学校検尿で発見された抗好中球細胞質 myeloperoxidase 抗体 (MPO-ANCA) 関連腎炎の小児例

神田 貴行^{*1}・三浦 真澄^{*1}・嘉戸 摂^{*1}・岡田 晋一^{*2}
 深澤 哲^{*1}・宇都宮 靖^{*1}・笠置 綱清^{*3}・神崎 晋^{*1}

要 約

私たちは、MPO-ANCA 関連腎炎の病初期の経過を知る上で貴重と思われる症例を経験したので報告した。症例は15歳男児で、7歳のとき学校検尿で蛋白尿と血尿を指摘されたが、9歳から尿所見は正常化していた。平成11年4月(13歳)の時に学校検尿で再び同様の異常を指摘され当科に紹介された。初回腎生検では5個の糸球体のうち1個に分節性硬化像を認めた。抗血小板剤で経過を見ていたが、平成12年4月より急激に尿蛋白が増加、血清Cr値が上昇した。この時MPO-ANCAが高値であるのに気づかれ、同年5月再腎生検を施行した。その結果7/9個の糸球体に線維細胞性半月体を認め、pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎であった。MPO-ANCA 関連腎炎の診断で、ステロイドパルス療法と経口PSL療法でMPO-ANCA値と血清Cr値は低下し、尿所見も改善している。学校検尿で蛋白尿、血尿を指摘さ

れた学童では積極的にANCAを測定すべきである。

序 言

抗好中球細胞質 myeloperoxidase 抗体 (MPO-ANCA) 関連腎炎は小児では発症頻度が比較的少なく、まれな疾患である。本疾患ではMPO-ANCAが高値であり、臨床的には急速進行性糸球体腎炎(RPGN)となり、病理組織学的にはpauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎(crescentic glomerulonephritis, CrGN)を呈する。今回、私たちは学校検尿で尿異常を指摘されたMPO-ANCA 関連腎炎の小児例を経験した。病初期の経過を知る上で貴重な症例と思われるので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：15歳男児

主訴：蛋白尿、血尿

家族歴：腎疾患なし。

既往歴：先行感染なし、甲状腺疾患、血管性紫斑病を疑わせる症状なし。

薬剤歴：抗甲状腺剤の服用歴なし。

現病歴：平成5年春(7歳時)、学校検尿で初めて蛋白尿、血尿を指摘された。近医にて腎炎の疑いと診断され、平成8年までペルサンチン[®]、柴苓湯[®]を内服し、平成7年(9歳時)頃から尿所見はほぼ正常化した。平成11年春(14歳時)、学校検尿で再び蛋白尿、血尿を指摘されて、同年5月31日精密検査目的で当科紹介入院となった。6月2日確定診断のため、腎生検を行った。光顕所見では

*¹鳥取大学医学部 小児科学講座
 (〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1)

*²鳥取生協病院 小児科

*³鳥取大学医学部 保健学科

A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA) -associated glomerulonephritis who was discovered by school urinalysis

Takayuki Kohda^{*1}, Masumi Miura^{*1}, Tadashi Kado^{*1}, Shin-ichi Okada^{*2}, Akira Fukazawa^{*1}, Yasushi Utsunomiya^{*1}, Tsunakiyo Kasagi^{*3}, Susumu Kanzaki^{*1}

*¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University

*²Department of Pediatrics, Tottori Seikyo Hospital

*³School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

Key words: 学校検尿

MPO-ANCA 関連腎炎

小児

pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎

表1 入院時検査所見 (1)

検血一般		生化学検査		検尿一般	
WBC	11900 / μ l	Na	143 mEq/L	pH	6.0
RBC	558 $\times 10^4$ / μ l	K	4.1 mEq/L	比重	1.023
Hgb	15.9 g/dl	Cl	99 mEq/L	蛋白	1+
Hct	48.6 %	Ca	10.1 mg/dl	糖	-
Plt	28.1 $\times 10^4$ / μ l	P	2.6 mg/dl	ケトン体	-
凝固系		UA	7.2 mg/dl	潜血	2+
		BUN	19 mg/dl	亜硝酸塩	-
		Cre	0.92 mg/dl	白血球反応	-
		TP	6.5 g/dl	白血球反応定性	-
		Alb	4.3 g/dl	ビリルビン	-
		T-cho	257 mg/dl	尿沈渣	
		TG	219 mg/dl	赤血球	30-49 /HPF
		CRP	0.07 mg/dl	白血球	1 /2-5 HPF
AT	144 %	ESR	1 mm/hr	扁平上皮	1 /6-10 HPF
α 2PI	139 %			尿生化	
出血時間 3分				β_2 MG	253 μ g/L
				NAG	6.6 IU/L
				尿中FDP	0.1 μ g/ml
				Ccr	98.7 ml/min/1.73m ²

表2 入院時検査所見 (2)

血清			
IgA	125 mg/dl	HBsAg定性	陰性
IgG	628 mg/dl	HCVAAb	陰性
IgM	119 mg/dl	LEテスト	陰性
β_2 MG	2.64 mg/L	抗核抗体	160 倍
C3	106 mg/dl	抗DNA抗体	80 倍以下
C4	29.6 mg/dl	抗GBM抗体	40 EU未満
CH50	37 U/ml	PR3-ANCA	10 EU未満
ASO	110 U/ml	MPO-ANCA	81 EU
ASK	80 倍	IC(C1Q)	1.5 μ g/ml以下
RA	0.51 IU/ml	白血球反応定性	陰性

標本中5個の糸球体のうち1個にfibro-cellular crescentを認めるのみで、他の4個の糸球体は正常、尿細管と間質の変化は軽度であった。組織が十分に取れなかったため、蛍光抗体法は施行できなかった。経過よりIgA腎症の疑いとしてコメリアン[®]、柴苓湯[®]で経過観察とした。しかし、平成12年4月より尿所見が尿蛋白(3+)、尿潜血(3+)と悪化し、BUN 28 mg/dl、Cr 1.4 mg/dlと急激に上昇したため、IgA腎症の急性増悪と考えた。プレドニゾン 40 mg 連日内服を開始すると同時に、MPO-ANCAを測定したところ304EUと上昇していたため、同年5月15日当科再入院となった。

入院時現症

入院時現症：身長171.8 cm、体重63.0 kg、体温37.4℃、心拍数90回/分、血圧122/62 mmHg、心音整、肺音

清、皮膚に紫斑は認められなかった。両側眼瞼、下腿に浮腫は認められなかった。

入院時検査所見

入院時検査(表1、表2)：検血一般には特記すべきものはなく、生化学ではBUNが19 mg/dl、Crが0.92 mg/dl、尿酸が7.2 mg/dlとやや上昇を示し、TP 6.5 g/dl、Alb 4.3 g/dlはほぼ正常範囲内であった。血清免疫グロブリン、補体価も正常であった。検尿では尿蛋白(1+)、尿潜血(2+)を認めた。尿蛋白濃度は70 mg/dlで、尿蛋白定量では、0.821 g/日であった。尿沈渣では、赤血球を1視野に30~49個認めた。赤血球円柱、白血球円柱は認めなかった。尿生化学では尿中NAGが上昇していた。MPO-ANCAが、プレドニゾン内服によりやや低下しているが、81 EUと上昇していた。抗GBM抗体は陰性

であった。

入院後経過

5月15日に当科再入院し、17日に再腎生検を行った。病理組織所見では10個の糸球体のうち7個に半月体形成や癒着病変を含む分節性病変を認めた。尿細管萎縮と間質の線維化、細胞浸潤を全体の1割程度に認めた(図1)。また、蛍光抗体法では糸球体に有意な補体と免疫グロブリンの沈着を認めなかった。病理組織学的には pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎であり、以上より MPO-ANCA 関連腎炎と診断した。5月29日よりメチルプレドニゾロンパルス療法を3クール施行し、後療法としてプレドニゾロン40 mg/日を内服した。徐々に1日尿蛋白量が減少し、MPO-ANCA も正常化した。治療開始35日目よりプレドニゾロンは2週間で5 mg ずつの減量を開始したが、再燃はないため退院、近医にて通院加療している。

考 察

ANCA は、ヒト好中球細胞質の成分に対する自己抗体で、1982年に蛍光抗体法を用いて初めて報告された。さらに Jennette と Falk¹⁾ は1995年に血管炎症候群のなかから、ANCA 陽性例が多い顕微鏡的多発血管炎(MPA)、Wegener 肉芽腫症(WG)、Churg-Strauss 症候群(CSS)をANCA 関連血管炎と分類した。現在では、さらに抗好中球細胞質 proteinase 3 抗体(PR3-ANCA) 関連血管炎と MPO-ANCA 関連血管炎とに分け、前者は Wegener 肉芽腫症を意味するものとし、後者はさらに、CSS, MPA, 薬剤誘発性、その他に分類する方が合理的と考えられている²⁾。

MPO-ANCA 関連腎炎とは腎臓に限局した MPA といえる。すなわち MPO-ANCA は持続的に高値であるが、腎以外、例えば肺などその他の臓器には血管炎症状を認めない。臨床的には RPGN となり、病理組織学的には pauci-immune 型 crescentic glomerulonephritis, CrGN を示す³⁾。

MPO-ANCA 関連腎炎は近年の様々な症例報告や検討により、ようやくその診断や治療法が確立しつつある^{3)~5)}。一部には抗甲状腺剤により発症する場合があることなども明らかになってきた⁶⁾。しかし小児科領域では成人領域に比べてまだ報告例も少なく^{7)~12)}、不明な点が多いのも事実である。成人領域で得られた知見で小児科領域の全てを説明してもいいのかという点についても、まだ結論はでていない。本症例は最初に学校検尿で発見された。ペルサンチン[®]、柴苓湯[®]で経過観察され一

図1 腎生検写真(1) 半月体形成を認める。

時尿所見は正常化していたが、学校検尿で再び尿異常を発見された。1回目の腎生検が施行された時から腎機能が悪化するまで約1年の無症候性尿異常の時期があり、本症例は成人例も含めて、MPO-ANCA 関連腎炎の病初期の経過を知る上で貴重な症例と思われた。

本疾患の小児の臨床像を明らかにするため、1999年に服部らは日本小児腎臓病学会会員を対象に全国調査を実施し、その臨床的特徴を報告した¹³⁾¹⁴⁾。その報告により①小児期では思春期女児の発症が多い。②わが国では学校検尿にて無症候性に発見される症例が少なからず存在する。③臨床症状からは紫斑病性腎炎と見誤る場合があり、ANCA 測定と腎生検が鑑別診断上重要である。④初期治療反応性は良好で成人に比べて生命予後は良好であったが、腎機能予後は不良(約1/3の症例が透析導入)であった。⑤腎不全進行例は治療開始時の血清クレアチニン値が高く、また腎生検では慢性硬化病変が高度に認められたことから、予後の改善のためには早期発見と早期治療がきわめて重要である、という事項が明らかとなった。とくに無症候性に発見された症例の約80%は学校検尿にて尿異常を指摘されていることは本邦小児例の特徴の一つとして重要である。本症例ではその学校検尿で無症候性に発見され、ANCA 測定と腎生検により確定診断された。また、初期治療反応性は良好で、外来通院で順調に副腎皮質ステロイドを減量している。

本症例において一番検討を要するのは、MPO-ANCA 関連腎炎の発症がいつかという点である。平成12年4月より臨床的には RPGN で、MPO-ANCA 陽性、さらにその後の腎生検の組織で pauci-immune 型 CrGN であるため、MPO-ANCA 関連腎炎と確定診断された。しかし、それ以前の段階では MPO-ANCA 関連腎炎と確定診断することは難しい。蛋白尿、血尿が急激に増加する

前にはMPO-ANCAを測定しておらず、1回目の腎生検では標本中5個の糸球体のうち1個にfibro-cellular crescentを認めるのみで、他の4個の糸球体は正常、尿細管と間質の変化は軽度であった。さらに本症例の場合組織を十分に取ることができなかったため、蛍光抗体法は施行できなかった。経過からIgA腎症の疑いとしてコメリアン®、柴苓湯®で経過観察としたが、最初の学校検尿における尿異常がMPO-ANCA関連腎炎の発症初期だった可能性は否定しきれない。1998年よりANCA測定が保険適応となっているため、今後は蛋白尿、血尿の症例では早期より積極的にANCA測定を行う必要があると考えられた。

結 び

学校検尿で発見されたMPO-ANCA関連腎炎の小児例を経験した。本症例は本疾患の病初期の経過を知る上で貴重な症例と思われた。蛋白尿、血尿の症例では早期より積極的にANCA測定を行う必要があると考えられた。

なお、本論文の要旨は松山市における第17回中国四国小児腎臓病学会において報告した。

文 献

- 1) Jennette, J. C., and Falk, R. J.: Clinical and pathological classification of ANCA-associated vasculitis: what are the controversies? *Clin Exp Immunol.* 101: 18-22, 1995.
- 2) 長澤俊彦: ANCA関連血管炎, 病理と臨床, 16: 262-266, 1998.
- 3) 長澤俊彦, 藤井亜砂美: ANCA陽性壊死性糸球体腎炎. 別冊日本臨床—領域別症候群17—腎臓症候群(下巻), 日本臨床社, 東京, p366-369, 1997.
- 4) 有村義宏, 長澤俊彦: ANCA関連腎炎, 腎と透析, 39: 685-690, 1995.
- 5) Falk, R. J., Hogan, S., Carey, T. S., Jennette, J. C., and The Glomerular Disease Collaborative network: Clinical Course of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-associated Glomerulonephritis and Systemic Vasculitis. *Ann Intern Med.* 113: 656-663, 1990.
- 6) Dolman, K. M., Gans, R. O. B., Vervaat, T. J., Zevenbergen, G., Maingay, D., Nikkels, R. E., Donker, A. J. M., and Goldschmeding, R.: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 342: 651-652, 1993.
- 7) Baldree, L. A., Gaber, L. W., and McKay, C. P.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in a child with pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 5: 296-299, 1991.
- 8) Nash, M. C., Jones, C. L., Walker, R. G., and Powell, H. R.: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis in children. *Pediatr. Nephrol.* 7: 11-14, 1993.
- 9) Ellis, E. N., Wood, E. G., and Berry, P.: Spectrum of disease associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric patients. *J. Pediatr.* 126: 40-43, 1995.
- 10) 藤枝幹也, 長田道夫, 伊藤克己, 山口 裕: 抗ミエロペルオキシダーゼ抗体が検出され, Basedow病を合併した半月体形成性腎炎の1例, 日小児会誌, 97: 2155-2160, 1993.
- 11) Vogt, B. A., Kim, Y., Jennette, J. C., Falk, R. J., Burke, B. A. and Sinaiko, A.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J. Pediatr.* 124: 986-988, 1994.
- 12) 川崎幸彦, 鈴木順造, 四家達彦, 磯目正人, 野沢ルリ子, 鈴木重雄, 久米一成, 鈴木 仁: プロピルチオウラシル投与中に発症した抗好中球細胞質抗体関連半月体形成性腎炎の13歳女児例および既知報告例と文献的検討, 日腎会誌 40: 612-617, 1998.
- 13) 服部元史, 倉山英昭, 小坂橋 靖: 小児期ANCA関連腎炎の臨床像, 小児科 40: 489-495, 1999.
- 14) 服部元史, 近本裕子, 伊藤克己: 急速進行性糸球体腎炎. 小児内科 32: 935-938, 2000.

A case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)
-associated glomerulonephritis who was discovered by school urinalysis

*¹Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University

*²Department of Pediatrics, Tottori Seikyo Hospital

*³School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

Takayuki Kohda*¹, Masumi Miura*¹, Tadashi Kado*¹, Shin-ichi Okada*²

Akira Fukazawa*¹, Yasushi Utsunomiya*¹, Tsunakiyo Kasagi*³, Susumu Kanzaki*¹

We reported a case of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis which was seemed to be valuable to know the initial stage.

A fifteen year-old-boy was pointed out proteinuria and hematuria by school urinalysis at seven years old. Abnormal urinalysis was disappeared when he was nine years old, but was pointed out again by school urinalysis when he was thirteen years old in April 1999. He was referred to our hospital. The first renal biopsy specimen showed segmental sclerosis in one of five glomeruli. Anti-platelet therapy was started. However, proteinuria increased and the levels of creatinine in serum elevated rapidly since April 2000. The second renal biopsy was performed in May 2000, because of elevated serum MPO-ANCA levels (304 EU). Fibro-cellular crescent were present in seven of nine glomeruli in this specimen. Therefore, he was diagnosed as crescentic glomerulonephritis of the pauci-immune type. The levels of MPO-ANCA and creatinine in serum decreased after the methylprednisolone pulse therapy and subsequent oral prednisolone therapy was performed. The urinalysis was improved.

In a pupil discovered proteinuria and hematuria by school urinalysis, we should measure ANCA positively.

Key words : school urinalysis, myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)-associated glomerulonephritis, child, crescentic glomerulonephritis of the pauci-immune type