

◎症 例

早期診断にて軽快したMPO - ANCA 関連血管炎の一例

市川裕久, 芦田耕三, 小野勝一郎, 高田真吾, 横井 正,
永田拓也, 岡本 誠, 柘野浩史, 西田典数, 保崎泰弘,
光延文裕, 谷崎勝朗, 野口善範¹⁾, 谷本光音²⁾

岡山大学医学部三朝医療センター

鳥取県中部医師会立三朝温泉病院内科¹⁾

岡山大学大学院医歯学総合研究科血液・腫瘍・呼吸器内科学²⁾

要旨：症例は76歳男性。3年前肺気腫と診断された。今回呼吸器リハビリテーション目的で当院に入院の運びとなった。入院時より37-38℃の発熱を認め、下気道感染を疑い抗生剤で加療したが改善しなかった。入院時の検尿検査で蛋白・潜血陽性であり、血清MPO-ANCAが307U/mlと高値を示した。血清クレアチニン値も徐々に上昇してきたため、MPO-ANCA関連血管炎と診断した。プレドニゾロン投与を開始したところ、症状及び検査所見は速やかに改善した。

key word：ANCA関連血管炎，早期診断，顕微鏡的多発血管炎

はじめに

症 例

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic poly-angitis；MPA) は、ミエロペルオキシダーを対象抗原とする抗好中球細胞質抗体 (myeloperoxidase specific anti neutrophil cytoplasmic antibody；MPO-ANCA) が高率に陽性であることを特徴とする疾患であり病変の主座は小血管及び毛細血管とされている。また急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) や肺出血、肺線維症を来しやすく、予後が不良のため、早期発見、早期治療が必要とされている¹⁾。しかし実際には診断までの平均期間は9.3ヶ月²⁾と長く、その改善が待たれている。今回、早期診断・治療によって速やかな改善が得られたMPAの症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

患者：74歳，男性

主訴：発熱

既往歴：56歳より高血圧で治療中

家族歴：母が胃癌

喫煙歴：20本/日，54年間 (20-74歳)

飲酒歴：日本酒1-2合/日，54年間 (20-74歳)

現病歴：2年前より労作時呼吸困難 (Hugh-Jones II度) がみられ、近医で肺気腫と診断されている。平成14年6月下旬より微熱、乾性咳嗽があり、近医で経口抗生剤などを処方されていた。当院には肺気腫のリハビリテーション目的で平成14年7月4日に入院となった。

入院時現症：身長166cm，体重62kg，BMI 22.5kg/m²，体温37.6℃，血圧134/74，胸腹部に異常

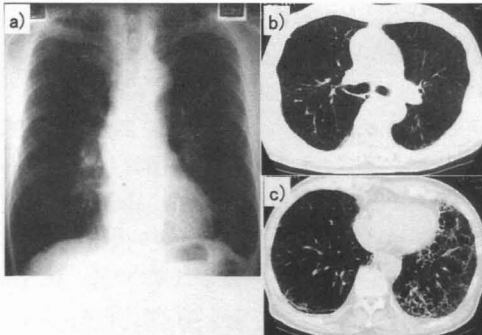
を認めず、表在リンパ節は触知せず、ばち状指は認めなかった。

入院時検査成績 (表1) : 血算では、Hb13.0g/dlと軽度の貧血を認めた。生化学検査では、Albが2.9g/dlと低下、CRPは6.9mg/dlと上昇を認めた。血沈も1時間値が69mm、2時間値が100mmと亢進していた。RAテストは(2+)で、MPO-ANCAは307U/ml (正常値<9.0)と高値であったが、ANA、PR3-ANCAは正常範囲内であった。KL-6は544U/mlと軽度上昇していた。検尿では蛋白(+), 潜血(2+)で、赤血球円柱を認めた。24時間Ccrは59.2ml/minと軽度低下していた。胸部X線(図1a)では、左下肺野の線状・網状影を認め、両側CPAは鈍であった。胸部CT[図1b, c]では、両側びまん性に気腫状変化がみられ、左下肺野に胸膜肥厚像、スリガラス状の濃度上昇域、線状影を認めた。

表1: 入院時検査

WBC	8700	/ μ l	FBS	119	mg/dl
RBC	405	$\times 10^4$ / μ l	HbA1c	5.3	%
Hb	13.0	g/dl	CRP	6.9	mg/dl
Ht	37.4	%	ESR	69/100	mm
Plt	42.8	$\times 10^4$ / μ l	C3	85	mg/dl
GOT	8	IU/l	C4	23	mg/dl
GPT	7	IU/l	CH50	32.6	U/ml
ALP	61	IU/l	IgG	1428	mg/dl
LDH	157	IU/l	IgA	334	mg/dl
TP	6.7	g/dl	IgM	50	mg/dl
Alb	2.9	g/dl	ANA	(-)	
BUN	21.1	mg/dl	RAテスト	(2+)	
Cr	1.1	mg/dl	抗DNA抗体	<2.5	IU/ml (<2.5)
Na	143	mEq/l	MPO-ANCA	307	U/ml (<9.0)
K	4.1	mEq/l	PR3-ANCA	3.1	U/ml (<3.5)
Cl	106	mEq/l	KL-6	544	U/ml (<500)
			h-BNP	5.9	pg/ml (<18.4)

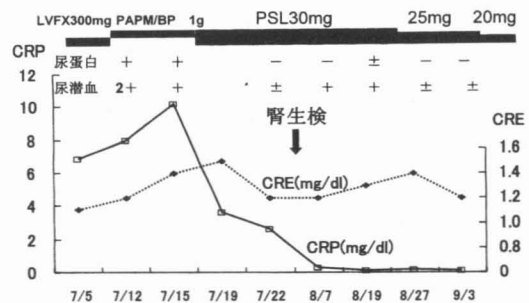
図1. 入院時画像



胸部X線(図1a)では、左下肺野の線状・網状影を認め、両側CPAは鈍であった。胸部CT[図1b, c]では、両側びまん性に気腫状変化がみられ、左下肺野に胸膜肥厚像、スリガラス状の濃度上昇域、線状影を認めた。

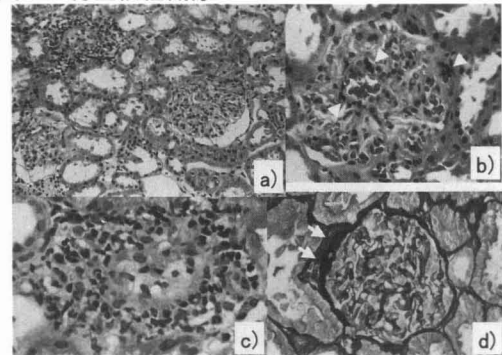
臨床経過 (図2) : 入院時より37-38℃の発熱を認めた。当初は下気道感染を疑い、抗生剤にて加療したが、発熱は改善しなかった。入院時の検尿検査で蛋白・潜血陽性であり、血清MPO-ANCAが307U/mlと高値で、血清クレアチニン値が徐々に上昇してきたため、MPO-ANCA関連血管炎と診断し、7月16日からプレドニゾン(PSL)を30mg/day (0.5mg/kg/day)より開始した。

図2. 臨床経過



PSL投与開始後、発熱は速やかに軽快し、CRP、血沈は正常範囲内となり、尿所見の改善が得られた。全身状態が改善したため、7月31日に腎生検を施行した。腎生検病理組織(図3)では、糸球体(a, b)

図3. 腎生検組織像



腎病理組織(図3)では、糸球体(a, b)に軽度のメサンギウム基質の拡大、炎症細胞浸潤(図3b: 矢頭)を認めた。糸球体基底膜の肥厚(図3d: 矢印)も認めたが、基底膜の断裂・破壊は認めなかった。間質の細小動脈(図3a, c)では血管腔が閉塞し、周囲血管壁全層性に好中球、少数の好酸球・リンパ球の著明な浸潤を認めた。(a) HE染色200倍、b, c) HE染色400倍、d) PAS染色400倍)

に軽度のメサンギウム基質の(図3b)を認めた。糸球体基底膜の肥厚(図3d)も認めたが、基底膜の断裂、破壊は認めなかった。間質の細小動脈

(図3a, c)では血管腔が閉塞し、周囲血管壁全層性に好中球、少数の好酸球・リンパ球の著明な浸潤を認めた。また蛍光抗体では、血管周囲の炎症細胞の沈着部位に一致して、C3, C4の沈着を認めた。腎生検後、慎重に経過をみながら、プレドニゾロンを徐々に減量したが、再燃はみられず、プレドニゾロンを20mg/dayまで減量した段階で退院・外来加療となった。

考 察

1982年にDaviesらにより壊死性半月体形成性腎炎の患者血清中に抗好中球細胞質抗体 (anti neutrophilcytoplasmic autoantibody: ANCA) が発見されて以来、ANCA関連疾患の研究は急速に進歩してきた。当初、ANCAはcytoplasmic pattern ANCA (C-ANCA) とperi-nuclear pattern ANCA (P-ANCA) に分類されたが、最近では次々と新しいANCAが見出され、腎炎や血管炎に関連するANCAだけでなく、炎症性腸疾患や感染症に関係したANCAが同定されるようになった。

血管炎を基盤としてもたらされる多様な疾患群は、血管炎症候群と総称されるが、その中には、ANCAと密接な関係が認められる疾患群があり、ANCA関連血管炎と言われる。血管炎に関連したANCAとしては、間接蛍光抗体法でC-ANCAを呈するproteinase 3 (PR3)-ANCAと、P-ANCAを呈するMPO-ANCAが代表的なものである。PR3-ANCAはWegener肉芽腫症に高率 (80-90%) に陽性で、MPO-ANCAは、顕微鏡的多発動脈炎 (microscopic polyangiitis: MPA)、アレルギー性肉芽腫性血管炎、ある種の薬剤 (プロピルチオウラシル、ヒドララジン、D-ペニシラミンなど) 誘発性血管炎や膠原病などに認められる。

本症例は、1998年厚生省難治性血管炎分科会のMPAの診断基準³⁾は満たしていないが、左下葉の間質性肺炎、腎間質の血管周囲への炎症細胞浸潤、MPO-ANCA高値、CRP陽性、血尿・蛋白尿、BUN・血清クレアチニン値の上昇などを認め、MPO-ANCA関連血管炎に分類される、広義のMPAと考えられた。

鑑別疾患としては、PN、Wegener肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Goodpasture症候群などが挙げられるが、臨床所見、検査所見、病理所見などよりいずれも否定的である。

MPAは、従来、古典的結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN) の一亜型とされていたが、PNより細い小・細血管、毛細血管を病変の主座とし、PNと異なりMPO-ANCAが高率に陽性であるなど、組織所見、病変分布、検査所見の特徴が相違するため、1993年のChapel Hill会議より、PNとは独立した疾患概念と考えられるようになってきた。高齢者に好発し、やや女性に多いとされる⁴⁾。病因は不明であるが、MPA病態の発症機序に関しては、ANCA-サイトカイン連鎖説が提唱されている⁵⁾。先行感染をみる事が多く、本症例でも、入院前に感冒様症状を認めており、発症の誘因となった可能性がある。臨床症状としては、発熱、体重減少、多発関節痛、全身倦怠感などの全身症状を初発症状とすることが多い。半月体形成性急速進行性糸球体腎炎と間質性肺炎・肺出血の2臓器病変を特徴とし、全身型では、皮膚、消化管、神経病変がPNより高頻度に認められる。検査所見としては、赤沈亢進、CRP陽性、白血球増加、尿蛋白、尿潜血、尿円柱、腎機能低下、MPO-ANCA陽性などがみられる。組織生検では、細小血管の壊死性血管炎や壊死性半月体形成性腎炎などが認められる。

ANCA関連血管炎に対する治療としては、ステロイドホルモンがその中心となるが、2002年難治性血管炎の診療マニュアル⁶⁾によると、全身型、肺腎型、RPGN型では、プレドニゾロン (PSL) 0.6-1.0mg/kg/日、メチルプレドニゾロンパルス療法に、免疫抑制剤 (シクロフォスファミド (CY))、血漿交換、抗凝固、抗血小板療法を適宜併用し、限局型では、PSL 0.3-0.6mg/kg/日に免疫抑制剤の併用を考慮することとなっている。本症例では、臓器症状が比較的軽微であること、肺気腫を合併しているため感染症のリスクが高いことなどより、PSL 0.5mg/kg/日単独で治療を開始した。MPAはRPGNや肺出血、肺線維症を来たしやすく、MPO-ANCA関連血管炎の中では予後の不良な疾

患とされている⁴⁾。Hoganらは、治療効果や予後を左右する最大の因子は、診断の時期、治療開始時期と報告しており¹⁾、早期発見、早期治療が必要とされるが、実際には診断までの平均期間は9.3ヶ月²⁾と長く、その改善が待たれている。本症例においては、発病から治療開始までが約10日と、早期診断・早期治療をなしえ、治療開始後の経過も順調であることから、良好な予後が期待できる。しかし、MPAでは診断後1年以内の死亡率が高く⁴⁾、慎重な経過観察が必要である。主な死因は感染症、肺出血、腎不全である。

ANCA関連血管炎では、27~50%に再燃が認められ⁶⁾、寛解時期にANCA陽性が持続した症例では、再燃率は更に高値である^{6) 7)}。寛解時期にANCA陽性が持続する症例に対して、強力な免疫抑制療法の追加が必要かどうかについては、議論の分かれるところである^{6) 8)}。本症例では、退院時のMPO-ANCA値が158 U/mlと依然として高値であるものの、全身状態は落ち着いており、感染のリスクが高いことを考慮し、再燃に対し十分な警戒をしつつ、免疫抑法は追加せずに加療を続ける方針とした。

参考文献

- 1) Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, et al : Prognostic markers in patients with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
- 2) 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班・難治性血管炎分科会 (分科会長・橋本博史) 平成10年度研究報告書. 1999. pp. 213-229
- 3) 吉田雅治ほか : 中/小血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書, p239-246, 1999
- 4) 橋本博史 : 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生省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, p1-61, 2002
- 5) Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. : New developments in pathogenesis of systemic Vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.*, 10 : 3-1, 1998
- 6) 有村義宏, 長澤俊彦 : ANCA関連腎炎, 別冊医学のあゆみ腎疾患, p 318-320, 1997
- 7) Jayne, D. R. W. et al. : ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis . *Q. J. Med.* 88 : 127-133, 1995
- 8) Choen, Tervaert, J. W. et al. : Serial ANCA testing is useful in monitoring disease activity of patients with ANCA-associated vasculitis. *Sarcoidosis vasculitis and deffuse lung Disease.* 13 : 241-245, 1996

A case of anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis : Resolution after early diagnosis

Hirohisa Ichikawa, Kozo Ashida,
Katsuichiro Ono, Shingo Takada,
Tadashi Yokoi, Takuya Nagata,
Makoto Okamoto, Hirohumi Tsugeno,
Norikazu Nishida, Yasuhiro Hosaki,
Fumihiro Mitsunobu, Yoshiro Tanizaki,
Yoshinori Noguchi¹⁾, Mitsune Tanimoto²⁾

Department of Medicine, Misasa Medical Center,
Okayama University Medical School,

¹⁾Department of Medicine, Tottori-tyuubu,
Medical Association Misasa Onsen Hospital,

²⁾Okayama University Graduate School of Medi-
cine and Dentistry. Hematology, Oncology and
Respiratory Medicine

A 76-year-old man was admitted to our hospital for pulmonary rehabilitation. Three years before admission he was diagnosed as pulmonary emphysema. On the day of admission the patient was febrile [37~38°C]. Initially lower respiratory infection was suspected and antibiotics was given to the patient, but his fever sustained. On admission he presented proteinuria and hematuria and the following examination revealed the high titer [307U/ml] of myeloperoxidase specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA). A gradual rise in serum creatinine levels after admission was also observed. He was diagnosed as MPO-ANCA associated vasculitis. Prednisolone therapy was started, which improved his symptoms and laboratory data rapidly.