維持透析 5 年後に不明熱を呈し ANCA との関連が 考えられた血液透析患者の 1 症例

吉岡 淳子^{*1} 猪原 登志子^{*1} 野村 啓子^{*1} 小林 いけい^{*1}
渡部 仁美^{*1} 小野 孝彦^{*1} 深津 敦司^{*2} 武曾 恵理^{*3}
小西 憲子^{*4}

京都大学医学研究科循環病態学^{*1} 同人工腎臓部^{*2}

田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科^{*3} 川端診療所^{*4}

key words : 不明熱(FUO), ANCA, 血液透析, ANCA-related vasculitis, 慢性腎不全

〈要旨〉

症例は 56 歳男性。44 歳時慢性糸球体腎炎と診断され 50 歳時に血液透析に導入された。透析導入 5 年目頃より、透析後に 38 度台の発熱を呈するようになり、その後、透析以外の日にも発熱をきたすようになった。CRP 上昇(4.6 mg/dL)、白血球増加(10,700/ μ L)、好酸球増加(36%)、抗核抗体陽性を認め、透析膜アレルギーによる発熱、透析液中の発熱物質の存在、感染症、膠原病、悪性腫瘍、薬剤熱等が疑われたが、精査の結果いずれも否定的であった。Myeloperoxidase (MPO)-ANCA, proteinase 3 (PR3)-ANCA が陽性であり、ANCA-related vasculitis が強く疑われ prednisolone 40 mg を開始したところ発熱は軽快し、CRP の陰性化、好酸球の減少を認めた。血液透析患者の不明熱の原因としてこれまで指摘されてきたもの以外に ANCA-related vasculitis も考慮する必要があると考えられた。

Fever probably due to newly developed ANCA-related vasculitis in a patient under maintenance hemodialysis for 5 years

Atsuko Yoshioka^{*1}, Toshiko Ihara^{*1}, Keiko Nomura^{*1}, Ikei Kobayashi^{*1}, Hitomi Watanabe^{*1}, Takahiko Ono^{*1}, Atsushi Fukatsu^{*2}, Eri Muso^{*3}, Noriko Konishi^{*4}

Division of Nephrology, Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine^{*1} and Division of Artificial Kidneys, Kyoto University^{*2}; Department of Nephrology, Kitano Hospital, the Tazuke-Kofukai Foundation Medical Research Institute^{*3}; Kawabata Clinic^{*4}

A fifty-six-year-old male on maintenance hemodialysis (HD) from the age of 44 due to chronic glomerulonephritis, was admitted to our hospital because of FUO. In the 5 th year after the introduction of HD, he developed high fever (38°C) after each HD session, which later became an almost daily event. Laboratory data showed CRP 4.6 mg/dL, WBC 10,700/ μ L, eosinophil 36%, and a positive ANA test. Series of examinations excluded the possibilities of dialysers incompatibility, endotoxin, infection, collagen disease, malignancy or drug fever. Myeloperoxidase (MPO)-ANCA and proteinase 3 (PR3)-ANCA were positive. It was highly speculated that fever was due to ANCA-related vasculitis. After daily administration of prednisolone 40 mg, CRP and eosinophil decreased to the normal ranges and fever disappeared. To date, many causes of FUO in HD patients have been reported. We conclude that ANCA-related vasculitis should be considered as one of the causes of FUO in HD patients.

吉岡 淳子 現 市立島田市民病院内科 〒427-8502 静岡県島田市野田 1200-5

Atsuko Yoshioka Tel : 0547-35-2111 Fax : 0547-36-9155

E-mail : atsuyosh@municipal-hospital.shimada.shizuoka.jp

〔受付：平成 14 年 6 月 20 日，受理：平成 14 年 9 月 12 日〕

緒 言

血液透析患者では antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 陽性率が高いとの報告がある。その原因としては頻回の blood access 穿刺による感染の増加と透析膜との反応で好中球が活性化されるためと考えられている^{1,2)}。ANCA 高値を示す血液透析患者の中で症状を示す割合は必ずしも高くない²⁾が、発熱を主症状とする場合もある。

血液透析患者における不明熱の鑑別としては結核などの感染症、悪性新生物、透析液中の endotoxin や透析膜とのアレルギー反応などが従来考えられてきているが、このたびわれわれは上記のいずれにも当てはまらず、ANCA 測定とその後の治療経過によって診断しえた ANCA-related vasculitis と思われる 1 症例を経験したので、ここに報告する。

I. 症 例

症例：55 歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：24 歳時より慢性糸球体腎炎・高血圧を指摘され、49 歳で腎不全、血液透析導入になり、現在維持透析中である。また 49 歳時に狭心症にて PTCA を施行された（冠動脈以外の血管の検査は施行されなかった）。

家族歴：姉が慢性糸球体腎炎による慢性腎不全にて 25 年前より透析中。

現病歴：血液透析 (HD) 導入から 5 年経過した平成 10 年の 11 月頃より、HD 終了後に帰宅してから発熱が出現するようになった。シャントは左前腕に形成されており、シャント血流は良好で穿刺困難は認められなかった。平成 11 年 1 月頃には発熱の頻度は増し、CRP は 4.8 mg/dL と上昇した。この頃行われたツベルクリン反応は陰性であった。抗生剤投与にても完全な解熱は得られず、発熱は透析日の透析終了後にみられたため、透析膜に対する反応としての発熱が考えられ、ダイヤライザーを変更して経過観察された。発熱出現時の平成 10 年 11 月より好酸球が増加傾向を示し、平成 11 年 3 月には WBC 10,700/ μ L、好酸球 36% と上昇した。4 月より prednisolone 20 mg を毎回の透析終了後に静脈内投与され、一旦発熱の頻度は低下したが、再度発熱するようになり抗生剤も併用された。5 月には抗核抗体陽性、C3 50 mg/dL、C4 20 mg/dL、CH50 6.0 U/mL であり、HCV コア抗体陽性から、C

表 1 Laboratory data(1)

Hematology		Blood chemistry	
WBC	5.3 $\times 10^9$ /L	AST	13 IU/L
neutro	61.0 %	ALT	13 IU/L
lympho	19.1 %	LDH	174 IU/L
mono	13.3 %	ALP	237 IU/L
eosino	5.1 %	γ -GTP	57 IU/L
baso	1.5 %	T-BIL	0.3 mg/dL
RBC	3.21 $\times 10^{12}$ /L	TP	7.9 g/dL
Hb	8.9 g/dL	ALB	4.0 g/dL
Ht	30.5 %	ALB	53.0 %
PLT	152 $\times 10^9$ /L	α 1-glb	3.5 %
Reti	29.3 %	α 2-glb	7.4 %
		β -glb	7.3 %
		γ -glb	28.8 %
Tumor marker		A/G	1.13
CEA	2.9 ng/mL	CHE	204 IU/L
SCC	4.7 ng/mL	CRE	6.8 mg/dL
CYFRA	3.5 ng/mL	UA	5.0 mg/dL
AFP	<3.0 ng/mL	BUN	33 mg/dL
PIVKA-II	18 mAU/mL	CPK	24 IU/L
SLX	32.5 U/mL	AMY	233 IU/L
NSE	15.5 ng/mL	Na	136 mEq/L
CA19-9	28 U/mL	K	4.1 mEq/L
sIL-2 rcp	1,830 U/mL	Cl	99 mEq/L
		Ca	9.2 mg/dL
Endocrinology		P	5.2 mg/dL
TSH	0.30 μ U/mL	Fe	44 μ g/dL
fT4	1.13 ng/mL	UIBC	249 μ g/dL
fT3	4.08 pg/mL	ferritin	22.4 ng/mL

表 2 Laboratory data(2)

Serology			
CRP	7.1 mg/dL	HBs Ag	(-)
haptoglobin	69.6 mg/dL	HBs Ab	(-)
IgG	2,444.6 mg/dL	HCV Ab	(-)
IgA	183.8 mg/dL	ANA homogenous	(+)
IgM	122.0 mg/dL	Anti-DNA Ab	<5.0 U/mL
IgE	62 U/mL	ASO	(-)
C3	106 mg/dL	RF	(-)
C4	22.6 mg/dL	anti-RNP Ab	(-)
CH50	25.6 U/mL	MPO-ANCA(<10 EU)	
Aspergillus Ag	(-)	38 EU	
Candida Ag	(-)	PR3-ANCA(<10 EU)	
β -D-glucan		61 EU	
	33.76 pg/mL	cryoglobulin	(-)
endotoxin	<1.93 pg/mL	Coombs test	(±)

型肝炎ウイルス感染による免疫異常が推測されたこともあった。9 月頃より抗結核剤が約 1 か月間投与されたが効果なく、11 月より prednisolone 静脈内注射が再開された。また血液透析から血液濾過へ変更することで、一時的には解熱した。このため prednisolone を 10 mg の内服に減量したところ、再度発熱し、平成 12 年 2 月頃より非透析日にも高熱が出現するようになった。

図 1 Chest X-ray photograph (a) and chest CT scan (b). Abnormal shadow was observed in the left lower lung field (arrow heads).

たため、4月になって精査加療目的にて京都大学医学部附属病院第3内科に入院となった。

身体所見：身長 158 cm, 体重 51 kg. 脈拍 88/分 (整), 血圧 116/68 mmHg. 体温 39°C. 眼瞼結膜は貧血様で皮膚に色素沈着を認めた。表在リンパ節は腫脹なく, 甲状腺触知せず。心音は I 音 II 音は正常, III 音 IV 音聴取せず, 第 2 肋間胸骨左縁に Levine II/VI の駆出性雑音を聴取した。左背側下肺野に湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦で圧痛認めず, 肝, 脾, 腎を触知せず。

入院時検査 (表 1, 2)：CBC では白血球数, 血小板数上昇は認められず, 単球数, 好酸球数が上昇していた。CRP, γ -グロブリン, IgG の上昇を認めた。抗核抗体陽性で, 補体 C3, C4 は正常であった。可溶性 IL-2 レセプターが高値を示したが, それ以外の腫瘍マーカーと β -D-グルカンは軽度の上昇に留まった。endotoxin 陰性であり, 血液・喀痰・尿培養は一般菌, 抗酸菌とも陰性であった。自己抗体は抗核抗体と myeloperoxidase (MPO)-ANCA と, proteinase 3 (PR3)-ANCA が高値を示した以外はいずれも陰性であった。胸部 X 線 (図 1 a) では左下肺野に浸潤影を認め, 胸部 CT (図 1 b) でも肺炎の像と合致する浸潤影の所見であった。副鼻腔炎は認められず, 気道過敏性テストは陰性であった。

臨床経過 (図 2)：入院時 β -D-グルカンは高値であったため真菌感染症を疑い, fluconazole を点滴静注し, CRP は 7.1 から 4.5 mg/dL と一時低下するも発熱は持続した。また入院時, 左肺下葉に肺炎像を認めた。そこで erythromycin を 2 週間投与した結果, その後の CT で浸潤影は消失していたが, 発熱は続き, 好酸球も高値が続いた。なお, Aronoff ら³⁾は末期腎不

全患者への erythromycin の高用量投与は聴神経障害をきたす危険性があるため, GFR < 10 mL/min の患者では常用量の 50~75% に減量することを推奨している。そこでこの症例では 500 mg/day 投与とした。

Drug-induced fever を除外するために, 投生剤点滴を含め全ての内服薬を中止したところ CRP は低下したが, 発熱は持続し, 好酸球 2.9% から 7.6% とむしろ上昇を示した。

この時点で ANCA の陽性が明らかになり, ANCA-related vasculitis が強く疑われ, 入院前にも少量のステロイド治療が試みられていたものの, 5月25日から強力なステロイド治療を決定した。感染症の可能性が完全に否定できないため, cefotiam, fluconazole を併用投与し, prednisolone 40 mg/日の経口投与を開始したところ, その後発熱はおさまリ, CRP は陰性化し, 好酸球は 7.6 から 0% に減少した。ANCA は治療開始 2 か月後の 7月26日には MPO-ANCA 20 EU, PR3-ANCA 24 EU, 半年後の 2001 年 2月14日には MPO-ANCA 10 EU, PR3-ANCA 16 EU と減少した。

II. 考 察

不明熱をきたす疾患の鑑別のため, 悪性腫瘍検索として Ga シンチ, CT, 内視鏡検査, 腫瘍マーカー測定を行ったが有意な所見は得られなかった。入院前に一時補体価の低下を指摘されたことがあったが, 入院時は正常範囲にあった。SLE など発熱をきたす自己免疫性疾患は皮疹や関節痛など発熱以外の所見に乏しく, 各種の自己免疫抗体が陰性であり, 皮膚生検でも SLE に特有の変化は認められなかったため否定的であっ

図 2 Clinical course of the case with ANCA-related fever.
FLCZ, fluconazole ; EM, erythromycin ;
CTM, cefotiam ; PSL, prednisolone

表 3 Causes of FUO in HD patients

透析膜による発熱
透析液中の発熱物質の存在
感染症
膠原病
悪性腫瘍
代謝性疾患
薬剤熱

た。透析膜との反応や透析液中の endotoxin による発熱は、入院前に透析膜を変更したり透析施設を変更しても発熱が続いたことより否定的であった。感染症を除外するため一般菌、抗酸菌を対象に培養検査を行ったが、全て陰性であった。CT, Ga シンチ, 腹部エコーでも深部感染は認められず、経食道エコーで感染性心内膜炎は否定的であった。また左肺下葉の肺炎像に対し抗生剤投与したところ、肺炎像は消失したが発熱は改善しなかったため、入院時、肺炎があったものの、この肺炎のみがそれまでの発熱の原因とは考えにくかった。

透析患者における不明熱の鑑別診断としては表 3 に示したものが考えられる。しかしこの症例では上に述べたようにその項目のいずれにも当てはまらなかった。ANCA や好酸球が高値を示す疾患として、ANCA-related vasculitis の可能性が高いと考えられた。確定診断には組織生検で血管炎の所見を得ることが望ましいが、この症例ではすでに慢性糸球体腎炎により血液透析に導入されてから 5 年が経過しており、両腎とも萎縮が甚だしく腎生検の適応にはならず、肺生検は危険性が大きかった。

Weidemann ら²⁾は透析患者 1,277 人を対照に perinuclear (p)-ANCA (MPO-ANCA), cytoplasmic (c)-ANCA (PR3-ANCA) を測定した報告をしている。p-ANCA, c-ANCA は蛍光抗体法, MPO-ANCA, PR3-ANCA は ELISA による測定値である。その結果、p-ANCA (MPO-ANCA), c-ANCA (PR3-ANCA) の陽性率は、透析前の末期腎不全患者、健常人と比べ有意に高かった。Andreini ら¹⁾は HD 患者と持続的腹膜透析 (CAPD) 患者を比較したが、CAPD 患者の ANCA 陽性率は末期腎不全患者や健常人と差は認められず、HD 患者はそれらと比して有意に高かった。この 2 つの報告の中では腎不全の原疾患や年齢、HD を開始してからの年数と ANCA 陽性率の間に関連は認められていない。

血液透析の技術的要因としては、頻回の blood access への穿刺や透析液の汚染による感染の反復、透析膜との反応が指摘され¹⁾、その際単球から cytokine が産生されることが報告されている⁴⁻⁶⁾。血中を cytokine が循環することにより、免疫系が常に pre-inflammatory state にあり、好中球が活性化した状態にある^{7,8)}。その状態では好中球表面の MPO や PR3 の抗原の発現頻度が増加するため、健常人に比べ血液透析患者では ANCA が産生されやすいことが推測されている²⁾。血中を ANCA が循環している状態で感染や局所の炎症などが起こり、単球からさらに cytokine が産生されると、血管内皮に接着因子が発現する。血管内皮に接着因子が接着することで好中球の表面の PR3 や MPO の発現がさらに増加し⁷⁾、PR3 や MPO と ANCA が反応する結果、好中球の apoptosis, oxy-

gen radical の発生が起こり、組織が障害される⁸⁾。それに対する単球の遊走が、さらなる cytokine の産生と好中球の集合を引き起こし、炎症が拡大する結果、局所に限定した炎症から、全身の小動脈の血管炎に進展すると考えられている^{9,10)}。HD 患者の ANCA-related vasculitis の臨床症状として、Weidemann ら²⁾は関節痛、肺浸潤影、皮膚炎、中耳炎、不明熱、副鼻腔炎、角膜炎などを挙げている。本症例では臓器症状を呈する前にステロイド治療を行ったため、臓器症状は示さなかったが、CRP 上昇や発熱から、潜在的な血管炎の存在が考えられた。症状の出現頻度と ANCA の測定値とは必ずしも相関せず、ANCA が検出されても臨床症状が出ていない患者も少なくない²⁾。これには、ANCA の MPO や PR3 における抗原決定基への認識部位による炎症惹起性の違いや、血管炎の発現のためのトリガーとしての炎症の存在が指摘されている^{1,2)}。本症例においても、入院時に肺炎が指摘されたように、感染症を頻回に繰り返すことにより ANCA が産生され、血管炎に至ったものと推測された。

本症例の慢性糸球体腎炎の詳細は不明であるが、慢性糸球体腎炎の発症と不明熱の発症は 30 年もの乖離があるため、慢性腎不全の原疾患としての慢性糸球体腎炎が ANCA-related vasculitis によるものとは考えにくかった。また 49 歳時に PTCA を受けた既往があるが、当時多臓器の血流障害は指摘されなかった。

結 語

血液透析患者の不明熱の原因として、これまで指摘されてきたもの以外に ANCA-related vasculitis も考慮する必要があると考えられる。また、無症状の ANCA 陽性患者が感染症の反復により将来的に何らかの症状を発症する可能性は常に念頭においておく必要があると考えられる。

本論文の一部は第 21 回京都透析医学会（平成 13 年）にて発表した。

文献

- 1) Andreini B, Panichi V, Cirami C, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Aloisi M, Antonelli A, Giusti R, Rindi P, Buon cristiani U, Giovannini L, Palla R : ANCA in dialysis patients : a role for bioincompatibility ? *Int J Artif Organs* 23 : 97-103, 2000
- 2) Weidemann S, Andrassy K, Ritz E : ANCA in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 839-845, 1993
- 3) Aronoff G, Berns J, Brier M, Golper T, Morrison G, Singer I, Swan S, Bennett W : Antimicrobial agents In "Drug prescribing in renal failure" p 48, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, Philadelphia, 1999
- 4) Tesar V, Masek Z, Rychlik I, Merta M, Bartunkova J, Stejskalova A, Zabka J, Janatkova I, Fucikova T, Dostal C, Becvar J : Cytokines and adhesion molecules in renal vasculitis and lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 13 : 1662-1667, 1998
- 5) Cappelli G, DiFelice A, Perrone M, Ballestri D, Bonucchi A, Savazzi M, Ciuffreda A, Lusvarghi E : Which level of cytokine production is critical in haemodialysis ? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 7) : 55+60, 1998
- 6) Tetta C, Turello E, Salomone M, Aimo G, Priolo G, Segoloni G, Vercellone A : Production of cytokines in haemodialysis. *Blood Purif* 8 : 337-346, 1990
- 7) Herper L, Cockwell P, Adu D, Savage CO : Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 59 : 1729-1738, 2001
- 8) Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L, Schena FP : Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 58 (Suppl 76) : S 104-111, 2000
- 9) Falk R, Terrell R, Charles L, Jennette J : Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 4115-4119, 1990
- 10) Herper L, Savage CO : Pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *J Pathol* 190 : 349-359, 2000