

強皮症に合併した MPO-ANCA および抗 GBM 抗体陽性半月体形成性糸球体腎炎の 1 例

難波倫子* 畑中雅喜 高橋篤史 竹治正展
高原 健 宇津 貴** 山内 淳*

A case of scleroderma with rapid progressive glomerulonephritis associated with both MPO-ANCA and anti-GBM antibodies

Tomoko NAMBA*, Masaki HATANAKA, Atsushi TAKAHASHI, Masanobu TAKEJI,
Ken TAKAHARA, Takashi UZU**, and Atsushi YAMAUCHI*

*Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka,

**Department of Internal Medicine, Shiga Medical School, Shiga, Japan

要 旨

症例は 66 歳，男性。心疾患にて近医通院中，平成 17 年 1 月 Cr 2.0 mg/dL と中等度腎機能低下を認めた。同年 4 月には Cr 5.9 mg/dL, BUN 61 mg/dL と急激に悪化したため，当科紹介され入院となった。両前腕から遠位側の皮膚硬化と抗核抗体価の上昇から強皮症と診断。検尿所見では蛋白尿，血尿，多彩な円柱が存在し，MPO-ANCA 抗体価の上昇(530 EU)を認めた。腎生検にてすべての糸球体に線維細胞性半月体の形成と，間質の著明な細胞浸潤，線維化を認め，半月体形成性糸球体腎炎の所見であった。さらに抗 GBM 抗体が陽性であり，蛍光抗体法で IgG の糸球壁への線状沈着を認めたことから，抗 GBM 抗体型腎炎の合併が考えられた。血液透析下にステロイドパルス療法の後，プレドニゾロン 60 mg/日内服による治療を開始し，4 週間後に透析を離脱した。強皮症に合併する腎不全として，典型的な腎クリーゼとは異なる病態が存在し，そのなかに MPO-ANCA 関連腎炎による症例が含まれる。今回われわれは，さらに抗 GBM 抗体陽性を示した稀な症例を経験した。

A 66-year-old male with scleroderma developed rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN). Renal pathology revealed crescentic glomerulonephritis with interstitial inflammation and fibrosis. Immunofluorescent micrography showed linear deposition of IgG along the glomerular capillary wall. Both anti-glomerular basement membrane antibody (anti-GBM Ab), and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) were detected by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). These findings were compatible with ANCA-related vasculitis and anti-GBM Ab nephritis. Laboratory findings showed rapid elevation of the serum creatinine level (5.9 mg/dL), and a high titer of MPO-ANCA (530 EU) and anti-GBM Ab (21 EU). He was started on methylprednisolone pulse therapy and temporary hemodialysis. Since the immunosuppressive therapy lowered both antibody titers steadily and improved renal function, hemodialysis was discontinued 4 weeks after the therapy. It has been reported that some scleroderma patients developed rapid progressive glomerulonephritis due to ANCA-associated vasculitis in addition to the typical scleroderma renal crisis.

There have been few reports of a scleroderma patient associated with RPGN, in whom both MPO-ANCA and anti GBM antibodies were detected.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 64-68.

Key words : scleroderma, MPO-ANCA, anti-GBM antibody, crescentic glomerulonephritis, renal crisis

緒 言

強皮症は皮膚硬化を主病変とする全身性結合織疾患である。膠原病のなかでは腎病変の頻度が少ないことが特徴であるが、予後に関係する重要な内臓合併症として、強皮症腎クリーゼが知られている。急激に発症する悪性高血圧とともに急速に腎不全へと進行する特徴的な病状を示し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効とされている。一方、このような典型的な腎クリーゼとは異なり、高血圧を伴わない予後不良の腎障害例が存在し、そのなかに抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、特にミエロペルオキシダーゼに対する抗体 (MPO-ANCA) 陽性例が認められることが報告されている¹⁾。すなわち、強皮症に ANCA 関連血管炎を合併した腎クリーゼと考えられるが、治療法が典型的な腎クリーゼと異なることから、その鑑別は重要である。

一方、抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体は ANCA とともに半月体形成性糸球体腎炎患者の血液中に認められる抗体であるが、ときに両者とも検出される例が存在することが報告されている²⁾。最近の多数例での検討では、ANCA 陽性者の 5% が抗 GBM 抗体陽性で、逆に抗 GBM 抗体陽性者の 32% が ANCA 陽性であったとの報告があり、両者陽性例は比較的良好にみられる病態であると考えられる³⁾。さらに、両者陽性例では単独陽性例に比べて腎組織、腎予後および生命予後が異なることが示され、病態への関与が示唆されている⁴⁾。

今回われわれは、強皮症患者に MPO-ANCA および抗 GBM 抗体ともに陽性の半月体形成性糸球体腎炎を合併した 1 例を経験した。強皮症、ANCA 関連腎炎および抗 GBM 抗体陽性の三者の合併は報告が少なく⁵⁾、稀な病態であると考えられ、若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：66 歳，男性

主 訴：腎機能低下，下腿浮腫

現病歴：平成 15 年から心筋症で近医通院中であった。平成 17 年 1 月 Cr 2.0 mg/dL と中等度腎機能低下を指摘された。同年 4 月には Cr 5.9 mg/dL, BUN 61 mg/dL と 3 カ月で急激に悪化し、下腿浮腫も出現したため、当院紹介され入院となった。

入院時現症：身長 161 cm, 体重 65 kg, 意識清明, 血圧 124/64 mmHg, 脈拍 88 回/分, 体温 37.2 度, 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄染なし。呼吸音は両側下肺野に乾性ラ音聴

取, 心音は II 音亢進, 腹部は平坦・軟で圧痛なし。四肢にレイノー現象あり, 下腿浮腫を認める。皮膚所見として両手指, 顔面皮膚の硬化を認める。爪周囲毛細血管拡張, 指尖陥凹癬痕あり。眼底所見に特記すべき異常を認めず。

入院時検査所見：Table 1, 2 に入院時検査所見を示す。貧血を認めたが, 赤血球形態に異常みられず, 破碎赤血球もなく, 血清ハプトグロビン値は高値であった。血液生化学では, Cr 5.9 mg/dL, BUN 56 mg/dL と高度な腎機能低下を認めた。CRP 3.8 mg/dL と炎症反応陽性で, 低アルブミン血症と低カルシウム血症がみられた。検尿所見では, 蛋白尿, 肉眼的血尿および赤血球円柱を含む細胞性円柱を認めた。

臨床所見より急速進行性糸球体腎炎を疑い, 各種自己抗体をはじめ免疫学的検査を施行したところ, 抗核抗体 160 倍, 抗 SCL-70 抗体 4 倍と陽性で, 抗セントロメア抗体と抗 DNA 抗体は陰性であった。また MPO-ANCA 530 EU と高値を認め, PR3-ANCA 陰性で, 補体は正常であった。さらに, 抗 GBM 抗体は 21EU と陽性であった。

以上の所見より, 強皮症に合併した急速進行性腎炎であり, MPO-ANCA および抗 GBM 抗体陽性所見より, ANCA 関連腎炎もしくは抗 GBM 抗体型腎炎の可能性が考えられた。

入院後 7 日目に, 確定診断のため腎生検を施行した。腎生検の組織像を Fig. 1 に示す。約 15 個の糸球体を観察したが, ほぼすべての糸球体で全周性の半月体を形成し, 糸球体係蹄の著明な虚脱を認めた。しかし, 壊死性変化や肉芽腫様変化は認めなかった。間質には高度の細胞浸潤を認め, 尿管細管および間質の構造はほぼ完全に破壊されていた。動脈には明らかな血管炎を示す所見はみられなかった。蛍光抗体法では IgG が係蹄壁に沿って線状に沈着する像が認められたが, 電顕像では dense deposit の沈着は認めず, 抗 GBM 抗体型腎炎に合致する所見であった。

入院時の皮膚所見および抗核抗体の上昇より強皮症と診断。抗 SCL-70 抗体の上昇もそれを支持する所見と考えられた。本症例は急速進行性腎炎の経過を示しており, 典型的な腎クリーゼとの鑑別が問題であるが, 入院時から血圧はほぼ正常で, 入院中も 120~140/70~80 mmHg と安定しており, 途中大きな血圧の変動を認めなかった。さらに腎生検では, 細動脈のフィブリノイド壊死や小葉間動脈の内膜肥厚 (onion-skin lesion) といった悪性高血圧の所見を認めないことから, 典型的な腎クリーゼは否定的であった。本例では, 血液検査上 MPO-ANCA 陽性であり, 腎生検にて半月体形成性糸球体腎炎がみられたことから, MPO-

Table 1. Laboratory findings 1

CBC		T-Bil	0.3 mg/dL	CRP	3.8 mg/dL
WBC	8,000/ μ L	AST	13 IU/L	ESR	135 mm
RBC	3.20×10^6 / μ L	ALT	9 IU/L	Urinalysis	
Hb	8.9 g/dL	ALP	262 IU/L	glu	(1+)
Ht	27.0 %	GTP	33 IU/L	Prot	(3+)
Plt	51.4×10^4 / μ L	UA	6.6 mg/dL	OB	(3+)
Biochemistry		TP	7.2 g/dL	sediment	
Na	142 mEq/L	Alb	3.0 g/dL	RBC	>100/HF
K	4.9 mEq/L	Glu	89 mg/dL	WBC	5~9/HF
Cl	109 mEq/L	HbA _{1c}	5.8 %	Cast	
BUN	56 mg/dL	Ca	6.9 mg/dL	hyaline, granular,	
Cr	5.9 mg/dL	LDH	197 IU/L	RBC, WBC, waxy	

Table 2. Laboratory findings 2

ANA	160×	C3	111.4 mg/dL
(Homogeneous/Speckle)		C4	22.1 mg/dL
Anti-SCL-70	4×	MPO-ANCA	530 EU
Anti-DNA Ab	<2.0 IU/mL	PR3-ANCA	<10 EU
Anti-DS-DNA-Ab	<5 IU/mL	Anti-GBM Ab	21 EU
Anti-RNP Ab	9.6 U/mL	Haptoglobin	541 mg/dL
Anti-centromere	<5.0	Cryoglobulin	(-)
RF	(-)	ACE	10.7 IU/L
SS-A/SS-B	(-)		

ANCA 関連腎炎の合併が強く示唆された。なお、蛍光抗体法にて IgG が沈着し、抗 GBM 抗体が陽性であることから、抗 GBM 抗体型腎炎の合併も考えられたが、抗体価の上昇は軽度であり、抗 GBM 抗体による影響は少ないものと考えた。

入院後経過を Fig. 2 に示す。臨床所見および腎生検所見より、主として ANCA 関連腎炎に伴う急速進行性腎炎と考え、ステロイド治療を開始した。3 日間のステロイドパルス療法の後、プレドニゾロン 60 mg 内服より後療法を開始した。治療開始後、炎症反応は速やかに低下し、MPO-ANCA の値も徐々に低下した。なお、抗 GBM 抗体は速やかに陰性化し、その後の治療方針に影響を与えなかった。腎機能については、治療開始時 Cr 7.9 mg/dL と高値であり、心機能低下も伴っていたことから、速やかに血液透析を導入した。血液透析施行後、Cr は 4 mg/dL 台で安定し、ANCA 関連腎炎の活動性も低下傾向にあったことから、約 4 週間後血液透析を離脱した。なお尿所見として、入院時は肉眼的血尿があり、蛋白尿は 3.8 g/日であったが、ステロイド治療により蛋白尿 1~2 g/日と減少し、血尿も改善傾向を認めた。その後、徐々にステロイド薬を減量し注意深く経過フォローしていたが、MPO-ANCA 値は順調に低

下したものの、Cr 値が徐々に上昇傾向を示したため、約半年後に血液透析を再導入し、現在、維持透析中である。現在まで重篤な感染症などの合併症を認めず、現在もステロイド治療を継続中で、血管炎のコントロールは良好である。また肺病変については、入院時胸部 CT にて右肺胸膜肥厚を認める以外特に異常を認めなかった。その後ほぼ 1 カ月ごとに胸部 CT を施行しフォローしたが、特に変化なく経過した。

考 察

今回、強皮症患者に急激な腎機能障害を認めた 1 例を経験した。強皮症の腎障害には悪性高血圧を特徴とする、高血圧性腎クリーゼが典型的である。欧米では強皮症の 10 % に発症を認めるが、わが国では約 5 % と頻度が少ないとされている。このような典型的腎クリーゼとは異なり、高血圧を呈さずに腎障害を示す例が報告されているが、そのなかには種々の原因が含まれると考えられる。特に、急速進行性腎炎を呈する患者のうち ANCA の上昇を伴う例が報告されている¹⁾。本症例のように急速進行性腎炎の経過をたどる例では腎障害が予後を左右し、速やかに治療を行う

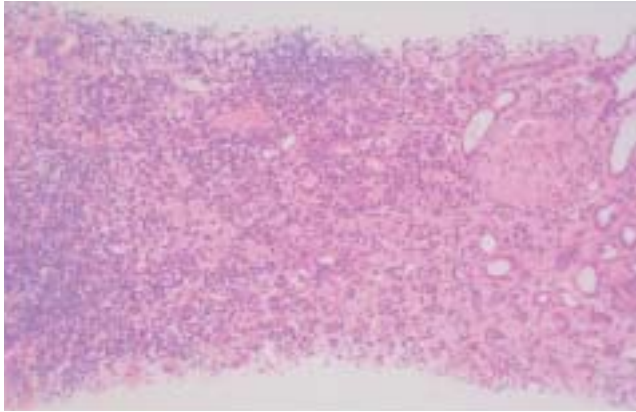


Fig. 1.

a : Light micrograph showing interstitial inflammation and fibrosis(HE stain, ×100)

b : A typical glomerulus showing fibrocellular crescent(PAS stain, ×400)

c : Immunofluorescent micrograph showed linear deposition of IgG along the glomerular capillary wall.(Immunofluorescent microscopy (IgG))

a/c
b

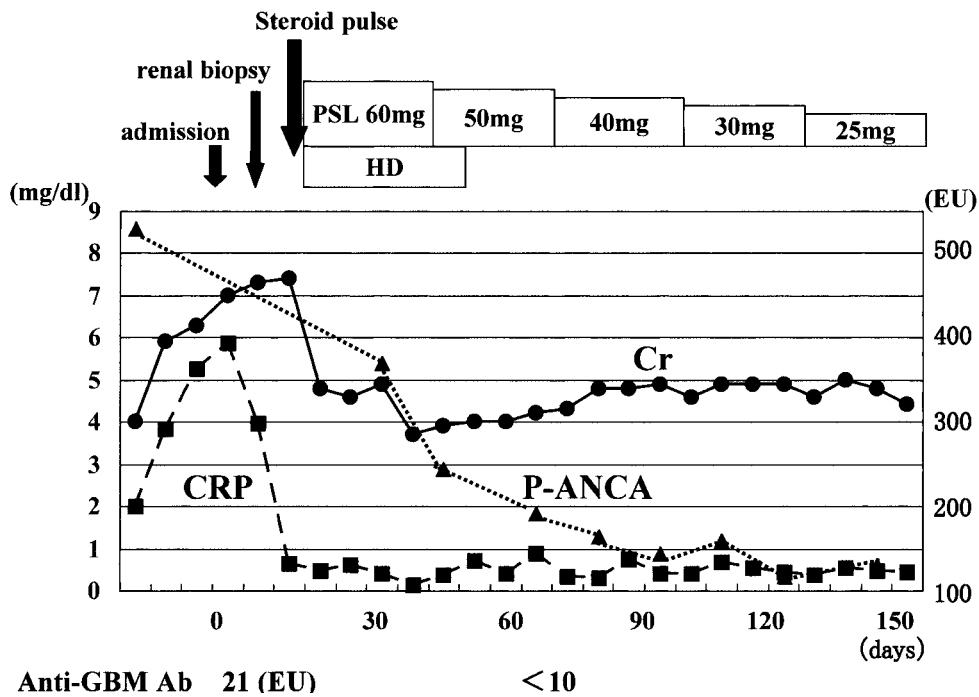
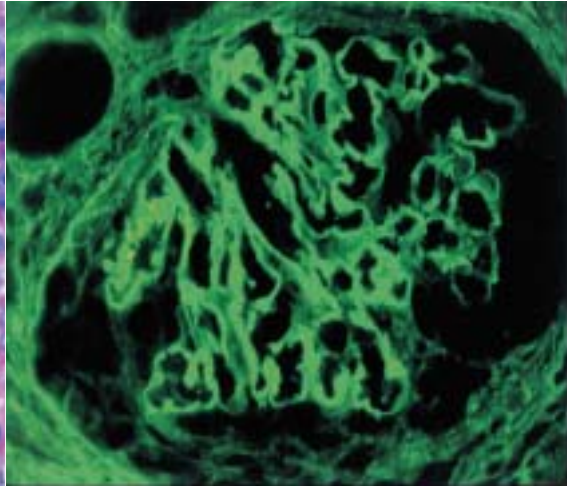
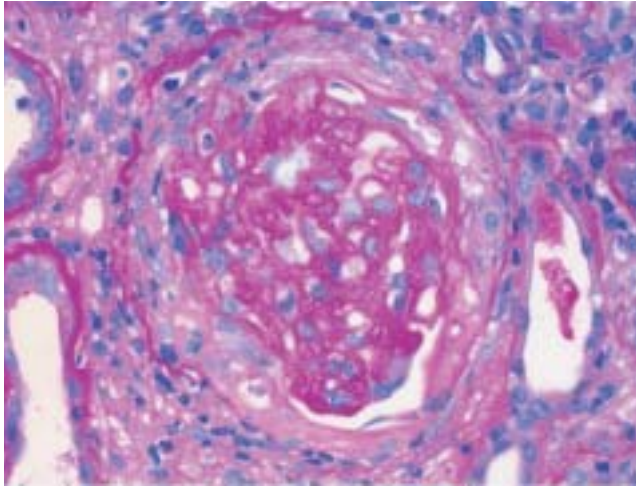


Fig. 2. Clinical course

ことができるかどうか大きな問題となる。典型的な腎クリーゼと ANCA 関連血管炎とは治療法が大きく異なるため、早期の診断と治療がきわめて重要である。

典型的な腎クリーゼは全身型強皮症に多く、強皮症発症後 4 年以内に出現することが多いが、ANCA 関連腎炎は限局型に多くみられ、発症後平均 9 年と年数を経過した後に出現するとされている⁶⁾。本例は、強皮症の発症時期が明確ではないが、症状はほぼ皮膚に限局していた。症状として前者は悪性高血圧、頭痛や痙攣がみられ、後者では血圧はほぼ正常で、発熱や肺出血が出現することがある。確定診断は病理所見で、典型的な腎クリーゼでは小葉間動脈内膜浮腫性狭窄、輸入細動脈フィブリノイド変性を認めるが、ANCA 関連腎炎は半月体形成性腎炎の像を呈する。臨床経過、病理所見より本例は典型的な腎クリーゼではなく、ANCA 関連腎炎に伴うものであると考えられた。

なお、強皮症に合併する急速進行性の腎障害の原因として、溶血性尿毒症症候群(HUS)の報告もみられる。HUS は血小板減少、細小血管性溶血性貧血、腎機能障害の三徴を特徴とするが、本例の場合、入院時の検査結果より血小板減少は認めず、溶血性貧血を示唆する所見も認めなかったことから、HUS の存在は否定的である。腎生検の病理所見でも、糸球体係蹄内にフィブリン血栓などの所見は認めなかった。

さて、本例では MPO-ANCA のほかに抗 GBM 抗体の上昇を認めた。病理所見では、蛍光抗体法にて IgG が糸球体壁に沿って線状に染まっていたことから、抗 GBM 抗体型腎炎に合致する所見であると考えられた。最近、抗 GBM 抗体と ANCA を合併する半月体形成性腎炎に関し、予後を含めた多数例の検討が報告された⁴⁾。両者の合併例は、全体のなかでの頻度では稀ではあるが、ANCA 陽性例の 1/5、抗 GBM 抗体陽性の 1/3 以上と比較的高率に合併がみられる。臨床像として、平均年齢は ANCA 陽性例と同様高齢者に多く、診断時の血清 Cr は抗 GBM 抗体と同様、著明高値を認めた。腎予後は、1 年の腎生存率が 10%と、単独陽性群に比べて最も不良という結果であった。本例でも速やかなステロイド治療によりいったん透析を離脱したものの、結局再導入を行った。

抗 GBM 抗体と ANCA が合併する機序についてはなお明らかではないが、最初に ANCA が組織傷害性の免疫反応により GBM を損傷し、傷害された GBM が新しい抗原部位を露出して抗 GBM 抗体が産生されるとする説が提唱されている⁷⁾。最近の多数例による検討においても、臨床的

および病理組織的所見より、MPO-ANCA が最初に存在し、抗 GBM 抗体が後に出現すると推測している⁴⁾。本例では抗 GBM 抗体が 21 EU と軽度の上昇であり、ステロイド治療により速やかに陰性化していることから、抗 GBM 抗体の関与は弱く、ANCA による腎障害が主体であると思われる。

本例のように抗核抗体陽性の強皮症に ANCA および抗 GBM 抗体が合併する例は報告が少なく、稀な病態であると思われる。本例では各種の自己抗体が出現していることから、その発症にはいわゆる自己寛容(トレランス)の破綻が関与していることも考えられる。

結 語

強皮症に MPO-ANCA と抗 GBM 抗体を合併した半月体形成性腎炎を経験した。強皮症の腎合併症として、典型的な腎クリーゼとは別に ANCA 関連腎炎を合併する症例があること、さらに抗 GBM 抗体が陽性になる可能性があることが示唆された。

文 献

1. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994; 21: 864-870.
2. Hellmark T, Nilas JL, Collins AB, McCluskey RT, Brunmark C. Comparison of anti-GBM antibodies in sera with or without ANCA. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 376-385.
3. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535-1540.
4. Rutgers A, Slot M, Paassen P, Vriesman P, Heeringa P, Tervaert J. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 253-262.
5. 小林万寿夫, 齊藤元章, 箕島 忍, 有村義宏, 長沢俊彦. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)および抗糸球体基底膜抗体(抗 GBM 抗体)が陽性の半月体形成性腎炎を合併した全身性強皮症(PSS)の一例. *日腎会誌* 1995; 37: 207-211.
6. 遠藤平仁. 強皮症腎クリーゼ(SRC)高血圧性, 非高血圧性. *日臨免雑* 2000; 23: 656-670.
7. Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodriguez R, Lopez-Soto A, Ingelmo M, Revert L. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 107-113.