

# MPO-ANCA 関連腎炎に急性膵炎を合併した 1 例

飯田 剛 嗣    甘利 佳 史    万木 孝 富    中嶋 章 貴

Myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated glomerulonephritis with acute pancreatitis : a case report

Takeshi IIDA, Yoshifumi AMARI, Takatomi YURUGI, and Fumitaka NAKAJIMA

Department of Nephrology and Dialysis, Moriguchi Keijinkai Hospital, Osaka, Japan

## 要 旨

MPO-ANCA 関連腎炎に急性膵炎を合併した症例を経験したので報告する。症例は 64 歳，女性。数週間前から下腿浮腫，尿検査異常および腎機能障害を認めたため，急速進行性腎炎症候群が疑われ，当院紹介入院となった。入院時の末梢血液像では，白血球数 11,570/ $\mu$ L(好中球 77%)，Hb 値 7.8 g/dL を示し，好中球優位の白血球増多と貧血を認めた。血液生化学所見では，腎機能障害(sCr : 2.36 mg/dL)を認め，CRP 値は 12.2 mg/dL と上昇していた。MPO-ANCA は 1,625 U/mL(正常域 < 10 U/mL)と異常高値を認めた。腎生検では小血管や細動脈中心の血管炎が観察され，顕微鏡的多発血管炎に相当する所見であることから MPO-ANCA 関連腎炎と診断した。腎生検後の出血を認め，経過観察の CT にて偶発的に膵頭部の腫大が認められた。MPO-ANCA 関連血管炎による急性膵炎の可能性も否定できず，炎症反応も悪化傾向であったことから，速やかにメチルプレドニゾロン 1 g/day $\times$ 3 日間のステロイドパルス療法を施行し，後療法としてプレドニゾロン 40 mg/day の内服を行った。また急性膵炎に対しては安静，絶食，輸液および抗菌薬投与を行った。炎症反応の低下はみられたが，膵酵素は徐々に上昇し，メシル酸ガベキセート(300 mg $\times$ 2 回/day)，ウリナスタチン(20 万単位 $\times$ 2 回/day)を投与した。その後，腹部 MRI にて膵頭部腫大の軽減がみられ，以降は膵炎の悪化を認めず経過した。

MPO-ANCA 関連腎炎と急性膵炎の合併例についての症例報告は限られているが，そのなかには治療に用いたステロイドと急性膵炎発症の関連を示唆する症例が含まれている。本症例は，ステロイド加療開始前に膵頭部腫大を認めており，大変貴重な症例と考えられるため，文献的考察も加えて報告する。

We report here a case of a 64-year-old woman with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated glomerulonephritis who developed acute pancreatitis. The patient was admitted to our hospital because of abnormal urinalysis findings, edema, and progressive renal failure. Laboratory studies showed a high white blood cell count(11,570/ $\mu$ L), anemia(hemoglobin 7.8 g/dL), and elevated serum creatinine(2.36 mg/dL) and C-reactive protein(12.20 mg/dL) levels. Furthermore, the MPO-ANCA titer was very high(1,625 U/mL, normal range < 10 U/mL). Histopathological findings of the renal biopsy were consistent with microscopic polyangiitis. Accordingly, we diagnosed MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. On the day after the renal biopsy, the patient complained of low back pain. Computed tomography(CT)revealed postbiopsy hemorrhage. Thereafter, the patient's symptoms and laboratory studies gradually worsened. A repeat CT performed a few days later revealed no changes in the perirenal hematoma ; however, an enlarged pancreas head was incidentally observed. There was no obvious cause of acute pancreatitis, and MPO-ANCA-associated vasculitis, although rare, was suspected as the cause. We initiated prednisolone pulse therapy for vasculitis along with the administration of nafamostat mesilate and ulinastatin for acute pancreatitis. Subsequently, the levels of pancreatic enzymes gradually increased, but several days later, abdominal magnetic resonance imaging showed improvement in the pancreas

head. The pancreatitis gradually resolved over time.

Acute pancreatitis occurring concurrently with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis is extremely rare. To our knowledge, only a few such cases have been reported and have suggested that steroid therapy may play a role in triggering pancreatic involvement. In our case, however, an enlarged pancreas head was observed before steroid therapy was initiated. Therefore, we consider our case to be very rare.

Jpn J Nephrol 2015 ; 57 : 783-788.

**Key words** : MPO-ANCA, glomerulonephritis, pancreatitis

## 緒言

Myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 関連腎炎に急性膵炎を合併した症例を経験したので報告する。急性膵炎の合併は報告が限られており、大変貴重な症例と考えられるので文献的考察も加え報告する。

## 症例

患者：64 歳，女性

主訴：下腿浮腫

既往歴：40 歳；気管支拡張症，46 歳；子宮脱手術

家族歴・アレルギー歴：なし

現病歴：2 週間ほど前から下腿浮腫を自覚し，近医を受

診した。尿検査異常，腎機能障害を認めたため，精査目的に当院へ紹介受診となった。腎障害進行の速さから急速進行性腎炎症候群が疑われたため，精査加療目的に入院となった。

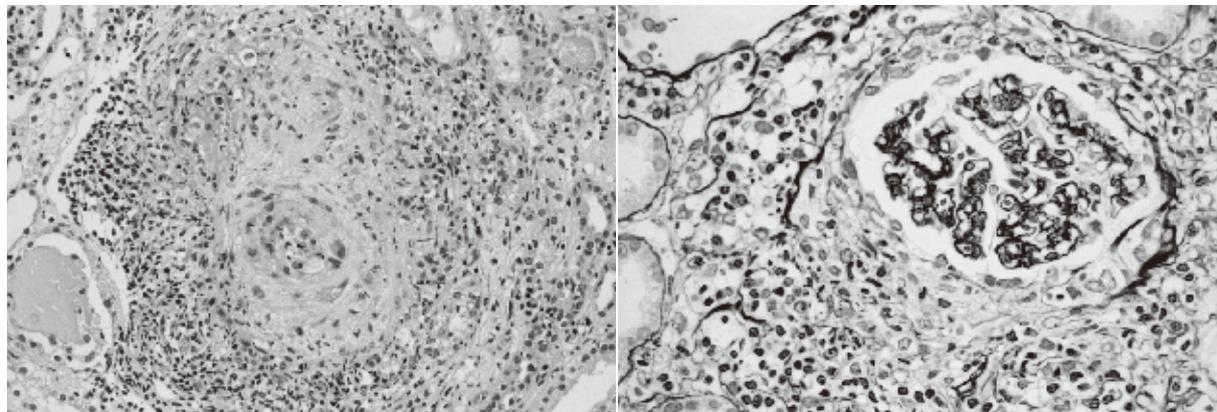
**入院時現症**：身長 150 cm，体重 58 kg，意識清明，血圧 164/83 mmHg，脈拍 109 回/分，整，体温 36.4°C，SpO<sub>2</sub> 100 % (室内空気吸入)。呼吸音・心音に異常なし。腹部平坦，軟で圧痛なし。両下腿に浮腫あり。神経学的所見に異常なし。

**入院時検査所見 (Table)**：尿定性所見では蛋白 2+，潜血 3+，尿沈渣所見では硝子円柱 1~3/HPF，顆粒円柱 11~25/全視野，白血球円柱 3~5/全視野であった。尿蛋白定量は 3.3 g/gCr であった。末梢血液像では，白血球数 11,570/ $\mu$ L (好中球 77 %)，Hb 値 7.8 g/dL と好中球優位の白血球増

Table. Laboratory findings on admission

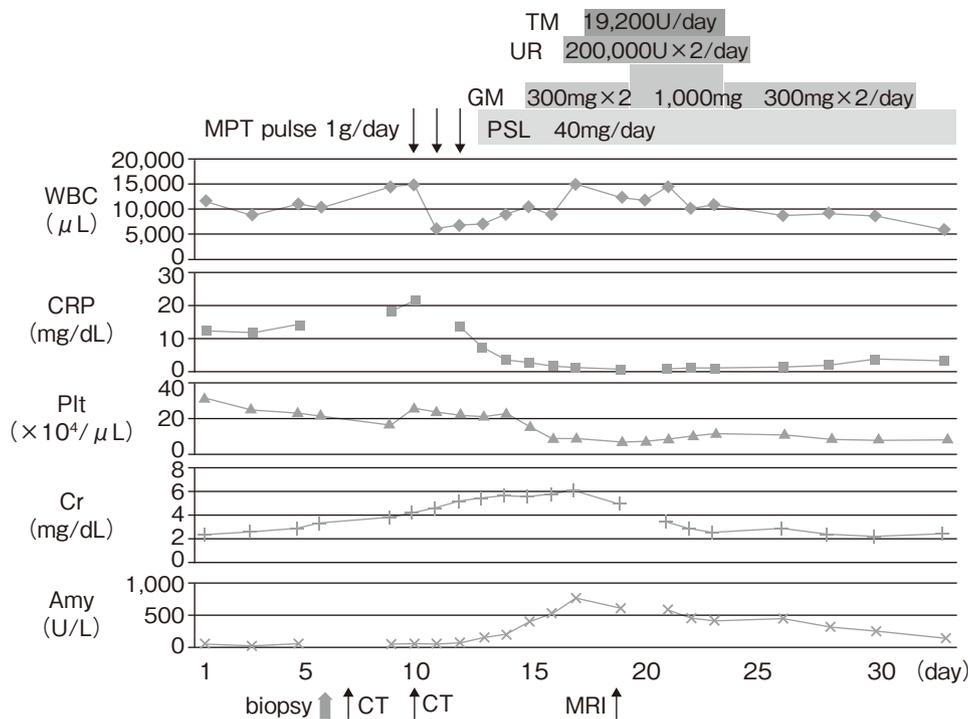
Urine		Chemistry		Serology	
Protein	(2+)	TP	6.3 g/dL	IgG	1,867 mg/dL
Occult blood	(3+)	Alb	2.5 g/dL	IgA	257 mg/dL
RBC	31~50/HPF	T-bil	0.4 mg/dL	IgM	75 mg/dL
WBC	5~10/HPF	AST	26 U/L	CH50	<5 U/mL
Protein	3.3 g/gCr	ALT	27 U/L	C3	129 mg/dL
$\beta_2$ MG	10,500 $\mu$ g/L	LDH	206 U/L	C4	26.4 mg/dL
		ALP	195 U/L	anti-nuclear Ab.	$\times$ 80
		$\gamma$ -GTP	34 U/L	ASK	negative
Blood		Amy	78 U/L	MPO-ANCA	1,625.0 U/mL
WBC	11,570/ $\mu$ L	CK	16 U/L	PR3-ANCA	0.6 U/mL
Neut	85.0 %	BUN	58.4 mg/dL	anti-GBM Ab.	1.5 U/mL
Lymp	10.0 %	Cr	2.36 mg/dL		
Mono	3.0 %	UA	7.6 mg/dL		
Eosi	1.0 %	Na	135 mEq/L		
Baso	1.0 %	K	4.4 mEq/L		
RBC	$262 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cl	96 mEq/L		
Hb	7.8 g/dL	Ca	7.6 mg/dL		
Ht	23.4 %	T-cho	149 mg/dL		
Plt	$31.2 \times 10^4$ / $\mu$ L	TG	100 mg/dL		
		CRP	12.20 mg/dL		
		Fe	7.6 $\mu$ g/dL		
		Ferritin	1,274.4 ng/mL		

a | b



**Fig. 1. Light microscopy findings from renal biopsy**

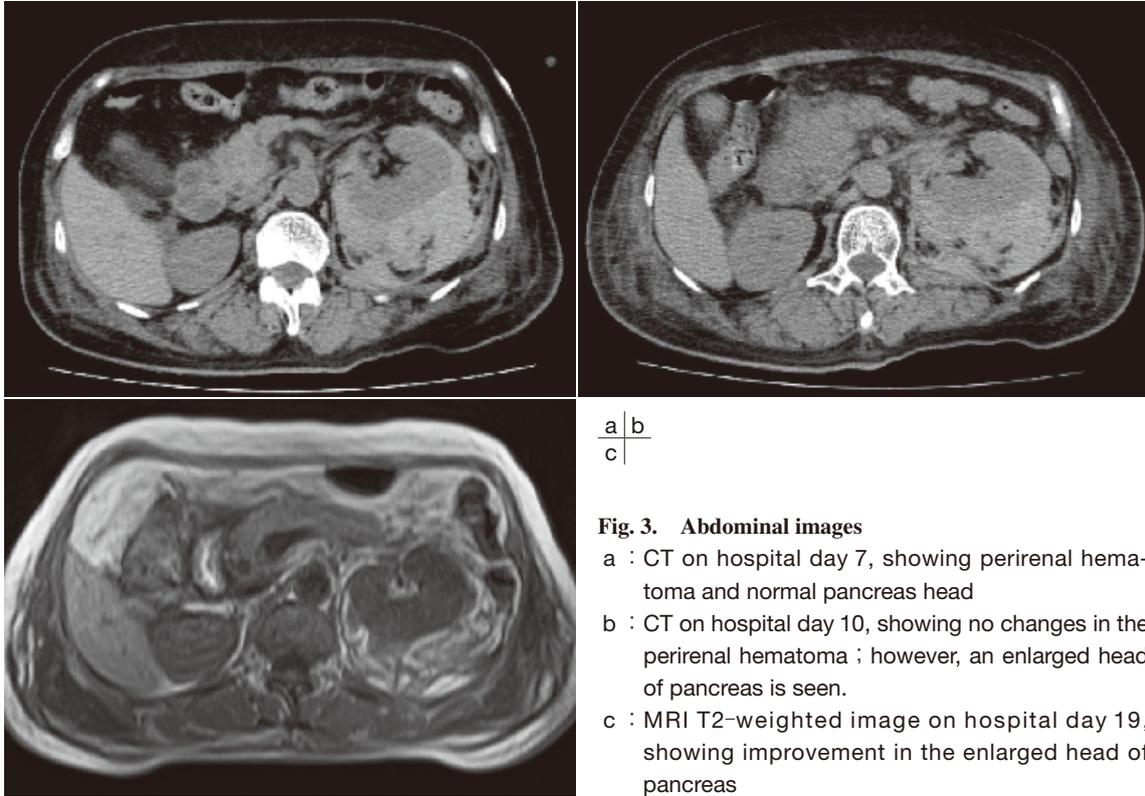
- a : Infiltration of inflammatory cells, observed mainly around the small vessels (hematoxylin-eosin stain, × 400)
- b : Glomerulonephritis with crescent formation (periodic acid-silver methenamine stain, × 400)



**Fig. 2. Clinical course**

多と貧血を認めた。血液生化学所見では、sCr 値 2.36 mg/dL と腎機能障害を認め、CRP 値は 12.2 mg/dL と上昇していた。抗核抗体は 80 倍(均質型)と軽度高値で、MPO-ANCA は 1,625 U/mL と異常高値であった。その他、HBs 抗原、HCV 抗体はともに陰性、補体 CH50 は低値であったものの、C3 および C4 は正常値であった。画像所見では、胸部 X 線検査にて心胸郭比 49 % と拡大は認めなかったが、左下肺野に気管支拡張症のためと思われる索状影を認めた。胸腹部 CT では左肺に多発嚢胞変化と右腎嚢胞を認めた。

**腎生検所見 (Fig. 1) :** 観察できる糸球体は 9 個、そのうち細胞性半月体形成が 2 個、フィブリンの析出を中心とした半月体形成が 1 個確認できた。細動脈や小血管周囲には好中球浸潤を主とする炎症性細胞浸潤を伴った血管炎が含まれ、やや経過した炎症性変化には血管周囲に線維化を伴っている像も含まれていた。病変の主座は小血管や細動脈中心で、筋性血管への炎症は軽度であった。蛍光抗体法では、IgG、IgA、IgM、C1q および C4 は陰性、C3 およびフィブリノゲンが極軽度陽性であった。また、電顕において高電



**Fig. 3. Abdominal images**

- a : CT on hospital day 7, showing perirenal hematoma and normal pancreas head  
 b : CT on hospital day 10, showing no changes in the perirenal hematoma ; however, an enlarged head of pancreas is seen.  
 c : MRI T2-weighted image on hospital day 19, showing improvement in the enlarged head of pancreas

子密度沈着物は見られず、基底膜の破綻も判然としなかった。以上の所見より、腎組織は顕微鏡的多発血管炎(MPA)に相当すると考えた。

**入院後経過**(Fig. 2) : 入院時検査所見から MPO-ANCA 関連腎炎が疑われた。確定診断のため、第 6 病日に左腎から腎生検を施行した。腎生検翌日に Hb 値の低下(8.4 g/dL→6.2 g/dL)と左腰背部痛を認め、腹部 CT にて左腎周囲に血腫を認めた(Fig. 3a)。腎生検後の出血の診断で安静のうち、貧血の進行に対して濃厚赤血球 RBC を計 6 単位輸血した。以後、貧血は進行せず、保存的に止血が得られた。第 10 病日に軽い呼吸苦、採血にて炎症反応と腎機能の悪化を認め、腎周囲血腫のフォローも兼ねて CT 検査を行ったところ、血腫に変化はなかったものの偶発的に膵頭部腫大が確認され、急性膵炎が疑われた(Fig. 3b)。身体所見では腹部圧痛は極軽度であった。画像上、結石および他の器質的な原因は同定できず、血管炎に伴う膵炎の可能性も否定できなかった。絶食および輸液管理を行い、血管炎に対してメチルプレドニゾロン(1 g/day×3 日間)のステロイドパルス療法を施行した。後療法としてプレドニゾロン(40 mg/day)の内服を行った。同時に抗菌薬投与も行った。ステロイドパルス開始後、血液検査にて速やかな炎症反応の低下が確認された。しかし膵頭部腫大がみられて 2 日後に

はリパーゼ値が 91 U/L(正常値<57)となった。軽微ではあったが上腹部圧痛、血中の膵酵素の上昇および CT での膵頭部腫大を認めたため、急性膵炎診療ガイドライン 2010<sup>1)</sup>に基づいて急性膵炎と診断した。また、診断時の同ガイドラインの急性膵炎重症度判定基準は 1 点であった。絶食および輸液管理を継続したが、膵酵素は徐々に上昇した。第 16 病日にはアミラーゼ値 543 U/L、リパーゼ値 460 U/L、およびエラスターゼ値 1,857 ng/dL といずれも高値を示した。絶食と輸液のみでは不十分と考え、メシル酸ガベキセート(GM : 300 mg×2 回/day)、第 17 病日からウリナスタチン(UR : 20 万単位×2 回/day)を投与した。経過中、急性膵炎重症度判定基準は 3 点が最も高値であった。第 19 病日に腹部 MRI にて膵頭部腫大の軽減がみられ(Fig. 3c)、膵酵素は依然高値であったが食事再開となった。以降は膵酵素も徐々に低下がみられ、軽快となった。

また、第 15 病日まで 15 万/ $\mu$ L 程度みられていた血小板数が、第 16 病日から 8 万/ $\mu$ L 程度まで低下した。第 17 病日の血液検査では FDP 値 56  $\mu$ g/mL と高値を認め、急性期 DIC スコア 4 点であった。また後日、血小板数はさらに低下し、経過中 DIC スコアは最高 6 点までみられた。フィブリノゲンおよびアンチトロンビン III の低下は認めなかったが、DIC も否定できず、トロンボモデュリンアルファ(TM :

19,200 単位/day)および GM を 1,000 mg/day に増量して投与した。また薬剤性の血小板減少症の可能性も考え、抗菌薬を中止し、その他の内服薬の変更も行った。その後の血液検査では血小板数は 8~10 万/ $\mu$ L で推移し、それ以上の低下はみられず、また FDP 値は徐々に低下した。また、経過中もフィブリノゲンおよびアンチトロンビン III の低値はみられず、血小板減少は薬剤性の可能性が高いと判断し、DIC の治療は短期間で終了した。

さらに腎機能は第 16 病日には sCr 値が 6.16 mg/dL まで悪化した。ステロイドによる異化亢進もあったためか BUN は著明に高値を示した。尿毒症症状も疑われたため第 17 病日より計 4 回血液透析を施行した。以降は sCr 値 2~3 mg/dL で推移した。

## 考 察

本症例では腎生検後の出血のフォロー中に行った CT で腭頭部腫大を偶発的に認め、腭炎の発症が疑われた。MPO-ANCA 関連血管炎による腭炎も疑われたため、ステロイド治療を開始した。血液検査による腭酵素の値は遅れて上昇し、腭頭部腫大が確認されてから 2 日後に急性腭炎の診断となった。腭炎の追加治療も開始し、その後は腭炎が軽快し、腎不全に関しても一時的に透析療法は必要であったが離脱することができた。また経過中、腭炎に伴う腹部身体所見は軽微にとどまった。

MPO-ANCA 関連腎炎と腭炎の合併例についての症例報告は限られている。中山らは、MPO-ANCA 関連腎炎に対しステロイドパルス療法 2 日目に急性腭炎が発症したことを報告している<sup>2)</sup>。岩田らは 9 歳女兒に、同じくステロイドパルス療法 2 日目に急性腭炎の発症を認めている<sup>3)</sup>。稲垣らは心窩部痛をきっかけに腫瘍形成性腭炎(自己免疫性腭炎疑い)を認め、その後に MPO-ANCA 関連腎炎を発症した症例を報告し、腭病変が ANCA 関連疾患であった可能性があると考察している<sup>4)</sup>。鶴岡らは、ステロイドパルス療法の約 3 週間後に腭粘液性嚢胞腺腫および急性腭炎を合併し死亡した症例を報告し、病理解剖の結果からステロイド治療が腭病変に関与した可能性が高いとしている<sup>5)</sup>。Haraguchi らは、ステロイドパルス療法にて一旦軽快したものの、2 カ月後に死亡した症例を報告している。その腭臓の病理解剖では、急性あるいは慢性腭炎に特徴的な腺組織や間質の萎縮および瘢痕などは認めなかったが、腭周囲脂肪の壊死とその周囲の小動静脈のフィブリノイド壊死、浮腫および好中球の浸潤を認め、MPA の所見と一致することを

報告している<sup>6)</sup>。以上の報告から、ステロイド療法開始後に急性腭炎を発症している症例が数例みられ、また、ステロイドの副作用として急性腭炎も指摘されており<sup>7)</sup>、MPO-ANCA 関連腎炎患者におけるステロイド投与には十分な注意が必要であると考えられる。一方、MPA によって腭炎を起こしたと思われる症例もみられ、血管炎の一臓器障害としても注意が必要である。また Haraguchi らは、過去 10 年分の MPA の解剖症例のレビューを行い、MPO に限らず、ANCA 陽性の症例では、74 症例中少なくとも 9 例に腭病変の合併が認められており、それほど珍しい病理解剖所見ではないとしている<sup>6)</sup>。

本症例での急性腭炎の原因としては、入院中でありアルコールの摂取はなく、胆石および高脂血症、慢性腭炎は認めず、内視鏡処置も行っていないことから、いずれの潜在的な原因についても否定的であった。自己免疫性については、各種自己抗体および IgG4 ともに陰性であった。血管炎の治療開始前でもあり、投与薬剤も限られていた。以前から内服していた薬剤は、 $H_2$ 受容体拮抗薬、亜鉛含有胃潰瘍治療薬、および降圧薬としてカルシウム拮抗薬などであり、薬剤性は否定的と考えた。また、本症例ではステロイドパルス療法開始前に腭頭部腫大がみられているため、ステロイドが腭炎発症に寄与したことは否定できる。大量出血などによる血圧低下などのショック状態により腭炎を発症する可能性もあるとされているが<sup>8)</sup>、本症例では腎生検後も血圧は保たれており、ショック状態に陥ることはなかった。また、腎生検後の出血が腭頭部まで波及し急性腭炎を引き起こした可能性も考慮したが、画像検査で左腎周囲血腫と腭頭部との間には距離があった。また腎生検後の周囲血腫は CT で 90%ほどと高率に認められるとされているが<sup>9)</sup>、多数の症例数での腎生検の合併症の報告<sup>10,11)</sup>においても急性腭炎の報告を見出すことはできなかった。本症例ではほかに明らかな原因がないことから、急性腭炎の原因として MPO-ANCA 関連血管炎が疑われた。

## 結 語

MPO-ANCA 関連腎炎患者に急性腭炎を合併した症例を経験した。本症例の急性腭炎の原因として、血管炎による急性腭炎が疑われた。このような症例は稀であると思われるが、MPO-ANCA 関連腎炎に急性腭炎を合併する可能性があることを念頭において治療にあたる必要がある。

## 文 献

1. 急性膵炎診療ガイドライン 2010 改訂出版委員会, 高田忠敬 (編). 急性膵炎診療ガイドライン 2010 [第 3 版]. 東京: 金原出版, 2009.
2. 中山 均, 大澤 豊, 大林弘明, 青池郁夫, 桜林 耐, 宮崎 滋, 湯浅保子, 酒井信治, 鈴木正司, 菅原 聡, 森 茂紀, 柳沢善計, 森田 俊. ステロイドパルス療法開始後に急性膵炎を発症した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例. 日腎会誌 2004; 46(6): 605.
3. 岩田晶子, 棚橋義浩, 都間佑介, 大島一夫, 真鍋智子, 伊藤貴美子, 鹿野博明, 中嶋義記, 原田 徹, 近藤富雄, 重松秀一. ステロイドパルス療法後に急性膵炎, 十二指腸穿孔性腹膜炎, Post reversible encephalopathy (PRES) を合併した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 女児例. 日児腎誌 2010; 23: 29-34.
4. 稲垣浩子, 菊池正雄, 福田智子, 戸倉 健, 松尾剛志, 石川 正, 原 誠一郎, 藤本昭一, 北村和雄. 自己免疫性膵炎を合併した ANCA 関連腎血管炎の 1 例. 日腎会誌 2008; 50(6): 675.
5. 鶴岡佳代, 関谷秀介, 横山 健, 小坂橋賢一郎, 嶋崎美奈子, 櫻田 勉, 白井小百合, 安田 隆, 木村健二郎. ステロイドパルス療法後に膵粘液性嚢胞腺腫と重症急性膵炎を合併した ANCA 関連血管炎の 1 例. 日腎会誌 2008; 50(7): 948-953.
6. Haraguchi K, Gunji K, Ito Y, Yokomori N, Kawaguchi A, Ohomori M, Inoue H, Shimura H, Saito T, Kobayashi T. Extensive pancreatic necrosis in microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephron 2005; 9: 326-331.
7. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-Induced Acute Pancreatitis. An Evidence-Based Review. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(6): 648-661.
8. Warshaw AL, O'Hara PJ. Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. Ann Surg 1978; 188(2): 197.
9. Ralls PW, Barakos JA, Kaptein EM, Friedman PE, Fouladian G, Boswell WD, Halls J, Massry SG. Renal biopsy-related hemorrhage: frequency and comparison of CT and sonography. J Comput Assist Tomogr 1987; 11: 1031-1034.
10. Parrish AE. Complications of percutaneous renal biopsy: a review of 37 years' experience. Clin Nephrol 1992; 38(3): 135-141.
11. Hergesell O, Felten H, Andrassy K, Kühn K, Ritz E. Safety of ultrasound-guided percutaneous renal biopsy-retrospective analysis of 1090 consecutive cases. Nephrol Dial Transplant 1998; 13(4): 975-977.