

—— 症例報告 ——

## 学校検尿で早期に発見された ANCA 関連腎炎の 1 例

高橋 俊成, 西尾 利之, 近岡 秀二  
橋本 美香, 内田 崇, 新妻 創  
田邊 雄大, 高橋 怜, 芳賀 光洋  
大久保 幸宗, 鈴木 力生, 北村 太郎  
高柳 勝, 村田 祐二, 大浦 敏博

### はじめに

抗好中球細胞質抗体 (Antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) とは好中球細胞質に特異的な IgG 型自己抗体である。血清中に ANCA を認め、腎の毛細血管に壊死性血管炎を来し、急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) や慢性腎炎の臨床像を呈する疾患を ANCA 関連腎炎と呼ぶ。今回学校検尿で発見された ANCA 関連腎炎の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例: 13 歳, 女児

主 訴: 血尿, 蛋白尿

家族歴: 従兄弟(父方)が 20 歳より人工透析(詳細不明)開始, 難聴は認めない。

既往歴: 幼少期に肺炎で 5 回入院。

現病歴: 入院約 8 ヶ月前の学校検尿では異常所見なし。入院 3 ヶ月前の学校検尿にて尿潜血 (3+), 近医で再検し尿潜血 (3+), 尿蛋白 (+)。精査目的に当科紹介受診。初診時の Myeloperoxidase (MPO)-ANCA 高値であり ANCA 関連腎炎疑いとして精査加療目的に入院。

入院時身体所見: 身長 150 cm, 体重 39.5 kg, 体温 36.8°C, 脈拍数 92/分, 血圧 106/90 mmHg, 眼瞼・下腿に浮腫はなく, 胸部・腹部所見に異常は認めなかった。ANCA 関連血管炎の腎外病変は

認めなかった。

入院時検査所見 (表 1): 尿潜血反応 (3+), 尿蛋白は (1+) (尿蛋白・クレアチニン比で 0.30 g/g・Cre) と上昇を認め, 尿沈渣では硝子円柱, 上皮円柱および顆粒円柱が 1-9/HPF 認められた。尿中赤血球数は 20-29/HPF と増加していた。白血球数 5,200/μl, CRP 値 0.06 mg/dl, ESR 1 時間値 7 mm と炎症反応の上昇はなく, 血液生化学検査では血清 BUN 値およびクレアチニン値はそれぞれ 10 mg/dl および 0.49 mg/dl と正常範囲内であった。血清アルブミン値は 4.8 g/dl と低下を認めず, 血清 C3c 値 85.4 mg/dl, 血清補体価 (CH50) 49.1 U/ml, 血清 C4 値は 19.8 mg/dl と正常範囲内であった。血清 ASO 値は 117 IU/ml, 抗核抗体 20 倍と上昇を認めず, リウマチ因子, proteinase-3 (PR3)-ANCA および HBs 抗原は陰性であったが, MPO-ANCA が 31.8 EU (正常値は <10 EU) と高値を認めた。胸部 X 線像に浸潤陰影は認められなかった。

入院後経過: 血尿・蛋白尿および種々の円柱の出現, 採血上の MPO-ANCA 陽性より ANCA 関連腎炎と診断し, 入院翌日腎生検施行。光学顕微鏡所見では 27 個の糸球体のうち 3 個に半月体形成を認め, 間質への中等度の細胞浸潤と約 50% の領域で間質の線維化・尿管萎縮を認めたため巣状半月体形成性糸球体腎炎 (Focal crescentic glomerulonephritis) と診断した (図 1)。メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を 3 クール施行したところ, 蛋白尿・血尿および MPO-ANCA は陰性化し退院となった (図 2)。

表 1. 入院時検査所見

WBC	5,200/ $\mu$ l	BUN	10 mg/dl	ASO	117 IU/ml
Neu	47.1%	Cre	0.49 mg/dl	抗核抗体	20
Lym	43.4%	UA	3.7 mg/dl	RF	<5
Hb	12.3 g/dl	CRP	0.06 mg/dl	抗 GBM 抗体	(-)
Ht	35.4%	IgG	1,114 mg/dl	【尿所見】	
Plt	27.7 万/ $\mu$ l	IgA	109 mg/dl	PH	5.5
TP	7.0 g/dl	IgM	68 mg/dl	比重	1.013
Alb	4.8 g/dl	C3c	85.4 mg/dl	蛋白	0.30 g/g · Cre
Na	139 mEq/l	C4	19.8 mg/dl	潜血	(3+)
K	4.6 mEq/l	CH50	49.1 U/ml	RBC	20-29/HPF
Cl	104 mEq/l	ESR	7 mm/h	硝子円柱	1-9/HPF
MPO-ANCA	31.8 EU (正常値 <10 EU)			上皮円柱	1-9/HPF
PR3-ANCA	<10 EU			顆粒円柱	1-9/HPF
				GFR	111.4 ml/min

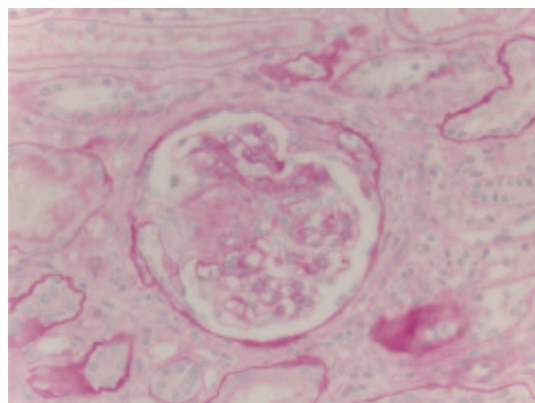


図 1. 腎病理組織像. 半月体形成を認める.

退院後外来にてプレドニゾロン (PSL) 漸減し、御家族の希望もあったため第 350 病日に内服終了した。しかし第 390 病日の外来にて MPO-ANCA は陰性であったが血尿が再燃した。その後の経過観察中に蛋白尿や円柱も出現したため再度入院の上 mPSL パルス療法 3 クール施行したところ蛋白尿・血尿は消失した (図 3)。ミゾリピン等の免疫抑制剤は御家族の希望により使用していない。退院後の外来で PSL 漸減・中止し、再発なく経過している。

## 考 察

本症例は学校検尿で尿潜血陽性を指摘され受

診。血尿・蛋白尿や多種円柱が出現し、MPO-ANCA の上昇を認めたため ANCA 関連腎炎と診断し、腎生検を施行した。腎病理では少数の半月体形成を認めるのみであったが、今後急速に進行する可能性を考え mPSL パルス療法を 3 クール施行したところ、尿所見は正常化、MPO-ANCA も陰性化した。しかし、外来で PSL 中止後経過観察中に血尿・蛋白尿の再出現を認め、再度 mPSL パルス療法施行となった。

ANCA 関連腎炎の主要臨床症候としては RPGN を呈することが多くしばしば肺病変を合併し肺腎症候群を呈する<sup>1)</sup>。好中球細胞質のアズール顆粒に存在する抗原に対する自己抗体である ANCA により好中球が過剰活性化され、免疫複合体を形成し内皮細胞が障害され、壊死性糸球体腎炎を来すことが知られている<sup>2)</sup>。MPO を対応抗原とする MPO-ANCA 陽性 RPGN と PR3 を対応抗原とする PR3-ANCA 陽性 RPGN に大別されている<sup>3)</sup>。MPO-ANCA 陽性 RPGN の代表疾患として、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis, MPA)、pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎 (腎限局型血管炎: renal limited vasculitis, RLV) や、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (あるいは Churg-Strauss 症候群) がある。PR3-ANCA 陽性 RPGN には Wegener 肉芽腫症が含まれる<sup>4)</sup>。わが国では欧米諸国と異なり、MPO-ANCA 型の頻度が高く、

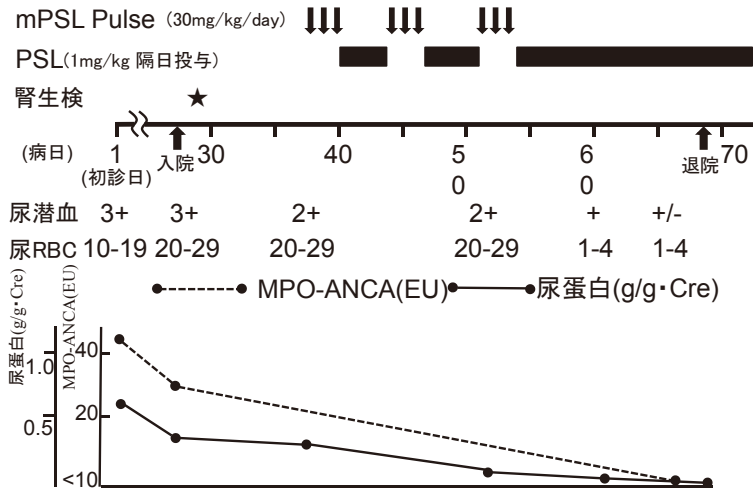


図2. 入院の経過 (初回)

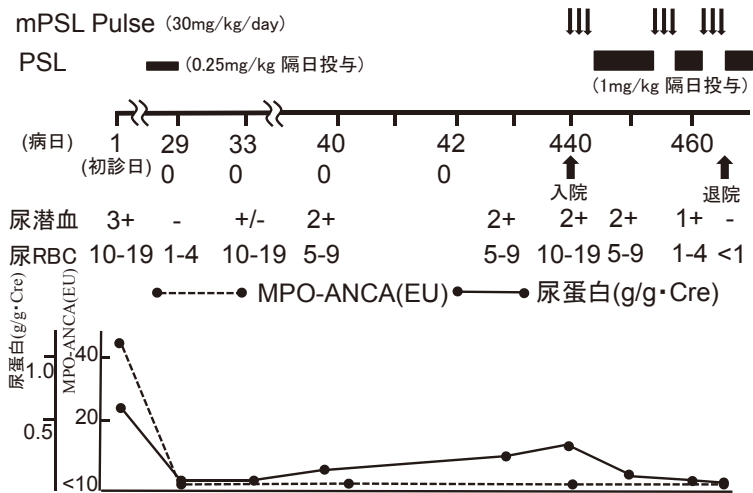


図3. 入院の経過 (再発時)

特に RPGN の臨床病型を示す糸球体腎炎においては、特発性半月体形成性腎炎、MPA の症例が多い<sup>5)</sup>。65 歳以上の高齢者に多く、発症への関与が示唆されている環境因子として、感染症、薬剤、粉塵などがあり、MPO-ANCA 型では薬剤（抗甲状腺薬プロピルチオウラシル、チアマゾール、ヒドララジン、ミノサイクリン、アロプリノール、D-ペニシラミンなど）、粉塵（ケイ酸）が、PR3-ANCA 型では黄色ブドウ球菌感染症があげられる<sup>2)</sup>。

病理組織像としては半月体形成性腎炎（crescentic glomerulonephritis）が典型的で、蛍光抗体法で免疫複合体の沈着を認めない pauci-immune 所見を認める<sup>1,2)</sup>。前駆症状として、急性上気道炎や感冒様症状などの先行感染が、発症直前または発症 1~2 週間前に認められることが多い。腎症状はほぼ全症例で血尿を認め、肉眼的血尿を呈する場合もある。蛋白尿の程度は様々であり、沈渣では変形赤血球のほか赤血球円柱、白血球円柱、顆粒円柱などの細胞性円柱もみられる。

血液検査上は、腎機能の低下に伴い血清クレアチニン値や血中尿素窒素の上昇がみられる。また、貧血や白血球・血小板増多、血沈亢進、血清CRP高値などの炎症所見も認める。本症例では先行感染はなく、クレアチニン上昇・尿素窒素の増加やCRPの上昇も認めず、早期の発見であったと考えられる。

ANCA関連腎炎においては、発症早期にいかん適切な治療を行うかが腎予後および生命予後に大きく影響する。具体的な治療については、厚生労働省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により“ANCA関連血管炎の治療指針”が、また厚生労働省特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究班・日本腎臓学会合同委員会により“RPGNの診療指針”が作成されており<sup>2)</sup>、これを参考にして個々の症例に即した治療を行うことで予後の改善が期待できる。本症例ではRPGNの確定診断には至らなかったが、小児であることを考慮した上でmPSLパルス療法施行とし、思春期であることからシクロフォスホファミドの導入は行わず初期治療としたところ、血尿・蛋白尿の消失を認めたため免疫抑制剤の導入は行わなかった。

わが国でのMPO-ANCA関連血管炎・腎炎の予後は成人例では改善傾向を認めているが、小児領域においては検索した限りではデータを得ることはできなかった。しかし再発の可能性があると考えられたため、外来にて慎重に経過観察を行ったところ、血清中のMPO-ANCAの上昇は認めなかったが、血尿・蛋白尿を認めたため、再発と考え再入院・加療とした。退院後外来でPSL投与終了し経過観察としているが現在のところ再発は認めていない。近年小児科領域のANCA関連腎炎の報告が増加傾向を認めており<sup>6-9)</sup>、小児の治療指針の早期作成が望まれる。

## 結 語

学校検尿で発見され早期診断・加療により腎機能低下を防止できたANCA関連腎炎の1例を経験した。

早期発見のために血尿、蛋白尿陽性例にはANCAの測定が望まれる。ANCA関連腎炎において長期のフォローの必要性が認識された。近年小児科領域のANCA関連腎炎の報告が増加傾向を認めており、小児の治療指針の早期作成が望まれる。

尚、本論文の要旨は第216回日本小児科学会宮城地方会（2013年11月、仙台市）において報告した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理所見に際してご助言を頂きました東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座臨床薬学分野 佐藤 博教授に深謝いたします。

## 文 献

- 1) 有村義宏 他：腎障害をきたす全身性疾患—最近の進歩 ANCA 関連腎炎. 日本内科学会雑誌 **100** : 1254-1261, 2008
- 2) 臼井丈一 他：ANCA 関連血管炎による腎病変. 医学のあゆみ **236** : 777-782, 2011
- 3) 松本紘一 他：ANCA 関連腎炎. 医学と薬学第 65 巻第 3 号 : 319-325, 2011
- 4) 吉田雅治：分子標的薬時代の膠原病 ANCA 関連疾患の病態と病理. 病理と臨床 **31** : 763-769, 2013
- 5) 有村義宏：特集：免疫異常と腎障害 ANCA 関連血管炎の成因. 腎臓 **35** : 32-38, 2012
- 6) 小澤香菜子 他：学校検尿を契機に発見された ANCA 関連腎炎の 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 **26 Suppl.** : 158, 2013
- 7) 菅野修人 他：学校検尿で早期発見された腎限局型抗好中球細胞質 myeloperoxidase 抗体 (MPO-ANCA) 陽性半月体形成性腎炎の 11 歳女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 **26 Suppl.** : 158, 2013
- 8) 山藤陽子 他：学校検尿で発見された ANCA 関連腎炎の一例. 日本小児腎臓病学会雑誌 **26 Suppl.** : 159, 2013
- 9) 金井宏明 他：MPO-ANCA 陽性の重症溶連菌感染後急性糸球体腎炎の女児例. 日本小児腎臓病学会雑誌 **26 Suppl.** : 159, 2013