

症例報告

肺胞出血および急速進行性糸球体腎炎により再燃した顕微鏡的多発血管炎の一例

川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸
一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹
喜多雅子, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美

A case of microscopic polyangiitis relapsed with diffuse alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis

Shinya KAWASHIRI, Atsushi KAWAKAMI, Naoki IWAMOTO, Keita FUJIKAWA, Toshiyuki ARAMAKI, Kunihiro ICHINOSE, Makoto KAMACHI, Mami TAMAI, Kazuhiko ARIMA, Hideki NAKAMURA, Masako KITA, Hiroaki IDA, Tomoki ORIGUCHI and Katsumi EGUCHI

Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

(Received February 6, 2009)

summary

The patient was a 63-year-old woman. She was admitted to our hospital with acute renal failure and multiple mononeuritis in 2002. She was diagnosed as microscopic polyangiitis based on positive for MPO-ANCA. Remission was induced by combination therapy with methylprednisolone pulse therapy and plasma exchange. Because condition of the disease was stable, prednisolone was discontinued from August 2006. Elevation of serum creatinine and microscopic hematuria was detected in November 2007. Fever and dyspnea occurred in January 24 2008. Elevation of CRP and serum creatinine was found, and infiltration in bilateral lung was noted on chest X-ray. She was admitted on the same day. After admission, she presented with hemoptysis and exacerbation of dyspnea. Chest CT revealed diffuse consolidation and ground glass opacity, and MPO-ANCA converted to be positive. Diagnosis of diffuse alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis with microscopic polyangiitis was made, and she was managed by artificial respirator and CHDF in ICU. Combination therapy with steroid pulse therapy and plasma exchange re-induced remission. Mizoribine was administrated as maintenance therapy with oral prednisolone.

Key words—microscopic polyangiitis; diffuse alveolar hemorrhage; rapid progressive glomerulonephritis

抄 録

症例は63歳女性。2002年、急性腎不全および多発性単神経炎を認め入院。皮膚生検での細動脈の血栓、MPO-ANCA陽性よりANCA関連血管炎と診断。ステロイドパルス療法および血漿交換により寛解導入。MPO-ANCAも陰性化した。以後、病状安定のためステロイド漸減し、2006年8月よりステロイド中止。2007年11月頃より血清Cr上昇、顕微鏡的血尿出現。2008年1月23日、発熱、呼吸困難にて近医受診。血液検査にてCRP上昇、腎不全の急性増悪および胸部X線写真にて両肺に浸潤影を認め、同日近医緊急入院。入院後、血痰および呼吸状態の悪化のため、翌1月24日当院転院。胸部CTにてびまん性浸潤影とスリガラス陰影を認めた。MPO-ANCA陽性化を認め、顕微鏡的多発血管炎の再燃による肺胞出血および急速進行性糸球体腎炎と診断。ICUにて人工呼吸器、持続的血液濾過透析管理。ステロイドパルス療法および血漿交換療法を施行。その後呼吸状態、腎不全の改善あり、人工呼吸器および血液透析離脱し寛解導入できた。維持療法として経口ステロイドにミゾリビンを併用し、短期間の経過観察だが再燃を認めていない。

I. はじめに

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は、ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic au-

toantibody) 関連血管炎のひとつで、肺胞出血や急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) を呈する予後不良の疾患である。今回我々は、肺胞出血およびRPGNにより再燃し、ステロイドパルス療法および血漿交換療法を中心とした集学的治療により救命しえたMPA症例

を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：63 歳，女性。

主 訴：呼吸困難，血痰。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：19 歳；肺結核。54 歳；2 型糖尿病（現在，インスリン治療中）。57 歳；免疫性血小板減少症。

生活歴：飲酒歴；なし，喫煙歴；なし。

現病歴：2002 年，急性腎不全および多発性単神経炎を認め入院。皮膚生検にて細動脈の血栓，MPO-ANCA 陽性（25EU）より MPA と診断された。ステロイドパルス療法および血漿交換により寛解導入。以後，MPO-ANCA 陰性化および病状安定のためステロイド漸減し，2006 年 8 月よりステロイド中止された。血清 Cr は 2 mg/dl 台を推移していたが，2007 年 11 月頃より 3 mg/dl 台に上昇し，顕微鏡的血尿の出現も認めた。2008 年 1 月 10 日より感冒症状が出現した。1 月 19 日より 38°C 台の発熱が出現した。1 月 23 日，近医受診。血液検査にて CRP 上昇，腎不全の急性増悪および胸部 X 線写真にて両肺に浸潤影を認め，同日近医緊急入院となった。入院後，血痰の出現および呼吸状態の悪化のため，翌 1 月 24 日当院転院となった。

入院時現症：身長，体重測定不能。意識清明。体温 37.4°C，脈拍 107/分，血圧 153/71 mmHg，呼吸数 25 回/分，SpO₂ = 93%（経鼻酸素 3 L/分）。眼瞼結膜に貧血あり。眼球結膜に黄疸なし。リンパ節腫大なし。胸部は右肺野に肺雑音あり。腹部に異常所見なし。下腹部，両側前腕，両側下腿に皮下出血あり。

入院時検査所見（表 1）：尿所見では血尿，蛋白尿を認めた。動脈血液ガスでは，経鼻酸素 3 L/分条件下にて PaO₂ が 76.8 mmHg と低下していた。血算では著明な貧血を認めた。生化学検査では BUN 70 mg/dl，Cr 5.25 mg/dl と腎不全の増悪を認め，K が 5.5 mEq/l と上昇していた。CRP は 13.13 mg/dl と著明に上昇しており，MPO-ANCA も 23EU と陽性化していた。ANCA の他のサブセットを WieslabTM ANCA panel kit を用いて測定したが，BPI (bactericidal permeability increasing protein)-ANCA のみ陽性であった（表 1）。

入院時胸部 X 線（図 1）：右全肺野びまん性および左中下肺野に浸潤影を認めた。

入院時胸部 CT（図 2）：右肺および左下葉にびまん性の浸潤影およびスリガラス陰影を認めたが，胸膜直下は保たれていた。

入院後経過（図 3）：肺胞出血と RPGN で再燃した MPA と診断した。MPO-ANCA 陽性化もそれ

表 1 入院時検査成績

検尿：潜血 (2+)，蛋白 (2+)，糖 (+)，ケトン体 (-)		〈生化学〉		〈免疫血清学〉	
〈血液ガス〉 (経鼻酸素 3 L/分)		Na	132 mEq/l	CRP	13.13 mg/dl
pH	7.404	K	5.5 mEq/l	IgA	44 mg/dl
PaO ₂	76.8 mmHg	Cl	104 mEq/l	IgG	687 mg/dl
PaCO ₂	24.0 mmHg	IP	5.0 mg/dl	IgM	90 mg/dl
HCO ₃	14.7 mmol/l	Ca	7.9 mg/dl	フェリチン	220 mg/ml
BE	-9	BUN	70 mg/dl	ハプトグロビン	38.1 mg/dl
		Cr	5.25 mg/dl	ANA	<20 倍
		尿酸	5.4 mg/dl	MPO-ANCA	23 EU
		TP	6.1 g/dl	PR3-ANCA	<10 EU
WBC	7,400/mm ³	Alb	3.3 g/dl	BPI-ANCA	(+)
RBC	175 × 10 ⁴ /mm ³	T. Chol	126 mg/dl	Azurocidin-ANCA	(-)
Hb	5.9 g/dl	T. Bil	0.5 mg/dl	Cathepsin G-ANCA	(-)
Hct	17.5%	AST	16 IU/l	Lactoferrin-ANCA	(-)
Plt	9.6 × 10 ⁴ /mm ³	ALT	9 IU/l	Lysozyme-ANCA	(-)
破碎赤血球	(-)	LDH	188 IU/l	抗 GBM 抗体	<15 EU
〈凝固〉		ALP	167 IU/l	トロンボモジュリン	52.5 U/ml
PT	108%	γGTP	7 IU/l	sIL-2R	893 U/ml
APTT	28 s			KL-6	121 U/ml
Fib	620 mg/dl			Epo	56.8 mU/ml
				Intact PTH	234.9 pg/ml

に伴う事象と判断した。呼吸管理および気道出血コントロール目的にて人工呼吸器管理とした。循環動態不安定のため持続的血液濾過透析（以下 CHDF）を導入し、ICU 管理とした。入院当日よりステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン（mPSL）1,000 mg/日、3日間）を施行した。また、高齢者で感染症や骨髄抑制のリスクが高い症例であり、シクロホスファミド大量静注療法（以下 IVCY）などの免疫抑制剤の使用が困難と考え、1月25日から血漿交換療法を併用した。1月26日、上記治療の効果があり、CRP および胸部 X 線所見の改善を認めた。その後、寛解導入目的にて合計3クール（3週間）のステロイドパルス療法および5回の血漿交換療法の併用を施行した。1月28日（第5病日）、腎不全改善



図1 入院時胸部 X 線写真
右全肺野びまん性および左中下肺野に浸潤影を認めた。

傾向であったため CHDF 離脱し、週2回の血液透析（以下 HD）に変更した。2月1日（第9病日）、人工呼吸器を離脱できた。2月4日、ICU 退室。2月7日（第15病日）の胸部 CT（図4左）では両肺の浸潤影およびスリガラス陰影の改善を認め、2月12日（第20病日）の胸部 X 線写真（図4右）では肺野の陰影は著明に改善した。ステロイドパルス療法後、デキサメタゾン（DXA）6 mg/日静注に変更し、ステロイド量を漸減した。プレドニゾロン（PSL）10 mg/日まで減量した時点で、維持療法としてミゾリピン（以下 MZR）を併用した。これら治療により CRP、MPO-ANCA は陰性化した。腎機能は徐々に改善し、利尿薬に反応あり尿量も確保できたため、2月20日までで HD を中止したが、血清 Cr は 2 mg/dl 台まで低下した。5月28日、退院し、その後も再燃は認めていない。

III. 考 察

MPA は、MPO-ANCA によって特徴付けられ、微小血管の壊死性血管炎を認める疾患であり、壊死性半月体形成性腎炎による RPGN と肺傷害（肺胞出血と間質性肺炎が特徴的）の2臓器症状を臨床的特徴とする。MPA は ANCA 関連血管炎の中で本邦では最も多く、高齢者に好発し上記臨床的特徴のため予後不良である。

本症例は MPO-ANCA の力価が低値であり、ANCA の他のサブセットを測定したが、BPI-ANCA のみ陽性であった。BPI-ANCA は慢性気道感染症と関連するとされる¹⁾。MPO-ANCA と BPI-ANCA の両方が陽性であった MPA 症例の報

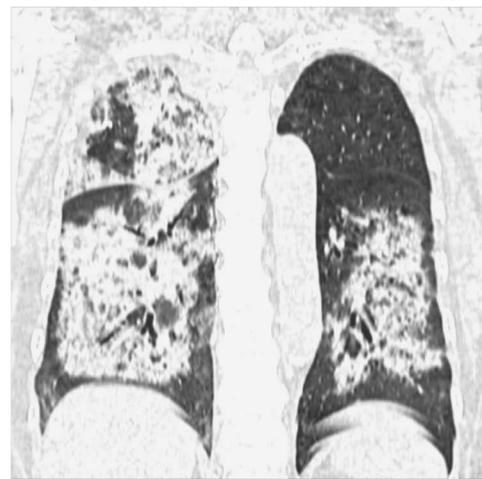
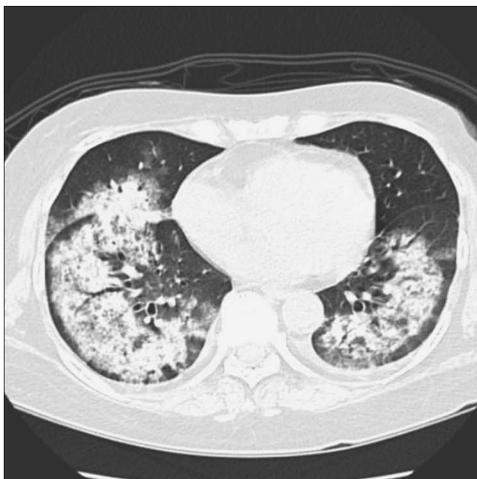


図2 入院時胸部 CT
右肺および左肺下葉にびまん性の浸潤影およびスリガラス陰影を認めたが、胸膜直下は保たれていた。

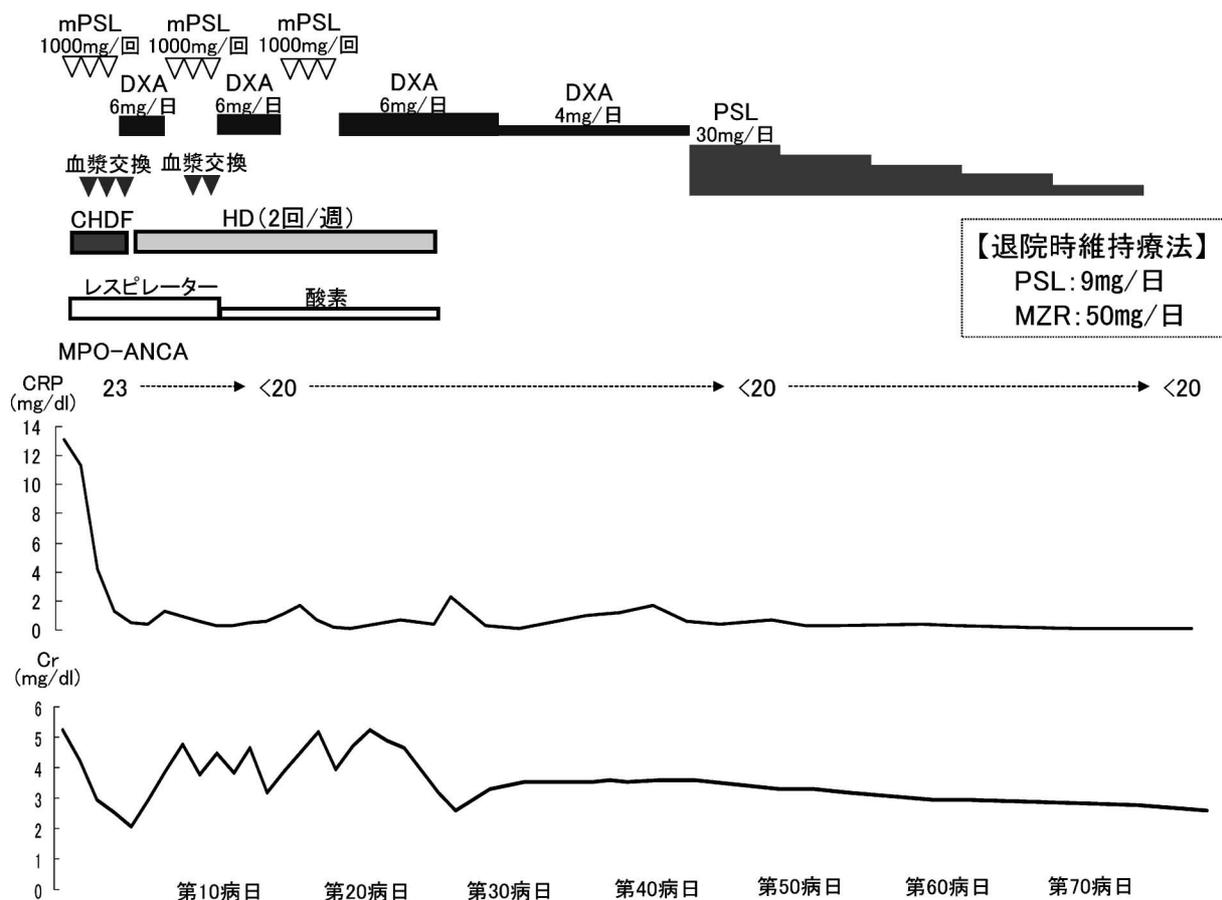


図3 入院後臨床経過



図4 入院後胸部CT, X線写真
 左: 第15病日胸部CT
 右: 第20病日胸部X線写真

告²⁾があるが、汎細気管支炎の合併を認めており、BPI-ANCA と MPA との関連は不明である。MPO-ANCA 関連血管炎の症例のうち MPO-ANCA の力価が疾患活動性と相関して変動する傾向があるのは 60~70%とされ^{3,4)}、必ずしも症候と一致するわけではない。しかし、MPO-ANCA の

陽性持続や再上昇は再燃のリスクとされ³⁾、本症例は再燃時に軽度の上昇を認めた。

急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会による「急速進行性腎炎症候群の診療指針⁵⁾」に、RPGN を呈した MPO-ANCA 関連血管炎に対する治療指針が示されている。それでは治療開始時の血

清 Cr 値, 年齢, 肺病変の有無, 血清 CRP 値より臨床学的重症度を決定し, さらに年齢, 透析の有無により免疫抑制療法の程度を決定する. 本症例は, 臨床所見スコア合計 6 点 (3 ≤ 血清 Cr 値 < 6 : 1 点, 年齢 60~69 歳 : 1 点, 肺病変有 : 2 点, 血清 CRP 値 > 10.0 : 2 点) で臨床学的重症度 Grade III (6~7 点) に該当する. 治療指針によると初期治療としてステロイドパルス療法を行い, 初期治療でコントロール不能な場合は追加治療として再度ステロイドパルス療法または免疫抑制剤 (経口シクロホスファミド (以下 CY) あるいは参考として IVCY を行うことと記されている. また, 厚生労働省難治性血管炎に関する治療研究班による ANCA 関連血管炎の治療指針⁶⁾では, 高齢者および感染症リスクの高い症例では, CY, IVCY の代わりに血漿交換施行を検討すると記されている. 本症例は, 重症例であり寛解導入療法としてステロイドパルス療法施行後に追加治療が必要であったが, 高齢者であり感染症や骨髄抑制のリスクが高い症例と考えられ, 経口 CY, IVCY などの免疫抑制薬は使用しにくかった. 疾患活動性が高い重症例において早期に頻回の血漿交換療法はステロイドパルス療法と比較しても腎予後が良いことが示されており^{7,8)}, ステロイドパルス療法に加え血漿交換療法の併用を行った. 治療開始後, 比較的速やかに寛解導入でき, 副作用の発現も認めなかった. また, ガンマグロブリン大量静注療法の ANCA 関連血管炎における寛解導入としての有効性も報告されており⁹⁾, 安全性の面からも本症例へ治療の選択肢として考慮された.

また MPO-ANCA 関連血管炎では, 再発率が 20~40% と高く, 長期の寛解維持療法が必要である. 再燃率が高いのは PSL 10 mg/日以下の維持量の場合が多い. しかし, 長期のステロイド治療は感染症, 骨粗鬆症, 糖尿病などの合併症が問題となる. 厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班の ANCA 関連血管炎の治療指針⁶⁾では, 維持療法として免疫抑制剤はアザチオプリン (AZ) と CY の経口内服が推奨される. MPA は高齢者に好発するため, 寛解維持療法として推奨されるこれらの免疫抑制薬は使用しにくい場合に遭遇する. AZ や CY は感染症や骨髄抑制などの副作用が発現しやすく, 本症例も高齢や 2 型糖尿病の合併など AZ や CY の併用は困難と考えた. そこで最近寛解維持目的の免疫抑制薬として, 比較的副作用が少なく高齢者でも使用しやすい MZR の有用性が報告されている^{10,11)}.

本症例でも PSL 10 mg/日まで漸減できた時点で MZR 追加投与した. その後の経過観察期間は短期間ではあるが MPA の再燃認めず, PSL 漸減できており, MZR 併用は維持療法として有効かつ安全である可能性があり, 今後の経過をみる必要がある.

IV. 結 語

今回我々は, 一旦寛解導入され, プレドニンや免疫抑制剤の内服フリーで経過中, 肺胞出血および RPGN により再燃した重篤な MPA 症例を経験した. 高齢者で感染症や骨髄抑制などのリスクが高い症例であったが, ステロイドパルス療法と血漿交換療法の併用療法を中心とした集学的治療で寛解導入され, その後の寛解維持にはステロイドに加え MZR を併用療法中である.

文 献

- 1) Ohtami S, et al. : Analysis of intractable factors in chronic airway infections : role of the autoimmunity induced by BPI-ANCA. *J Infect Chemother* 7 : 228-238, 2001.
- 2) Park J, et al. : Microscopic polyangiitis associated with diffuse panbronchiolitis. *Inten Med* 43 : 331-335, 2004.
- 3) Bosch X, et al. : Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 29 : 404-418, 2006.
- 4) 吉田雅治. ANCA はどのように血管炎病態に関与するか. *リウマチ科* 40 : 8-16, 2008.
- 5) 急速進行性糸球体腎炎症候群診療指針作成合同委員会 : 急速進行性糸球体腎炎症候群診療指針. *日本腎臓学会誌* 44 : 55-82, 2002.
- 6) 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班 : 難治性血管炎の診療マニュアル. 2002.
- 7) Tesar V, et al. : Current treatment strategies in ANCA-positive renal vasculitis-lessons from European randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 18 : v2-4, 2003.
- 8) Jayne DR, et al. : Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2180-2188, 2007.
- 9) Jayne DR, et al. : Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 93 : 433-439, 2000.
- 10) Arimura Y, et al. : ANCA associated vasculitis —Changes of clinical features and outcome in

microscopic polyangiitis and mizoribine therapy in MPO-associated vasculitis.— *Clin Rheumatol* **17** : 290–298, 2005.

11) Hirayama M, Jayne DR. : Treatment with the

purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* **44** : 57–63, 2004.