

3 サイトメガロウイルス感染症を併発したものの免疫抑制療法で透析離脱することができた 多発血管炎性肉芽腫症の一例

長野市民病院 腎臓内科¹⁾ 長野県立信州医療センター 腎臓内科²⁾

林悟子¹⁾ 山崎大樹¹⁾ 掛川哲司¹⁾ 小川洋平²⁾

【背景】

多発血管炎性肉芽腫症(GPA)は上気道、肺、腎症状を主要症状とする難治性の壊死性血管炎である。PR3-ANCAが高率で陽性となり、しばしば急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の経過を辿る。ANCA関連RPGNの初期治療には、ステロイドと可能な限り免疫抑制薬の併用が推奨されるが、一方で高齢者や担癌患者など易感染性の患者においては感染症の合併リスクが高く、日和見感染予防や治療の強度などを考慮する必要がある。今回、我々はステロイド及び免疫抑制加療中にサイトメガロウイルス(CMV)感染症を発症したものの透析離脱することができた症例を経験したので報告する。

【症例】

症例：80代男性

主訴：食思不振、鼻閉感、体重減少

既往歴：高血圧症、H. pylori 除菌後、前立腺肥大症、胆嚢摘出術、虫垂炎術後

生活歴：ADL自立、妻と長男と同居

アレルギー：なし

内服歴：ロサルタン・ヒドロクロロチアジド錠 1錠/日、アゼルニジピン 16 mg 1錠/日、シロドシン OD2 mg 2錠/日、酸化マグネシウム 500 mg 2錠/日、ピラスチン 20 mg 1錠/日、カルボシステイン 250 mg 3錠/日

現病歴：高血圧などでA医院に定期通院しており、X年8月時点のCre 1.0 mg/dlだった。X年9月12日から食欲不振、鼻閉感、体重減少傾向があり同月15日に信州医療センター耳鼻科に受診し待

機的に画像精査の方針となった。また、A医院で上部内視鏡検査を推奨され同月22日にB医院を受診し、血液検査で炎症反応の上昇を指摘された。同日に信州医療センター救急外来へ紹介受診しCre 3.8 mg/dl、CRP 24 mg/dl、尿蛋白2+、尿潜血3+と腎機能低下、炎症反応高値、検尿異常を認め入院となった。同月24日に同院腎臓内科に紹介され急速進行性糸球体腎炎が疑われた。同月27日に入院時のPR3-ANCA 350 U/ml以上と高値が判明し、また血痰の出現と入院時のCTで間質性肺炎の疑いの指摘もあり集学的治療の必要性が考慮され当院へ転院となった。

入院時現症：身長 167.1 cm、体重 64.9 kg、BMI 23.2 kg/m²、体温 36.6 °C、血圧 144/89 mmHg、脈拍 71 bpm、呼吸数 18 回/分、SpO₂ 93% (室内気)。眼球結膜の黄染や眼瞼結膜の貧血はない。心音は整で雑音はなく、呼吸音は正常肺呼吸音。腸蠕動音は正常で平坦、軟、圧痛は認めなかった。下腿浮腫はない。

尿所見：<定性> pH 5.5、比重 1.015、蛋白 1+、潜血 3+ <沈査> RBC ≥ 100/HPF、WBC 10-19/HPF、細菌- <生化学> U-TP/Cre 1.1g/gCre、U-NAG 31.6 IU/l、β2MG 1280 μg/l

血液所見：WBC 12000/μl (Neut 87.2%、Lym 6.7%、Mono 4.8%、Eo 1.1%、Baso 0.1%)、RBC 342万/μl、Hb 10.0 g/dl、Plt 18万/μl、PT 16.9秒、APTT 35.9秒、Dダイマー 5.9 μg/l

血液生化学所見：TP 5.5 g/dl、Alb 2.1 g/dl、

問合せ先：林悟子 〒381-8551

長野市大字富竹 1333 番地 1 長野市民病院 (TEL 026-295-1199)

BUN 73 mg/dl、Cre 4.6 mg/dl、e-GFR 10.2 mL/min/1.73m²、Na 136 mEq/l、K 4.1 mEq/l、Cl 101 mEq/l、Ca 7.9 mg/dl、iP 4.4 mg/dl、UA 8.3 mg/dl、AST 33 U/L、ALT 20 U/L、LD 156 U/L、ALP 170 U/l、 γ GT 13 U/l、AMY 72 U/l、CK 39 U/l、CRP 17.8 mg/dl、TC 123 mg/dl、TG 93 mg/dl、HDL-C 20 mg/dl、LDL-C 81 mg/dl、HbA1c 6.8%、Glu 117 mg/dl、KL-6 157 U/ml、BNP 71.8 pg/ml
 免疫血清学的所見:IgG 1388 mg/dl、IgA 249 mg/dl、IgM 106 mg/dl、C3 112 mg/dl、C4 24 mg/dl、CH50 47 U/ml、RF 38.4 U/ml、抗核抗体<40倍、PR3-ANCA 346 U/ml、MPO-ANCA 陰性、抗GBM抗体陰性、HBs抗原陰性、HBs抗体陰性、HBc抗体陰性、抗TP抗体陰性、 β -Dグルカン陰性、T-SPOT 陰性
 心電図：正常洞調律、HR 71 bpm、右脚ブロック
 胸部X線：心胸郭比50.0%、胸水なし、肺野の浸潤影なし
 単純全身CT：右上顎洞や篩骨洞、鼻腔にわずかな軟部陰影を認め軽微な鼻炎や副鼻腔炎を疑う。肺野に明らかな急性期病変はなく少量の胸水を認める。前立腺の軽度腫大の他、腹部臓器に明らかな異常所見は認めない。

【入院後経過】

上気道症状、肺症状、腎症状から多発血管炎性肉芽腫症と診断した。腎生検については本人の同意が得られず施行しなかった。

入院同日からステロイドパルス3日間を開始した。後療法はPSL 0.6 mg/kg (40mg/日)とした。当初はシクロホスファミド(CY)併用も検討していたが入院第3病日にCre 5.4mg/dlと腎機能増悪と体重増加傾向を認め透析導入の方針となり、アザチオプリン(AZA)を併用しつつPSLを速やかに漸減することとした。第13病日にAZAを開始しその後、血小板低下及び下痢症状を認め、第17病日時点でCMVアンチゲネミアを提出し陽性が判明

した。ガンシクロビルによる加療を開始し血小板は一時7.8万/ μ lまで低下したが徐々に10万台まで改善し下痢症状も軽快した。PSL漸減しつつ免疫抑制療法を継続し、CRPは速やかに1未満に低下し腎機能やPR3-ANCA、低Alb血症は徐々に改善傾向を認め、第36病日時点でCRPは陰性化しており、Cre 2.9 mg/dl、Alb 3.2 mg/dl、PR3-ANCA 85 U/mlだった。CMVアンチゲネミア陰性を確認した上でPSL 25 mg/日+AZA 50 mg/日で第41病日に退院した。

退院後は信州医療センターで維持透析を継続しつつPSLが漸減されていった。透析間の体重増加はなく、Cre 1.5~2.1 mg/dl、尿蛋白0.3~0.7 g/gCreで推移し、翌年1月に週2回透析へ変更、2月には血液透析離脱となった。その後もPSL減量を継続しているが再燃することなく経過しており、PR3-ANCAも6月時点で6.2 U/mlまで減少を認めている。

【考察】

RPGNは疾患活動性や重症度に応じて治療を行う必要がある。本症例は、腎生検を施行しておらず病理学的評価はできないものの、RPGN重症度分類においてGradeⅢに分類され初期治療としてステロイドパルス療法を行うこととした。ANCA関連RPGNの初期治療には、ステロイドと可能な限り免疫抑制薬(特にCYやリツキサン)の併用が推奨され¹⁾、診断時に透析を必要とするような高度腎不全を伴うRPGNでも、CYを併用した方が腎予後・生命予後がともに良好であるとの報告²⁾や、ステロイドにIVCY、血漿交換療法も併用し加療したところ3か月後には6割程度の患者が透析離脱できたという報告もある³⁾。一方で、透析不要の患者よりも腎機能が回復する確率が低いことや、RPGN患者の死亡原因の55.9%は感染症が占めていることから⁴⁾⁵⁾、高齢者・透析を要する腎障害・易感染性など副作用リスクの高い症例においてはパルス

を行わない、ステロイド単剤にするなどの考慮も必要となる。

本症例においては、80代と高齢ではあったが、入院時の尿量が保たれており透析を回避できる可能性があったこと、倦怠感や体重減少などの血管炎症状や RPGN の経過を辿っていることから疾患活動性が高いと判断しステロイドパルスおよび CY の併用を検討していた。しかし、入院第3病日で腎機能増悪、体重増加傾向があり透析導入の方針となり、腎予後の改善は困難と判断し AZA を併用し PSL 漸減することとした。治療強度を弱めたものの腎機能の改善傾向が得られ、経過で CMV 感染症を発症したが、適切な感染症治療と免疫抑制療法の継続により最終的に透析を離脱することができた。

【結語】

早期に血液透析に至った高齢者の GPA 症例に対してステロイド及び免疫抑制療法を行い、経過で CMV 感染症を発症したものの最終的に透析離脱できた症例を経験した。

ANCA 関連血管炎は積極的な免疫抑制療法により腎予後および生命予後の改善が期待できるが、一方で治療経過中に感染症を発症するリスクがあり治療強度を抑えるなどの考慮が必要になる。

適切な免疫抑制薬の使用と感染症を中心とした副作用への対策を行うことが、予後改善および QOL 向上に重要となる。

著者の利益相反(conflict of interest:COI)開示：本論文に関して特に申請なし。

【参考文献】

- 1) 成田一衛 監修. RPGN 診療ガイドライン. 東京：東京医学社, 2020
- 2) Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated

vasculitis with severe kidney failure. Clin J Am Soc Nephrol 9 : 905-913, 2014

- 3) Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 8 : 219-224, 2013
- 4) Hedger N, J Stevens, N Drey, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: a 10-year retrospective study. Nephrol Dial Transplant 15 : 1593-1599. 2000
- 5) 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班. 日腎会誌 53 : 509-555. 2011