

低用量ステロイド療法で透析離脱できた高齢者 ANCA 関連腎炎の 1 例

川本進也

ANCA-related glomerulonephritis in an aged patient with diabetes mellitus successfully released from hemodialysis by low dose steroid therapy : a case report

Shinya KAWAMOTO

Department of Internal Medicine, Nihonkoukan Hospital, Kanagawa, Japan

要 旨

症 例 : 86 歳, 男性

現病歴 : 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症にて通院中で平成 19 年 8 月時点では腎機能は正常。同年 12 月感冒様症状出現し, 感冒薬を服用するも改善せず全身倦怠感増強。12 月 19 日再診時 BUN 36 mg/dL, Cr 3.6 mg/dL と腎障害および尿蛋白, 尿潜血を認め緊急入院。

入院時所見 : BUN 41 mg/dL, Cr 3.99 mg/dL, HbA_{1c} 6.0%, 尿蛋白(2+), 尿潜血(3+), MPO-ANCA 129 IU/mL

入院後経過 : 入院翌日に腎生検を施行し, 強い尿細管間質障害を伴う pauci immune 型の壊死性半月体形成性腎炎と診断。直ちにステロイド療法を検討したが, 高齢で糖尿病もあり感染リスクが高いことを考慮し, 本人, 家族と相談し透析を覚悟のうえで低用量ステロイド療法を選択, プレドニゾロン(PSL)20 mg/日で治療開始。治療開始後微熱や全身倦怠感は改善するも, 血糖上昇をきたしインスリンを併用。Cr は一旦低下するも再上昇し始め, 平成 20 年 1 月 24 日には尿毒症を呈し血液透析導入。PSL は 20 mg/日を 4 週間投与後 17.5 mg/日に減量し MPO-ANCA は 87 IU/mL まで低下。6 週後には 15 mg/日まで減量。透析も 2 月中旬からは 2 回/週, その後 1 回/週と減量でき 3 月 5 日退院。以後 1 回/週, さらに 1 回/2 週と減量し 5 月 7 日を最後に透析離脱。その後 PSL 5 mg/日で継続し, MPO-ANCA も陰性化し BUN 35 mg/dL, Cr 3 mg/dL 程度で再燃することなく順調に経過中。

結 語 : 糖尿病合併高齢者では, 強力なステロイド療法は感染リスクが高く生命予後を不良にすることもある。透析導入となっても生命予後が期待でき, ときに透析離脱の可能性もある低用量ステロイド療法は有効と考えられた。

A 86-year-old man had been treated for hypertension, diabetes mellitus (DM), and dyslipidemia in Nihonkoukan Hospital. His renal function was within the normal range in August 2007. He showed common cold-like symptoms, which were not improved by anti-inflammatory drugs in December 2007. He was admitted to our hospital because of renal failure, urine protein and urine occult blood. He was also positive for anti-myeloperoxidase antibody (MPO-ANCA ; 129 IU/mL). A renal biopsy revealed idiopathic crescentic glomerulonephritis of the pauci immune type.

Considering his advanced age and DM, he was treated with the low dose of 20 mg/day of prednisolone. Although his symptoms, such as low grade fever and general fatigue, were improved after steroid therapy, renal failure accelerated, necessitating hemodialysis (HD), and insulin administration was needed for his DM. Subsequently, an AV fistule operation for HD was performed. Prednisolone was tapered to 17.5 mg/day after 4 weeks, and his MPO-ANCA titer decreased to 87 IU/mL. After steroid treatment and HD, his condition gradually recovered and he was discharged on March 5, 2008.

Following about 6 months of treatment with prednisolone (3.5 months after HD administration), his renal function gradually recovered, allowing the discontinuation of HD.

High-dose steroid therapy is very effective for ANCA-related glomerulonephritis. However, there is a high risk of infection, especially in aged and DM patients. Low-dose steroid therapy (PSL 20 mg/day) is safe and effective in such high-risk patients and in some cases, they can be released from HD.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 642-647.

Key words : ANCA 関連腎炎, 低用量ステロイド, 透析離脱

緒 言

Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)関連血管炎は、主に細動脈から毛細血管レベルに生じる壊死性毛細血管炎であり、高率に腎障害、肺障害を呈し、腎を中心に病変が出現し、強力な免疫抑制療法にもかかわらず予後不良の疾患である。特に腎障害は臨床的に急速進行性腎炎症候群(RPGN)¹⁾を呈し、数カ月で腎不全に至り、強力な免疫抑制療法を行っても腎機能の改善は認められず、透析療法を必要とする場合も多く、また強力な免疫抑制療法に伴う感染症による死亡例も多く、腎予後と生命予後のバランスを考慮した治療が必要である²⁾。厚生労働省から診療指針³⁾も示されているが、本症は高齢での発症も多く、他疾患の合併も多いため、画一的に治療を行うことは難しい面もある。

今回われわれは、86歳と高齢で、糖尿病の合併もあり、強

力な免疫抑制療法はリスクが高いと考えられた症例に、プレドニゾロン(PSL)20 mg/日と厚生労働省の診療指針³⁾で8週以内の減量目標と記されている低用量で治療し、一旦は透析療法を導入したものの約3カ月後に透析離脱することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 86歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠感

現病歴 : 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧にて外来通院中で、平成19年8月にはBUN 21 mg/dL, Cr 0.84 mg/dLと腎機能正常であった。同年12月上旬より感冒様症状が出現し、感冒薬を服用したが改善せず全身倦怠感が増強してきた。12月19日の再診時に尿潜血と尿蛋白を認め、BUN 36 mg/dL, Cr 3.6 mg/dLであったため急性腎不全疑いで緊急入院

Table 1. Laboratory findings

Peripheral blood		Renal function		Glu	110 mg/dL
WBC	10,480/ μ L	Protein	1.21 g/day	HbA _{1c}	6.0 %
RBC	340 \times 10 ⁴ / μ L	24hCcr	10.3 mL/min	TP	7.9 g/dL
Hgb	10.4 g/dL	Blood chemistry		Alb	3.2 g/dL
Hct	31.1 %	T-Bil	0.5 mg/dL	CRP	6.12 mg/dL
MCV	91.5 fl	AST	23 IU/L	Immunological findings	
Plt	23.0 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	17 IU/L	ASO	<10 U/mL
Urine		ALP	220 IU/L	ASK	160 U/mL
pH	6.0	γ GTP	62 IU/L	C3	129 mg/dL
SG	1,015	LDH	170 IU/L	C4	47 mg/dL
Protein	(1+)	TC	199 mg/dL	CH50	44.4 IU/mL
Occult blood	(3+)	LDL	122 mg/dL	MPO-ANCA	129 U/mL
Glucose	(-)	TG	154 mg/dL	PR3-ANCA	<3.5 U/mL
Keton	(-)	Na	135 mEq/L	Anti GBM Ab	<10
Urine sediment		K	3.8 mEq/L	ANA	<40
RBC	230/HPF	Cl	106 mEq/L		
WBC	12/HPF	Fe	23 μ g/dL		
Epithelial cell	2/HPF	TIBC	220 μ g/dL		
Gran. cast	3/HPF	BUN	36 mg/dL		
Bacteria	196/HPF	Cr	3.63 mg/dL		

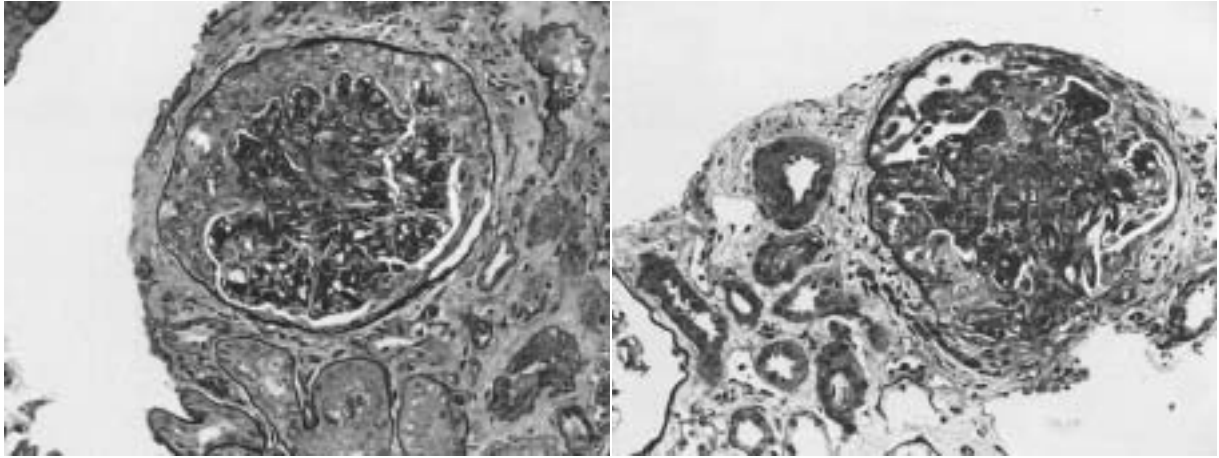


Fig. 1. Light microscopic findings in the renal biopsy (PAS stain)
Total glomerulus 14, Cellular crescent 10, Global sclerosis 1

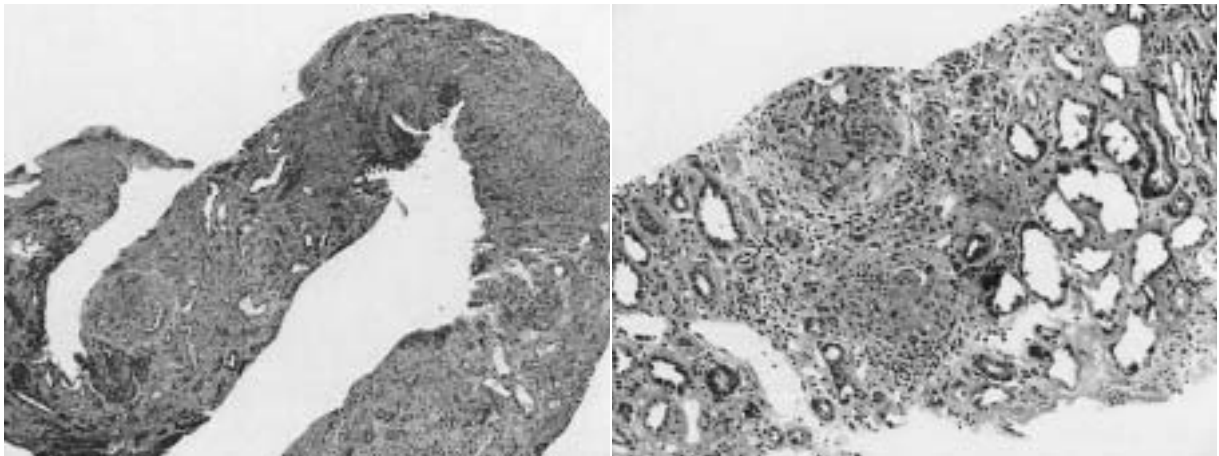


Fig. 2. Light microscopic findings in the renal biopsy (Masson stain)
Tubulo-interstitial damage 70 %

となった。

既往歴：2型糖尿病(40歳～)、高血圧、脂質異常症

家族歴：特記事項なし

飲酒歴：ビール 200 mL/日

喫煙歴：なし

入院時現症：身長 165 cm、体重 51 kg、血圧 136/66 mmHg、脈拍 65/分・整、体温 37.3°C、呼吸数 18/分、意識清明で眼瞼結膜に軽度貧血を認めるも眼球結膜に黄染なし。頸部・鎖骨上・腋窩リンパ節触知せず、心音純、肺野清、腹部平坦かつ軟、圧痛はなく、肝・脾・腎も触知せず、下腿浮腫も認めなかった。

検査所見：入院時検査所見を示す(Table 1)。軽度の貧血と白血球増加を認め、尿検査では尿蛋白、尿潜血いずれも認めた。また、BUN 36 mg/dL、Cr 3.63 mg/dL と急速な腎

機能低下および CRP 上昇、MPO-ANCA の高値を認めた。しかし抗核抗体は陰性で血清補体価は正常であった。

入院後経過：入院翌日に腎生検施行。14 個の糸球体が採取され、うち 1 個が全節硬化、10 個に細胞性半月体形成を認め半月体形成率は 77%であった(Fig. 1)。また、尿細管間質も広範囲に炎症細胞浸潤と尿細管の萎縮を認めた(Fig. 2)。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は認められず、pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎と診断した。日本腎臓学会の急速進行性腎炎の治療指針に従い臨床重症度を評価したところ、Cr 3.63 mg/dL(1点)、年齢 86 歳(2点)、肺病変なし(0点)、CRP 6.12 mg/dL(1点)、計 4 点で臨床重症度 II となり、高齢者・透析患者であるため経口ステロイド薬 0.6~0.8 mg/kg/日が推奨されており、本例では 30~40 mg/日となった。しかし本例では糖尿病も

あり、感染リスクが高いことを考慮し、本人、家族と相談のうえ透析は覚悟のうえで安全な治療を選択した。そこで、治療指針で4~8週以内に到達するよう推奨されている維持投与量である PSL 20 mg/日で治療を開始した。治療開始後全身倦怠感や微熱は改善したものの、糖尿病の悪化でインスリンの投与を開始した。治療開始後 Cr 値は一旦は低下したものの、1月に入って漸増し始め、1月24日には BUN 170 mg/dL, Cr 6.96 mg/dL まで上昇し、著明な全身倦怠感や食思不振といった尿毒症症状を認めたため、透析用ダブルルーメンカテーテルを挿入し血液透析を導入。2月6日に内シャントを造設し、週2回の血液透析を行いながら PSL を漸減。3月に入って週1回の血液透析となり PSL 15 mg/日まで漸減し3月5日退院。以後、外来で週1回の通院血液透析を行いながら PSL を漸減していった。5月7日の血液透析を最後に透析離脱。その後も外来で PSL を漸減し 5 mg/日で維持量とした (Fig. 3)。PSL 漸減に伴い糖尿病も改善し、インスリン投与も6カ月で中止とした。その後転倒し、大腿骨頭骨折で整形外科に入院したものの整形外科退院後は MPO-ANCA も陰性化し、発症後2年以上経ち89歳となった2010年10月末現在も、PSL 5 mg/日の維持量で BUN 35 mg/dL, Cr 3 mg/dL 程度で安定経過中である。

考 察

ANCA 関連腎炎での透析離脱例の報告は散見されており、Table 2 にまとめてみた。向山ら⁴⁾は8例中3例 (37.5%)、大野ら⁵⁾は25例中3例 (12.0%)、浅野ら⁶⁾は40例中7例 (17.5%) などと報告している。また海外では、Nachman ら⁷⁾は97例の ANCA 関連の顕微鏡的多発動脈炎と壊死性半月体形成性腎炎患者のうち75例 (77%) が寛解し、透析導入は17例 (18%)、そのうち9例 (53%) が透析を離脱したと報告し、透析離脱例の平均透析治療期間は6週間と報告している。また European Vasculitis Study Group (EUVAS) の研究では、ANCA 関連腎炎診断時に透析導入となった69例を対象にステロイドパルス療法もしくは血漿交換療法を行ったところ、1年後に30例 (44%) に透析離脱

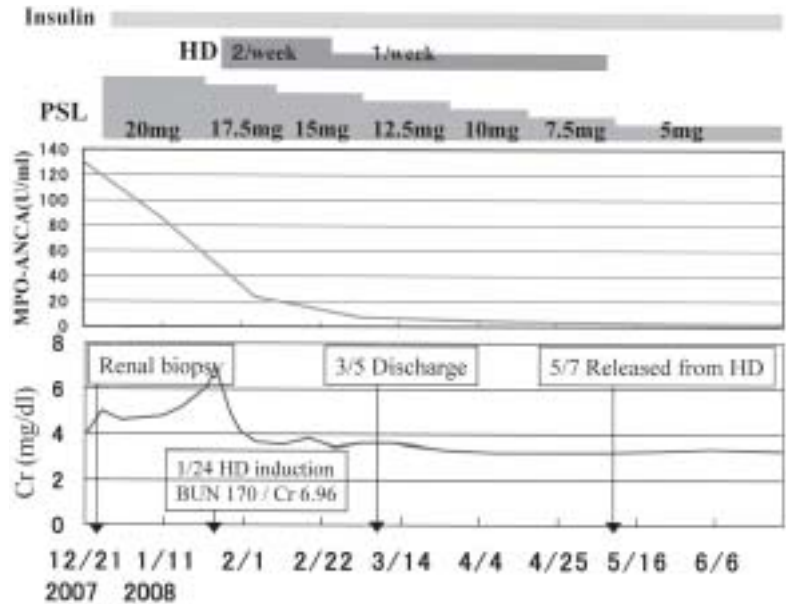


Fig. 3. Clinical course

Table 2. Cases released from HD among ANCA-related glomerulonephritis patients

	No. of total HD inductions	No. released from HD (released rate : %)
Asano, et al. (2008)	40	7 (17.5 %)
Mukaiyama, et al. (2001)	8	3 (37.5 %)
Ohno, et al. (2007)	25	3 (12.0 %)
Nachman, et al. (1995)	17	9 (52.9 %)
EUVAS (2007)	69	30 (43.5 %)

EUVAS : European Vasculitis Study Group

を認めたと報告している⁸⁾。このように、ステロイド治療などにてある程度の割合で透析を離脱することが可能と考えられる。

本邦での透析離脱例で詳細が記載されたものを本例とともに Table 3 にまとめた^{9~17)}。浅野ら⁶⁾は、診断時に臨床的活性が高い症例のなかに治療への反応性や自然経過で透析離脱がありうると報告しているものの、今回のわれわれの検討では、年齢や性別、MPO-ANCA、透析導入時の Cr 値などには一定の傾向は認めなかった。また離脱までの透析期間も2回~4年までさまざまであったものの、本例のように3カ月程度が多かった。これら10例では組織学的に詳細な記載がないため透析離脱例の組織学的な特徴を論ずることは困難であるが、EUVAS では診断時に透析導入となった69例を対象に、それぞれの治療法や臨床・病理所見で1年後の腎機能回復の予後因子をロジスティック回帰分析で検討し、治療方法や健常糸球体、硬化糸球体の

Table 3. ANCA-related glomerulonephritis cases who were released from HD in Japan

Reporter	Year	Age	Sex	MPO-ANCA (IU/mL)	Cr (mg/dL)	CRP (mg/dL)	Lung involvement	Duration of HD	Treatment
Miyahira	2001	59	F	72	8.5	ND	—	3 M	MP+OCS
Kobayashi	'01	44	M	449	10.5	ND	+	4 Y	PE+MP+CY
Fukunaga	'02	65	M	770	8.1	2.78	—	7 M	MP+OSC
Suzuki	'02	74	M	89	7.4	ND	—	3 M	MP+CY+OCS
Arimura	'04	78	F	630	4.0		+	3 times	MP+CY+OCS
Okamoto	'04	75	F	2,130	8.0	ND	—	ND	MP+OCS
Kagiwada	'06	77	F	415	7.8	ND	—	1 M	MP+Low-dose
Shibata	'04	63	M	349	3.9	6+	+	ND	PE+MP+CY
Matsumura	'08	57	F	ND	7.5	ND	—	2 times	MP+OCS
This case	'09	86	M	127	6.96	6.12	—	3 M	Low-dose

MP : methylprednisolone pulse therapy, PE : plasma exchange, OCS : oral corticosteroids, CY : cyclophosphamide, Low-dose : low-dose oral corticosteroids

割合と、尿細管萎縮の進展度および動脈硬化の有無が関与していたと報告している⁸⁾。そのなかで、広範な尿細管萎縮を伴う場合、正常糸球体が18%以下ではステロイドパルス療法を行っても腎機能回復より死亡リスクのほうが高いと報告している⁸⁾。本例に当てはめると、広範な間質尿管への細胞浸潤は認めるものの、尿細管萎縮は軽度で硬化糸球体も7%にとどまり、健常糸球体が23%であったためステロイドパルス療法で十分腎機能回復のチャンスはあったと思われる。さらに間質病変が細胞浸潤主体でまだ広範な尿細管萎縮にまで至っていなかったことが、このロジスティック回帰分析ではさらに腎機能回復への有利な予後因子とされており、このことが、ステロイドパルス療法ではなく、低用量のPSLでも透析を離脱できたことに貢献している可能性もある。

本例の急速な腎機能低下の要因の一つは、高い細胞性半月体の形成率と尿細管間質での広範囲な炎症細胞浸潤と考えられ、これがステロイド治療に反応し腎機能の回復をもたらしたと考えられた。本例は高齢でもあり腎機能回復後の追跡腎生検は行っていないが、われわれは経時的腎生検で追跡しえた15例で予後因子を解析したところ、半月体形成率に比し間質障害が高度な症例ではステロイドの反応も良好で、治療後には広範な間質への炎症細胞浸潤と浮腫性拡大が著明に改善し、腎機能の改善に寄与していることを報告²⁾している。

ただし年齢では本例以外では最高で78歳と、本例のごとく80歳以上の例はなく、ある程度強力なステロイド療法に耐えられる体力がある例が離脱可能であったと言えなくもない。このことは、本例以外の9例全例でステロイドパルス療法が施行されていたことから推察される。この

ように、強力なステロイド療法を行うことによって透析離脱症例が報告されている裏には、感染症により不幸な転帰を取った症例が相当数あるものと思われる^{2,18)}。本例は86歳と高齢で糖尿病も合併しており、強力なステロイド療法では感染症合併のリスクが相当高いと思われた。幸い肺病変を認めなかったことより、本人・家族と相談したところ、透析になっても生命予後が期待できる治療法を希望されたため、最初からPSL 20 mg/日という、「急速進行性腎炎症候群の診療指針³⁾」で4~8週以内に減量目標とされている低用量のステロイドで治療を開始した。この20 mg/日については診療指針³⁾でステロイド維持投与量と生存率の比較で、20 mg/日以下で94.4%の生存率という記載により決定した。本例の場合体重50 kgであり、0.4 mg/kg/日となり治療指針での推奨量の50~67%ということになる。以前から合併していた糖尿病は、ステロイド療法開始後予想通りインスリン導入となったが、早期から厳格に血糖をコントロールすることで感染症を予防した。また、感染症に対し細心の注意を払い透析はやむなしと考えていたため、透析導入後直ちに内シャント造設し、透析用ダブルルーメンカテーテルの留置期間は最小限にとどめた。透析離脱は予想外の嬉しい誤算であり、あくまでもANCAの病勢をコントロールしつつ感染症などの合併症を回避できるステロイドの用量について、リスクに応じて治療指針で示されている用量から減量することも必要であると考えられた。

低用量ステロイド療法に関しても、最近、治療による感染症死などのリスク軽減のため高齢者を中心に報告されてきている。80歳以上の高齢者の本疾患に対する低用量ステロイド療法の有用性の報告^{19,20)}は散見されてはいるものの、低用量としているステロイド量がミニパルス療法後

PSL 30 mg/日であったり、最初から PSL 10 mg/日であったりさまざまである。いずれも感染症などの合併症を回避して病勢のコントロールができ良好な経過を取ってはいるものの、本例のごとく透析離脱まで認めた症例はなく、本例は貴重と考えられた。

また、これまでの透析離脱症例の報告では、強力なパルス療法を行っている症例のみで、低用量での離脱例の報告はなかったため報告した。

結 語

ANCA 関連腎炎では、リスクが高い高齢者や糖尿病合併患者では、生命予後の観点から治療指針よりもさらに低用量ステロイド療法が有効な治療法の一つと考えられた。

利益相反申告：申告すべきものなし

文 献

- 川本進也, 川村哲也. 急速進行性腎炎. 腎と透析 1996; 41: 574-577.
- 川本進也, 川村哲也, 宇都宮保典, 川口良人, 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の予後関連因子に関する検討. 日腎会誌 1999; 41: 719-725.
- 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: 52-82.
- 向山美雄, 大江剛人, 高雄泰行, 上野秀之, 駒形浩史, 笠原成彦, 江本 因, 浜 英永, 中村康彦, 水村泰治. ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎 9 例の臨床的検討. 埼玉県医学会誌 2001; 36: 288-296.
- 大野道也, 小田 寛, 加藤陽子, 吉田学郎, 岡田美帆, 大橋宏重. 当院における ANCA 関連腎炎の検討. 岐阜県総合医療センター年報 2007; 28: 7-11.
- 浅野美奈子, 長屋 啓, 原 和弘, 立松美穂, 鈴木祥代, 倉田 圭, 稲熊大城. 透析離脱できた ANCA 関連腎炎の特徴(会議録). 透析会誌 2008; 41 (Suppl): 473.
- Nachman P, Hogan S, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response in ANCA-associated microscopic polyangitis (MPA) and necrotizing and crescent glomerulonephritis (NCGN). Clin Exp Immunol 1995; 101 (Suppl): 44.
- de Lind van Wijngaarden, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Noël LH, Ferrario F, Waldherr R, Bruijn JA, Bajema IM, Hagen EC, Pusey CD; EUVAS. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2189-2197.
- 宮平 健, 宮良 忠, 小林竜司, 砂川博司, 原 元. 血液透析を離脱できた MPO-ANCA 陽性糖尿病患者の 1 例(会議録). 透析会誌 2001; 34 (Suppl): 966.
- 小林英之, 長谷川 元, 吉田 啓, 大久保景子, 濱口明彦, 高添一典, 川村哲也, 細谷龍男. 急速進行性腎炎症候群発症から 4 年後に透析を離脱しえた ANCA 関連腎炎の一例(会議録). 日腎会誌 2001; 43: 517.
- 福永康二, 長尾一公, 内藤克輔, 山川弦一郎, 松山豪泰. 透析療法を離脱しえた MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連腎炎の 1 例 西日泌尿 2002; 64: 35-38.
- 鈴木浩二, 瀬川高志, 尾形和泰, 佐藤忠直, 佐藤幸文, 鹿野 哲, 佐々木 豊, 澤崎孝司. 腎の再生検が有用で, 透析を離脱しえた MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例(会議録). 日腎会誌 2002; 44: 624.
- 有村義宏, 軽部美穂. 特発性間質性肺炎の経過中に急速進行性腎炎を生じた MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例 治療学 2004; 38: 466-469.
- 岡本好司, 岡 真知子, 真栄里恭子, 守矢美和, 大竹剛晴, 小林修三. ステロイド治療が奏功し透析を離脱しえた, 尿管細管間質病変が主体の MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例(会議録). 日腎会誌 2004; 46: 605.
- 鍵和田直子, 金井厳太, 佐藤孔信, 西田 進, 野村幸範. PTU 内服中に合併した ANCA 関連急速進行性腎炎に血液透析を行い離脱した一例(会議録). 透析会誌 2006; 39 (Suppl): 740.
- 柴田昌典, 内山秀男, 長井幸二郎, 谷口信吉, 宇佐美一政. 血漿交換, 持続血液濾過透析, 透析で救命しえた MPO-ANCA 陽性肺腎疾患の 1 例(会議録). 日本アフエレーシス学会誌 2004; 23: 214.
- 松村正文, 瀧原博史, 北原誠司, 白瀧 敬. ステロイドパルス療法にて血液透析を離脱できた急性腎不全の 1 例(会議録). 西日本泌尿 2008; 70: 335-336.
- 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 他. RPGN の治療指針の検証: RPGN 全国アンケート調査結果からの検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「進行性腎障害に関する調査研究」(主任研究者 冨野康日己)平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005: 33-51.
- 一之瀬方由利, 大山 亘, 酒井英伸, 伊藤順子, 上竹大二郎, 沼田美和子, 川村哲也. 低用量ステロイド療法が有効であった高齢者 MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例(会議録). 慈恵医科誌 2004; 119: 195.
- 松本美香, 田村雅仁, 穴井博史, 椛島成利, 芦野良太, 松尾博司, 柴田達哉, 相島三枝子, 中島康秀. 低用量ステロイドによる ANCA 関連血管炎の治療(会議録). 臨床と研究 2005; 62: 2026.