。播種性血管内凝固症候群, 高カリウム血症を併発し, 7 月 26 日 (入院第 7 病日) 20 時 47 分死亡した。

剖検所見: 腎; 右 120 g, 左 110 g。約半数の糸球体で線維細胞性半月体を主とする半月体形成を認めた (Fig. 2b)。尿細管の拡張と細動脈の壊死性血管炎を認めた。中型動脈に PN 様変化はなかった。

肺; 右 520 g, 左 530 g。胸膜直下には honey comb 形成が見られ, 間質性肺炎に典型的な所見であった。肺泡出血は認めなかった。

心臓; 350 g。左室の前壁, 側壁, 後壁を含むほぼ全周性の陳旧性梗塞と, 左室の拡張を認めた。冠動脈に血管炎は見られなかった。

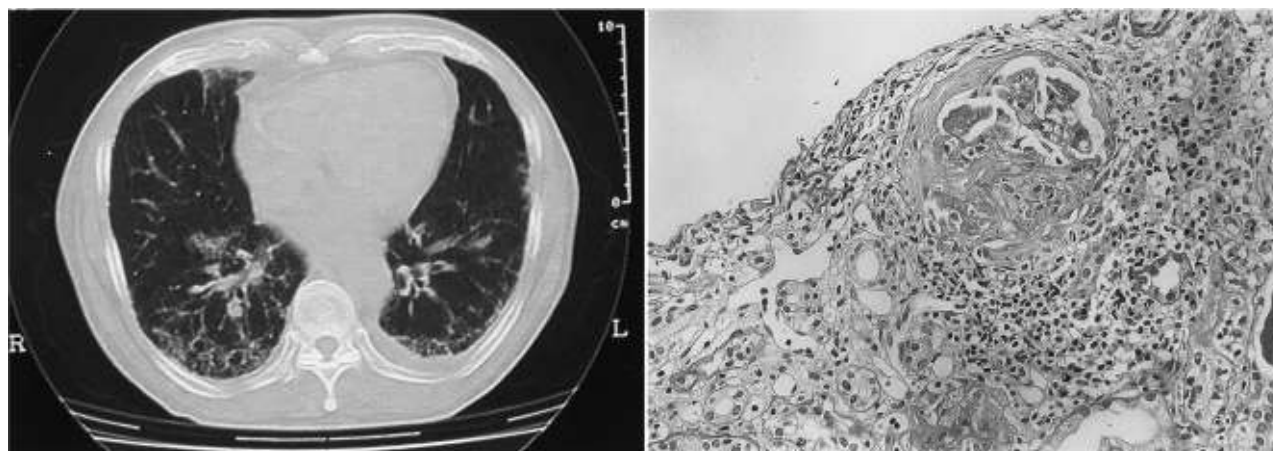


Fig. 2. Case 2 73-year-old male

a|b

a : Chest CT ; Interstitial change was observed.

b : Autopsy findings of kidney ; Crescentic glomerulonephritis was observed.

消化管；食道潰瘍を認めた。

考 察

急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN)は、短時間で腎不全に陥り可逆性に乏しい予後不良な糸球体腎炎である。WHO では、rapidly progressive nephritic syndromeとしてその特徴を捉え、「急性または潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群」と定義している⁸⁾。そして、多数の糸球体に半月体形成を認める壊死性半月体形成性糸球体腎炎がRPGNの典型的な病理像とされている。本稿で呈示した症例は、血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全がみられ、剖検で多数の糸球体に半月体形成を認めたことより、半月体形成性腎炎の特徴を満たしている。

PNは侵襲血管のサイズにより、古典的結節性多発動脈炎とMPAに分類される。MPAは全身の小血管が中心的に侵襲を受ける血管炎であり、RPGNや肺出血などをきたすことが臨床的特徴とされている。本例は、RPGN、肺病変(肺出血、間質性肺炎)、MPO-ANCA陽性、小、細動脈の壊死性血管炎を認め、MPAの診断基準⁹⁾を満たしていた。また剖検所見では、中型動脈にはPN様変化は認めなかった。したがって、2例ともMPAがANCA関連腎炎の原疾患と考えられた。

症例1, 2いずれにも間質性肺炎が、また症例1には肺出血が見られた。MPO-ANCA陽性例では、腎病変のみならず肺病変も高率に合併することが報告され、肺病変としては間質性肺炎、肺胞出血、気管支喘息などが重要であ

る⁷⁾。P-ANCA陽性例で肺出血を合併した場合は予後不良であることが多く^{10,11)}、このような症例では、肺病変にも留意しつつ診断、治療を進めることが大切である。

ところで、honey comb lungは間質性肺炎が長期に存在した際に認められる所見である。一方、造影薬がANCA関連腎炎発症の契機になったとすると、症例1では4カ月前、症例2では2週間前に腎炎が発症したと考えられ、間質性肺炎と腎炎発症の時期が一致しないことになる。この点に関して、MPO-ANCA陽性で肺病変と腎病変の双方を認めた27例中10例(37%)で肺病変が先行していたとの報告⁷⁾がある。また、その10例中7例は、特発性間質性肺炎として経過をみていたところ、1~24カ月(平均7.2カ月)後に腎病変が発見された。したがって、間質性肺炎を発見したらANCA関連腎炎の先行病変あるいは危険因子と考え、MPO-ANCAを測定する必要がある。

本例のような急激な腎機能低下をきたした場合の鑑別診断として、造影薬による直接型腎障害、間質性腎炎、コレステロール塞栓症があげられる。造影薬による直接型腎障害は、病歴より、本例では最も重要な鑑別診断と考えられる。直接型腎障害では血清クレアチニンは造影検査後24時間以内に上昇し、4日以内にピークに達する¹²⁾ことより、病歴より、症例1に関しては可能性が低いと考えられる。症例2では時間経過より否定はできないが、腎臓の病理所見で鑑別可能であった。しかし、ANCAを測定しなければ生前の鑑別は困難であったと考えられる。間質性腎炎に関しては、経過中非ステロイド系消炎鎮痛薬などの新たな薬剤の追加がなかったこと、腎間質へのリンパ球浸潤が目立たなかったことより、否定的である。コレステロー

ル塞栓症に関しては、症例2のように心臓カテーテル検査後の腎不全の原因として重要である。しかし、症例2では livedo reticularis, blue toe などの皮膚症状が見られず、確定診断に必要なコレステリン結晶が病理で証明できなかったことより、否定的である。

2例とも、造影薬使用後に腎機能が低下したという病歴があり、治療開始時には造影薬による急性腎不全と考えた。しかし、ANCAが陽性であったことが正しい診断の契機であり決め手となった。造影薬使用後の急速な腎機能低下例でも積極的にANCAを測定することが、正確な診断を早期に行うためにきわめて重要と考えられた。ANCA関連腎炎の場合、強力な免疫抑制療法としてステロイドパルス療法を選択することが多い。しかし、高齢者や高度腎不全症例の場合ステロイドは効果を示さないことがある。むしろ易感染性を招き予後を不良にすることも考えられ、治療法の慎重な選択が必要である。

ANCAが誘導される機序や誘導因子については、不明な点が多い。バセドウ病治療に用いるプロピルチオウラシル¹³⁾や降圧剤であるヒドララジン¹⁴⁾が、ANCAを誘導し血管炎を起こすことが報告されている。また、シリカもANCA誘導因子として注目され、珪肺症とANCA関連腎炎との合併例が報告されている¹⁵⁾。しかし、ヨード造影薬とANCAを関連づけて報告した例は、われわれが検索しえた限りでは確認できなかった。今回報告した2例は、いずれも造影検査後に腎機能が急激に悪化し、造影薬が何らかの免疫反応を誘導して腎炎を発症させた可能性は否定できない。しかし、造影検査前のANCAは測定されておらず、ANCA関連腎炎の発症時期は不明である。造影薬とANCAの関連についての検討には、今後の症例の蓄積が必要である。

ま と め

以上、造影薬の使用を契機に急激な腎機能低下をきたし、臨床的にRPGNを呈した2症例を報告した。病理検査の結果、半月体形成性糸球体腎炎と間質性肺炎を認め、顕微鏡的多発血管炎と診断された。本例の急速進行性糸球体腎炎の発症に造影薬が関与していた可能性も否定できない。造影検査後の腎機能低下例においても、ANCAを測定することが重要と考えられた。

文 献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus arteriology? *Br Med J* 1982; 285: 60.
2. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophilic cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1651-1657.
3. Franssen C, Stregeman C, Kallenberg C, Gans R, Jong P, Hoornijne S, Tervaert J. Antiproteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis. *Kidney Int* 2000; 57: 2195-2206.
4. 長澤俊彦. ANCA 関連腎炎の位置付け. 腎と透析 1999; 47: 17-20.
5. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989; 135: 921-930.
6. 長澤俊彦. ANCA と関連腎炎について. 内科 1999; 83: 278-282.
7. 有村義宏, 蓑島 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.
8. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. Classification of glomerular disease. In: Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ (eds) *Renal diseases*. 2nd ed. New York, Tokyo: Igaku-Shoin, 1995: 11.
9. 難治性血管炎調査研究班. 結節性動脈周囲炎, 難病の診断と治療指針 1. 難病医学研究財団企画委員会(編), 難病の診断と治療指針. 東京: 六法出版社, 1988: 107-115.
10. Jannette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523.
11. Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-558.
12. 飯野靖彦. 薬剤性腎障害. 黒川 清, 松澤佑次(編), 内科学. 東京: 文光堂, 1999: 1478-1480.
13. Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, Donker AJM, von dem Borne AEGK, Goldschmeding R. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-652.
14. Almroth G, Enestrom S, Hed J, Samuelsson I, Sjostrom P. Autoantibodies to leukocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. *J Intern Med* 1992; 231: 37-42.
15. 中島英明, 宮崎睦雄, 今井信行, 横川朋子, 山本茂生. 肺胞出血合併MPO-ANCA関連腎炎を呈した珪肺症の1例. 日腎会誌 2001; 43: 351-356.