

# 肺胞出血合併 MPO-ANCA 関連腎炎を呈した珪肺症の 1 例

中島英明 宮崎睦雄 今井信行 横川朋子 山本茂生

A case of silicosis with MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and alveolar hemorrhage

Hideaki NAKAJIMA, Mutsuo MIYAZAKI, Nobuyuki IMAI,  
Tomoko YOKOKAWA, and Shigeo YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Kansai Rosai Hospital, Hyogo, Japan

A 63-year-old man was referred to our hospital for rapid deterioration of his renal function. He had worked as a metal founder for more than 40 years, and had been diagnosed as having silicosis. Laboratory data on admission showed severe anemia, thrombocytopenia, and end-stage renal failure (BUN 88.8 mg/dl, serum creatinine 9.0 mg/dl). Myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) was also detected in his sera.

On the next day after admission, he complained of sudden dyspnea and hemoptysis. Mechanical ventilation with pure oxygen was insufficient to improve hypoxia without concomitant use of percutaneous cardio-pulmonary support (PCPS) and continuous hemofiltration (CHF). We diagnosed his condition as MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis with diffuse alveolar hemorrhage. Treatment with plasmapheresis, pulse methylprednisolone and pulse cyclophosphamide effectively improved his hemoptysis as well as chest X-ray findings and blood gas analysis. However on his later clinical course, he was complicated with superimposed complex infection and passed away. Autopsy findings showed crescentic glomerulonephritis in the kidneys and silica nodules in the lungs.

Recently it has been postulated that some relationship exists between ANCA-associated (especially MPO-ANCA-associated) glomerulonephritis and silica exposure. The reported cases of glomerulonephritis in the patients with silica exposure showed a rapidly progressive clinical course and pauci-immune necrotizing crescentic glomerulonephritis in their histology. Gregorini et al. reported that 12 of 37 (32%) male patients with RPGN had either silicosis or significant silica exposure, and 7 of 8 patients examined were ANCA-positive (6 of 7 were MPO-ANCA-positive). Therefore silica seems to cause glomerulonephritis by disrupting the immune response.

Including this case mentioned above, we have experienced 10 cases of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, at least 3 cases out of which had suffered from silicosis in the past (30%). These results indicate that silicosis should be considered a relevant pathogen of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis beyond the race.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 351-356.

**Key words** : myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA), MPO-ANCA-associated glomerulonephritis, silicosis, alveolar hemorrhage

## 緒 言

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic anti-

body (ANCA)) は Davies ら<sup>1)</sup>が 1982 年に、壊死性半月体形成性腎炎患者血清に、間接蛍光抗体法で好中球の細胞質を染める因子を認め報告したのが最初の報告例であり、そ

れ以来、ANCAの疫学については様々な報告がある。抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル(propylthiouracil (PTU))<sup>2)</sup>や降圧薬のヒドララジン<sup>3)</sup>を代表とする各種薬剤、*Mycobacterium* や *Onchocerca* を代表とする各種感染症<sup>4)</sup>が ANCA 産生に関与している可能性が指摘されている。最近、薬剤、感染症とともに、シリカ(Silica, SiO<sub>2</sub>)が ANCA とのかかわりについて報告されるようになり、日本でも報告例を認める<sup>5)</sup>。

今回、われわれは珪肺症経過中に発症した MPO-ANCA 関連腎炎と考えられる1例を経験したので、当院での MPO-ANCA 症例のまとめとともに報告する。

## 症 例

患者：63歳，男性

主訴：全身倦怠感，食欲不振

既往歴：珪肺症(42年間鋳物作業に従事)，36歳肺結核(内服治療)，43歳副鼻腔炎(外科治療)，61歳糖尿病(食事療法のみ)

家族歴：特記事項なし

現病歴：平成9年11月風邪にて近医を受診した際、BUN 17 mg/dl, Cr 1.2 mg/dl, 尿蛋白(1+), 尿潜血(3+)と、尿所見異常を指摘されるも放置していた。平成10年7月23日咳，発熱，頭痛のため近医を再受診したとき、BUN 53 mg/dl, Cr 5.3 mg/dl, 尿蛋白(4+), 尿潜血(4+)と

腎機能の悪化を認めたため、近医に入院となる。入院中、頭痛，全身倦怠感，食欲不振などの自覚症状は持続，増悪し，腎機能，貧血などの検査所見もさらに悪化したため，精査ならびに透析療法導入目的にて8月11日，当科紹介入院となる。

入院時現症：身長153.6 cm，体重45.7 kg，体温36.5 °C，血圧150/84 mmHg，脈拍72回/分整。眼瞼結膜貧血あり。扁桃両側腫大(1度)あり。胸部異常所見認めず。腹部軟，平坦，側腹部に腹水を認める。肝脾は触知せず。臍部 bruit は聴取せず。前脛骨部浮腫なし。

入院時検査所見(Table 1)：末梢血では正球性正色素性貧血と血小板減少を認めた。止血系は異常なし。BUN 88.8 mg/dl, Cr 9.0 mg/dl と高度の腎機能異常を認め，一般検査でも u-Prot(4+)，u-OB(4+)と尿所見異常を認めた。胸部 X 線では心胸郭比51.1%と若干の拡大を認めたが，肺野に明らかな異常所見は認められなかった。腹部エコーでは，腎は両側とも辺縁不整で若干萎縮を認めた。腹水も中等度認めた。

入院後経過(Fig. 1)：透析導入も考慮しつつ保存的に経過観察していたところ，8月12日(入院第2病日)の夜に起坐呼吸となる。胸部 X 線上，全肺野に異常陰影を認め，直後に多量の咯血を合併し，びまん性肺泡出血を発症したものと考えられた。びまん性肺泡出血はその後気管支鏡にて確認した。肺泡出血により著明な低酸素血症をきたし，吸入気酸素濃度(Fio<sub>2</sub>)100%，呼気終末時陽圧(positive

Table 1. Laboratory findings

Peripheral blood		UA	8.5 mg/dl	Urinalysis	
WBC	4,400/mm <sup>3</sup>	TP	5.9 g/dl	Protein	(4+)
RBC	264 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	2.8 g/dl	Occult blood	(4+)
Hb	8.3 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	Sugar	(-)
Ht	24.2 %	D-Bil	0.1 mg/dl	Blood gas analysis(room air)	
Plt	6.6 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	I-Bil	0.5 mg/dl	pH	7.410
Coagulation test		AST	21 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	28.8 mmHg
PT	88.0 %	ALT	10 IU/l	PaO <sub>2</sub>	73.5 mmHg
APTT	41.2 sec	γGTP	14 IU/l	HCO <sub>3</sub>	17.9 mmol/l
Blood chemistry		ALP	195 IU/l	BE	-5.6 mmol/l
Na	127 mEq/l	LDH	435 IU/l	SaO <sub>2</sub>	93.3 %
K	4.0 mEq/l	ChE	109 IU/l	Immunological analysis	
Cl	98 mEq/l	CPK	304 IU/l	ANA	×80(speckled)
BUN	88.8 mg/dl	AMY	138 IU/l	anti-DNA ab.	<2.0 IU/ml
Cr	9.0 mg/dl	T-Cho	232 mg/dl	CH <sub>50</sub>	41.5 U/ml
Ca	8.0 mg/dl	TG	192 mg/dl	MPO-ANCA	124 EU
P	8.2 mg/dl	CRP	3.4 mg/dl	C-ANCA	<10 EU
		FBS	123 mg/dl	anti-GBM ab.	5 EU/ml
		HbA <sub>1c</sub>	5.6 %		

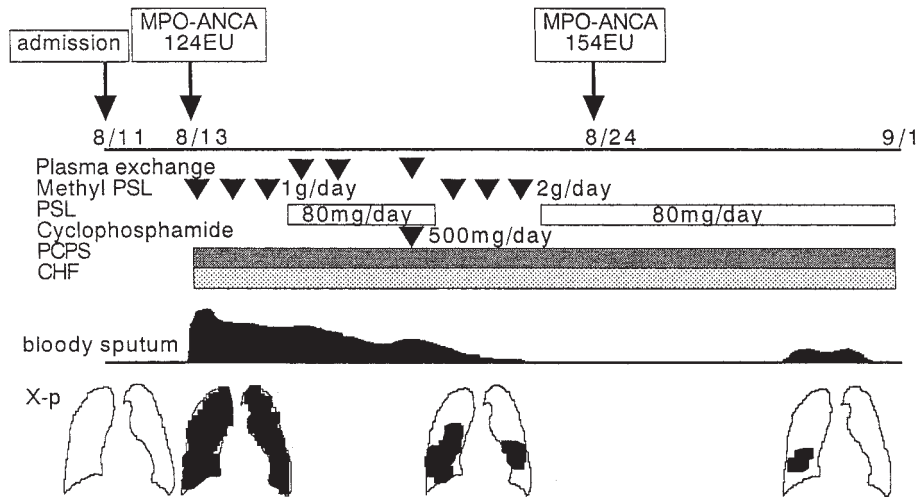


Fig. 1. Clinical course

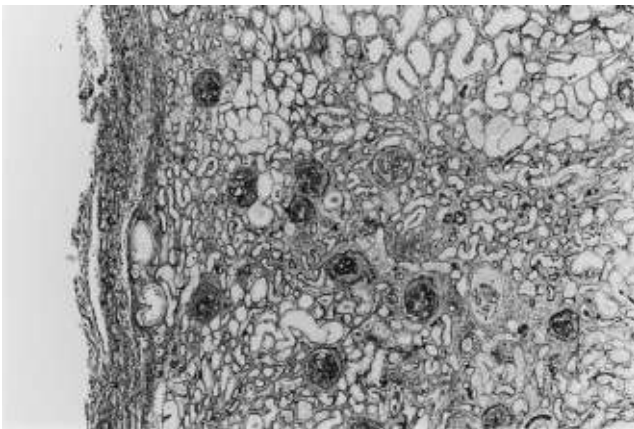


Fig. 2. Lightmicrograph of kidney, demonstrating fibro-cellular crescent in glomerulus (PAM stain, ×40)

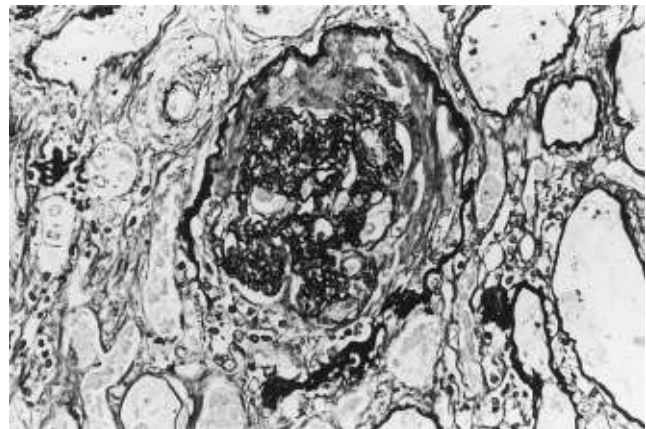


Fig. 3. Lightmicrograph of kidney, demonstrating fibro-cellular in glomerulus (PAM stain, ×400)

end-expiratory pressure : PEEP) 5 cmH<sub>2</sub>Oにて呼吸管理を行うも動脈血酸素分圧 (Pao<sub>2</sub>) 39 mmHgであったことから、経皮的心肺補助(percutaneous cardio-pulmonary support : PCPS)にて全身状態を維持した。入院時の検索にて myeloperoxidase (MPO)-ANCA 124EU と陽性であることが後日判明し、肺胞出血を合併した ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎と診断した。

血漿交換、ステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法にて治療を行い、腎不全に対しては血圧が不安定なため持続的血液濾過(continuous hemofiltration : CHF)を施行した。これらの治療により血痰量は減少し、8月28日(入院第18病日)にはPCPSを30分中断して、FiO<sub>2</sub> 80%, PEEP 3 cmH<sub>2</sub>OにてPo<sub>2</sub> 179 mmHgまで改善を認めた。

しかし、8月20日(入院第10病日)頃から黄疸(直接ビリルビン優位)を認めるようになり、その後全身状態は

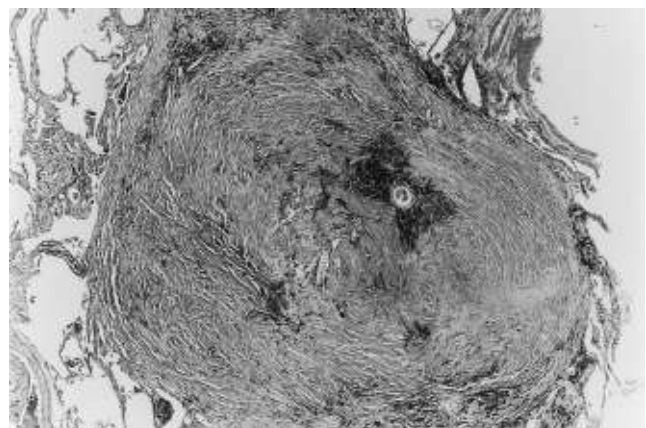


Fig. 4. Lightmicrograph of lung, demonstrating silica nodule (HE stain, ×100)

徐々に悪化傾向をたどり、8月30日(入院第20病日)には敗血症とそれに伴う播種性血管内凝固症候群に陥り、9月1日(入院第22病日)午後7時5分死亡した。

**病理解剖結果**(Fig. 2, 3, 4)：全身黄疸著明。腎：右120g, 左115g。ほとんどすべての糸球体で半月体形成、癒着を認めた。酵素抗体法にて免疫複合体の存在も否定的であり、ANCA 関連の pauci-immune 型壊死性半月体形成性腎炎に矛盾しない像であった。尿細管は硝子滴変性を示し、円柱を多数認めた。間質の線維化も認めた。肺：右830g, 左770g。肺胞内出血、硝子膜形成、血栓形成、梗塞、真菌感染と多様な所見とともに、典型的な珪肺結節を認めた。偏光顕微鏡にて結節周辺にシリカの存在を確認した。肝：1,440g。明らかな胆汁うっ滞を認めた。総胆管は膵管との合流部狭窄を認め、総胆管は拡張していたが、炎症、腫瘍所見はなかった。脾：180g。赤血球破壊とマクロファージ増生を認めた。骨髄は中等度低形成であった。心筋、肝臓、膵臓、脾臓、胃粘膜、回腸末部、大腸、腹膜に血栓(感染性血栓を含む)、出血、梗塞を認め、播種性血管内凝固症候群に合致する所見であった。

## 考 察

ANCA と関連した疾患として、Wegener 肉芽腫症、顕微鏡的多発動脈炎、特発性急速進行性糸球体腎炎、Churg-Strauss syndrome などがあげられる。こうした疾患において血管内皮細胞、糸球体基底膜が障害されるメカニズムは、ANCA と炎症性サイトカイン、細胞接着因子とのかかわりで説明されている<sup>4,6)</sup>。しかし、そもそも ANCA がなぜ生ずるのか、に関しては解明されていないのが現状である。この点について、薬剤や感染といった環境因子の関与が考えられ、近年においては環境因子の一つとしてシリカが ANCA 産生にかかわっている可能性を指摘されている<sup>7)</sup>。

珪素(si)は、地球の地殻の約25%を構成し、自然界に広く分布する。その結果、硬い岩の採掘行為の多くはシリカに対するいくらかの曝露を伴う。シリカの中でも特にヒトに毒性のあるものは、いわゆる結晶型シリカで、その代表例がアルファ石英である。採石者(炭坑夫)のほか、鋳造業、研磨業、ガラス製造業、耐火レンガ製造業従事者などに珪肺症の危険があるとされ、発症までには数年から十数年を要するといわれている。本症例では42年間鋳物作業に従事していた職歴があり、珪肺症といわれていたが、入院時の胸部X線では塵肺条件でないこともあり、明らか

な異常所見は認められなかった。

シリカと関連している疾患は珪肺症のほかに、自己免疫疾患や、腎障害、血管炎も指摘されている。シリカと関連する自己免疫疾患については、数十年の曝露にて26~44%の患者において免疫グロブリン上昇やリウマチ因子・抗核抗体の存在が証明されるという報告があり、膠原病を発症した場合は、全身性エリテマトーデス(SLE)、慢性関節リウマチ(RA)、進行性全身性硬化症(PSS)の患者が多いといわれている<sup>7)</sup>。本症例においてもMPO-ANCAのみならず抗核抗体が陽性であった。

腎障害については、珪肺症にて死亡した患者の病理解剖例において、糸球体基底膜の肥厚や間質の線維化を特徴とする病変が約51%に確認されたという報告がある<sup>8)</sup>。実際に生前、臨床的に問題となる症例は少ないようであるが、発症した場合は急速進行性の経過をとることが多く、その腎組織像は、pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎をとるといわれている。Gregorini ら<sup>7)</sup>は、急速進行性糸球体腎炎の男性患者37例中12例(32%)に珪肺症、もしくはシリカへの明らかな曝露があったと報告している。その内、8例についてANCAの検索を行ったところ7例が陽性であり(7例中6例がMPO-ANCA陽性)、残る1例もSLE様の血清学的異常所見を認めたとしている。シリカが何らかの免疫反応を引き起こして糸球体腎炎を発症させている可能性が示唆され、また、その過程においてANCAが深くかかわっている可能性が考えられる。

シリカがANCA産生にかかわるメカニズムを考えるうえで、以下のような動物実験や*in vitro*での実験結果が参考となる<sup>9)</sup>。すなわち、1)シリカは免疫反応、特にT細胞の活性化に関し、顕著なアジュバント効果を持つ。2)シリカは単球(またはマクロファージ)の強力な刺激因子である。3)シリカは単球(またはマクロファージ)、そしておそらく好中球のアポトーシスを引き起こす可能性がある。こうした結果を踏まえると、シリカは直接的にヒトの免疫担当細胞に様々な影響を与えることが考えられる。実際、難溶性のシリカは肺胞内まで吸引され、組織マクロファージがこれを貪食して活性化するが、珪肺症発症時には好中球やリンパ球の関与も指摘されている。したがって、シリカを貪食したマクロファージが各種サイトカインを分泌し、好中球を活性化しMPOを産生・分泌させている可能性も考えられる。さらに、組織マクロファージは一般に単球から分化するときMPOを失うといわれている<sup>10)</sup>が、実際には気道肺胞洗浄液中にMPO陽性のマクロファージの存在が確認されている<sup>11)</sup>ことから、活性化された好中球もしくは

Table 2. Clinical data of the patients of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in our hospital

Case	Age	Sex	u-Pro	u-OB	sCr	CRP	P-ANCA	Renal biopsy	Pulmonary lesion	Silicosis	Smoking
1	61	M	2+	3+	2.5	9.4	(+)	CrGN	Tb	—	20×45 y
2	70	M	2+	3+	11.0	3.8	(+)	CrGN	—	unknown	20×40 y
3	74	M	1+	3+	2.7	17.3	543 EU	CrGN	Tb	+	20×50 y
4	68	F	1+	3+	2.6	0.4	201 EU	Glob. Scl.	UIP	—	unknown
5	63	M	2+	3+	8.9	2.0	625 EU	CrGN	UIP + emphysema	—	“heavy”
6	42	F	3+	3+	7.3	1.1	21 EU	CrGN	AH	—	unknown
7	73	M	3+	2+	8.1	0.5	66 EU	not done	AH	+	unknown
8	70	F	1+	1+	6.5	12.0	122 EU	not done	“abnormal shadow”	—	20×25 y
9	62	M	2+	3+	9.0	0.6	766 EU	Glob. Scl.	—	—	unknown
10	63	M	4+	4+	9.0	3.4	124 EU	Glob. Scl.	Tb + AH	+	20×40 y

CrGN : crescentic glomerulonephritis, Glob. Scl. : global sclerosis, Tb : tuberculosis, UIP : usual interstitial pneumonia, AH : alveolar hemorrhage

はMPOをマクロファージが貪食しているとも考えられる。このマクロファージがANCA産生にかかわる抗原提示をしているのかも知れない。

このようにシリカとANCAの関連が最近注目されているが、本症例においても病理標本で典型的な珪肺結節が確認されていることから、本症例のANCA産生にシリカが何らかの関与をしていた可能性が考えられる。

Table 2に本症例を含め、本症例を経験するまでの当院でのMPO-ANCA陽性RPGN患者10例についてのまとめを、若干の検査データとともに示す。珪肺歴を調べたところ、本症例を含め3例に珪肺症診断の確認がとれ(10例中3例(30%))、MPO-ANCAとシリカの関連が示唆された。そのほか、3例についても結核の既往が確認され、感染症としての結核がANCA産生にかかわっていた可能性も示唆される。間質性肺炎と肺胞出血については、一般にANCA関連疾患の肺病変としてこの二者が代表であることから、MPO-ANCAによる病変であろうと考えられた。喫煙についてはまだANCAとの関連は見いだされていないが、今回のまとめでは確認のとれたすべての患者がヘビースモーカーであったことから、何らかのかかわりが示唆される。

### まとめ

珪肺症経過中に、MPO-ANCA関連腎炎、血管炎により、腎機能の急速な悪化とびまん性肺胞出血をきたし、血漿交換、ステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法、さらに生命維持のためにPCPS(経皮的心肺補助)、CHF(持続的血液濾過)などをも施行した症例を経験した。

ANCA産生の機序はいまだ不明な点が多いが、数十年

にわたるシリカへの曝露が、ANCAの産生、ANCA関連腎炎・血管炎の発症と深くかかわっている可能性がある。本症例は、42年間鋳物作業に従事し珪肺症と診断されていた。本症例の急速進行性糸球体腎炎の発症に珪肺症が深くかかわっていた可能性が考えられた。

近年、MPO-ANCA陽性の症例と珪肺症との関連が報告されている。当院でのMPO-ANCA関連腎炎10例の職業歴を調査したところ、本例を含め3例に珪肺症の既往が確認された。本例は病因的にも貴重であると考え今回報告する。

### 文 献

1. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody : Possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982 ; 285 : 606.
2. Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, Donker AJM, von dem Borne AEGK, Glodschmeding, R. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet 1993 ; 342 : 651-2.
3. Almroth G, Enestrom S, Hed J, Samuelsson I, Sjostrom P. Autoantibodies to leucocyte antigens in hydralazine-associated nephritis. J Intern Med 1992 ; 231 : 37-42.
4. Nowack R, Flores-Suarez LF, van der Woude FJ. New developments in pathogenesis of systemic vasculitis. Current Opinion in Rheumatology 1998 ; 10 : 3-11.
5. 小浦方啓代, 佐伯敬子, 宮村祥二, 鈴木栄一, 中野正明, 下条文武, 荒川正昭. 珪肺症経過中に発症した抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)関連疾患の2症例. リウマチ 1999 ; 39(6) : 841-6.
6. Heeringa P, Brouwer E, Tervaert JWC, Weening JJ, Kallenberg CGM. Animal models of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. Kidney International 1998 ; 53 : 253-63.

7. Gregorini G, Tira P, Frizza J, D'Haese PC, Elseviers MM, Nuyts G, Maiorca R, De Broe ME. ANCA-associated diseases and silica exposure. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 1997 ; 15 : 21-40.
8. Kolev K, Doitschinov D, Todorov D. Morphologic alterations in the kidneys by silicosis. *Medicina del Lavoro* 1970 ; 61 : 205-10.
9. Tervaert JWC, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Silicon exposure and vasculitis. *Current Opinion in Rheumatology* 1998 ; 10 : 12-7.
10. Nichols BA, Bainton DF, Farquhar MG. Differentiation of monocytes ; origin, nature, and fate of their azurophil granules. *J Cell Biol* 1971 ; 50 : 498-515.
11. Schmekel B, Hornblad Y, Linen M, Sundstrom C, Venge P. Myeloperoxidase in human lung lavage. *Inflammation* 1990 ; 14 : 455-61.