

混合性結合組織病 (MCTD) に抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陰性の pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎を合併した 1 例

林 みゆき 内藤正吉 酒井健史 鎌田真理子
古谷昌子 渡会梨紗子 翁 千香子 村野順也
中野素子 佐野 隆 内田満美子 坂本尚登
鎌田貢壽

A case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -negative necrotizing glomerulonephritis (GN) superimposed on mixed connective tissue disease (MCTD)

Miyuki HAYASHI, Shokichi NAITO, Takeshi SAKAI, Mariko KAMATA, Masako FURUYA, Risako WATARAI, Chikako OKINA, Junya MURANO, Motoko NAKANO, Takashi SANNO, Mamiko UCHIDA, Hisato SAKAMOTO, and Kouju KAMATA

Department of Nephrology in Internal Medicine, Kitasato University Hospital, Kanagawa, Japan

要 旨

症例は 58 歳，女性。31 歳時，発熱，多発関節炎，レイノー症状が出現した。抗核抗体，抗 DNA 抗体が陽性であることから SLE と診断し，ステロイド療法を開始した。その後，皮膚硬化が出現し増悪した。34 歳時に皮膚組織所見と抗 RNP 抗体陽性から混合性結合組織病 (MCTD) と診断した。35 歳時に関節リウマチと診断したが，蛋白尿，血尿は陰性であった。47 歳時，急性ネフローゼ症候群を発症し，腎生検により微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。ステロイドパルス療法および経口ステロイド療法で寛解となり，しばらくの間寛解が持続したが，その後にステロイド抵抗性に進展し，シクロスポリンを併用投与した。57 歳時，経口プレドニゾロン 10 mg とシクロスポリン 75 mg 投与中に，新たに尿潜血 (3+) が加わったために再度腎生検を施行した。腎生検組織は免疫グロブリンと補体沈着のない壊死性半月体形成性糸球体腎炎と診断した。MPO-，PR3-ANCA は共に陰性であった。ステロイドパルス療法に続いて経口プレドニゾロン 20 mg/日 (0.4 mg/kg/日) を投与したところ，37 日目に尿潜血と尿蛋白が共に陰性化した。

MCTD に合併する腎疾患は，免疫複合体腎炎および MPO-ANCA 陽性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎が報告されているが，MPO-，PR3-ANCA が共に陰性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎を合併した初例を報告する。

We present the first reported case of pauci-immune focal segmental necrotizing glomerulonephritis which was negative for p- and c-ANCA and superimposed on mixed connective tissue disease (MCTD).

A woman presented with fever, polyarthralgia, Raynaud's phenomenon, leukopenia, and thrombocytopenia at the age of 31 years. Testing revealed positive anti-nuclear and anti-DNA antibodies, and she was diagnosed with systemic lupus erythematosus. At age 34, she presented with swollen fingers and a high titer of serum anti-U1-RNP antibody. Skin biopsy revealed MCTD. At age 35, she developed deformities of her finger joints, and

was diagnosed with rheumatoid arthritis. She did not have proteinuria at that time. At age 47, she developed nephrotic syndrome, and renal biopsy revealed minimal change nephrotic syndrome. She was treated with 500 mg/day intravenous methylprednisolone (mPSL) for 3 days followed by 30 mg/day oral prednisolone (PSL), and her proteinuria resolved on day 28. Although her proteinuria was in remission for a while, she later developed steroid-resistant nephrotic syndrome. At age 57, she was taking 10 mg PSL and 75 mg cyclosporine daily. Grade 3 microscopic hematuria developed *de novo* and her urinary protein/creatinine ratio increased to 1.7, but her renal function remained unchanged with the serum creatinine level of 0.66 mg/dL and the eGFR level of 70.6 mL/min/1.73 m². Renal biopsy revealed pauci-immune focal segmental necrotizing glomerulonephritis with fibrinoid material, and electron microscopy of the biopsy specimen revealed myxovirus-like particles in the glomerular endothelial cells. She was diagnosed with pauci-immune necrotizing glomerulonephritis, which was negative for both p- and c-ANCA and was superimposed on MCTD. She was treated with 500 mg/day intravenous mPSL for 3 days followed by 20 mg/day (0.4 mg/kg/day) oral PSL. Proteinuria and microscopic hematuria resolved on day 37 of treatment.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 556-560.

Key words : MCTD, necrotizing glomerulonephritis, ANCA, SLE, MCNS

はじめに

1972年にSharpらにより提唱された混合性結合組織病(mixed connective tissue disease : MCTD)は、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE), 全身性強皮症(systemic scleroderma : SSc), 多発性筋炎(polymyositis : PM)/皮膚筋炎(dermatomyositis : DM)の3疾患の臨床所見が混在し、かつ血中に抗U1-RNP抗体が高力価で検出される疾患である¹⁾。また、MCTD患者の10~26%に膜性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、血管内膜肥厚などの腎病変が合併することが報告されている^{1~11)}。MCTDにmyeloperoxidase(MPO)-antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)陽性の壊死性糸球体炎を合併する症例は6例報告されているが、きわめて稀である。MCTDに顕微鏡的多発血管炎、結節性動脈周囲炎、壊死性糸球体炎を合併した過去の報告例はすべてMPO-ANCA陽性であった。今回われわれは、MCTDにANCA陰性の巣状壊死性管内および管外増殖性糸球体腎炎を合併した初例を報告する。

症 例

57歳の女性が両下肢浮腫、蛋白尿、血尿を主訴に入院した。31歳時には多発関節炎、レイノー症状、38°C以上の発熱で当院皮膚科に入院し、白血球数2,300/ μ L、血小板数 10.3×10^4 / μ Lと減少、抗核抗体640倍(speckled type)、抗DNA抗体13 IU/mLの所見からSLEと診断した。このとき検尿異常は認めなかった。32歳時、関節痛、レイノー症状、手指腫脹を認め、抗U1-RNP抗体が1,562,100倍(基準

値100未満)と著しい高値を示し、MCTDが疑われた。33歳時に、顔面および腹部に小指~母指頭大の圧痛を伴う紅斑と37~38°Cの発熱が出現したので、経口プレドニゾロン(PSL)20 mg/日の投与を開始した。以後、PSLを漸減しつつ継続投与した。34歳時、手指の浮腫性腫脹および、手指、単径部の網状紅斑を認め皮膚生検を施行した。皮膚の光学顕微鏡所見は、真皮上層に膠原線維の増生を認めず、真皮中層から下層に浮腫性変化と小円形細胞の浸潤を認めた。また、蛍光抗体法では表皮細胞核にIgGが、表皮真皮結合部(DE junction)にIgMの線状沈着がみられた。これらの所見は、厚生省混合性結合組織病研究班のMCTD診断の手引き(1996年)の診断基準に一致するためMCTDと診断した。35歳頃より両側手指変形が出現し、整形外科で関節リウマチと診断された。40歳頃より関節痛に対し、整形外科よりメソトレキセート(MTX)が処方されたが、関節痛の改善はなく1年後に服用を中止した。42歳時、エンドキサン[®]が処方されたが、出血性膀胱炎のため半年で服用を中止した。47歳時、PSL7 mg/日の服用中に下肢浮腫、尿蛋白6~7 g/日、尿潜血(±)、および血清アルブミン値2.0 g/dLが出現し、ネフローゼ症候群と診断した。腎生検光顕所見で糸球体は微小変化にとどまり、蛍光抗体法では免疫グロブリンIgG、IgA、IgM、および補体成分C1q、C3、C4はいずれも沈着せず、微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)と診断した。メチルプレドニゾロン(mPSL)500 mgを3日間点滴静注後、経口PSL30 mg/日を投与した。mPSL投与開始後28日目に蛋白尿は陰性化した。以後徐々にPSLを減量したが、尿蛋白、尿潜血とも陰性が持続した。52歳時、PSL10 mg/日の投与中に尿蛋白(3+)となり、血清アルブミン値が3.2 g/dLへ低

下した。MCNS の再発と判断し、経口 PSL 30 mg/日およびシクロスポリン 75 mg/日を投与開始した。PSL 増量とシクロスポリン投与開始後 14 日目に尿蛋白は陰性化し、完全寛解となった。53 歳時、甲状腺の軽度腫大が疑われ血液検査を施行し、TSH<1.0 μ IU/mL, free T3 2.9 pg/mL, free T4 1.5 ng/dL と甲状腺機能亢進症が疑われた。診察上、眼球突出はなく、TSH レセプター抗体 (TRAb) が 1.8 IU/L と陽性、甲状腺シンチグラフィで I-123 up take は 31%であった。その後、TRAb が 4.5 IU/L と上昇し、バセドウ病と診断した。チアマゾール 10 mg/日の内服を開始したところ、TRAb は徐々に減少し、甲状腺機能も改善した。57 歳時、PSL 10 mg/日、シクロスポリン 75 mg/日服用中に、尿蛋白が 1.7 g/g \cdot Cr へ増加するとともに尿潜血が(3+)と陽性化した。MCNS 以外の腎炎が新たに加わった可能性を考慮して腎生検目的で入院した。

既往歴：35 歳時に結核、48 歳時に虫垂炎、55 歳時に白内障と高血圧に罹患

家族歴：父に心不全、母に慢性 C 型肝炎

入院時身体所見：身長 154 cm, 体重 51.2 kg, 体温 35.7 $^{\circ}$ C, 血圧 124/89 mmHg, 脈拍 70/分であった。顔面や四肢に皮疹はなく、両下肢浮腫および両手第 5 指にボタン穴様変形を認めた。その他特記すべきものは認めなかった。

検査所見：尿蛋白量 0.74 g/g \cdot Cr, 尿潜血(3+), 尿沈渣は赤血球 50~99/HPF, 白血球 10~19/HPF, 赤血球円柱および変形赤血球を認めた。血算では好中球が優位(94.6%)な白血球数増多(11,600/ μ L)を認めた。末梢血ヘモグロビン値 12.2 g/dL, 血小板 24×10^4 / μ L であった。血液生化学検査では、総蛋白 6.8 g/dL, アルブミン 3.9 g/dL と低蛋白血症はなく、クレアチニン 0.66 mg/dL, eGFR 70.6 mL/分/1.73 m 2 であった。LDH 252 IU/L と上昇し、T-Cho 266 mg/dL, TG 166 mg/dL, LDL-Cho 166 mg/dL と脂質代謝異常を認めた。電解質異常は認めなかった。随時血糖 130 mg/dL と軽度上昇を認めたが HbA1c は 5.4%であった。ESR 32 mm/1 時間値, CRP 0.50 mg/dL であった。内分泌検査では free T3 1.49 ng/mL と軽度低下を認めたが、TRAb<1.0 IU/L であった。抗核抗体 320 倍 (speckled type), 抗 ds-DNA 抗体 17 IU/mL, リウマチ因子 40 倍と上昇し、抗 RNP 抗体 40.5 (基準値陽性は 22 以上)と陽性であった。抗 Sm 抗体は陰性, IgG 1,212 mg/dL, 低補体血症は認めなかった。間接蛍光抗体法による ANCA および ELISA による MPO-ANCA, PR3-ANCA はいずれも陰性であった。シクロスポリンの血中濃度は 2 時間値で 670 ng/mL であった。

入院第 2 病日に施行した腎生検組織に糸球体は 35 個含

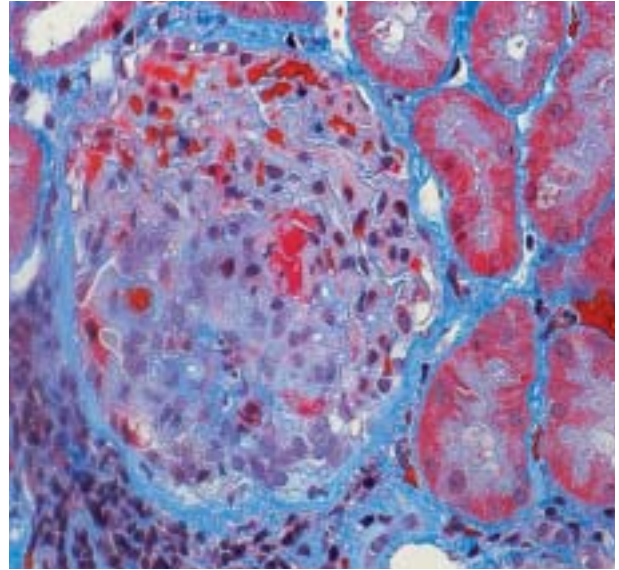


Fig. 1. Light microscopic findings in kidney specimen (Masson-trichrome staining, $\times 800$)

Disruption of mesangium structure, fibrinoid necrosis and faint staining in the mesangial nucleus support the diagnosis of necrotizing glomerulonephritis. Specific findings for vasculitis are not seen in the arterioles.

まれ、3 個の糸球体が全節性硬化に陥っていた。5 個の糸球体は巣状分節性にメサンギウム領域を中心とする壊死性病変を伴い (Fig. 1), うち 2 個の糸球体にはフィブリン様物質の出現を伴った。蛍光抗体法では、糸球体に免疫グロブリン IgG, IgA, IgM, 補体成分 C1q, C4, C3 およびフィブリノゲンの沈着はみられず、pauci-immune 型壊死性管内増殖性および管外増殖性糸球体腎炎と診断した。電子顕微鏡検索で糸球体血管内皮細胞質内にミクソウイルス様顆粒 (myxovirus-like particles) を認めた (Fig. 2)。以上から、MCTD に免疫グロブリン、補体の沈着を伴わない (pauci-immune 型) 壊死性糸球体腎炎が合併したと診断した。シクロスポリン 75 mg, 1 日 1 回投与に加えて、入院後第 3 病日より mPSL 500 mg パルス療法を 3 日間施行し、続いて経口 PSL 20 mg/日 (0.4 mg/kg/日) を追加投与した。mPSL 投与開始 32 日後に経口 PSL を 15 mg/日に減量した。mPSL 投与開始 37 日後に尿蛋白は 0.2 g/日以下となり、尿潜血も陰性化した。その後、尿蛋白は 0.1~0.15 g/g \cdot Cr で経過した。治療開始後 632 日目現在、PSL 10 mg/日を内服中であるが、尿蛋白、尿潜血の陰性化と血清クレアチニン値 0.7 mg/dL, eGFR 65 mL/分/1.73 m 2 を維持している。

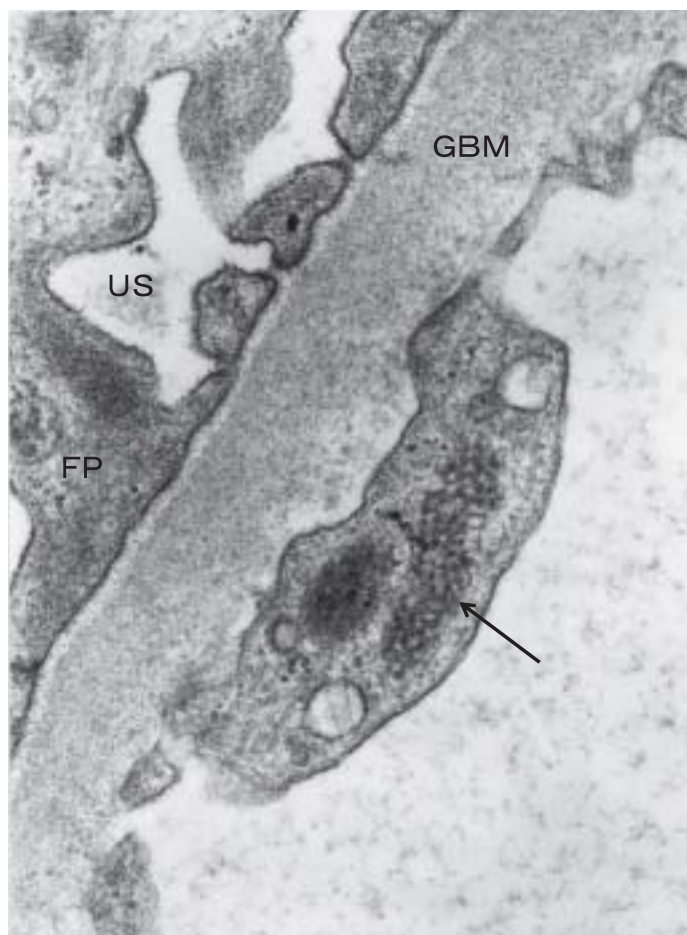


Fig. 2. Electron microscopic findings in glomerulus ($\times 40,000$)
Foot processes (FP) of the podocyte retain a normal structure. Electron-dense deposits are not seen along the basement membrane. Myxovirus-like particles (\uparrow) are seen in a glomerular endothelial cell.

考 察

MCTD の腎病変は 10~26% の患者に合併し、膜性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎、細動脈内膜肥厚などが報告されているが、その多くは免疫複合体型腎炎とされている^{1~11)}。これらのうち、壊死性糸球体病変を伴う症例は、過去に 6 例が報告され、6 例全例で MPO-ANCA 陽性を伴っていた。臨床的特徴は、40~60 歳代の女性に発症し、MCTD 罹病期間は 10 年以上と長期であった^{4,7~11)}。本例は 57 歳の女性で、MCTD 発症から 26 年が経過しており、従来の報告に一致する。一方、本例では pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎の存在にもかかわらず、MPO-ANCA, PR3-ANCA のいずれも陰性であった。また糸球体輸出入動脈や小葉間動脈に壊死性血管炎の所見を認めず、顕微鏡的多発血管炎と診断するには疑問が

残った。そこでわれわれは、本例を MCTD に ANCA 陰性の pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎を合併した症例とした。

MCTD に壊死性糸球体腎炎を合併した 6 症例は、先行する腎疾患がなく壊死性半月体形成性糸球体腎炎を初発し、いずれも MPO-ANCA が陽性で、臨床的には急速進行性糸球体腎炎像を呈していた。また Murakami らの報告例は⁴⁾、IgG, C3 がメサンギウムに、IgA が糸球体・血管係蹄に沈着するメサンギウム増殖性糸球体腎炎を呈すると同時に、MPO-ANCA 陽性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎が認められている。このループス腎炎様の免疫複合体腎炎と壊死性半月体形成性腎炎を伴う例でも、臨床像は急速進行性糸球体腎炎を呈している。一方、本例では eGFR 70.6 mL/分/1.73 m² と腎機能が保持された状態で、MCNS による軽度蛋白尿に顕微鏡的血尿が加わったことを契機に腎生検が行われた。この時期の糸球体病変は、35 個の糸球体のうち 5 個 (14%) に壊死性半月体病変がみられ、3 個 (8%) が全節性硬化に陥っていたものの、27 個 (77%) の糸球体は微小変化にとどまっていた。この病態と腎組織所見は、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の早期病変を示唆する。われわれは、糸球体病変の急速な改善を得るためにステロイドセミパルス療法を、壊死性半月体形成性糸球体病変の継続的な改善が得られ、かつ日和見感染症のリスクを低下させるための経口 PSL 投与量として 0.4 mg/kg/日を選択して投与した。その結果、本例では臨床的な急速進行性腎炎像を呈することなく、尿所見の正常化と腎機能の保持が得られた。MCTD として外来経過観察中の症例では定期的な検尿により新たな腎疾患の早期発見、診断、治療が可能であることを示した症例としても意義深い。

本例では経過中に MCNS も合併している。Kitridou らは、MCTD 患者 30 例中 9 例 (30%) にネフローゼ症候群が合併したことを報告しているが⁵⁾、その腎組織病変は明らかにされていない。MCTD にネフローゼ症候群が発症することは稀ではないと思われるが、腎組織所見に基づいて MCNS と診断された報告は 1 例にとどまっている¹²⁾。さらに本例の特徴として、MCTD、関節リウマチ、MCNS、パセドウ病、ANCA 陰性 pauci-immune 型壊死性糸球体腎炎と多彩な自己免疫疾患を合併していることがあげられる。MCTD 患者の持つ自己抗体は、抗核抗体、抗 RNP 抗体、抗 ds-DNA 抗体などの多様性がみられると報告されているが¹³⁾、本症例の病態は、自己抗体の抗原認識能の多様性とその出現機構に示唆を与える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gloud RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972 ; 52 : 148-159.
2. Bennet RM, Spargo BH. Immune-complex nephropathy in mixed connective tissue disease. *Am J Med* 1977 ; 63 : 534-541.
3. 長田道夫. 膠原病関連糸球体疾患・腎生検病理 ABC—臨床に役立つ腎病理診断法の手引き. *病理と臨床* 2006 ; 24 : 1043-1051.
4. Murakami T, Edo S, Moriki T, Doi T, Matsumoto Y. Mixed connective tissue disease developing into MPO-ANCA-positive polyangiitis. *Intern Med* 2011 ; 50 : 591-595.
5. Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, Ehresmann GR, Quismorio FP, Massry SG. Renal involvement in mixed connective tissue disease : A longitudinal clinicopathologic study. *Semin Arthr Rheum* 1986 ; 16 : 135-145.
6. D'Agati VD, Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Sixth ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2007 : 582-584.
7. Kitaura K, Miyagawa T, Asano K, Oouchi S, Miki T, Fujisawa T, Ishida K. Mixed connective tissue disease associated with MPO-ANCA-positive polyangiitis. *Intern Med* 2006 ; 45 : 1177-1182.
8. Makita N, Katori H, Takemoto F, Yokota M, Kitamura Y, Ubara Y, Hara S, Yamada A. A case of mixed connective tissue disease (MCTD) complicated with MPO-ANCA-related necrotizing glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000 ; 54 : 164-168.
9. 稲田良郁, 田中良哉, 斉藤和義, 藤井幸一, 麻生めぐみ, 西野稔子, 栗津雄一郎, 大田俊行, 江藤澄哉. 混合性結合組織病に MPO-ANCA と抗 GBM 抗体陽性の顕微鏡的多発血管炎を併発した一例. *日臨免疫学会誌* 1999 ; 22 : 327-342.
10. 田中宏明, 松永恒明, 金子修三, 樗木隆聡, 清水芳男, 平山 暁, 楊 景亮, 平山浩一, 山縣邦弘, 永瀬宗重, 小山哲夫, 相田久美, 鈴木大成, 長田道夫. MCTD 経過中に RPGN で発症した半月体形成性糸球体腎炎の一例. *日腎会誌* 2005 ; 247 : 715.
11. 吉岡恭子, 林 晃一, 小西孝之助, 市原淳弘, 辻 美保子, 須田徳子. MCTD 経過中に発症した半月体形成性腎炎で透析導入となった一例. *日透析医会誌* 2006 ; 39 : 739.
12. Uzu T, Iwatani H, Ko M, Yamato M, Takahara K, Yamauchi A. Minimal-change nephrotic syndrome associated with mixed connective-tissue disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1299-1300.
13. 星野純一, 原 茂子. 混合性結合組織病. *腎と透析* 2003 ; 53(増刊号) : 17-23.