

6年間 MPO-ANCA 高力価で経過している免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎の1例

綾田美紀子*¹ 松尾孝俊*² 高田 茂*¹ 草浦貴史
須田 伸 岡戸丈和 森 吉寛*³ 田島真人
桑原道雄*¹ 小林 豊*² 塚本雄介*¹ 佐々木 成*³

A case of immune complex crescentic glomerulonephritis with consistently high titers of MPO-ANCA for 6 years

Mikiko AYADA*¹, Takatoshi MATSUO*², Shigeru TAKADA*¹, Takashi KUSAURA, Shin SUDA, Tomokazu OKADO, Yoshihiro MORI*³, Masato TAJIMA, Michio KUWAHARA*¹, Yutaka KOBAYASHI*², Yusuke TSUKAMOTO*¹, and Sei SASAKI*³

*¹Division of Nephrology, Shuwa General Hospital, Saitama, *²Division of Nephrology, Akebono Hospital,

*³Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

要 旨

症例は65歳、男性。6年前に発熱、咯血、呼吸困難で発症し、MPO-ANCA陽性で急激な腎機能障害に肺出血を併発していたため、ANCA関連血管炎と判断のうえ、ステロイドパルス療法(MPSL)を開始し、経口プレドニゾロン(PSL)、点滴静注シクロホスファミド(CY)投与により速やかに治療効果を認めた。発症時に腎生検では、光顕上、壊死性半月体形成性糸球体腎炎(NCGN)を呈し、蛍光免疫染色(IF)では、メサンギウムから係蹄にかけてIgG、C3の局在を認め、免疫複合体型NCGNと診断した。発症時よりMPO-ANCAは高力価(714 EU)を示し、MPO-ANCAは陰性化することなく高力価(250~450 EU)のまま約6年経過した。この間、PSL 5 mg服用維持の状態、完全寛解の状態を経過していたが、MPO-ANCA力価が再上昇(600 EU以上)し始め、早期の再燃を反映している可能性も否定できないため、再度腎生検を施行した。再腎生検所見では半月体形成、係蹄壊死性病変はなく、むしろ正常糸球体の割合が増加し、IFはすべて陰性であり、糸球体活動性病変はなく、免疫複合体は消失していた。

以上より、本症例におけるMPO-ANCA力価は早期の再燃の指標にはならず、病態の主役は免疫複合体にあるのではないかと推察された。ANCA関連腎炎の再燃や寛解の判断は、ANCA力価にとらわれず、臨床症状の総合的な評価で行わなくてはならないと改めて認識させられた症例であった。

A male patient, now 65 years old, experienced fever, hemoptysis, and respiratory failure about six years ago. Soon thereafter, he developed rapid progressive renal dysfunction with pulmonary hemorrhage and positive findings for MPO-ANCA. We commenced methylprednisolone pulse(MP) therapy followed by oral prednisolone(PSL) and intravenous cyclophosphamide(CY) for the treatment of ANCA-associated microscopic polyangiitis(MPA). Therapeutic efficacy was obtained comparatively rapidly. Light microscopic findings of a percutaneous renal biopsy demonstrated focal necrotizing and crescentic glomerulonephritis. Immunofluorescent microscopy indicated diffuse deposition of IgG and C3 along the

periphery of the tufts and in the mesangium. On the basis of these findings, the condition was diagnosed as immune complex crescentic glomerulonephritis associated with MPO-ANCA. MPO-ANCA titers were high (714 EU) at onset and remained high (250~450 EU) over the ensuing 6 years with oral administration of PSL 5 mg. Though his condition remitted completely, his MPO-ANCA titers recently increased to above 600 EU once more. We conducted a follow-up renal biopsy to ascertain if the fluctuation of MPO-ANCA titers reflected an early stage of relapse. Light microscopic findings of the biopsied tissue revealed no signs of necrosis or crescentic formation of the glomeruli. Immunofluorescent microscopic findings were negative.

The elevated MPO-ANCA titers were not valuable for the early prediction of relapse in our case, and the immune complex may have played an important role. When judging relapse and remission in ANCA-associated glomerulonephritis, it is important to evaluate the overall clinical findings and histopathological findings in addition to the serial ANCA titers.

Jpn J Nephrol 2007; 49: 511-516.

Key words : immune complex, MPO-ANCA, crescentic glomerulonephritis, titer

緒言

ANCAが陽性のWegener肉芽腫(WG),顕微鏡的多発血管炎(MPA),壊死性半月体形成性糸球体腎炎(NCGN)などのANCA関連血管炎・腎炎(AAVG)の早期診断,鑑別診断,治療上の疾患活動性の指標としてANCA測定はきわめて有用である。ANCA関連血管炎では,疾患活動性に一致して特異的に検出される傾向にあり,60~70%のANCA関連腎炎の症例でANCA力価は疾患活動性と相関して変動するが,20~40%に血管炎症候と無関係に

ANCA力価が変動する症例がみられる¹⁻³⁾。今回われわれは,発症時に肺出血を伴い,ANCA陽性免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎として発症し,6年間MPO-ANCAが高力価のまま完全寛解の状態経過し,ANCAよりも免疫複合体が病態の主役ではないかと考えさせられた症例を経験したので報告する。

症例

患者:65歳,男性

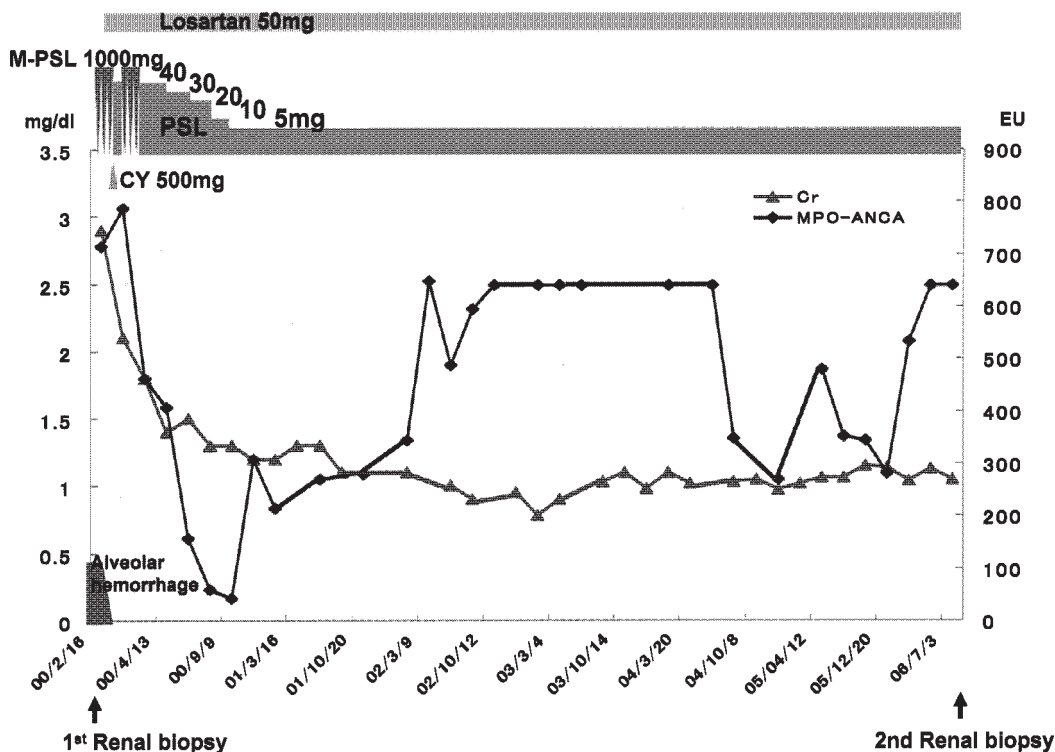


Fig. 1. Clinical course

入院目的：MPO-ANCA 再上昇のため再腎生検

既往歴・家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙 10 本/日，機会飲酒

臨床経過 (Fig. 1)：生来健康。毎年健診を受けていたが、特に異常を指摘されたことはなかった。1999 年 10 月に咯血を認め、近医にて胸部 X 線単純撮影，上部消化管内視鏡を行うが異常所見なく，それ以後同症状を認めることなく経過した。同年の健診にて，初めて尿蛋白，尿潜血を指摘され，同年 11 月に当院受診。その際，BUN 17.0 mg/dL，Cr 1.3 mg/dL と腎機能障害を認めた。

2000 年 2 月 13 日より発熱，咯血，呼吸困難を認め，同月 16 日に当院入院。尿蛋白 (2+) 1.3 g/日，尿潜血 (3+)，尿沈渣は RBC 50~99/HPF，WBC 5~9/HPF，扁平上皮 1~4/HPF，顆粒円柱 (1+)，血清中は TP 5.7 g/dL，BUN 43 mg/dL，Cr 2.9 mg/dL，24 時間 Ccr 23.0 mL/min と腎機能障害は進行。CRP 8.0 mg/dL，胸部 X 線単純撮影より肺胞出血が疑われ，肺血管炎疾患を伴う急速進行性糸球体腎炎と考え，同日よりステロイドパルス療法 (MPSL：メチルプレドニゾン 1,000 mg，3 日間) を開始。翌 17 日に腎生検を施行し，光顕上，壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断。免疫蛍光染色では，メサンギウムから末梢係蹄にかけて IgG，C3 の顆粒状の局在を認めた。血清免疫学的検査所見は，ASO，ASK は陰性，免疫複合体は未測定，抗核抗体や抗 DNA 抗体は陰性，C3，C4 は正常範囲内，クリオグロブリン陰性，PR3-ANCA，抗 GBM 抗体はいずれも陰性で，MPO-ANCA 714 EU (ELISA；SRL，正常 10 未満) と高値を示したことから，immune deposit を伴う ANCA 関連血管炎と診断した。プレドニゾン (PSL) 40 mg とし，同月 22 日にシクロホスファミド (CY) 500 mg を点滴静注で投与後，肺胞出血は消失し，呼吸器症状は改善に向かった。しかし，3 月 1 日の時点で尿潜血は持続し，MPO-ANCA 788 EU と低下なく，Cr 3.0 mg/dL 前後で経過していたため，再度 MPSL 療法を行った。その結果 Cr は 1.8 mg/dL まで改善，蛋白尿 0.5 g/日，尿潜血は陽性のまま，MPO-ANCA は 407 EU まで改善したため，PSL 20 mg まで減量し 2000 年 4 月 15 日に退院となった。

退院後，Cr 1.0 mg/dL 前後，尿蛋白 (-)~(±)，尿潜血 (+)~(2+)，尿沈渣では赤血球が常に多数であった。PSL 5 mg 服用中の 2002 年 2 月に肺炎で再入院。その際，MPO-ANCA は 343 EU であったが，MPA 再燃を疑わせる臨床所見はなく，PSL の増量を行わずに抗生剤投与のみで改善に向かった。その後も PSL 5 mg およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB；Losartan) の服用を継続

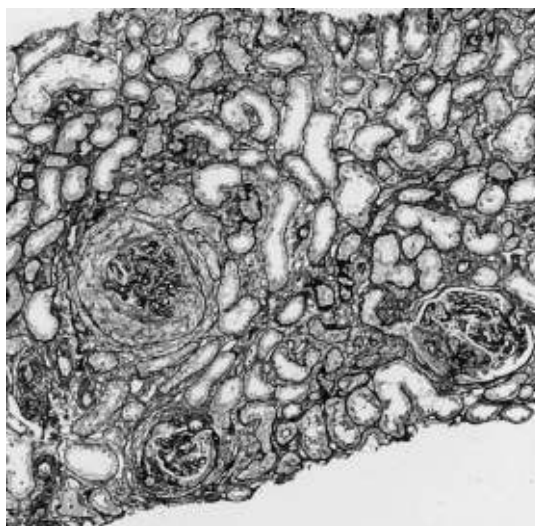


Fig. 2. A light microscopic photograph from a first renal biopsy specimen representing a diffuse crescentic glomerulonephritis

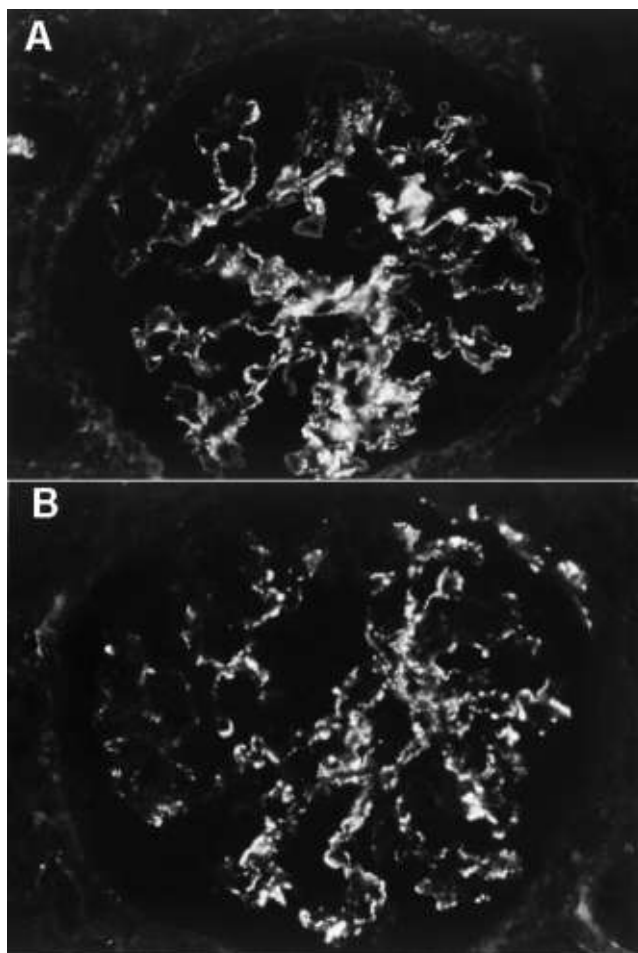
One glomerulus shows a totally circumferential cellular crescent compressing glomerular tufts. Another glomerulus shows segmental necrotizing tufts with extracapillary lesions. There are diffuse degeneration and atrophy in proximal and distal tubuli and cellular infiltration in interstitial widened space. No findings of arteriolitis are found. (PAM, ×150)

し，腎機能障害の悪化なく，蛋白尿は陰性化し，尿沈渣の赤血球は多数認められたままで経過した。2004 年 8 月から 2005 年 9 月にかけて MPO-ANCA は 250~450 EU で推移していた。2006 年 3 月頃より再び MPO-ANCA 600 EU 以上を呈するようになったが，MPA 再燃を疑わせる他の臨床所見は認められなかった。しかし，MPO-ANCA 高力価が早期の MPA 再燃を反映している可能性も否定できないため，同年 7 月，腎生検施行のため入院となった。

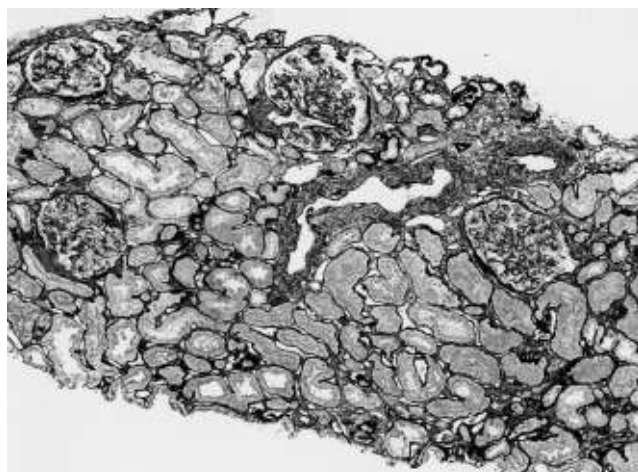
再腎生検時の検査所見：尿蛋白 0.16 g/日，尿潜血 (3+)，尿沈渣 RBC 20~30/HPF，WBC 1~2/HPF，扁平上皮 1~2/HPF，円柱なし，血清中は TP 5.9 g/dL，BUN 24.1 mg/dL，Cr 1.05 mg/dL，24 時間 Ccr 55.0 mL/min，他の血清生化学的検査での異常所見はなし。免疫学的検査では CRP 陰性，MPO-ANCA 714 EU と高値を示し，PR3-ANCA および抗 GBM 抗体は陰性で，免疫複合体は陰性，ほかに異常所見は見当たらなかった。胸部 CT を施行し，両肺野に数個の小結節を認め，炎症性肉芽性変化が最も疑われた。また，Ga シンチグラフィを施行し，肺野を含めた全身において異常集積は認められなかった。

腎生検所見：

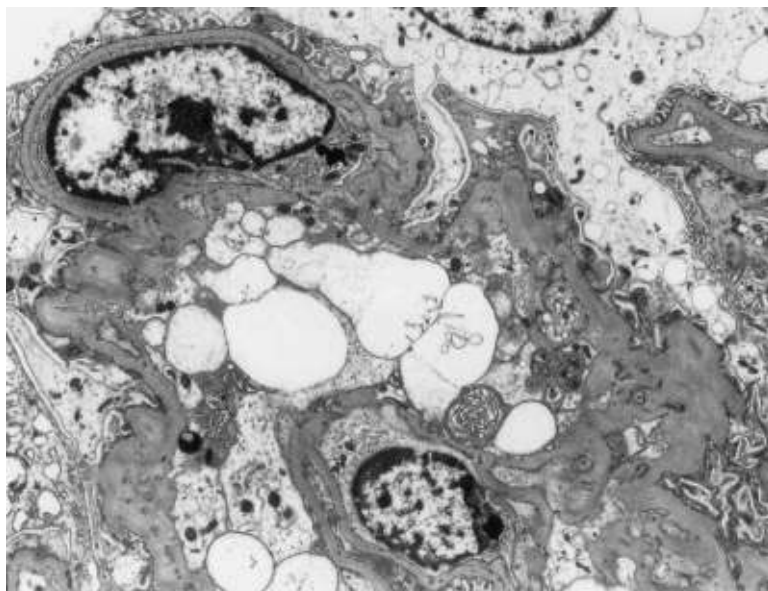
1 回目 (2000 年 2 月 17 日：電顕はなし)



◀ Fig. 3. Immunofluorescence microscopic features illustrating evident granular deposition along glomerular capillary walls and in the mesangium (A : IgG, B : C3) (×300)



▲ Fig. 4. A light microscopic photograph from a second renal biopsy specimen showing minor abnormal changes in the glomeruli
Patchy tubular atrophy and interstitial fibrosis are observed. Hyaline deposits are localized in a part of the arteriole. (PAM, ×150)



▼ Fig. 5. An electron microscopic photograph from a second renal biopsy specimen showing a part of a glomerulus
No deposits are found in the glomerular basement membrane and in the mesangium. (×9,000)

光 顕：17個の糸球体の内4個は全節性硬化を示した。残存糸球体は好中球、単球の浸潤を伴う糸球体が目立ち、6個は分節性の係蹄壊死性病変を認めた。その内3個は細胞性半月体形成が認められた(Fig. 2)。1個の糸球体には係蹄の虚脱とともに線維性半月体を認めた。尿細管の萎縮やリンパ球の浸潤を伴う間質の線維化、一部の尿細管では尿細管炎も認められた。小葉間動脈ならびに細動脈には明らかな血管炎は認められなかった。

蛍 光：メサンギウムから末梢係蹄にかけてIgG、C3の顆粒状の局在を認めた(Fig. 3)。IgA、IgM、C4、C1q、フィブリノーゲンはいずれも陰性であった。

2回目(2006年7月4日)

光 顕：24個の糸球体の内、癒着病変5個、巣状分節性硬化に陥った糸球体が6個認められた。半月体形成、係蹄壊死性病変は認められなかった。メサンギウム領域は軽度の基質の増加、軽度の細胞増加を認めた。

係蹄内腔は比較的よく保存されていた。尿細管は巣状に萎縮を認め、一部に細動脈硬化が観察された(Fig. 4)。

蛍 光：IgG、IgA、IgM、C3、C4、C1q、フィブリノーゲン

すべて陰性

電 顕：糸球体基底膜は一樣で融解状変化，断裂像ならびに壊死性病変は観察されず，メサンギウム領域，糸球体基底膜において明らかな沈着物はなかった (Fig. 5)。尿細管上皮の一部は変性していた。

考 察

ANCA は疾患活動性を反映し変動することが多く，血管炎の診断や再燃のマーカーとして有用とされているが，その評価は他の臨床所見と併せて慎重に行う必要がある。

本症例は，発症時に MPO-ANCA 陽性で壊死性半月体形成性糸球体腎炎を呈し，肺出血を併発していたため，ANCA 関連血管炎として治療を開始した。発症時より MPO-ANCA は高力価を示し，治療により血管炎症候が鎮静したにもかかわらず，MPO-ANCA は陰性化することなく高力価のまま約6年が経過した。この間，PSL 5 mg 服用維持の状態で腎炎の再燃や腎外症候の併発を疑わせる所見を認めずに経過していたが，ここ半年で MPO-ANCA の力価が再び上昇した。発症時と同様に尿沈渣での赤血球数は多く認められているが，蛋白尿は消失し，腎機能は悪化することなく，CRP は陰性のまま経過し，MPO-ANCA のみが動いていた。本症例においては，MPO-ANCA の変動が，病態のどのような位置づけにあるのかが疑問であり，再燃の有無を含めた病態の把握および今後の臨床経過を予測するために，病理組織学的な検討が必要と考え，再度，腎生検を行った。

再腎生検での糸球体病変は，半月体形成あるいは係蹄壊死性病変はなく，係蹄の癒着や分節性硬化が軽度のみで，活動性変化は認めなかった。また，尿細管，間質にも著変を認めなかった。すなわち，6年前の壊死性半月体形成性糸球体病変の再燃を示唆する所見は認められず，安定した臨床所見と一致した。6年前の初回腎生検における免疫蛍光染色の所見では，IgG，C3 がメサンギウム領域から末梢係蹄にかけて顆粒状に局在を認めていた。発症時に免疫複合体を残念ながら測定はしていないが，ANCA 以外の血清免疫学的な異常所見はなく，全身性エリテマトーデスとしての所見に乏しく，また，光顕上他の糸球体腎炎の所見は見当たらないことから，免疫複合体型としての二次性疾患は存在していないと考える。つまり，本症例は pauci-immune 型ではなく，MPO-ANCA 陽性で一次性免疫複合体型糸球体腎炎と推察する。わが国の急速進行性糸球体腎炎 1,342 例中，一次性免疫複合体型半月

体形成性糸球体腎炎は 3.4% にすぎないが，このうち MPO-ANCA 陽性は 47.1% を占めている⁴⁾。ANCA 関連半月体形成性糸球体腎炎 126 例を検証した Haas らの報告⁵⁾ では，電顕上 54% に免疫複合体を確認し，この内の大部分は免疫蛍光染色において免疫グロブリン，C3 の局在を認め，IgM (61%) と C3 (76%) が最も多く，IgG の局在を認めた症例は 25% にすぎない。この報告では，MPO-ANCA 陽性で免疫複合体を認めた症例は，免疫複合体が確認されない症例よりも腎生検時の尿蛋白は多く，半月体形成の割合も高いとしている。この結果は他の報告でも散見される⁶⁾。また，免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎の約 25% は ANCA 陽性であり，片や半月体形成を認めないとわずか 5% にとどまると報告されている⁷⁾。したがって，免疫複合体と ANCA の共存が，腎炎発症の過程において攻撃的に作用するのではないかと考察される。再腎生検での免疫蛍光染色はすべて陰性化していることから，免疫複合体は存在していないことが明らかである。つまり，本症例は ANCA 高値でありながら完全寛解の状態経過している背景には，糸球体活動性病変が消失し，免疫複合体が消失したことを考え併せると，病態の主役は ANCA ではなく，免疫複合体にあるのではないかと考える。

本症例における MPO-ANCA の変動は，病態との相関はないと考えられる。一般的には ANCA の力価が上昇すると疾患の再燃が示唆されるが (60~70%)，本症例のように患者群の 20~40% では，この力価/再燃相関が当てはまらない¹⁻³⁾。Han らの報告 (後ろ向き試験)⁸⁾ では，完全寛解期に ANCA の力価が 4 倍以上の上昇を認めた 17 症例の ANCA 関連血管炎の内，力価上昇時に免疫抑制療法を強化しなかった 8 例 (ANCA 上昇回数：10 回) では，力価上昇後 2~12 カ月間 (平均 5.8 カ月) に 10 回の再燃を認めたのに対し，免疫抑制療法を強化した 11 例 (ANCA 上昇回数：11 回) では，再燃は 2 回にとどまった。したがって，ANCA 再上昇時には免疫抑制療法を強化し，ANCA 力価を下げることで再燃予防に有効としている。本症例は MPO-ANCA の変動が大きく，2000 年 9 月から 2001 年 2 月にかけて 10 倍以上の上昇を一時的に認めているが，ANCA 関連血管炎の再燃を疑わせる臨床所見に乏しいため，PSL の増量は行わずに経過観察とし，その後も再燃なく経過している。Boomsma らの前向き臨床試験⁹⁾ で，100 例の ANCA 陽性の WG 患者の臨床経過が 2 年以上詳細に観察された。37 例が再燃を認め，そのうち 34 例 (92%) では再燃に先行して間接免疫蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence : IIF) または ELISA での ANCA 力価の上昇

がみられたが、ANCA 力価の上昇がみられても再燃をしなかった症例もあった(残りの3例(8%)においてはANCAが持続的に陰性でも再燃したことになる)。その割合はIIFにおいてはANCAが持続的に陰性でも再燃したことになる)。その割合はIIFでのC-ANCAでは43%(13/30)、ELISAでのPR3-ANCAでは29%(11/38)であった。つまり、ANCA力価の上昇が疾患再燃を予測する力は、IIFで57%、ELISAで71%ということになる。これらのことは、ANCA力価の上昇だけで再燃を判断して免疫抑制療法を再開すると、患者の一部に不必要な治療を行う結果になる可能性がある。再燃や寛解の判断は、単にANCAの陽性や高力価であるというだけでは不十分であり、あくまで臨床症状の総合的な評価で行わなくてはならないと考えられる。本症例では、特に蛋白尿の出現、血清Cr値の動き、CRPの上昇、そして肺出血を疑わせる臨床症状には十分な注意を払いながら診療していく必要があると考える。

おわりに

最後に、本症例におけるMPO-ANCA力価の意義はどこにあるのかという疑問が残る。近年、ANCA自身が病変を惹起しているという基礎的な検証が進んでいるだけでなく¹⁰⁾、ANCAのエピトープ特異性も病態と病型に重要であることが指摘されつつある¹¹⁻¹⁴⁾。今後、ANCAが発症機序においてどのような役割を果たしているかが解明されていくことが期待される。本症例のようなANCAと免疫複合体が共存する半月体形成性糸球体腎炎でのANCAの位置づけは、更なる症例の蓄積が必要である。

文 献

1. 吉田雅治. ANCA 関連血管炎症候群の病態と治療. 日内会誌 2001 ; 90 : 1702-1707.
2. 吉田雅治. 抗好中球細胞質抗体(ANCA). 臨病理 2003 ; 51 : 644-648.
3. 吉田雅治. ANCA 関連血管炎の治療. リウマチ科 2003 ; 29 : 249-254.
4. 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.
5. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis : A study of 126 cases. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2145-2152.
 6. Neumann I, Regele H, Kain R, Kain R, Birck R, Meisl FT. Glomerular immune deposits are associated with increased proteinuria in patients with ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 524-531.
 7. Brenner BM. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia : Saunders, 2000 ; 1263-1349.
 8. Han WK, Choi HK, Roth RM, McCluskey RT, Niles JL. Serial ANCA titers : useful tool for prevention of relapses in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1079-1085.
 9. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CGM, Limburg PC, Cohen Tervaert JW. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis antineutrophil cytoplasmic antibody levels. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2025-2033.
 10. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, Maeda N, Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 955-963.
 11. Erdbrugger U, Hellmark T, Bunch DO, Jennette JC, Falk RJ, Nachman PH. Mapping of myeloperoxidase epitopes recognized by MPO-ANCA using human-mouse MPO chimeras. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1799-1805.
 12. Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi YY, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase(MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies(ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 242-252
 13. Locke IC, Leaker B, Cambridge G. A comparison of characteristics of circulating anti-myeloperoxidase autoantibodies in vasculitis with those in non-vasculitis conditions. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 115 : 369-376.
 14. Tomizawa K, Mine E, Fujii A, Ohashi YY, Yamagoe A, Hashimoto Y, Ichida-Okawara Y, Nagasawa T, Mizuno S, Suzuki K. A panel set for epitope analysis of myeloperoxidase(MPO)-specific antineutrophil cytoplasmic antibody MPO-ANCA using recombinant hexamer histidine-tagged MPO deletion mutants. *J Clin Immunol* 1998 ; 18 : 142-152.