

# C型肝炎ウイルス関連混合型クリオグロブリン血症に MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎を合併した1例

浅井 修\* 中谷公彦 吉本宗平 赤井靖宏  
西野俊彦 岩野正之 椎木英夫\*\* 斎藤能彦\*

A case of MPO-ANCA-related microscopic polyangiitis with mixed cryoglobulinemia

Osamu ASAI\*, Kimihiko NAKATANI, Shuhei YOSHIMOTO, Yasuhiro AKAI,  
Toshihiko NISHINO, Masayuki IWANO, Hideo SHIIKI\*\*, and Yoshihiko SAITO\*

\*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University,

\*\*Department of Internal Medicine, Uda City Hospital, Nara, Japan

## 要 旨

症例は49歳、女性。橋本病およびC型慢性活動性肝炎のため近医に通院中であった。平成15年1月頃より両手指のしびれと疼痛が出現してきたため、精査を目的に当科に同年2月19日に入院した。入院時、両側前腕および両下腿に紫斑を認め、両手指の関節痛、筋力低下(4/5)、および両手・両下肢の知覚鈍麻を認めた。検尿では潜血(3+)を認め、尿沈渣は赤血球50~99/HPF、赤血球円柱、白血球円柱、および硝子円柱が認められた。血液検査では、軽度の正球性正色素性貧血と腎機能障害(BUN 23 mg/dl, Scr 1.4 mg/dl, Ccr 41.2 ml/min)が認められた。また、抗核抗体陽性(640倍, speckled type)、低補体血症、高 $\gamma$ グロブリン血症、血中免疫複合体陽性、およびクリオグロブリン活性陽性(type III)を認めた。HCV抗体が陽性で、HCV-RNA量は高値(>850 KIU/ml)であった。またmyeloperoxidase(MPO)-ANCAが陽性であった。病状の原因が、クリオグロブリン血症であるのか、またはANCA関連血管炎であるのか鑑別するために腎生検が施行された。腎生検所見で半月体形成性糸球体腎炎と診断、病状の原因はANCA関連顕微鏡的多発血管炎であると考えられ、メチルプレドニゾンパルス療法(1g/日×3日間)後、プレドニゾン(40mg/日)の経口投与を開始した。MPO-ANCA値の陰性化とともに両手指のしびれ、関節痛および筋力低下の改善を認め、第117病日に退院した。

近年、HCV関連クリオグロブリン血症にANCAが陽性となることが報告されてきている。慢性C型肝炎患者において全身性血管炎を合併した場合、ANCA関連血管炎の可能性も考慮する必要があり、腎生検を含めた組織診断は必須であると考えられた。

A 49-year-old woman with a history of chronic hepatitis C virus infection and Hashimoto disease was admitted to our hospital because of proteinuria, hematuria, purpura, and edema in the lower extremities. Laboratory data on admission revealed proteinuria (0.2 g/day), microscopic hematuria (3+) with RBC casts, renal dysfunction (serum creatinine 1.4 mg/dl), positive anti-nuclear antigen ( $\times 640$ , speckled type), hypocplementemia, mixed cryoglobulinemia (type III), and hepatitis C virus infection (AST 45 IU/l, ALT 33 IU/l). MPO-ANCA level was found to be high (356 EU). In renal biopsy, most glomeruli showed crescentic formation with the weak deposition of IgG, IgM, and C3 in the mesangial area and along the capillary wall. She was diagnosed as having systemic vasculitis associated with MPO-ANCA. Methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone (40 mg/day) effectively normal-

ized MPO-ANCA level.

It has been reported that ANCA is found in patients with HCV-associated mixed cryoglobulinemia. Therefore, in chronic hepatitis C patients with systemic vasculitis, we should consider the possibility of ANCA-related microscopic polyangiitis and make a correct diagnosis by renal biopsy.

Jpn J Nephrol 2006; 48: 377-384.

**Key words** : microscopic polyangiitis, ANCA, mixed cryoglobulinemia, systemic vasculitis

## はじめに

顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)とクリオグロブリン血症は全身性の血管炎を惹起する疾患である。血管炎を基礎病態とする血管炎症候群のなかには、大型の血管が侵されるものから細小血管が侵されるものまで様々な疾患が含まれる。Jennette ら<sup>1)</sup>は、侵される血管の太さによる血管炎の分類を提唱しており、MPA とクリオグロブリン血症は小型血管炎に分類されている。また、C型肝炎ウイルス(HCV)による肝外病変にはクリオグロブリン血症が関与することが多いが、最近ではHCVと抗好中球細胞質抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)の関連性を示唆する文献も散見される<sup>2-5)</sup>。われわれは、慢性C型肝炎の経過中に血管炎を生じ、クリオグロブリンとmyeloperoxidase(MPO)-ANCAの両者が陽性であった症例で、腎生検所見および神経生検所見からMPAと診断された1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**患 者** : 49歳, 女性

**主 訴** : 両手指のしびれ, 疼痛

**家族歴** : 父; 糖尿病, 腎不全(詳細不明) 母; 肝硬変

**既往歴** : 40歳, 肺化膿症

**現病歴** : 平成4年の検診で肝機能障害を初めて指摘されたが、自覚症状がないため放置していた。平成4年11月に両前腕、両下腿および顔面に浮腫が出現したため近医を受診した。橋本病と診断され、レボチロキシナトリウムの投与(150 $\mu$ g/日)が開始された。また同院で施行された血液検査および肝生検所見からC型慢性活動性肝炎と診断された。同院で経過が観察されていたが、インターフェロン療法は施行されていない。平成15年1月頃より両手指のしびれと疼痛が出現するようになった。血液検査で抗核抗体と抗セントロメア抗体が陽性であったため、精査を目的に同年2月19日当科に紹介された。なお、それまで

に眼の違和感や口腔内乾燥、レイノー症状を自覚したことはない。

**入院時現症** : 身長163cm, 体重64kg, 血圧110/60mmHg, 脈拍85/分, 整。体温36.2°C, 意識は清明, 眼結膜に貧血を認めるが、発赤, 充血および黄染は認めない。心音は純で, 心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で, 副雑音を聴取しない。腹部は平坦, 軟で, 肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認める。両側前腕および両下腿に紫斑を認める。両手指の関節痛と筋力低下(4/5)を認めるが, 皮膚硬化や関節の変形, 腫脹は認めない。両手・両下肢の知覚鈍麻を認める。

**入院時検査所見**(Table 1) : 検尿では潜血(3+)であり, 尿沈渣ではRBC 50~99/HPF, 赤血球円柱, 白血球円柱, および硝子円柱が認められた。血液学では軽度の正球性正色素性貧血を認めた。血液生化学では, BUN 23mg/dl, Scr 1.4mg/dl と上昇, Ccrは41.2ml/minと低下しており, 腎機能障害を認めた。また, 軽度のAST,  $\gamma$ -GTPの上昇とアンチトロンビンIIIの低下を示す肝機能障害を認めた。免疫血清検査では, 抗核抗体陽性(640倍, speckled type), 低補体血症, 高 $\gamma$ グロブリン血症, 血中免疫複合体陽性, およびクリオグロブリン陽性(type III)を認めた。HCV抗体が陽性で, HCV-RNA量は>850KIU/mlと高値であり, ウイルスゲノタイプはgroup 1bであった。またMPO-ANCA値が356EUと高値であった。KL-6値は190U/ml, SP-D <17.2ng/mlと正常であったが, 胸部単純CTでは両下肺野に気管支透亮像を伴った淡いスリガラス様陰影を認めた。また, 末梢神経伝導速度の遅延が認められた。

**入院後経過**(Fig. 1) : 入院時に両手指の関節痛と両側前腕および両下腿に紫斑を認めた。血液検査所見で貧血と高 $\gamma$ グロブリン血症が認められ, また, 抗SS-B抗体(5.6U/ml)が微弱陽性であったこと, 橋本病の合併があることから, シェーグレン症候群の合併の可能性が考えられたが, 明らかなドライアイやドライマウス症状に乏しく否定的と考えられた。また, 抗セントロメア抗体(143.5 index)が陽性であり, 限局型強皮症の合併も考えられたが, 明らか



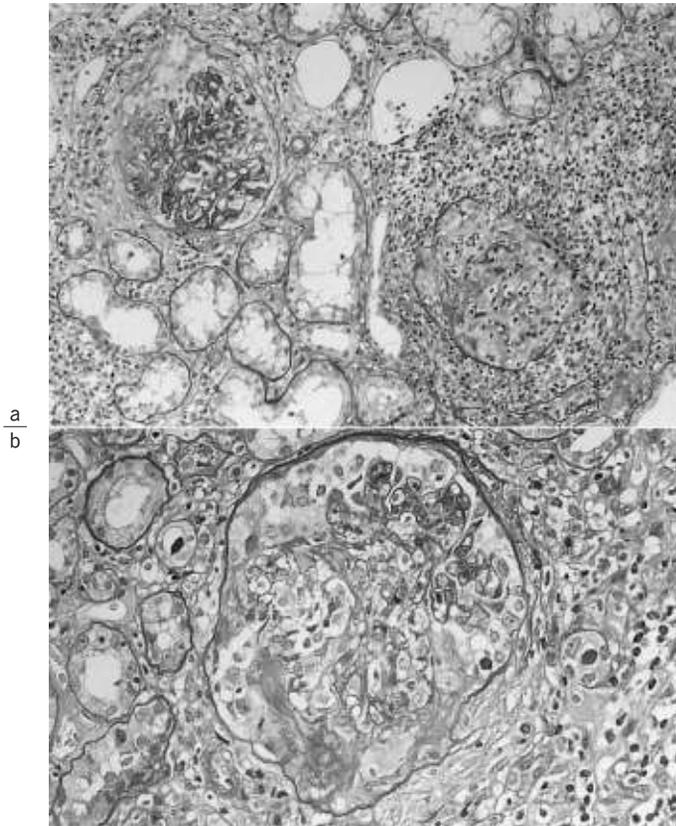


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal biopsy  
a : PAS stain (×100), b : PAS stain (×500)

な皮膚硬化の所見が認められなかったこと、レイノー症状が認められなかったことから否定的と考えられた。本例のクリオグロブリン陽性、低補体血症、免疫複合体高値は、HCV 陽性であり、HCV 関連クリオグロブリン血症 (type III) によるものと考え、それに伴う血管炎と診断された。しかし、MPO-ANCA 値が 356 EU と高値を示したため、MPA との鑑別を目的に腎生検と神経生検が施行された。

**腎生検所見：**光顕像では、観察された糸球体は 14 個のうち 5 個の糸球体に全糸球体硬化を認め、残りの糸球体には軽度のメサンギウム増殖を認めた。8 個の糸球体に半月体形成が認められた。細胞性半月体が 5 個、線維細胞性半月体が 3 個であった。尿管萎縮を認め、間質には高度の単核球細胞浸潤を認めた。小動脈はほぼ正常であった (Fig. 2)。免疫蛍光染色では IgG, IgM, および C3 がメサンギウム領域と係蹄壁に沿って軽度沈着していた (Fig. 3)。電顕像では所々、糸球体内皮下に electron dense deposits を認めた (Fig. 4)。

**神経生検所見 (Fig. 5)：**腓腹神経より採取された組織で、HE 染色では血管周囲に著明な炎症細胞浸潤を認め、血管内腔の狭小化を認めた。また、EM (Elastica-Masson) 染色

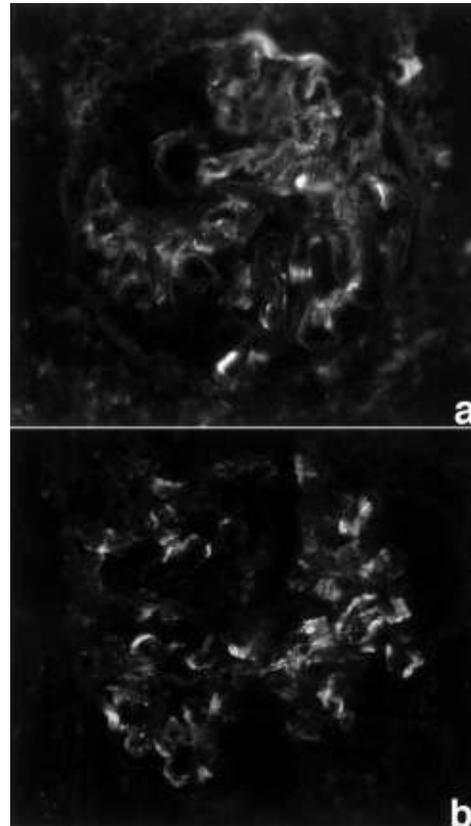


Fig. 3. Immunofluorescent findings of the renal biopsy  
a : anti-IgG, b : anti-C3

では内弾性板の破壊を認めた。

腎生検および神経生検所見から MPA と診断した。Scr 1.4 mg/dl, 年齢 49 歳, CRP 2.5 mg/dl, 肺病変は軽度の間質性肺炎のみであり、臨床学的重症度 I と判断した。メチルプレドニゾロンパルス療法 (1 g/day × 3 days) 後、プレドニゾロン (40 mg/day) の経口投与を開始した。メチルプレドニゾロンパルス療法 (1 g/day × 3 days) を再度施行後、プレドニゾロンの減量を開始した。MPO-ANCA 値の陰性化とともに両手指のしびれ、関節痛および筋力低下の改善を認めた。しかし、クリオグロブリンは陽性のままであり、補体価も低値のままであった。副腎皮質ステロイド薬減量後も ANCA は陰性であり、経過は良好であったため第 117 病日に退院した。

## 考 察

MPA およびクリオグロブリン血症はどちらも全身性の小型血管炎を主要症状とする疾患であるが、その発症機序は異なる。MPA の発症機序については ANCA-サイトカイン連鎖説が提唱されている。感染などを契機にマクロ

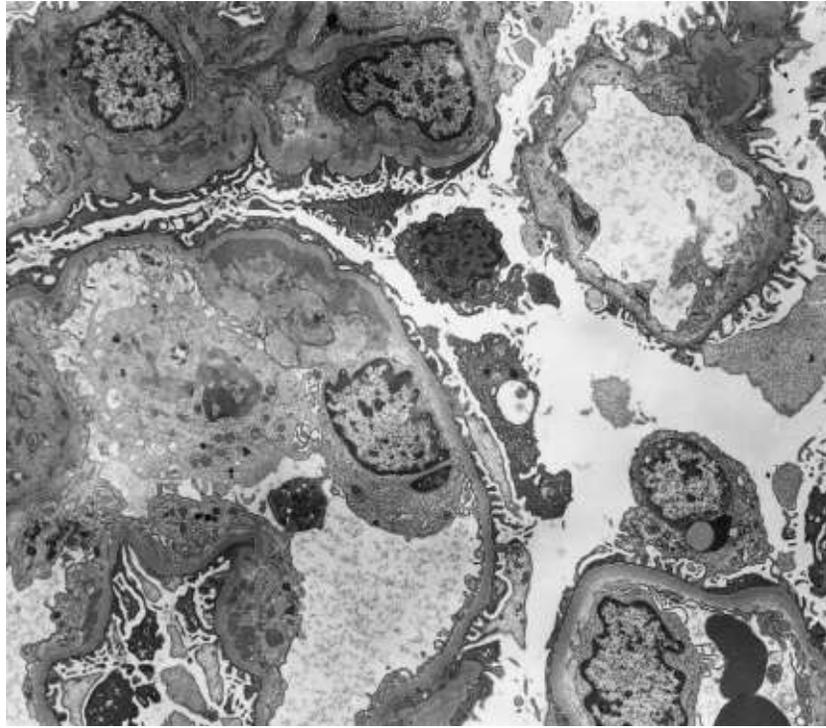


Fig. 4. Electron microscopic findings of the renal biopsy

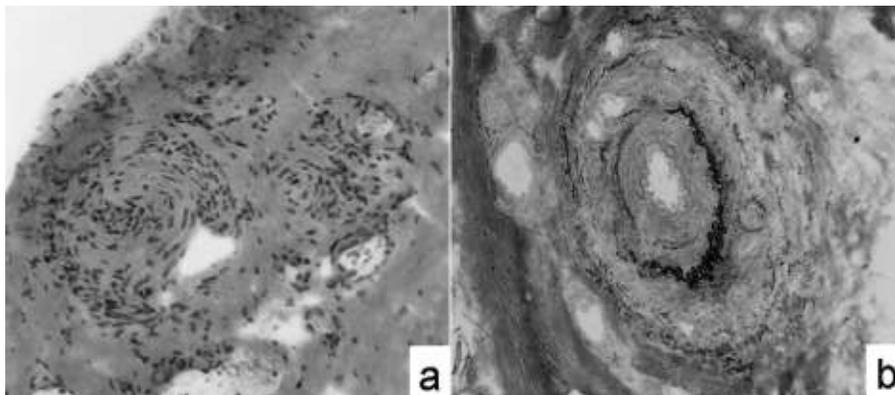


Fig. 5. Light microscopic findings of the sural nerve biopsy

a : HE stain( $\times 100$ ), b : EM stain( $\times 500$ )

ファージなどから  $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$  などの炎症性サイトカインが産生される。これらのサイトカインは、血管内皮細胞における接着分子の発現を介した炎症細胞浸潤に関与するとともに、好中球を刺激して細胞表層にプロテアーゼの過剰発現を誘導する。次に ANCA により好中球の脱顆粒が誘導されて、プロテアーゼによる血管内皮障害が生じると考えられる<sup>9)</sup>。一方、クリオグロブリン血症は血中免疫複合物(主にクリオグロブリン)が血管内皮に沈着し、それにより補体系が活性化されることにより血管炎が生じるとされている<sup>7,8)</sup>。

本例は全身性の血管炎を呈し、検査所見では type III クリオグロブリン陽性、低補体血症、免疫複合体高値、HCV 陽性であり、当初は HCV 関連クリオグロブリン血症(type III)による血管炎と考えられた。しかし、MPO-ANCA 値が 356 EU と高値を示したため、ANCA 関連血管炎とクリオグロブリン血症による血管炎の鑑別を目的として腎生検および神経生検が施行された。一般に、ANCA 関連腎炎の腎生検病理像は壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈し、免疫蛍光所見では免疫グロブリンの沈着を認めない(pauci-immune)ことが多い(Table 2)。一方、

**Table 2. Differences in the histopathological features of glomerular lesions accompanied with ANCA-related vasculitis and cryoglobulinemia**

|                               | ANCA-related GN | Mixed-cryoglobulinemia  |
|-------------------------------|-----------------|---|
| Light microscopy              | crescentic GN   | MPGN  |
| Immunofluorescence microscopy | pauci-immune    | deposition of IgG, IgM, C 3, C 4 in mesangial area and along the capillary wall |
| CD 68-positive cells          | ++              | ++  |
| VCAM-1 expression             | ++              | -   |

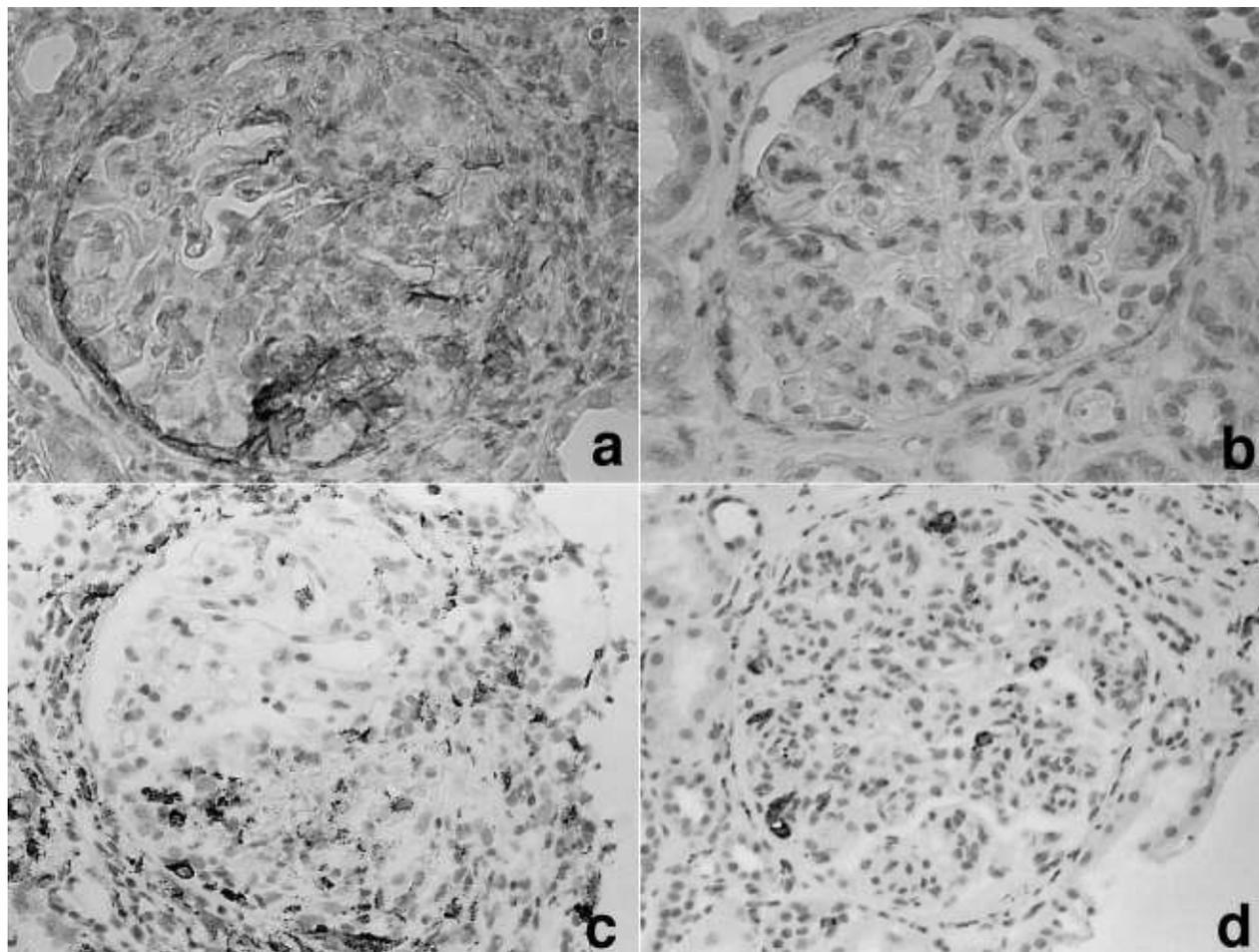
混合型クリオグロブリン血症に伴う腎病変の病理像は、一般に膜性増殖性糸球体腎炎像を呈することが多く、免疫蛍光所見でメサンギウム領域および係蹄壁に IgM, IgG, C3, C4 の沈着を認める (Table 2)。本例は、神経生検で血管周囲に炎症細胞浸潤を認める血管炎像を呈しており、また、腎生検免疫蛍光染色で IgG, IgM, および C3 のメサンギウム領域と係蹄壁への軽度の沈着と、電顕像で所々の内皮下 deposit を認めているが、光顕像で壊死性半月体形成性糸球体腎炎像が主体病変であり、この原因疾患として ANCA 関連血管炎が主体と考えられた。さらに、本例の腎組織像では、高度の尿細管間質性腎炎も認められた。シェーグレン症候群や関節リウマチ (RA) ではしばしば尿細管間質性腎炎の合併が認められ、また、両者ともに ANCA 陽性の半月体形成性糸球体腎炎の合併例も報告されている<sup>9,10)</sup> ことから、本例もシェーグレン症候群や RA の存在を疑ったが、身体所見および免疫血清学的所見などから診断基準は満たさなかった。本例の尿細管間質性腎炎は MPA に伴う二次性尿細管間質性腎炎であると考えられた。

Lamprecht らは、全身性血管炎患者では、ANCA およびクリオグロブリンがともに陽性となることがあるため、血清学的診断だけでなく、生検による確定診断が必須であると指摘している<sup>11)</sup>。また、ANCA 関連腎炎と混合型クリオグロブリン血症に伴う腎炎では、糸球体内への CD68 陽性細胞 (マクロファージ) の浸潤は同程度であるが、糸球体内の vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 発現量は、ANCA 関連腎炎で有意に増加すると報告されている<sup>12)</sup> (Table 2)。今回われわれも、本症例の腎生検組織を用いて CD68 および VCAM-1 の免疫組織染色を試みた (Fig. 6)。対照として、HCV 関連クリオグロブリン血症による膜性増殖性糸球体腎炎症例の腎生検組織を用いた。CD68 陽性細胞は両者で同程度浸潤していた。一方、VCAM-1 の発現は本例でのみメサンギウム領域、係蹄壁、およびポーマン囊上皮に認められた。この結果も、本例が

ANCA 関連腎炎であることを裏付けるものである。

MPA の治療には、一般的に副腎皮質ステロイド薬 (主にプレドニゾロン) と免疫抑制薬が併用されることが多い<sup>13)</sup>。一方、HCV 関連のクリオグロブリン血症例に対しては、ステロイド薬や免疫抑制薬の使用が C 型肝炎ウイルスの増殖を促進する可能性を否定できない。本例は、慢性 C 型肝炎を合併しており、ステロイド薬の投与は躊躇された。しかし、腎生検と神経生検所見から MPA と診断されたため、肝機能障害と ANCA 値の推移をみながらステロイド薬の投与を開始した。ステロイド薬のみで ANCA 値が低下し血管炎が改善したため、シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬は使用しなかった。

ANCA 関連血管炎の発症には珪素 (シリカ) や薬剤 (抗甲状腺薬、抗生物質など) などの化学的環境因子やウイルス感染症などの生物学的環境因子が関与していることが報告されている<sup>14-16)</sup>。また近年、慢性 C 型肝炎患者に ANCA が陽性になることが報告されている<sup>2-5)</sup>。Lamprecht ら<sup>2)</sup> は、慢性 C 型肝炎患者 50 例中 1 例 (2%)、HCV 関連クリオグロブリン血症患者 116 例中 2 例 (1.7%) が MPO-ANCA 陽性であったと報告している。また、慢性 C 型肝炎患者および HCV 関連クリオグロブリン血症患者の約 10% に、MPO や proteinase 3 (PR3) とは別の対応抗原に対する bacterial/permeability increasing protein (BPI)-ANCA または cathepsin G (CG)-ANCA のどちらかが認められると報告されている<sup>2)</sup>。慢性 C 型肝炎患者において、様々な自己抗体の産生や自己免疫疾患の合併が報告されており<sup>17,18)</sup>、それらに HCV 感染が関与していると考察されている。本例も HCV 感染により ANCA が誘導されている可能性が高いと考えられる。しかし、ANCA 陽性の C 型肝炎例において、腎生検による病理組織学的な検討が報告されているのは井垣ら<sup>19)</sup> の報告 1 例のみである。本例は、慢性 C 型肝炎経過中に ANCA 陽性となり、病理学的に ANCA 関連血管炎を証明し得た 1 例であり、興味深い症例であると思われた。



**Fig. 6. Immunohistochemical findings of the renal biopsy**

a, b : anti-VCAM 1 (×500), c, d : anti-CD 68 (×500), a, c : this case, b, d : HCV-related MPGN

## 結 語

混合型クリオグロブリン血症にMPAを合併した1例を経験した。本例は全身性の血管炎を呈し、検査所見でtype IIIクリオグロブリン陽性、低補体血症、免疫複合体高値、HCV陽性であった。同時にMPO-ANCAが高値であったため、腎生検および神経生検が施行されMPAと診断された。慢性C型肝炎患者で全身性血管炎を合併する場合、クリオグロブリン血症だけでなくANCA関連血管炎の合併にも留意する必要がある、組織診断は必須と考えられた。

なお、本論文の要旨は第33回日本腎臓学会西部学術大会(名古屋, 2003年)において報告した。

## 文 献

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J,

Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, van ES LA, Waldherr R, Wiik A. Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.

2. Lamprecht P, Gutzzeit O, Csernok E, Gause A, Longombardo G, Zignego AL, Gross WL, Ferri C. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2003 ; 21 : S89-S94.
3. Romani J, Puig L, Moragas JM. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with hepatitis C virus-induced cutaneous vasculitis with mixed cryoglobulinemia. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 974-975.
4. Papi M, Didona B, Pita OD, Gantcheva M, Chinni LM. Chronic hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, leukocytoclastic vasculitis and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lupus* 1997 ; 6 : 737-738.
5. Lamprecht P, Gadola S, Schnabel A, Gross WL. ANCA, infectious endocarditis, glomerulonephritis and cryoglobulinemic vasculitis. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 389.
6. Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. New

- developments in pathogenesis of systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 ; 10 : 3-11.
7. Sinico RA, Winearls CG, Sabadini E, Fornasieri A, Castiglione A, Amico GD. Identification of glomerular immune deposits in cryoglobulinemia glomerulonephritis. *Kidney Int* 1988 ; 34 : 109-116.
  8. Zimmerman SW, Dreher WH, Burkholder PM, Goldfarb S, Weinstein AB. Nephropathy and mixed cryoglobulinemia : Evidence for an immune complex pathogenesis. *Nephron* 1976 ; 16 : 103-115.
  9. Kamachi M, Migita K, Tominaga M, Ichinose Y, Nakamura H, Origuchi T, Urayama S, Hida A, Kawakami A, Kawabe Y, Taguchi T, Eguchi K. Sjögren's syndrome complicated by MPO-ANCA positive crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1033-1034.
  10. Messiaen T, M'bappe P, Boffa JJ, Khayat R, Mougnot B, Rossert J, Ronco P. MPO-ANCA necrotizing glomerulonephritis related to rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32(5) : E6.
  11. Lamprecht P, Schmitt WH, Gross WL. Mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, and ANCA : essential cryoglobulinaemic vasculitis or ANCA-associated vasculitis? *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 213-221.
  12. Rastaldi MP, Ferrario F, Crippa A, Antonio GD, Casartelli D, Grillo C, Amico GD. Glomerular monocyte-macrophage features in ANCA-positive renal vasculitis and cryoglobulinemic nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2036-2043.
  13. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田幸司, 比企能之, 吉田雅治. 急速糸球体腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
  14. Hogan SL, Satterly KK, Dooley MA, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Silica exposure in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 134-142.
  15. 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.
  16. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody : possible arbovirus aetiology ? *Br Med J(Clin Res Ed)* 1982 ; 285 : 606.
  17. 木村泰彦, 西岡幹夫. 肝炎ウイルス感染における免疫異常. *消化器科* 1998 ; 26 : 449-453.
  18. McMurray RW. Hepatitis C-associated autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1998 ; 24 : 353-374.
  19. 井垣直哉, 中治美有紀, 森口林太郎, 秋山裕之, 玉田文彦, 後藤武男. MPO-ANCA 陽性急速進行性糸球体腎炎を呈した C 型肝炎ウイルス関連腎症の 1 例. *日腎会誌* 2000 ; 42 : 353-358.