

血漿交換，ステロイドパルス療法が有効であった急速進行性腎炎を
呈した結節性多発性動脈炎（PN）の1例

土浦協同病院内科

寺田典生◇ 大和田章 篠原紳介 松井則明 川田健一 藤原秀臣

東京医科歯科大学霞ヶ浦分院内科 井田 隆

概要 血漿交換，ステロイドパルス療法が有効であった急速進行性腎炎を呈した結節性多発性動脈炎（PN）の1例を報告する。症例は69才，男性。主訴は発熱，筋肉痛および腎機能低下。腎生検にて50%以上の糸球体の半月体形成と間質の細胞浸潤が，筋肉生検にて血管炎の所見が得られた。microscopic PNと診断し血漿交換，ステロイドパルス療法を施行したところ，血中免疫複合体は消失し，臨床症状，腎機能および組織学的にも著明な改善が認められた。急速進行性腎炎を呈したPNに血漿交換，ステロイドパルス療法を施行した報告は少なく，文献的考察を加えて報告する。
〔日内会誌 77：494～498，1988〕

結節性多発性動脈炎（以下PN）は1866年Kussumal¹⁾が，全身の筋型動脈にフィブリノイド壊死と血管周囲炎をきたし臨床的に多彩な症状を呈した症例を報告し，以後多くの検討がなされている。今回我々は，急速進行性腎炎を呈し血漿交換，ステロイドパルス療法が有効であったPNの1例を経験したので報告する。

症 例

患者： 69才，男性。

主訴： 発熱，筋肉痛，腎機能低下。

家族歴・既往歴： 特記することはない。

現病歴： 昭和61年2月より37～38℃の発熱が出現した。3月，近医を受診し各種抗生物質の投与を受けたが下熱しなかった。また両下肢の筋肉痛，筋力低下も出現した。5月には腎機能低下も認められたため当院へ紹介され入院となった。またこの半年間で約5kgの体重減少が認められた。

入院時現症： 意識清明，身長162cm，体重49kg，血圧132/66mmHg，脈拍78/分，整，体温38.2℃，眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節の腫脹を認めず。胸部では心音清，両側胸部に軽度の乾性ラ音を聴取した。腹部は平坦・軟で肝，脾，腎を触知しなかった。四肢に浮腫を認めなかった。神経学的所見では，両側下肢の腱反射低下と近位筋主体の筋力低下を認めた。

入院時検査所見(表1)： 血沈は高度亢進，末梢血で白血球，好酸球および血小板の増加を認めた。検尿所見では，蛋白(±)，潜血(+)であった。CRPは(6+)以上でありIgGの高値を認めた。HB抗原，HB抗体および自己抗体は陰性であった。血中免疫複合体はC1q法で18.8μg/mlと上昇し，IgG immune complexとIgA immune complexが特に高値を呈した。血液生化学ではBUN

〔昭和62年3月13日受稿〕

Combined treatment of plasmapheresis and methylprednisolone pulse therapy to polyarteritis nodosa with rapidly progressive glomerulonephritis

Yoshio TERADA, Akira OWADA, Shinsuke SHINOHARA, Noriaki MATSUI, Kenichi KAWADA and Hideomi FUJIWARA, The Department of Internal Medicine, Tsuchiura Kyoudou Hospital, Tsuchiura

Takashi IDA, The Department of Internal Medicine, Kasumigaura Branch Hospital Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine Ibaraki Pref

表 1. 入院時検査成績

ESR	127 mm 1h	Serological test	Blood chemistry	Creatinine clearance
Blood examination		CRP	BUN	12.0 ml/min
RBC	347×10 ⁴ /mm ³	RA	48 mg/dl	Arterial blood gas
Hb	10.3 g/dl	ANF	creatinine	pH
Hct	30.2 %	anti DNA antibody	Na	7.418
WBC	13300 /mm ³	<80×	K	Pco ₂
St	2 %	CH ₅₀	Cl	Po ₂
Seg	69 %	C ₃	TP	Hco ₃
Eo	7 %	C ₄	Alb	BE
Ba	1 %	HBsAg	α ₁ -glob	Coagulation
Mo	3 %	HBsAb	α ₂ -glob	bleeding time
Ly	18 %	IgG	β-glob	clotting time
Plt	45.6×10 ⁴ /mm ³	IgA	γ-glob	fibrinogen
Urinalysis		IgM	UA	FDP
protein	(±)	CIC	GOT	T lymphocyte subsets
glucose	(-)	IC IgG	GPT	OKT 3
occult blood	(+)	IC IgM	Al-P	OKT 4
sediment		IC IgA	LDH	OKT 8
RBC	2~3/HPF	anti GBM antibody	γ-GTP	4/8 ratio
WBC	1~2/HPF	cryoglobulin	T. Bil	OKT 11
Epith	0~1/HPF		glucose	OKM 1
Cast	(-)			OKIa 1

48mg/dl, serum-creatinine 3.5mg/dl, creatinine clearance 12.0ml/minと腎機能低下が認められ、γ-グロブリン、尿酸値も上昇していた。

以上の臨床経過、検査所見よりPNを疑い腎生検および筋生検を施行した。

第1回腎生検所見(図1a, b): 25個の糸球体のうち10個にsegmental sclerosis, mesangial proliferationが認められ、9個にcrescent formationが見られた。fibrinの析出やsegmental necrosisも一部の糸球体に認められた。間質には著明なリンパ球主体の細胞浸潤が見られ尿細管の変性、萎縮も著明であった。

筋生検所見(図2): 左大腿四頭筋の筋生検では、筋組織間の小動脈に、図矢印で示したようにfibrinoid necrosisと著明な好中球浸潤を伴ったarteriolitisが認められた。

以上の臨床および病理学的検討によりPNと診断した。本症例の臨床経過を図3に示した。3月下旬にはserum-creatinine 1.3mg/dl, BUN 24 mg/dlであったが、3カ月間でserum-creatinine 3.5mg/dl, BUN 48mg/dlに急速に上昇し急速進行性腎炎と考え、ステロイドパルス療法(methylprednisolone 1000mg/d for 3days), urokinase

120000IU/d for 14days, およびprednisolone 60 mg/dを開始した。また血漿交換も3回施行したところ、serum-creatinine, BUNの低下を認め、白血球、血小板も正常値となった。また血沈、CRPも治療開始後、急速に正常化し、血中免疫複合体も陰性化した。臨床症状の安定した8月下旬に第2回の腎生検を行なった。

第2回目腎生検所見(図4): 顕像(図4a)では30個の糸球体のうち11個にsclerosisを認め、mesangial proliferationを2個の糸球体に、3個にcrescent formationが見られた。間質の細胞浸潤は著明に軽減していた。蛍光抗体法ではIgG, IgMの沈着と軽度のIgA, C1qの沈着が認められた。図4bの様にIgGのlinear, 一部granularな沈着が、capillary loopおよびmesangium領域に認められた。電顕像(図2c)ではmesangial matrixおよびparamesangiumにelectron dense depositsが認められた。

以上の経過よりPNの活動性は低下したと考えステロイドを漸減していった。昭和61年11月には肺炎の合併が見られたが、抗生物質投与にて軽快し昭和62年2月現在、serum-creatinine 2.1mg/dl, BUN 35mg/dl, 血中免疫複合体は陰性で臨床

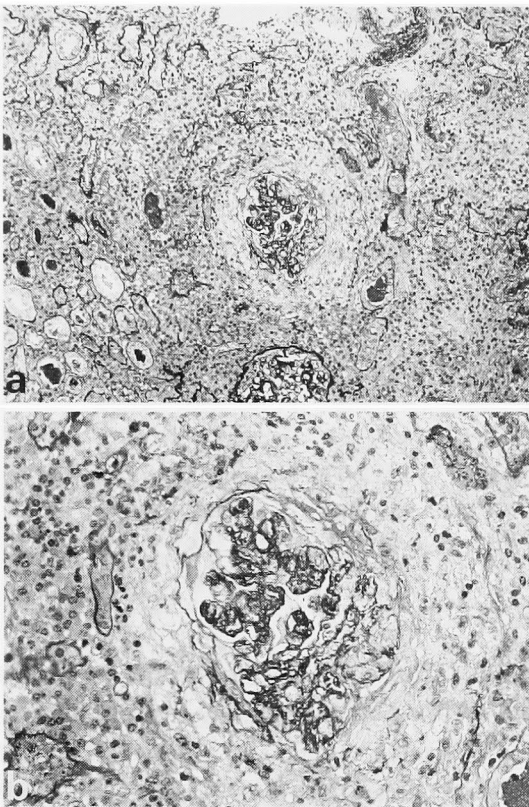


図1. 第1回腎生検所見. a. 弱拡大, ×130 (PAS染色), b. 強拡大, ×340 (PAS染色). 糸球体にcrescent formationが認められ, 間質には著明なリンパ球主体の細胞浸潤が見られる.

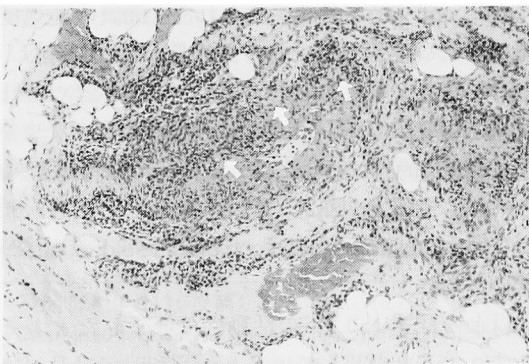


図2. 筋生検所見 (左大腿四頭筋, HE染色, ×200). 筋組織間の小動脈に, 図矢印に示すようにfibrinoid necrosisと著明な好中球浸潤を伴ったarteriolitisが認められた.

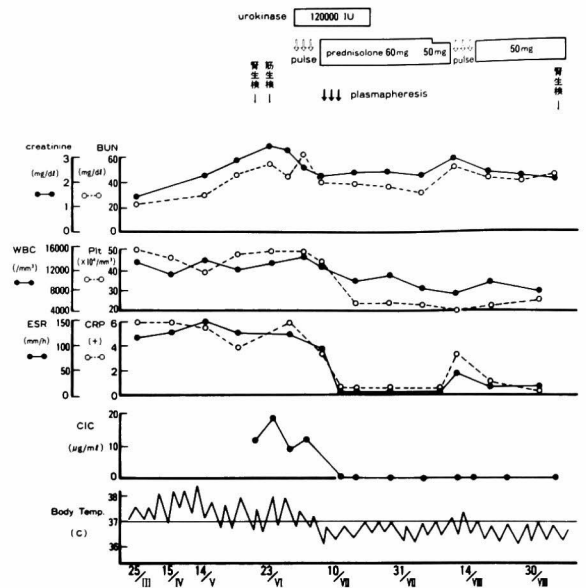


図3. 臨床経過

症状も安定している.

考 案

Kussmalら¹⁾が病理学的に, 種々の臓器の筋型動脈にfibrinoid necrosisと血管周囲炎を来し, 動脈瘤や血栓形成を伴い臨床的に多彩な症状を来す症例をPNとして初めて報告したが, のちDavsonら²⁾はPNのなかでも高血圧を伴わず, 腎における血管炎が, 弓状動脈以下の小葉間動脈や糸球体にみられる急速な腎機能低下を伴う症例をmicroscopic form of PNとした. 本症例は, 組織学的所見および臨床経過よりmicroscopic formと考えられた. microscopic form of PNの報告は我々の調べた範囲では本邦において7例あるが, うち5例³⁾⁻⁵⁾は腎不全死をきたし1例⁶⁾は敗血症により死亡している. 藤元ら⁷⁾はprednisolone 60mg/dにより軽快しえた1例を報告している. またKanferら⁸⁾もステロイドおよび免疫抑制薬により6例のmicroscopic form of PNを治療したが, 腎不全死をきたしている.

PN (microscopic PNを含む広義のPN) の治療については, 現在ステロイドおよび免疫抑制薬により生命予後の改善がはかられてきている. Froh-

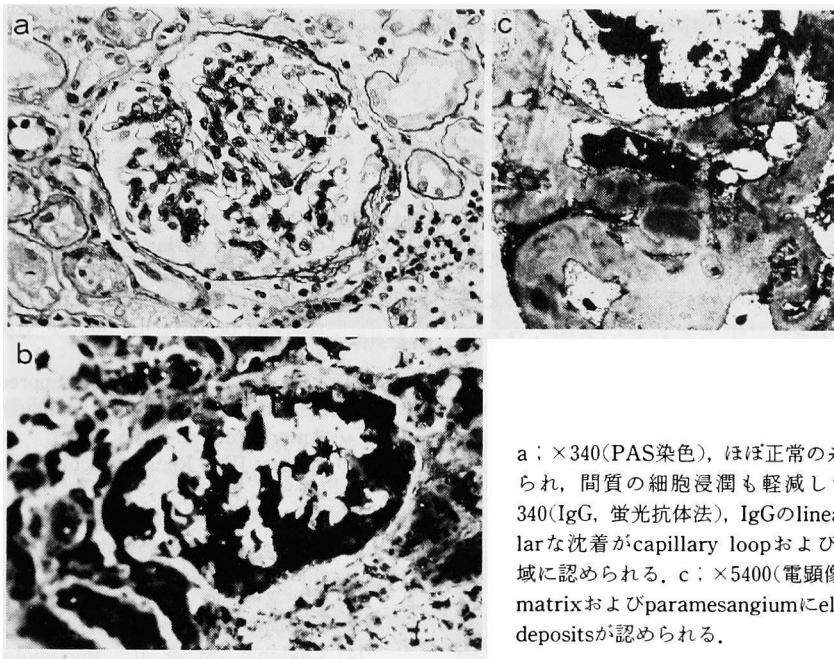


図4. 第2回目腎生検所見

nertrら⁹⁾による成績では5年生存率が、ステロイド非投与群12.7%に対してステロイド投与群で48%に、Leibら¹⁰⁾によると12%から53%に改善している。またステロイド、免疫抑制薬併用群ではLeibらの成績によれば80%の5年生存率を呈している。一方、ステロイドパルス療法および血漿交換の有効性については未だ十分な検討がなされていない状態である¹¹⁾。PNに対するステロイドパルス療法の報告としては、Neildら¹²⁾がPNによる急速進行性腎炎の進行をパルス療法により抑え得たとしている。血漿交換を施行した報告は調べられた範囲内では、5例にすぎなかった。古田ら¹³⁾、Chalopinら¹⁴⁾の症例では本症例のように血中免疫複合体の消失、臨床症状の改善を認めている。しかし両症例ともmicroscopic PNとは考えにくく腎機能低下も認めていない。Sarauxら¹⁵⁾もPNに伴う虚血性変化によると思われる視野欠損が、血漿交換で改善した症例を報告している。しかしHamblinら¹⁶⁾の症例では血漿交換の効果は一時的であったとしており、Guillevinら¹⁷⁾の症例では無効であった。

PNの病因については免疫学的機序が関与していると言われているが、immune complexが血管壁に沈着して補体系の活性化、多形核白血球のchemotaxisを引き起こすという報告がある¹⁸⁾。PNの患者においてsuppressor T細胞の機能障害および抗T細胞抗体の関与を示唆する報告¹⁹⁾もある。また糸球体病変についても本症例のように、蛍光抗体および電顕所見にてimmune complexの沈着を認める報告²⁰⁾があり、糸球体病変の病因としてもimmune complexが注目されている。

本症例では蛍光抗体所見でIgG, IgM, IgA, C1qの沈着が認められ、血中immune complexが18.8 μ g/mlと高値であり、治療後血中immune complexが消失した時点で臨床症状が改善した点から考えて、病因としてimmune complexおよび免疫学的機序が関与していたと推察される。

ステロイドパルス療法と血漿交換が本例では著効を示したが、ステロイドパルス療法はsuppressor T細胞機能失調の是正および抗体産生の抑制などの免疫抑制作用があり、血中immune complexの産生抑制をおこしたと推察される。一方血

漿交換は本症例のように血中immune complexが高値である場合、血中よりの除去という点で有効な方法であったと考えられる。

また本症例ではステロイドパルス療法と同時にウロキナーゼ12万単位静注を施行した。PNの発症機序に直接凝固系が関与するかは不明であるが、急速進行性腎炎においては糸球体内凝固の関与は強く示唆されており、ヘパリンをはじめとする抗凝固療法の効果が報告されている²¹⁾。ウロキナーゼ静注療法については、慢性糸球体腎炎で糸球体内微少血栓溶解を目的に使用し、蛋白尿が減少したという報告²²⁾があり、本症例でも病態の改善に何らかの効果があつた可能性はある。またステロイドパルス療法時に、血液凝固能の亢進を伴うことがあるが、その予防の意味でも抗凝固薬の使用は有用ではないかと考えられる。腎病変を伴うPNに対して、ウロキナーゼなどの抗凝固療法の効果については今後症例を重ね検討してゆく必要があるだろう。

本症例ではステロイドパルス療法と血漿交換により急速に進行していた腎機能の低下が改善し血中免疫複合体も消失した。一過性の効果しかない可能性のある血漿交換とステロイドを併用することにより、より有効な治療効果が期待できると考えられる。PNの病因、治療法については未だ不明な点が多く、今後より多くの症例の検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Kussmaul A, Maier R: Über bisher nicht beschrieben eigentümliche Arterienerkrankung (Periarthritis nodosa), die mit Morbis Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskel-lähmung einhergeht. Dtsch Arch Klin Med 1: 484, 1866.
- 2) Davson J, et al: The kidney in periarthritis nodosa. Quart J Med 17: 175, 1978.
- 3) 柴田整一, 他: 結節性動脈周囲炎の腎血管変化と臨床との関連。厚生省悪性関節リウマチと結節性動脈周囲炎調査研究班, 昭和49年度研究業績, 1975, p202.
- 4) 松浦秀光, 他: 顕微鏡的結節性多発性動脈炎の1剖検例。日内会誌 69: 738, 1980.
- 5) 重松秀一, 他, 諸臓器に血管炎を伴ったRapidly

- Progressive Glomerulonephritisの1剖検例。日腎誌 16: 15, 1974.
- 6) 入水苑生, 他: 急速進行性腎炎を伴ったPNの1例。腎と透析 20: 857, 1986.
- 7) 藤元昭一, 他: 急速進行性糸球体腎炎様経過を呈した結節性多発性動脈炎の1例。腎と透析 14: 707, 1983.
- 8) Kanfer A, et al: Insuffisance rénale aiguë au cours de la périartérite noueuse. Nouv Presse Med 5: 1883, 1976.
- 9) Frohnert AA, et al: Longterm follow up study of periarteritis nodosa. Amer J Med 43: 8, 1967.
- 10) Leib ES, et al: Immunosuppressive and corticosteroid therapy of polyarteritis nodosa. Amer J Med 67: 941, 1979.
- 11) Balow JE: Renal vasculitis. Kidney Intern 27: 954, 1985.
- 12) Nield GH, et al: Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of polyarteritis nodosa. Postgrad Med J 53: 382, 1977.
- 13) 古田嘉男, 他: 血漿交換療法が有効であった結節性多発性動脈炎の1例。日内会誌 75: 772, 1986.
- 14) Chalopin JM, et al: Immunological findings during successful treatment of HBsAg-associated polyarteritis nodosa by plasmapheresis alone. Brit Med J 280: 368, 1980.
- 15) Saraux H, et al: Neuropathie optique ischémique aiguë antérieure et postérieure au cours d'une périartérite noueuse traitement par plasmaphérese. J Fr Ophthalmol 5: 55, 1982.
- 16) Hamblin T, et al: Polyarteritis presenting with thrombocytosis and palliated by plasma exchange. Postgrad Med J 54: 615, 1978.
- 17) Gullevin L, et al: Périartérite noueuse mortelle au décours d'une maladie de Basedow. Sem Hop Paris 56: 1877, 1980.
- 18) Fauci AS, et al: The spectrum of vasculitis. Ann Intern Med 89: 660, 1978.
- 19) 阿倍 達, 他: 壊死性血管炎におけるサブレッサーT細胞機能。厚生省系統的血管病変に関する調査研究班, 1983年度研究報告書, 1984, p38.
- 20) D'Agati V, et al: Idiopathic microscopic polyarteritis nodosa: Ultrastructural observations on the renal vascular and glomerular lesions. Amer J Kid Dis 7: 95, 1986.
- 21) 原 耕平, 他: RPGNおよび難治性ネフローゼ症候群におけるヘパリン持続注入療法の治療効果と予後。厚生省進行腎障害調査研究班, 昭和60年度研究業績, 1986, p205.
- 22) 堺 秀人, 他: 慢性糸球体腎炎およびその他の糸球体障害におけるウロキナーゼとダナゾールの尿蛋白減少効果。厚生省進行性腎障害調査研究班, 昭和60年度研究業績, 1986, p223.