

# C型肝炎ウイルス感染に合併した MPO-ANCA 陽性 Wegener 肉芽腫症の 1 例

安田 真子\*<sup>1,3</sup> 荒木 久澄\*<sup>3</sup> 藤友結実子\*<sup>1</sup> 森田 善方\*<sup>1</sup>  
浦崎 晃司\*<sup>2</sup> 宇津 貴\*<sup>3</sup> 磯野 元秀\*<sup>1</sup>

A case of MPO-ANCA-positive Wegener's granulomatosis with hepatitis C virus infection

Mako YASUDA\*<sup>1,3</sup>, Hisazumi ARAKI\*<sup>3</sup>, Yumiko FUJITOMO\*<sup>1</sup>, Yoshikata MORITA\*<sup>1</sup>, Koji URASAKI\*<sup>2</sup>,  
Takashi UZU\*<sup>3</sup>, and Motohide ISONO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Medicine, \*<sup>2</sup>Department of Pathology, Otsu Municipal Hospital,

\*<sup>3</sup>Department of Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

## 要 旨

症例は 77 歳，男性。難聴を主訴に近医耳鼻咽喉科を受診し滲出性中耳炎と診断され加療中であった。耳鼻科受診 2 カ月後，蛋白尿，血尿の出現と腎機能低下のため当院内科へ紹介となった。血清クレアチニンは 4 カ月で 0.7 mg/dL から 1.4 mg/dL と上昇し，胸部 X 線像で右中肺野に浸潤影を認めた。また，HCV 抗体が陽性，HCV-RNA は高値であり，クリオグロブリンが弱陽性，myeloperoxidase (MPO)-ANCA が陽性であった。腎生検では半月体形成性糸球体腎炎を認めた。鼻腔内に炎症性病変を認め，同部位の生検では血管炎や肉芽腫は証明できなかったが，鼻症状，胸部 X 線像での浸潤影と尿検査異常を認めたことから，アメリカリウマチ学会の診断基準に従って Wegener 肉芽腫症と診断した。ステロイドパルス療法および経口ステロイド療法後，血清クレアチニンは 1.0 mg/dL まで低下し，滲出性中耳炎，肺野の浸潤影も改善した。

Wegener 肉芽腫症では proteinase-3 (PR3)-ANCA が陽性となることが一般的であるが，MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症の例も少なくない。近年，HCV 感染患者に ANCA 陽性率が高いことや，Wegener 肉芽腫症に HCV 感染率が高いことが報告されている。HCV 感染に MPO-ANCA 陽性 Wegener 肉芽腫症を発症した本症例は，HCV 感染と ANCA 関連血管炎との関連を示唆する興味深い症例と考えられた。

A 77-year-old Japanese man was referred to our hospital because of the progression of renal dysfunction. Two months prior to the admission he had been diagnosed with otitis media. Urinalysis showed proteinuria and microscopic hematuria. Blood examination revealed renal dysfunction, hepatitis C virus (HCV) infection and positive myeloperoxidase (MPO)-ANCA. A chest CT revealed small infiltrates in the right middle lobe. The renal biopsy demonstrated crescentic glomerulonephritis with tubulitis. He was diagnosed as having Wegener's granulomatosis according to the American College of Rheumatology classification criteria. Methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone improved all of the otitis media, lung infiltrates and renal function.

Recently, a high prevalence of ANCA has been reported in patients with HCV. It has also been reported that the prevalence of HCV infection is high in patients with Wegener's granulomatosis. Therefore, our case points to the clinical significance of HCV infection in ANCA-associated systemic vasculitis including Wegener's granulomatosis.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 1053-1058.

**Key words** : MPO-ANCA, Wegener's granulomatosis, HCV, cryoglobulinemia, otitis media

## 緒 言

Wegener 肉芽腫症は、上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎症、壊死性半月体形成性腎炎、全身の中小サイズの血管炎の壊死性肉芽腫性血管炎を三徴とする全身性炎症疾患である<sup>1)</sup>。Wegener 肉芽腫症は、antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) のうち proteinase 3 (PR3)-ANCA が陽性となることが多いが、myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症も稀ではない<sup>2)</sup>。また、近年 C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染患者に ANCA 陽性率が高いことが報告されており<sup>3,4)</sup>、ANCA 関連血管炎の発症における HCV 感染の関与が示唆されている。

今回われわれは、HCV 感染患者に生じた MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

**患 者：**77 歳，男性

**主 訴：**進行する難聴と腎機能低下

**既往歴：**55 歳時；直腸癌手術，人工肛門造設，輸血あり。手術後から間欠的に導尿。68 歳時；緑内障のため当院眼科通院

**家族歴：**妹；子宮癌，肝疾患なし

**現病歴：**難聴のため近医耳鼻科を受診し，伝音性難聴および中耳炎の診断にて抗菌薬の治療と鼓膜チューブを留置されたが改善を認めなかった。耳鼻科受診 2 カ月後，伝音性難聴に加え感音性難聴の悪化を認め，当院を紹介受診。鼓室内に液貯留があり，また，当院紹介時からの 4 カ月間

で血清クレアチニンが 0.7 mg/dL から 1.4 mg/dL と上昇し，比較的急激な腎機能低下を認めたことから精査のため入院となった。また，経過中に感冒様症状や血痰は認められなかった。

**入院時現症：**身長 162.0 cm，体重 45.6 kg，血圧 140/82 mmHg，脈拍 68/分，整，体温 36.7°C。意識清明，眼症状なし。両側鼓膜にチューブが留置されていた。心雑音，肺雑音聴取せず。腹部に異常所見なく，下腿浮腫なし。下腿伸側に落屑を伴う赤色調の皮疹を認める。神経学的異常所見なし。

**入院時検査所見 (Table)：**検尿では尿蛋白 (2+)，尿潜血 (3+) であり，尿沈渣では RBC 100 以上/HPF，尿蛋白定量検査では 2.6 g/gCr であった。血算では異常所見を認めず，生化学検査では血清クレアチニン 1.7 mg/dL，BUN 18 mg/dL と腎機能低下を認めた。CRP は陰性であったが，赤沈の亢進，高 $\gamma$ グロブリン血症を認めた。また，HCV 抗体が陽性であり，HCV-RNA 量は 2,100 KIU/mL と高値であった。クリオグロブリンは弱陽性であったが，タイプの同定はできなかった。MPO-ANCA は 228 EU と高値，PR3-ANCA は陰性であった。胸部 X 線で右中肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT では右 S3，S4，S6 に気管支拡張と浸潤影を認めた (Fig. 1)。

**入院後経過：**進行する腎機能低下を認め，難治性中耳炎があること，肺野に異常陰影を認めることより Wegener 肉芽腫症を疑った。腎生検では，計 8 個の糸球体のうち 2 個が硝子化しており，残り 6 個の糸球体のうち 3 個に細胞性半月体形成，1 個に線維性半月体形成を認めた。血管炎や肉芽腫は明らかではなかった。間質に尿管管炎を認め，特

Table. Laboratory findings on admission

Blood cell count		Blood chemistry		Ca	8.6 mg/dL	Urinalysis	
Ht	33.2 %	TP	8.1 g/dL	P	3.0 mg/dL	Protein	2+
Hb	10.9 g/dL	Alb	3.8 g/dL	CRP	0.26 mg/dL	Occult blood	3+
RBC	$381 \times 10^4/\mu\text{L}$	T-Bil	0.6 mg/dL			Sediments	
WBC	$6,800/\mu\text{L}$	$\gamma$ -GTP	10 IU/L	Serology		RBC	>100/HPF
Neut	70.5 %	AST	31 IU/L	C3	105 mg/dL	WBC	5~9/HPF
Lymph	23.1 %	ALT	17 IU/L	C4	27 mg/dL		
Eosin	0.9 %	LDH	202 IU/L	IgG	2,641 mg/dL	Protein excretion	2.6 g/gCr
Mono	5.2 %	ALP	219 IU/L	IgA	482 mg/dL	eGFR	36 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Plt	$24.9 \times 10^4/\mu\text{L}$	BUN	18 mg/dL	RF	1.4 IU/mL		
		Cr	1.7 mg/dL	MPO-ANCA	228 EU		
Viral marker		UA	5.7 mg/dL	PR3-ANCA	<10 EU		
HBs-Ag	-	Na	135 mEq/L	ANA	< $\times 40$		
HCV-Ab	+	K	4.1 mEq/L	Cryoglobulin	Weakly positive		
HCV-RNA	2,100 KIU/mL	Cl	100 mEq/L				

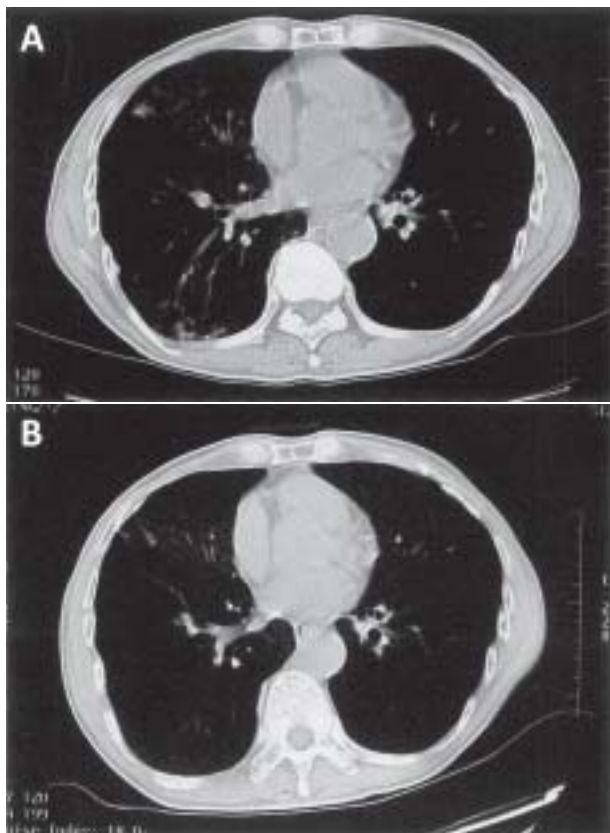


Fig. 1. Chest computed tomography on admission (A) and one month after the administration of steroid (B)

に半月体を形成した糸球体の周囲において尿細管の萎縮や線維化が強く、リンパ球を中心とした細胞浸潤を認めた (Fig. 2)。また、免疫蛍光染色ではメサンギウム領域と係蹄壁の一部に IgG, IgA, C3 の弱い沈着を認めた (Fig. 3)。電子顕微鏡では、メサンギウム領域への極軽度の electron dense deposit を認めるのみであった (Fig. 4)。

難聴については、前医初診時には軽度の伝音性難聴のみを認めていたが、当院入院時には伝音性難聴の進行に加え、感音性の難聴も認めた。組織学的診断のため中耳からの生検を行おうと試みたが、鼓膜にチューブが留置されていたため施行できなかった。鼻腔粘膜に炎症性変化を認めたため生検を行ったが、非特異的な炎症所見のみで、肉芽腫は証明できなかった。

以上の所見から、本症例は、鼻症状、胸部 X 線像異常および尿異常所見があることより、アメリカリウマチ学会の診断分類に従って Wegener 肉芽腫と診断した。メチルプレドニゾロン 500 mg/日、3 日間のステロイドパルス療法を行い、後療法として経口プレドニゾロン 40 mg/日からの漸減を行った。HCV 感染に対しては、高齢でありインターフェロン治療は行わなかった。

この治療により、尿蛋白は 2.6 g/gCr から 0.3 g/gCr まで

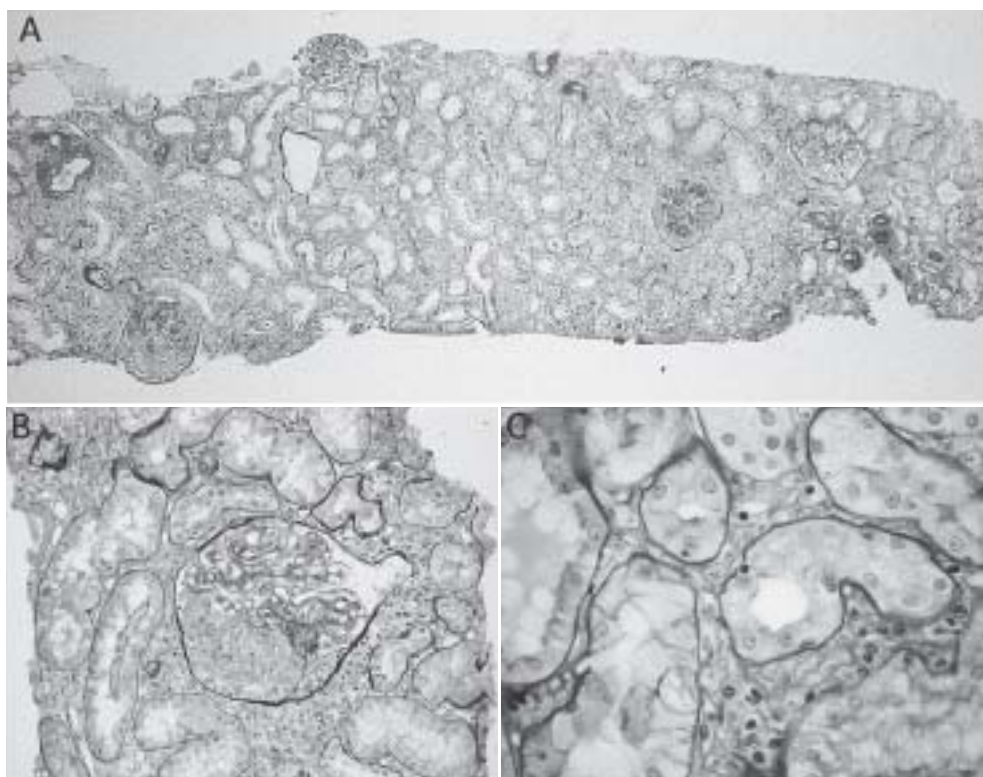


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy showing crescent glomerulonephritis (A : PAS stain,  $\times 40$ , B : PAS stain,  $\times 200$ ) and tubulitis (C : PAS stain,  $\times 400$ )



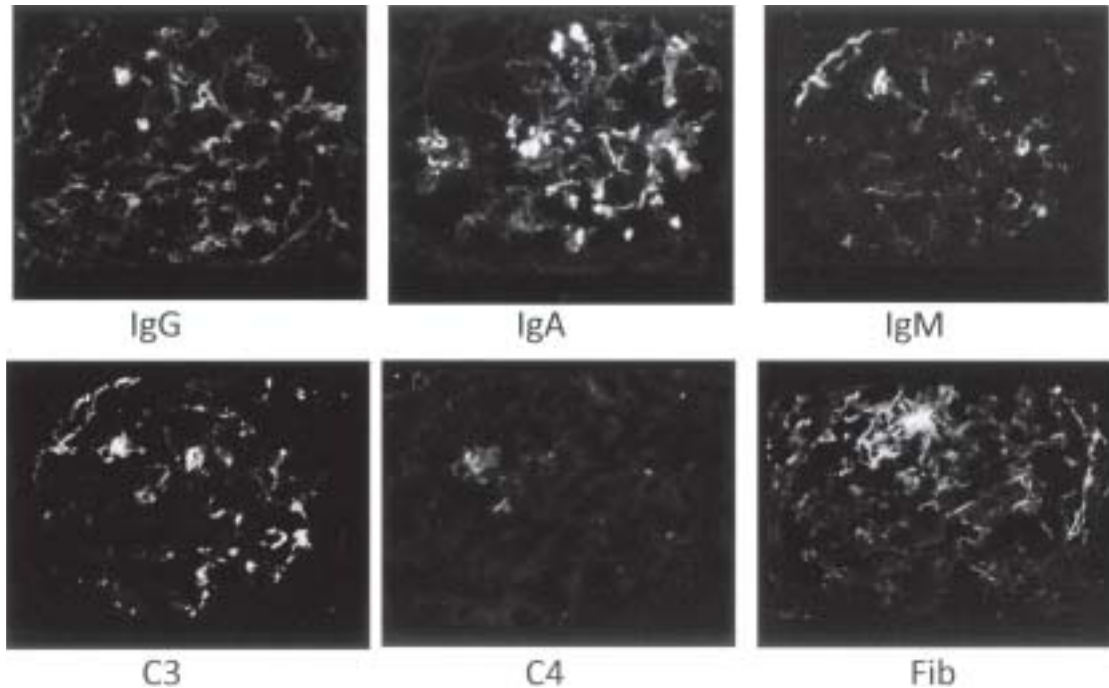


Fig. 3. Immunofluorescent microscopy showing focal mesangial staining of IgG, IgA, C3

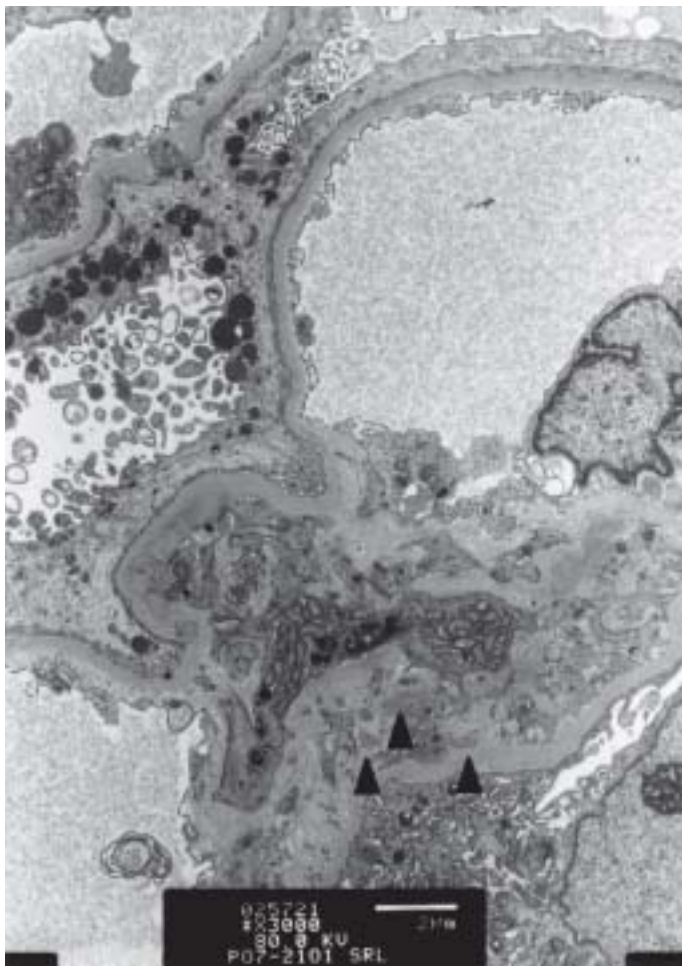


Fig. 4. Electron microscopy showing a few electron dense deposits in the mesangial area

減少，血尿は軽快し，血清クレアチニン値は 1.0 mg/dL まで改善した。MPO-ANCA 値は 228 EU から 10 カ月後には 11 EU と正常範囲まで低下した (Fig. 5)。また，胸部 CT で認められていた浸潤影は改善し (Fig. 1)，聴力も回復した。また，肝機能の悪化は認められなかった。現在プレドニゾン 5 mg/日を内服中であるが，再燃なく経過している。

## 考 察

本症例は難治性中耳炎および急速進行性糸球体腎炎を認め，顕微鏡的多発血管炎や Wegener 肉芽腫症を疑った。組織学的に壊死性肉芽腫性血管炎を証明できず，厚生省難治性血管炎調査研究班の Wegener 肉芽腫症診断基準では確定には至らなかったが，鼻症状，胸部 X 線像での浸潤影と蛋白尿・血尿の臨床症状から，アメリカリウマチ学会の診断分類<sup>5)</sup>に従い Wegener 肉芽腫症と診断した。

本症例では HCV 抗体が陽性であり，クリオグロブリンも弱陽性であったことから，クリオグロブリンによる血管炎も鑑別にあげられた。しかしながら，クリオグロブリン血症でみられるような紫斑，関節炎や補体低下は認めなかった。腎組織においても，基底膜の二重化などの膜性増殖性糸球体腎炎の所見や，電子顕微鏡での内皮下沈着や内皮下浮腫，フィンガープリンティング像は認められず，半月体形成性糸球体腎炎や尿管炎の病変を認めており，

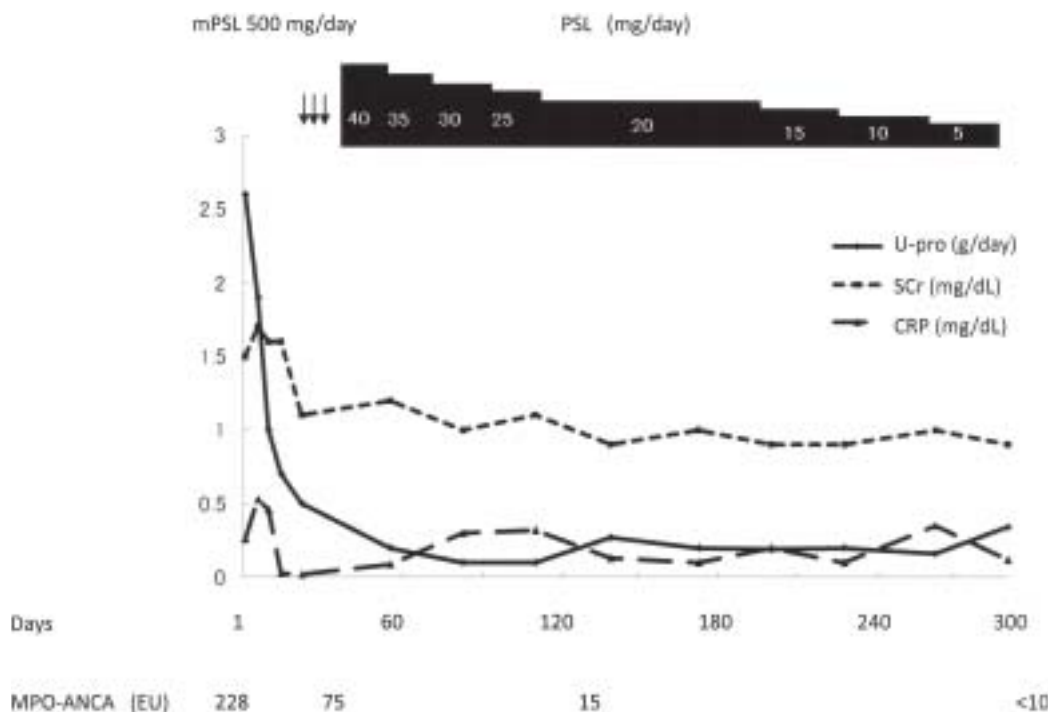


Fig. 5. Clinical course

PSL : prednisolone, mPSL : methylprednisolone, U-pro : urinary protein excretion, SCr : serum creatinine concentration, CRP : C-reactive protein

ANCA 関連血管炎が主体と考えられた。

一般的に Wegener 肉芽腫症では PR3-ANCA が陽性となることが多いが、本症例のように、MPO-ANCA が陽性となる例も約 10% で認められると報告<sup>6)</sup>されている。両者の臨床像の違いについては、MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症では PR3-ANCA 陽性例に比べ、耳症状や眼症状、皮膚症状といった腎外病変の発症頻度が少ないこと、診断時に腎機能がすでに低下していることが多い、などの報告がある<sup>7)</sup>。同様に、腎生検所見において間質の線維化や尿細管萎縮などの慢性的な変化が多いことも報告されている<sup>8)</sup>。本症例の腎生検所見は、細胞性の半月体形成が主体であり、尿細管の萎縮や間質の線維化を比較的広範に認めていたが、リンパ球の浸潤を伴っており、比較的活動性の高い病変と考えられた。腎機能はステロイド治療により血清クレアチニン値は 1.7 mg/dL から 1.0 mg/dL まで改善を認めた。また、肺の浸潤影も治療により速やかに改善しており、気管支鏡検査などで確認していないが、肺出血の可能性が高いと思われた。

Wegener 肉芽腫症で耳症状の発生率は全症例の 19~61% とされ、その大部分は滲出性中耳炎が主体の伝音性難聴であり、感音性難聴は 8% と報告されている<sup>9)</sup>。感音性難聴の原因として内耳血管炎、内耳に対する自己免疫反応

などが考えられており<sup>10,11)</sup>。本症例も、全身血管炎に感音性難聴を呈し、ステロイド治療に反応したことから、内耳血管炎の合併が示唆された。

近年、HCV 感染と ANCA との関連が指摘されており、慢性 C 型肝炎患者や HCV 関連クリオグロブリン血症の患者の約 10% に ANCA が陽性であったと報告されている<sup>3)</sup>。さらに、Cojocar らは、67 例の HCV 関連クリオグロブリン血症の 13% に MPO-ANCA, 4% に PR3-ANCA が陽性であったと報告している<sup>3)</sup>。さらに、HCV 感染患者 516 例のうち 278 例が PR3-ANCA が陽性であったとの報告もある<sup>12)</sup>。一方 Lidar らは、Wegener 肉芽腫症における HCV 抗体の陽性率は 30% であり、健常者に比べ有意に高いことを報告している<sup>13)</sup>。これらの報告から HCV 感染と ANCA 関連血管炎との関連が示唆されるが、実際に血管炎の組織学的検討が行われている報告は少ない。井垣らは、C 型慢性肝炎患者でクリオグロブリン血症を呈し、MPO-ANCA 陽性の半月体形成性腎炎を合併した 1 例を報告し<sup>14)</sup>、浅井らも同様の報告を行っている<sup>15)</sup>。本症例は、組織学的に ANCA 関連血管炎を呈したが、クリオグロブリンが弱陽性で、その臨床症状に乏しいため、HCV 関連腎症に合併した ANCA 関連腎炎か、単なる co-incidence かの鑑別は難しいと考えられた。HCV 感染患者では、B 細胞機能の活性化を

介したさまざまな抗体産生能の増加が報告されているが、詳細なメカニズムは不明な点が多い<sup>16)</sup>。今後、HCV 感染が ANCA を誘導する機序の解明やその診断法の開発が望まれるが、本症例は、HCV 感染と ANCA 関連血管炎との関連を示唆する興味深い症例と考えられた。

## 結 語

今回、HCV 感染患者に生じた MPO-ANCA 陽性の Wegener 肉芽腫症の 1 例を経験した。近年、HCV 感染患者に ANCA 陽性率が高いことが報告されており、HCV 患者に発症する血管炎に ANCA 関連血管炎も考慮すべきと思われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Wegener F. Brown lipoma and brown fatty tissue in man. *Beitr Pathol Anat* 1951 ; 3 : 252-266.
2. Langford CA. Wegener granulomatosis. *Am J Med Sci* 2001 ; 321 : 76-82.
3. Lamprecht P, Gutzeit 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 : S89-94.
4. Cojocaru M, Cojocaru IM, Iacob SA. Prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic hepatitis C infection associated mixed cryoglobulinemia. *Rom J Intern Med* 2006 ; 44 : 427-431.
5. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1101-1107.
6. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004 ; 117 : 39-50.
7. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Characteristics of Chinese patients with Wegener's granulomatosis with anti-myeloperoxidase autoantibodies. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2225-2229.
8. Chen M, Yu F, Wang S, Zou W, Zhang Y, Zhao M, Wang H. Renal histology in Chinese patients with anti-myeloperoxidase autoantibody-positive Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 139-145.
9. Bradley PJ. Wegener's granulomatosis of the ear. *J Laryngol Otol* 1983 ; 97 : 623-626.
10. 首藤 純, 末永 智, 立山香織, 織部加奈子, 鈴木正志. 耳症状で発症し急速に増悪した全身型ウェゲナー肉芽腫症の 1 例. *日耳鼻* 2007 ; 110 : 107-110.
11. Sugimoto T, Sakaguchi M, Deji N, Uzu T, Nishio Y, Kashiwagi A. The occurrence of sensorineural hearing loss in a patient with myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related microscopic polyangiitis. *Rheumatol Int* 2007 ; 27 : 503-505.
12. Wu YY, Hsu TC, Chen TY, Liu TC, Liu GY, Lee YJ, Tsay GJ. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 2002 ; 128 : 347-352.
13. Lidar M, Lipschitz N, Langevitz P, Barzilai O, Ram M, Porat-Katz BS, Pagnoux C, Guilpain P, Sinico RA, Radice A, Biz-zaro N, Damoiseaux J, Tervaert JW, Martin J, Guillevin L, Bombardieri S, Shoenfeld Y. Infectious serologies and autoantibodies in Wegener's granulomatosis and other vasculitides. *Ann N Y Acad Sci* 2009 ; 1173 : 649-657.
14. 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.
15. 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. 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. *日腎会誌* 2006 ; 48 : 377-378.
16. Ferri S, Muratori L, Lenzi M, Granito A, Bianchi FB, Vergani D. HCV and autoimmunity. *Curr Pharm Des* 2008 ; 1678-1685.