

健診で発見された若年発症 MPO-ANCA 関連腎炎の 1 例

山内 紘子*¹ 塩津 弥生*¹ 中村 格*¹ 瀬川 由佳*¹
小牧 和美*^{1,2} 村上 徹*² 草場 哲郎*¹ 玉垣 圭一*¹

MPO-ANCA-associated glomerulonephritis diagnosed by medical examination in a young adult:
a case report

Hiroko YAMAUCHI*¹, Yayoi SHIOTSU*¹, Itaru NAKAMURA*¹, Yuka SEGAWA*¹, Kazumi KOMAKI*^{1,2},
Toru MURAKAMI*², Tetsuro KUSABA*¹, and Keiichi TAMAGAKI*¹

*¹Division of Nephrology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine,

*²Division of Diabetes, Endocrinology, Nephrology and Rheumatology,

Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital, Kyoto, Japan

要 旨

症例は 23 歳，女性。来院 3 カ月前の職場健診で初めて尿潜血，尿蛋白陽性を指摘され受診した。顕微鏡的血尿と尿蛋白 1.5 g/gCr を認め，腎生検を施行したところ，pauci-immune 型の半月体形成性糸球体腎炎であった。MPO-ANCA 36.2 IU/mL と陽性，その他の血管炎症状は認めず，腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎と診断した。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 (PSL) 0.9 mg/kg/日 を投与した。治療開始後に血清クレアチニンの一時的な上昇を認めたが，血尿・蛋白尿は徐々に改善し，腎機能も回復した。MPO-ANCA 関連腎炎は高齢者に多く，急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) をきたすことが多い疾患である。小児では学校検尿などで発見された症例報告も散見されるが，若年成人の報告は稀である。また，本症例は自覚症状なく検尿異常のみで発見された。小児においては，学校検尿による早期発見と迅速な治療介入が ANCA 関連腎炎の腎予後に重要であるという報告がある。無症候の早期発見例であってもその後急速に進行する可能性があり，疾患活動性を十分に抑制する治療と慎重な経過観察が必要である。

A 23-year-old woman was referred to our hospital with asymptomatic hematuria and proteinuria detected on routine medical examination. Urinalysis revealed microscopic hematuria and proteinuria (1.5 g/gCr). Histopathological examination of a renal biopsy specimen showed pauci-immune crescentic glomerulonephritis, and her serum myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) level was 36.2 IU/mL. She showed no extrarenal symptoms and was thus diagnosed with renal-limited-MPO-ANCA-associated vasculitis. She received intravenous methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone (0.9 mg/kg daily). A temporary mild increase in her serum creatinine level occurred after induction therapy; however, kidney function gradually improved with subsidence of hematuria and proteinuria. MPO-ANCA-associated glomerulonephritis usually occurs in older adults and is the most common cause of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. Although a few reports describe pediatric MPO-ANCA-associated vasculitis, limited reports have described this condition in young adults. This case was discovered by asymptomatic hematuria and proteinuria. Reportedly, early diagnosis by urine screening and prompt optimal treatment are important to ensure favorable renal prognosis in children with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. Patients who initially present with asymptomatic hematuria and pro-

teinuria can subsequently develop acute exacerbation. Therefore, prompt and appropriate therapy with careful clinical and laboratory follow-up are warranted even in initially asymptomatic patients.

Jpn J Nephrol 2019 ; 61 : 1115-1120.

Key words : MPO-ANCA, renal-limited-MPO-ANCA-associated vasculitis, asymptomatic hematuria, young adult, medical examination

緒 言

わが国における MPO-ANCA 関連腎炎は高齢者に多く、若年成人における報告は稀である。しかし、わが国の急速進行性腎炎症候群分科会による全国調査においても、MPO-ANCA 陽性例を含めた急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は小児、若年者などすべての年齢で発症していることが報告されている。また、ANCA 関連腎炎は急速進行性腎炎症候群を呈することが多いが、健診などで無症候性に早期発見される例も増加している¹⁾。今回われわれは、健診異常で発見され、ステロイドのみで寛解に至った若年発症 MPO-ANCA 関連腎炎の症例を経験したため報告する。

症 例

患 者 : 23 歳, 女性

主 訴 : 無症候性血尿・蛋白尿

既往歴 : 特記事項なし

内服歴 : なし

家族歴 : 父に関節リウマチ, 母にネフローゼ症候群(20 代の頃)

嗜 好 : 喫煙なし, 機会飲酒

現病歴 : 4 年前まで定期健診を受けていたが検尿異常を指摘されたことはなく, その後は健診を受けていなかった。来院 3 カ月前の職場健診で尿潜血・蛋白を指摘され, 受診した。無症候性血尿・蛋白尿について精査を行った。

初診時現症 : 身長 159 cm, 体重 43 kg, BMI 17 kg/m², 血圧 116/63 mmHg, 脈拍 65 回/分, 体温 36.9 °C, SpO₂ 98% (室内気下)。眼瞼結膜に貧血なし。扁桃腫大なく, 表在リンパ節は触知しなかった。心音は整で雑音なく, 呼吸音は清で左右差なし。腹部は平坦軟で圧痛なし。四肢に浮腫や紫斑は認めなかった。神経学的に異常なし

検査所見 (Table) : 血算に異常なく, 生化学では BUN 20.4 mg/dL, Cr 0.88 mg/dL, eGFR 67 mL/分/1.73 m² と軽度の腎機能低下を認めた。炎症反応の上昇はなかった。腎生検後に測定した MPO-ANCA は 36.5 IU/mL と上昇していた。尿

検査では, 尿蛋白は 1.5 g/gCr で, 沈渣で変形赤血球 30 ~ 49 /HPF と上皮円柱, 顆粒円柱を認めた。

胸部 X 線・胸部単純 CT : 肺野に異常なし

臨床経過 : 初診から 1 カ月後に経皮的腎生検を施行した。総糸球体数は 23 個, そのうち全硬化糸球体を 14 個, 部分硬化糸球体を 1 個, 細胞性半月体を 1 個 (Fig. 1a), 線維性半月体を 2 個認めた。半月体や硬化を伴わない糸球体において, メサングウム領域や基底膜に異常を認めなかった。間質の線維化は約 30% と中等度で, リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 1b, c)。小動脈と細動脈には明らかな血管炎の所見を認めなかった。免疫蛍光染色はいずれも陰性であった。電子顕微鏡では基底膜の一部に血管炎の影響と考えられる菲薄化を認めたが, dense deposit はいずれの部位にも認めなかった (Fig. 1d)。

pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎の病理所見, MPO-ANCA 陽性で, 他臓器の評価を行ったが血管炎症状を認めないことから, 腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎 (MPO-ANCA 関連腎炎) と診断した。バーミンガム血管炎活動性スコア (Birmingham vasculitis activity score : BVAS) は 5 点であった。初診から 2 カ月後にステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 0.5 g × 3 日間) を施行し, 後療法としてプレドニゾン (PSL) 40 mg/日 (0.9 mg/kg/日) を投与した (Fig. 2)。血清 Cr が一時的に 1.10 mg/dL まで上昇したが, 血尿・蛋白尿は徐々に減少し, MPO-ANCA 値も低下, 腎機能は当初の値まで回復した。その後, PSL を漸減し, 尿所見の悪化なく経過している。

考 察

本症例は若年であり, 健診による, いわゆるチャンス尿異常で発見され, 当初は IgA 腎症を疑い腎生検を実施した。しかし病理像が pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎であったため, 全身検索の後に腎限局型 MPO-ANCA 関連血管炎と診断した。わが国における ANCA 関連血管炎は高齢者に多いことが知られている。小児における MPO-ANCA 関連腎炎の症例報告は散見されるが, 若年成人の報

Table. Laboratory data

Urinalysis		Blood test					
【Qualitative】		【Hematology】		【Biochemistry】		【Serology】	
Specific gravity	1.03	WBC	7,600 / μ L	TP	7.4 g/dL	CRP	0.05 mg/dL
pH	5.0	Neut	75.8%	Alb	4.5 g/dL	IgG	1,200 mg/dL
Protein	2+	Lymp	18.4%	AST	18 IU/L	IgA	120 mg/dL
Blood	4+	RBC	468 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	11 IU/L	IgM	166 mg/dL
		Hb	13.5 g/dL	LDH	208 IU/L	C3	85 mg/dL
		Hct	40.2%	ALP	130 IU/L	C4	23 mg/dL
		Plt	25.7 \times 10 ⁴ / μ L	T-Bil	0.8 mg/dL	CH50	45.1 IU/mL
				BUN	20.4 mg/dL	MPO-ANCA*	36.5 IU/mL
				Cr	0.88 mg/dL	PR3-ANCA*	<1.0 IU/mL
				eGFR	67 mL/min/1.73m ²	anti-GBM antibody*	<2.0 IU/mL
				UA	6.8 mg/dL	anti-nuclear antibody	40 \times
				Na	139 mEq/L		
				K	4.2 mEq/L		
				Cl	105 mEq/L		
				Ca	9.5 mg/dL		
				Glu	79 mg/dL		
				HbA1c	5.7%		

*post biopsy

告は渉猟する限り稀である。難治性血管炎調査研究班による前向きコホート研究 RemIT-JAV に登録された ANCA 関連血管炎 156 例では、MPO-ANCA 陽性例が大多数を占める顕微鏡的多発血管炎の平均発症年齢は 71.1 歳と、高齢者に多いことが確認されている²⁾。一方、急速進行性腎炎症候群分科会による RPGN の全国調査においても、MPO-ANCA 単独陽性例の平均年齢は PR3-ANCA 単独陽性例と比較して有意に高齢であった。しかしながら同調査では、MPO-ANCA 陽性が多い pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎や顕微鏡的多発血管炎において、発症時年齢はそれぞれ 1~92 歳 (67.28 \pm 13.12 歳), 7~88 歳 (68.77 \pm 12.00 歳) と高齢者が多いものの、小児や若年者を含む全年齢で発症していることが示されている¹⁾。

また、ANCA 関連腎炎は急速進行性腎炎症候群を呈することが多いが、本症例のように無症候性血尿・蛋白尿を呈することもある³⁾。近年、定期健診や人間ドックで、血液検査上は腎機能正常かつ炎症所見が乏しいにもかかわらず、検尿異常のみで発見される症例が増加している²⁾。また、わが国では学校検尿システムが確立しており、学校検尿により無症候で発見される小児 MPO-ANCA 関連腎炎の症例報告が散見される。日本小児腎臓病学会が 1990~1997 年に小児 ANCA 関連腎炎を後ろ向きに検討したところ、31 症例中 10 症例が学校検尿で無症候性に発見されたと報告

している。そのうち 6 症例は経過中に腎炎が急速に悪化した。学校検尿で発見された症例の最終的な腎予後は良好であった⁴⁾。また最近の報告でも、わが国の小児例は学校検尿で早期発見され迅速に治療介入されることで、良好な腎予後につながっていることが示唆されている⁵⁾。なお、本症例については今回の健診を受けるまでの 4 年間検査歴がなく、発症時期や腎機能の経過が不明である。年齢や体格を考慮すれば軽度の腎機能低下を呈しており、急速進行性腎炎症候群の初期である可能性は否定できない。一方で、本症例は腎機能低下が軽度で、腎組織での硬化糸球体の割合が高く、慢性的な経過であった可能性も考えられる。顕微鏡的多発血管炎の 30% は慢性腎炎の病態で比較的長期の経過で進行する「くすぶり型」であると報告されており、本症例もその範疇に入るかもしれない^{6,7)}。いずれにしても、早期に発見し治療介入することが非常に重要であり、無症候性の検尿異常であっても ANCA 関連腎炎を鑑別診断の一つに加えることが必要である。

最後に本症例は若年女性であり、慎重な治療選択が必要であった。わが国の診療指針において、ANCA 陽性 RPGN に対する初期治療法については、70 歳未満で臨床重症度 I または II の患者では、ステロイドとシクロホスファミドの併用で治療を開始することが推奨されている¹⁾。しかし、シクロホスファミドは若年者や小児において性腺への影響

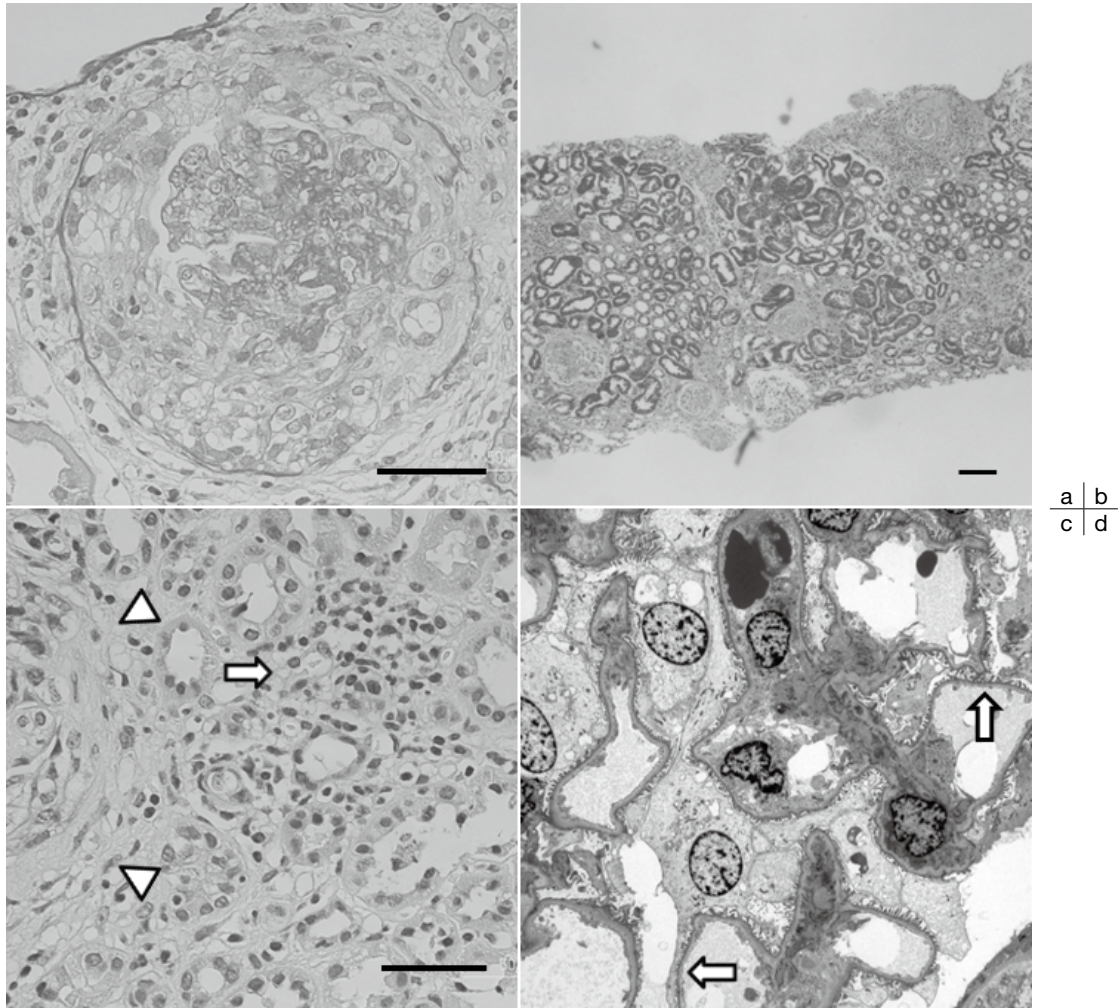


Fig. 1. Findings of the renal biopsy samples

- a : Glomerulus with cellular crescent (Bar = 50 μ m, PAS stain, \times 400)
 b : Diffuse and global glomerulosclerosis, moderate interstitial fibrosis, and tubular atrophy (Bar = 100 μ m, MT stain, \times 40)
 c : Infiltration of lymphoid cells around the glomerulus (arrow) with cellular crescent (arrowheads) (Bar = 50 μ m, HE stain, \times 400)
 d : Local thinning of the glomerular basement membrane without apparent deposits (Electron microscopy)

や、累計投与量が多くなると二次性悪性腫瘍の発生が問題となる。ヨーロッパを中心とした RITUXVAS 試験⁸⁾、北米の RAVE 試験⁹⁾の2つのランダム化比較試験で、ANCA 関連血管炎においてリツキシマブ群はシクロホスファミド群に比較して寛解率や副作用に差がないことが報告された。それを踏まえてわが国においても、既存治療が不十分な例や副作用などで既存治療を行えない場合にはリツキシマブの投与が可能となり、RPGN 診療ガイドラインでもそれが推奨されている¹⁰⁾。小児においても、Basu らはシクロホスファミドを使用せず、ステロイドとリツキシマブによる寛

解導入後にミコフェノール酸モフェチルで維持療法を行った顕微鏡的多発血管炎 11 例を後ろ向きに検討し、平均 20.9 カ月の観察期間で 10 例が完全寛解を維持、治療による副作用は認めなかったと報告している¹¹⁾。また、リツキシマブは動物において催奇形性がなかったことが報告されており¹²⁾、他の免疫抑制薬で問題となる不妊や催奇形性の恐れは少ないと考えられている。妊娠 14 週以降にあたる 2nd もしくは 3rd trimester にリツキシマブを投与された場合には、新生児においても好中球減少や B 細胞枯渇に伴う感染症に注意する必要があるが、受胎前や妊娠初期のリツキシ

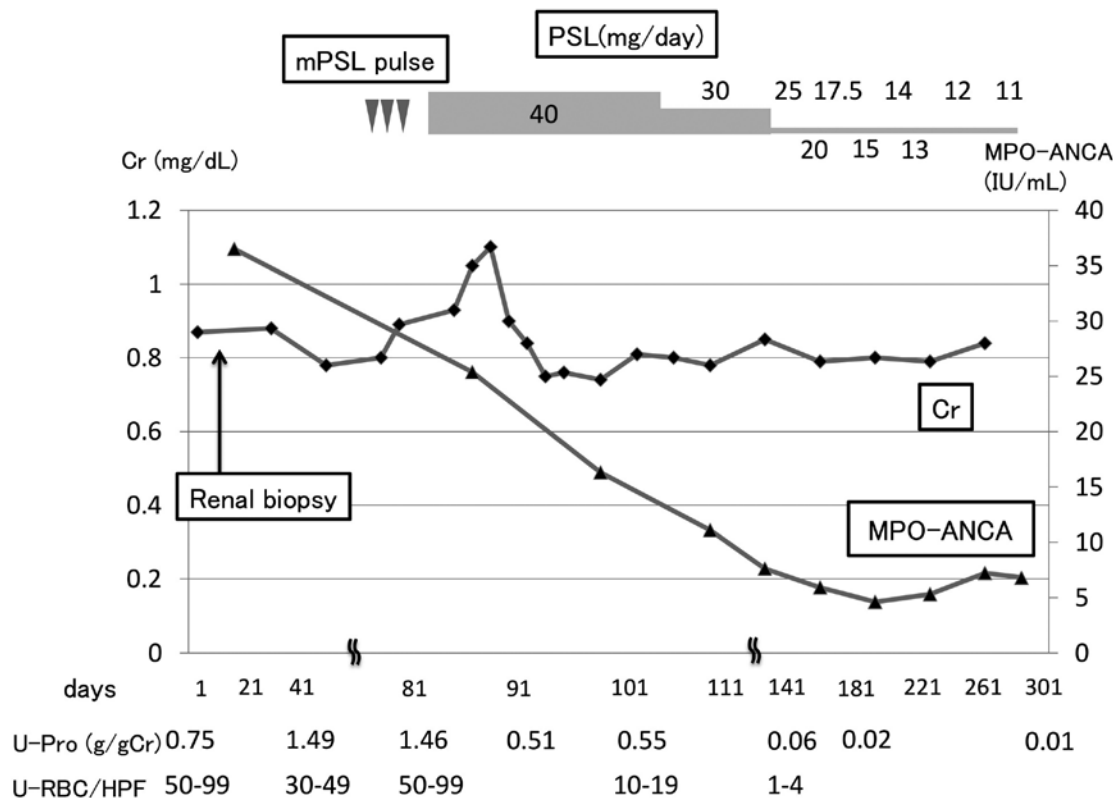


Fig. 2. Clinical course

mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone,
MPO-ANCA : myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody

マブ投与によっては新生児のB細胞枯渇は引き起こされないと報告されている¹²⁾。よって、若年女性症例の寛解導入においてはステロイド製剤+リツキシマブによる治療を考慮してもよいと考える。本症例はステロイドパルス後に血清Crが少し上昇し、血尿もしばらく持続したため、一時はリツキシマブ併用を考慮したが、最終的にはステロイドのみで寛解し、経過良好であったため併用はしなかった。

結 語

健診で発見された若年発症 MPO-ANCA 関連腎炎の1例を経験した。無症候の早期発見例であってもその後急速に進行する場合があります、疾患活動性を十分に抑制する治療選択と、慎重な経過観察が必要である。

本稿の要旨は、第47回日本腎臓学会西部学術大会において発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 松尾清一, 山縣邦弘, 榎野博史, 有村義宏, 武曾恵理, 新田孝作, 和田隆志, 田熊淑男, 小林正貴, 堀越 哲, 細谷龍男, 湯澤由紀夫, 渡辺 毅, 藤元昭一, 平和伸仁, 木村健二郎, 湯村和子, 伊藤孝史, 佐田憲映, 板橋美津世, 古市賢吾, 佐藤壽伸, 木村朋由, 平山浩一, 宇都宮保典, 富永直人, 斎藤知栄, 白井丈一, 横山 仁, 田口 尚, 川村哲也, 今井圓裕, 齊藤喬雄, 成田一衛, 進行性腎障害に関する調査研究班急速進行性腎炎症候群分科会. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 急速進行性腎炎症候群の診療指針(第2版). 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-555.
2. Sada KE, Yamamura M, Harigai M, Fujii T, Dobashi H, Takasaki Y, Ito S, Yamada H, Wada T, Hirahashi J, Arimura Y, Makino H, Research Committee on Intractable Vasculitides tMoHL, Welfare of J. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. Arthritis Res

- Ther 2014 ; 16 : R101.
3. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 314–322.
 4. Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y, Japanese Society for Pediatric N. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis in children. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1493–1500.
 5. Fujinaga S, Nishino T. Favorable renal outcome in Japanese children with ANCA-associated pauci-immune glomerulonephritis: impact of urine screening program. *Pediatr Nephrol* 2017 ; 32 : 529–530.
 6. Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000 ; 20 : 233–243.
 7. Nakabayashi K. Slowly progressive, not rapidly progressive, MPO-ANCA positive glomerulonephritis and its characteristics. *Intern Med* 2002 ; 41 : 418–419.
 8. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR, European Vasculitis Study G. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 211–220.
 9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U, Group R-IR. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 221–232.
 10. 松尾清一, 木村健二郎, 有村義宏, 武曾恵理, 藤元昭一, 長谷川みどり, 要 伸也, 白井丈一, 猪原登志子, 小林正貴, 板橋美津世, 北川清樹, 平橋淳一, 天野宏一, 伊藤 聡, 佐田憲映, 土橋浩章, 針谷正祥, 藤井隆夫, 山田秀裕, 和田隆志, 丸山彰一, 今井裕一, 横山 仁, 吉田雅治, 山縣邦弘, 湯村和子, 川村哲也, 廣村桂樹, 厚生労働科研「進行性腎障害に関する調査研究」エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン作成分科会. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群(RPGN)診療ガイドライン 2014. *日腎会誌* 2015 ; 57 : 139–232.
 11. Basu B, Mahapatra TK, Mondal N. Favourable renal survival in paediatric microscopic polyangiitis: efficacy of a novel treatment algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 Suppl 1 : i113–118.
 12. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther* 2017 ; 11 : 2891–2904.