

感染を契機に増悪した顕微鏡的多発血管炎の1例

小島智重里 湯村和子 板橋美津世 岩本正恵
潮平俊治 矢吹恭子 武井卓 内田啓子
新田孝作

A case of microscopic polyangitis with sepsis due to pyelonephritis

Chiari KOJIMA, Wako YUMURA, Mitsuyo ITABASHI, Masae IWAMOTO,
Shunji SHIOHIRA, Yasuko YABUKI, Takashi TAKEI, Keiko UCHIDA,
and Kosaku NITTA

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

要 旨

症例は69歳、女性。10年前より尿潜血、3年前より間質性肺炎のため近医にて経過観察されていた。尿蛋白、腎機能障害を指摘されたことはなかったが、2004年7月に初めて腎機能障害を指摘された(Cr 2.1 mg/dl)。同年11月中旬より発熱、全身倦怠感、紫斑が出現したため近医を受診したところ、WBC 19,540/ μ l、BUN 115.9 mg/dl、Cr 7.5 mg/dl、CRP 26.3 mg/dlであり、11月20日当院緊急入院となった。入院時、体温39.5°C、背部叩打痛を認め、尿所見では尿蛋白2+、尿潜血3+(RBC 30~39/HPF)、WBC多数/HPFを認めていた。尿・血液培養からは*E. coli*が検出され、尿路感染症による敗血症と診断し、直ちにmeropenem trihydrate(MEPM)投与を行った。また、腎不全に対しては血液透析を開始した。間質性肺炎の合併、腎機能の経過、MPO-ANCA高値(112 EU)よりmicroscopic polyangitis(MPA)と診断した。感染軽快後の腎組織所見では、半月体形成ほか腎盂腎炎の所見もあり、ステロイド投与による感染再燃が懸念された。そのため、ガンマグロブリン製剤を5g/日×5日間投与後にメチルプレドニゾロン500mg点滴静注を3日間、その後、経口プレドニゾロン20mg投与を行い、MPO-ANCA値、肺病変、Cr値は改善、CRP陰性で経過し、尿路感染の再燃もみられなかった。重篤な感染症を合併しているANCA関連血管炎でステロイド薬などの免疫抑制治療を行う際の感染死に対するリスクを回避する対策が重要である。ガンマグロブリン製剤投与により、続いて行われた免疫抑制療法施行中も感染再燃をきたすことなく、安全にMPO-ANCAを陰性化させることができたと考えられた。

A 69-year-old woman, who had been diagnosed with interstitial pneumonia at 66 years of age, was admitted to our hospital because of high fever, purpura occurring on her arms and legs, and renal dysfunction. At the time of admission, her renal function had severely deteriorated (sCr 8.2 mg/dl, 24 h Ccr 6 ml/min), she had a severe high fever (BT 39.5°C), back pain, a white blood cell count of 19,540/ μ l, and a CRP level of 26.7 mg/dl. Blood and urine cultures yielded identical strains of *E. coli*. We diagnosed sepsis caused by pyelonephritis, and started intravenous meropenem trihydrate (MEPM) at 0.5 g/day. Her renal dysfunction was severe, so we started hemodialysis therapy. Immunological examination revealed the presence of ANCA-associated glomerulonephritis. Renal biopsy before steroid therapy confirmed the diagnosis of pauci-immune-type crescentic glomerulonephritis. Based on purpura and interstitial pneumonia, along with rapidly MPO-ANCA-positive progressive glomerulonephritis (RPGN) with acute renal failure, we diagnosed microscopic polyangitis (MPA). To treat sepsis and severe pyelonephritis, we started

intravenous immunoglobulin 5 g(100 mg/kg)/day for 5 days before starting immunosuppressive steroid therapy(m-PSL 1 g/day, PSL 20 mg/day) for 3 days. These treatments improved her general condition and immediately improved her renal function.

It is important to prevent infection during treatment using conventional immunosuppressive therapy. These findings suggest immunoglobulin therapy to be a safe immuno-suppressive treatment that is efficacious against ANCA-associated glomerulonephritis.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 876-881.

Key words : anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody(ANCA), microscopic polyangitis(MPA), immunoglobulin therapy, rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN), sepsis

はじめに

ANCA 関連腎炎は、血清中に抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA) が認められ、血管炎の発症に関与していると考えられている¹⁾。ANCA 関連腎炎では腎病変のみならず、さまざまな臓器障害を呈する。本邦では MPO-ANCA 陽性で肺病変を有し、腎生検で半月体形成性腎炎を認める症例は、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis : MPA) との診断に至る場合も多い。また、発症は感染症が契機となることが多いと報告されている。

このような血管炎を早期診断し安全な治療を行うことは、予後を改善するうえでも重要である。主な治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬などの免疫抑制療法であるが、急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) 症例では、50% の患者が感染症により死亡している²⁾。RPGN の経過においては、特に発症初期の 6 カ月間に生命および腎予後が不良であり、その後治療が奏効した患者では比較的緩徐な経過をたどることもわかっており、発症初期に過度の免疫能低下を避ける対策が必要となる³⁾。

今回、腎盂腎炎による敗血症と腎不全をきたした MPA 症例に対し、ステロイド薬投与前に少量ガンマグロブリン製剤を併用し、重篤な感染を再燃させることなく治療を施行し、良好な経過をたどった症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 69 歳, 女性

主 訴 : 発熱, 全身倦怠感, 四肢紫斑, 体重減少 (5 kg/3 カ月)

既往歴 : 20 歳時に虫垂炎のため虫垂切除術施行, 20 歳代に胆嚢炎のため胆嚢摘出術施行



Fig. 1. Purpura on her leg

家族歴 : 父 ; 肺癌にて死亡, 姉 ; 糖尿病・心筋梗塞

現病歴 : 定期健診では、10 年程前より尿潜血陽性を指摘されていた。2000 年頃より間質性肺炎の診断にて近医を定期受診していたが、内服加療は行っていなかった。外来経過観察中、蛋白尿は陰性で、2003 年 8 月の時点では BUN 13.4 mg/dl, Cr 0.73 mg/dl, 腎機能障害は認めなかった。2004 年 7 月に BUN 38 mg/dl, Cr 2.1 mg/dl となり、その頃より徐々に体重が減少 (約 5 kg) した。

11 月 15 日から悪心、嘔吐が出現し、19 日より両下肢痛、紫斑も出現した。近医にてアセトアミノフェン、PL 顆粒、ドンペリドンを処方された。しかし症状は軽快せず、11 月 19 日の採血にて WBC 19,540/ μ l, BUN 115.9 mg/dl, Cr 7.5 mg/dl, CRP 26.3 mg/dl であったため、精査加療目的に 11 月 20 日当科紹介受診、同日緊急入院となった。

身体所見 : 身長 157 cm, 体重 50 kg. 血圧 134/64

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Occult blood	3+	TP	6.1 g/dl	ANA	×20
Protein	2+	Alb	2.8 g/dl	IgG	1,092 mg/dl
Sediments		AST	29 U/l	IgA	238 mg/dl
RBC	30~39/HPF	ALT	23 U/l	IgM	67 mg/dl
WBC	≥100/HPF	LDH	263 U/l	C 3	115.0 mg/dl
Glitter cells	30~49/HPF	CK	567 U/l	C 4	32.9 mg/dl
		BUN	121.1 mg/dl	CH 50	49.1 U/ml
Protein excretion	0.9 g/day	Cr	8.2 mg/dl	MPO-ANCA	112 EU
Renal function		UA	11.4 mg/dl	PR 3-ANCA	<10 EU
24 h Ccr	6.1 ml/min	Na	125 mEq/l		
		K	5.0 mEq/l	KL 6	1,040 U/ml
Peripheral blood		Cl	88 mEq/l		
RBC	2.81 × 10 ⁶ /μl	Ca	7.4 mg/dl	Culture	
Hb	8.5 g/dl	CRP	26.3 mg/dl	Urine	<i>E. Coli</i>
Ht	24.3 %			Blood	<i>E. Coli</i>
WBC	13,500/μl	Arterial blood gas			
Neut	90.7 %	PH	7.422		
Lym	3.9 %	pO ₂	92.1 mmHg		
Mono	5.3 %	pCO ₂	21.7 mmHg		
Eos	0 %	HCO ₃	15.0 mmol/l		
Platelets	15.7 × 10 ⁴ /μl				

mmHg, 脈拍 95/分整, 体温 39.5°C。心雑音を聴取せず, 両肺に捻髪音を聴取した。肝, 脾, 腎は触知せず, 腸蠕動は良好, 圧痛・反跳痛は認めなかった。背部に右叩打痛を認めた。Fig. 1 に示すように四肢に紫斑を認めた。

入院時検査所見 (Table): 尿所見では蛋白 2+, 潜血 3+, 沈渣では RBC 30~39/HPF, WBC ≥100/HPF, グリッター細胞 30~49/HPF と膿尿も呈していた。血液一般検査では好中球優位の白血球上昇と正球性正色素性貧血を認めていた。また, BUN 121.1 mg/dl, Cr 8.2 mg/dl と腎不全を呈しており, 24h Ccr は 6 ml/min であった。臨床経過より RPGN が疑われ ANCA 値を測定したところ, MPO-ANCA は 112 EU と陽性であった。

腎超音波所見では腎結石や水腎症はなく, 腎サイズはやや腫大していた。胸部 X 線像では両下肺野に線状・網状陰影を呈していたが, 胸水や肺うっ血は認めなかった。

入院後経過: 高熱, 背部叩打痛を認め, 膿尿を呈し, 炎症反応高値であり, 尿培養, 血液培養から *E. coli* が検出されたことにより, 尿路感染による敗血症と診断した。Meropenem trihydrate (MEPM) 0.5 g/日投与を開始し, 第 6 病日には解熱, その後 WBC は正常化, CRP も 0.5 mg/dl 前後まで軽快した。その後, 第 12 病日からは ST 合剤内服に変更した。また, 入院時に認めた紫斑も解熱とともに消失した。

腎不全については, BUN 121.1 mg/dl, Cr 8.2 mg/dl, 代謝性アシドーシスを呈しているため, 入院後直ちに血液透析を導入した。隔日で計 5 回終了した時点で, Cr 4 mg/dl 台で安定し, 血液透析を離脱した。間質性肺炎の合併, 急速な腎機能悪化, MPO-ANCA 陽性も認め, MPA と診断した。診断後, 直ちにステロイド薬投与を考慮したが, 尿路感染による敗血症が軽快した直後であり, 感染症の再燃が懸念された。そのため, ステロイド薬投与前にガンマグロブリン製剤を 5 g (=100 mg/kg)/日 × 5 日間 (総投与量 25 g/日) を使用した。ガンマグロブリン製剤使用中, MPO-ANCA 値, 腎機能は不変であったが, 投与終了後には CRP は陰性化した。治療方針決定のため, 敗血症, 尿路感染軽快後の第 12 病日に腎生検を行った。採取された糸球体は 10 個, 硝子化糸球体を 5 個, 細胞性半月体 (Fig. 2a) を 1 個, 線維性半月体を 1 個認めていた。残存糸球体は虚脱していた。間質は, 中等度の細胞浸潤を伴っており (Fig. 2b), 尿細管にも好中球が目立ち, 好中球円柱も散見された (Fig. 2c)。細動脈, 小葉間動脈の肥厚も軽度から中等度認めたが, 血管炎所見はなかった。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体成分の沈着はみられず, pauci-immune type の半月体形成性腎炎と診断した。本症例の間質や尿細管の病変は, 半月体形成に伴う変化と同時に尿路感染の影響も考えられる所見であった。本症例は肺腎型の

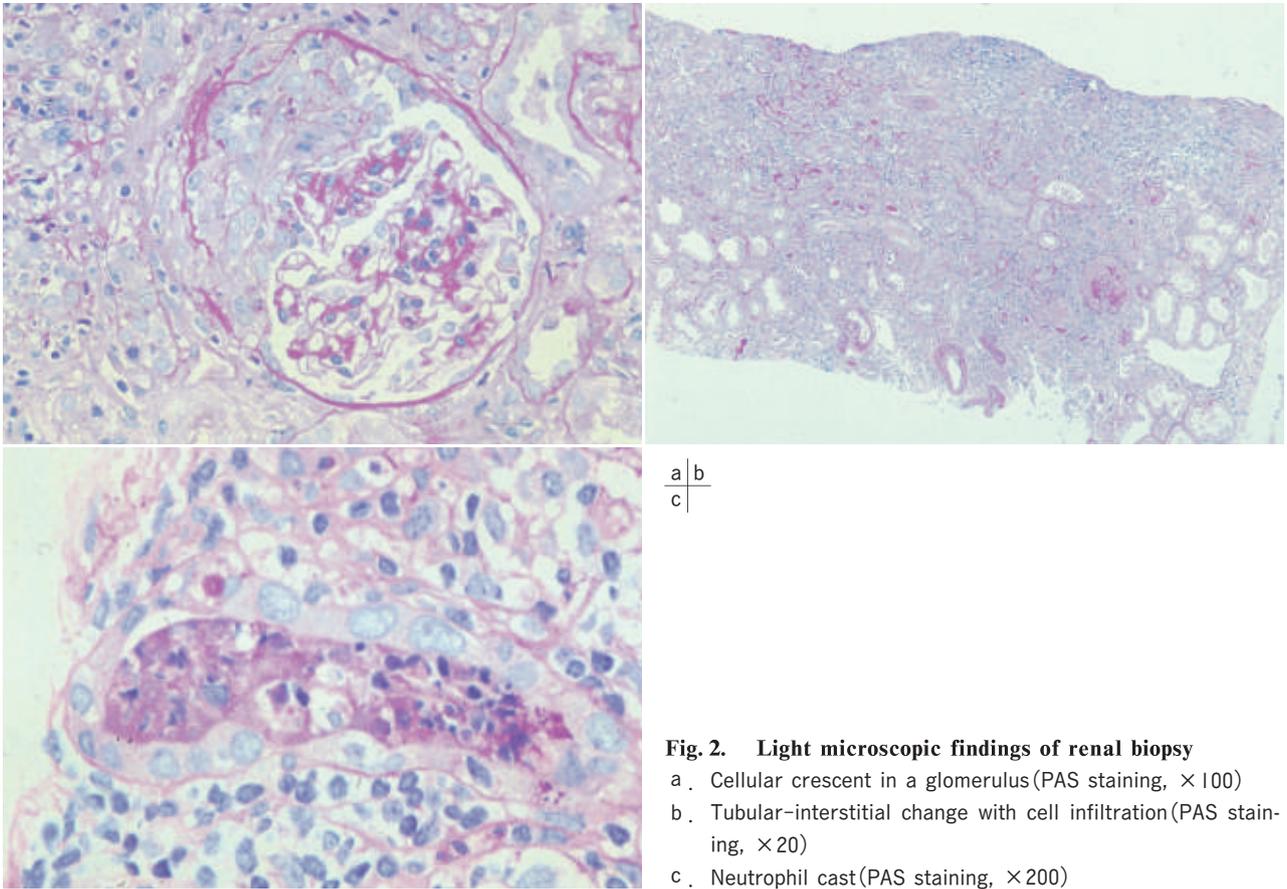


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy
 a . Cellular crescent in a glomerulus (PAS staining, ×100)
 b . Tubular-interstitial change with cell infiltration (PAS staining, ×20)
 c . Neutrophil cast (PAS staining, ×200)

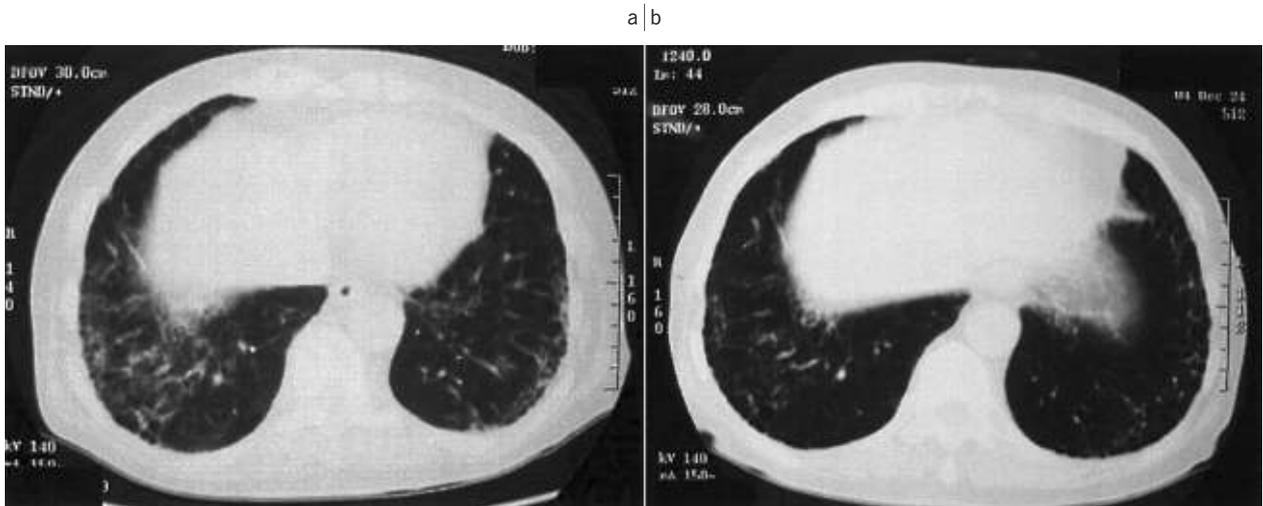


Fig. 3. Computed tomography of the chest
 a . On admission b . Before discharge

MPA であり，腎生検施行 1 週間後よりヘパリンナトリウムを用いた抗凝固療法を開始のうえ，ステロイドセミパルス療法(メチルプレドニゾロン 500 mg/日，3 日間)を行い，後療法としてプレドニゾロン 20 mg を使用した。MPO-ANCA 値は入院時 112 EU であったが，ステロイド

薬投与開始 1 カ月後には陰性化した。治療後の胸部 CT 所見を Fig. 3 に示したが，入院時と比較し著明な改善が認められた。その後，腎機能は Cr 3 mg/dl 台まで改善し，CRP は陰性で，尿路感染の再燃もみられていない。Fig. 4 に臨床経過を示した。

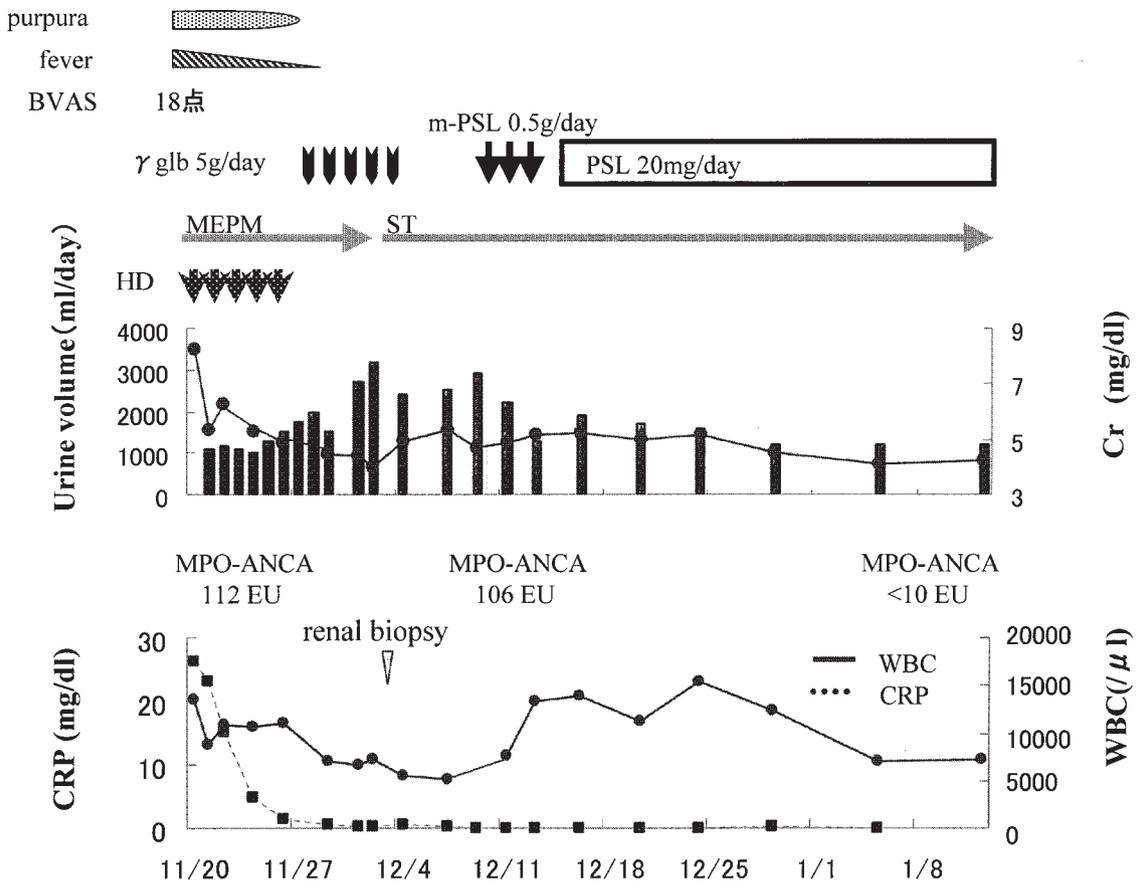


Fig. 4. Clinical course

BVAS : Birmingham vasculitis activity score, HD : hemodialysis, γ glb : gammaglobulin, MEPM : meropenem trihydrate, ST : sulfamethoxazole \cdot trimethoprim, mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone

考 察

今回、敗血症と腎不全を合併した MPA 患者に対して、まず抗生剤治療とガンマグロブリン製剤を使用し、その後の免疫抑制療法を安全に実施し、血液透析も離脱しえた MPA 症例を経験した。

MPA の診断基準のうち、本症例では主要症候のうち、1) 急速進行性糸球体腎炎、2) 間質性肺炎、3) 腎・肺以外の臓器症状：紫斑を満たし、組織所見では半月体形成を認めていた。検査所見では、1) MPO-ANCA 陽性、2) 蛋白尿、血尿、BUN、Cr 値の上昇、3) 胸部 X 線所見：間質性肺炎を満たしていた。また参考事項として、1~2 週間前に先行感染を認める症例が多いとしており、一般的には上気道感染症が多いが、本症例は尿路感染を合併していた。日本腎臓学会による重症度分類²⁾では Grade IV で、予後不良群に属した。

肺病変と腎炎の発症の関係は明らかではないが、RPGN が顕著化する以前に間質性肺炎が存在するとの報告⁴⁾もあ

り、本症例も MPA の治療により間質性肺炎像も改善傾向を示した。

MPO-ANCA 陽性で RPGN を呈する場合、免疫抑制療法のみを念頭において治療しがちである。本症例の腎組織では、糸球体に半月体形成を認めたほか、尿細管腔にも好中球円柱を認め、尿路感染の関与を反映している所見と考えられた。感染の治療のみで透析を離脱することができたことから、本症例の腎機能悪化の原因については MPA の腎障害が基礎にあり、感染により増悪させた可能性が高い。このような重篤な感染を合併している症例では、ステロイド薬や他の免疫抑制薬により強力な免疫抑制状態になった場合、感染死が MPA の早期の死因の半数を占めることから慎重になる必要がある。厚生労働省難治性血管炎の調査研究班では、ANCA 関連血管炎における感染症対策を提示しており⁵⁾、免疫抑制療法を行う場合には、日和見感染症を含めた感染対策を念頭におくことを必須としている。

一方、特発性血小板減少症や川崎病に対する大量ガンマ

グロブリン療法の有効性が確立されて以来、いくつかの自己免疫性疾患や炎症性疾患に対して比較試験が行われ、それらの疾患において、その効果が証明されつつある。近年、ANCA 関連血管炎に対する大量ガンマグロブリン療法の血管炎ならびに予後改善効果が期待されている^{6,7)}。わが国の報告でも、従来の免疫抑制療法を行う前に大量ガンマグロブリン療法(ガンマグロブリン 400 mg/kg/day×5 日間)を施行することにより、良好な臨床効果が得られることが報告されている^{8,9)}。血管炎症候群に対する大量ガンマグロブリン療法の効果発現の機序^{9,10)}は、1) 自己抗体に対する抗イデオタイプ抗体による中和作用、2) IL-1, IL-6 などに対する特異的高親和性中和抗体によるサイトカイン放出抑制と機能調節機序、3) マクロファージ、好中球の Fc レセプターへの拮抗作用による刺激抑制、4) T 細胞, B 細胞の機能調整、5) スーパー抗原など感染に対する抗体、ともいわれている。

ANCA 関連の RPGN では、先行感染や何らかの刺激により MPO や PR3 が好中球や単球の表面に発現され、ANCA と反応して、好中球・単球の脱顆粒や活性酸素の放出をきたし、血管内皮細胞を傷害し、糸球体基底膜の破綻から半月体形成をきたすと考えられている¹¹⁾。また、血管炎の患者やモデルマウスでは、高い MPO 活性と活性化好中球が循環しており、血管炎の発症に活性化好中球が関与しているといわれている¹²⁾。ANCA 関連血管炎の発症機序の一つに感染症もあげられており、本症例においては、抗生剤治療、ガンマグロブリン製剤を使用することにより解熱、CRP の陰性化を保持し、透析も離脱できた点は興味深い。しかしながら、今回の少量ガンマグロブリン製剤投与では、投与前後に ANCA 値は変動しなかったことから、前述の大量ガンマグロブリン療法のような血管炎に対する直接作用を有する可能性は低いと考えられる。

ANCA 関連血管炎について、大量ガンマグロブリン療法の報告が散見されるが、保険適用ではないことから、実際の医療現場では容易に施行できない。本症例のように重症感染症を契機に発見された ANCA 関連血管炎症例に対しても、感染症の安定化、MPA の初期導入併用治療として、少量であってもガンマグロブリン製剤投与を行うことは、感染死を減少させるうえでも重要と考える。

結 語

尿路感染からの敗血症と RPGN を呈したため MPO-ANCA を測定し、MPA の診断に至った症例を経験した。

重篤な感染症を合併している ANCA 関連血管炎でステロイド薬などの免疫抑制治療を行う際の感染死に対するリスクを回避する対策が重要である。ガンマグロブリン製剤投与により、続いて行われた免疫抑制療法施行中も感染再燃をきたすことなく、安全に MPO-ANCA を陰性化させることができたと考えられた。

文 献

- Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi Y, Hashimoto Y, Aratani Y, Koyama H, Maeda N, Naoe S, Suzuki K. Contribution of myeloperoxidase to coronary artery vasculitis associated with MPO-ANCA production. *Inflammation* 2001; 25: 381-387.
- 堺 秀人, 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002; 44: 55-82.
- Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 842-852.
- 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.
- 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班. 2002: 1-61.
- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93: 433-439.
- Tuso P, Moudgil A, Hay J, Goodman D, Kamil E, Koyyana R, Jordan SC. Treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive systemic vasculitis and glomerulonephritis with pooled intravenous gammaglobulin. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 504-508.
- 胡麻田 学, 赤松 明. 重篤な病態に対し経静脈的免疫グロブリン(IVIg)大量療法が奏功した ANCA 関連急速進行性腎炎の 1 症例. *日腎会誌* 2004; 46: 79-83.
- 武曾恵理, 猪原登志子. 血管炎症候群と免疫グロブリン大量療法. *リウマチ科* 2004; 31: 67-74.
- Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immunoglobulin. *N Engl J Med* 2001; 345: 747-755.
- Muller Kobold AC, van der Geld YM, Limburg PC, JWC Tervaert, Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1366-1375.
- 鈴木和男. 血管炎研究がめざす新たな展開 ③ 活性化好中球の関与. *医学のあゆみ* 2003; 206: 133-139.