

MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の経過中に抗 GBM 抗体陽性半月体形成性腎炎を合併した 1 例

山崎ちひろ 新井繁幸 田村好古 鈴木快文
中島英明 兒島憲一郎 内田俊也

A case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA-associated pachymeningitis

Chihiro YAMAZAKI, Shigeyuki ARAI, Yoshifuru TAMURA, Yoshifumi SUZUKI, Hideaki NAKAJIMA, Kenichiro KOJIMA, and Shunya UCHIDA

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

56 歳，女性。平成 12 年に myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 陽性の肥厚性硬膜炎にて椎弓切除術施行後，当院整形外科外来でプレドニゾロン 15 mg 内服にて経過観察中であった。平成 16 年になり血清クレアチニン (Cr) が 0.8 mg/dL であったのが，4 週後に 1.84 mg/dL，さらに 3 週後には 3.66 mg/dL と上昇が認められたため，急速進行性糸球体腎炎が疑われ，当科入院。入院時，尿蛋白 1.25 g/日，尿潜血 3+ であり，MPO-ANCA 50 EU，抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体 174 EU と高値であった。腎生検では 23 個中 21 個の糸球体に細胞性～線維細胞性半月体形成を認め，抗 IgG 抗体による免疫染色にて係蹄壁に線状の沈着を認めた。血漿交換療法とステロイドパルス療法後，プレドニゾロン 50 mg 内服による後療法を開始した。しかし効果が乏しく，抗 GBM 抗体は 103 EU，血清 Cr も 4.43 mg/dL まで上昇したため，再度血漿交換療法，さらにシクロホスファミドパルス療法を 2 回施行したところ，Cr は 2.14 mg/dL まで改善，尿蛋白は 0.5 g/日未満に減少し，MPO-ANCA 10 EU 未満，抗 GBM 抗体 9 EU 未満と低下した。また肺病変は一貫して認めず，プレドニゾロン 20 mg まで漸減し外来通院となった。

本症例は，MPO-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の経過中に抗 GBM 抗体陽性となり，半月体形成性腎炎を合併した稀な症例であり，過去の報告と併せて病因論について考察する。

A 56-year-old female developed rapidly progressive glomerulonephritis in the course of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated pachymeningitis that had been found four years previously. On admission, her serum creatinine increased from 0.8 mg/dL to 1.84 mg/dL and to 3.66 mg/dL every 3 to 4 weeks. Urinalysis revealed that urinary protein excretion was 1.25 g/day and 3+ hematuria. MPO-ANCA titer was found to be 50 EU and anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody was also elevated to as high as 174 EU. Renal pathology revealed cellular to fibrocellular crescents in 21 out of 23 glomeruli with interstitial inflammation and fibrosis. Immunohistochemistry with anti IgG antibody showed linear staining along the glomerular capillary walls.

Following plasma exchange and methylprednisolone pulse therapy, oral prednisolone at a dose of 50 mg/day was instituted, but without significant effect. Subsequent cyclophosphamide pulse therapy was effective, resulting in the stabilization of serum creatinine at 2 mg/dL and disappearance of urine abnormalities. In addition, the MPO-ANCA titer and anti-GBM antibody titer of the patient decreased to within the normal range in

one month and three months, respectively. Pulmonary lesions were not found throughout the course. Recently the emergence of anti-GBM antibody-associated crescentic glomerulonephritis in the course of MPO-ANCA-associated vasculitis has increasingly been reported. Accumulation of such cases may unravel the pathogenesis of these diseases.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 490-495.

Key words : rapidly progressive glomerulonephritis, MPO-ANCA, anti-glomerular basement membrane antibody, pachymeningitis, cyclophosphamide

はじめに

ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody : MPO-ANCA) は pauci-immune 型半月体形成性腎炎の原因として広く知られているが、それ以外にも Crohn 病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、関節リウマチや Sjögren 症候群などの膠原病、さらには肥厚性硬膜炎の発症にも関与していることが報告されている¹⁾。肥厚性硬膜炎は慢性炎症により硬膜に線維性の肥厚を生じ、発熱、頭痛、多発性脳神経麻痺、上下肢麻痺、痙攣発作などの多彩な神経症状を呈する比較的稀な疾患である^{2,3)}。

一方、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 抗体も抗 GBM 型半月体形成性腎炎の原因となるが、肺病変を合併した場合は Goodpasture 症候群とよばれる。近年、抗 GBM 抗体と MPO-ANCA の両者が同一患者に比較的高率に存在することが報告されるようになった^{4~9)}。しかし、両者が同時に存在しやすい機序やその意味づけに関しては不明なことが多い。

今回、MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の経過中に、抗 GBM 抗体陽性半月体形成性腎炎を合併した症例を経験した。両者合併の病因を考えるうえで示唆に富むと考えられ、従来の報告と併せて考察する。

症 例

患 者 : 56 歳, 女性

主 訴 : 腎機能低下

現病歴 : 平成 12 年 6 月に MPO-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎にて椎弓切除術施行後、当院整形外科および内科外来に通院し、プレドニゾロン 15 mg 内服にて治療中であった。平成 16 年 3 月の尿蛋白、尿潜血は陰性であった。平成 16 年 7 月の血液検査にて血清クレアチニン (Cr) 0.8 mg/dL、尿蛋白 (-)、尿潜血 3+ であったが、8 月には Cr 1.84

mg/dL、さらに 3 週間後には Cr 3.66 mg/dL と上昇し、尿蛋白 2+、尿潜血 3+ となり、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の疑いにて当院内科に入院となった。

既往歴 : 52 歳時に肥厚性硬膜炎と診断され、第 1~第 9 胸椎の椎弓切除術を施行。MPO-ANCA 陽性を指摘された。55 歳時に右下肢動脈瘤にて血栓摘除術を施行された。

家族歴 : 父に高血圧、母に胃癌

入院時内服薬 : アルファカルシドール、ファモチジン、イトプリド塩酸塩、レバミピド、センノシド、チクロピジン塩酸塩、チザニジン塩酸塩、酸化マグネシウム、プレドニゾロン (15 mg)

入院時現症 : 身長 158 cm、体重 54 kg、意識清明、体温 35.9°C、血圧 136/64 mmHg、脈拍 78 回/分・整、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。胸腹部に異常所見なし。味覚・嗅覚の低下と顔面・四肢遠位の痺れを認めた。下腿浮腫を認めず、腱反射の亢進もなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : BUN 53.3 mg/dL、Cr 3.66 mg/dL、 β_2 -ミクログロブリン 8.7 mg/L と腎機能障害を認めた。白血球 11,700/ μ L、CRP 1.01 mg/dL と炎症所見を認めた。血清 IgA は 638 mg/dL と高値で、RF 294.0 IU/mL、MPO-ANCA 50 EU、抗 GBM 抗体 174 EU と自己抗体を認めた。尿検査では 1.25 g/日の蛋白尿、顕微鏡的血尿を認めた。胸部 X 線、CT では肺泡出血や間質性肺炎などの所見を認めなかった。臨床所見および検査所見より RPGN を疑い、第 3 病日に経皮的腎生検を施行した。

腎生検所見 (Fig. 1) : 糸球体は合計 23 個存在し、そのうち 21 個の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体形成を認めた。半月体を伴う糸球体のボウマン嚢周囲にはリンパ球を主体とし、さらには形質細胞、好酸球を伴う細胞浸潤が認められ、炎症細胞浸潤は間質にびまん性に拡がり尿細管の萎縮と脱落が目立った。また、小葉間動脈の一部に動脈炎の所見を認めた。

凍結切片を用いた蛍光抗体法用のサンプルには評価可能な糸球体が存在しなかったため、パラフィン切片を用いて

Table 1. Laboratory data

CBC		Protein fraction	
RBC	417 × 10 ⁴ /μL	Alb	48.2 % ↓
Hb	10.4 g/dL	α ₁ -globulin	3.6 % ↑
Ht	35.1 %	α ₂ -globulin	14.2 % ↑
Plt	32.6 × 10 ⁴ /μL	β-globulin	13 % ↑
WBC	11,700/μL ↑	γ-globulin	21 % ↑
Neut	88 % ↑	HBsAg	(-)
Lymph	7 % ↓	HCV-Ab	(-)
Mono	4 %	RF	294.0 IU/mL ↑
Eosino	1 %	IgG	1,650 mg/dL
Baso	0 %	IgA	638 mg/dL ↑
Blood chemistry		MPO-ANCA	50 EU ↑
TP	7.5 g/dL	Anti-GBM antibody	174 EU ↑
Alb	3.4 g/dL ↓	β ₂ microglobulin	8.7 mg/L ↑
AST	11 IU	Urinalysis	
ALT	13 IU	pH	7.5
LDH	169 IU	Specific gravity	1.007
T-Chol	270 mg/dL ↑	Protein	2+ ↑
TG	108 mg/dL	Glucose	(-)
HDL-Chol	64 mg/dL	Occult blood	3+ ↑
BUN	53.3 mg/dL ↑	RBC	>100/HPF ↑
Cr	3.66 mg/dL ↑	WBC	20~29/HPF ↑
UA	5.4 mg/dL	Cast	(-)
Na	140 mEq/L	Urine chemistry	
K	5.2 mEq/L	protein	1.25 g/day ↑
Cl	101 mEq/L	α ₁ microglobulin	153 mg/L ↑
Ca	4.4 mEq/L	β ₂ microglobulin	52,300 μg/L ↑
P	4.0 mg/dL	NAG	10.5 U/L ↑
FBS	88 mg/dL	FDP	1.0 μg/dL ↑
CRP	1.01 mg/dL ↑	Ccr	11 mL/min ↓

免疫組織染色を行った。1個の糸球体のみ染色結果が評価可能であり、糸球体係蹄壁が抗 IgG 抗体にて線状に染色された (Fig. 2)。

臨床経過 (Fig. 3) : 血尿, 蛋白尿を伴い, 約 3 週間の経過での急速な腎機能の悪化で MPO-ANCA, 抗 GBM 抗体陽性であり, 腎生検にて半月体形成を認めたことより, 半月体形成性腎炎と診断し, 日本腎臓学会の「急速進行性腎炎症候群の診療指針」¹⁰⁾ を参考に, 3 回の血漿交換療法とステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 3 日間点滴静注) を施行後, プレドニゾロン 50 mg 内服による後

▶ **Fig. 2. Immunohistochemistry of the glomerulus**
Linear IgG deposits along the glomerular capillary walls (anti-IgG antibody, ×400)

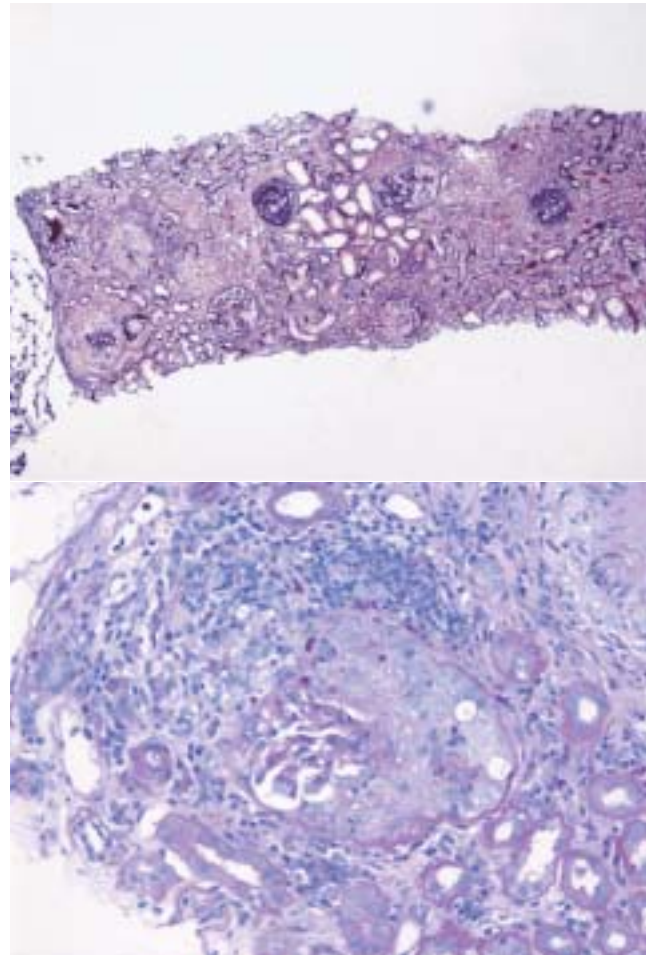
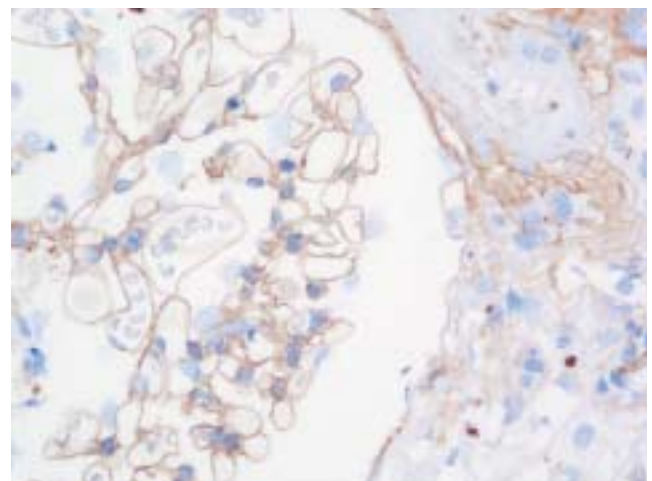


Fig. 1. Histopathology of the renal biopsy specimens

- a : A representative light micrograph shows that almost all the glomeruli reveal cellular crescents or global sclerosis and that tubular atrophy and interstitial inflammation can be seen. (PAM stain, ×40)
- b : An expanded light micrograph showing a glomerulus with cellular crescents surrounded by interstitial inflammation (PAS stain, ×200)



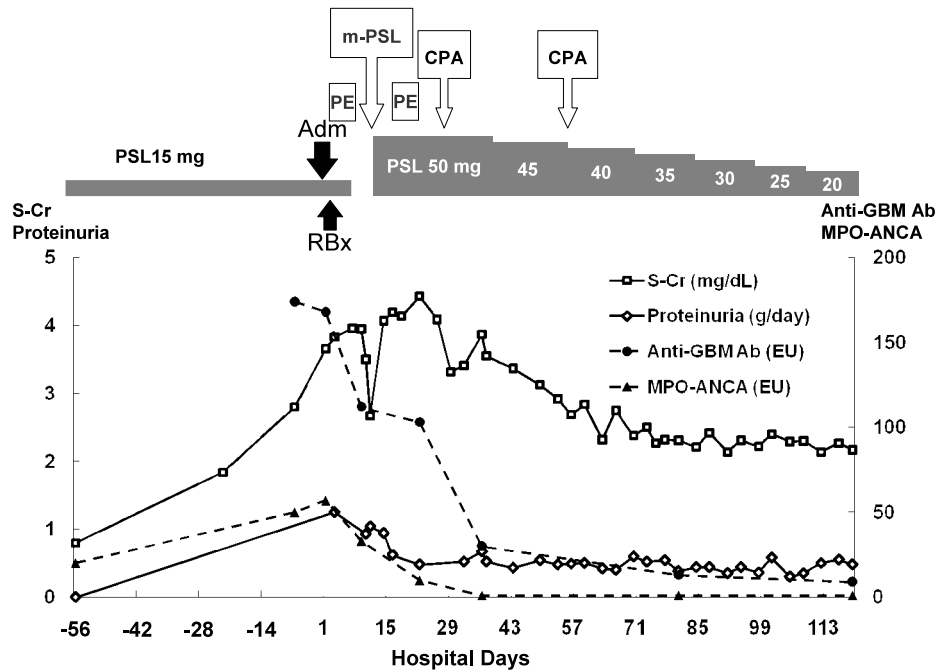


Fig. 3. Clinical course of the patient

PSL : prednisolone, Adm : admission, RBx : renal biopsy, PE : plasma exchange, m-PSL : pulse methylprednisolone, CPA : pulse cyclophosphamide, S-Cr : serum creatinine, Anti-GBM Ab : anti-glomerular basement membrane antibody, MPO-ANCA : myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody

療法を開始した。MPO-ANCA は 10 EU と低下したが、抗 GBM 抗体は依然 103 EU と高値であり、血清 Cr は入院時の 3.66 mg/dL から 4.43 mg/dL まで上昇したため、さらに血漿交換療法を 3 回、500 mg/回のシクロホスファミドパルス を 2 回施行した。この結果 MPO-ANCA は 10 EU、抗 GBM 抗体価は 9 EU 未満と正常化し、血清 Cr は 2.14 mg/dL まで改善、尿蛋白は 0.5 g/日未満に減少した。超音波検査にて腎サイズは入院時の 11 cm から治療終了後 8.5 cm と萎縮を認め、追加治療による腎機能改善は期待できないと判断し、プレドニゾロンを 20 mg まで減量し、外来通院とした。

考 察

今回、MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の経過中に抗 GBM 抗体陽性半月体形成性腎炎を合併した 1 例を経験した。肥厚性硬膜炎は原因疾患として梅毒¹¹⁾、結核¹²⁾、真菌¹³⁾などの感染症や Wegener 肉芽腫症¹⁴⁾、サルコイドーシス¹⁵⁾などの慢性炎症性疾患、関節リウマチ¹⁶⁾、Sjögren 症候群などの膠原病、悪性腫瘍などが報告されているが、原因を特定できないことも多い疾患である。最近では基礎疾患が明

らかでない特発性肥厚性硬膜炎において、血管炎や肉芽腫性炎症を呈し、血清学的に MPO-ANCA が陽性であった症例が報告されるようになり^{17~20)}、その発症に MPO-ANCA が関与している可能性が推測されるようになった。

肥厚性硬膜炎の治療はステロイド療法に反応することが多く、ステロイドパルス療法やステロイド大量投与が行われる。ステロイドの効果が不良の症例ではシクロホスファミドなどの免疫抑制薬を併用し治療効果を認める場合が多い。脊髄硬膜に生じた肥厚性硬膜炎は全周性に肥厚をきたすことがあり、肥厚の程度が強いと循環障害を伴って比較的急速に脊髄症を生じ、手術を要することがある³⁾。本例でも、52 歳時に発熱と筋力低下にて肥厚性硬膜炎を発症し、診断時より MPO-ANCA 陽性となっていた。突然の対麻痺が出現したためステロイドパルス療法および椎体切除術が施行された。切除標本には血管炎の所見を認めなかった。病理診断は chronic and acute non-specific pachymeningitis, T7-8 level, incisional biopsy from thickened dura mater であった。そのときの尿蛋白は一貫して(-)で、尿潜血は(-)~(±)であった。54 歳時に再発もあり、腎炎発症時も PSL 15 mg を内服継続していたが、MPO-ANCA は 20~40 EU が持続していた。再発時も尿蛋白(-)、尿潜血(-)で

Table 2. Previous reports on coexistence of MPO-ANCA and anti-GBM antibody in rapidly progressive glomerulonephritis

Author	Year	MPO-ANCA alone	MPO-ANCA + anti-GBM	anti-GBM alone
Jayne DR, et al. ⁴⁾	1990	246	20	47
Saxena R, et al. ⁵⁾	1995	8	3	6
Niles JL, et al. ⁶⁾	1996	29	6	6
Hellmark T, et al. ⁷⁾	1997	157	26	74
Jennette JC ⁸⁾	2003	102	25	28
Rutgers A, et al. ⁹⁾	2005	46	13	10

あった。

MPO-ANCA と抗 GBM 抗体はどちらも半月体形成性腎炎の原因となりうるが、両者陽性の症例が少ないことが近年報告されている。Table 2 に示す通り、ANCA 陽性患者の 8~27% で抗 GBM 抗体も陽性であり^{4~9)}、自験例でも 14% にみられている(未発表データ)。

MPO-ANCA が先行することが抗 GBM 抗体陽性型腎炎の発症の刺激となるのか、抗 GBM 抗体陽性型腎炎の経過中に MPO-ANCA が陽性になりやすいのかについてはいまだはっきりとはわかっていない。臨床の場では腎炎発症時に初めて両抗体が同時に測定されて両者陽性であることが判明することが多く、出現の順番については不明なことが多い。

両者陽性例の臨床的特徴が抗 GBM 抗体単独陽性例より MPO-ANCA 単独陽性例に似ていることから、MPO-ANCA が先行するのではと考える向きもある⁹⁾。それを裏付けるように MPO-ANCA 陽性が先行した両者陽性の半月体形成性腎炎の報告がされており、その機序としては MPO-ANCA によって活性化された好中球から活性酸素などが放出され、GBM の細胞外基質蛋白の立体構造を変化させた結果、いわゆるさまざまな“hidden antigen”が露出し、その後その成分に対する自己抗体が産生されるという仮説が提唱されている²¹⁾。両者陽性例の抗 GBM 抗体は Goodpasture 症候群の責任抗原である IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖の NC1 ドメイン以外の部分をエピトープとすることが多いことも報告されており²²⁾、上の仮説の正当性が示唆されている。MPO-ANCA に続いて陽性となる抗 GBM 抗体は NC1 に対するものでないことが多く、その場合は抗 GBM 抗体単独陽性の RPGN の患者より予後が良いとする報告もある²²⁾。

本例は、最低でも 4 年以上の MPO-ANCA 陽性の後に抗 GBM 抗体陽性となり、RPGN を発症しており、上記の機序に合致すると考えられた。MPO-ANCA 陽性でも尿所見

異常や腎機能障害を認めない期間があり、腎炎発症時の抗 GBM 抗体価高値、免疫染色にて糸球体係蹄壁に沿って IgG の線状沈着を認めたことから、本症例の半月体形成性腎炎の原因は抗 GBM 抗体型の可能性が高いと判断した。

半月体形成性腎炎の腎予後について、Rutgers らの報告によれば、診断時の腎生存率は MPO-ANCA 単独陽性例 72%、両者陽性例 40%、抗 GBM 抗体単独陽性例 31%、1 年後の腎生存率は MPO-ANCA 単独陽性例 64%、両者陽性例 10%、抗 GBM 抗体単独陽性例 15% とされ、抗 GBM 抗体単独陽性例では最も不良とされる⁹⁾。ところが、1 年後の生命予後の解析では逆転し、1 年生存率は MPO-ANCA 単独陽性例で 75%、両者陽性例が 79%、抗 GBM 抗体単独陽性例で 100% とされ、MPO-ANCA 単独陽性例が最も不良と報告している⁹⁾。同様の結果は Levy らも報告しており、肺胞出血合併例では生命予後不良であるとしている²³⁾。ただし、抗 GBM 抗体単独陽性例と両者陽性例の間の肺胞出血の合併頻度に有意な差はないとする報告が多い^{22,23)}。MPO-ANCA 単独陽性例で生存率が低下する理由としては、もともと高齢者に発症するという要因が推測されるものの、詳細は不明である。

結 語

MPO-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の経過中に抗 GBM 抗体陽性となり、半月体形成性腎炎を合併した症例を経験した。最近、両者陽性の半月体形成性腎炎の報告が増加している。因果関係についてはまだ検討すべき余地はあるものの、同様の症例の蓄積が病因の解明に貢献するものと思われる。

謝 辞

腎生検標本の免疫組織染色にご尽力いただいた山口比呂美女史に深謝いたします。

文 献

1. Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases : a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 846-862.
2. 廣畑俊成. 中枢神経病変. *日臨免疫学会誌* 2004 ; 27 : 109-117.
3. 頼高朝子, 塚本 忠, 大田恵子, 岸田修二. 肥厚性硬膜炎の臨床的検討. *脳と神経* 2002 ; 54 : 235-240.
4. Jayne DR, Marshall PD, Jones SJ, Lockwood CM. Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. *Kidney Int* 1990 ; 37 : 965-970.
5. Saxena R, Bygren P, Arvastson B, Wieslander J. Circulating autoantibodies as serological markers in the differential diagnosis of pulmonary renal syndrome. *J Intern Med* 1995 ; 238 : 143-152.
6. Niles JL, Bottinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, McCluskey RT. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996 ; 156 : 440-445.
7. Hellmark T, Niles 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.
8. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1164-1177.
9. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 253-262.
10. 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.
11. Gribble LD. Syphilitic spinal pachymeningitis. *S Afr Med J* 1972 ; 46 : 1326-1328.
12. Guidetti B, La Torre E. Hypertrophic spinal pachymeningitis. *J Neurosurg* 1967 ; 26 : 496-503.
13. Selby R. Pachymeningitis secondary to *Allescheria boydii*. Case report. *J Neurosurg* 1972 ; 36 : 225-227.
14. 古屋善章, 鈴木美佐子, 阿部浩子, 金子祐子, 安岡秀剛, 野島崇樹, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人, 池田康夫. 肥厚性硬膜炎を合併した Wegener 肉芽腫症の 1 例. *日内会誌* 2002 ; 91 : 3510-3512.
15. Huang H, Haq N. Spinal leptomeningeal sarcoidosis. *Neuroradiology* 1987 ; 29 : 100.
16. Gutmann L, Hable K. Rheumatoid pachymeningitis. *Neurology* 1963 ; 13 : 901-905.
17. Tamai H, Tamai K, Yuasa H. Pachymeningitis with pseudo-Foster Kennedy syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 130 : 535-537.
18. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Yamazaki J. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA) : a case report and a review of central nervous system involvement in MPA. *Clin Exp Rheumatol* 2000 ; 18 : 397-400.
19. Takuma H, Shimada H, Inoue Y, Ishimura E, Himuro K, Miki T, Nishizawa Y. Hypertrophic pachymeningitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA), and diabetes insipidus. *Acta Neurol Scand* 2001 ; 104 : 397-401.
20. Takahashi K, Kobayashi S, Okada K, Yamaguchi S. Pachymeningitis with a perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody : response to pulse steroid. *Neurology* 1998 ; 50 : 1190-1191.
21. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, Granel B, Daniel L, Jegou-Desplat S, Disdier P, Swiader L, Berland Y, Weiller PJ. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e26-30.
22. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Cui Z, Segelmark M, Zhao MH, Wang HY. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1338-1343.
23. 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.