●症例報告●

ANCA 関連腎炎の 1 女児例

橋本有紀子・川勝 秀一

(受付日：平成20年3月24日 採用日：平成20年7月28日)

要 旨

12歳時に学校検尿を契機に発見された腎限局型の ANCA 関連腎炎の女児例を経験した。急速進行性糸球体腎炎を呈し、ステロイドパルス療法により改善がみられたが2ヵ月後の腸炎に伴う増悪時にはその時の組織所見で硬化性変化が進行していた。経口プレドニゾロン (PSL), ミゾリビン (MZB) を含むカクテル療法を続けていたが、蛋白尿・血尿が持続し、約半年後には、陰性化していた MPO-ANCA 値が漸増傾向を示した。4ヵ月間にわたり intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY) を施行したが ANCA 陰性化には至らず、現在も血尿・蛋白尿が持続している。

序 言

小児では ANCA 関連腎炎は症例数が少なく、まだ治療方針や予後について確立された指針がないのが現状である。小児例の報告は少ないが、Yu¹⁾や、Hattori²⁾による臨床像の検討では、思春期発症が多い、女児に多い、無症状で学校検尿が発見のきっかけとなったケースが少なくない (約30%)、生命予後が成人例と比して良い、という特徴がある。

しかし、肺合併症を最多として高率な腎外症状の発症、厳しい腎機能予後 (1～2年の観察期間で約30%で透析導入)、高い再燃率 (約40%) を示し、早期発見早期治療と再燃の防止が重要と考えられている。

また、小児では免疫抑制療法の長期化による成長抑制、発癌性も無視できない問題である。

京都市立病院小児科
(〒604-8845 京都市中京区壬生東高田町1番地の2)

A young female case of ANCA-associated glomerulonephritis

Yukiko Hashimoto, Hidekazu Kawakatsu

Department of Pediatrics, Kyoto Municipal Hospital

今回われわれは、急速進行性糸球体腎炎を呈し、ステロイドパルス療法で腎機能の著明な改善と ANCA の陰性化が得られたが、再増悪を疑った際に intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY) を試みた小児 ANCA 関連腎炎を経験したので報告する。

症 例

症例：12歳，女児（発症時）。

主訴：血尿・蛋白尿。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2005年5月，12歳時に学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘され，近医を受診した。その時の血液検査では Cr 0.59mg/dℓ と上昇はなかったが，以降受診を中断し，2005年10月受診時には Cr 1.4mg/dℓ と急速な腎機能低下を認めたため，当科紹介受診し入院となった。

現症：身長150.4cm，体重36.4kg，血圧96/54mmHg。眼瞼結膜に貧血を認める。浮腫はない。胸部レントゲン，腎エコーでは異常所見を認めなかった。

検査所見 (表1)：血液検査では，Hb 7.8g/dℓ と貧血を認めた。白血球増多や CRP 上昇などの炎症所見はみられなかった。腎機能は，Cr 1.4mg/dℓ，クレアチニンクリアランス (Ccr) 18.1mℓ/min と低下しており，尿検査では蛋白 (2+)，0.87g/day) 潜血 (3+) であった。補体価，抗核抗体，抗基底膜抗体に異常を認めなかった。

myeloperoxidase (MPO)-ANCA が33.7 U/mℓ (三菱化学メディエンス，EIA 法，正常値<9 U/mℓ) と軽度上昇していた。proteinase 3 (PR3)-ANCA は陰性であった。

経過：急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を呈してお

Key words：ANCA 関連腎炎

急速進行性糸球体腎炎

ステロイドパルス療法

intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY)

表1 入院時検査所見

〈血液検査〉				〈尿検査〉	
WBC	5,000/mm ³	Ca	9.6mg/dℓ	pH	5.5
Hb	7.8g/dℓ	IP	4.7mg/dℓ	比重	1.009
MCV	83.3fl	ALP	935 IU/ℓ	潜血	(3+)
MCH	28.4pg	T-Chol	182mg/dℓ	蛋白	(2+)
MCHC	34.1g/dℓ	TG	97mg/dℓ	沈渣扁平上皮	(±)
Plt	28.5×10 ³ /mm ³	IgG	1,366mg/dℓ	硝子円柱	1-9/LF
Tp	6.8g/dℓ	IgA	328mg/dℓ	上皮円柱	<1/LF
Alb	3.1g/dℓ	IgM	112mg/dℓ	顆粒円柱	1-9/LF
CK	123 IU/ℓ	CH50	55U/mℓ	赤血球円柱	(-)
AST	16 IU/ℓ	C3	89mg/dℓ	RBC	>100
ALT	7 IU/ℓ	C4	20mg/dℓ	WBC	5-9
LDH	284 IU/ℓ	PR3-ANCA	negative	尿蛋白定量	0.87g/day
Cr	1.41mg/dℓ	MPO-ANCA	33.7 U/mℓ	尿 NAG	9.0 U/ℓ
BUN	21.7mg/dℓ	ANA	negative	尿 β2 MG	242μg/ℓ
Na	141mEq/L	antiGBM-Ab	negative	Ccr	18.1 mℓ/min/1.73m ²
K	5.4mEq/L				
Cl	107mEq/L				
T-bil	0.4mg/dℓ				
CRP	0.04mg/dℓ

A: HE 所見
線維細胞性の半月体を認める。糸球体周囲の間質には単核球を主とした炎症細胞の浸潤がみられる。

B: IF 所見
特に血管極を中心に、メサンギウム領域に IgG (2+), IgM (+~2+), C3 (2+), C3d (3+), fibrinogen (2+) の沈着を認めた。

図1 初回腎生検組織

図2 第2回腎生検組織
全節性硬化像に陥った糸球体がみられる。間質の線維化、萎縮が認められ、細胞浸潤もみられたが、初回腎生検に比べ減少していた。

図3 臨床経過

り、腎生検を施行後直ちにステロイドパルス療法 (MP) を5クール施行した (MP 20mg/kg/day, 3日間連続, 点滴静注, 5クール)。腎機能はCcr 11mℓ/min/1.73m²まで低下したが、治療によく反応し、2005年12月の退院時にはCcr 68mℓ/min/1.73m²まで回復していた。腎生検組織所見を図1に示す。観察された29個の糸球体中、4個に硬化像、23個に半月体形成 (16個が細胞性半月体で、7個が線維細胞性半月体) を認めた。間質には単核球を主とした炎症細胞の浸潤と尿細管の萎縮がみられた。明らかなフィブリノイド壊死性血管炎の所見はなかった。蛍光免疫染色では、特に血管極を中心にIgG, IgM, C3の結節性の沈着を認めた。immune depositを伴うMPO-ANCA関連腎炎と診断した。後治療として経口プレドニゾロン30mg/day (0.8mg/kg), dipyridamole 150mg/day, enalapril 5 mg/day, losartan 25mg/day, warfarin 1 mg/dayの内服を開始した。2ヵ月後の2006年2月、感染性腸炎罹患時に、急性腎不全に陥り再入院した (Cr 3.09mg/dℓ Ccr 27mℓ/min/1.73m²)。感染の制御と水分・塩分制限では十分に改善しなかったため、再生検後、ステロイドパルス療法を2クール行った (MP 20mg/kg/day, 3日間連続, 点滴静注, 2クール)。生検の結果を図2に示す。糸球体は5個観察されたが、1個が全節硬化像を呈し、2個で線維細胞性半月体を認めた。前回の生検組織と比較して細胞浸潤は少なく間質の線維化が進行しており、硬化が進行していると判断した。パルス療法の適応ではないと考えて中止し、ミゾリビン (MZB) 150mg/dayの内服を開始した。

その後、血尿、蛋白尿はあるものの自覚症状はなく経過し、服薬コンプライアンスが悪いため、PSL 30mg 隔日投与、MZB 150mg/日、losartan 25mg/日の3剤に変更して外来で内服治療を続けていた。Ccrは60~70mℓ/min程度で保たれていた。図3に臨床経過とMPO-ANCA値の推移を示す。初回治療成功後MPO-ANCA値は低下し、増悪時にも陰性を保っていたが、2006年9月頃より特に誘因なく漸増傾向を示した。2006年12月には基準値 (9 U/mℓ) を上回り、2007年7月には24.1 U/mℓまで上昇した。明らかな尿所見の増悪は認めていなかったが、腎炎の増悪や血管炎症状出現の危険を示唆するものと判断し、2007年8月よりintravenous pulse cyclophosphamide (以下、IVCY) による免疫抑制療法の強化を行った。CYの投与は2週間毎に入院で行い、投与量は15 mg/kg/pulse (約400 mg/m²/pulse) とした。また、IVCY開始時よりMZB内服を中止した。経口PSL (30 mg 隔日投与)、losartan (25 mg/日) に関しては同量で続行した。2007年12月までの4ヵ月間で計10回のIVCY療法を

施行した。治療期間を通して出血性膀胱炎、感染症、骨髓抑制を始めとする重篤な副作用の出現は認めなかった。MPO-ANCA値はあきらかに低下したとは言えず、尿所見においても血尿、蛋白尿は消失することなく持続した。総合的に判断して増悪も認めないが病勢が有意に改善したとは言い難い結果であった。10回目を終了した時点 (CY累積投与量は150 mg/kg) で効果不十分と判断し、続行を断念した。現在は、PSL 30mg 隔日投与、losartan 25mg/日の内服を続行し、経過を見ているが、IVCY施行前と比較して尿所見、腎機能、臨床症状に大きな変化はない。最近の血液検査ではCr 0.75mg/dℓ、推定GFR 51ml/minである。尿所見では、潜血 (+~2+)、尿蛋白は (±~2+, 0.2~0.5g/g・Cr) と中等量の尿蛋白が持続している。

考 察

成人のデータではあるが、急速進行性腎炎症候群の診療指針³⁾に基づいて本症例の重症度を分類すると、腎生検所見をもとにスコア化した腎機能予後に関してはStage IIに相当し5年後の腎生存率は50%と予想される。生命予後を予想する臨床所見スコアでは肺病変、年齢、血清Cr値、炎症所見の程度などの予後不良因子はなく、Grade I (スコア0点) となる。示されている治療指針によれば、初期治療にはMP+経口ステロイド (OCS)、追加治療としてはMPまたは免疫抑制薬 (CY) が推奨されている^{3)~7)}。本例に対しては、初発時にMP 5クールと、それに続いてOCSとlosartan, enalapril, dipyridamole, warfarinの内服を開始していったんは良好なコントロールを得た。しかし、2ヵ月後の感染をきっかけとした増悪時にはMPを再度行ったが無効であった。そこで追加治療としてMZB内服を開始したが、その効果も明らかではなかった。その後の経過中にMPO-ANCA力価の漸増を認めたため再燃を示唆する徴候と考え、免疫療法の強化としてIVCY療法を行ったが十分な結果は得られなかった。

一般に、ANCA関連腎炎においては、MPO-ANCA力価が疾患活動性とよく相関する。力価上昇は60~70%の率で再燃を示唆し、そしてANCA力価を下げることで再燃予防に有効と考えられている⁸⁾。その他の20~40%の症例ではMPO-ANCAが高値でありながら病態に影響しない。ANCA力価以外に疾患活動性の指標として使用可能とされるものには尿蛋白量、CRP値、血清Cr値、Hb値などがある。本症例ではMPO-ANCA値はそれほど高値ではないが、初回治療時の腎機能改善時に陰性化したことから、病勢を示す唯一の指標と考えている。

尿蛋白量, CRP 値, 血清 Cr 値, Hb 値はいずれも病状と相関した変動を示していない。

腎機能の評価には, 血清 Cr 値以外に, シスタチン C 値から $GFR = 66.8 \times \text{シスタチン C}^{-1.3}$ を用いて計算した推定 GFR も一助として用いている。2006 年 12 月以降 GFR $46 \sim 47 \text{ mL/min}$ 程度で推移しており, ANCA 漸増傾向を認めてから約半年間後の IVCY 療法開始時 (2007 年 8 月) には 35.7 mL/min と低下している。なお, 終了後 (2008 年 2 月) の同推定値は 51.0 mL/min となっている。本症例で中等量の蛋白尿が持続し, 緩徐ながら腎機能は低下傾向にあることより疾患活動性は失われていないと考えられる。

MP は MPO-ANCA 陽性 RPGN の初期治療において過半数で行われている。過去の治療成績を検討すると, 腎機能および生命予後改善に寄与するところは大きい。しかし, 成人例では高齢者における免疫抑制のリスクを考慮して, 肺病変を有したり, 血清 Cr 高値, CRP 高値といった重症度の高い群を除いては MP 施行がためられている傾向がアンケート調査の結果にも表れている³⁾。疾患の性質を考えれば, 早期に強力な免疫抑制, 抗炎症療法を施行して, その後は寛解維持と疾患のコントロールに尽力することが最良の治療戦略であると言える。また, 実際には成人でも MP による日和見感染症を含む死亡が生命予後を悪化させているというエビデンスはなく, 小児では成人よりもさらにそのリスクは少ないため, MP は比較的安全といつてよい方法であり, まず積極的に最初に試みるべき治療法である。

IVCY は経口 CY と比べて感染症などの副作用が少なく, CY 総投与量を減らし, 同等の臨床効果を得られると考えられている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。CY の投与法はさまざまであるが, 投与量は $0.375 \sim 1.0 \text{ g/m}^2$ 程度, 投与間隔は 1 週から 4 週毎, 投与期間は 6 ヶ月から 1 年以上, 寛解導入後に寛解維持のために IVCY をさらに 2 ～ 3 ヶ月続行する方法などの報告があった¹²⁾¹³⁾。今回は, European Vasculitis Study Group (EUVAS) の CYCLOPS study (CY 経口療法と CY パルス療法を比較) を参考に, CY 15 mg/kg 点滴静注を 2 週毎に行い, 寛解導入を確認できれば 3 ヶ月後に終了する, というレジメを決定した。投与期間を長くするほどその後の再燃のリスクが減るとされているが, 本例では施行期間中に明らかな有効性が確認できなかったことと, 小児であり発癌性や不妊のリスクを考えると CY 投与量は $2 \sim 3 \text{ mg/kg} \times 3 \sim 4$ ヶ月程度以下におさえたいという考えから, 4 ヶ月間で続行を断念した。IVCY の治療効果であるが, 文献によれば 60% 近くで寛解導入, 約 10% で部分寛解を認め, 併せて 7 割以上で何

らかの効果を確認している。しかし, 治療中または開始後初めの 1 年以内に再燃した例が半数にものぼる。無効例は約 3 割であった¹²⁾。効果判定には施行前と施行後の尿潜血, 尿蛋白, 腎機能低下, 腎不全への進行の有無, 高血圧, 血清 Cr 値, GFR 値などをパラメータとして用いている。本症例では IVCY 開始後 2 ヶ月で一時 MPO-ANCA 値は陰性化した再上昇し, 尿所見もほぼ不変で部分寛解～無効例であった。他に再燃をおさえ寛解導入に有効とされる, 治療の選択肢となり得る薬剤には, 免疫抑制剤では azathioprine (AZ), methotrexate (MTX), mycophenolate mofetil (MMF) などが挙がるが, 特に緊急性を欠く現時点で, 積極的に投与が推奨されるだけのエビデンスには乏しい¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。腎再生検時の組織で硬化像が進行していたことから本児の将来的な腎機能は憂慮されるが, 追加治療の選択法や開始時期に関しては明確な基準がなく, 慎重な臨床症状の観察が続いている。

結 語

急速進行性腎炎症候群を呈したが, 腎外症状なく経過する ANCA 関連腎炎の 1 女児例の治療経過を報告した。MP 療法により腎機能は著明に改善した。しかし, ANCA 値が再上昇時に行った IVCY の効果は明らかでなかった。今後, 症例数の蓄積と大規模試験の分析による治療指針の確立が待たれる。

日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Yu F, J. -P. Huang, W. -Z. Zou, M. -H. Zhao : The clinical features of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis in Chinese children. *Pediatr Nephrol* 21 : 497-502, 2006.
- 2) Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. : Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Glomerulonephritis in Children. *J Am Soc Nephrol* 12 : 1493-1500, 2001.
- 3) 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会 : 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 44 : 55-82, 2002.
- 4) 池田昌弘 : 急速進行性腎炎. *小児診療* 66 : 580-584, 2003.
- 5) 秋岡祐子, 服部元史 : 急速進行性腎炎. *小児診療* 69 : 687-690, 2006.
- 6) 服部元史, 中倉兵庫, 伊藤克己 : 小児 RPGN とその治療. *Annu Rev 腎臓* 178-182, 2003.
- 7) 岡村和美, 高松昌徳, 漆原真樹, 香美祥二 : 学校検尿を契機に発見された ANCA 関連腎炎の 1 例. *日腎会誌* 20 : 48-51, 2007.
- 8) 中畑 徹, 鈴木康一, 田中 完, 館山 尚, 和賀 忍 : 透析導入後も疾患活動性の再燃をみた腎限局型抗好中球細胞質抗体関連腎炎の 1 小児例. *日腎会誌* 44 : 483-486, 2002.
- 9) Morgan MD, Harper L, Williams J : Anti-Neutrophil Cytoplasm-Associated Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 17 : 1224-

- 1234, 2006.
- 10) Vankova Z, Jancova R, Merta M, Tesar V : Optimizing the Therapeutic Strategies in ANCA-Associated Vasculitis-Single Centre Experience with International Randomized Trials. *Prague Med Rep* 107 : 199-212, 2006.
- 11) Valentini RP, Smoyer WE, Sedman AB, Kershaw DB, Gregory MJ, Bunchman TE : Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children : A single-center experience. *J Pediatr* 132 : 325-328, 1998.
- 12) Groot K, Adu D : The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis : meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 2018-2027, 2001.
- 13) Little MA : Current and future therapy of small vessel vasculitis of the kidney. *Minerva Urol Nefrol* 58 : 39-52, 2006.
- 14) Groot K, Jayne D : What is new in the therapy of ANCA-associated vasculitis?. *Clin Nephrol* 64 : 480-484, 2005.

A young female case of ANCA-associated glomerulonephritis

Department of Pediatrics, Kyoto Municipal Hospital

Yukiko Hashimoto, Hidekazu Kawakatsu

Asymptomatic microhematuria and proteinuria were detected by school urinalysis screening in a 12-year-old Japanese female patient, whose case we followed for the subsequent two years, and diagnosed as antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) associated glomerulonephritis.

She developed rapid progressive renal dysfunction and positive results for myeloperoxidase (MPO)-ANCA. As the initial treatment, we employed methylprednisolone pulse (MP) therapy, and her renal function improved significantly. Two months later, she experienced an exacerbation concomitant with infectious enterocolitis. She again received MP, and second percutaneous renal biopsy. The light microscope findings of renal biopsy specimen demonstrated progressive sclerotic change, and global sclerosis, accordingly we discontinued MP, and started oral prednisolone (PSL), mizoribine (MZB), and other drugs. Although she retained renal function, clinical manifestations-microscopic hematuria and proteinuria-have persisted. MPO-ANCA titers were within normal ranges for about six months after the exacerbation, however then rose gradually. The patient received intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY) for four months to decrease MPO-ANCA titers, but the response was not satisfactory. With persistent microscopichematuria and proteinuria, careful follow-up is required.

Key words : ANCA-associated glomerulonephritis, rapidly progressive glomerulonephritis, methylprednisolone pulse therapy, intravenous pulse cyclophosphamide (IVCY)