□ 症 例 報 告

核周囲型抗好中球細胞質抗体 (p-ANCA) 陽性の
壊死性糸球体腎炎を合併した全身性強皮症の 1 例

原 島 伸 一

吉 澤 滋・堀 内 孝 彦・中 島 衡

仁 保 喜 之・草 場 公 宏*・林 田 功*

篠 崎 倫 哉**・片 渕 律 子**・平 方 秀 樹**

*Jpn. J. Clin. Immun., 22 (2) : 86~92, 1999.***A case of systemic sclerosis with crescentic glomerulonephritis associated
with perinuclear-antineutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA)**

Shin-ichi Harashima,

Shigeru Yoshizawa, Takahiko Horiuchi, Hitoshi Nakashima,

Yoshiyuki Niho, Tomohiro Kusaba*, Isao Hayashida*,

Michiya Shinozaki**, Ritsuko Katafuchi** and Hideki Hirakata**

*The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University***Munakata Medical Association Hospital****The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University***【Summary】**

A 50-year-old female with systemic sclerosis (SSc) developed rapidly progressive renal insufficiency. Laboratory findings showed rapid elevation of serum creatinine level (3.8 mg/dl) and a high titer of perinuclear-antineutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) (504 EU/ml). Renal pathology revealed crescentic glomerulonephritis (CrGN) without mucoid intimal proliferation of the interlobular arteries and fibrinoid necrosis of the afferent arterioles. Immunofluorescent micrograph showed focal segmental granular deposition of IgG and C3 in the mesangium and along the capillary loop and was in agreement with pauci-immune type. Recently, a subtype of renal involvement in SSc that is associated exclusively with normotensive renal failure and recognizable by p-ANCA is suggested. On the other hand, SSc with p-ANCA-positive glomerulonephritis as this case can be considered to be overlap syndrome of SSc and microscopic polyangiitis nodosa (microscopic PN) because in microscopic PN,

p-ANCA is detected at the range of 50% to 80% and renal pathology reveals necrotizing glomerulonephritis. In this point, we may describe this case as a suggestive one about p-ANCA-positive glomerulonephritis.

Key words : systemic sclerosis,
crescentic glomerulonephritis,
microscopic polyangitis nodosa,
p-ANCA

【概 要】

症例は、50歳、女性。1977年発症の全身性強皮症(SSc)で、1995年7月、SScが再燃。プレドニゾン(PSL)20mg/日でコントロールは良好であったが、急速な腎機能の悪化が認められ、核周囲型抗好中球細胞質抗体(p-ANCA)504 EU/mlと高値のため当科に入院。腎生検にて、90%の糸球体に半月体の形成が認められ、壊死性糸球体腎炎(necrotizing GN)と診断された。蛍光染色では少量のIgG、C3の沈着を認めたが、半月体形成性糸球体腎炎(crescentic glomerulonephritis; CrGN)のうちではpauci-immune型に分類されると考えられた。近年正常血圧の腎クリーゼを呈するSSc症例では、p-ANCA陽性のCrGNを認め新しい型の強皮症腎が示唆されている。一方、microscopic PNでは50~80%の症例にp-ANCAが認められ、組織学的にはnecrotizing GNの像をとるため、p-ANCA陽性のCrGNを合併したSScは、microscopic PNとのoverlap syndromeと考えることもできる。SScに合併したp-ANCA陽性CrGNは、強皮症腎の一亜型として存在するのか、microscopic PNとのoverlap syndromeと考えるべきか興味ある症例と考え報告する。

I. はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)と半月体形成性糸球体腎炎(crescentic glomerulonephritis: CrGN)との合併例は以前から報告が散見されていた¹⁻⁵⁾。近年正常血圧の腎クリーゼを呈するSSc症例で腎組織がCrGNを認める症例において、核周囲型抗好中球細胞質抗体(perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody: p-ANCA)陽性であり、その他多彩な自己抗体が出現することから、新しい型の強皮症腎である可能性が示唆されている^{6,7)}。一方、microscopic PNは組織学的にはnecrotizing GNの像をとることから、p-ANCA陽性のCrGNを合併したSScは、microscopic PNとのoverlap syndromeと考えることもできる。SScとp-ANCA陽性CrGNとの関係に関し興味ある症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例: 50歳、女性

主 訴: symptoms free (腎生検目的)

家族歴: 特記事項なし。腎疾患、膠原病、内分泌疾

患等の家族内発症なし。

生活歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: Bronchial asthma (6歳まで)

現病歴: 1977年冬、両前腕の浮腫、腫脹、全指のレイノー現象が出現。近医でSScと診断されプレドニゾン(PSL)にて治療されたが、経過よく1985年からPSLは内服していなかった。1995年7月、指先冷感、37°C台の微熱と近位筋痛が出現。8月8日近医を受診。9月11日からPSL20mg/日にて治療を開始した。SScのコントロールは良好であったが、Cr1.2mg/dlから3.9mg/dl、BUN12.9mg/dlから63.9mg/dlと急速な腎機能の悪化が認められ、p-ANCA504 EU/mlと高値を認めた為、当科に精査加療目的で入院した。

入院時現症: 意識清明、身長147cm、体重45kg、血圧138/86mmHg、左右差なし。体温36.2°C、脈拍70/分、整。眼瞼結膜は軽度貧血様、眼球結膜に黄染なし。舌小体の短縮あり。心音は異常なし。両下肺野にベルクロ・ラ音を聴取した。腹部平坦、肝・脾触知せず、下腿浮腫なし。両手指の硬化、手指先端に陥凹性癬痕、皮膚毛細血管拡張を認めた。

入院時検査成績: 検尿上、蛋白(+), 一日尿蛋白

0.5 g, 潜血 (3+) で, 沈渣中に, 赤血球 30-49/hpf, 白血球 20-29/hpf, 顆粒円柱 1/3-4 hpf を認めた。末梢血では Hb 9.7 g/dl, 正球性正色素性貧血が認められ, WBC 18,900/ μ l, 血小板 48.5×10^4 / μ l と上昇し, ESR 28 mm/hr であった。生化学的検査では, T.P. 6.9 g/dl, Alb. 3.7 g/dl で, T. Chol 268 mg/dl と高コレステロール血症があり, BUN 60 mg/dl, Cr 3.5 mg/dl, Ccr 13 ml/min と腎機能の低下を認めた。血清学的検査では, CRP 1.0 mg/dl, 抗核抗体 160 倍 (homogeneous pattern) p-ANCA 148 EU/ml と高値であったが, 抗 DNA 抗体, 抗トポイソメラーゼ I 抗体, 抗セントロメア抗体, 抗 RNP 抗体, c-ANCA, 抗 GBM 抗体はすべて陰性であり, IgG 1824 mg/dl, IgA 298 mg/dl, IgM 104 mg/dl, C3 63 mg/dl, C4 20 mg/dl, CH 50 42 U/ml と正常範囲内であった。内分泌学的検査では, 血漿レニン活性 2.1 ng/ml/hr, アルドステロン 48 pg/ml と正常であった。胸部レントゲン, 胸部 CT にて肺線維症を認めた。心電図, 心エコーにて, 肺高血圧症の所見は認めなかった。

腎生検組織所見:

(光学顕微鏡的所見) (図 1) 糸球体は 12 個観察され, そのうち 4 個が完全に硝子化していた。糸球体は 90% が細胞浸潤を伴う fibrous, fibrocellular, または cellular な crescent の形成により圧排されていた。crescent 形成によりボーマン氏嚢は断裂破壊されていた。間質には, 好中球や単核球, 好酸球などの高度の細胞浸潤を伴っていた。一部間質には肉芽腫の形成を認めた。尿管には, 細胞の浸潤を認め, patchy に中等度萎縮していた。また散在性に細胞円柱を含む円柱形成を認めた。血管は細小動脈と小動脈を認めたが, 一部に平滑筋の腫大, 弾性板の断裂を認め, 中膜肥厚も観察された。

(蛍光染色所見) (図 2) メサングウム領域と毛細血管に沿って, IgG と C3 の巣状分節性顆粒状沈着が認められた。半月体にフィブリンの沈着を認めた。

入院後経過 (図 3): 10 月 3 日に腎生検を施行し, 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (necrotizing glomerulonephritis: necrotizing GN) と診断した。10 月 9 日から mPSL 500 mg/日によるミニ・パルス療法を 3 日間行い, 同時にヘパリン 1 万単位の 24 時間持続投与を併用し, APTT を約 1.5 倍にコントロールした。その後, 9 月 12 日からは PSL 50 mg/日, サイクロフォスファミド (CY) 50 mg/日, ヘパリン 1 万単位

の併用によるカクテル療法を行い, Cr 値は 2.9 mg/dl まで低下した。10 月 17 日からはヘパリンをワーファリンに変更後, トロンボテストを 20% 台にコントロールした。11 月中旬までに, Cr 値は 2.7 mg/dl まで低下し, p-ANCA も 24 EU/ml に低下した。しかし, 12 月 11 日から 38°C の発熱があり, 両肺野にび慢性網状粒状影を認め, サイトメガロウイルス肺炎を合併し, 1996 年 2 月 2 日に死亡した。

III. 考 案

SSc に際して見られる腎病変としては, 強皮症腎による腎クリーゼである場合がよく知られている。発症は突発的で, 頭痛, 嘔気, 視力障害を訴え, 悪性高血圧を伴うことが特徴である^{6,7)}。組織学的には, 小葉間動脈のムコイド性求心性肥厚や輸入細動脈のフィブリノイド壊死など血管病変が中心である⁸⁾。糸球体病変としては, メサングウム増殖・膜性病変・半月体形成も見られることはあるが, 非特異的とされている⁸⁻¹¹⁾。

以前より SSc と CrGN 合併例は報告があるが¹⁻⁵⁾, 近年正常血圧の急速進行性糸球体腎炎を呈する SSc 症例では, p-ANCA 陽性の CrGN を認め, その他多彩な自己抗体が出現し, 新しい型の強皮症腎が示唆されている^{6,7)}。

本症例も, 高血圧は認めず, 血中レニン・アルドステロンの活性値も正常で, 強皮症腎クリーゼは否定的であった。腎生検の結果は, 強皮症腎に特徴的な腎組織所見は認めず, necrotizing crescent GN の所見であった。また, p-ANCA が陽性であった。p-ANCA は, 感染症で陽性になるという報告もあるが^{7,12)}, 本患者においては症状出現時から発熱をとまっていたが, 前病院入院時, 感染症の臨床症状はなく, 抗生剤では軽快せず PSL にて解熱したなどの臨床経過から, 感染症の合併に伴う p-ANCA とは考えにくい。

通常観察糸球体数の 50% 以上に半月体形成を認めた場合, 半月体形成性糸球体腎炎 (crescentic glomerulonephritis: CrGN) に分類される。CrGN は, さらに蛍光抗体法の染色による抗体沈着パターンにより, 第 1 群 linear immune deposits (抗 GBM 抗体型腎炎), 第 2 群 granular immune deposits (免疫複合体型腎炎), 第 3 群 no immune deposits (pauci-immune 型腎炎) の 3 群に分類される¹³⁾。本症例は, メサングウム領域と毛細血管に沿って IgG と C3 の巣状分節性顆粒状沈着が認められてはいるが, その程

(a) 硝子化糸球体と間質へ高度の細胞浸潤が認められる (HE 染色)。

(b) 硝子化糸球体の拡大像 (HE 染色)

図 1 光学顕微鏡所見

度が軽いことより第3群の pauci-immune 型腎炎に入るものと考えられる。これら3群のなかでは、ANCA が第3群の CrGN 患者血清に高率に検出されることが報告され^{13,14)}、最近の報告では80%の症例

に陽性であるという¹²⁾。また長澤らは p-ANCA 陽性疾患の内83%が半月体形成性腎炎を呈したとしている¹⁵⁾。竹林らは¹⁶⁾、p-ANCA が CrGN の第1群、第2群、第3群それぞれに、71.4%、0%、70.6% 認め

(a)

(b)

図 2 蛍光染色所見

IgG(a) と C 3(b) の巣状分節性顆粒状沈着が認められる。

られたとしている。

Microscopic PN の場合、第 3 群の組織像をとることが多く¹³⁾、その多くが necrotizing GN である。ま

た、第 3 群の pauci-immune 型における p-ANCA 陽性率は 70~80% と高く、microscopic PN で 50~80% の症例に p-ANCA が認められたとされることが

図 3 臨床経過図

ら¹⁷⁾, p-ANCA 陽性の CrGN を合併した SSc は, microscopic PN との overlap syndrome と考えることもできる。従って本症例も, 糸球体の 90% に半月体を形成し, p-ANCA が陽性の necrotizing GN の像をとっていたので, SSc と microscopic PN との overlap syndrome と考えるのが妥当かもしれない。

しかし Ker らは¹⁸⁾, ANCA が特定の疾患に関わっている病因は何もないとしており, 本症例を含め, SSc に合併した p-ANCA 陽性 CrGN が, 強皮症腎の一亜型として存在するのか, それとも SSc と microscopic PN との overlap syndrome と考えるべきか, 今後更に検討を要するものと思われる。

IV. 結 語

p-ANCA 陽性 CrGN を合併した SSc の症例を経験した。本症例の場合, 免疫複合体の顆粒状沈着を軽度伴う p-ANCA 陽性腎炎であったが, p-ANCA 陽性腎炎のうちでは pauciimmune 型に分類されるものと考えられた。強皮症腎クリーゼの一亜型として p-ANCA 陽性 CrGN が提唱されているが, 一方で, SSc と microscopic PN との overlap syndrome と考えることもできる。今後更に症例の積み重ねによる考察が必要であろう。

文 献

- 1) 熊谷安夫・山形寿太郎・他：急速進行性糸球体腎炎とび慢性肺出血を合併した全身性強皮症の一部検例。リウマチ, 23 : 212~220, 1983.
- 2) Eiser, A.R., Zilvermit, et al : Progressive
- 3) 鈴木 泰・平真理子・他：急性腎不全とび慢性

Systemic Sclerosis with the Nephrotic Syndrome and Acquired Factor X Deficiency. Am. J. Nephrol., 6 : 61~65, 1986.

- 肺出血を合併した全身性強皮症の一例. 臨皮, 44: 1075~1079, 1990.
- 4) 瀬川加瀬子・金成 泰・他: 急速な腎機能低下をきたした PSS の 2 例. 腎と透析, 30: 157~160, 1991.
 - 5) 原 郁夫・三宅 速: 半月体形成性腎炎および肺出血を合併した強皮症の一例. 日腎誌, 34: 827~833, 1992.
 - 6) Endo, H., Hosono, T., Kondo, H.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 21(5): 864~870, 1994.
 - 7) 近藤啓文・遠藤平仁・細野孝郎: 抗好中球細胞質抗体を伴う強皮症の臨床特徴. 日腎誌, 33: 685~693, 1991.
 - 8) 小林万寿夫・斎藤元章・他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) および抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) が陽性の半月体形成性腎炎を合併した全身性強皮症 (PSS) の一例. 日腎誌, 37(3): 207~211, 1995.
 - 9) Cannon, P.J., Hassar, M., et al: The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of renal cortical circulation. *Medicine*, 53: 1~46, 1974.
 - 10) 佐野元昭・百瀬卓志・他: 全身性強皮症の剖検例, 生検にみられた腎病変の検討. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書: 82~89, 1987.
 - 11) 中野正明・柄沢 良・他: 強皮症の腎障害に関する臨床病理学的検討. 日腎誌, 33: 685~693, 1991.
 - 12) Efthimiou, J., Speckett, G., et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis, and infection. *Lancet.*, 337: 1037~1083, 1991.
 - 13) 上野光博・荒川正昭: 半月体形成性糸球体腎炎. 日本臨床, 8: 124~130, 1994.
 - 14) Davies, D.J., et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutropil antibody: possible arboviral aetiology? *Br Med J.*, 285: 606, 1982.
 - 15) 長澤俊彦: RPGN と ANCA. 腎と透析, 44: 495, 1998.
 - 16) 竹林茂夫・清 保博・笹富佳江: 腎の血管炎と特発性半月体形成性腎炎—ANCA との関連から. 臨床と病理, 15(6): 499~504, 1997.
 - 17) Balow, J.E.: Renal vasculitis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2: 231~237, 1993.
 - 18) Ker, P.G., Lan, H.Y., Atkins, R.I.: Rapidly progressive glomerulonephritis. *Disease of the Kidney*, 6th ed. (Schrier, R.W., Gottschalk, C.W. ed.), Little-Brown, Boston, 1997, 1624.
-