

発症に溶連菌感染の関与が示唆された ANCA 陰性顕微鏡的多発血管炎の 1 例

田中 悦子*¹・今村 秀明*¹・此元 隆雄*¹

布井 博幸*¹・久野 敏*²・尾田 高志*³

(受付日：平成22年12月10日)

採用日：平成23年1月11日)

要 旨

今回われわれは、発症に溶連菌感染の関与が示唆された若年発症の ANCA 陰性顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の症例を経験した。症例は12歳男児。発熱、腹痛、皮疹および急性腎不全を呈し、血液浄化療法を要した。肺炎や関節炎などを合併し、多臓器にわたる症状から血管炎症候群が疑われた。皮膚生検は白血球破砕性血管炎、腎生検では半月体形成を伴わない pauci-immune 型糸球体腎炎で細動脈にフィブリノイド壊死性血管炎を認めた。MPO-ANCA, PR3-ANCA はともに陰性であり ANCA 陰性の MPA と診断し、ステロイドによる治療で症状は速やかに軽快した。ASK が高値であり溶連菌感染の関与が疑われ、腎糸球体では溶連菌の腎炎惹起抗原である NAPlr の染色が陽性であった。これは、溶連菌感染が発症の契機となったことを示すものであり、ANCA 陰性 MPA の発症機序を検討する上で示唆に富む症例であっ

*¹宮崎大学医学部生殖発達医学講座小児科学分野
(〒889-1692 宮崎市清武町木原5200)

*²福岡大学医学部病理学教室

*³防衛医科大学校腎臓内科

ANCA-negative microscopic polyangiitis associated with streptococcal infection in a 12-year-old boy

Etsuko Tanaka*¹, Hideaki Imamura*¹, Takao Konomoto*¹,
Hiroyuki Nunoi*¹, Satoshi Hisano*², Takashi Oda*³

*¹Division of Pediatrics, Department of Reproductive and
Developmental Medicine Faculty of Medicine, University of
Miyazaki

*²Department of pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka
University

*³Department of Nephrology, National Defense Medical
College

た。

序 言

顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA) は、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies : ANCA) が陽性で主に小血管に血管炎をきたす血管炎症候群である ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) の一つであり、Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、腎限局型血管炎などがこれに含まれる。MPA は高齢者に多く、小児では稀な疾患である^{1,2)}。発熱、体重減少、皮疹、多発性神経炎、関節痛など全身に症状が出現するが、なかでも腎障害が80~90%と最も高頻度である³⁾。臨床的には急速進行性糸球体腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) を呈し、腎組織所見は pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎を特徴とする。また、MPA は ANCA の中でも好中球顆粒酵素である myeloperoxidase (MPO) を抗原とする MPO-ANCA の特異度が高く、MPO-ANCA は60%の症例で陽性⁴⁾となる。さらに、proteinase3 (PR3) を抗原とする PR3-ANCA を含めた ANCA 全体では、51~94%の症例が陽性と報告されている²⁾⁻⁵⁾。MPA の発症機序は解明されていないが、ANCA による好中球の活性化などが発症に関与していると推測されている。

今回われわれは、溶連菌感染が発症の契機になったことが示唆された ANCA 陰性 MPA を経験した。溶連菌感染が関与した MPA の報告は検索した限りでは認めず、

Key words : 顕微鏡的多発血管炎

pauci-immune 型糸球体腎炎

ANCA

溶連菌感染症

NAPlr

表1 入院時検査所見（一般検査）

〈尿定性〉		〈血算〉		〈生化学〉	
比重	1.012	WBC	24600個/μL	TP	5.4 g/dL
pH	6.0	stab	4.0%	Alb	1.92 g/dL
蛋白	(3+)	seg	84.0%	BUN	89.1 mg/dL
潜血	(3+)	Lymph	4.0%	Cre	3.15 mg/dL
糖	(-)	Eosino	3.0%	eGFR (schwartz)	27.3 ml/min/1.73m ²
		Hb	12.6 g/dL	Glu	111 mg/dL
〈尿沈渣〉		PLT	40.8万/μL	Na	133 mEq/L
赤血球	>100/F			K	5.5 mEq/L
白血球	>100/F	〈血ガス〉		Cl	101 mEq/L
硝子円柱	20~30/F	pH	7.409	Ca	8.1 mEq/L
		pCO ₂	31.5 mmHg	P	3.4 mEq/L
〈尿生化〉		HCO ₃	19.6 mEq/L	AST	18 IU/L
Upro	725 mg/dL	BE	-4 mEq/L	ALT	11 IU/L
Upro/Ucr	3.5			AMY	41 IU/L
尿 NAG	61.6 IU/L	〈凝固系〉		リパーゼ	5.3 U/L
尿 β2MG	1670 μg/ml ^ℓ	PT%	42.1%	CRP	15.74 mg/dL
FENa	0.7%	APTT	36.8 sec.		
		Fib	430 mg/dL		
		ATⅢ	69%		
		XⅢ因子	52%		

表2 入院時検査所見（免疫，自己抗体，感染症検査）

〈免疫学的検査〉		〈自己抗体検査〉		〈感染症〉	
IgG	1767 mg/dL	RA	1.0 IU/ml ^ℓ	ASO	101 IU/ml ^ℓ
IgG4	14.6 mg/dL	ANA	20倍	ASK	10240倍
IgA	190 mg/dL	PR3-ANCA	10 EU	抗マイコプラズマ抗体	160倍
IgE	184.6 mg/dL	MPO-ANCA	10 EU	HSV IgM	0.61
C3	103 mg/dL	抗GBM抗体	10 EU	IgG	2.0
C4	14 mg/dL	抗SS-A抗体(index)	7	HBs抗原	(-)
CH50	42 mg/dL	抗SS-B抗体(index)	7	HCV抗体	(-)
IL-6	43.1 pg/ml ^ℓ	IC	1.5 mcg/ml ^ℓ	CMV	既感染
sIL-2R	790 U/ml ^ℓ	抗CCP抗体	0.6 U/ml ^ℓ	麻疹	既感染
クリオグロブリン	(-)			EBV	既感染
		〈細菌培養検査〉		エルシニア抗体	(-)
		血液培養	(-)	ツツガムシ抗体	(-)
		尿培養	(-)	日本紅斑	(-)
		便培養	(-)		
				〈その他〉	
				便潜血	(-)

若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：12歳，男児。

主訴：発熱，腹痛，皮疹，乏尿。

既往歴・家族歴：特記事項なし。これまで学校検尿で異常を指摘されたことはない。

現病歴：某年5月8日から上腹部痛が出現し，近医で胃腸炎の診断のもとホスホマイシンの内服が開始された。第5病日には38℃台の発熱が出現し経口摂取も不能

となり，血液検査で白血球数27,700/μL，C反応性蛋白（CRP）17.36mg/dℓと強い炎症所見を認めた。また，尿蛋白3+，尿潜血2+および血中尿素窒素（BUN）87.0mg/dℓ，血清クレアチニン（cre）1.5mg/dℓと，検尿異常と著明な腎機能障害を認めた。脱水に伴う腎前性腎不全と判断し，絶食のうえ大量輸液が行われセフォチアムの投与が開始されたが症状は改善せず，また，同日四肢に皮疹が出現した。第8病日には乏尿となり，腎機能はさらに悪化，血清カリウム値（6.1mEq/L）の上昇を認めたため，急性血液浄化療法を含めた加療目的に当

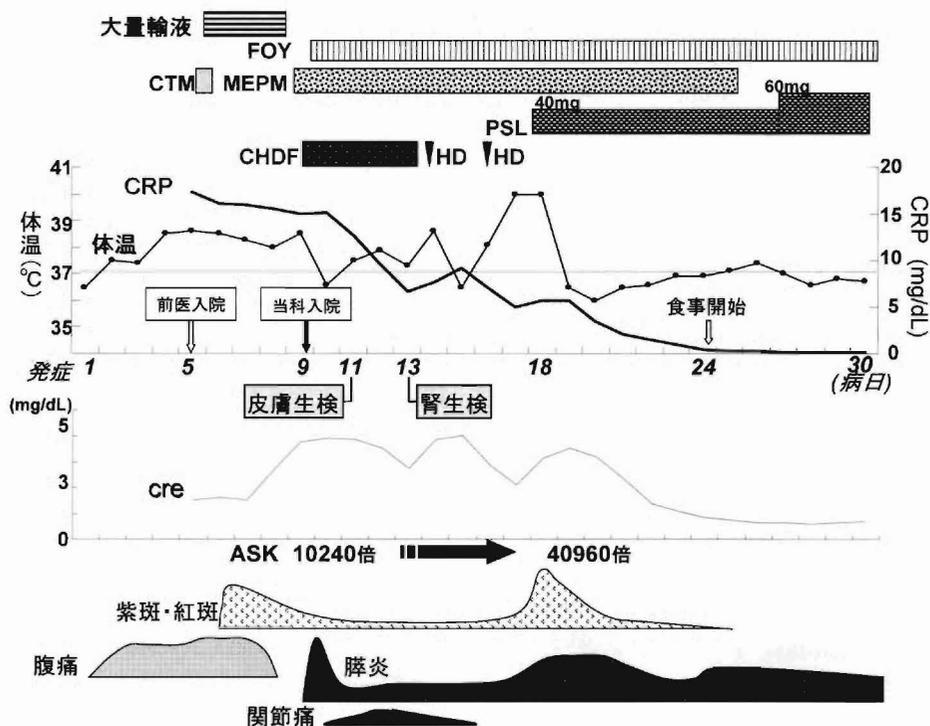


図1 発症後の経過

CRP: C反応性蛋白, cre: 血清クレアチニン, CTM: セフォチアム, MEPM: メロベネム, FOY: メシル酸ガベキサート, CHDF: 持続血液透析濾過, HD: 血液透析, ASK: 抗ストレプトキナーゼ抗体, PSL: プレドニゾロン

院へ転院となった。

入院時現症: 身長165cm, 体重67.8kgで前医入院時より3日間で7.8kg増加していた。体温は37.4℃, 頰脈は認めず, 血圧は145/80mmHgと高血圧を認めた。心音は異常なく, 呼吸音は左下肺野で減弱していた。腹部に圧痛は認めなかった。手背, 前腕および下腿に浸潤を触れる環状紅斑を認め, 一部は紫斑が混在していた。下腿に浮腫を認めた。

入院時検査 (表1, 2): 多量の蛋白尿と血尿, 低蛋白血症を認めネフローゼ症候群を呈していた。さらに腎機能は悪化し, 高カリウム血症と代謝性アシドーシスを認めた。尿細管マーカーも高値であり尿細管障害を伴っていた。白血球とCRPは著明に高値で強い炎症は持続していた。免疫学的検査では, IgGが高値であったがIgG4は正常で, IgG4関連自己免疫疾患は否定的であった。クリオグロブリンは陰性であった。MPO-ANCAとPR3-ANCAを含む各種自己抗体検査はすべて陰性であった。感染症検査では, 抗ストレプトキナーゼ抗体(ASK)が10240倍と高値であり溶連菌感染の関連が疑われたが, 血清補体値は正常であり溶連菌感染後急性糸球体腎炎は否定的であった。画像検査では, 胸部レント

ゲン検査で心拡大と胸水貯留を認め, 溢水の状態であった。腹部超音波検査では, 腎の腫大(右腎131mm×53mm, 左腎130mm×56mm)と腎実質の輝度の上昇を認め急性腎機能障害の所見であった。また, 心内膜炎や冠動脈病変を疑わせる所見はなく, 眼科的な異常も認めなかった。

入院後経過 (図1): フロセミドを静脈内投与するも排尿は認めなかった。乏尿性腎不全による溢水, 高血圧と判断し, 入院翌日から持続血液透析濾過(continuous hemodiafiltration: CHDF)を開始した。体重の増加分である約8kgを3日間かけて除水しところ, 血圧は正常化し心胸郭比は50%と改善, 循環動態も安定した。入院6日目からは血液透析(hemodialysis: HD)へ移行した。また, 重症の細菌感染症が否定できず, 入院時からメロベネムの投与を行った。食事を再開したところ嘔吐が出現し, 血清アミラーゼ1311IU/L, 血清リパーゼ942.5U/Lと急激な上昇を認め, 急性膵炎を合併した。これに対し, 中心静脈栄養管理とメシル酸ガベキサートの投与を開始した。後日施行した腹部CT検査で, 膵腫大と周囲の脂肪組織の濃度上昇を認め, 画像上も膵炎の所見であった。また, 新たに肘関節痛が出現したが, 数

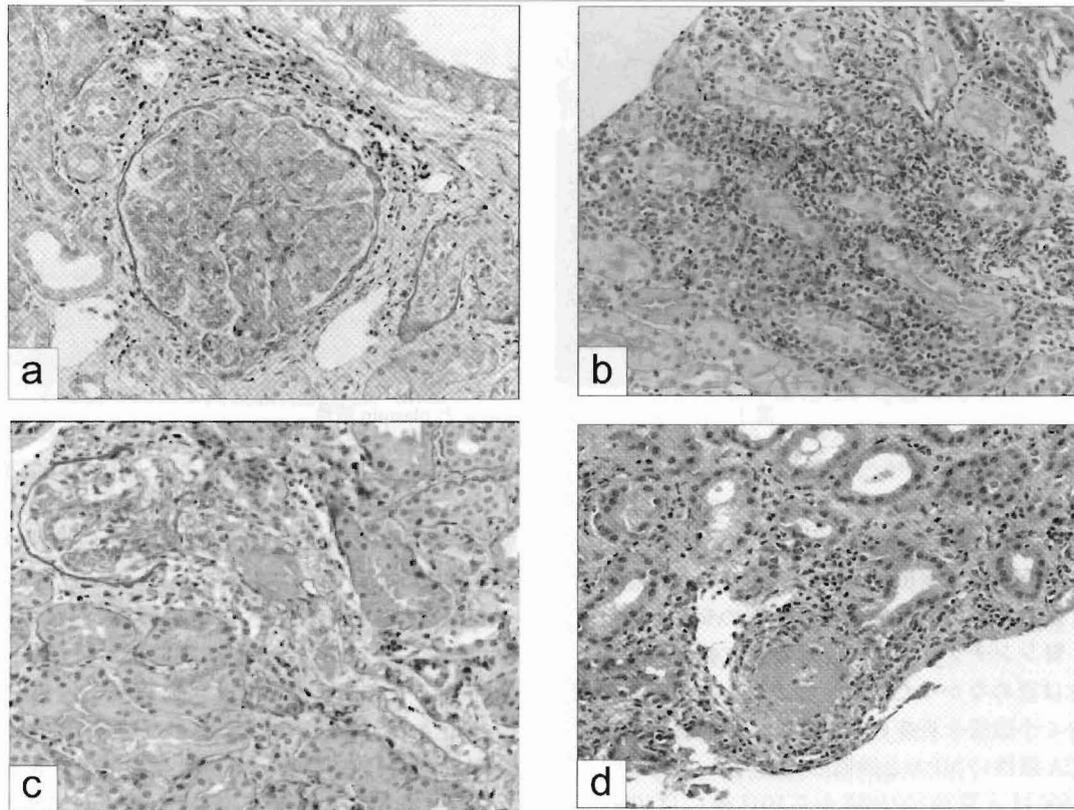


図2 腎生検所見 (光学顕微鏡)

- a) PAS 染色 (×200)。好中球浸潤を伴った管内増殖性糸球体病変。
 b) PAS 染色 (×200)。帯状に多数の好中球浸潤を認める間質。
 c) PAS 染色 (×200)。輸入細動脈に認められたフィブリノイド壊死を伴った血管炎。
 d) HE 染色 (×200)。細動脈にフィブリノイド壊死を伴った血管炎。

日で自然に軽快した。

経過中に複数臓器に症状を認めたことから血管炎症候群を疑い、手背部紅斑部の皮膚生検と腎生検を施行した。皮膚生検は、真皮上層に炎症性細胞浸潤と血管周囲に好中球の浸潤を認め、白血球破砕性血管炎の所見であった。免疫染色では、IgAを含む免疫複合体の沈着は認められなかった。腎生検所見を図2に示す。すべての糸球体に中等度から高度の管内増殖を認め、メサングウム壊死を伴ったメサングウム増殖性腎炎であった。半月体の形成は認めなかった。また、間質に激しい炎症性細胞の浸潤を認め、細動脈にフィブリノイド壊死を伴った血管炎を認めた。免疫染色では極軽微なC3の非特異的沈着を認めるのみで、有意な免疫複合体の沈着は認めなかった。なお、電子顕微鏡検査で、humpを含むelectron dense depositは認めず、溶連菌感染後急性糸球体腎炎や免疫複合体に起因する腎炎は否定的であった。以上の組織所見から血管炎症候群に起因するpauci-immune型糸球体腎炎と診断した。Wegener肉芽腫症の鑑別のた

めに行った喉頭内視鏡検査では上気道に病変は認めなかった。

入院後、体温は37℃から38℃台前半で経過し、紅斑や紫斑は消退傾向であった。第17病日にはCRP 4.94mg/dℓまで低下、膵炎についても血清アミラーゼやリパーゼは改善傾向を認めた。また、1日尿量が約500mℓと増加し、BUN 69.9mg/dℓ、Cre 2.12 mg/dℓと腎機能の改善を認め透析より離脱することが出来た。しかし、第18病日に悪寒を伴う40℃の高熱と両側四肢に新たな紅斑と紫斑が多数出現、炎症反応も再上昇し病勢の再燃を認めた。皮膚および腎組織所見から血管炎症候群と診断した後、プレドニゾン(PSL)を開始したところ、翌日には解熱し、紅斑や紫斑等の皮膚症状や膵炎も速やかに改善、CRPも陰性化した。腎機能も順調に回復し、尿所見も正常化した。PSLは開始4週間後から漸減し10mg/dayまで減量したが、一過性の血尿を認めたのみで、全身の血管炎症状や炎症所見の再燃、尿検査や腎機能の異常は認めていない。

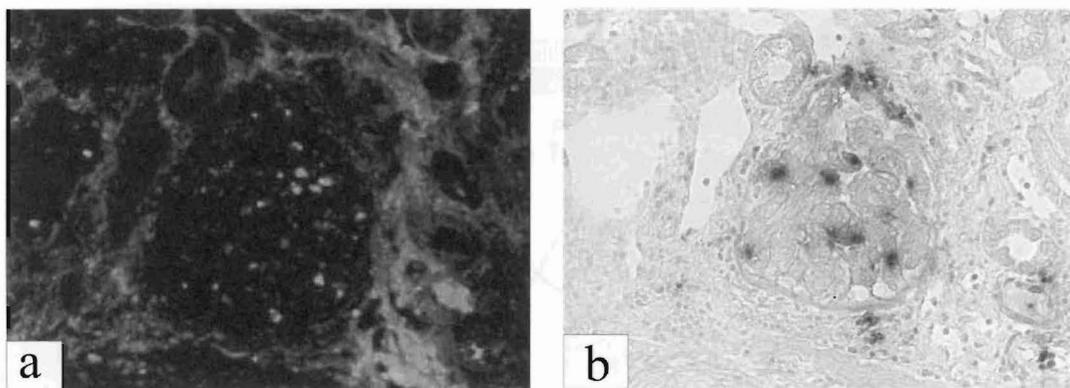


図3 腎生検組織における NAP1r と plasmin 活性
 a) NAP1r 染色。糸球体18個中、15個が陽性。
 b) plasmin 活性。糸球体18個中、14個が陽性。

血管炎症候群の分類診断のために行った胸腹部造影 CT 検査と頭部 Magnetic Resonance Angiography (MRA) 検査では、胸腹部や頭部の血管病変は認めなかった。また、DMSA 腎シンチグラフィーでは腎に欠損像はなく、虚血性変化は認めなかった。以上のことから、中型血管に病変がなく小血管を炎症の首座とする血管炎症候群であり、ANCA 陰性の MPA と診断した。

また、ASK は入院時10240倍から10日後には40960倍と、ベア血清で有意な上昇を認めた。さらに、図3に示すように、腎生検組織で糸球体に nephritis-associated plasmin receptor (NAP1r) と Plasmin 活性がともに陽性であり、溶連菌感染を契機として発症した腎炎であることが示唆された。

考 察

今回われわれは、発症に溶連菌感染の関与が強く疑われた ANCA 陰性の MPA 症例を報告した。

MPA は多臓器の小血管を主な炎症の場とする血管炎症候群の一つで、発熱や体重減少などの全身症状とともに各臓器に血管炎による症状が出現する。中でも腎臓の糸球体毛細血管は高頻度に障害され、臨床的に RPGN を呈する³⁾。組織学的には、小血管(毛細血管、細静動脈)のフィブリノイド壊死性血管炎を呈し、腎臓では壊死性半月体形成性糸球体腎炎が典型的であり³⁾、免疫複合体沈着は認めないか、あってもわずかである。血清学的に ANCA の陽性率が高く、51~94%の症例が陽性と報告されている²⁾⁻⁵⁾。ANCA は標的抗原の違いにより多種類に分類されているが、そのうち腎炎に関連する代表的な ANCA には PR3-ANCA と MPO-ANCA がある。PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症に特異性が高く、MPO-ANCA は MPA や Churg-Strauss 症候群、MPA の腎限局

型と考えられる pauci-immune 型壊死性半月体形成性腎炎の特異性が高い。

本症例は、RPGN を含む複数臓器の血管炎症候群を認め、皮膚生検で白血球破砕性血管炎の所見と、腎生検で細動脈フィブリノイド壊死性血管炎の所見を認めたため、MPA と診断した。しかし、組織学的には pauci-immune 型糸球体腎炎であるものの、半月体形成を伴わないびまん性の管内増殖とメサンギウム増殖性腎炎を呈し、MPO-ANCA や PR3-ANCA は陰性であった。Min らによる MPA を含む pauci-immune 型糸球体腎炎の解析では、ANCA 陰性糸球体腎炎は、組織学的には ANCA 陽性と同様に半月体形成性腎炎を呈するものの、1) 年齢が若い、2) 上気道感染の有病率が少ない、3) 全身症状の頻度は低い、4) 腎病変については高度蛋白尿を来たしやすく、腎組織は間質の線維化や糸球体硬化が重症で腎予後は不良である、などの特徴を有していた⁶⁾。本症例も ANCA 陰性 pauci-immune 型糸球体腎炎であり、若年発症で明らかな上気道感染は認めなかったが、強い全身症状を伴っていた。腎症状としては、高度蛋白尿を認め急性腎不全を呈し、腎組織所見は急性病変が主体で間質の線維化や糸球体硬化は認めなかった。治療に対する反応性は良好で、ステロイド投与開始後に全身症状、腎機能障害および尿所見は速やかな改善を認めた。しかし、Min らの報告を考慮すると、腎予後については今後の慎重な経過観察が必要である。

MPA の発症機序についてはさまざまな検討が行われているが、いまだ明確には解明されていない。しかし、MPO-ANCA が、tumor necrosis factor- α などの炎症性サイトカインと連動して好中球の活性化を引き起こし、MPA の発症に関与すると推測されている^{7,8)}。また、腎障害の発症機序についても動物実験モデルを用いた検討

が多数行われている。Xiao らのマウスを用いた検討では、MPO-ANCA が好中球を活性化させて、重症の壊死性糸球体腎炎や全身性の血管炎を惹起したことを報告している⁹⁾。さらに、ヒトの壊死性糸球体腎炎についても、MPO-ANCA が好中球を介して糸球体内皮細胞障害を引き起こすことが報告され、MPA の腎障害の機序として推測されている¹⁰⁾。しかし、本症例のように ANCA 陰性の MPA や pauci-immune 型糸球体腎炎も存在し²⁾⁵⁾¹¹⁾、発症機序の解明には至っていない。

ANCA 測定 の 国 際 ガイ ド ラ イ ン で は、MPA や Wegener 肉芽腫症の10%は間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence assay : IIF) でのみ ANCA が同定されること、ELISA と IIF の併用で感度・特異度が上昇することから ELISA と IIF の双方の実施を推奨している。なかでも、MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の ANCA では、human lysosomal membrane glycoprotein2 (H-lamp2) に対する抗体が ANCA 関連腎炎との関与が指摘されている。Kain らは、H-lamp2 を抗原とした ANCA (H-lamp-ANCA) による血管炎発症の機序について Molecular Mimicry (分子模倣) 説を提唱している。これは、グラム陰性菌感染で産生された菌の線毛の一部に対する抗体が、好中球や血管内皮に発現した H-lamp2 と交差反応して血管炎を惹起するという機序である¹²⁾。これは、感染と自己免疫疾患発症の関連性に重要な示唆を与えるものである。

本症例では、IIF を施行しておらず、また H-lamp2-ANCA の測定も行っていない。そのため、MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の ANCA が発症に関与した可能性は否定できない。

一方で、本症例では ASK がペア血清で有意に上昇し、溶連菌感染が発症の契機となった可能性が考えられた。そこで、溶連菌菌体内成分から溶連菌感染後急性糸球体腎炎患者の IgG と反応性が最も強い分画として抽出され、Yoshizawa らによって同定された腎炎惹起性抗原である NAP1r および plasmin 活性を、腎生検組織で検討した。NAP1r は糸球体18個中15個に陽性、plasmin 活性は糸球体18個中14個に陽性であり、腎炎の発症に溶連菌感染が関与していることが示唆された。また、腎組織に免疫複合体や hump は認めず、溶連菌感染後急性糸球体腎炎の所見とは合致しなかった。このことは、今回の腎炎が溶連菌感染を契機に、免疫複合体を介する機序とは異なる機序で起こったことを示している。しかし、血管への NAP1r 沈着は証明できず、MPA (血管炎そのもの) の発症と溶連菌の関連については、明らかにすることは出来なかった。

これまでの報告で、溶連菌感染の関与した血管炎症候群は、皮膚型結節性多発動脈炎¹³⁾や紫斑病性腎炎¹⁴⁾などがある。また、溶連菌による心内膜炎で二次性の ANCA 関連腎炎を呈した報告も散見される¹⁵⁾。しかし、溶連菌が直接発症に関与した原発性 MPA の報告は検索した限りで確認できなかった。

結 語

発症に溶連菌感染の関与が示唆された若年発症の ANCA 陰性 MPA の症例を報告した。ステロイド治療が奏効したが、腎予後については今後も注意深い観察が必要である。ANCA 陰性の場合、MPO-ANCA や PR3-ANCA 以外の H-lamp-ANCA などが陽性の可能性もあり、ANCA の測定には ELISA と IIF の併用が必要と考えられた。本症例は腎糸球体の NAP1r 染色が陽性で、pauci-immune 型糸球体腎炎の発症に溶連菌感染が契機となったことを初めて示した報告であり、その発症機序を検討する上で示唆に富む症例であった。

本論文の主旨は、第24回九州ネフロロジー研究会 (平成22年8月、唐津市) にて報告した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 小林法元, 川合 博: 血管炎症候群. 小児内科 41: 746-749, 2009
- 2) Vamvakopoulos, J., Savage, C.O. and Harper, L.: ANCA-associated vasculitides -lessons from the adult literature. *Pediatr Nephrol* 25: 1397-1407, 2010
- 3) Samarkos, M., Loizou, S., Vaiopoulos, G. and Davies, K.A.: The Clinical Spectrum of Primary Renal Vasculitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 35: 95-111, 2005
- 4) Kallenberg, C.G.M., Heeringa, P., and Stegeman, C.A.: Mechanisms of disease: Pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2: 661-670, 2006
- 5) Koyama, A., Yamagata, K., Makino, H., Arimura, Y., Wada, T., Nitta, K., Muso, E., Taguma, Y., Shigematsu, H., Sakai, H., Tomino, Y. and Matsuo, S. for the Japan RPGN Registry Group.: A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol*. 13: 633-650, 2009
- 6) Chen, M., Kallenberg, C.G.M. and Zhao M.-H.: ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nature Reviews Nephrology*. 5: 313-318, 2009
- 7) 平橋淳一: ANCA 関連血管炎と好中球. 腎と透析 68: 84-88, 2010
- 8) 長尾朋和, 鈴木和男: MPO-ANCA 関連血管炎と血管内皮細胞. 腎と透析 68: 89-93, 2010

- 9) Xiao,H., Heeringa,p., Hu,P., Zhao,M., Aratani,Y., Maeda,N., Falk, R.J. and Jennette,C. : Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *The Journal of Clinical Investigation.*110 : 955-963, 2002
- 10) 有村義宏：顕微鏡的多発血管炎。腎と透析 68 : 47-51, 2010
- 11) 幡谷浩史：急速進行性腎炎。小児内科 40 : 820-882, 2008.
- 12) Kain, R., Exner, M., Brandes, R., Ziehermayr, R., Cunningham, D., Alderson, C.A., Davidovits, A., Raab, I., Jahn, R., Ashour, O., Spitzauer, S., Gere, S.-P., Fukuda, M., Klemm, P., Rees, A.J. and Kerjaschki, D. : Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nature medicin.* 14 : 1088-1096, 2008
- 13) David, J., Ansell, B.M. and Woo, P. : Polyarteritis nodosa associated with streptococcus. *Archives of Disease in Childhood* 69 : 685-688, 1993
- 14) Masuda, M., Nakanishi, K., Yoshizawa, N., Iijima, K. and Yoshikawa N. : Group A Streptococcal Antigen in the Glomeruli of Children With Henoch-Shonlein Nephritis. *American Journal of Kidney Disease* 41 ; 366-370, 2003
- 15) Zeledon, J.I., McKelvey, R.L., Servilla, K.S., Hofinger, D., Konstatinov, K.N., Kellie, S., Sun, Y., Massie, L.W., Hartshorne, M.F. and Tzamaloukas, A.H. : Glomerulonephritis causing acute renal failure during the course of bacterial infections. histical varieties, potential pathogenetic pathways and treatment. *Int Uro Nephrol.* 40 : 461-470, 2008

ANCA-negative microscopic polyangiitis associated with streptococcal infection in a 12-year-old boy

*¹Division of Pediatrics, Department of Reproductive and Developmental Medicine Faculty of Medicine, University of Miyazaki

*²Department of pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

*³Department of Nephrology, National Defense Medical College

Etsuko Tanaka*¹, Hideaki Imamura*¹, Takao Konomoto*¹,
Hiroyuki Nunoi*¹, Satoshi Hisano*², Takashi Oda*³

Microscopic polyangiitis is a type of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis characterized by inflammation of small vessels. Although myeloperoxidase (MPO)-ANCA is usually positive in microscopic polyangiitis, we report the first case of ANCA-negative microscopic polyangiitis associated with streptococcal infection in a 12-year-old boy. He was admitted to our hospital for fever, skin rash, abdominal pain, nephrotic range proteinuria, gross hematuria and renal insufficiency. Subsequent oliguric renal failure, acute pancreatitis and arthritis were observed, and continuous hemodiafiltration was initiated. He was diagnosed with vasculitis syndrome due to multiple organ symptoms. Laboratory findings revealed negative results for MPO-ANCA and proteinase 3 (PR3)-ANCA. Elevation of antistreptokinase (ASK) titer was observed, but there was no hypocomplementemia. Skin biopsies showed leukocytoclastic vasculitis without IgA and other immunoglobulin deposition. Renal histopathology revealed diffuse endocapillary hypercellularity and mesangial proliferation with mesangiolysis. Crescentic formation was not observed. Severe inflammatory cell infiltration was observed in the entire interstitium with tubulitis. Small-sized vessels, such as afferent arterioles, revealed fibrinoid necrotic angitis with swelling of endothelium. Immunofluorescence studies revealed only a few C3 deposits. Nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr), nephritogenic streptococcal antigen, and plasmin activity were seen in the renal biopsy specimens. A diagnosis of ANCA-negative microscopic polyangiitis with pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis was made and subsequent steroid therapy was initiated which proved to be very effective. Immediate improvement of clinical symptoms and abnormal laboratory findings were seen with complete recovery of renal function.

We report the first case of ANCA negative MPA accompanied with pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis which may have been caused by streptococcal infection due to elevated ASK titers and positive NAPlr and plasmin activity in renal specimens.

Key words : Microscopic polyangiitis, pauci-immune glomerulonephritis, antineutrophil cytoplasmic antibody, streptococcal infection, NAPlr