

## MPO-ANCA 関連腎炎と IgA 腎症を合併した全身性強皮症の 1 症例

東京女子医科大学東医療センター内科（指導：小川哲也准教授）

\*東京女子医科大学時間医学老年総合内科

ムラカミチカコ キョウノ アイ ヒグチチエコ  
村上智佳子・興野 藍・樋口千恵子  
オガワ テツヤ オオツカ クニアキ サクラ ヒロシ  
小川 哲也・大塚 邦明\*・佐倉 宏

（受理 平成26年2月13日）

## Normotensive Scleroderma Renal Crisis Induced by MPO-ANCA Associated Nephritis and IgA Nephropathy

Chikako MURAKAMI, Ai KYONO, Chieko HIGUCHI,  
Tetsuya OGAWA, Kuniaki OTSUKA\* and Hiroshi SAKURA

Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

\*Department of Chronomics and Gerontology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

A 80-year-old female with systemic sclerosis with limited involvement was admitted presenting with proteinuria, microscopic hematuria, renal insufficiency and high fever. Laboratory findings showed elevation of serum creatinine level (1.25 mg/dl) and a high titer of myeloperoxidase (MPO)-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) (>650 EU). Renal biopsy revealed not only typical features of glomerulonephritis with crescent formation, but also mesangial IgA deposits by IF and mesangial electron-dense deposits by EM. The patient was diagnosed with ANCA-associated crescentic glomerulonephritis and IgA nephropathy. These findings were compatible with ANCA-associated nephritis accompanied systemic sclerosis, what is called normotensive scleroderma renal crisis, which is a very limited subset of scleroderma renal crisis showing normotensive acute renal failure secondary to anti-MPO antibody-associated crescentic glomerulonephritis in a patient with systemic sclerosis. She received methylprednisolone pulse therapy, 500 mg/day for 3 days. Because of ongoing deteriorating renal function, additional treatment with intravenous pulses of methylprednisolone followed by oral prednisolone combined with mizoribine resulted in an improvement of renal function and a marked decrease in hematuria and proteinuria. After 2 months, serum creatinine had almost returned to initial level with minimal proteinuria, no hematuria and significant decrease of MPO-ANCA titer. The association of ANCA-positive normotensive renal crisis and IgA nephropathy is a very rare event.

**Key Words:** systemic sclerosis, MPO-ANCA associated nephritis, IgA nephropathy, normotensive renal crisis

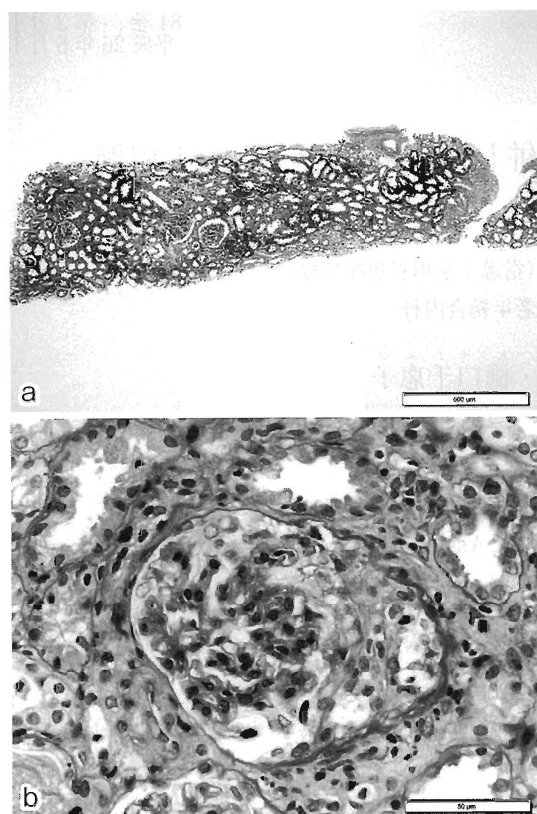
## 緒 言

強皮症に合併する腎障害として、急激な高血圧と進行性の腎機能障害を認める古典的な強皮症腎クリーゼのほかに、正常血圧にもかかわらず腎機能障害を認める症例が多数存在することが近年明らかとなった<sup>1)</sup>。そのような症例ではしばしば抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO-ANCA) を主体とする核周囲型の好中球細胞質抗体 (P-ANCA) が陽性であり、強皮症に合併する腎障害の新たな病型

として提唱されている<sup>2)</sup>。

一方、ANCA が陽性を示す腎炎の典型的な病理像は免疫グロブリンや補体などの免疫複合の沈着を認めない pauci-immune 型と言われているが、ANCA 関連腎炎でそれらの沈着を認める症例が存在することも報告されている<sup>3)</sup>。

今回我々は、臨床的には MPO-ANCA 陽性を示す正常血圧腎クリーゼの病態を示し、かつ病理組織上も半月体形成性腎炎を認めたものの、メサンギウム



**Fig. 1** Histological features of ANCA-related crescentic glomerulonephritis  
 a: Renal cortex (original magnification,  $\times 40$ ).  
 b: Cellular crescent formation (original magnification,  $\times 400$ ).

に immunoglobulin A (IgA) と complement 3 (C3) の沈着を認め IgA 腎症に矛盾しない所見も同時に認めた珍しい症例を経験したためここに報告する。

### 症 例

**患者：**80歳，女性。

**主訴：**発熱，手指の腫脹。

**既往歴：**3～4年前にシェーグレン症候群と診断。

**家族歴：**妹 膠原病（詳細不明），糖尿病，祖父胃癌。

**現病歴：**平成20年頃より Raynaud 現象を認め他院において強皮症と診断，またドライアイと口喝感もあり臨床的にシェーグレン症候群と診断されたが，症状は軽度であり無治療で経過観察されていた。平成24年6月頃より多関節痛と手指の腫脹が出現し，翌月に当院関連病院を受診した。強皮症の増悪と診断されプレドニゾロン2.5mgの内服を開始したところ，関節痛および関節腫脹は速やかに改善したが，この際の尿検査で蛋白（+），潜血（3+），赤血球沈渣30～49/HPF，顆粒円柱等を認めた。平成24年7月末に39℃の発熱を認め同院を再診したと

ころ，WBC 14,600/ $\mu$ l，CRP 5.57mg/dl と炎症反応の上昇があり，Cr も 0.76mg/dl と軽度上昇していた。尿検査でも蛋白（2+），赤血球沈渣50～99/HPF と増悪していたため，腎炎の活動性の上昇に対しプレドニゾロンを20mgに増量した。

しかし，その後も尿所見の増悪，腎機能の悪化，抗核抗体 $\geq 1,280$ 倍，MPO-ANCA 472EU と血管炎の合併が疑われ，8月末精査加療のため当科入院となった。

**現症：**身長155.5cm，体重44.1kg，BMI 18.2 kg/m<sup>2</sup>，体温36.9℃，血圧148/68mmHg，脈拍70/min（整），口腔内に白苔散見あり，両手指軽度皮膚硬化（スキンスコア2）を認めた。

**入院時検査所見：**尿定性は比重1.010，pH6.5，蛋白（2+），潜血（3+），WBC（1+）。尿沈渣はRBC $> 100$ /HPF，WBC 10-19/HPF，顆粒円柱（1+）。尿定量（蓄尿量2,650ml）はCcr 25ml/min，FENa 2.3%，尿蛋白4.07g/day，NAG 8.3U/L， $\beta$ 2-MG 5,930 $\mu$ g/ml，FDP 830ng/ml。血算はWBC 17,600/ $\mu$ l，RBC 297 $\times 10^4$ / $\mu$ l，Hb 9.7g/dl，Ht 28.8%，Plt 22.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L。生化学はTP 6.1g/dl，Alb 3.1g/dl，AST 20IU/l，ALT 17IU/l，LDH 242IU/l，BUN 31.2mg/dl，Cr 1.25mg/dl，UA 5.2mg/dl，Na 135mEq/l，K 4.5mEq/l，Cl 102mEq/l，CRP 0.47mg/dl。その他IgA 259.6mg/dl，IgG 1,586.4mg/dl，IgM 36.3mg/dl，C3 83.5mg/dl，C4 24.7mg/dl，CH50 37.4U/ml，MPO-ANCA $> 640$  EU，PR3-ANCA $< 10$  EU，抗核抗体 $> 1,280$ 倍（斑紋型），抗Scl-70抗体（-），抗SS-A抗体（-），抗SS-B抗体（-），RAテスト（-），抗RNAポリメラーゼIII抗体59（ELISA法，基準値28未満index値）。胸部CT上は明らかな間質性肺炎の所見はなく，また肺出血の所見も認めなかった。

**治療および経過：**入院日午後13時に38.0℃の発熱，CRPの上昇，MPO-ANCA高値と腎機能および尿所見の悪化により，急速進行性糸球体腎炎の診断のもと入院後ステロイドセミパルスを施行（メチルプレドニゾロン500mg $\times 3$ 日間）した。炎症反応およびCrの改善傾向を認め，入院第11病日に経皮的腎生検を施行した（腎生検施行時，Cr 1.06mg/dl 尿中赤血球沈渣 $> 100$ /HPF 尿蛋白定量1.98g/day）（Fig. 1）。検体は2本，皮質：髓質=1：1。糸球体は全部で7個採取され，完全硬化1個，半月体1個（細胞性），癒着0個，分節硬化0個であった。糸球体は一つに細胞性半月体の形成を認めたが，その糸球体係蹄壁の断裂や炎症細胞浸潤は認めなかった（Fig. 1）。その

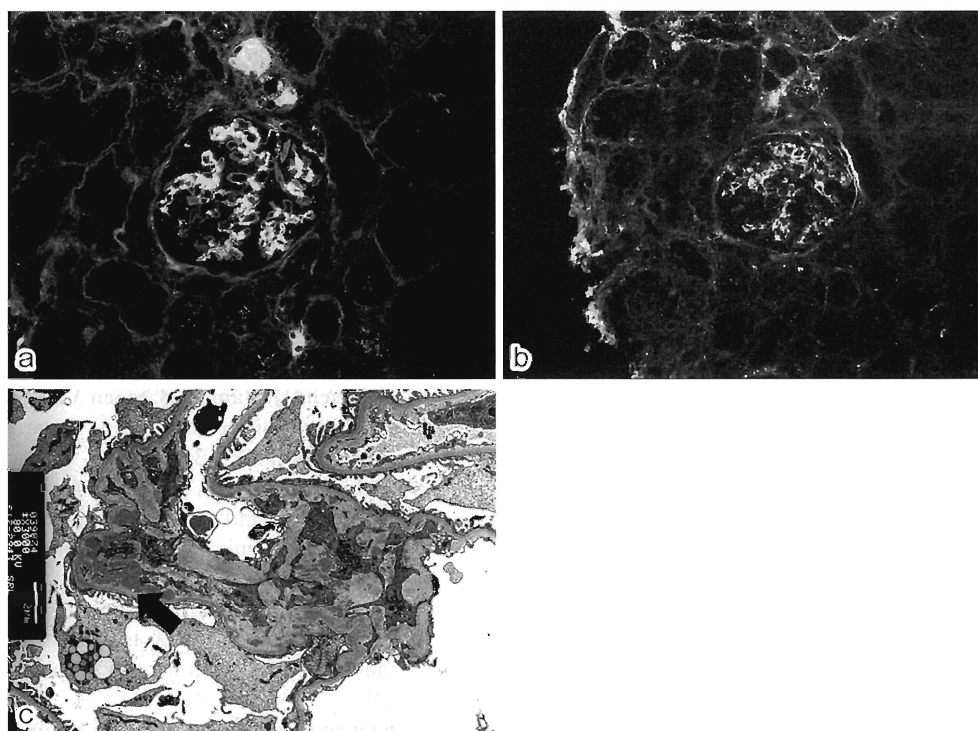


Fig. 2 Histological immunofluorescent and electron microscopic features of IgA nephropathy  
 a: Immunofluorescence microscopy shows dominant staining for IgA in the mesangium.  
 b: Immunofluorescence microscopy shows dominant staining for C3 in the mesangium.  
 c: Electron microscopy shows mesangial electron-dense deposits (arrow, original magnification,  $\times 3,000$ ).

他の糸球体にはメサンギウム細胞の増生や基質の増加はごく軽度であった。細動脈硬化や小葉間動脈硬化はなく血管炎もなかった。蛍光抗体法でIgAとC3のメサンギウムへの沈着を認めた(Fig. 2a, b)。電子顕微鏡ではメサンギウム基質の拡大およびメサンギウム領域の沈着物を認めた(Fig. 2c)。セミパルス施行後、低下傾向であったCrが再上昇を示したため、ステロイドパルス療法を1クール追加施行した(メチルプレドニゾン1g $\times$ 3日間)ところ、再度Crの低下傾向を認め尿蛋白の減少を認めたが、顕微鏡的血尿が持続しており、ステロイドセミパルスをさらに1クール追加し、免疫抑制剤としてミゾリビン150mg/dayの併用を行った。尿蛋白は1.0g/dayから0.5g/dayに減少し尿中赤血球も改善、また血清Crは1.3mg/dlから0.69mg/dlまで低下したため外来経過観察とした。治療前に高値であったMPO-ANCAは $>640$  EUから261 EUまで低下した。

### 考 察

本症例は、強皮症と診断されたのち3~4年の間無治療で症状は安定していたが、その後多関節痛と皮

膚硬化、発熱が出現し、ほぼ同時期に蛋白尿と顕微鏡的血尿が認められた。ステロイドの内服を開始し関節痛は消失したが尿所見は増悪、Crの上昇も認めた。血液検査でMPO-ANCAが陽性であり、ANCA関連血管炎が考えられた。さらに抗RNAポリメラーゼIII抗体が陽性であり、これは全強皮症の5%で認められ、腎クリーゼに強く関連すると言われている<sup>4)5)</sup>。しかし本症例は高血圧を認めずレニン活性も正常範囲であったため、ANCA関連血管炎の合併による正常血圧強皮症腎クリーゼと考えられた。正常血圧強皮症腎クリーゼは強皮症の経過中に、典型的腎クリーゼとは異なり高血圧を呈さずに腎障害を示し、その中の多くの症例でMPO-ANCAが陽性となり病理組織上半月体形成性腎炎を示す病態である<sup>6)7)</sup>。これらの正常血圧腎クリーゼでは、典型的な強皮症腎クリーゼとは治療法が異なるため、早期の診断と治療が極めて重要である。

強皮症のMPO-ANCA陽性率は0~15%で、本邦での陽性の頻度は欧米白人と比べて高い。MPO-ANCA陽性患者のうち、血管炎を発症するものは少数である。ANCA関連血管炎合併の強皮症の臨床的

特徴は、やや高齢者に多く（平均 56 歳）、強皮症の罹患歴が比較的長く（平均 10 年）、皮膚硬化範囲では限局型が多い。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は 71% で陽性と報告されている<sup>8)</sup>。また、高血圧性腎クラーゼが皮膚硬化の活動期に発症するのに対し、ANCA 陽性腎クラーゼは強皮症発症後長期間経過した安定時期に発症し<sup>9)</sup>、二次性シェーグレン症候群を合併している症例が多いと報告されている<sup>10)</sup>。本症例は 80 歳と高齢で、限局型の強皮症、さらに抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性でかつシェーグレン症候群を合併していた。腎病理組織像では半月体形成性腎炎の所見であり、血清学的にも MPO-ANCA が高値であったため ANCA 関連腎炎に矛盾しない。一方、蛍光抗体法でメサンギウム領域に IgA, C3 の軽度の沈着を認め、電子顕微鏡検査でメサンギウム領域に沈着物を認めたことより IgA 腎症の存在も示唆された。このような症例の解釈には、IgA 腎症と顕微鏡的血管炎の overlap syndrome とする考えや<sup>11)</sup>、ANCA 関連腎炎に存在する IgA の沈着には病的意義を認めないとする考え<sup>12)</sup>もあり、いまだ一定の見解はない。ANCA 関連腎炎では通常免疫複合体の沈着は認めず pauci-immune 型を示すが、近年免疫複合体の沈着を認める症例が存在することも報告されている<sup>13)</sup>。また MPO-ANCA 陽性の IgA 腎症症例報告も多数あり、P-ANCA 陽性の糸球体疾患の 15% で IgA 腎症の合併がみられたという報告もある<sup>14)~16)</sup>。

正常血圧腎クラーゼの治療法は、顕微鏡的多発血管炎と同様に大量のステロイドと免疫抑制剤が有用と考えられており、本症例においても当初強皮症にオーバーラップした ANCA 関連腎炎の関与が強く示唆されたためステロイド大量療法を行った。その後施行した腎生検で IgA 腎症としての病態の関与も疑われたことから、ANCA 関連血管炎の治療の際の寛解維持やステロイド減量目的にも使用され、IgA 腎症の治療の際のステロイドとの併用でエビデンスの確立しているブレディニンの投与を行った。ステロイドの大量療法とブレディニンの併用により、腎機能および尿所見の改善と MPO-ANCA の値の低下も認めた。

本症例のように MPO-ANCA 陽性の強皮症に IgA 腎症を合併する症例は報告が少なく、稀な病態であり、ここに報告する。

## 結 語

MPO-ANCA 関連腎炎と IgA 腎症を合併した半

月体形成性腎炎を経験した。強皮症の腎合併症として典型的な高血圧腎クラーゼとは別に ANCA 関連腎炎を合併する正常血圧腎クラーゼの症例があること、さらに IgA 腎症が合併することもあり、診断及び治療に際しては慎重な検討が必要であると考えられた。

開示すべき利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD et al: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* **32**: 1128-1134, 1989
- 2) Endo H, Hosono T, Kondo H: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* **21**: 864-870, 1994
- 3) Sumida K, Ubara Y, Nomura K et al: ANCA-associated crescentic glomerulonephritis with immune complex deposits. *Clin Nephrol* **77**: 454-460, 2012
- 4) Kuwana M: Application of anti-RNA polymerase III antibody measurement to medical practice. *Mod Media* **56** (11): 29-34, 2010
- 5) Iwamoto M, Tamura K, Ozawa T et al: Scleroderma renal crisis with limited cutaneous sclerosis and positive anti-RNA polymerase antibody. *Clin Exp Nephrol* **4**: 152-155, 2000
- 6) 遠藤平仁：各種病態に見られる腎障害 膠原病、血管炎 強皮症、強皮症腎、強皮症腎クラーゼ。「日本臨床 別冊 腎臓症候群 第2版 下」, pp514-517, 日本臨床社 (2012)
- 7) 近藤啓文, 遠藤平仁：血管炎—新しい概念と治療のガイドライン 正常血圧強皮症腎クラーゼ. 診断と治療 **87** (5) : 855-858, 1999
- 8) 牧之段恵里, 小林信彦, 星野さち子ほか：MPO-ANCA 関連血管炎と全身性強皮症：半月体形成性糸球体腎炎、多発単神経炎を合併した全身性強皮症の 2 例の検討と文献的考察. 日皮会誌 **116** : 51-60, 2006
- 9) 近藤啓文：強皮症腎クラーゼ. 腎と透析 **70** (1) : 39-42, 2011
- 10) Maes B, Van Mieghem A, Messiaen T et al: Limited cutaneous systemic sclerosis associated with MPO-ANCA positive renal small vessel vasculitis of the microscopic polyangiitis type. *Am J Kidney Dis* **36**: E16, 2000
- 11) Allmaras E, Nowack R, Andrassy K et al: Rapidly progressive IgA nephropathy with anti-myeloperoxidase antibodies benefits from immunosuppression. *Clin Nephrol* **48** (5): 269-273, 1997
- 12) Jimbo R, Ubara Y, Tagami T et al: A pediatric occurrence of crescentic glomerulonephritis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies and mesangial IgA deposits. *Clin Nephrol* **68** (2): 104-108, 2007
- 13) Haas M, Eustace JA: Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: A study of 126 cases. *Kidney Int* **65**: 2145-2152, 2004

- 14) **Lim LC, Taylor JG 3rd, Schmitz JL et al:** Diagnostic usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibody serology. Comparative evaluation of commercial indirect fluorescent antibody kits and enzyme immunoassay kits. *Am J Clin Pathol* **111**: 363-369, 1999
  - 15) **Fujimoto T, Matsui M, Ikeda Y et al:** IgA nephropathy with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (MPO ANCA): a discrepancy between the histological activity and MPO ANCA. *Clin Exp Nephrol* **3**: 307-310, 1999
  - 16) **Shimizu M, Wada T, Sakai N et al:** Clinicopathological features of antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated vasculitis in Japanese patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* **4**: 251-256, 2000
-