

# MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎の経過中に抗 GBM 抗体型半月体形成性糸球体腎炎を合併した 1 例

山崎 完 金平孝司 稲葉雄一郎 清水順子  
杉山信義

A case of rapidly progressive glomerulonephritis with anti-glomerular basement membrane antibody in the course of MPO-ANCA positive interstitial pneumonia

Kan YAMAZAKI, Koji KANEHIRA, Yuichiro INABA, Jyunko SHIMIZU, and Nobuyoshi SUGIYAMA

Department of Internal Medicine, Mizushima Kyoudou Hospital, Okayama, Japan

## 要 旨

78 歳，男性。74 歳時に間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) を指摘され，同時に myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) は 20.8 U/mL と陽性で，それ以後も陽性で経過していた。しかしながら，尿所見は尿蛋白，血尿ともに陰性，腎機能も正常であった。入院 1 週間前より肉眼的血尿が出現し全身倦怠感と貧血も強く，精査加療目的で入所中の老人保健施設から転院した。

入院時，尿蛋白 2+ (0.423 g/日)，血尿 30~40/HPF，硝子円柱，顆粒円柱が陽性の急性腎炎症候群の尿所見と高度貧血 (Hb 5.2 g/dL)，高窒素血症 (BUN 152.9 mg/dL，Cr 16.89 mg/dL) を認め，MPO-ANCA 陽性の経過があったことより，ANCA 関連の急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を疑い緊急透析導入とステロイドパルス療法を行った。その後の血液検査で MPO-ANCA 95.6 U/mL に加えて，抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体 140 EU と陽性を示した。第 10 病日の腎生検像では全節性硬化を示した 2 個以外の糸球体 11 個中 10 個で細胞性半月体形成を呈し，蛍光抗体法で IgG，C3 が糸球壁に線状に沈着を認めた。

治療により両抗体は低下し 4 カ月後には正常化した。しかしながら腎機能の回復は認められず，透析療法は離脱できなかった。最後は発病 6 カ月後に肺感染症で死の転帰をとった。

本症例は，MPO-ANCA 陽性の UIP の経過中には尿異常を認めず，持続する ANCA が抗 GBM 抗体形成のトリガーとなり，それを機に抗 GBM 抗体型の RPGN を発症したと考えられる症例であり，文献考察も含めて報告を行う。

A 78-year-old man developed rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) in the course of myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-positive UIP that had been found four years previously. When UIP was diagnosed, the MPO-ANCA titer was low and urine was negative for proteinuria and hematuria.

On admission, his serum creatinine increased to 16.89 mg/dL and hemoglobin decreased to 5.2 g/dL. Urinalysis revealed that urinary protein excretion was 0.423 g/day and hematuria (30~40/HPF). The MPO-ANCA titer increased to 95.6 U/mL and anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody titer elevated to 140 EU.

Renal pathology revealed cellular crescents in 10 out of 11 glomeruli excluding two global sclerotic glomeruli. Immunofluorescence showed heavy linear deposits of IgG and C3 along the GBM. Treatments were begun after admission with hemodialysis and intravenous methylprednisolone pulse therapy, oral prednisolone at the dose 30 mg/day. Both MPO-ANCA and anti-GBM antibody were within the normal range after four

months. However, the renal function was not restored despite treatment and he died of pulmonary infectious disease after six months from the onset of RPGN.

Recently, many cases of RPGN with both MPO-ANCA and anti-GBM antibody have been reported. In this case, persistent UIP-associated MPO-ANCA appeared to have triggered RPGN by anti-GBM antibody.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 1203-1208.

**Key words** : rapidly progressive glomerulonephritis, interstitial pneumonia, MPO-ANCA, anti-GBM antibody

## はじめに

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は比較的稀な疾患ではあるが、近年患者数の増加が指摘され、特に高齢者で増加している傾向がある。腎外症状のなかでは、初発症状に肺病変に関連する症状を持つ症例の増加も近年の特徴になっている<sup>1)</sup>。間質性肺炎(IP)をはじめとしてさまざまな肺疾患の経過中に、ミエロペルオキシダーゼ抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性を示し血管炎を呈する症例とその臨床症状を示さない症例も報告されている<sup>2,3)</sup>。また、MPO-ANCA と抗 GBM 抗体の両抗体陽性の RPGN 症例の存在も報告されており<sup>4,5)</sup>、本症例は、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎(UIP)の経過中に抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎を発症しており、両抗体を持つ RPGN の病因を考えるうえで、興味ある症例と思われる。

## 症 例

**患 者** : 78 歳, 男性

**主 訴** : 肉眼的血尿, 全身倦怠感, 貧血

**現病歴** : 5 年前に抑うつ状態が増悪して神経内科入院。胸部 X 線にて両下肺野の異常影を認め、精査の結果 UIP と診断されたが、特に症状もなく経過観察となっていた。老人保健施設入所中、入院 1 週間前頃より肉眼的血尿、全身倦怠感、貧血が出現し、紹介入院となる。

**既往歴** : 6 年前の 73 歳時に甲状腺機能低下症で甲状腺ホルモンの補充療法を受けていた。

**家族歴** : 特記すべきことなし

**職 歴** : 建設業

**喫煙歴** : 40 本/day×51 年

**入院時現症** : 意識は清明, 体温 35.9°C, 血圧 158/70 mmHg, 脈拍 82 回/分, 呼吸数 18 回/分, SpO<sub>2</sub> 99 % (O<sub>2</sub> 1 L/min, 鼻 canule), 顔面, 軀幹, 四肢の蒼白・冷感なし,

Table. Laboratory data on admission

CBC		Blood chemistry		CH50	33 U/mL
WBC	6,900/ $\mu$ L	AST	23 IU/L	C3	90 mg/dL
RBC	167 万/ $\mu$ L	ALT	12 IU/L	C4	26.1 mg/dL
Hb	5.2 g/dL	LDH	229 IU/L	IgA	423 mg/dL
Ht	16.4 %	T-Bil	0.1 mg/dL	IgG	2,031 mg/dL
MCV	98.2 fl	TP	6.6 g/dL	IgM	97 mg/dL
MCHC	31.7 g/dL	Alb	2.9 g/dL	Serum $\beta_2$ MG	32.4 mg/L
Plt	16.8 万/ $\mu$ L	BUN	152.9 mg/dL	Urinary $\beta_2$ MG	42,300 $\mu$ g/L
Urinalysis		Cr	16.89 mg/dL	TSH	5.3 $\mu$ IU/mL
protein	(2+)	eGFR	2.5 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	FreeT3	1.5 pg/mL
glucose	(-)	Na	136.0 mEq/L	FreeT4	0.9 ng/dL
urobilinogen	(+/-)	K	6.6 mEq/L	microsome test	× 102,400
acetone	(-)	Cl	107.0 mEq/L	Anti-TPOab	≥ 60 U/mL
occult blood	(3+)	Ca	7.7 mg/dL	ANA(EIA)	49.1 C. O. I
leukocyto reaction	(1+)	Mg	2.0 mg/dL	PR3-ANCA	4.0 U/mL
RBC	30~40/HPF	IP	6.6 mg/dL	MPO-ANCA	95.6 U/mL
WBC	5~9/HPF	Glu	96 mg/dL	Anti-GBM Ab	140 EU
epithelial cell	1~4/HPF	CRP	6.36 mg/dL		
hyaline cast	(1+)	CPK	91 IU/L		
granular cast	(1+)				



**Fig. 1. Chest CT**

Chest CT scan showed lung fibrosis with honeycomb lesions.

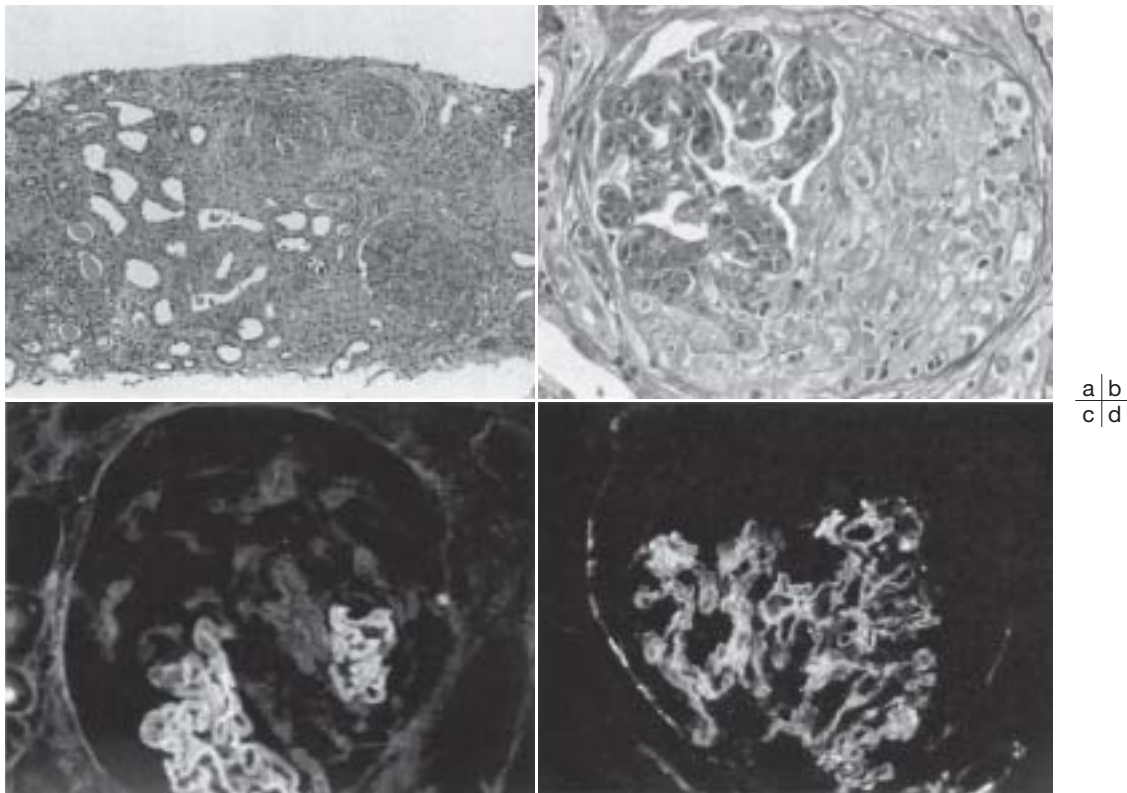
皮膚異常所見なし，胸部：wheeze＋，fine crackles＋；呼吸延長が軽度あり，腹部：平坦・軟・圧痛なし。下腿の浮腫

は認めず，神経学的異常所見なし。

**入院時検査所見 (Table)**

BUN 152.9 mg/dL, Cr 16.89 mg/dL と高度腎機能障害を認めた。CRP 6.36 mg/dL と炎症所見は陽性で，血清 IgA 423 mg/dL, IgG 2,031 mg/dL と高値を示し，抗 TPO 抗体 60 U/mL 以上，抗核抗体 (EIA) 49.1 C. O. I, MPO-ANCA 95.6 U/mL, 抗 GBM 抗体 140 EU などの自己抗体を認めた。尿所見では尿蛋白 2+, 0.423 g/day, 沈渣赤血球は 30~40/HPF, 硝子円柱, 顆粒円柱も認めた。胸部 X 線写真では，両側下肺野優位の網状粒状陰影を認め，胸部 CT (Fig. 1) では肺底部を中心とした蜂巣肺を呈していた。臨床所見および検査所見から MPO-ANCA による RPGN を疑い，血液透析にて全身状態の一定の改善後，第 10 病日に経皮的腎生検を施行した。

**腎生検光顕組織像 (Fig. 2a, b) :** 糸球体は合計 13 個存在し，全節性硬化の 2 個の糸球体以外の 11 個中 10 個の糸球体で細胞性半月体形成を認めた。メサンギウム細胞や基質



**Fig. 2. Renal biopsy specimens**

- a : Light micrograph showing mesangial proliferation, cellular crescent and interstitial infiltration of lymphocytes (HE, ×100)  
 b : An expanded light micrograph showing cellular crescent and compression of the glomerular tuft (PAS, ×400)  
 c : Heavy linear staining of IgG along GBM (Immunofluorescence)    d : Linear staining of C3

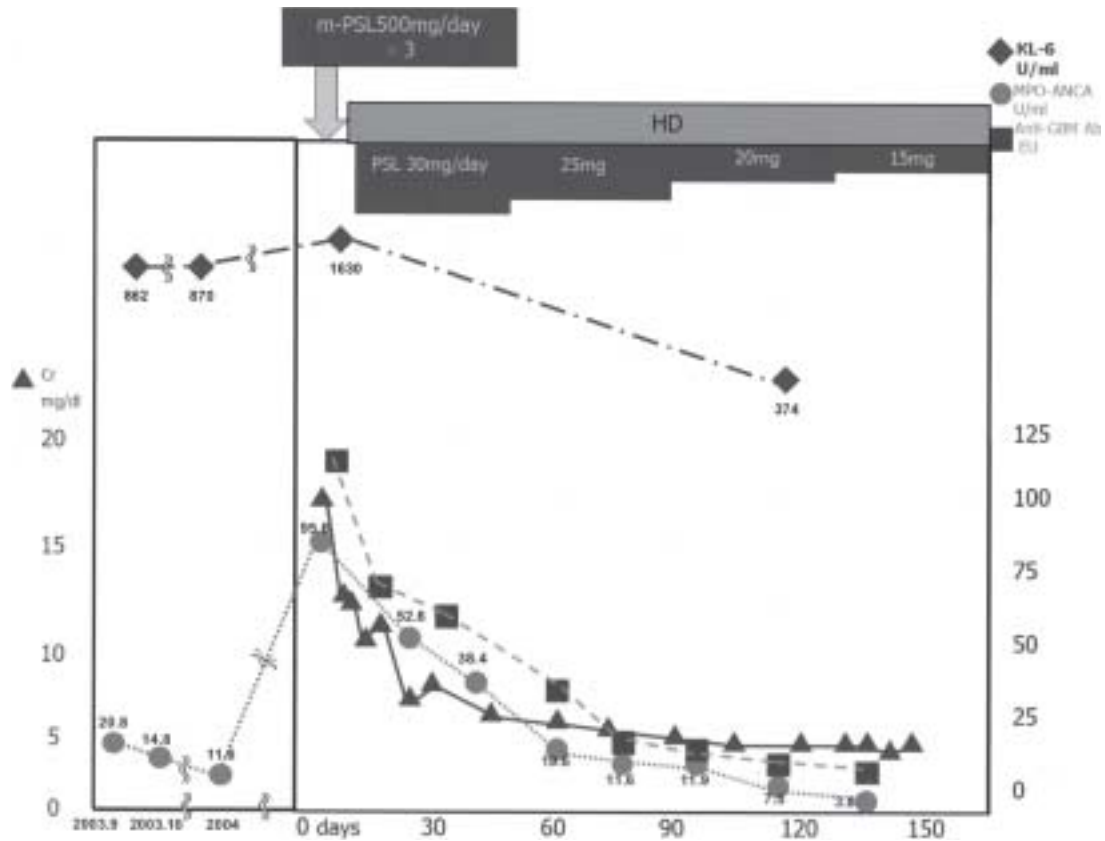


Fig. 3. Clinical course

の増加, 糸球体基底膜の一部で二重化, 断裂を示していた。

尿管, 間質には近位尿管周囲に主としてリンパ球と, 一部に好中球, 形質細胞や好酸球の細胞浸潤が認められた。また, 小葉間動脈の内膜の肥厚や小動脈の硝子様肥厚など動脈硬化性変化を認めた。

**凍結切片を用いた蛍光抗体法**(Fig. 2c, d) : IgG と C3 がそれぞれ 3+, 1+ と強度で, 糸球体基底膜に沿って線状の沈着を示していた。また, 糸球体係蹄間の細胞性半月体にフィブリンの沈着も認めた。

**臨床経過**(Fig. 3) : 入院前に泌尿器科的検査にて腎後性腎不全や悪性疾患は否定され, 入院当初から高度な高窒素血症, 貧血や高カリウム血症を呈していた。また, 腎炎症候群の尿所見で MPO-ANCA 陽性の経過があり, ANCA 関連の RPGN を疑い緊急血液透析とステロイドパルス療法を行った。3 日間のパルス治療(メチルプレドニゾロン 500 mg/day×3)後, プレドニゾロン(PSL)30 mg/day の内服治療に切り替え以後漸減していった。治療開始後 CRP, MPO-ANCA, GBM 抗体価とも低下していき 4 カ月後には正常化した。しかしながら腎機能の回復は認めず, 血液透析からの離脱はできなかった。また, 経過中肺出血は臨床的に

も画像上も認めなかったが, 発症 6 カ月後に肺感染症による死の転帰をとった。

## 考 察

今回, MPO-ANCA 陽性の UIP の経過中に抗 GBM 抗体型半月体形成性腎炎を発症した 1 症例を経験した。MPO-ANCA と抗 GBM 抗体が同時に陽性になる症例も存在するが, 本例は MPO-ANCA 陽性が先行していた時期には尿の異常所見を認めず, 腎機能も正常であった。その経過中に抗 GBM 抗体型の急速進行性腎炎を発症した。

本症例の肺病変は, 肺気腫に UIP が併発した経過をとり, 喫煙や職業上のさまざまな粉塵による肺障害の可能性も考えられる。

田村ら<sup>6)</sup>は, 石綿肺に石綿性胸膜炎を併発した症例に急性間質性肺炎, 関節リウマチ, 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎などの免疫的機序が関与した合併症を呈した 3 症例を報告している。本症例の肺 X 線や CT 上, アスベスト肺に特徴的な胸膜の肥厚斑は認めていない。詳細なアスベスト曝露歴はわからず, 肺組織検査も施行していないためアスベ



ストの関与は不明である。

MPO-ANCA と UIP との関係では、本症例が UIP の診断時に初めて ANCA の検査が行われて陽性を認めており、UIP と ANCA 陽性との因果関係は不明である。Hiromura ら<sup>7)</sup>は、MPO-ANCA 陽性 IP の病因として、1) ANCA は IP の進行中に産生され、肺障害に関連したウイルス感染や炎症刺激を含む未知のメカニズムが ANCA 産生のトリガーとなっているか、2) ANCA 産生は IP 発症時にはすでに起こっていて、肺の線維化の進行に影響を与えている、という 2 つの可能性を推察している。実際に、IP の経過中に MPO-ANCA が陽性化して IP の病態が進行したり血管炎が発症したとする報告<sup>3,7)</sup>もある。われわれの施設でも、珪肺の経過中に MPO-ANCA 関連腎炎による透析例、UIP 経過中に MPO-ANCA による pauci-immune 型半月体形成性腎炎、肺気腫の経過中に ANCA 陰性の pauci-immune 型半月体形成性腎炎の症例も経験している。また黒川ら<sup>8)</sup>は、IP の経過中に呼吸器感染症を機に MPO-ANCA 値の上昇と ANCA 関連腎炎の発症した 2 例を報告している。

ANCA の産生については、細菌菌体成分との molecular mimicry (分子相同性) が関与しているとする報告がある。ANCA の対応抗原の一つである bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) のエピトープのある部分が大腸菌や緑膿菌の細胞膜成分と類似しており、分子相同性によって BPI に対する自己抗体が産生されるという報告がある<sup>9,10)</sup>。Kain らは<sup>11)</sup>、ANCA のサブクラスである human lysosomal membrane protein-2 (H-lamp-2)-ANCA が ANCA 関連腎炎の発症に関与し、その抗体産生にグラム陰性細菌感染に関連していると報告している。MPO-ANCA 産生においても、細菌菌体成分との mimicry によって産生されている可能性も考えられる。本例は、抗 TPO 抗体や低値ながら抗核抗体などの自己抗体が陽性でもあり、UIP の経過中の炎症や感染が ANCA 産生のトリガーになる可能性も十分考えられる。

本例は MPO-ANCA が陽性で経過しているが、少なくとも尿所見異常や血管炎症状を臨床的には認めていない。MPO-ANCA の測定は UIP の診断時から RPGN 発症まで計 3 回測定されているが、いずれも低値で推移しており (Fig. 3)、そのために血管炎が発症しなかったか、発症していても軽度で、その臨床所見を呈さなかったとも考えられる。RPGN の発症直前の MPO-ANCA や抗 GBM 抗体は測定されていなかったが、発症時は MPO-ANCA は 95.6 U/mL、抗 GBM 抗体は 140 EU と共に高値を示していた。腎組織像は半月体形成性腎炎であったが、pauci-immune 型で

はなく抗 GBM 抗体型であり、抗 GBM 抗体が主な成因であると考えられる。

Serratrice ら<sup>12)</sup>は、MPO-ANCA 関連の軽度の血管炎の経過中に ANCA 値が持続的に高くなるに従って、抗 GBM 抗体の出現とともに抗 GBM 型の RPGN が発症した症例を報告している。そしてその機序として、MPO-ANCA による GBM への持続的な障害により、通常生体内においては、NC1 ドメイン部分同士の結合により隠されているいわゆるさまざまな hidden antigen が露出して抗 GBM 抗体の産生の原因になった可能性を述べている。MPO-ANCA と抗 GBM 抗体が陽性の症例を検討した報告でも、ANCA による腎障害に続いて抗 GBM 抗体が産生された可能性を示唆しており、その結果、抗 GBM 抗体は、IV型コラーゲン  $\alpha$ -3 鎖以外の多数の抗原やエピトープに特異的な抗体を持っていることが判明している<sup>4,13)</sup>。本症例も RPGN 発症直前までの ANCA や抗 GBM 抗体の測定はできなかったが、ANCA 低値から高値になり、抗 GBM 抗体の産生と抗 GBM 型 RPGN を発症した可能性が高い。

Rutgers らは<sup>5)</sup>、1,373 例の腎生検で半月体形成性糸球体腎炎を呈した 127 例 (9.2%) のうち、MPO-ANCA 陽性 46 例 (3.3%)、MPO-ANCA と抗 GBM 抗体の両抗体陽性 10 例 (0.7%)、抗 GBM 抗体のみ陽性 13 例 (0.9%) について検討を行い、生命予後、腎予後ともに両抗体陽性例で悪く、腎予後は統計学的にも有意であったと報告している。Levy らも<sup>4)</sup>、両抗体陽性例では腎予後はきわめて悪いと報告している。その理由として、抗 GBM 抗体による強い半月体形成性糸球体腎炎に加えて、MPO-ANCA による糸球体内皮細胞傷害が腎予後を悪化させる要因になっていると推察されている。また治療については、血清 Cr が 5.7 mg/dL 以上や透析が必要な高度の腎機能障害症例では、免疫抑制療法に血漿交換を加えても腎予後は改善しなかったと報告している。

本症例の治療に関しては、急速進行性腎炎症候群の診療指針<sup>1)</sup>によれば、免疫抑制療法に加えて血漿交換療法も行うべきと考えられるが、本症例は MPO-ANCA が RPGN 発症前から陽性であったため、入院直後から MPO-ANCA 関連の RPGN と考えてステロイドパルス、プレドニゾン内服療法を行った。抗 GBM 抗体型の RPGN と診断したのは腎生検の蛍光抗体像が判明してからで、血漿交換施行のタイミングが遅れて施行していない。しかしながら、本症例は、入院時から血清 Cr は 16.89 mg/dL ときわめて高い値を呈しており、血漿交換を加えても腎予後改善は望めなかったと推察される<sup>4)</sup>。

MPO-ANCA と抗 GBM 抗体の両抗体陽性例の腎予後、生命予後は、MPO-ANCA 単独例よりも不良であり、早期の発見と適切な治療が望まれる。

### おわりに

MPO-ANCA 陽性の UIP の経過中に抗 GBM 型半月体形成性糸球体腎炎を発症した症例を経験した。両抗体陽性の半月体形成性腎炎の報告は増加しているが、その因果関係はまだまだ検討の余地を残している。特に、わが国の RPGN では肺病変として IP を呈することは多い。今後、同様の症例の集積が重要と考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文 献

1. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告. 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53(4) : 509-555.
2. 小倉高志, 津幡美千瑠. MPO-ANCA 陽性間質性肺炎の臨床像. THE LUNG perspective 2007 ; 15(4) : 470-474.
3. 渡辺徹也, 松下晴彦, 宇治正人, 鈴木倫弘, 西田恵子, 平田一人. 間質性肺炎が先行した顕微鏡的多発血管炎の一例. 日呼吸会誌 2007 ; 45 : 615-619.
4. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical feature and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 1535-1540.
5. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda, Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JW. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 253-262.
6. 田村猛夏, 春日宏友, 堅田 均, 成田亘啓, 宮崎隆治, 三上理一郎. 石綿性胸膜炎の臨床的検討ならびに文献的考察. 日胸疾会誌 1990 ; 28(9) : 1182-1194.
7. Hiromura K, Nojima Y, Kitahara T, Ueki K, Maezawa A, Kawai H, Yano S, Naruse T. Four cases of anti-myeloperoxidase antibody related rapidly progressive glomerulonephritis during the course of idiopathic-pulmonary fibrosis. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 384-389.
8. 黒川幸枝, 周 海燕, 奥村利矢, 北川清樹, 岩田恭宣, 坂井宣彦, 古市賢吾, 和田隆志. 間質性肺炎の経過中に ANCA 関連腎炎を発症した 2 例. 日腎会誌 2007 ; 49(6) : 702.
9. Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) is an important antigen for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 99 : 49-56.
10. Schults H. From infection to autoimmunity : A new model for induction of ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI). *Autoimmunity Rev* 2007 ; 6 : 223-227.
11. Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Avidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Plassmann GS, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008 ; 14(10) : 1088-1096.
12. Serratrice J, Chiche L, Dussol B, Granel B, Daniel L, Desplat SJ, Disdier P, Swiader L, Berland Y, Weiller PJ. Sequential development of perinuclear ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : e26-30.
13. Yang R, Hellmark T, Zhao J, Zhao C, Seglmark M, Zhao MH, Wang HY. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with Goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1338-1343.