
発症後2ヶ月で腎死に至った 肺出血合併ANCA関連腎炎

今泉ちひろ、加賀 一、奈良瑞穂、富樫 賢、小松田 敦、高橋直人
秋田大学医学部附属病院 血液・腎臓・リウマチ科

ANCA-associated renal vasculitis with pulmonary hemorrhage resulted in kidney death in 2 months after onset

Chihiro Imaizumi, Hajime Kaga, Mizuho Nara, Masaru Togashi,
Atsushi Komatsuda, Naoto Takahashi
Department of Hematology, Nephrology, Rheumatology,
Akita University Graduate School of Medicine

<緒言>

ANCA関連糸球体腎炎は原発性血管炎のうち、中小型血管が障害され、抗好中球細胞質抗体（Antineutrophil cytoplasmic antibodies: 以下ANCAと略す）が検出されることを特徴とした疾患群である¹⁾。多くが半月体形成性糸球体腎炎を来し、急速に腎不全が進行する急速進行性糸球体腎炎（rapidly progressive glomerulonephritis: 以下RPGNと略す）を呈するため、早期発見・早期治療が極めて重要である²⁾。今回、発症後2ヶ月で腎不全に至り、透析導入に至った肺出血を合併したANCA関連糸球体腎炎の1例を経験したため報告する。

症例提示

患者：64歳、男性。

主訴：全身倦怠感

既往歴：扁桃腫大、20歳 扁桃摘出術

家族歴：腎疾患の家族歴なし。

現病歴：58歳時から高血圧、尿蛋白陽性、Cre 1 mg/dl前後の腎機能障害を認め、腎硬化症として降圧療法を行っていた。当院初診2ヶ月前の採血でCre 2.24mg/dlであったが、2日前にCre 15.68mg/dlと増悪を認め、RPGNの疑いで緊急入院した。

入院時現症：体温36.8℃、血圧150/105mmHg、脈拍78/min、整。眼瞼結膜に貧血あり、眼球結膜の黄疸なし、口腔内異常なし。咳嗽・血痰の自覚症状なし。肺副雑音・心雑音なし。腹部軽度膨満、軟、圧痛なし。肝脾腫なし。両側下腿に著明な浮腫あり。神経学的所見に異常なし。1日尿量100－300mlと乏尿状態であった。

入院時検査所見（表1）：Hb 7.3g/dl、EPO 9.9（4.2-23.7）mIU/mlと腎性貧血を認めた。血清BUN 95.9mg/dl、Cre 15.97mg/dlと高度の腎障害を認めた。高K血症は伴わなかった。CRP 4.2mg/dlと炎症反応が上昇していた。MPO-ANCA 241 IU/lと高値であった。検尿で尿蛋白4+、11.25g/g・Cre、尿潜血3+、RBC>100/HPFと著明な血尿・蛋白尿を認めた。

表1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫	
WBC	7,600 / μ l	AST	13 IU/l	IgG	750 mg/dl
neut	79 %	ALT	11 IU/l	IgA	258 mg/dl
lym	14 %	LDH	371 IU/l	IgM	119 mg/dl
eos	3 %	ALP	229 IU/l	C3	120 mg/dl
baso	0 %	γ GTP	18 IU/l	C4	52 mg/dl
mono	4 %	BUN	95.9 mg/dl	CH50	>60 U/ml
RBC	255 万/ μ l	Cre	15.97 mg/dl	PR3-ANCA	2.9 IU/ml
Hb	7.3 g/dl	TP	5.3 g/dl	MPO-ANCA	241 IU/ml
Plt	25.2 万/ μ l	Alb	2.0 g/dl		
		UA	7.0 mg/dl	尿検査	
		Na	144 mEq/l	比重	1.012
		K	4.4 mEq/l	pH	6.0
		Cl	107 mEq/l	蛋白	4+
		CRP	4.2 mg/dl		1,035 mg/dl
		FBG	114 mg/dl		11.25 g/gCre
		HbA1c	6.5 %	潜血	3+
				RBC	>100 /HPF

入院時画像所見：胸部単純レントゲン写真（図1）で左上中肺野に浸潤影を認めた。胸部単純CT（図2）では同部位に浸潤影を認めた。前医で2日前に施行された胸部単純レントゲン写真では異常所見なく、また炎症所見の乏しい急性経過から肺出血と診断した。

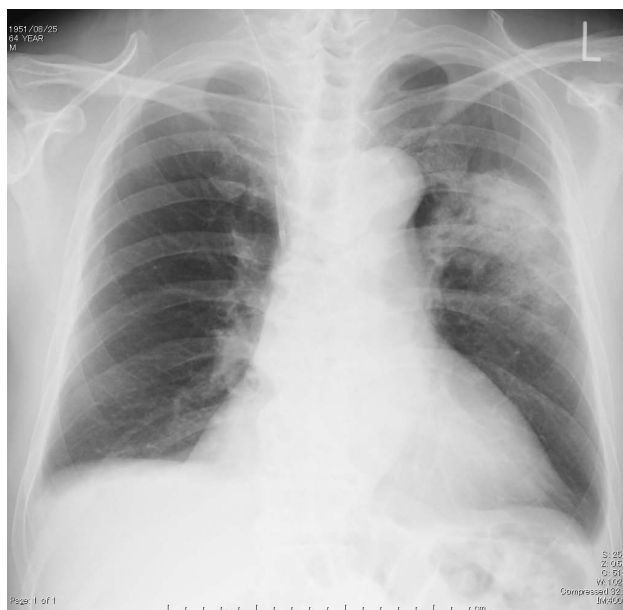


図1 入院時胸部単純レントゲン写真

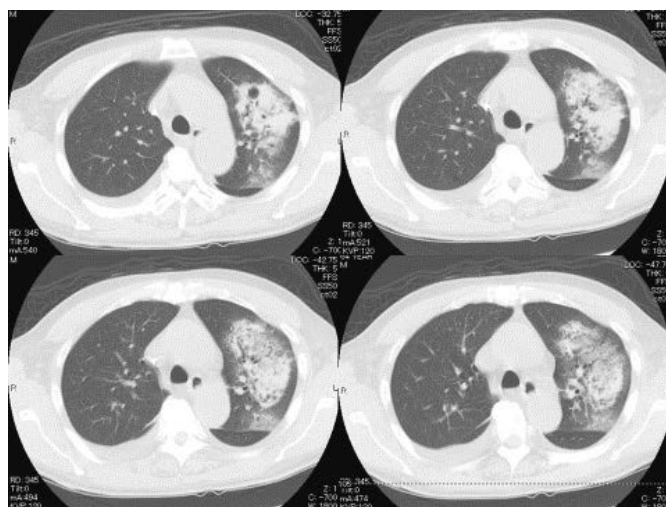


図2 入院時胸部単純CT

腎生検所見（図3、4）：全観察糸球体18個あり、全硬化糸球体3個、細胞性半月体8個、線維細胞性半月体3、線維性半月体0。分節性硬化、糸球体腫大を認めた。蛍光抗体所見はIgG、IgA、IgM、 κ 、 λ 、C3、C1qいずれも陰性であった。半月体形成性糸球体腎炎と診断した。これより、pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎と診断した。

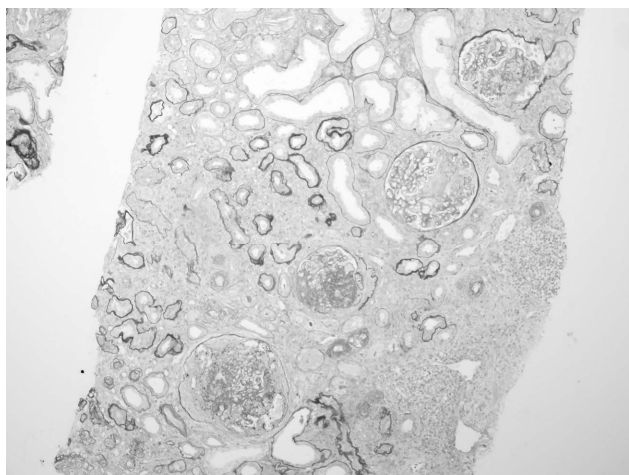


図3 腎生検所見（PAS染色、弱拡大）

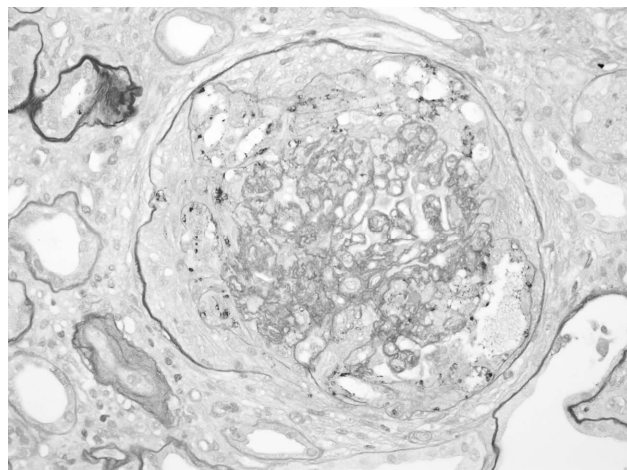


図4 腎生検所見（PAS染色、強拡大）

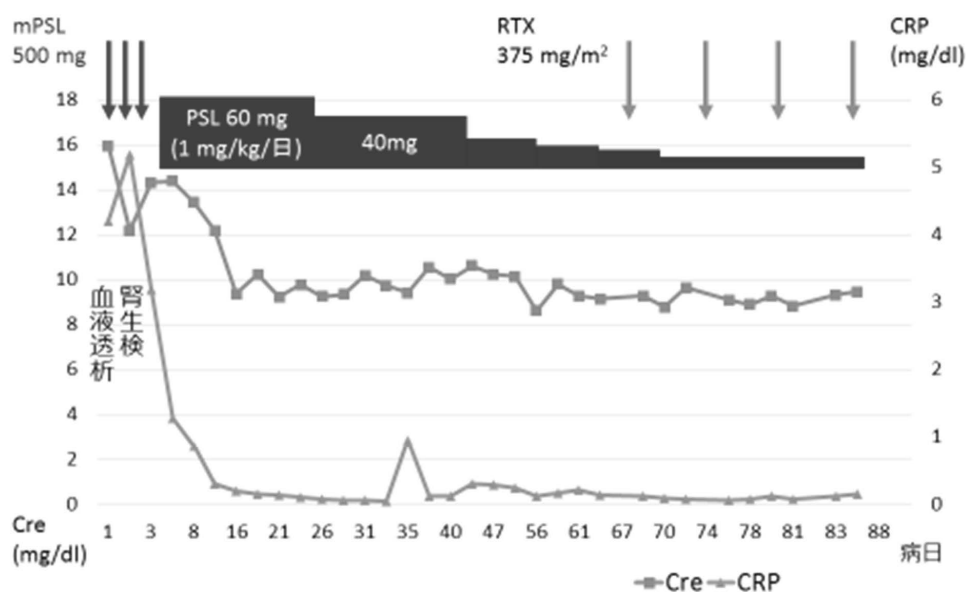


図5 入院後経過

入院後経過（図5）：入院当日に緊急透析を施行した。経過と検査所見からRPGNを強く疑い、同日からメチルプレドニゾロン500mg/日パルス療法を3日間施行、後療法としてプレドニゾロン（prednisolon: 以下PSLと略す）60mg/日（1 mg/kg/日）を開始した。血液検査、腎病理所見からANCA関連糸球体腎炎による半月体形成性糸球体腎炎と診断した。治療開始後、速やかにCRPの陰性化を得たが、腎機能の回復は得られず、維持透析に移行した。肺出血は再燃なく経過し、1か月後のCTで出血の消退を確認した（図6）。PSLは2週間ごとに減量したが、第58病

日の採血でMPO-ANCA 34.3IU/mlと高値であり、肺出血の既往を考慮し、病勢コントロールのためリツキシマブ(rituximab：以下RTXと略す) 375mg/m²×4回の投与を行った。RTX投与終了後、PSL 15mg/日内服で退院した。以後、外来でPSLを漸減している。退院4か月後の採血検査ではCre 8.33mg/dlと腎機能の回復は認めないが、CRP 0.16mg/dl、MPO-ANCA 3.6 IU/lと著明に改善していた。腎移植希望があり、MPO-ANCA値を注意深く観察しながら腎移植に向け治療を継続中である。



図6 治療後胸部単純CT

<考察>

本症例はRPGN、肺泡出血を主要症状とし、腎生検所見・採血所見から全身性MPAと診断した。早期にmPSLパルス療法・ステロイド治療を開始し、肺出血は増悪なく経過し改善を得たが、腎機能障害は遷延し、血液透析の離脱は困難であった。

ANCA関連糸球体腎炎はRPGNを呈することが多く、しばし肺病変を合併し肺腎症候群を来す。ANCA関連血管炎には顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis：以下MPAと略す)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangitis：EGPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangitis：GPA) の3疾患がある。厚生省MPA診断基準では感染症や悪性腫瘍、他の膠原病などによる血管炎を除外したのち、EGPA・GPAを鑑別し、MPAの診断に至る¹⁾。

ANCA関連糸球体腎炎では変化が軽微な糸球体においてもMPO陽性細胞の局在があり、近傍毛細血管壁にMPOの沈着を認める。初期症例では尿所見で蛋白尿・血尿を認めるがCreやeGFRは正常から軽度低下にとどまることから、早期発見・早期治療が腎予後改善に有効と考えられる²⁾。

2010年、国際ワーキンググループによりANCA関連糸球体腎炎の新たな病理学的分類が提唱された。この分類では巣状、半月体型、混合型、硬化型の4タイプに分類し、腎予後との関連を示している³⁾⁴⁾。欧米ではproteinase 3(PR3)-ANCA関連血管炎の頻度が高いのに対し、日本ではMPO

-ANCA関連血管炎が90%を占めるといった違いはあるが、2014年に報告した当院のANCA関連腎炎患者のコホート研究でも同様の結果を示した⁵⁾。Berdenら³⁾、富樫らの報告⁵⁾では、半月体型形成の腎死は発症1年以内に多いと記載されている。半月体型に分類される本症例でも、ステロイドパルス療法・高用量ステロイド治療といった強化治療にもよらず、腎機能の回復は得られず、発症2ヶ月で腎死に至った。

ANCA関連血管炎に対するRTX併用寛解導入療法は、米国のRAVE試験⁶⁾や欧州のRITUXVAS試験⁷⁾でシクロフォスファミドと同等の有効性が示されている。また、寛解導入後の維持療法においてもRTX治療群がアザチオプリンと比較して良好な寛解維持をもたらすという報告がある⁸⁾。本症例ではMPO-ANCA高値が遷延したこと、肺出血を合併したこと、また腎移植を希望したことを考慮し、RTXの追加治療を行った。RTX治療によりMPO-ANCAは著明に改善している。

MPA、特に半月体型の腎死回避には早期発見・早期治療が極めて重要である。全身症状を呈さない場合、診断が困難となりやすいが、蛋白尿や血尿に加え、炎症反応を認めた場合にはMPAを積極的に疑い、早期診断に努める必要がある。

<文献>

- 1) 尾崎承一、槇野博史、松尾清一：ANCA関連血管炎の臨床ガイドライン．厚生労働省難治性疾患克服研究事業．ANCA関連血管炎の診療ガイドライン、2011.
- 2) 有村義宏、川嶋聡子、吉原 堅：ANCA関連腎炎、日内会誌 100：1254-1261、2011.
- 3) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al : Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 21: 1628-1636, 2010.
- 4) Chang D-Y, Wu L-H, Liu G, et al : Re-evaluation of the histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis: a study of 121 patients in a single center. Nephrol Dial Transplant 27 : 2343-2349, 2012.
- 5) Togashi M, Komatsuda A, Nara M, et al: Validation of the 2010 histopathological classification of ANCA-associated glomerulonephritis in a Japanese single-center cohort. Mod Rheumatol 24: 300-303, 2014.
- 6) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 363: 221-32, 2010.
- 7) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. N Engl J Med 363: 211-20, 2010.
- 8) Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al: Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. N Engl J Med 371: 1771-80, 2014.