

18 血漿交換(PE)が著効したMPO-ANCA 関連肺腎症候群の1例

信州大学医学部附属病院 第二内科¹⁾, 人工腎臓部²⁾

南 聡¹⁾, 河野啓一¹⁾, 上條浩司¹⁾, 掛川哲司¹⁾, 小林信彦¹⁾, 小山貴之¹⁾, 市川 透¹⁾, 金子洋子¹⁾, 上條祐司¹⁾, 樋口 誠¹⁾, 清澤研道¹⁾, 平田聖文²⁾, 新倉秀雄²⁾, 白澤喜久子²⁾, 洞和彦²⁾

【緒言】

現在、ANCA 関連肺腎症候群の治療法は、プレドニゾン・シクロホスファミドの2剤が標準的治療薬とされつつあるが、血漿交換(以下PEと略す)の適応については未だ確立されていない。今回我々は、ステロイドパルス・シクロホスファミド(CPA)併用療法が無効であり、PEが著効したMPO-ANCA 関連肺腎症候群の一例を経験した。本例はPEの有効性を示す上で貴重な症例と思われ、若干の文献的考察を加え報告する。

【症例】

患者: 82歳、女性

主訴: 食思不振・嘔気

家族歴: 兄 大腸癌、次女 乳癌

既往歴: 66歳時 胆摘術、68歳時 右乳癌にて定型的乳房切除術、72歳時 自己免疫性肝炎、79歳時 深部静脈血栓症、80歳時 直腸癌にて腫瘍切除術

現病歴: 平成14年3月、発熱・上気道炎症状に引き続き、食思不振・嘔気出現。4月22日当院老年科受診し、腎機能障害(BUN 38mg/dl, Cr 4.38mg/dl)を指摘された。5月8日、症状が増悪したため当院老年科入院。5月18日当科へ転科した。

入院時現症: 身長 144.0 cm、体重 56.3 kg (もとの体重とほぼ変化なし)、血圧 164/74mmHg

脈拍数 80分・整、体温 35.5℃、意識: 清明、皮膚: 乾燥、皮疹なし、表在リンパ節触知せず、結膜: 貧血を認める、黄疸なし、頸部: 甲状腺腫大なし、胸部: 呼吸音正常、心雑音なし、腹部: 理学的異常所見なし、四肢: 下腿浮腫なし、神経学的所見: 特記すべきことなし

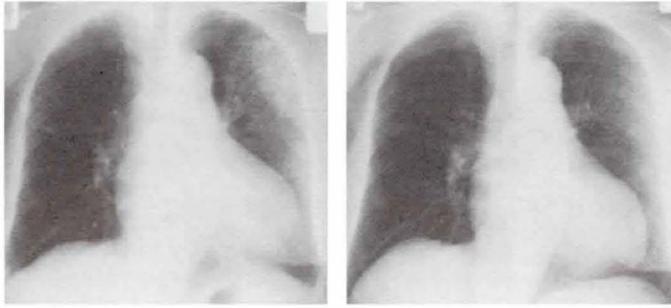
入院時の検査所見(表1): 尿検査で尿蛋白(2+)、無数の沈渣赤血球を認めた。血液所見では貧血を認め、生化学では腎不全を示しており、著明な低蛋白・肝障害はみられなかった。血清学的諸検査では、抗核抗体陰性、MPO-ANCA 463EUと高値、PR3-ANCA 陰性、抗GBM抗体陰性だった。

入院後の臨床経過(図1): 入院時、明らかな呼吸器症状はみられなかったが、MPO-ANCA 463EUと著高を示し、胸部CT上、右下葉に軽度肺出血を認めた。ANCA 関連肺腎症候群と診断し第4病日(5/21)よりmPSL1gを連日3日間投与。引き続きPSL40mg内服し、週2~3回の血液透析を導入した。しかし、第21病日(6/7)にはMPO-ANCA 585EUと上昇したため、第32病日(6/18)よりmPSL1gを連日3日間追加投与。それも効果なく、第34病日(6/20)には、左上葉に新たな肺出血が出現した(胸部レ線①)。第35病日(6/21)よりシクロホスファミド50mg/日内服を追加したが、第41病日(6/27)胸部レ線上、出血はさらに拡大した。

入院時検査所見(表1)

＜尿検査＞		＜凝固＞		＜血清＞	
PH	6.5	PTX	101.6 %	CRP	4.36 mg/dl
蛋白	(2+)	APTT	41.5 sec	ANA	(-)
糖定性	(-)	Fibrinogen	356 mg/dl	RA	(-)
潜血	(3+)			ASO	139 IU/ml
ケトン	(-)			ASK	640 倍
ウロビリノゲン	(0+)			IgA	494 mg/dl
＜尿沈渣＞		＜生化学＞		IgM	61 mg/dl
RBC	100/HPF	TP	6.7 g/dl	IgG	1593 mg/dl
WBC	10/HPF	Ab	3.4 g/dl	MPO-ANCA	463 EU
扁平上皮	(+)	AST	15 U/l	PR3-ANCA	(-)
円柱	(-)	ALT	10 U/l	抗GBM抗体	(-)
＜便潜血＞		LDH	182 U/l		
オルト	(+)	ALP	246 U/l	＜尿化学＞	
グアヤック	(-)	γGTP	15 U/l	β ₂ MG	52560 μg/l
免疫法	(-)	T-Bβ	0.36 mg/dl	NAg	8.7 U/l
		BUN	49 mg/dl	尿蛋白	64 mg/dl
＜血沈＞		Cr	6.88 mg/dl		
67mm-100mm /1h-2h		UA	7 mg/dl	＜動脈血ガス像＞	
		Na	139 mEq/l	room air	
＜血算＞		K	3.9 mEq/l	pH	7.35
WBC	8,650 /μl	Cl	99 mEq/l	PCO ₂	34.8 mmHg
RBC	252 x10 ⁴ /μl	Ca	8.3 mg/dl	PO ₂	66.9 mmHg
Hb	7.9 g/dl	P	4.9 mg/dl	HCO ₃ ⁻	18.7 mmol/l
Ht	23.4 %			BE	-5.8 mmol/l
Pt	21 x10 ⁴ /μl			SoO ₂	93.4 %

胸部レ線



①6月20日

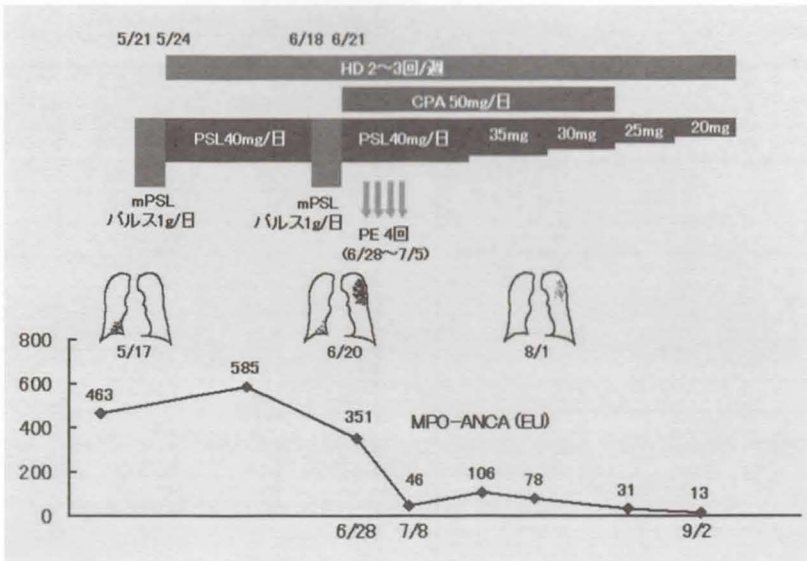
②8月1日

治療効果が不十分と考え、第 42 病日(6/28)より第 49 病日(7/5)にかけて PE を計 4 回施行(それぞれ置換量 FFP 30 単位、血漿分画器として平均孔径 $0.3\mu\text{m}$ 、膜面積 0.5m^2 のポリスルホン膜(OP-05W, 旭メディカル)を用いた)。これにより、MPO-ANCA は 351EU から 46EU まで低下した。引き続きシクロソファミド・PSL 内服を継続し、新たな肺胞出血の出現・拡大がないことを確認した(胸部レ線②)。その後の経過は良好で、シクロソファミド内服を 8 週後に中止し、PSL を漸減した。第 108 病日(9/2)には MPO-ANCA 13EU まで低下。感染症等重篤な合併症をおこすことなく、第 133 病日(9/27)PSL 10mg/日 内服と週 2 回の血液透析を継続の上、退院となった。

【考察】

MPO-ANCA 陽性患者の病態の合併頻度は、腎症 90%以上(急速進行性糸球体腎炎は 70%)、肺病変(肺胞出血、間質性肺炎など) 70%、末梢神経障害 45%と言われている。Jannette らは、このうち肺胞出血が ANCA 陽性症例の生命予後に影響する最も重要な因子の一つと報告している¹⁾。Bosch ら²⁾は、肺胞出血が主症状の疾患において ANCA は肺の毛細血管炎の存在を強く示唆すると述べており、有村ら³⁾及び 廣村ら⁴⁾は、MPO-ANCA 抗体価は肺出血時など活動期において高力価を示し、治療により低下し、病勢とよく相関すると述べている。このことから、MPO-ANCA 陽性患者が肺出血を合併した際、MPO-ANCA を測定し、高値であれば PE 等の血液浄化療法を含め、早急に抗体価を低下させる方法を選択すべきと考えられる。

臨床経過(図①)



本邦における肺病変を伴ったMPO-ANCA陽性患者に対する血液浄化療法施行例(表2)

年	報告者	症例	血液浄化療法	補助療法	前値(EU)	後値	効果	転帰
1997	樋口ら	18歳女	PE	mPSLパルス, 免疫抑制療法	242		有効	
1997	伊保谷ら	84歳男	DFPP+免疫吸着		960	380	有効	
1997	山内ら	62歳男	PE	mPSLパルス	>1000	476	有効	死亡
1997	宮本ら	42歳女	PE	mPSLパルス, CPAパルス	31	45	有効	
1997	仁保ら	75歳女	PE	mPSLパルス	459		無効	死亡
1998	高野ら	49歳女	DFPP	mPSLパルス	652	112	有効	
1999	竹下ら	44歳女	PE	mPSLパルス	311		有効	
1999	岡田ら	79歳女	PE	mPSLパルス	437		有効	
1999	岡田ら	78歳女	PE	mPSLパルス	253		有効?	死亡
1999	岡田ら	73歳女	PE	mPSLパルス	530		無効	死亡
2000	Serizawaら	78歳女	PE	mPSLパルス	436	42	有効	
2000	根本ら	66歳女	PE	mPSLパルス	311		有効	
2000	伊藤ら	71歳男	DFPP	ステロイド内服	272	186	無効	
2000	伊藤ら	71歳男	PE		128	72	有効	
2001	中島ら	63歳男	PE	mPSLパルス, CPAパルス	124	154	無効	死亡
2002	本例	62歳女	PE	mPSLパルス, 免疫抑制療法	351	46	有効	

表2に本邦において過去に肺病変を伴ったMPO-ANCA陽性患者に対し、急性血液浄化療法を施行した報告を示す。過去の報告によると、まずステロイドと免疫抑制療法の併用が初期治療として使用され、肺病変合併例、重症例ではステロイドパルス療法、急性血液浄化療法を行うという手順で治療がなされる傾向がある。表の16症例はいずれも重症であり、うち13例がMPO-ANCA 200EU以上という著しい高値を示していた。

PEをおこなった13例中10例が“有効である”と判断しており、MPO-ANCA抗体価の著しい低下を認めていた。無効と判断された3例のうち、岡田らの報告した73歳女性の症例は¹²⁾、PEを9回施行したにもかかわらず、MPO-ANCA値が低下せず、気胸・感染を合併し死に至るといった経過だった。中島らの報告した63歳男性の症例は¹⁶⁾、珪肺症合併例であり、PEを3回施行後、ステロイドパルス・シクロホスファミドパルスを併用したにもかかわらずMPO-ANCA値が低下せず、感染を合併し死亡した。また一方で、宮本らの報告した42歳女性の症例⁸⁾のように、もともとMPO-ANCA値が31とさほど高くはなく、血漿交換を3回施行した後もMPO-ANCAは低下しなかったが、肺出血の進行に奏効したという報告もみられた。

二重膜濾過法(以下DFPPと略す)については3例が施行されているが、2例が有効であり1例が無効であったと評価されている。伊藤ら¹⁶⁾は、71歳男性にDFPPを施行し、その直後に一時的にMPO-ANCAは低下するものの、やがて反跳しかえって増悪をまねいた、引き続きPEを施行したところ再びMPO-ANCA値は低下し、効果は持続した、と報告している。これについて伊藤らは、DFPPにより急速に血流中の抗体を除去すると、抗体産生を行っている形質細胞の増殖をきたし、抗体価が反跳する可能性がある。PEでは、正常IgGが補給されるためこのような反跳はきたさない、と考察している。

肺胞出血は進行が早く、呼吸不全により予後不良となる症例が多い。従ってこのような患者においては、効果の発現が早いPEを早期から実施することが望ましいと考えられる。本例は腎不全の進行のため血液透析からの離脱は不可能だったが、PEにより肺胞出血の進行を阻止しえた。そしてまた、感染症等の合併症を起こす可能性を念頭に引き、引き続き慎重に再燃を防止する治療が必要である。

【結語】

ステロイドパルス・シクロホスファミド併用療法無効のMPO-ANCA関連肺腎症候群の症例に対して、PEが有効であった。本疾患の活動性抑制には、PEによりMPO-ANCA値を急速に低下させることが有用と考えられた。

【参考文献】

- 1) Jennette, J.C., Falk, R.J.: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated disease: a review. *Am J Kidney Dis*, 15: 517-529, 1990
- 2) Bosch X, Lopez-Soto A, Mirapeix E, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 118:517-522, 1994
- 3) 有村義宏ら: 急速進行性糸球体腎炎と抗好中球細胞質抗体-その臨床における重要性- *Medical Practice* 12: 191-194, 1995
- 4) 廣村桂樹ら: 抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性の急速進行性腎炎症候群 14 症例の臨床的検討 *日腎会誌* 37(10):573-579, 1995
- 5) 樋口慎太郎ら: 透析導入後、数ヶ月して初めて肺出血を認めたMPO-ANCA陽性の半月体形成性腎炎の一例 *日腎会誌* 39(1):51, 1997
- 6) 伊保谷憲子ら: DFPPと免疫吸着療法が有効であったMPO-ANCA関連肺腎症候群の1例 *日腎会誌* 39(1):51, 1997

- 7), 山内誠ら:透析導入5年を経過して発症したMPO-ANCA強陽性肺胞出血の1例 日胸 57(7):583-588, 1998
- 8), 宮本昌樹ら:腎機能障害を伴わないP-ANCA陽性の肺胞出血の2症例 日胸 56巻2号:145-151, 1997
- 9), 仁保誠治ら:MPO-ANCAが高値を呈し肺出血をきたした2例 日胸疾会誌 35(1):111-116, 1997
- 10), 高階良作ら:肺出血に対し二重濾過血漿分離交換法が有効であったp-ANCA関連腎炎の1例 臨床と研究 75(8):1799-1802, 1998
- 11), 竹下由里子ら:ステロイド治療の継続にもかかわらず維持透析中に再燃、肺出血を来したMPO-ANCA関連血管炎の1例 日腎会誌 41(6):625, 1999
- 12), 岡田保誠ら:重症抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連肺腎症候群の臨床的検討 日臨教医誌 2:443-449, 1999
- 13), Serizawa Yuikoら:肺胞出血に対し血漿交換が有効と思われたMPO-ANCA関連腎炎の一例 日腎会誌 42(6):552, 2000
- 14), 根木茂雄ら:血漿交換、ステロイドパルス療法が著効を呈した肺出血を伴ったMPO-ANCA関連腎炎の一例 日腎会誌 42(6):440, 2000
- 15), 伊藤千春ら:血漿交換と二重膜濾過法によるアフエーシス療法の効果を単独とステロイド併用下にて比較し得たMPO-ANCA陽性の免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎(CrGN)の1例 日腎会誌 42(5):374-380, 2000
- 16), 中島英明ら:肺胞出血合併MPO-ANCA関連腎炎を呈した珪肺症の1例 日腎会誌 43(4):351-356, 2001
- 17), Jeremy Levy:New aspects in the management of ANCA-positive vasculitis Nephrol Dial Transplant 16: 1314-1317, 2001