末期腎不全へと至った ANCA 関連血管炎症候群の 2 例

神岡 一郎^{*1}・野津 寛大^{*1}・藤田 晃生^{*1}・田中亮二郎^{*2}・吉矢 邦彦^{*3}
北川 康作^{*4}・飯島 一誠^{*5}・吉川 徳茂^{*6}・松尾 雅文^{*1}

要 旨

MPO-ANCA (myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody) が陽性の ANCA 関連血管炎症候群の 2 症例について報告する。

症例 1 は 7 歳の女児。間質性肺炎と軽度の腎機能障害で発症した。ステロイドパルス療法の後、多剤併用療法を行ったが、徐々に腎機能は悪化し発症 4 年後に腹膜透析導入となった。現在は原疾患の再燃もなく腹膜透析継続中である。

症例 2 は 6 歳の女児。肺出血と高度の腎機能障害で発症し、入院当日より腹膜透析を導入した。またステロイドパルス療法を行い肺出血はいったん改善したがすぐに再出血し人工呼吸管理を要した。2 度目のステロイドパルス療法は効果がなく、血漿交換療法を行ったところ劇的に呼吸状態は改善し一命を取りとめた。しかし腎機能は改善せず現在も腹膜透析を継続している。

2 症例はどちらも末期腎不全へと移行し腎予後が不良であった。またステロイドパルス療法が無効例の呼吸器症状に対しては血漿交換療法も考慮すべきと考えられた。

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody: ANCA) 関連血管炎症候群はその多くが急速進行性腎炎症候群を示し、肺出血など全身性の血管炎による種々の腎外症状を認める予後不良な疾患である。成人領域では臨床像は明らかにされつつあるが、小児科領域では一般的に生命予後は成人と比較して良好とされているが症例数も少なく不明な点も多い²⁾。今回我々は神戸大学小児科において経験した ANCA 関連血管炎症候群の 2 症例について報告する。

症 例

〔症例 1〕: 7 歳, 女児。

主訴: 呼吸苦, 咳嗽, 血痰。

家族歴・既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成 8 年 4 月 5 日より咳嗽, 全身倦怠感が出現し近医で加療をうけていた。4 月 8 日ごろより倦怠感が強くなり血痰も認め、徐々に呼吸苦も出現し 4 月 12

Key words: ANCA 関連血管炎症候群

MPO-ANCA

血漿交換療法

^{*1}神戸大学大学院 医学系研究科成育医学講座小児科学
(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-1)

^{*2}兵庫県立こども病院 腎臓内科

^{*3}原泌尿器科病院 腎内科

^{*4}西脇市民病院 小児科

^{*5}国立成育医療センター 腎臓科

^{*6}和歌山県立医科大学小児科

Two cases of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) associated vasculitis who were developed end-stage renal failure

Ichiro Kamioka^{*1}, Kandai Nozu^{*1}, Teruo Fujita^{*1},
Ryojiro Tanaka^{*2}, Kunihiro Yoshiya^{*3},
Kosaku Kitagawa^{*4}, Kazumoto Iijima^{*5},
Norishige Yoshikawa^{*6}, Masafumi Matsuo^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

^{*2}Department of Nephrology, Hyogo Children's Hospital

^{*3}Department of Nephrology, Hara Genitourinary Hospital

^{*4}Department of Pediatrics, Nishiwaki Municipal Hospital

^{*5}Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development

^{*6}Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

表1 症例1の入院時検査所見

(血液学的検査)				(動脈血ガス)			
WBC	17,300	/ $\mu\ell$	CH50	37.5	U/m ℓ	pH	7.44
RBC	234 $\times 10^4$	/ $\mu\ell$	C3	60	mg/d ℓ	pCO2	30.9 mmHg
Hb	6.2	g/d ℓ	C4	18	mg/d ℓ	HCO3	21.2 mmol/ ℓ
Plt	20 $\times 10^4$	/ $\mu\ell$	IgG	1,094	mg/d ℓ	BE	1.9 mmol/ ℓ
TP	6.0	g/d ℓ	IgA	285	mg/d ℓ	(尿検査)	
BUN	26	mg/d ℓ	IgM	158	mg/d ℓ	尿蛋白	±
Cr	0.8	mg/d ℓ	MPO-ANCA	770	EU	潜血	3+
Na	136	mEq/L	PR3-ANCA	<10	EU	BMG	112 μ g/ ℓ
K	3.3	mEq/L	抗GBM抗体	陰性			
CL	102	mEq/L	抗DNA抗体	<2.0	IU/m ℓ		
AST	28	IU/L	抗核抗体	<40			
ALT	7	IU/L	RF	<10	IU/m ℓ		
LDH	578	IU/L	CMV IgM	<0.8			
CRP	3.8	mg/d ℓ

図1 症例1の臨床経過

AZP: azathioprine CPM: cyclophosphamide PSL: prednisolon
mPSL: methylprednisolon PD: peritoneal dialysis

日に再度近医を受診した。そこで尿蛋白、尿潜血も指摘され紹介入院となった。

入院時現症：意識は清明。体温 38.9°C、心拍数 126 回/分、血圧 122/68 mmHg。呼吸数は 80 回/分と多呼吸を認めた。全身に浮腫は認めず、発疹、紫斑もなかった。肺音でラ音を聴取した。心雑音はなく腹部所見も異常はなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球数は 17,300/ $\mu\ell$ 、CRP

3.8 mg/d ℓ と上昇を認め Hb 6.2 g/d ℓ と貧血も伴っていた。BUN 26 mg/d ℓ 、Cr 0.8 mg/d ℓ と軽度上昇していたが電解質等に異常はなかった。補体は正常、PR 3-ANCA、抗 GBM 抗体、抗 DNA 抗体等は陰性であったが MPO-ANCA は 770 EU と上昇していた。アシドーシスは認めなかった。尿検査では蛋白尿±、潜血 3+ であった。また胸部レントゲンではすりガラス状陰影を認めた。

経過 (図 1)：入院後呼吸苦が強く、胸部レントゲン所

HE×400

図2 症例1の腎組織所見

見より間質性肺炎と考えステロイドパルス療法を行った。徐々に全身状態は改善していったが尿蛋白、尿潜血が持続し軽度の腎機能障害も認めたため平成8年4月30日に腎生検を施行した。生検結果は光学顕微鏡の所見では60%の糸球体に線維細胞性半月体がみられた。電子顕微鏡の所見ではdepositはなく蛍光抗体法ではメサンギウム領域に極軽度のIgG, IgM, C3がみられるのみであり、病理診断としてはpauci immune型の半月体形成性糸球体腎炎であった(図2)。MPO-ANCAが上昇していたことよりANCA関連血管炎症候群と診断し、プレドニゾロン、ワーファリン、シクロホスファミド、ジピリダモールの多剤併用療法を平成8年5月13日より開始した。肺出血はおさまり呼吸状態も改善したがMPO-

ANCAは低下せず、尿蛋白は1+.2+を推移し、軽度の腎機能障害を残したままとなった。その後も加療を継続していたが平成9年3月、6月に咳嗽、呼吸困難を主訴とした原疾患の再燃が認められステロイドパルス療法を施行し病勢を抑えていた。年月を経るごとにMPO-ANCAは徐々に低下していき、プレドニゾロンは平成11年6月で中止することができた。しかし平成11年8月にはBUN 58 mg/dℓ, Cr 2.1 mg/dℓ, 平成12年2月にはBUN 63 mg/dℓ, Cr 2.5 mg/dℓと腎機能は徐々に悪化してゆき、コントロールが困難な高血圧も認めるようになり平成12年6月に腹膜透析を導入した。現在はMPO-ANCAは陰性で、原疾患の再燃もなく順調に腹膜透析を施行中である。

〔症例2〕:6歳、女児。

主訴:腎機能障害、咳嗽、血痰。

家族歴・既往歴:特記事項なし。

現病歴:平成13年8月1日より咳嗽あり、8月6日には血痰も認めるようになった。全身倦怠感が増強したため8月7日に近医を受診したところ尿蛋白2+, 潜血3+, 血液検査でBUN 96 mg/dℓ, Cr 9.9 mg/dℓ, K 6.5 mEq/Lを認めたため同日当院紹介入院となった。

入院時現症:意識は清明。体温36.4℃, 血圧110/58 mmHg, 心拍数85/分。呼吸数は30回/分と多呼吸を認め、SpO₂はroom air下で90%であった。眼瞼には浮腫を認めたが四肢では明らかではなかった。皮膚に発疹、紫斑はなく心音、腹部所見に異常はなかった。また両肺野でラ音を聴取した。

入院時検査所見(表2):WBC 8,700/μℓと増加はなかったが、CRPは1.9 mg/dℓと軽度の上昇を認め、

表2 症例2の入院時検査所見

(血液学的検査)				(静脈血ガス)	
WBC	8700	/μℓ	CH50	42.3 U/mℓ	pH 7.33
RBC	247×10 ⁴	/μℓ	C3	99 mg/dℓ	pCO ₂ 40.3 mmHg
Hb	6.9	g/dℓ	C4	48 mg/dℓ	HCO ₃ 21.2 mmol/ℓ
Plt	32.6×10 ⁴	/μℓ	IgG	1180 mg/dℓ	BE 4.6 mmol/ℓ
TP	6.3	g/dℓ	IgA	141 mg/dℓ	
BUN	86	mg/dℓ	IgM	49 mg/dℓ	
Cr	9.8	mg/dℓ	MPO-ANCA	52 EU	
Na	136	mEq/ℓ	PR3-ANCA	<10 EU	
K	7.0	mEq/ℓ	抗GBM抗体	陰性	
Cl	99	mEq/ℓ	抗DNA抗体	<2.0 IU/mℓ	
Ca	8.4	mg/dℓ	抗核抗体	<40	
AST	15	IU/ℓ	ASO	<13 IU/mℓ	
ALT	5	IU/ℓ	RF	<10 IU/mℓ	
LDH	234	IU/ℓ			
CRP	1.9	mg/dℓ

図3 症例2の入院時胸部レントゲン像

Hb 6.9 g/dl と貧血を認めた。BUN 86 mg/dl, Cr 9.8 mg/dl と腎機能障害も伴っており、電解質は K 7.0 mEq/L と上昇していた。また補体は正常, PR 3-ANCA, 抗 GBM 抗体, 抗 DNA 抗体等は陰性だったが MPO-ANCA は 52 EU と上昇していた。アシドーシスは pH

7.33, HCO_3^- 21.2 mmol/l, BE -4.6 mmol/l と軽度であった。入院時より無尿であり尿検査は施行できなかったが、入院後の検査で尿蛋白 3+, 潜血 3+ であった。胸部レントゲンでは両肺門部に浸潤影を認めた (図 3)。

経過 (図 4) : 入院後すぐに腹膜透析を導入し、また臨床症状より急速進行性糸球体腎炎を考え翌日よりステロイドパルス療法を行った。肺出血は徐々におさまり全身状態も落ち着いてきたため 8 月 21 日に開放腎生検を施行した。生検結果は光学顕微鏡の所見ではすべての糸球体に線維細胞性半月体がみられ一部小血管にフィブリノイド壊死を認めた。電子顕微鏡の所見では deposit はなく、蛍光抗体法ではメサンギウム領域に極軽度の IgG, Fibrin がみられるのみであり、病理診断は pauci immune 型の半月体形成性糸球体腎炎であった (図 5)。生検結果と MPO-ANCA が 52 EU と上昇していたことから ANCA 関連血管炎症候群と診断した。8 月 27 日より再び肺出血を認め呼吸困難となり人工呼吸管理が必要となった。原疾患の再燃を考え 2 度目のステロイドパルス療法を行ったが全く効果がなかったため、8 月 29 日より血漿交換療法 (plasma exchange) を行った。この治療により肺出血はおさまり劇的に呼吸状態は改善し 9 月 8 日には人工呼吸管理からの離脱に成功した。その後シクロホスファミドの投与を行ったが薬剤性と思われる肝障害をおこしたためすぐに中止し、プレドニゾロンにて加療を続け原疾患のコントロールを行った。その間カリニ

図4 症例2の臨床経過

PAS×400

Masson trichrome×100

図5 症例2の腎組織所見

肺炎や腹膜炎などの感染症を頻発したが抗生剤投与や一次的に血液透析への変更で対応した。現在のところ肺出血などの呼吸器症状やMPO-ANCAの再上昇はなく原疾患の再燃は認めていないが、腎機能はその後改善せず腹膜透析を継続している。

考 察

ANCA関連血管炎症候群は自己抗体であるANCA関与が示唆されている疾患である³⁾。血管炎は主として細小血管で生じ、特に腎糸球体と肺毛細血管の病変が多

いのが特徴である。ANCAは主な対応抗原がprotease-3 (PR-3)であるPR3-ANCAとmyeloperoxidase (MPO)であるMPO-ANCAの2つに分類されている。PR3-ANCAが陽性を示す疾患としてはWegener肉芽腫症があり、MPO-ANCAが陽性を示すものとしては顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群などがある⁴⁾。症例1はMPO-ANCAが陽性で腎組織所見もpauci-immune型の半月体形成性糸球体腎炎を示し、臨床症状も肺出血、間質性肺炎を認めた。しかし急速進行性糸球体腎炎と腎・肺以外の臓器所見は認めなかった。本症例

表3 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

1. 主要症候
 - (1)急速進行性糸球体腎炎
 - (2)肺出血、もしくは間質性肺炎
 - (3)腎、肺以外の臓器症状
紫斑、皮下出血、消化管出血、多発性神経炎など
2. 主要組織所見
細動脈、毛細血管、後毛細血管細動脈の壊死、血管周囲の炎症細胞の浸潤
3. 主要検査所見
 - (1)MPO-ANCA陽性
 - (2)CRP陽性
 - (3)蛋白尿、血尿、BUN・クレアチニンの上昇
 - (4)胸部X線所見：浸潤陰影（肺胞出血）、間質性肺炎
4. 判定
 - (1)確定
 - ①主要症候の2項目以上を満たし組織所見が陽性の例
 - ②主要症候の(1)および(2)を含め2項目以上を満たしMPO-ANCAが陽性の例
 - (2)疑い
 - ①主要症候の3項目以上を満たす例
 - ②主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例

は発症早期よりステロイドパルス療法や多剤併用療法などの強力な治療を行っており、そのために急激な腎機能障害を認めず、ゆっくりと腎不全に至った可能性がある。症例2はMPO-ANCAが陽性で臨床症状も急速進行性糸球体腎炎、肺出血を認めた。以上より両者とも顕微鏡的多発血管炎と診断できる(表3)。顕微鏡的多発血管炎の成人の予後は悪く、6カ月以内に30%が死亡するとの報告もあり、死因の多くは肺出血と感染症である⁵⁾⁶⁾。小児におけるANCA関連腎炎に関するHattoriらの報告では、小児のANCA関連腎炎31症例に対し、プレドニゾロンとシクロフォスファミドの投与、あるいはそれにメチルプレドニゾロンパルス療法を加えた治療を行った場合、全体の約30%が腎不全に至り、20%が腎機能障害を残すという結果がでており腎予後は不良であった⁷⁾。しかし死亡例は2.4%であり、大人の報告と比較すると生命予後は良好であることがわかった。本症例では2症例とも末期腎不全へと至り、これまでの報告通り腎予後は不良だった。

ANCA関連血管炎の治療に関して小児科領域では明確な指針はなく、治療の選択において各施設間でばらつきがみられる。一般的にはステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の経口投与や、ステロイドパルス療法などが行われているが、最近ではシクロフォスファミドパルス療法が効果的であるとの報告も散見される⁸⁾⁹⁾。血漿交換療法についても様々な報告がなされているが、現在のところコスト面やブラッドアクセスの問題より成人領域でもあまり一般的ではなく評価は定まっていない。Frasca G.M.らは血漿交換療法施行群のほうが未施行群より死亡率、末期腎不全に至る確率が低くなり本疾患に対し治療効果があつたと報告している¹⁰⁾。今回、症例2において血漿交換療法が呼吸器症状に対し劇的な効果を発揮し生命の危機を脱することができた。よってステロイドパルス療法や免疫抑制剤に反応しない症例には血漿交換療法も選択肢の一つとして考えるべきである。

結 語

1. ANCA関連血管炎の2症例を経験した。
2. 2症例とも末期腎不全に至り、これまでの報告と同様に本症例の腎予後は不良であった。
3. ステロイド等の免疫抑制剤による治療に反応しない場合、血漿交換療法も考慮すべきである。

文 献

- 1) Jennette, J.C., Falk, R.J.: Small-vessel vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 337: 1512-1523, 1997.
- 2) Eileen, N.E., Ellen, G.W., Phillip, B.: Spectrum of disease associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in pediatric patients. *J Pediatr* 126: 40-43, 1995.
- 3) 長澤浩平: 血管炎症候群と臓器障害, 医学の歩み 別冊 膠原病診断・治療の進歩: 78-83, 2003.
- 4) Jennette, J.C., Falk, R.J., Andrassy, K., Bacon, P.A., Churg, J., Gross, W.L., Hagen, E.C., Hoffman, G.S., Hunder, G.G., Kallenberg, C.G.M., McCluskey, R.T., Sinico, R.A., Rees, A.J., van, E.S. L.A., Waldherr, R., Wiik, A.: Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37: 187-192, 1994.
- 5) 中林公正: ANCA関連血管炎の予後, リウマチ科 29(3): 255-260, 2003.
- 6) 有村義宏, 簗島 忍, 丸茂朋史, 藤井亜砂美, 吉原 堅, 神谷康司, 中林公正, 長澤俊彦: ANCA関連腎炎の臨床像-内科, 腎と透析 47(1): 37-43, 1999.
- 7) Hattori, M., Kurayama, H., Koitabashi, Y.: Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis in Children. *J Am Soc Nephrol* 12: 1493-1500, 2001.
- 8) 滝澤 始: 血管炎症候群, 医学の歩み 別冊呼吸器疾患: 653-655, 2003.
- 9) 吉田雅治: ANCA関連血管炎の治療, リウマチ科 29(3): 249-254, 2003.
- 10) Frasca, G.M., Soverini, M.L., Falaschini, A., Tampieri, E., Vangelista, A., Stefoni, S.: Plasma exchange treatment improves prognosis of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis: a case-control study in 26 patients from a single center: *Therap Apher Dial* 7: 540-546, 2003.

Two cases of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) associated vasculitis
who were developed end-stage renal failure

*¹Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

*²Department of Nephrology, Hyogo Children's Hospital

*³Department of Nephrology, Hara Genitourinary Hospital

*⁴Department of Pediatrics, Nishiwaki Municipal Hospital

*⁵Department of Nephrology, National Center for Child Health and Development

*⁶Department of Pediatrics, Wakayama Medical University

Ichiro Kamioka*¹, Kandai Nozu*¹, Teruo Fujita*¹, Ryojiro Tanaka*², Kunihiro Yoshiya*³
Kosaku Kitagawa*⁴, Kazumoto Iijima*⁵, Norishige Yoshikawa*⁶, Masafumi Matsuo*¹

We report two patients with ANCA associated vasculitis. They presented with renal insufficiency and respiratory distress because of pulmonary hemorrhage, and were seropositive for MPO-ANCA. The histological findings showed pauci-immune crescentic glomerulonephritis. So they were diagnosed as ANCA associated vasculitis.

Case 1 was a 7-year-old female. She was treated with methylprednisolone pulse therapy and followed by oral cyclophosphamide, prednisolone, azathioprine and dipyridamole. However she developed end-stage renal failure after four years, so she has been receiving peritoneal dialysis since then.

Case 2 was a 6-year-old female. She was treated with peritoneal dialysis for acute renal failure and methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone for respiratory distress. The pulmonary hemorrhage and the respiratory insufficiency improved. But after several days, pulmonary hemorrhage relapsed, again. At that time, methylprednisolone pulse therapy was non effective and respiratory distress was more severe. So we decided to perform plasma exchange therapy and it was so effective that pulmonary hemorrhage had completely improved.

In conclusion, prognosis of renal survival in ANCA associated vasculitis is still bad but mortality is not so high in pediatric patients. When primary disease is not improved by steroid and immunosuppressive therapy, plasma exchange may be effective for the disease.

Key words : ANCA associated vasculitis, MPO-ANCA, plasma exchange