

肺出血に対しシクロホスファミドパルス療法が有効であった Goodpasture 症候群の 1 例

上江冽良尚 喜屋武郁夫 徳山清之

A case of Goodpasture's syndrome with massive pulmonary hemorrhage
ameliorated by cyclophosphamide pulse therapy

Yoshinao UEZU, Ikuo KIYATAKE, and Kiyoyuki TOKUYAMA

Department of Internal Medicine, Urasoe General Hospital, Okinawa, Japan

A 22-year-old woman was admitted to our hospital for evaluation of fever, renal dysfunction, and a 3-month-history of macrohematuria. Laboratory evaluation revealed proteinuria (1.8 g/day), hypoproteinemia, microcytic microchromic anemia, renal failure (blood urea nitrogen 30.3 mg/dl, serum creatinine 4.0 mg/dl), and positive serum antiglomerular basement membrane (anti-GBM) antibody. Renal biopsy revealed cellular crescents in all 8 glomeruli and partial rupture of the GBM.

The interstitium showed severe inflammatory cell infiltration. Immunofluorescent examination revealed linear deposits of IgG and C3 along the GBM. Pulmonary biopsy revealed linear deposits of IgG along the alveolar basement membrane in the immunofluorescent examination. A diagnosis of Goodpasture's syndrome was made because all of the diagnostic criteria were fulfilled.

After admission, the patient's renal function deteriorated rapidly. Hemodialysis was started, and the patient was treated with methylprednisolone pulse therapy and oral prednisolone with double filtration plasma pheresis (DFPP). However, her renal function did not improve. On the 30th hospital day, she showed hemoptysis, and a chest X-ray and CT revealed massive bilateral pulmonary hemorrhage. Despite treatment with pulsed methylprednisolone, oral prednisolone (80 mg/day), and DFPP, the pulmonary hemorrhage improved only transiently, worsening again 5 days later. Cyclophosphamide pulse therapy was administered. After this treatment, the patient's pulmonary manifestations and pulmonary hemorrhage improved. At the present time she is on maintenance dialysis therapy without pulmonary manifestations.

These findings suggest that cyclophosphamide pulse therapy is effective against Goodpasture's syndrome with massive pulmonary hemorrhage showing resistance to other conventional therapy.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 499-504.

Key words : Goodpasture's syndrome, renal failure, hemodialysis, pulmonary hemorrhage, cyclophosphamide pulse therapy

緒言

Goodpasture 症候群は稀な疾患であり¹⁾、診断基準として①肺胞出血、②糸球体腎炎、③抗糸球体基底膜抗体（抗 GBM 抗体）陽性、の 3 項目を満たす必要があるが、本邦においては診断基準をすべて満たす症例の報告は少数である^{2~4)}。腎障害は急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) の病態

をとり、短期間に腎不全に至ることも多く、また致命的な肺出血や感染症などを引き起こすこともあり、予後不良の疾患とされている¹⁾。今回われわれは、RPGN の病態で発症し、経過中典型的な肺胞出血をきたし、メチルプレドニゾロンパルス療法、二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) などの加療にても肺出血の再発を抑制しえなかった症例に対しシクロホスファミドパルス療法が有効であった Goodpas-

ture 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：22 歳、女性、無職

主 訴：発熱、肉眼的血尿

既往歴：左卵巣出血(1994 年 3 月)

家族歴：特記事項なし

現病歴：1994 年 7 月頃より肉眼的血尿を認めていたが放置していた。9 月 21 日頃より 38 度台の発熱を認めるようになり、9 月 26 日頃よりは湿性咳嗽、頭痛も伴うようになったため 9 月 28 日近医受診し、蛋白尿、血尿、腎機能障害(BUN 27 mg/dl, S-cre 3.7 mg/dl)を指摘された。このため、精査加療のため当院へ紹介され 9 月 29 日入院となつた。

入院時現症：身長 153.0 cm、体重 62.0 kg、体温 38.2°C、血圧 132/70 mmHg、脈拍 86/分整、眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部、腹部には異常所見を認めなかつた。両下肢に浮腫を認めた。

入院時検査成績(Table)：尿蛋白、尿潜血陽性で、1 日尿蛋白は 1.8 g/日であった。末梢血では白血球の軽度増加および小球性低色素性の貧血を認めた。また、著明な低蛋

白、低アルブミン血症を認めた。BUN 30.3 mg/dl, Cr 4.0 mg/dl と腎不全を認め、クレアチニクリアランスは 1 ml/min と著明な低値を示していた。免疫血清学的検査では CRP 14.6 mg/dl と高値で、C3 61 mg/dl, C4 18 mg/dl, CH50 42 IU/ml であり、抗核抗体、抗 DNA 抗体は陰性であった。また、MPO ANCA, PR-3 ANCA とともに陰性であった。一方、抗 GBM 抗体は 456 U(EIA 法、正常 9 以下)と著明な高値を示していた。尿中 β_2 -MG 35 $\mu\text{g}/\text{l}$, NAG 60.3 IU/l とともに高値であった。HLA typing では Goodpasture 症候群で高率に認められる DR2 や予後に関与するとされる B8 は認めなかつた。入院時の胸部 X 線所見では肺野に異常陰影を認めなかつた。腹部エコーでは両腎の軽度の腫大と腎実質のエコーレベルの上昇を認め、皮膚境界は不明瞭であった。

入院後の経過(Fig. 1)：入院後も 38°C 台の発熱、肉眼的血尿が持続した。腎機能も急速に増悪し第 7 病日より尿量 200 ml/日程度に減少した。RPGN と診断し、確定診断のため第 7 病日腎生検を施行した。腎組織の光顕所見では、観察糸球体 8 個中すべてに糸球体の虚脱、GBM の断裂と全周性の細胞性半月体形成が認められたが、硬化糸球体は認められなかつた。間質では糸球体周囲を中心とした好中球および単核球系の細胞浸潤を認めたが、尿細管萎縮

Table. Laboratory findings

		Blood Chemistry	Serologic tests	
Urinalysis				
protein	1.8 g/day	TP	4.7 g/dl	14.6 mg/dl
sugar	(-)	Alb	1.8 g/dl	1,187 mg/dl
occult blood	(3+)	glu	91 mg/dl	268 mg/dl
Sediment		BUN	30.3 mg/dl	214 mg/dl
RBC	many/F	Cr	4.0 mg/dl	61 mg/dl
Granular cast	I/F	UA	8.0 mg/dl	18 mg/dl
β_2 microglobulin	35 $\mu\text{g}/\text{l}$	Na	139 mEq/l	42 IU/l
NAG	60.3 IU/l	K	3.5 mEq/l	20 ×
		Cl	103 mEq/l	1.6 IU/ml
Peripheral blood		Ca	8.0 mg/dl	456 U
WBC	10,800 $\mu\text{l}/\text{l}$	TB	0.2 mg/dl	(-)
RBC	$376 \times 10^6/\text{mm}^3$	GOT	9 IU/l	PR-3 ANCA (-)
Hb	7.7 /dl	GPT	3 IU/l	ferritin 32.7 ng/ml
Hct	25.5 %	ALP	136 IU/l	
MCV	67.8	LDH	432 IU/l	
MCH	20.5	γ -GTP	5 IU/l	
MCHC	30.2	S-Amy	171 IU/l	
Plt	$42.7 \times 10^4/\text{mm}^3$	TC	166 mg/dl	
		TG	104 mg/dl	HLA typing A 2, A 24, B 62, B 75, CW 3, DR 4,
		HDL-C	25 mg/dl	DR 15, DQ 1, DQ 3
		CPK	48 IU/l	
		Fe	17 $\mu\text{g}/\text{dl}$	
		TIBC	154 $\mu\text{g}/\text{dl}$	

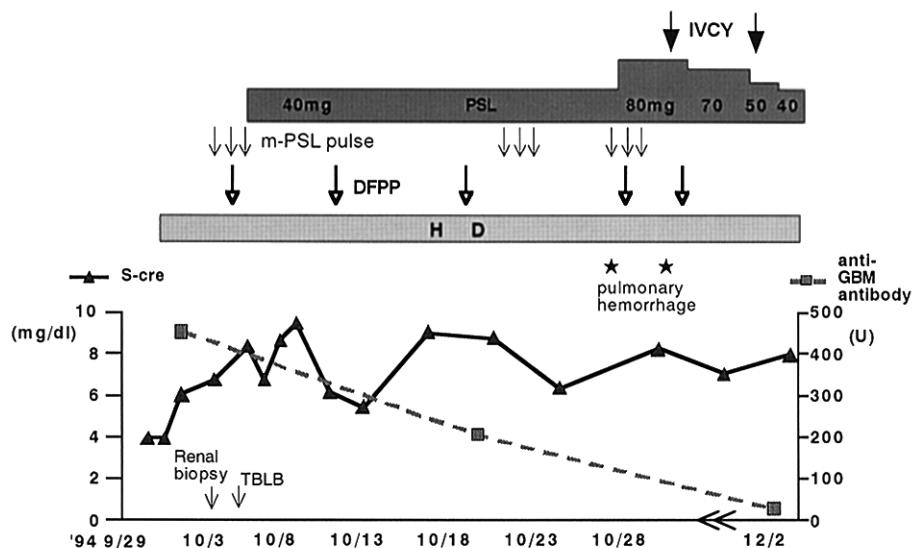


Fig. 1. Clinical course

PSL : prednisolone, m-PSL : methylprednisolone, IVCY : intravenous cyclophosphamide pulse therapy

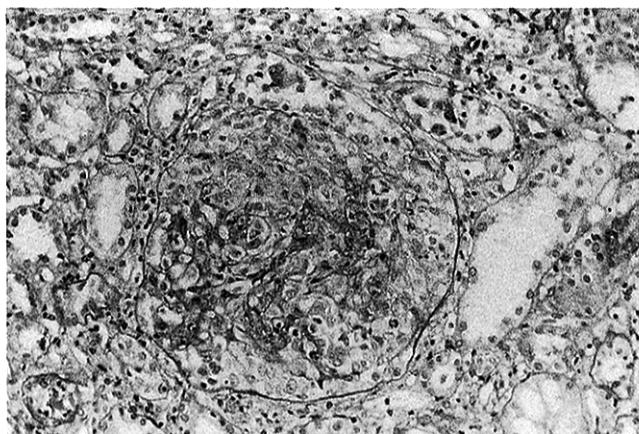


Fig. 2. Light micrograph of renal biopsy specimen, demonstrating cellular crescent in glomerulus (PAS stain, $\times 400$)

は軽度で間質の線維化は認められなかった。

以上より、比較的発症早期の半月体形成性糸球体腎炎と診断した(Fig. 2)。免疫蛍光染色では、IgG および C₃ が GBM に沿って線状パターンを示した(Fig. 3)。電顕所見でも基底膜の断裂を伴う糸球体虚脱と細胞性半月体形成を認めた。

第 8 病日、この時点で肺出血の症状はなかったものの、腎生検所見により Goodpasture 症候群が強く疑われたため経気管支肺生検(TBLB)を施行した。肺組織の免疫蛍光染色では IgG が肺胞壁に沿って線状に染まった(Fig. 4)。

以上のように本症例は、臨床的に RPGN を示し、免疫蛍光染色にて GBM、肺胞基底膜に沿って IgG の線状沈着を認め、抗 GBM 抗体高値であることより Goodpasture 症

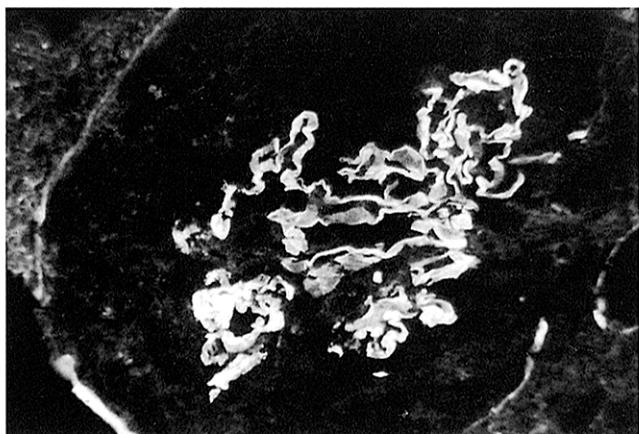


Fig. 3. Immunofluorescence staining of glomerulus showing linear deposition of IgG along the GBM (IgG stain, $\times 400$)



Fig. 4. Immunofluorescence staining of pulmonary tissue showing linear deposition of IgG along the alveolar basement membrane (IgG stain, $\times 400$)

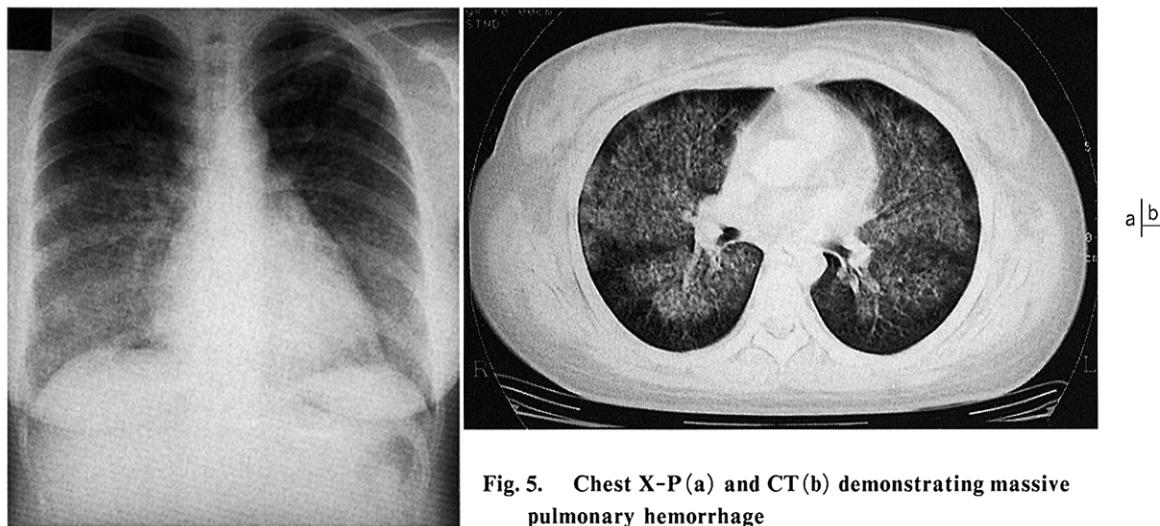


Fig. 5. Chest X-P (a) and CT (b) demonstrating massive pulmonary hemorrhage

候群と診断した。治療は第 5 病日よりメチルプレドニゾロンパルス療法 1 クール(1,000 mg/日, 3 日間)を施行後、プレドニゾロン 40 mg/日の内服を行うとともに、DFPP(抗凝固剤は 1 回目のみメシル酸ナファモスタッフを使用。以後ヘパリンへ変更)も併用した。血清クレアチニンは入院後も急速に上昇し第 7 病日には 9.5 mg/dl と高値を示したため、血液透析を開始した(当初抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタッフを使用。2 回目よりヘパリンへ変更)。その後、発熱は認めず全身状態も徐々に改善したが、腎機能は改善せず乏尿は持続し、週 3 回の維持透析の継続を要した。メチルプレドニゾロンパルス療法は第 22 病日より 2 クール目を施行した。その後も症状は安定していたが、第 30 病日に突然呼吸苦、血痰が出現した。胸部 X 線、胸部 CT(Fig. 5)では肺門部より中・下肺野にかけ両側性の境界不明瞭な浸潤影を認め、肺胞出血と診断した。

このため再度メチルプレドニゾロンパルス療法を施行後、プレドニゾロンを 80 mg/day へ增量し、DFPP も併用したところ肺胞出血はいったん軽減したかにみえたが、しかし、5 日後に再び肺胞出血を引き起こし、呼吸苦の増悪を認めた。肺胞出血の抑制のためにはメチルプレドニゾロンパルス療法および DFPP に加え、他の治療法も試みるべきと考え、シクロホスファミドパルス療法(500 mg/回、1 日のみ)を施行したところ肺出血は軽減し、呼吸器症状も徐々に軽快した。以後、呼吸器症状はほぼ消失した。4 週間後に肺出血の再発予防のため再度シクロホスファミドパルス療法を追加施行した。その後は、肺出血の再発はみられず、呼吸器症状は改善している。しかし、腎機能は以後も改善を認めず、現在も維持透析を継続中であ

る。なお、血清抗 GBM 抗体価は 3 週後には 208 U、8 週後には 9 U 以下となり、加療とともに完全に陰性化した。

考 察

Goodpasture 症候群は Goodpasture が 1919 年、インフルエンザ罹患後に肺出血と RPGN で死亡した剖検例を報告したのが最初の報告例⁵⁾であり、1958 年 Stanton と Tange⁶⁾により初めて一疾患概念として提唱された。その後、抗基底膜抗体の関与が証明され、現在では、肺胞、腎糸球体の基底膜に対する共通抗原によって引き起こされる肺胞出血と糸球体腎炎を主徴とする II 型アレルギーの代表的疾患とされている。また近年、抗 GBM 抗体の対応抗原は IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎮の NC1 domain に存在することが明らかとなっている^{7~9)}。Goodpasture 症候群の診断基準としては①肺胞出血、②糸球体腎炎、③抗糸球体基底膜抗体陽性、の 3 項目を満たす必要がある。本疾患は稀な疾患で、およそ 1 千万人に 1 例の頻度とされている¹⁰⁾が、抗 GBM 抗体が比較的簡易に測定できるようになってから本邦においても報告症例が増加してきている。しかし、診断基準を完全に満たす症例の報告は少数にとどまる^{2~4)}。本疾患患者では HLA-D2 を高率に有し、また、HLA-D2, B8 を有するものは予後が悪いとされている²⁾が、本症例ではいずれも認めなかった。男女比ではやや男性に多いがほとんど性差はなく、どの年代にも発症しうるが、30 歳と 60 歳あたりに発症のピークがある¹⁰⁾。今回われわれが経験した症例は 22 歳の女性で、RPGN の病態で発症し肺胞出血を合併、腎および肺の生検所見では糸球体基底膜、

肺胞毛細血管基底膜に IgG が線状に染まり、また、血清抗 GBM 抗体が高値であったことより、Goodpasture 症候群の診断基準をすべて満たしていた。典型例では上気道炎などの先行感染が 30 % にみられ、また喀血などの呼吸器症状が先行しその後腎症状が遅れて出現するとされ、腎症状を初発症状とする例は少ないとされている^{3,11,12)}が、腎症状を初発症状とする症例の報告例もみられる^{4,13)}。本症例では、明らかな先行感染は認めず、肉眼的血尿が呼吸器症状の数カ月前より先行していた。また、MPO-ANCA, PR-3 ANCA はともに陰性で、ANCA 関連血管炎の合併は否定的であった。Short ら¹⁴⁾は、抗 GBM 抗体陽性者 160 例中 34 例(21 %)で ANCA が同時に陽性であったとしている。また Bosch ら¹⁵⁾は、抗 GBM 抗体腎炎患者で ANCA が高力価であるものでは腎機能が回復しやすい傾向があるなどの特徴があると報告している。しかし、臨床的意義の詳細についてはまだ明確でなく今後の検討が待たれる。本症例では小球性低色素性貧血、血清鉄の低下を認めたが、これは Goodpasture 症候群でよく認められ、肺への鉄の分布の増加によるとされている²⁾。また肺出血を繰り返すことによる鉄欠乏が貧血の原因ともされている¹⁶⁾。本症例では入院時肺出血は認めなかつたが、肺への鉄の分布の増加に加え、肉眼的血尿が 3 カ月持続していたことが本症例の貧血を増悪させたものと思われた。

また、本疾患では腎組織所見にて半月体形成性糸球体腎炎の所見を認めることが多いとされている¹¹⁾。本症例においても腎組織所見にて糸球体に細胞性半月体の形成を認め、発病後比較的早期の段階であると思われたが、しかし、観察糸球体 8 個中すべての糸球体に全周性の著明な細胞性半月体を形成しており、また、間質の細胞浸潤も著明であり、尿細管萎縮も軽度ながら認めた。このように、本症例は発病早期ではあるが組織障害がかなり強く広範囲であると考えられ、このため、比較的早期の診断および治療にもかかわらず腎機能の改善を認めなかつたものと考えられた。Wilson ら¹⁷⁾の報告では、32 人中 26 人(81 %)において 1 年以内(平均 3 カ月)で末期腎不全に至ったとしており、高率に末期腎不全に至る予後不良な疾患であるとしている。しかし、Lockwood ら¹⁸⁾が Goodpasture 症候群への血漿交換療法を試みて以来、この治療法が広く行われるようになり、最近の報告では維持透析を要する者の割合、死亡率ともに改善してきている¹⁶⁾。しかしながら、乏尿をきたすもの、血清クレアチニンが 6 mg/dl 以上のもの、透析の施行を要したもの、腎組織にて半月体形成率が 50 % 以上のものは依然として治療に反応しにくい¹¹⁾とされ

ており、本症例もこれらの所見に合致しており、このためパルス療法を含むステロイド療法、免疫抑制剤、DFPP などの加療によって抗 GBM 抗体は陰性化したにもかかわらず、腎機能の改善は認めなかつたものと考えられた。また、本症例は発症後受診までに数カ月経過しており、この間に腎組織障害が進行し、不可逆性の変化をきたしたものと考えられた。

次に、Goodpasture 症候群の臨床症状で重要な肺病変に関しては、本症例では入院後第 30 病日に肺出血をきたしている。この時期には血清抗 GBM 抗体価は入院時に比し低下しており、全身状態も改善傾向を認めていたが、患者が無断で喫煙を行った後に肺出血をきたしており、喫煙がトリガーとなった可能性が強いと考えられた⁵⁾。Donaghy ら¹⁹⁾は喫煙のほかにうっ血、感染、炭化水素の曝露などが肺出血の誘因となると報告している。本症例では、感染を示唆する所見は認めなかつたが、肺出血をきたした時点では血液透析にて定期的に除水していたものの、やや体液過剰の傾向もあり、これが肺出血の一因となった可能性も否定できない。

Goodpasture 症候群の治療法としては、メチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロン、シクロホスファミドの内服、血漿交換療法などが推奨されており¹¹⁾、DFPP が有効であったとする報告もある²⁰⁾が、確立した治療法はまだないのが現状である。本症例には当初メチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロンの内服および DFPP を施行していたが、全身状態は改善したものの腎機能の改善は認めなかつた。シクロホスファミドなどの免疫抑制剤は感染症の誘発などのリスクもあり、必ずしも適応でないと考え併用していなかった。Bolton ら¹¹⁾の治療法に関する試案でも ANCA 陰性で血清クレアチニンが 6 mg/dl 以上、腎組織において半月体形成率が 50 % 以上であるものではステロイド療法、血漿交換は適応としているが、シクロホスファミドの経口投与は推奨されていない。本症例では第 30 病日に最初の肺出血をきたしたが、メチルプレドニゾロンパルス療法を再度施行し、DFPP も併用したにもかかわらず、メチルプレドニゾロンパルス療法終了後 3 日目(第 35 病日)というごく短期間に肺出血を再度繰り返した。このため、メチルプレドニゾロンパルス療法および DFPP に対する反応性に乏しいと考えられたため、他の薬剤の併用を要すると考えシクロホスファミドパルス療法を施行したところ、施行後速やかに肺陰影および呼吸器症状の改善を認めた。以上の経過より、本療法は肺出血に対し有効であったと考えられた。Baumgartner ら²¹⁾も

Goodpasture 症候群に対し、シクロホスファミドパルス療法が有効であった症例を報告しており、従来の治療法に抵抗性を示す症例には試みる価値のある治療法であると考えられた。

Goodpasture 症候群は予後不良の疾患であり、発症後早期に確定診断をし、早期治療を行わなければ致死的となる。本例では、入院後早期に診断し治療を開始したが、腎組織障害が強く、また発症後受診までの期間が長く、残念ながら腎機能の改善には至らなかった。しかし、呼吸器病変は改善し救命した。また、本例は、肺胞出血をきたす以前に TBLB を施行し肺の組織学的所見を検討しておらず、早期治療に結びついた。

このように RPGN の症例には、可能な限り速やかに腎生検や ANCA、抗 GBM 抗体などの検査を施行し、本疾患の鑑別を行い、早期治療を行う必要があると考えられた。

結語

急速進行性糸球体腎炎で発症し、治療経過中、2度の肺胞出血をきたした Goodpasture 症候群の 1 例を経験した。メチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロンの内服および DFPP を施行したが、腎機能は改善せず維持透析の継続を要した。経過中肺出血を 2 度繰り返したが、シクロホスファミドパルス療法が有効であり、肺病変は改善した。従来の治療法に抵抗性を示す症例には試みる価値のある治療法であると考えられた。

この論文の要旨は第 25 回日本腎臓学会西部学術大会(1995 年 5 月 20 日、大阪)において発表した。

文 献

- Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kid Int* 1996; 50: 1753-66.
- Adler SJ, Cohen AH, Glasscock RJ: Goodpasture syndrome In: Brenner BM(eds) *The kidney* 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1519-24.
- 来生 哲、鈴木栄一、荒川正昭. 肺と腎疾患(病理形態学的相関). *呼吸* 1987; 6: 500-8.
- Wakui H, Chubachi A, Asakura K, Nishimura S, Nakamoto Y, Miura A. Goodpasture's syndrome: A report of an autopsy case and a review of Japanese cases. *Intern Med* 1992; 31: 102-7.
- Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesion in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-70.
- Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome(pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust Ann Med* 1958; 7: 132-44.
- Johnansson C, Hellmark T, Wieslander J. One major epitope in Goodpasture's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 608.
- Kefalides NA, Ohno N, Wilson CB. Heterogeneity of antibodies in Goodpasture's syndrome reacting with type IV collagen. *Kid Int* 1993; 43: 85-93.
- Matsukura H, Butkowski RJ, Fish AJ. Goodpasture antigen: Common epitopes in the globular domains of collagen IV. *Nephron* 1993; 64: 532-9.
- Savage COS, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated in the British Isles 1980-4. *Br Med J* 1986; 292: 301-4.
- 深川光俊、荒川正昭. Goodpasture 症候群. *現代医療* 1984; 16: 444-52.
- 近藤有好. : Goodpasture 症候群. *免疫と疾患* 1982; 4: 399-406.
- 白谷佐和子、野坂仁也、白井三紀子、秋元寛正、児島憲一郎、霜村昌彦、角田祥子、長瀬光昌、佐渡義一. 腎・肺症状出現の解離を示したいわゆる Goodpasture 症候群の 1 例. *日腎会誌* 1997; 39: 512-6.
- Short AK, Esnault VLM, Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasm antibodies and anti-glomerular basement membrane antibodies: two coexisting distinct autoreactivities detectable in patients with rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 439-45.
- Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borrellas X, Rodriguez R, Lopez-Soto A, Ingelmo M, Revert L. Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991; 36: 107-13.
- Kelly PT, Haponik EF. Goodpasture Syndrome: Molecular and clinical advances. *Medicine* 1994; 73: 171-85.
- Wilson CB, Dixon FJ. Anti-glomerular basement membrane antibody-induced glomerular nephritis. *Kid Int* 1973; 3: 74-89.
- Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; 1: 711-5.
- Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung hemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet* 1983; 2: 1390-2.
- 熊崎智司、梅田祥克、佐藤弘一、三島秀康、石原照夫、鶴沢 純. Double filtration plasmapheresis が有効であった Goodpasture 症候群の 1 例. *日胸疾会誌* 1990; 28: 628-33.
- Baumgartner I, Gmur J, Fontana A, Widmer U, Walter E. Recovery from life threatening pulmonary hemorrhage in Goodpasture's syndrome after plasmapheresis and subsequent pulse dose cyclophosphamide. *Clin Nephrol* 1995; 43: 68-70.