

極早期に発見し得た MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例

葉山修陽*¹ 柏木哲也 飯野靖彦 北村博司*² 栗原 怜*³

A case of ANCA-associated glomerulonephritis detected at an early phase

Naoaki HAYAMA*¹, Tetsuya KASHIWAGI, Yasuhiko IINO, Hiroshi KITAMURA*²,
and Satoshi KURIHARA*³

*¹Second Department of Internal Medicine, *²First Department of Pathology, Nippon Medical School, Tokyo,
*³Kasukabe Naika Clinic, Saitama, Japan

A 71-year-old man was admitted with low-grade fever, a high titer of CRP and ANCA. He was diagnosed as MPO-ANCA-associated vasculitis. On admission, his renal function was normal. Proteinuria and extra renal symptoms were not recognized. Only hematuria and hyaline cast were detected. A high titer of CRP and MPO-ANCA persisted. After obtaining informed consent, a renal biopsy was performed, revealing cellular crescentic glomerulonephritis and necrotizing vasculitis. The findings of the renal biopsy indicated an early phase of ANCA-associated nephritis.

After MP5L pulse therapy, renal function was in the normal range and proteinuria and hematuria disappeared. This present case demonstrated that early diagnosis and treatment are very important to sustain normal renal function if a high titer of MPO-ANCA is recognized in an elderly person without proteinuria.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 536-539.

Key words : MPO-ANCA, normal renal function, crescentic glomerulonephritis, necrotizing vasculitis

はじめに

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連腎炎は、1982年 Davies らによって壊死性血管炎患者の血清中にその存在が報告されたことに始まる¹⁾。一般に ANCA 関連腎炎^{2,3)}は急速進行性糸球体腎炎(RPGN)あるいは血尿、慢性腎炎症候群を示すことがあり、特に、中高年者で先行感染症状、発熱、全身倦怠感などの前駆症状後に RPGN を呈した場合には念頭におくべき疾患である⁴⁾。今回、尿所見には乏しいが発熱精査のために測定した MPO-ANCA が高値を示し、腎生検にて細胞性半月体形成性腎炎と壊死性血管炎を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：71 歳，男性

主 訴：発熱，下腿浮腫

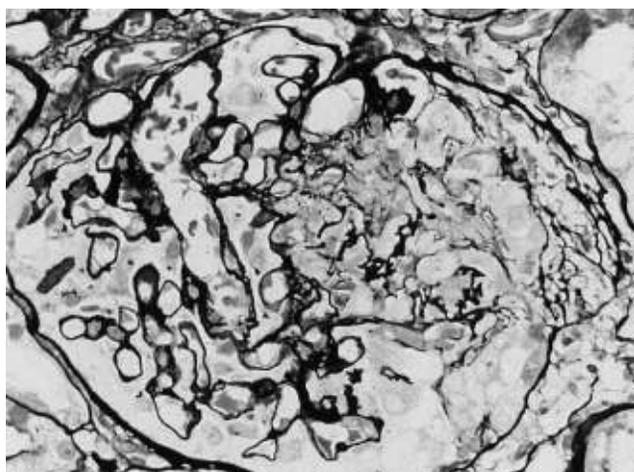
現病歴：2001 年 6 月上旬頃より両足首の浮腫に気がつき、6 月 11 日近医を受診し蛋白尿(±)、血尿(3+)を指摘され経過観察となる。その後両足首の浮腫は改善傾向を認めず、倦怠感、微熱(37.2°C)をも自覚するようになり、6 月 13 日に他院の外来を受診し蛋白尿(±)、血尿(3+)を再度指摘され、さらに貧血 Hb 11.1 g/dl、TP 5.7 g/dl と CRP 7.0 mg/dl の高値を指摘されたが、BUN 10 mg/dl、Cr 0.7 mg/dl と正常であった。6 月 15 日、微熱(37°C 台前半)が持続するため再度外来を受診しメフェナム酸の投与を受けた。その後も微熱が持続し、6 月 20 日 CRP 5.4 mg/dl とやや改善を認めたが、持続する発熱の精査目的にて、膠原

*¹ 日本医科大学第 2 内科, *² 同 病理学第 1, *³ 春日部内科クリニック

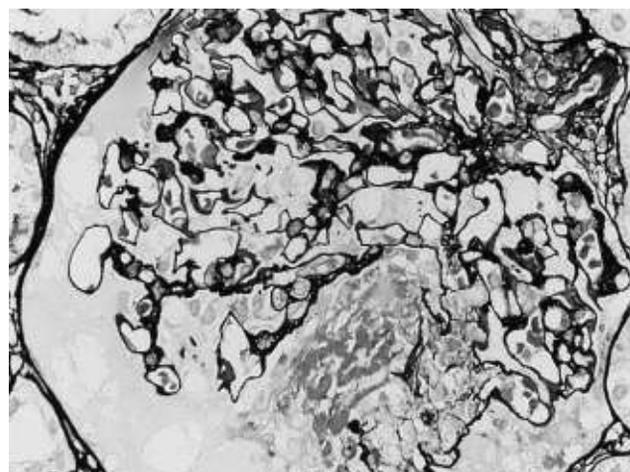
(平成 17 年 4 月 1 日受理)

Table. Laboratory findings on admission

Urine		Biochemistry		Serology	
protein	(±)	TP	6.1 g/dl	IgG	1,470 mg/dl
ocult blood	(2+)	Alb	2.9 g/dl	IgA	255 mg/dl
hyaline cast	(+)	AST	23 IU/l	IgM	86 mg/dl
β_2 MG	41 μ g/l	ALT	20 IU/l	ANA(diffuse type)	80×
NAG	25.9 U/l	LDH	349 IU/l	Anti-DNA antibody	(-)
Blood		CK	42 IU/l	CH 50	32.8 U/l
WBC	8,600/ μ l	BUN	8.5 mg/dl	MPO-ANCA	391 EU
RBC	344 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	0.8 mg/dl		
Hb	11.1 g/dl	CRP	3.6 mg/dl		
Ht	33.5 %	Na	136 mEq/l		
Plt	26.9 \times 10 ⁴ / μ l	K	4.2 mEq/l		
		Cl	101 mEq/l		
		Ca	8.2 mg/dl		
		Glu	104 mg/dl		

**Fig. 1. Light microscopic findings of renal biopsy**

Cellular crescents can be seen in the glomerulus. (PAM stain, original magnification \times 400)

**Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy**

Glomerulus with a ruptured capillary loop and leakage of serum components (PAM stain, original magnification \times 400)

病, 血管炎の存在をも考慮し自己抗体と MPO-ANCA を測定したところ, MPO-ANCA 391 EU と高値であり, 6月29日 CRP 4.4 mg/dl, MPO-ANCA 408 EU と高値が持続し, 精査加療のため7月2日入院となる。

既往歴: 42歳 胃潰瘍にて2/3胃下垂全摘, 68歳 右膝化膿性関節炎

家族歴: 特記すべきことなし

入院時現症: 身長 157 cm, 体重 52.5 kg (1カ月で3 kg の体重減少), 血圧 97/55 mmHg, 脈拍 72/min 整, 体温 36.7°C (夕方になると 37°C 台の発熱あり), 意識清明, 神経学的異常は認めず, 表在リンパ節は触知せず, 胸腹部聴打診に異常を認めないが, 両下腿に浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table): 低蛋白血症, 低アルブミン血

症, 貧血を認めた。CRP 3.6 mg/dl と持続高値を示すが, BUN 8.5 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl は正常で電解質の異常も認めなかった。抗核抗体 80 倍, RAHA 320 倍であるが, 抗 DNA 抗体は陰性, 血清補体価も正常で抗基底膜抗体も陰性。蛋白尿は(±), 尿潜血反応(2+), 尿中赤血球 10~20/HPF, 硝子円柱を認め, 尿中 NAG は 24.9 U/l と高値を示すが, 尿中 β_2 -MG は 41 μ g/l と正常, 24 h Ccr は 77 ml/min であった。

臨床経過: 腎障害もなく尿所見も軽度であったが, ANCA, CRP の持続高値を認め, 血管炎の存在が強く疑われたため, インフォームド・コンセントを得た後第4病日に腎生検を施行。糸球体は 32 個含まれており, そのうち 2 個が球状硬化を示していた。その他の糸球体にはメサ

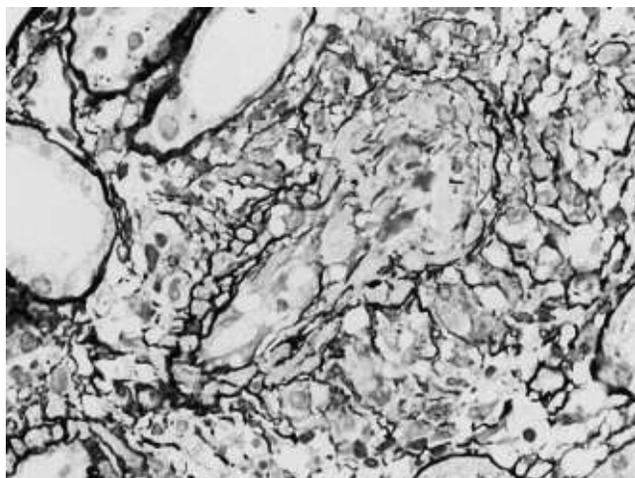


Fig. 3. Necrotizing vasculitis in a small artery
(PAM stain, original magnification $\times 400$)

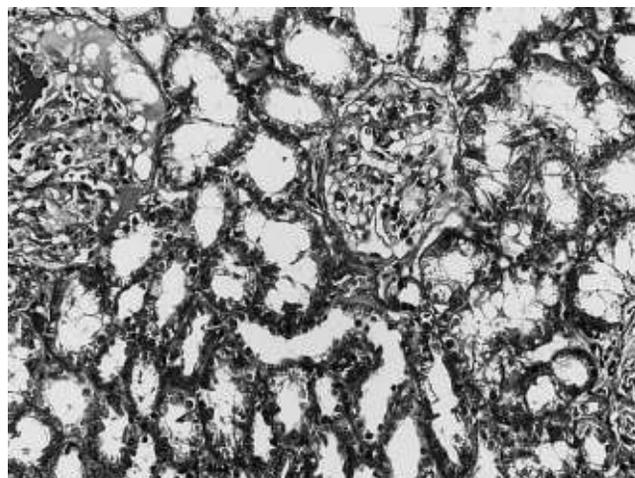


Fig. 4. No remarkable changes in the interstitium
(Masson stain, original magnification $\times 100$)

ンギウムの増殖性変化，管内増殖性変化，免疫複合体の沈着は認めなかった。しかし6個の糸球体に細胞性半月体 (Fig. 1)，2個に細胞優位の線維細胞性半月体を認めた。細胞性半月体を示す糸球体のうち5個は，糸球体基底膜の断裂と fibrin の析出を伴う新鮮な壊死性変化 (Fig. 2) を伴っていた。血管系では1本の細動脈にフィブリノイド壊死を伴う血管構築の破壊があり，necrotizing vasculitis の像 (Fig. 3) を認めた。尿細管間質の病変はごく軽度で有意な細胞浸潤はなく，荒廃した糸球体周囲以外には線維化は認めなかった (Fig. 4)。蛍光抗体では免疫グロブリン補体の優位な沈着を認めず，pauci-immune 型の necrotizing and crescentic glomerulonephritis と診断した。糸球体には壊死性病変と細胞性半月体を認め，間質は軽度の変化のみであることより，発症早期の病変が主体と考え，第9病日よりメチルプレドニゾロン 1g のパルス療法を3日間行い，後療法としてプレドニゾロン 30 mg を経口投与した。治療開始後5日目にて解熱するとともに CRP も陰性化し，下腿浮腫も消失，尿潜血も開始後 11 日に消失した。プレドニゾロン 30 mg を4週間投与後漸減したが，尿所見は異常なく，2002年12月6日には MPO-ANCA は 56 EU まで低下した。12月下旬に間質性肺炎を併発し 12 日間再入院となったが，腎機能，尿所見の増悪を認めず，プレドニゾロンの増量にて間質性肺炎は軽快した。その後は著変なく，ANCA も 50~100 EU の間で推移している。

2003年2月10日 BUN 20.9 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, CRP 0.1, 2004年7月現在少量のプレドニゾロンにて外来観察中であるが，腎機能の変化はなく，尿所見の異常，合併症，腎外症状も認めていない。

考 察

ANCA 関連腎炎は成人発症例が多く，特に MPO-ANCA 関連腎炎は高齢者に多く，厚生労働省進行性腎障害調査研究班の検討は pauci-immune 型 RPGN (rapidly progressive glomerulonephritis) の発症年齢は 61.3 ± 15.8 歳と高齢者に発症する傾向があると報告している⁴⁾。腎症状は RPGN を呈することが多いが，持続性蛋白尿，血尿症候群で経過する型，持続性蛋白尿，血尿症候群から RPGN に移行する型があり，臨床経過に多様性が認められ，一般にネフローゼ症候群を呈することは稀である⁵⁾。腎外症状として肺出血，間質性肺炎^{6~8)}，消化管出血，皮疹などを高頻度に認めるため，現病歴において腎症だけでなく腎外の血管炎所見を把握すること，MPO-ANCA を誘発する服薬歴^{9~11)}，造影薬の使用歴¹²⁾，職歴¹³⁾にも注意し，早期に発見，治療することが予後の改善に重要である。

本症例は微熱と両下肢の浮腫にて来院し，腎機能は正常で尿所見に血尿のみを認め，腎外症状もなく，服薬歴，職歴にも特記すべき問題はなかった。発熱，CRP の持続高値であることに加え，微熱の精査目的に測定した MPO-ANCA 値が高値であったことより，血管炎の存在を強く疑い腎生検を施行した。腎生検所見より pauci-immune 型の necrotizing and crescentic glomerulonephritis と診断し，糸球体の壊死性病変と細胞性半月体より，発病後早期の病変と考えた。本症例の発症時期を6月上旬と考えるなら腎生検まで約1カ月であり，病理所見と臨床経過との間に矛盾はないと思われた。2002年厚生労働省進行性腎障害調

査研究班と日本腎臓学会の共同研究により示されている ANCA 関連腎炎の治療指針によると、本症例の臨床的重症度は CRP の高値と高年齢より、総スコアは 3 で grade II に相当し、病理組織学的病期分類は半月体形成率と半月体病期、尿細管、間質病変より総スコア 2, stage I である。治療指針によれば、高齢者を考慮し経口副腎ステロイド薬投与となるが、細小動脈に necrotizing vasculitis と一部の静脈周囲に炎症細胞浸潤を認めたため、メチルプレドニゾロンのパルス療法を施行し、後療法は年齢を考慮し、他の免疫抑制薬は使用せずプレドニゾロンのみとした。

高年齢で微熱、CRP の持続性高値を認めたときは血管炎の存在を考慮し、MPO-ANCA を測定して、高値の場合は尿所見が軽微でも早期に積極的に腎組織を評価し治療することが腎機能保護に重要と考える。さらに本症例は、腎炎の経過中に一過性に腎外症状を併発しているが、腎外症状が腎症状に先行する症例もあり、ANCA 関連の可能性があれば尿所見を検討し、必要なら、たとえ尿所見が軽微でも腎生検を考慮することも腎予後に大切と考えられる。

おわりに

ANCA 関連腎炎による RPGN は、診断、治療が遅れると種々の治療を行っても治療に抵抗性で、末期腎不全へ進行するのみならず、腎臓以外の他臓器障害や、原疾患の進行抑制に使用した強力な免疫抑制薬に伴う重症感染症により生命予後がきわめて不良になることを念頭に置く必要がある。本症例は尿所見が乏しく、腎機能も正常であるにもかかわらず、腎生検にて糸球壁の断裂、細胞性半月体形成腎炎、壊死性血管炎を認め、外来にて経過観察時期が長期に及んだなら腎組織の治療による可逆性変化は喪失し、腎機能障害を残す結果になったと考えられ、ANCA 関連腎

炎の早期発見、早期治療の重要性を改めて示唆した症例である。

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. 長澤俊彦. ANCA 関連腎炎の位置付け. *腎と透析* 1999; 47: 1720.
3. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis *Am J Pathol* 1989; 135: 921-930.
4. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 44(2); 2002: 55-82.
5. 有村義宏, 長澤俊彦. ANCA 関連腎炎, 本邦臨床統計集 (3). *日本臨牀* 2002; 60(増刊号): 461-470.
6. 小林朋子, 橋本 修. ANCA 関連血管炎と肺病変. *呼吸と循環* 2003; 51: 357-366.
7. Burns A. Pulmonary vasculitis. *Thorax* 1998; 53: 220-227.
8. Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-17.
9. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 1595-1596.
10. 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.
11. 有村義宏, 藤井亜砂美, 長澤俊彦. 薬剤誘発 ANCA 関連血管炎. *リウマチ科* 2001; 26: 468-474.
12. 田中正巳, 松尾耕一, 石川晋介, 松山公彦. 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. *日腎会誌* 2004; 46: 365-370.
13. 中島英明, 宮崎睦夫, 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.