

抗結核薬による MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例

田中久貴^{*1,2} 大城義之^{*1,2} 川中紀邦^{*1} 川崎史子^{*1}
沖本二郎^{*1}

A case of MPO-ANCA-related nephritis caused by an anti-tuberculosis drug

Hisataka TANAKA^{*1,2}, Yoshiyuki OSHIRO^{*1,2}, Norikuni KAWANAKA^{*1}, Fumiko KAWASAKI^{*1},
and Niro OKIMOTO^{*1}

^{*1}Department of General Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School,

^{*2}Division of Nephrology, Kawasaki Hospital, Okayama, Japan

要 旨

症例は 67 歳、女性、非定型抗酸菌症としてリファンピシン(RFP)、エタンブトール塩酸塩(EB)の追加投与後、蛋白尿および腎機能低下をきたし精査加療目的にて入院。Myeloperoxidase(MPO)抗好中球細胞質抗体(ANCA)の上昇が認められた。薬剤性 MPO-ANCA 関連血管炎による腎機能障害を考え、RFP、EB の中止にて経過観察を行ったところ、腎機能の改善と血清 MPO-ANCA の値の低下が認められた。腎生検所見では、間質の著明な細胞浸潤に加え、糸球体には一部半月体形成や壊死性病変を認め、ANCA 関連血管炎に伴う腎病変と考えた。ANCA 関連腎炎の治療は、ステロイドパルス療法を含むステロイド療法および免疫抑制薬療法の併用が一般的に行われている。薬剤起因性 ANCA 関連血管炎と考え、抗結核薬の中止のみで腎機能障害の改善と MPO-ANCA の低下が認められた。原因薬剤として抗結核薬は稀であり、興味深い症例と考え報告した。

We report a rare case of MPO-ANCA-related nephritis induced by an anti-tuberculosis drug. The patient was a 67-year-old woman who was admitted to our hospital because of proteinuria and renal dysfunction. She had been under treatment with rifampicin (RFP) and ethambutol hydrochloride (EB) for pulmonary nontuberculous mycobacteriosis. Her serum myeloperoxidase (MPO)-ANCA titer was high. Drug-induced MPO-ANCA-related nephritis was suspected. When medication with RFP and EB was terminated, the levels of serum Cr and MPO-ANCA decreased. Renal biopsy examination revealed cell infiltration and fibrosis in the interstitium as well as crescent formations and necrotization of the capillary wall in the glomeruli. These findings were compatible with the diagnosis of ANCA-related nephritis. The standard treatment for ANCA-related glomerular nephritis (GN) is generally steroid pulse therapy, steroid therapy and immunosuppressive drugs. The lymphocyte stimulation test was positive for EB and negative for RFP, suggesting that in our patient EB was the cause of ANCA-related GN. After withdrawal of RFP and EB, the titer of MPO-ANCA decreased and the patient's renal function improved. This outcome is characteristic of drug-induced ANCA-related vasculitis.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 172-176.

Key words : ANCA-related nephritis, reversible renal dysfunction, drug-induced

緒 言

ANCA 関連血管炎は、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutro-

phil cytoplasmic antibody : ANCA) が血清中に認められ、多臓器の血管に炎症を起こす全身性の血管炎である。そのなかでも腎臓は、半月体形成を特徴とする糸球体毛細血管炎

を生じ、臨床的には急速進行性腎炎を呈し、診断、治療が遅れば末期腎不全へと移行することが特徴とされている¹⁾。腎臓での血管炎は糸球体毛細血管炎だけではなく尿細管周囲の傍尿細管毛細血管(peritubular capillary: PTC)にも炎症を起こし^{2,3)}、この炎症は尿細管間質障害を形成する。

一方、ANCA 関連血管炎の原因としてさまざまな薬剤が報告されている⁴⁾。今回われわれは、抗結核薬投与後、血清 MPO-ANCA 値が上昇し、糸球体毛細血管炎と尿細管間質性腎炎が原因と考えられる腎機能低下を認め、抗結核薬中止後、血清 MPO-ANCA 値が低下し、速やかに腎機能が改善した貴重な症例を経験した。抗結核薬による ANCA 関連血管炎は稀な症例と考えられるため、これを報告する。

症 例

患 者：67 歳，女性

主 訴：発熱，倦怠感

既往歴：63 歳時；腺腫様甲状腺腫（抗甲状腺ホルモンの服用歴なし）

生活歴：喫煙（-），飲酒（-）

家族歴：母；脳梗塞

アレルギー歴：特記事項なし

現病歴：65 歳時に非結核性抗酸菌症 (NTM 症) と診断さ

れクラリスロマイシン (CAM) の内服を開始した。67 歳時 5 月上旬より咳嗽持続したため近医受診したところ、レボフロキサシン (LVFX) 500 mg/日を処方され 2 週間内服したが症状改善なく、NTM 症の悪化を疑われリファンピシン (RFP) 300 mg/日、エタンブトール塩酸塩 (EB) 500 mg/日の追加投与を行ったところ、発熱、倦怠感が出現し食事摂取も不良となったため、精査加療目的で同年 6 月 8 日当院へ入院となった。

入院時現症：身長 151 cm，体重 37.9 kg，BMI 16.6，体温 37.8°C，血圧 120/54 mmHg，脈拍 93/分，意識清明，眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜貧血なし，頸部リンパ節腫脹なし，呼吸音異常なし，心音異常なし，腹部平坦で軟，腸音聴取，四肢に浮腫なし，皮膚色素沈着なし

入院時検査所見 (Table)：WBC 10,860/ μ L，CRP 15.02 mg/dL と白血球および炎症反応の上昇を認めた。血清 Alb 1.8g/dL と低アルブミン血症を認めたが、1 日蛋白尿量は 0.4 g とネフローゼ症候群はなく、低栄養状態と考えた。MPO-ANCA は 412 EU と高値であり尿検査では尿蛋白 (1+)，潜血 (2+)，尿赤血球 30~49/HPF，尿白血球 20~29/HPF，細菌陰性，顆粒円柱 1~4/LPF であった。血清 Cr 0.93 mg/dL，eGFR 46.4 mL/min，BUN 13 mg/dL と腎機能は軽度~中等度の低下が認められた。胸部 CT では、中葉舌区を中心に気管支拡張，壁肥厚，索状影あり，粘液栓が散在し NTM 症に合う所見であった。腹部 CT では両側

Table. Laboratory findings on admission

Blood cell count		Blood chemistry		Serology	
RBC	376 × 10 ⁴ / μ L	TP	5.6 g/dL	C3	120 mg/dL
Hb	10.0 g/dL	Alb	1.8 g/dL	C4	31 mg/dL
Ht	31.0 %	T-bil	0.3 mg/dL	C50	56.4 mg/dL
PLT	39.8 × 10 ⁴ / μ L	γ -GTP	14 U/L	IgG	1,438 mg/dL
WBC	10,860/ μ L	AST	15 U/L	IgE	254 IU/mL
NEUT	81.2 %	ALT	10 U/L	ANA	12.2 (-)
LYMPH	9.4 %	LDH	149 U/L	PR3-ANCA	< 10 EU
MONO	4.7 %	ALP	256 U/L	MPO-ANCA	412 EU
EO	4.6 %	BUN	13 mg/dL	Interferon γ release assay	(-)
BASO	0.1 %	Cr	0.93 mg/dL		
		UA	3.4 mg/dL	Urinalysis	
Viral marker		T-cho	132 mg/dL	Protein	(1+)
HBs-Ag	(-)	TG	61 mg/dL	Glucose	(-)
HCV-Ab	(-)	Amy	82 U/L	Blood	(2+)
		Na	135 mEq/L	Urinary blood	30~49/HPF
		K	4.0 mEq/L	Urinary WBC	20~29/HPF
		Cl	102 mEq/L	Granular cast	1~4/LPF
		PG	92 mg/dL	Proteinuria	0.4 g/day
		HbA1c	6.4 %	NAG	19.4 U/L
		CRP	15.02 mg/dL	B ₂ -microglobulin	6,792 μ g/L

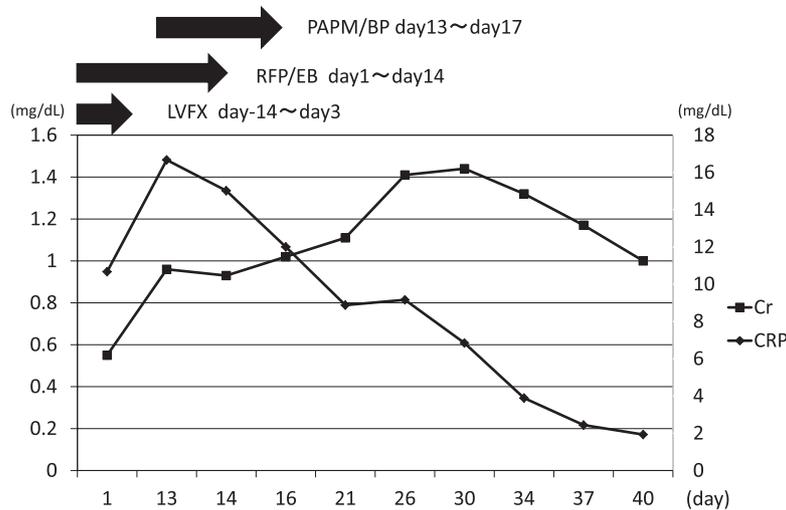


Fig. 1. Clinical course 1

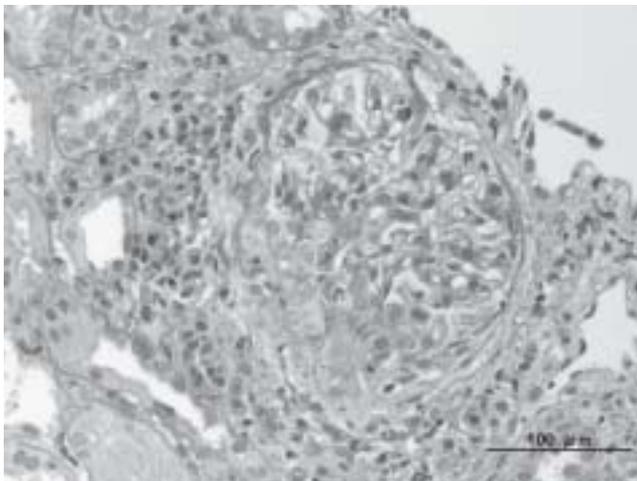


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy showing crescentic glomerulonephritis with necrotizing change (×400, periodic acid methenamine silver staining)

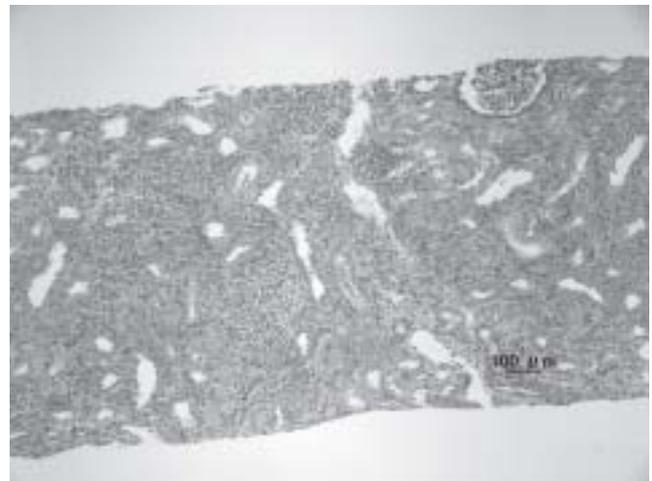


Fig. 3. Light microscopic findings of renal biopsy showing interstitial nephritis with lymphocyte and neutrophil infiltration (×100, periodic acid Schiff staining)

腎臓の軽度腫大を認めた。

入院後経過：入院時も発熱は持続していたため、気道感染症あるいは EB, RFP 内服後に発熱, 倦怠感が出現していることから, 抗結核薬による発熱を疑い, 入院前日よりパニペナム (PAM/BP) 1.0 g/日の投与と入院第 2 病日より EB, RFP の内服薬は中止したところ, 速やかに解熱し CRP も低下したが, 腎機能の悪化を認めた (Fig. 1) ため, さらに精査を行った。Ga シンチでは両腎に集積を認めた。薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (DLST) では RFP Stimulation Index (S. I.) 142 % < 180, EB S. I. 197 % > 180, LVFX S. I. 80 % < 180 と EB が陽性であった。また, 血中 IgE は 254 IU/mL と上昇しており, 尿中好酸球も陽性であった。また,

尿中 NAG 19.4 U/L, 尿中 β_2 ミクログロブリン 6,792 μ g/L と上昇しており, 尿細管間質障害が疑われた。入院時の検査で血清 MPO-ANCA 値 412 EU と上昇していたことから, MPO-ANCA 関連腎炎あるいは薬剤性間質性腎炎などを考え, 第 27 病日に腎生検を行った。顕微鏡では 25 個の糸球体を認め, そのうち半月体形成が認められた糸球体は 5 個であった。メサンギウム細胞の増殖はなく, 糸球体係蹄の壊死性変化 (Fig. 2) が 2 個の糸球体に認められた。尿細管間質には広範囲にリンパ球や形質細胞, 好中球などの著明な浸潤を認め (Fig. 3), 糸球体病変よりも尿細管間質病変が主体の MPO-ANCA 関連血管炎の組織像と考えたが, PTC には血管炎を示唆する所見は認めなかった。蛍光抗体法で

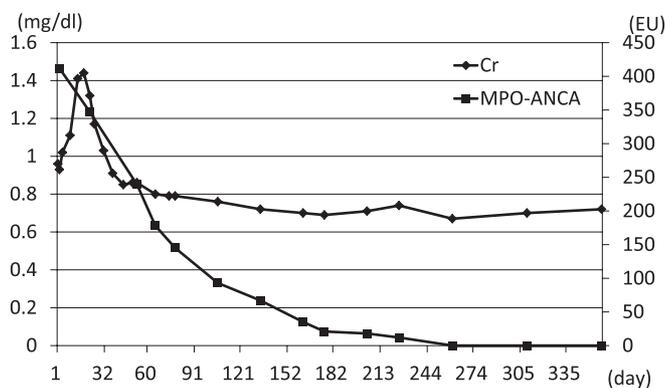


Fig. 4. Clinical course 2

は IgG, IgA, IgM, C3, C4, C1q はすべて陰性であった。また、電子顕微鏡学的検索でも光電子密度の沈着は観察しえた糸球体には認められず、他の病的所見も認めなかった。腎機能障害の原因は尿細管間質性障害が主体であるものの、糸球体障害からは MPO-ANCA 関連血管炎の関与も強く考えられたため、ステロイドの投与も考慮したが、腎機能が改善傾向にあり、血清 MPO-ANCA 値も低下傾向であったこと、NTM 症の存在から易感染性も考慮し、ステロイド療法は行わず経過観察としたが、腎機能は安定しており、第 70 病日に退院し外来通院に移行した。その後も血清 Cr 値、血清 MPO-ANCA 値は低下し、入院日より数え 367 病日にあたる外来受診時、血清 Cr 0.70 mg/dL、血清 MPO-ANCA 値 10 EU 未満となった (Fig. 4)。

考 察

本症例は、NTM 症に対して抗結核薬を用いて治療中、血清 MPO-ANCA 値の上昇と腎機能低下を認めたため、腎機能低下に MPO-ANCA が関与していると考え腎生検を行った。入院時の尿所見では、尿沈渣にて赤血球や円柱成分が少なく、蛋白尿は 1 日 0.4 g と軽微であった。腎生検の結果は、一部の糸球体で半月体を認めるものの、半月体形成性腎炎の定義を満たすほど半月体は多くなく、むしろ尿細管間質の細胞浸潤が著明であり、尿細管間質性病変が主体であると考えた。糸球体障害が軽いわりには間質性病変が強く、このため尿所見が比較的軽微であると考えられた。

ANCA 関連血管炎による腎病変は、75%が糸球体病変で壊死性病変と半月体形成が中心であるとされている⁵⁾。しかし、1%は間質性病変主体の間質性腎炎を呈することも報告されている⁵⁾。本症例において糸球体病変は存在する

ものの、間質性病変が強い形態を取っており、比較的稀な腎病変を形成していると考えられる。経過からは薬剤誘発性の間質性腎炎の可能性も否定できないが、糸球体に壊死性血管炎と半月体形成があること、腎機能低下の改善と血清 ANCA の値が比較的相関していることから、ANCA を介した血管炎による病変形成が主体ではないかと考えた。また、血管炎としては当初の CRP は高値であったが、入院当初は NTM 症に気道感染症の合併が疑われ、抗生物質 PAMP/BP 投与を行い炎症反応は改善しているため、CRP 高値は気道感染症による影響が大きいのではないかと考えた。

血管炎を引き起こす薬剤は多岐にわたっており、抗結核薬ではリファンピシンとイソニアジドが報告されている⁶⁾。しかし、ANCA 関連血管炎を引き起こす薬剤としては、検索しえた範囲では抗結核薬の報告はなく、プロピルチオウラシル、ヒドララジンなどが報告されており、これらの薬剤の中止により血清 ANCA の値も速やかに低下することが特徴とされている⁴⁾。本症例では腺腫様甲状腺腫を指摘されているものの euthyroid であり、抗甲状腺薬の投与も行っておらず、抗結核薬の RFP と EB の中止により臨床経過上急速に血清 MPO-ANCA の値が低下したことから、これらの薬剤が血清 MPO-ANCA の上昇にかかわっていたと考えられる。それ以外に投与していた薬剤として、入院前日より第 4 病日まで投与していた PAMP/BP は、投与 2 日目である入院第 1 病日に測定された MPO-ANCA の値は 412 EU と上昇しており、投与前より血清 Cr 値は上昇傾向であることから、原因薬剤とは考えられない。また、入院 28 日前より入院 12 日前まで投与されていた LVFX は、投与中腎機能低下を認めなかったこと、EB, RFP 投与後に腎機能低下を認め、投与最終日となる入院第 1 病日に MPO-ANCA が最も高値であったことより、LVFX を 100% 原因薬剤として否定できるわけではないが、EB, RFP が原因薬剤として最も考えられた。EB は DLST が陽性であるものの、DLST は主には薬疹の診断に用いられており、薬疹型とその陽性率はたかだか 40~60%程度である⁷⁾。また、抗結核薬の副作用の原因薬剤の同定に DLST を用いることはあまり有用とは言えないとの報告⁸⁾もあることから、DLST 陽性を示した EB が血清 MPO-ANCA の上昇にかかわっていたとは断言できない。また、現時点で薬剤誘発性の MPO-ANCA 関連血管炎と DLST 陽性に関する報告は行われていない。プロピルチオウラシルによる ANCA 関連血管炎について検討した論文はあるものの、その機序については明らかではなく⁹⁾、抗結核薬に伴う ANCA 関連

血管炎の発症機序については、報告もなく不明である。MPO-ANCA 関連血管炎による急速進行性腎炎の治療としては、一般的にはプレドニゾロンパルス療法を含めたステロイド療法や免疫抑制薬の使用が中心に行われており、そのほか、抗血小板薬や抗凝固、血漿交換療法などの併用も行われている^{10,11)}。また、一般的な腎予後として治療開始時血清 Cr 値 6.0 mg/dL 以上、腎生検所見にて半月体形成率 50% 以上は、腎死に至る確率が高いことが報告されている^{11,12)}。薬剤性 ANCA 関連血管炎においても、治療は原因薬剤の中止に加え、ほとんどの症例でステロイド療法あるいは免疫抑制薬の投与が行われている^{13,14)}。薬剤性の ANCA 関連血管炎であればステロイド、免疫抑制薬療法を行わなくても ANCA の値が低下したという報告¹⁵⁾も存在するが、この文献では腎病変については述べられておらず、原因薬剤の中止後、数日以内に発熱などの臨床症状が改善し、MPO-ANCA の値も徐々に低下することが記載されている¹⁵⁾。治療に関してはステロイド、免疫抑制薬の投与は非定型抗酸菌症の悪化が危惧される症例でもあることから、これらの薬剤の投与は行わず経過観察とし、入院時、血清 Cr 値 0.93 mg/dL、最高値でも 1.4 mg/dL と血清 Cr 値の著明な上昇は認めず、半月体形成率も 50% 未満であったことより、薬剤の中止のみで腎機能は速やかに改善し腎死には至らなかった。

結 語

非定型抗酸菌症に対して抗結核薬治療中、薬剤誘発性の MPO-ANCA 関連腎炎を発症した稀な 1 例を報告した。早期に MPO-ANCA 関連腎炎を発見できれば、ステロイド、免疫抑制薬療法を行わず腎機能の改善が見込まれると考えられた。

インフォームドコンセント；本論文の投稿に対し該当患者様より文書にて同意を得た。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S ; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-650.

2. Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-291.
3. Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, Koji H, Arimura Y, Nagasawa T. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 605-613.
4. Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette C, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases : A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 846-862.
5. D'Agati V, Jannette JC, Silva FG. Non-neoplastic renal disease. Washington DC : American Registry of Pathology, 2005 : 385.
6. Ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 : 130-147.
7. 武藤美香, 河内繁雄, 福澤正男, 斎田俊明. 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討. *日皮会誌* 2000 ; 110 : 1543-1548.
8. Suzuki Y, Miwa S, Shirai M, Ohba H, Murakami M, Fujita K, Suda T, Nakamura H, Hayakawa H, Chida K. Drug lymphocyte stimulation test in the diagnosis of adverse reactions to antituberculosis drugs. *Chest* 2008 ; 134 : 1027-1032.
9. Yu F, Chen M, Gao Y, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Clinical and pathological features of renal involvement in propylthiouracil-associated ANCA-positive vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 607-614.
10. 平山浩一, 小林正貴, 山縣邦弘. RPGN の治療. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 107-113.
11. 松尾清一, 山縣邦弘, 榎野博文. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. *日腎会誌* 2011 ; 53(4) : 509-555.
12. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 榎野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 齊藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
13. Gao Y, Chen M, Ye H, Guo X, Zhao MH, Wang HY. Follow-up avidity and titre of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with propylthiouracil-induced vasculitis. *Clin Endocrinol* 2007 ; 66 : 543-547.
14. Dobre M, Wish J, Negrea L. Hydralazine-induced ANCA-positive pauci-immune glomerulonephritis : A case report and literature review. *Renal Failure* 2009 ; 31 : 745-748.
15. Elkayam O, Yaron M, Caspi. Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and pANCA. *Am Rheum Dis* 1996 ; 55 : 769-771.