●症例報告●

ステロイドパルス療法後に急性膵炎，十二指腸穿孔性腹膜炎， Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を 合併した MPO-ANCA 関連腎炎の 1 女児例

岩田 晶子^{*1}・棚橋 義浩^{*1}・都間 佑介^{*1}・大島 一夫^{*2}
真鍋 智子^{*1}・伊藤貴美子^{*1}・鹿野 博明^{*1}・中嶋 義記^{*1}
原田 徹^{*2}・近藤 富雄^{*1}・重松 秀一^{*3}

(受付日：平成21年11月30日 採用日：平成22年1月5日)

要 旨

著者らは，MPO-ANCA 関連腎炎と診断され，ステロイドパルス療法後に，急性膵炎，十二指腸穿孔性腹膜炎，Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を合併した 1 女児例を経験した。

症例は 9 歳，女児。学校検尿で異常を指摘され，当科を受診し，腎機能悪化傾向のため，精査入院となった。MPO-ANCA が陽性で，腎病理検査で糸球体の半数に半月体形成を認めた。ステロイドパルス療法後 2 日目に腹痛を訴え，腹部 CT で膵臓の腫大，フリーエアーを認めた。術中所見にて，十二指腸穿孔性腹膜炎と診断した。手術翌日に痙攣が起こり，頭部 MRI にて PRES と診断した。本邦で ANCA 関連腎炎に膵炎を合併した小児例

^{*1}大垣市民病院小児科
(〒503-8502 大垣市南瀬町4-86)

^{*2}同 外科

^{*3}信州大学医学部名誉教授

Case of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis with acute pancreatitis, perforated duodenal ulcer and posterior reversible encephalopathy syndrome after steroid pulse therapy

Shoko Iwata^{*1}, Yoshihiro Tanahashi^{*1}, Yusuke Tuma^{*1},
Kazuo Oshima^{*2}, Tomoko Manabe^{*1}, Kimiko Ito^{*1},
Hiroaki Shikano^{*1}, Yoshiki Nakashima^{*1}, Toru Harada^{*2},
Tomio Kondo^{*1}, Hidekazu Shigematsu^{*3}

^{*1}Department of Pediatrics, Ogaki Municipal Hospital

^{*2}Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital

^{*3}Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

は今までに報告はないが，成人例では散見され，ステロイドパルス後に発症している症例もあった。MPO-ANCA が陽性の場合，腎臓だけでなく，多臓器の合併症にも十分注意が必要である。

序 言

ANCA 関連血管炎は，腎，肺，皮膚，神経系など多臓器に血管炎をきたす全身性疾患である。そのなかで腎臓は豊富な血管系を有し，特に全身性血管炎による障害を受けやすい。今回著者らは，抗好中球細胞質 myeloperoxidase 抗体 (MPO-ANCA) 関連腎炎と診断し，ステロイドパルス療法を行った後に，急性膵炎，十二指腸穿孔性腹膜炎，さらに Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を合併した 1 女児例を経験した。MPO-ANCA 関連腎炎に急性膵炎や十二指腸穿孔性腹膜炎などを合併した小児での症例は，本邦では過去に報告がなく，大変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：9 歳，女児。

主訴：血尿，蛋白尿，右足部の紫斑。

既往歴：2006 年 5 月よりアトピー性皮膚炎，2008 年 1 月に四肢の浮腫があり検査された（血液：TP 7.9g/dℓ，

Key words：MPO-ANCA 関連腎炎

PRES

ステロイドパルス療法

急性膵炎

十二指腸穿孔

表1 血液、尿検査所見

血液学的検査		免疫学的検査		尿検査	
WBC	5,550/ $\mu\ell$	IgG	1,970mg/d ℓ	pH	5.5
neutro	78.0%	IgA	335mg/d ℓ	比重	1.004
lymph	17.0%	IgM	140mg/d ℓ	蛋白	100mg/d ℓ
baso	1.0%	CH50	53.6U/m ℓ	潜血	3+
eosino	2.0%	C 3	151mg/d ℓ	糖	—
mono	2.0%	C 4	36mg/d ℓ	沈渣	
RBC	299/ $\mu\ell$	Hbs Ag	—	RBC	50~99/HPF
Hgb	8.3g/d ℓ	HCVAb	—	WBC	5~9/HPF
Ht	26.1%	ANA	160倍	硝子円柱	1+/HPF
Plt	42.2 $\times 10^4$ / $\mu\ell$	RF	60 IU/m ℓ	上皮円柱	2+/HPF
生化学的検査		RAPA	320倍	赤血球円柱	1+/HPF
TP	7.7g/d ℓ	抗 DNA 抗体	≤ 2.0	顆粒円柱	1+/HPF
Alb	4.1g/d ℓ	抗 ss-DNA 抗体	28U/m ℓ	$\beta 2$ MG	46.0 μ g/ ℓ
BUN	22.3mg/d ℓ	抗 ds-DNA 抗体	17U/m ℓ	NAG	27.0U/ ℓ
Cre	0.71mg/d ℓ	抗 RNP 抗体	≤ 7.0		
UA	4.2mg/d ℓ	抗 Sm 抗体	≤ 7.0		
Na	138mEq/ ℓ	免疫複合体 (C 1 q)	1.9 μ g/m ℓ		
K	4.1mEq/ ℓ	PR3-ANCA	10未満 EU		
Cl	102mEq/ ℓ	MPO-ANCA	195EU		
AST	27 IU/ ℓ				
ALT	12 IU/ ℓ				
LDH	239 IU/ ℓ				
T-cho	180mg/d ℓ				
CRP	4.41mg/d ℓ				

Alb 4.4g/d ℓ , BUN 15.2mg/d ℓ , Cre 0.42mg/d ℓ , 尿：蛋白±, 潜血 3+。同年 4 月に足背痛があり整形外科を受診した。

家族歴：母方祖母 多発性硬化症。

現病歴：2008年 4 月に学校で検尿異常を指摘され、5 月 1 日に当科を受診した。初診時、右足関節の疼痛と同部位外側に約 3 mm の紫斑を数個認めた（血液：TP 8.0 g/d ℓ , Alb 3.9g/d ℓ , BUN 17.7mg/d ℓ , Cre 0.52mg/d ℓ , 尿：蛋白 2+, 潜血 3+）。5 月 9 日に再検したところ、腎機能の悪化を認めたため、5 月 14 日に精査のため入院した。

入院時現症：体温 36.8℃, 身長 128.0cm, 体重 22.8kg, 血圧 95/67mmHg, 脈拍 128/min, 胸腹部に異常所見なく、この時、眼瞼と下腿に浮腫は認めなかった。右足関節外側に圧痛と約 3 mm の紫斑を数個認めた。

入院時検査成績（表 1）：末梢血液検査で貧血がみられた。血液生化学検査では電解質、血清蛋白アルブミン値に異常所見は認めなかったが、Cre 0.71mg/d ℓ と悪化傾向を示し、CRP も上昇していた。免疫学的検査では IgG 高値、抗核抗体、RF, RAPA, 抗 ss-DNA 抗体、抗 ds-DNA 抗体、MPO-ANCA が陽性であった。尿検査では軽度蛋白尿と血尿があり、尿沈渣では顆粒球円柱や赤血

球円柱を認めた。腎機能の増悪を認めたので、腎生検を第 6 病日におこなった。

腎病理所見（図 1, 2）：糸球体は 9 個認められた。そのうち 1 個の糸球体は完全に硬化しており、4 個の糸球体には壊死性半月体形成性腎炎がみられ、糸球体構造やボウマン囊被膜の破綻も観察された。残りの糸球体はほぼ正常であった。蛍光抗体は分節性にメサンギウム領域に IgA, IgM が軽度沈着していた。電顕検索で有意の免疫沈着物はみられなかった。

入院後の経過（図 3）：MPO-ANCA 陽性であり、腎病理所見にて半月体形成腎炎と診断されたため、5 月 21 日よりメチルプレドニゾン 30mg/kg/日によるステロイドパルス療法を 2 クール施行した。後療法としてプレドニゾン 25mg/日とミゾリビン内服を開始した。前日まではまったく症状はなかったが、パルス療法後 2 日目早朝より突然腹痛が出現し、腹部所見で筋性防御と反跳痛を認めた。この時の血液検査は WBC 30,680/ $\mu\ell$, CRP 0.27mg/d ℓ , BUN 29.0mg/d ℓ , Cre 0.49mg/d ℓ , P-amy 159 IU/L, エラスターゼ 294.0 IU/L, リパーゼ 223U/L, Ca 10.0mg/d ℓ , IgG₄ 59.4mg/d ℓ であった。腹部 CT（図 4）では脾臓の腫大、フリーエアー、腹水を認めたため、穿孔性腹膜炎を疑い緊急手術を行い、十二指腸球部

図1 病理組織所見（光学顕微鏡）PAS 染色 400倍
1個の糸球体は完全に硬化しており，他の糸球体には壊死性半月体形成性がみられる。

図2 病理組織所見（光学顕微鏡）PAM 染色 400倍
フィブリノイド壊死を伴った半月体形成を3時の方向に認める。

図3 入院経過

前壁に約5mmの穿孔を認めた。血液検査および術中所見から急性膵炎と十二指腸の穿孔性腹膜炎と診断した。術後ミゾリビンは中止し、プレドニゾロンは15mg/日に減量した。ガベキセートメシレート、ランソプラゾール、メロペネムを開始して経過をみた。術後翌朝より四肢の間代性痙攣が繰り返し起こり、頭部MRI (FLAIR)にて後頭葉に高信号所見を認め、PRES (図5)と診断した。その時点での血圧は140/93mmHgであった。痙攣に対してはミダゾラムの投与にて対応した。その後は痙攣も繰り返すことなく経過した。手術後11日目に上部

消化管内視鏡検査を行い十二指腸の穿孔部が改善していることを確認した。その後は特に症状はなく経過は良好であったため、7月4日に退院した。MPO-ANCAの値は治療開始後43日目には10EUまで低下し、その1ヵ月後には10EU未満となった。

考 察

MPO-ANCA 関連血管炎と膵炎の合併例についての報告は過去10年にわたって検索したところ、成人では4症例みられた (表2)^{1)~4)}が、小児での報告はみられなかつ

図4 腹部造影CT
脾臓の腫大とフリーエアー (⇒) を認めた。

図5 頭部MRI (FLAIR)
後頭葉に高信号を認めた。

表2 MPO-ANCA 関連腎炎と脾炎の合併例

症例	年齢	性		報告者
1	60	F	パルス療法開始2日後に上腹部痛あり，急性脾炎発症	中山ら (2004) ¹⁾
2	84	F	パルス療法2ヵ月後，重症急性脾炎発症	原口ら (2005) ²⁾
3	64	M	自己免疫脾炎診断後，MPO-ANCA 関連腎炎発症	稲垣ら (2008) ³⁾
4	72	F	パルス療法後25日目に重症急性脾炎発症	鶴岡ら (2008) ⁴⁾
5	9	F	パルス療法後2日目に腹痛あり，急性脾炎発症	本症例

た。成人例を検討すると，3例はステロイドパルス療法後に脾炎が発症していた。症例2と症例4の2例は全身状態が悪化し，死亡後の病理解剖にて壊死性脾炎と診断された症例であった。症例2（84歳）の病理組織は典型的な脾炎像ではなく，脂肪壊死，小血管のフィブリノイド壊死，小静脈の血栓形成が認められ，血管炎による急性脾炎であったと報告されている。症例4（72歳）は血管炎の所見はみられず，ステロイドによる脾炎の可能性があると報告されている。症例1はステロイドパルス療法開始2日目に上腹部痛があり，急性脾炎と診断されている。症例3は最初に心窩部痛があり，自己免疫性脾炎と診断され，その後MPO-ANCA関連腎炎が発症していた。これらの報告より考察すると，まずMPO-ANCA関連腎炎には急性脾炎が合併する可能性があるということである。小児科領域で各種疾患と急性脾炎が合併した報告例を検討すると，アレルギー性紫斑病⁵⁾⁶⁾，全身性エリトマトーデス⁷⁾⁸⁾，川崎病⁹⁾¹⁰⁾など，病態として全身性の血管炎が存在すると思われる症例が多く報告されている。MPO-ANCA関連腎炎も全身性の血管炎による疾患であり，同様の病態が存在する可能性があると考えられた。

次に，脾炎の発症するタイミングとして，ステロイドパルス療法後の症例が多いということである。ステロイド剤にも副作用として脾炎の発症¹¹⁾を誘発する可能性があり，十分に注意する必要がある。ところで，本症例は紫斑，関節痛，腎炎の合併から，鑑別としてアレルギー性紫斑病も疑われたが，腎病理検査でメサングウム細胞の増加を認めなかったこと，関節炎は抗核抗体，RF，RAPA陽性であったことなどより否定した。また，本症例はIgG₄の高値を認めず，自己免疫性脾炎も否定的であった。

また，ANCA関連血管炎において，消化管穿孔を合併した報告¹²⁾¹³⁾がある。これらの報告例はいずれもステロイドの治療開始後3～6ヵ月ほどで消化管穿孔を起こしていたが，本症例と異なり，穿孔部位は大腸であった。腸管壁の壊死性血管炎による血栓形成や，腸管の虚血が穿孔の原因になると考えられた。今回の症例では，残念ながら術中十二指腸の病理検査はおこなっておらず，腸管の血管炎があったかどうかについてはわからなかった。また，十二指腸球部前壁の穿孔は十二指腸潰瘍でよく認められるため，ステロイドパルス療法により十二指腸潰瘍が穿孔した可能性も疑われた。本症例は十二指腸穿孔と急性脾炎が同時に発症しており，両疾患が血管炎あるいは潰瘍により十二指腸が穿孔し，その炎症が波及して急性脾炎が合併したのかどうかは不明である。しか

し、十二指腸の穿孔部位が十二指腸球部前壁であり、脾臓とは直接接触していなかったことより炎症の波及は否定的と思われた。

さらに PRES については、血管原性浮腫に起因すると考えられており、発症に関連する病態や薬剤については種々の考察がある¹⁴⁾。なかでもステロイド、特に急激に血圧が上昇するステロイドパルス療法はハイリスクといわれている。本症例が PRES を発症したのは、2 クールのステロイドパルス療法後3日目で、術後の疼痛もあり、血圧が高めとなっていた。実際に痙攣が起こる直前の血圧は140/93mmHgであった。痙攣が起こった後に、MRI 検査にて PRES と診断されたが、血圧の管理をもう少し厳しく行う必要があったかもしれない。

結 び

ANCA 関連腎炎は全身性の血管炎であり、腎臓だけでなく脾臓、消化管などの多臓器にも重篤な合併症を起こす場合がある。また、ステロイドパルス療法もさまざまな合併症の報告があり、これらのことを十分念頭に置いて治療にあたる必要がある。

本論文の要旨は、第31回日本小児腎不全学会（2009年10月8日、新潟）において報告した。

「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) 中山 均, 大澤 豊, 大林弘明, 青池郁夫, 桜林 耐, 宮崎 滋, 湯浅保子, 酒井信治, 鈴木正司, 菅原 聡, 森 茂紀, 柳沢善計, 森田 俊: ステロイドパルス療法開始後に急性脾炎を発症した MPO-ANCA 関連腎炎の1例. 日腎会誌 46: 605, 2004.
- 2) Haraguchi, K., Gunji, K., Ito Yuko, Yokomori, N., Kawaguchi, A., Ohomori, M., Inoue, H., Shimura, H., Saito, T., Kobayashi, T.: Extensive pancreatic necrosis in microscopic polyangiitis. Clin Exp Nephrol 9: 326-331, 2005.
- 3) 稲垣浩子, 菊池正雄, 福田智子, 戸倉 健, 松尾剛志, 石川 正, 原 誠一郎, 藤元昭一, 北村和雄: 自己免疫性脾炎を合併した ANCA 関連腎血管炎の1例. 日腎会誌 50: 675, 2008.
- 4) 鶴岡佳代, 関谷秀介, 横山 健, 小坂橋賢一郎, 嶋崎美奈子, 櫻田 勉, 白井小百合, 安田 隆, 木村健二郎: ステロイドパルス療法後に脾粘液性嚢胞腺腫と重症急性脾炎を合併した ANCA 関連血管炎の1例. 日腎会誌 50: 948-953, 2008.
- 5) 中山奈那, 永田信二, 川瀬理恵, 石田友希, 桑原隆泰, 津村貴子, 木村 茂, 辻 恵二, 大越裕章, 金子真弓, 日高 徹: 急性脾炎を合併した Henoch-Schoenlein 紫斑病の小児例. 日消誌 60: 240-246, 2009.
- 6) 尾崎真由美, 乗松奈々, 岡田雅彦, 森内浩幸, 望月響子, 濱田貴幸, 大野康治, 林徳真吉: 腸重積・穿孔性腹膜炎・脾炎を合併したアレルギー性紫斑病の1例. 日小児会誌 109: 1493-1494, 2005.
- 7) 前田伸治, 大澤智代, 難波大夫, 速水芳仁, 坂野章吾, 上田龍三, 松本美富士: 重症壊死性脾炎を発症し致死の経過をたどった SLE の1例. 中部リウマチ 37: 120, 2006.
- 8) Ominaga, N., Takahira, S., Taguchi, T., Imagawa, T., Yokota, S., Moriuchi, H.: Acute pancreatitis associated with systemic lupus erythematosus: Successful treatment with plasmapheresis followed by aggressive immunosuppressive therapy. Pediat Int 50: 109-111, 2008.
- 9) 小田中 豊, 森 保彦, 岡空圭輔, 中島三和, 松村英樹, 笠原俊彦, 洪 真紀, 原 啓太, 田辺卓也, 岸 勘太, 奥村謙一, 玉井 浩: 脳症様症状で発症し急性脾炎を合併した川崎病の1例. Prog Med 29: 1665-1668, 2009.
- 10) 藤澤大輔, 浅野 勉, 武田泰輔, 橋本和幸, 多賀俊明: 急性脾炎を合併した川崎病の1例. 小児臨 61: 2035-2039, 2009.
- 11) Kliegman, R. M., Behrman, R. E., Jonson, H. B., Stanton, B. F.: Nelson Textbook of pediatrics. Saunders. elsevire. p 1653-1655, 2007.
- 12) 土井俊樹, 横山敬生, 正木崇生, 首藤 毅, 村上義昭, 頼岡徳在: ANCA 関連血管炎に腸穿孔を合併した一症例. 日腎会誌 47: 629, 2005.
- 13) 伊藤正典, 廣瀬宏一, 河北公孝: 腸管穿孔をきたした ANCA 関連血管炎の1例. 日透析医学会誌 37: S.1 1049, 2004.
- 14) 石倉健司, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬: 小児腎疾患領域における Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) (総説). 日本小児腎臓病学会雑誌 21: 49-54, 2008.

Case of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis with acute
pancreatitis, perforated duodenal ulcer and posterior reversible
encephalopathy syndrome after steroid pulse therapy

*¹Department of Pediatrics, Ogaki Municipal Hospital

*²Department of Surgery, Ogaki Municipal Hospital

*³Department of Pathology, Shinshu University School of Medicine

Shoko Iwata*¹, Yoshihiro Tanahashi*¹, Yusuke Tuma*¹, Kazuo Oshima*²,
Tomoko Manabe*¹, Kimiko Ito*¹, Hiroaki Shikano*¹, Yoshiki Nakashima*¹,
Toru Harada*², Tomio Kondo*¹, Hidekazu Shigematsu*³

We described the case of a 9-year-old girl with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, who developed acute pancreatitis, perforated duodenal ulcer and posterior reversible encephalopathy syndrome after steroid pulse therapy. She was suffering from mild proteinuria and hematuria. Laboratory examination showed a serum creatinin level of 0.71 mg/dl, and MPO-ANCA level of 198 EU. Renal biopsy revealed crescentic glomerulonephritis. On hospital day 8, we performed steroid pulse therapy on the patient with methylpredonisolone at 30mg/kg/day. On 2 days after the pulse therapy, she had abdominal pain with acute pancreatitis and we diagnosed her as having perforated duodenal ulcer on the basis of operative findings. On the next day she had a generalized seizure. We diagnosed her as having posterior reversible encephalopathy syndrome on the basis of head MRI findings. There is no report of children who developed acute pancreatitis with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, but are a few cases of adult who after steroid pulse therapy. We must take great care over another organs except kidney in case of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis.

Key words : MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, PRES, acute pancreatitis, perforated duodenal ulcer