

低補体血症を伴ったANCA関連血管炎の2例

臨床研修部 大山 麻美
内科 香川 英俊、竹本 玲加、山中龍太郎
廣政 敏、上坂 好一

Key words : 低補体血症、ANCA関連血管炎

要旨

姫路赤十字病院内科では、低補体血症を伴うANCA関連血管炎を2014年に2例経験した。急速進行性糸球体腎炎、間質性肺炎、紫斑、多発単神経炎などの症状とANCA陽性より、ANCA関連血管炎と診断したが、低補体血症を伴う点是非典型的であった。そのため腎生検を行ったところ、免疫複合体を介した糸球体腎炎を示唆する所見は認めなかったが、血管炎に矛盾しない所見であった。

低補体血症を伴うANCA関連血管炎は意外に多い可能性がある。クリオグロブリン血症、IgG4関連疾患、SLEなどを合併した報告があり、鑑別のために組織学的評価を積極的に行うべきである。

症例 1

76歳、男性

主訴：腎機能低下、尿潜血、尿蛋白

現病歴：2014年3月より前腕部に皮疹が出現した。同年4月初旬に血尿を指摘され、その後全身に紫斑が出現した。血液検査にて血清クレアチニン値の上昇、尿検査にて尿潜血、尿蛋白を認めたため、当院紹介受診となった。

既往歴：間質性肺炎（2011年～他院にてフォロー中）、前立腺肥大症、高血圧症、高脂血症
アレルギー：なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：機会飲酒、喫煙：8本×20年（40歳まで、現在禁煙）

入院時現症：

意識清明 身長156.2cm 体重56.9kg

HR 78bpm、BP 161/74mmHg、BT 36.1℃

胸部呼吸音清、心音整、心雑音（－）

四肢下腿浮腫（－）、関節痛（－）

腹部、臀部、大腿部、下腿に紫斑あり、四肢にしびれなし

その他特記所見なし

WBC	8800 / μ L	TP	5.9g/dl	Na	143mEq/l
Bas	0%	Alb	3.1g/dl	Cl	109mEq/l
Eos	3%	T.Bil	0.5mg/dl	K	4.3mEq/l
Neu	86 %	AST	31IU/L	Ca	9mg/dl
Lym	6 %	ALT	22IU/L	Glu	103mg/dl
Mon	4 %	ALP	202IU/L	CRP	4.21mg/dl
RBC	408×10^4 / μ L	LDH	295IU/L	CPK	27mg/dl
Hb	12.7 g /dL	ch-E	232IU/L		
Plt	16.8×10^4 / μ L	r-GTP	19IU/L		
PT	82%	BUN	40.8mg/dl		
APTT	27.2 秒	Cr	2.51mg/dl		
		eGFR	20.5ml/min/1.73m ²		

図 1 入院時検査所見 1

IgG	1436mg/dl	ANA	× 80(Ho)	尿	
IgA	141mg/dl	抗ds-DNA抗体	(－)	糖	(－)
IgM	56mg/dl	抗SS-A抗体	(－)	蛋白	100mg/dl
IgE	1150IU/ml	抗SS-B抗体	(－)	潜血	(3+)
HBsAg	(+)	抗Sm抗体	(－)	沈渣RBC	340/HPF
HCVAb	(－)	PR3-ANCA	3.2U/ml	沈渣WBC	12/HPF
T-SPOT	(+)	MPO-ANCA	254U/ml	TP/Cr	1.1g/gCr
クリオグロブリン	(－)	C3	57mg/dl		
IC	1.5 μ g/ml	C4	10mg/dl		
ASO	8U/ml	CH50	19U/ml		
KL-6	550U/ml	抗GBM抗体	0.7U/ml		
		RF	23U/ml		

図 2 入院時検査所見 2

入院時検査所見：

血液検査：血算は異常なく、LDH上昇、腎機能低下、CRP上昇を認めた（図1）。IgE、KL-6の上昇、抗核抗体、MPO-ANCA陽性を認め、補体はいずれも低値であった。尿蛋白、尿潜血を認めた（図2）。胸部X線、CT：下肺野優位にスリガラス影を認め、間質性肺炎を認めた（図3）。腎臓超音波：両腎ともに嚢胞を数個ずつ認め、皮髄境界は不明瞭、実質輝度の上昇がみられた。

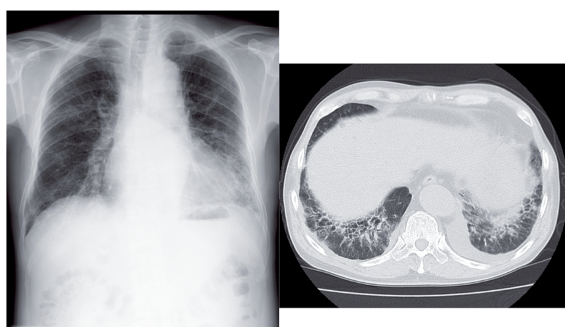


図3 胸部X線、CT

MPO-ANCA陽性、急速進行性糸球体腎炎、間質性肺炎、紫斑があることより顕微鏡的多発血管炎と診断した。しかし、低補体血症は非典型的であるため、腎生検を施行した。

病理組織学的所見：

半月体形成などの糸球体病変は認めなかったが、間質病変については、血管炎に矛盾しない所見であり、ANCA関連腎炎の初期像と考えられた。蛍光抗体法では、免疫複合体を介した糸球体腎炎を示唆する所見は認めなかった。

入院後経過：

ステロイドパルス療法を行い、その後PSL60mg内服より治療を開始した。エンドキサンプルス療法も併用し、PSLは徐々に減量した。治療中にBUN高値を認めたため血液透析を導入したが、治療に反応して腎機能の

改善が認められ、透析は離脱している。MPO-ANCAは治療に反応して著明に低下し、補体も上昇を認めている（図4）。

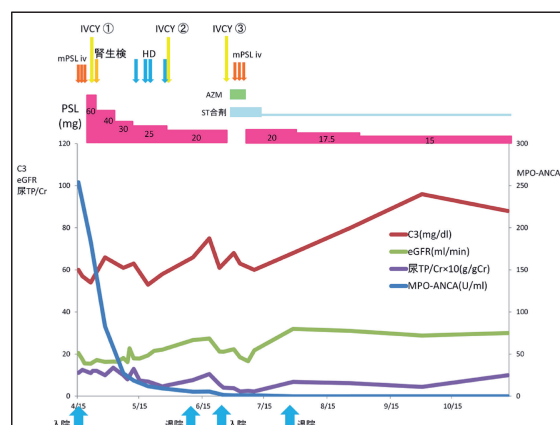


図4 経過表1

症例2

74歳、女性

主訴：発熱、両側下腿浮腫

現病歴：2013年夏頃より両下肢末梢のしびれがあり、同年冬には肩などに疼痛が出現した。2014年初旬より微熱が持続し他院入院となり、尿検査や胸腹部CT施行するも熱源は指摘できなかった。抗生剤治療に反応せず、血液検査所見より膠原病や血管炎などを疑われ、当院紹介受診となった。

既往歴：子宮筋腫手術、胆石手術、肺炎、喘息
アレルギー：なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：飲酒・喫煙なし

入院時現症：

意識清明 身長156cm 体重48kg

HR 70bpm BP 110/60mmHg BT 36.8℃

頭頸部 眼瞼結膜貧血（+）、口腔内乾燥（+）

頸部リンパ節：小サイズのみ触知、圧痛なし

腋下リンパ節：両側に1-2cm大触知、圧痛なし

鼠径リンパ節：小サイズ数個触知、圧痛なし

四肢 下腿浮腫（+）、下腿に網状皮疹あり、右肩関節疼痛あり、下肢の末梢神経障害あり

関節炎なし

その他特記所見なし

WBC	12000/ μ L	TP	7.0g/dl	Na	143mEq/l
Bas	1.0%	Alb	2.5g/dl	Cl	105mEq/l
Eos	4.0%	T.Bil	0.5mg/dl	K	4.3mEq/l
Neu	79.0%	AST	18IU/L	Ca	8.7mg/dl
Lym	12.0%	ALT	10IU/L	Glu	153mg/dl
Mon	4%	ALP	290IU/L	CRP	11.51mg/dl
RBC	300×10^4 / μ L	LDH	143IU/L	CK	8mg/dl
Hb	9.1g /dL	r-GTP	25IU/L		
Plt	33.6×10^4 / μ L	BUN	11.3mg/dl		
PT	80%	Cr	0.52mg/dl		
APTT	32.4 秒				

図5 入院時検査所見3

IgG	2440mg/dl	ANA	$\times 80$ (Ho)	尿	
IgG4	132mg/dl	抗ds-DNA抗体	(-)	糖	(-)
IgA	323mg/dl	抗SS-A抗体	(-)	蛋白	30mg/dl
IgM	283mg/dl	抗SS-B抗体	(-)	潜血	(+)
HBsAg	(-)	PR3-ANCA	37.7U/ml	沈渣RBC	1~4個
HCVAb	(-)	MPO-ANCA	1.0U/ml	沈渣WBC	5~9個
フェリチン	507ng/ml	B-Dグルカン	(-)	顆粒円柱	(+)
クリオグロブリン	(-)	可溶性IL-2R	1220U/ml		
KL-6	145U/ml	C3	67mg/dl		
抗CCP抗体	(-)	C4	9mg/dl		
プロカルシトニン	0.23ng/ml	CH50	14U/ml		
抗GBM抗体	3.2U/ml	免疫複合体	4.0 μ g/ml		
RF	2355U/ml				

図6 入院時検査所見4

入院時検査所見：

血液検査：WBC上昇、CRP高値を認め、腎機能障害は認めなかった（図5）。IgG、IgM、フェリチンの上昇、RF、可溶性IL-2Rの上昇、抗核抗体、PR3-ANCA陽性、補体はいずれも低値であった。尿蛋白、尿潜血を認めた（図6）。

胸部X線：間質性肺炎を疑う像なし。

腎臓超音波：左右腎長径は125mmとやや腫大を認めた。

PET/CT：有意なリンパ節の取り込みはなく、悪性リンパ腫を示唆する所見は認めなかった。

神経伝導検査：神経伝導速度誘発不良、多発単神経炎が疑われる所見であった。

PR3-ANCA陽性、多発単神経炎、尿検査異常

よりANCA関連血管炎を最も疑ったが、低補体血症も伴っており、診断確定のため腎生検を施行した。

病理組織学的所見：

半月形成性糸球体腎炎の診断には至らなかったが、半月体形成性糸球体腎炎の初期にみられることのある傍尿細管毛細血管炎の所見を認め、血管炎としては矛盾しない病理像と考えられた。

入院後経過：

PSL50mg内服より治療を開始し、漸減した。エンドキサンパルス療法については、腎生検の結果次第で併用を検討するという方針で治療を開始したが、腎生検の結果、半月体形成など強い糸球体病変は認めなかったため、ステロイド単独で治療を行った。治療に反応してPR3-ANCA、CRPは低下を認め、補体も上昇を認めた（図7）。

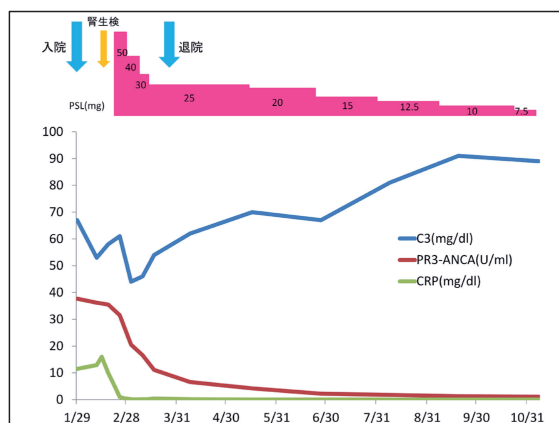


図7 経過表2

考察

補体は急性期反応物質であり、感染症や膠原病などの多くの炎症性疾患において産生が亢進する。SLE、急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎など限られた疾患においては、抗原抗体反応が強く生じ、補体の産生よりも消費が上回るため補体の低下がみられる。ANCA関連血管炎では通常、補体の低下は認められないが、

今回低補体血症を伴うANCA関連血管炎を2例経験した。

低補体血症を伴うANCA関連血管炎の症例には、検索し得たものに6例の報告があり、以下のように分類できた。

- ①HCV感染等の感染症にクリオグロブリン血症を伴うRPGNの3例
- ②ミクリッツ病を伴うIgG4関連疾患の1例
- ③SLEとWegener肉芽腫症を合併した1例
- ④その他

今回の2症例がどの分類にあてはまるかを考察したところ、1例目は、クリオグロブリン血症、IgG4関連疾患、SLEのいずれをも示唆する所見は認められず、上記3つの分類にはあてはめることのできない、低補体血症の原因がわからない4つ目の分類に属する例と考えられた。2例目に関しては、腎生検の組織において間質に形質細胞が散見された。IgG4は正常上限値で、積極的にIgG4関連疾患は疑わなかったが、IgG4関連疾患の可能性もある一例だと考えられた。

おわりに

低補体血症を伴うANCA関連血管炎の2例を経験した。低補体血症を伴うANCA関連血管炎は意外に多い可能性があるが、クリオグロブリン血症、IgG4関連疾患、SLE、感染症に伴う腎炎などの鑑別のため、組織学的評価を積極的に行うべきである。

参考文献

- 1) Fukasawa H et al : Rapidly progressive glomerulonephritis associated with PR3-ANCA positive subacute bacterial endocarditis. Intern Med 51 : 2587-90, 2012
- 2) Igaki N et al : A case of hepatitis C virus-associated glomerulonephropathy presenting with MPO-ANCA-positive rapidly progressive glomerulonephritis. Nihon Jinzo Gakkai Shi 42 : 353-8, 2000
- 3) Hanioka Y et al : Churg-Strauss Syndrome Concomitant with Chronic Symmetrical Dacryoadenitis Suggesting Mikulicz' s Disease. Intern Med 51 : 2457-61, 2012
- 4) Erdogan O et al : A boy with consecutive development of SLE and Wegener granulomatosis. Pediatr Nephrol 19 : 438-41, 2004
- 5) Bonaci-Nikolic B et al : Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase : diagnostic and therapeutic challenge. Clin Rheumatol 29 : 893-904, 2010