

# 重篤な病態に対し経静脈的免疫グロブリン(IVIg)大量療法が奏効した ANCA 関連急速進行性腎炎の 1 症例

胡麻田 学 赤松 明

Successful treatment of severe ANCA-associated RPGN with high-dose IVIg therapy

Manabu GOMADA and Akira AKAMATSU

Division of Nephrology, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime, Japan

We report a case of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated rapid progressive glomerulonephritis (RPGN) that was treated with intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy.

A 37-year-old woman was admitted to our hospital because of a low-grade fever, general malaise, and a poor appetite. At the time of admission, her renal function had severely deteriorated (serum creatinine level 9.5 mg/dl; mean Ccr 3.3 ml/min) and she had severe anemia (Hb 6.6 g/dl). An immunological examination revealed the presence of ANCA-associated RPGN. A biopsy confirmed a diagnosis of pauci-immune-type necrotizing crescentic glomerulonephritis. After initial treatment with steroid pulse therapy (methylprednisolone, 1,000 mg/day  $\times$  3 days), her general condition deteriorated and two sessions of hemodialysis were required. On the 10th hospital day, a high dose of immunoglobulin was administered intravenously (IVIg 400 mg/kg/day  $\times$  5 days). This therapy immediately improved her general condition and lowered her serum titer of MPO-ANCA and her serum creatinine level. After two IVIg treatments, her MPO-ANCA titer returned to a normal level and her serum creatinine level improved from 9.5 mg/dl to 3.3 mg/dl. A second biopsy confirmed clinical improvement.

These findings suggest that IVIg therapy is effective for cases of ANCA-associated glomerulonephritis that are difficult to treat using conventional immunosuppressive therapy.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 79-83.

**Key words** : anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), rapid progressive glomerulonephritis (RPGN), intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy

## はじめに

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性の急速進行性腎炎・血管炎の病態は重篤であり<sup>1)</sup>, 適切な治療の選択は困難なことが多く, 治療方法の有用性は十分に検討されていない。一般的に, 本症に対する治療としては強力な免疫抑制療法<sup>2)</sup>が適用されているが, 治療経過中に感染や出血などの致命的副作用を伴うことが多々あり<sup>3)</sup>, さらに初診時の合併症などによりこの治療法の選択自体が困難な症例も多く

存在する。

本症の腎予後は, 治療開始時の残存腎機能に深く関係するとされ, 具体的には, 従来の治療方法では血清 Cre 値が 6.0 mg/dl 以上では腎のみならず生命予後も著しく不良とされている<sup>4)</sup>。今回われわれは, 重篤な ANCA 陽性の急速進行性腎炎に強い抗炎症活性や自己抗体の中和の作用など<sup>5)</sup>を有するとされる IVIg 療法を適用し, 良好な臨床効果をあげた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

## 症 例

患者：37 歳，女性

主 訴：微熱，全身倦怠感，食欲不振，体重減少(2 kg/3 カ月)。

既往歴：7 歳時に腎炎を指摘されるも，運動制限のみで 12 歳時には寛解

家族歴：特記事項なし

現病歴：2002 年 7 月に微熱，全身倦怠感，食欲不振，四肢浮腫があり近医を受診。尿蛋白(++)，血尿(+)，貧血(Hb 9.6 g/dl)を指摘された。特に治療はせず様子を見て，四肢の浮腫は 8 月頃には軽快した。しかし，微熱，全身倦怠感以降も続き，10 月からは食事も摂れなくなり，悪心・嘔吐が続いた。婦人科を含め複数の医療機関を受診したが原因不明であった。11 月 8 日に総合病院を受診。血液検査で BUN 55.9 mg/dl，Cre 8.1 mg/dl と高度の腎機能障害を認め，11 月 11 日当院腎臓内科に紹介された。

現 症：身長 166.5 cm。体重 72.0 kg。血圧 120/54 mmHg。脈拍 72/分整。心肺，異常音なし。肝・脾・腎は触知せず。リンパ節は触知せず。四肢の浮腫，紫斑は認めず，神経炎の所見もなかった。

入院時検査所見 (Table)：胸腹部・骨盤腔単純 CT で異常所見は認めなかった。腎臓の大きさは正常であった。尿所

見では肉眼的血尿を認め，1 日の尿蛋白量は 0.7 g であった。末梢血では，Hb 6.6 g/dl と高度の貧血を認めた。腎機能は入院時血清 BUN 57.0 mg/dl，血清 Cre 9.5 mg/dl，Ccr 3.3 ml/min と低下していた。CRP は 6.4 mg/dl，後日判明した MPO-ANCA 値は 169.0 U/ml で ANCA 関連急速進行性腎炎と診断した。

更なる病態把握のため，入院第 9 病日に腎生検を施行した。糸球体は 18 個採取され，うち 10 個は硬化像を，残り 8 個は細胞性もしくは線維細胞性半月体形成を全周性に認めた (Fig. 1a)。さらにこれらのなかには半月体がボーマン嚢を破壊し，糸球体外へ増殖している強い活動性病変を示したのも観察された (Fig. 1b)。尿管は変性萎縮が強く，間質の小円形細胞浸潤も高度かつび慢性であった。小血管には軽度の細胞浸潤は認められたが，明確な血管炎所見とは判断できなかった。蛍光抗体法では半月体の一部に fibrinogen が沈着していたが，他の免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。以上の所見から pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎と診断した。

入院後経過 (Fig. 2)：当初より重篤な RPGN と予測していたこともあり，入院後直ちにヘパリンナトリウム 10,000 IU/日の持続点滴を行い，引き続きステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日×3 日間：以下パルス療法)を施行したが，かえって自覚症状の増悪と腎機能の

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological study	
U. Protein	0.7 g/day	TP	8.0 g/dl	CRP	6.4 mg/dl
U. Sugar	(-)	Alb	3.9 g/dl	RF	3 U/ml
U. RBC	100~/HPF	T-Bil	0.2 mg/dl	IgG	2,146 mg/dl
U. WBC	5~10/HPF	AST	7 IU/l	IgA	340 mg/dl
		ALT	3 IU/l	IgM	151 mg/dl
Peripheral blood		ALP	159 IU/l	C 3	165 mg/dl
WBC	6,000/ $\mu$ l	LDH	150 IU/l	C 4	43.0 mg/dl
RBC	245 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ GTP	11 IU/l	CH 50	61 U/ml
Hb	6.6 g/dl	ChE	147 IU/l		
Hct	20.5%	CHO	177 mg/dl	ANA	40×
PLT	36.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HDL	29 mg/dl	Anti-ssDNA Ab	37.3 AU/ml
		TG	119 mg/dl	Anti-dsDNAAb	29.3 IU/ml
Renal function		Glu	76 mg/dl	MPO-ANCA	169.0 U/ml
Ccr	3.3 ml/min	BUN	57.0 mg/dl	PR 3-ANCA	<1.3 U/ml
s- $\beta_2$ MG	18.1 mg/l	Cre	9.5 mg/dl	TPHA	(-)
u- $\beta_2$ MG	45,248 $\mu$ g/l	UA	10.3 mg/dl	HBs-Ag	(-)
u-NAG	4.4 U/l	Na	137 mEq/l	HCV-Ab	(-)
		K	5.1 mEq/l		
		Cl	103 mEq/l	ESR 1 hr	33 mm
		Ca	9.5 mg/dl	2 hr	130 mm

a|b

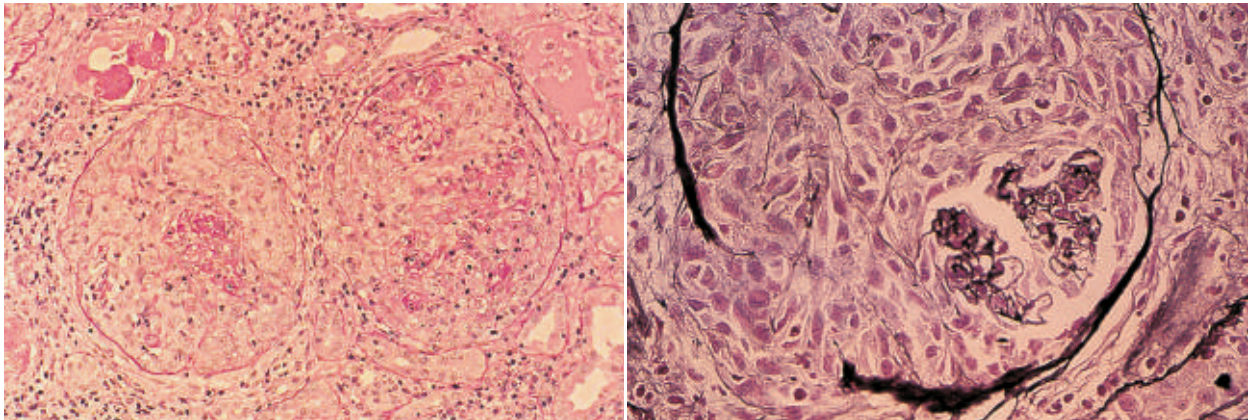


Fig. 1. Light microscopic features of the first renal biopsy

- a : Demonstrating marked cellular crescent in the glomerulus (PAS stain, ×200)
- b : Demonstrating a ruptured Bowman's capsule (PAM stain, ×400)

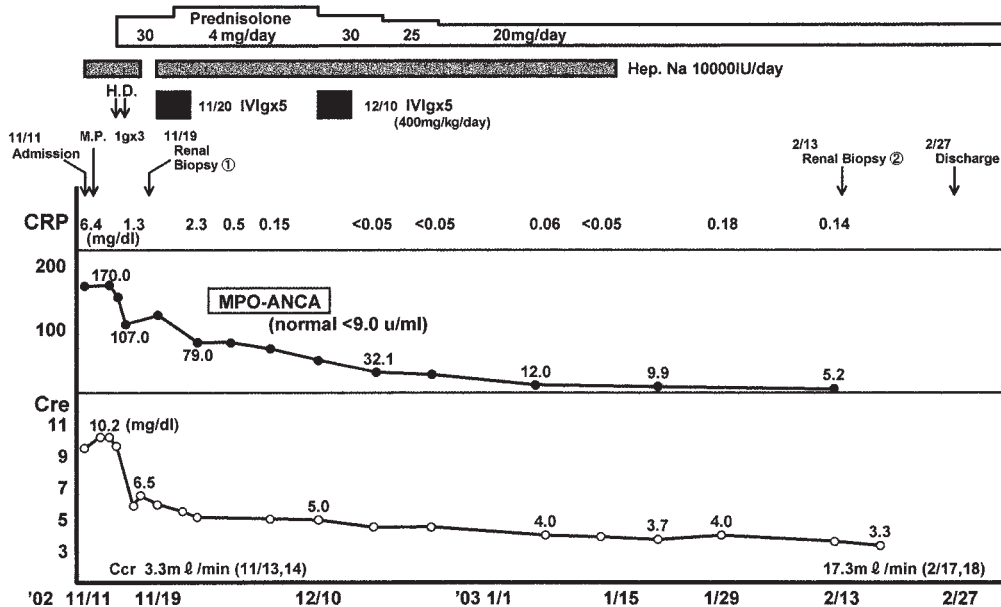


Fig. 2. Clinical course

HD : hemodialysis, Hep. Na : heparin Na, IVIg×5 : immunoglobulin 400 mg/kg/day×5 days  
 M. P. 1 g×3 : methylprednisolone 1 g/day×3 days

悪化をきたし、乏尿も伴ったため、血液透析を計2回実施した。この臨床経過と腎生検の結果を受け、従来の免疫抑制療法は実施不能と判断しIVIg療法を施行した。すなわち、第10病日より乾燥スルホ化ヒト免疫グロブリン(献血ベニロンI®)400 mg/kg/日を5日間連日投与した。なお、血栓、塞栓症<sup>6)</sup>の予防目的で、ヘパリンナトリウム10,000 IU/日持続点滴も第10病日から再開し、第66病日の2003年1月15日まで持続した。プレドニゾロン30~40 mg/日の内服は継続したが、プレドニゾロンに起因す

ると思われる精神症状のため減量を余儀なくされ、12月25日から内服可能な20 mg/日で継続した。

IVIg療法施行直後より倦怠感などの自覚症状は速やかに消退し、MPO-ANCA値や血清Cre値はともに徐々に減少してきた。しかしながら、腎機能の回復がいま一つ思わしくなかったため、第30病日の12月10日から2クール目のIVIg療法を初回と同様の方法で施行した。これによりMPO-ANCA値は正常化し、血清Cre値も3.3 mg/dlに低下した。また、Ccrも当初3.3 ml/minであったが、

最終的に 17.3 ml/min まで回復した。治療効果の判定と予後を推定するため、入院 3 カ月後の 2003 年 2 月 13 日(第 95 病日)に第 2 回目の腎生検を施行した。糸球体は 27 個採取され、うち 23 個は硬化していた。しかし、残り 4 個の糸球体は硬化を免れ、半月体形成の程度も改善していた。尿細管・間質は治療前と同じく尿細管の萎縮や小円形細胞の浸潤が認められたが、その程度は治療前より軽微なものになっていた。また、間質の小血管に血管炎の所見はなかった。この結果を受け 2 月 27 日(第 109 病日)に退院となった。現在も外来でプレドニゾロン 20~17.5mg/日投与し経過観察中であるが、血清 Cre 値は 3.3~3.6 mg/dl で推移し、ANCA 値の再上昇も認めていない。

## 考 察

本例は中年の女性に発症した腎限局型 ANCA 関連腎炎であり、日本腎臓学会による重症度分類<sup>4)</sup>では grade II, stage III にあたる。このグループの 6 カ月生存率は 74.2% で、腎生存率は 69.9% と報告されており、必ずしも良好の予後でない。

IVIg 療法はすでに特発性血小板減少性紫斑病<sup>7)</sup>やギランバレー症候群<sup>8)</sup>などの疾患に適用されている免疫療法であるが、同じ血管炎のカテゴリーにある川崎病についてはすでにその有効性は 95%以上と確立されており<sup>9)</sup>、第一選択療法として全世界で用いられている。また、欧米において多いとされる PR3-ANCA 陽性血管炎についても試用され効果が確認されている<sup>10)</sup>。一方、本邦に多いとされる MPO-ANCA 陽性血管炎については保険適用がなく、使用例は限られている<sup>11)</sup>。今回の症例は初診時すでに重篤で腎組織もきわめて活動性の高い病変であったため、入院後直ちにパルス療法を含む従来の免疫抑制療法を行った。しかし、かえって自覚症状の増悪と腎機能の悪化を招来し、血液透析に導入せざるを得ず、従来通りの治療の継続は困難と判断し、腎病変確認の翌日から IVIg 療法を施行した。この結果、自覚症状の速やかかつ劇的な改善と腎機能の回復がもたらされ、治療後の生検像でも約 15%の残存糸球体を確認した。ただ、今回は IVIg 単独の治療でないため、パルス療法およびその後続くステロイド剤内服の病態改善への関与を否定するものではない。しかしながら、本例で IVIg 療法が自覚症状の改善以外に治療上有利に働いたとされる証左は以下にあげることができる。すなわち、1)一般的に病態の消長を反映する<sup>12)</sup>とされる ANCA 値からみて、パルス療法前後では変化はなかった

が、IVIg 療法施行翌日には 79.0 U/ml と速やかに低下し、以降 ANCA 値の再上昇傾向になかった。2)ステロイド治療中、病態改善が停滞した第 30 病日に再度 IVIg 療法を行い、更なる腎機能改善と炎症反応の正常化をみた。また、パルス療法施行後 6 日目に検討した腎組織像からは、少なくとも病変の減弱は読み取れなかった。

本例に使用したステロイドの投与量は、40~20 mg/日(0.56~0.28 mg/kg/日)で先の急速進行性腎炎症候群の診療指針における全国調査の Group 2 の使用量(0.83±0.26 mg/kg/日)<sup>4)</sup>に比し十分少量で済んだと考えている。われわれが報告した他の 7 例の検討<sup>13)</sup>と併せ、免疫調節の意味で 20 mg/日程度のステロイド薬の併用は IVIg 療法に必要と考えているが、妥当な量か否かは今後の検討を待ちたい。

IVIg は Fc 活性を保持するものの有用性が高いとされ、その作用機序として以下のようなものが考えられている<sup>5)</sup>。1)Fc 依存的機序、炎症性マクロファージ、好中球の FcR への拮抗作用による刺激抑制作用、2)可変領域〔F(ab')<sub>2</sub>〕依存的機序(自己抗体に対する抗イデオタイプ抗体、IL-1 $\alpha$ 、IL-6 などに対する特異的高親和性中和抗体)、3) T-cell、B-cell への作用、4)炎症性サイトカイン放出抑制と機能調節機序、などである。本例の速やかな自覚症状の改善と ANCA 値の逡減は上記機序のうち 4)、2)、3)を強く支持すると考えられるが、一方、ANCA 関連血管炎の発症機序の一つに感染症<sup>14)</sup>も示唆されていることから、IVIg の直接的抗感染作用も無視できず、多くの機序が総合的、複合的に働くと考えられるほうが妥当性が高い。このため、本療法の併用療法としては過度の免疫抑制の必要性は薄いと考えられ、少なくとも重篤例では、治療早期のパルス療法よりはむしろ易感染性の病態を呈示しない IVIg 療法が望ましいことを支持すると考えられる。

IVIg の投与量については川崎病で多数の知見の蓄積<sup>9)</sup>があるが、安全性や有効性の面からほぼ本例と同等の量と日数が一般的である。

投与回数については確定したものではないが、本症の再燃や予後の面から ANCA 値の正常化が望ましいため<sup>12)</sup>、場合によっては 2 回試みるべきと考えている。本例でも 2 回の IVIg 療法施行により ANCA 値の正常化がもたらされた。

投与時期については、重篤例ではできるだけ治療早期に、2 回目については ANCA 値が高く血清 Cre 値の低下が緩徐になった時点で行うのが有効かと考えている。

## 結 語

重篤な ANCA 陽性の RPGN に IVIg 療法を適用し、良好な臨床効果をあげた。IVIg 療法は従来の免疫抑制療法が適用困難な症例にも、比較的安かつ相応の治療効果が期待しうるため、コスト面や生物製剤であることによる有限性などの解決すべき問題はあがあるが、重篤な病態を呈するものでは治療早期から積極的に使用すべきと考えている。

## 文 献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody. *Br Med J* 1982 ; 285 : 606.
2. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJ Med* 1995 ; 88 : 127-133.
3. 橋本博史. 厚生省難治性血管炎に関する調査研究, 平成10年度研究報告書. 1999 ; 213-229.
4. 堺 秀人, 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
5. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 747-755.
6. 古川 漸, 市山高志, 松原知代, 西河美希, 藤原元紀. 免疫グロブリン療法による血液粘度の変化. 小児慢性特定疾患治療研究事業の評価に関する研究 平成9年度研究報告書. 1998 ; 213-217.
7. Imbach P, Wagner HP, Berchtold W, Gaedicke G, Hirt A, Joller B, Mueller-Eckhardt C, Muller B, Rossi E, Barandun S. Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in acute immune thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1985 ; 2 : 464-468.
8. 野村恭一, 濱口勝彦, 細川 武, 服部孝道, 佐藤 猛, 萬年 徹, 木下真男, 金澤一郎, 古和久幸, 斎藤豊和, 柳澤信夫, 木村 淳, 梶 龍兒, 斎田孝彦, 渋谷統寿, 納 光弘. Guillan-Barre 症候群に対する免疫グロブリン療法と血漿交換療法とのランダム割付け比較試験. *神経治療学* 2001 ; 18 : 69-81.
9. Sato N, Sugimura T, Akagi T, Yamakawa R, Hashino K, Eto G, Iemura M, Ishii M, Kato H. Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease : Assessment of clinical aspects and cost effectiveness. *Pediatrics International* 1999 ; 41 : 1-7.
10. Richter C, Schnabel A, Csernok E, deGroot K, Reinhold-Keller E, Gross WL. Treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1995 ; 101 (1) : 2-7.
11. 武曾恵理, 猪原登志子. MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン療法の展望. *医学のあゆみ* 2003 ; 206 : 157-159.
12. 吉田雅治. ANCA 関連腎炎の治療. *腎と透析* 1999 ; 47 : 49-53.
13. 胡麻田 学, 赤松 明, 武曾恵理, 鈴木和男. ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) の大量静注治療効果の検討. *日腎会誌* 2003 ; 45 : 209.
14. 有村義宏. ANCA 関連腎炎. 榎野博史 (編) : 腎炎・ネフローゼ 診断へのアプローチと治療戦略. 東京 : 南江堂, 2000 : 148-153.