
抗糸球体基底膜抗体価の検出なしに 再燃したと考えられるGoodpasture 症候群の 1 例

大谷 浩、後藤博之、多田光範
秋田厚生医療センター 腎臓内科

Recurrent Goodpasture's Syndrome without the Detection of Circulating Anti-Glomerular Basement Membrane Antibody

Hiroshi Ohtani, Hiroyuki Gotoh, Mitunori Tada

Department of Nephrology and Internal Medicine, Akita Kousei Medical Center

<緒言>

Goodpasture症候群は、種々の原因により、基底膜IV型コラーゲンの α 3鎖に対する自己抗体が産生されることにより、糸球体基底膜および肺胞基底膜が障害され、急速進行性糸球体腎炎および肺胞出血を来す疾患として知られている。同症候群に対しては、血漿交換や副腎皮質ステロイドを含めた免疫抑制剤の投与が行われているが、腎の予後は必ずしも良くない。しかし、いったん寛解を得た症例での同症候群の再燃は比較的稀と報告されており¹⁾、また、再燃時には、血清中の抗糸球体基底膜抗体（抗GBM抗体）価の上昇を伴うとされている²⁾。しかし今回我々は、抗GBM抗体価の上昇なしに肺出血を来し、同症候群の再燃を来たしたと考えられる症例を経験したため報告する。

<症例>

患者：77歳、男性

主訴：喀血

既往歴：45歳時、肺炎にて加療。70歳時、狭心症を指摘。

75歳時、骨髄異形成症候群を指摘され、加療中。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：飲酒、喫煙の習慣なし。

現病歴：2012年11月20日頭痛、悪寒にて発症。同年12月10日近医受診し、血清Cr 1.5mg/dl、CRP 13.8mg/dlより急性腎孟腎炎として同院入院となった。入院後、補液、抗生素の投与が開始されるも血清Cr値は急速に悪化し8.89mg/dlまで上昇、さらに乏尿をきたしたため、12月18日より血液透析導入となった。急速な腎機能悪化およびCRP高値の原因検索のため、12月22日秋田大学医学部血液腎膠原病内科へ転院となった。急速進行性糸球体腎炎を考え、メチルプレドニゾロン500mg

のパルス療法の施行後、プレドニゾロン40mg/日の内服が開始された。また原因検索のため、12月25日に経皮的腎生検が施行され、ほぼすべての糸球体に半月体形成を認め、半月体形成性糸球体腎炎と診断された（図1）。また血清中の抗GBM抗体価は1570U/ml（正常値3U/ml未満）と著しい高値であったことから、抗糸球体基底膜抗体型腎炎と診断された。12月29日より血漿交換療法が併用され、抗GBM抗体価は徐々に低下し、CRPも陰性化した（図2）。また、経過中、白血球と血小板の低下を認めたため、2013年3月5日骨髄穿刺施行。骨髄異形性症候群と診断され、タンパク同化ステロイドの投与を開始、末梢血所見の改善を得ていた。その後、プレドニゾロンは漸減され、3月29日同院退院。以後、近医にて外来維持透析を含めた加療が継続されていた。外来にてプレドニゾロンは10mg/日まで減量されていたが、抗GBM抗体価の上昇は認めず安定した状態であった。

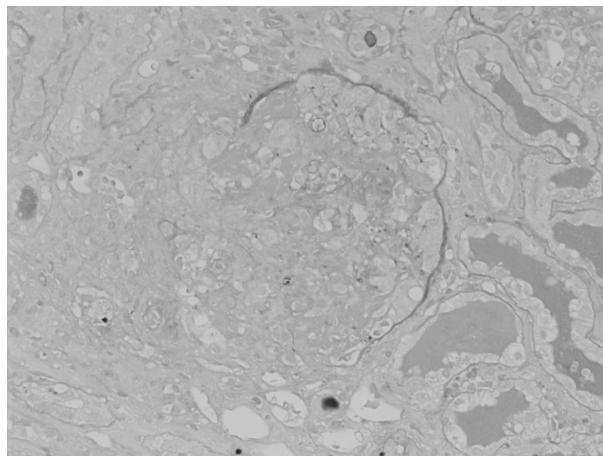


図1 初回入院時の腎生検所見

16個の糸球体のうち12個に細胞性半月体を認める。また糸球体係蹄の破壊、壞死、ボウマン嚢の断裂、間質への細胞浸潤を認める。PAS染色×400

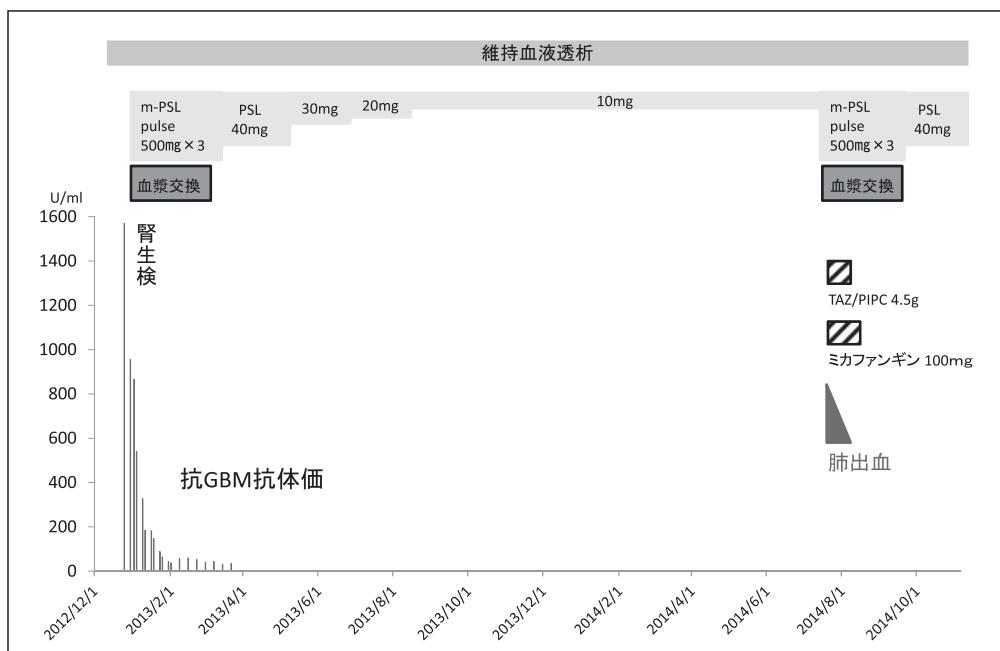


図2 臨床経過

2014年7月16日呼吸困難にて近医受診。胸部X線上、右肺にすりガラス様陰影を認めたため、同日同院入院。入院後、喀血が出現したため、これまでの経過よりGoodpasture症候群としての再燃が疑われ7月17日当院転院となった。

転院時現症

身長157cm、体重63.9kg、意識は清、体温36.8℃、血圧121/76mmHg、脈拍90/分、整、右肺に湿性ラ音を聴取。酸素7Lリザーバーマスクでの投与下にてO₂SATは92%であった。

入院時検査所見

末梢血白血球数は3800/ μ lと上昇なく、赤血球275万/ μ l、Hb 8.0g/dl、MCV 89.1flと正球性貧血を認めた。血小板数は22万/ μ lと正常。凝固系では、PT 19.8秒 (INR1.6) と軽度の延長を認め、APTTは38.1秒と正常、fibrinogen、FDPはそれぞれ350mg/dl、3.3 μ g/mlと正常、Dダイマーは1.0 μ g/mlと軽度の増加を認めた。生化学検査ではAST 23U/l、ALT 15U/lと正常、LDH、 γ -GTPは、それぞれ253U/l、66U/lと軽度増加を示し、総蛋白、アルブミンはそれぞれ5.8g/dl、2.8g/dlと低下、BUNは59.2mg/dl、Crは7.0mg/dlと高値を示した。血清学検査では、CRP 9.7mg/dlと高値、免疫グロブリンは、IgG 936mg/dl、IgA 377mg/dl、IgM 44mg/dlと正常、抗核抗体は陰性、血清免疫電気泳動ではmonoclonal蛋白は認めなかった。画像所見では、胸部単純X線にて右肺野の広範な透過性低下を認めるが、左肺には異常所見を認めず、鬱血所見もなかった (図3)。胸部CTでは、右肺の肺実質部においてair bronchogramを伴う広範なconsolidation変化を認め、肺出血に一致する所見であった (図4)。また、明らかな空洞形成やアスペルギローマを示唆する所見は認めなかった。

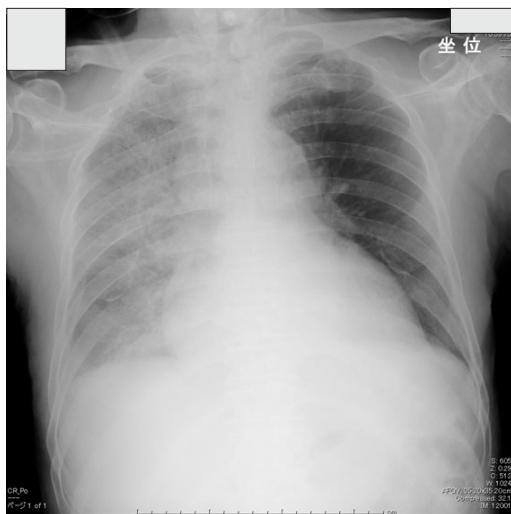


図 3 今回入院時の胸部X線像

右肺の広範な透過性低下を認める。
左肺には明らかな異常陰影は認めない。

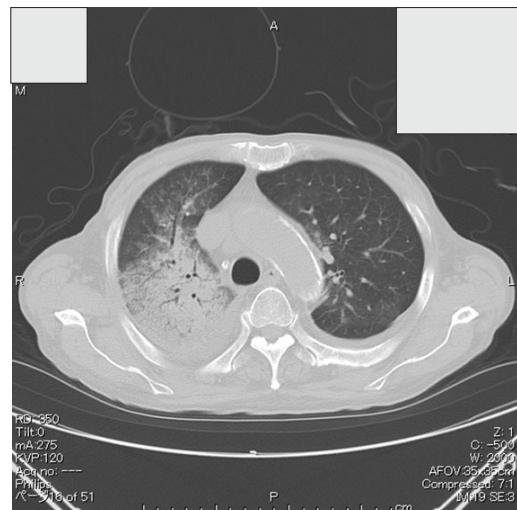


図4 今回入院時の胸部CT像

右肺の肺実質部においてair bronchogramを伴う広範なconsolidationを認める。

転院後の経過

転院後、7月17日より血漿交換1日1回約3Lを計6日間施行し、メチルプレドニゾロン500mgのパルス療法を3日間施行、その後プレドニゾロン40mgの静脈投与を開始した。また、肺出血の

原因として、細菌感染や真菌感染も否定できず、タゾバクタム・ピペラシリン4.5g/日、ミカファンギン100mg/日の点滴投与を併用した。これらにより、喀血は徐々に減少し、胸部陰影も改善していった。肺出血の原因に関するその他の検査結果では、プロカルシトニンは陰性、マイコプラズマ抗体は40倍未満と陰性、カンジダ抗原は4倍（正常2倍未満）と弱陽性、アスペルギルス抗原0.5未満と陰性、 β -D-グルカンは26.5pg/ml（正常20pg/ml以下）と弱陽性であった。また結核菌については喀痰の塗抹、培養、DNA検査とも陰性、サイトメガロウイルスは、antigenemia法にて陽性細胞はスライド1、2とも1個と弱陽性であった。また喀痰の一般培養では、Enterococcus aviumを検出した。血管炎関連検査では、PR3-ANCA、MPO-ANCAとも10U/ml未満と陰性、抗GBM抗体も2.0U/ml未満と陰性であった。以上の検査結果より、肺出血を引き起こした原因を強く示唆する異常所見は認めず、臨床経過よりGoodpasture症候群が最も可能性が高いと思われた。その後、抗生素、抗真菌剤は2週間で終了し、プレドニゾロンのみ継続した。喀血は徐々に減少し、胸部X線上の出血像も消失していった（図2）。

表1 肺出血の鑑別

- 1) 腫瘍　肺癌、血管腫、動脈瘤
- 2) 感染症
 - ① 肺結核
 - ② 真菌感染、アスペルギローマ
 - ③ 肺化膿症、大葉性肺炎
 - ④ サイトメガロウイルスなどのウイルス感染
- 3) 気管支拡張症に伴う感染、慢性気管支炎
- 4) 肺うつ血、肺水腫
- 5) ANCA関連血管炎、Goodpasture症候群

<考察>

本症例は抗GBM抗体型腎炎の寛解中に、肺出血を発症した症例である。入院当初、臨床経過から、抗GBM抗体型腎炎の再燃により、肺出血を来たした可能性を第一に考え、血漿交換、メチルプレドニゾロンの投与を開始したが、意外なことに抗GBM抗体価は陰性であった。そこで肺出血を来す他の疾患の鑑別を行ったが（表1）、肺癌などの腫瘍関連疾患は、画像所見が一致せず、また当該治療を行っていないにもかかわらず病状の改善を得ていることより否定的であった。感染症に関しては、肺結核は塗抹、培養、DNA検査とも陰性であり、また抗結核薬未使用にて病状が軽快していることより否定される。 β -D-グルカンが、26.5pg/ml（正常値20pg/ml未満）と軽度高値であったことから、真菌感染特にアスペルギローマからの喀血も鑑別に上がると思われる。しかしながら、カンジダ抗原は弱陽性にとどまり、アスペルギルス抗原は陰性、胸部CT上、アスペルギローマに認められるfungus ball様の所見も認めなかつたこと、 β -D-グルカンは、肺病変軽快後の入院中、持続的に同レベルの弱陽性所見を示していたことから、これらの真菌の関与は否定的と考えられた。

また、胸部X線所見、 β -D-グルカン陽性所見よりニューモシスチス肺炎の可能性も考えられるが、入院後、ST合剤は予防投与量（スルファメトキサゾール400mg、トリメトプリム80mg）のみの投与であった上に、免疫抑制は強化されているにもかかわらず肺病変は軽快していることより否定的であった。細菌性肺炎に関しては、肺化膿症や大葉性肺炎において肺出血が知られているが、本症例において入院時の喀痰培養では、Enterococcus aviumを検出したのみであった。Enterococcusにおいては呼吸器感染症を引き起こすことは非常に稀であると報告されており³⁾、まして肺出血を併発したとの報告例は認めなかつたことより、今回、Enterococcus aviumによる感染症からの肺出血とは考え難いと思われた。また、稀ながら、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染による肺胞出血も報告されている⁴⁾。今回、antigenemia法においてサイトメガロウイルス陽性細胞を極少数認めた。しかし入院後、抗ウイルス剤の投与は行っていないにも関わらず、病状の改善を得ていることから、サイトメガロウイルスの関与は否定的と考えられた。気管支拡張症における感染の合併時や慢性気管支炎にても時に肺出血を認めるが、胸部X線や胸部CT上は、これらの変化は認めず、否定的であった。肺うっ血や肺水腫時にも泡沫状に出血を認めることがあるが、画像上、これらの病態は否定的であった。

血管炎の可能性については、顕微鏡的多発性血管炎やウエグナー肉芽腫症において時に肺出血をきたすことが知られている。しかし本例においては、他臓器に血管炎や肉芽腫症の症状を認めないこと、MPO-ANCA、PR3-ANCAとも陰性であり、その合併を積極的には支持できないと考えられた。

一方、Goodpasture症候群については、ステロイドなどの治療によっていったん寛解に至った症例においては、その再燃は比較的稀であるとされており、日本腎臓学会の全国調査では、再燃率は11.6%であったと報告されている¹⁾。今回の我々の症例では、喀血の原因と考えうる疾患はほかになく、血漿交換、ステロイドの投与などにて症状の軽快を得ている臨床経過から抗GBM抗体型腎炎の再燃による肺出血であったと考えることが妥当であると思われた。

抗GBM抗体価との関連に関して、Levyらは再燃と抗GBM抗体価は密接に関連し、再燃の指標としても有用であると報告しており²⁾、抗体価の推移と病勢は相関すると考えられている。しかしこれまでの抗GBM抗体型腎炎もしくはGoodpasture症候群例において、抗GBM抗体陰性例が少なからず報告されており⁵⁾⁶⁾、また、再燃時に再陽転化を認めなかつた報告例も数例認める⁶⁾⁻¹⁰⁾(表2)。再燃時に陽転化しなかつた理由に関しては、不明であるが、初期の報告例では、初発時に比べ再燃時の活動性が弱い場合、測定感度の問題から、陰性と判定されてしまう可能性も否定できないと思われる。また、Solakらは、初回の発症にて基底膜が脆弱化した状況下で、肺うっ血などの負荷が加わることにより肺胞基底膜の破綻をきたし、発症したと思われる症例を報告している¹⁰⁾。今回の我々の報告例では、胸部X線上、心陰影の拡大はなく、左肺野のうっ血所見も認めなかつたことから、肺胞への負荷増加によるとは考えにくいと思われた。また、抗GBM抗体は通常IgG抗体によるものが大部分であるが、頻度は低いものの、IgAやIgMなど他の免疫グロブリンによる抗GBM抗体も報告されている¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。再発例において、当該免疫グロブリンが変化したとの報告例はこれまでにないが、否定できないものと思われる。また、抗GBM抗体の対応抗原はIV型コラーゲン α 3鎖

のNC1領域内の17–31番目（E_A）と127–141番目（E_B）のアミノ酸残基内に存在することが知られている¹⁴⁾が、今回、初回発症時の基底膜障害によりIV型コラーゲンの他の領域に対する抗体が形成されたため、従来の測定系では検出されなかつた可能性も考えられた。

抗GBM抗体型腎炎においては、抗体価の継時的な観察は重要と思われるが、少数例ながら、抗体価の変動を伴わずに再燃を来す症例も存在することから、臨床症状を含めた注意深い経過観察が必要と思われた。

表2 抗GBM抗体陰性であった報告例

	年齢	性	原因	発症時の 腎・肺病変の有無	初発時/再燃時	再燃まで の期間(M)	報告年	報告者
1	55	M	インフルエンザ	腎機能低下	初発時(IIF)		1980年	Wu MJ
2	23	M	不明	肺出血、腎機能低下	初発時(ELISA)		2002年	Salama AD
3	18	M	不明	肺出血、腎機能低下	初発時(ELISA)		2002年	Salama AD
4	66	F	不明	肺出血・腎機能低下(透析)	初発時(ELISA)		2002年	Salama AD
5	56	M	不明 尿路感染?	初発時:肺出血、腎機能低下 再燃時:腎機能低下(透析)	初発時:陽性(IIF) 再燃時:陰性(IIF)	20	1980年	Wu MJ
6	17	M	不明 不明	初発時:肺出血、腎機能低下 再燃時:肺出血	初発時:陰性(IIF) 再燃時:陰性(IIF)	42	1983年	Bruke BR
7	55	M	不明 肺うつ血	腎機能低下 腎機能低下	初発時:陽性(RIA) 再燃時:陰性(RIA)	25	1990年	Kato A
8	16	M	喫煙 喫煙	初発時:肺出血、腎機能低下 再燃時:肺出血、一時透析	初発時:陽性(EIA) 再燃時:陰性(EIA)	2	2007年	Benz K
9	18	M	インフルエンザ 肺うつ血	初発時:肺出血・透析 再燃時:肺出血	初発時:陽性(ELISA) 再燃時:陰性(ELISA)	1.5	2010年	Solak Y
10	77	M	不明 不明	初発時:透析 再燃時:肺出血	初発時:陽性(CLEIA) 再燃時:陰性(CLEIA)	19	2014年	Our case

Abbreviations: IIF, indirect immunofluorescence; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay;
CLEIA, chemiluminescent enzyme immunoassay; RIA, radioimmunoassay; EIA, enzyme immunoassay

参考文献

- 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成委員会：急速進行性腎炎症候群の診療指針、日腎会誌 20 : 509–555、2011.
- Levy JB, Lachmann RH, Pusey CD et al.: Recurrent Goodpasture's disease. Am J Kidney Dis 27 : 573–578, 1996.
- 森井 健、武市俊夫、清水陽一：多剤耐性腸球菌による難治性肺炎を発症した外来維持透析患者の1例、感染症学雑誌 76 : 1035–1039、2002.
- Cledag A, Karnak D, Kayacan O: A butterfly shaped alveolar hemorrhage caused by cytomegalovirus. Southeast Asian J Trop Med Public Health 41 : 900–903, 2010.
- Wu MJ, Moorthy AV, Beirne GJ: Relapse in anti glomerular basement membrane antibody mediated crescentic glomerulonephritis. Clin Nephrol 13 : 97–102, 1980.
- Salama AD, Dougan T, Levy JB et al.: Goodpasture's disease in the absence of circulating anti-glomerular basement membrane antibodies as detected by standard

-
- techniques. Am J Kidney Dis 39 : 1162–1167, 2002.
- 7) Burke BR, Bear RA: Recurrent Goodpasture's syndrome. Can Med Assoc J 129 : 978–979, 1983.
 - 8) Kato A, Hishida A, Kimura M et al.: Recurrence of anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. Jpn J Med 29 : 292–295, 1990.
 - 9) Benz K, Amann K, Dittrich K et al.: Patient with antibody-negative relapse of Goodpasture syndrome. Clin Nephrol 67 : 240–244, 2007.
 - 10) Solak Y, Selcuk NY, Polat I et al.: Dilate cardiomyopathy in a patient with antibody-negative Goodpasture's syndrome and pulmonary relapse. Sauji J Kidney Dis Transpl 21 : 332–336, 2010.
 - 11) Border WA, Baehler RW, Bhathena D et al.: IgA antibasement membrane nephritis with pulmonary haemorrhage. Ann Intern Med 91 : 21–25, 1979.
 - 12) Gris P, Pirson Y, Hamels J et al.: Antiglomerular basement membrane nephritis induced by IgA1 antibodies. Nephron 58 : 418–424, 1991.
 - 13) Billheden J, Settergren B, Stegmayr B et al.: Detection of serum IgM antibodies to glomerular basement membrane in two cases of nephropathia epidemica. J Intern Med 232 : 91–93, 1992.
 - 14) Hudson BG: The molecular basis of Goodpasture and Alport syndrome: beacons for the discovery of the collagen IV family. J Am Soc Nephrol 15 : 2514–2527, 2004.