

# 透析から離脱し 2 回の出産が可能となったが、発症から 15 年の経過を経て末期腎不全となり生体腎移植を施行した抗糸球体基底膜抗体腎炎の 1 例

岩本 一郎<sup>\*1</sup> 内木 義人<sup>\*2</sup> 能勢 和宏<sup>\*3</sup> 秋山 隆弘<sup>\*3</sup>  
坂口 美佳<sup>\*4</sup> 松岡 稔明<sup>\*5</sup> 鮫島 謙一<sup>\*5</sup> 佐藤 弘章<sup>\*5</sup>  
船内 正憲<sup>\*5</sup>

Case of anti-glomerular basement membrane antibody nephritis in a patient who was able to withdraw from dialysis and gave birth twice but underwent living renal transplantation due to progression to end-stage renal failure 15 years after onset

Ichiro IWAMOTO<sup>\*1</sup>, Yoshito NAIKI<sup>\*2</sup>, Kazuhiro NOSE<sup>\*3</sup>, Takahiro AKIYAMA<sup>\*3</sup>, Mika SAKAGUCHI<sup>\*4</sup>,  
Toshiaki MATSUOKA<sup>\*5</sup>, Kenichi SAMEJIMA<sup>\*5</sup>, Hiroaki SATO<sup>\*5</sup>, and Masanori FUNAUCHI<sup>\*5</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Internal Medicine, IWAMOTO CLINIC, <sup>\*2</sup>Department of Internal Medicine, Shin-osaka Hospital,

<sup>\*3</sup>Department of Urology, <sup>\*4</sup>Department of Nephrology, Sakai Hospital, Kinki University School of Medicine,

<sup>\*5</sup>Department of Nephrology and Rheumatology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

## 要 旨

症例は、34 歳、女性。1993 年 3 月、19 歳時、急速進行性糸球体腎炎を疑われ入院、腎生検で 26 個の糸球体のうち 24 個に細胞性半月体形成を認め、抗 GBM 抗体が陽性で肺出血を認めず、抗糸球体基底膜(GBM)抗体腎炎と診断した。血液透析(HD)に加え、ステロイドパルス療法、二重濾過血漿交換療法(DFPP)を併用し 2 カ月で HD から離脱した。挙児の希望が強く、1997 年と 2000 年に出産した。その後腎機能は緩徐に低下し、2008 年 3 月に夫婦間 ABO 不一致生体腎移植を施行した。移植後の経過は良好である。抗 GBM 抗体腎炎は予後不良の疾患であるが、本症例は初期治療が奏効し 15 年間腎機能を保持しえた。また、抗 GBM 抗体が陰性化した後の移植治療は、原疾患の再発も稀であり良い適応であると考えられた。

A 34-year-old woman with suspected rapidly progressive glomerulonephritis had been admitted to our hospital in March 1993 at the age of 19 years. Renal biopsy revealed cellular crescent formation in 24 of 26 glomeruli. Serum examination was positive for anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody, while pulmonary hemorrhage was absent. Based on these findings, she was diagnosed with anti-GBM antibody nephritis, and treated with corticosteroid pulse therapy and double filtration plasmapheresis (DFPP) in addition to hemodialysis (HD). HD was withdrawn within 2 months. Wishing to have a baby, she had delivery in 1997 and 2000. Subsequently, her renal function gradually decreased, and she underwent an ABO-incompatible living-donor kidney transplant, with her husband as the donor, in March 2008. She has been making good progress after transplantation. Anti-GBM antibody nephritis has a poor prognosis, but renal function was maintained for 15 years in this patient, who responded well to the initial treatment. The underlying disease rarely recurs if trans-

<sup>\*1</sup> 岩本診療所内科, <sup>\*2</sup> 新大阪病院内科, <sup>\*3</sup> 近畿大学医学部堺病院泌尿器科, <sup>\*4</sup> 同 堺病院腎臓内科, <sup>\*5</sup> 同大学医学部 腎臓・膠原病内科

plantation is performed after the patient has become negative for anti-GBM antibody, anti-GBM antibody nephritis therefore seems to be a good indication for treating patients with renal transplantation.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 1080-1085.

**Key words :** anti-glomerular basement membrane nephritis, double filtration plasmapheresis, renal transplantation, pregnancy

## はじめに

抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体腎炎は、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) のなかでも本邦では 6.6 % と稀な疾患である。肺胞出血を伴う Goodpasture 症候群を呈するものが 23.4 % であり、発症後 6 カ月における腎生存率は 20.9 % と末期腎不全 (ESRD) へ移行することが多い予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。本症例は、初期治療が奏効し透析から離脱が可能となり、その後出産も経験した。発症から 15 年間腎機能を保持しえた後、最終的に腎移植が必要となったが、移植後の経過も良好であり文献的考察を加え報告する。

## 症 例

患 者 : 34 歳, 女性

既往歴・家族歴・生活歴 : 特記すべきものなし

19 歳の 1993 年 3 月 2 日に感冒様症状が出現、近医で抗生物質を処方されたが発熱は持続し、3 月 8 日頃から腰痛、肉眼的血尿を認めるようになった。3 月 17 日に他院を受診し、血尿、蛋白尿に加え血清クレアチニン (Cr) 4.9 mg/dL と腎機能の低下を認めたため急性腎不全と診断され入院となった。抗生物質の投与が継続されたが解熱せず、Cr は 10.0 mg/dL まで上昇し RPGN を疑われ、3 月 24 日に近畿大学医学部附属病院に入院となった。

入院第 6 病日に行われた腎生検で光顕上、26 個の糸球体のうち 24 個に細胞性半月体形成を認めた。糸球体は一部に糸球体毛細血管壁の断裂を認めた。間質には好中球やリンパ球の浸潤を認めた。細動脈に明らかな血管炎は認めなかった (Fig. 1a)。蛍光抗体法で GBM に IgG の線状沈着を認め (Fig. 1b)、抗 GBM 抗体 3,280 U、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 陰性で肺出血を認めず、抗 GBM 抗体腎炎と診断した。HLA のタイプは、A2, A24(9), B7, B51(5), Cw7,

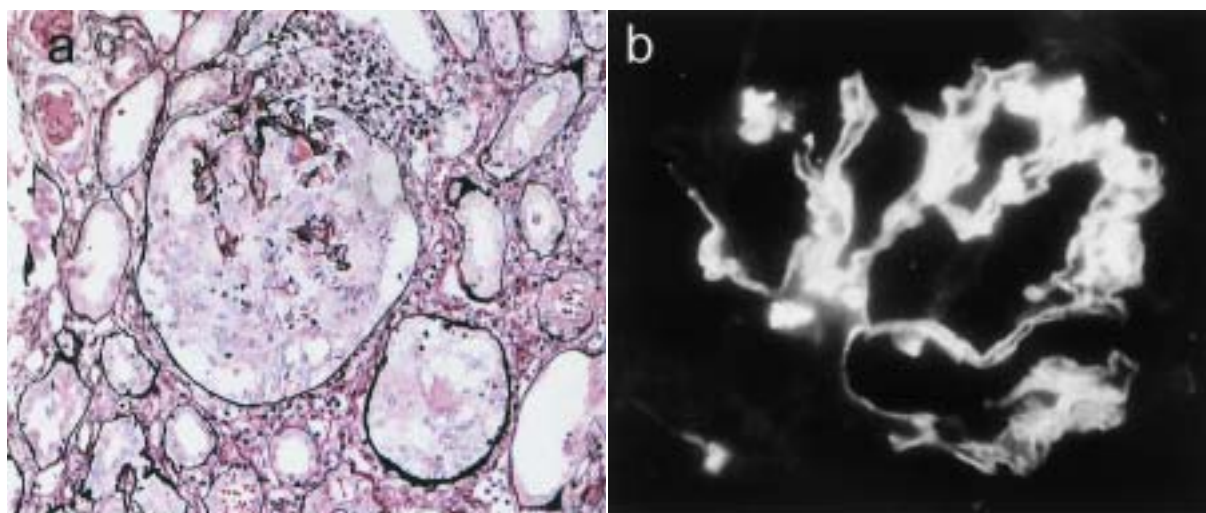


Fig. 1.

a : Light microscopic findings of the first renal biopsy. (Periodic acid silver-methenamine stain, original magnification  $\times 200$ )

A cellular crescent and membranolytic changes can be observed in the glomerulus. Neutrophils and mononuclear cell infiltration can be observed in the interstitium.

b : Immunofluorescent staining of the first renal biopsy. (Original magnification  $\times 400$ )

Linear deposition of IgG can be seen along the capillary walls.

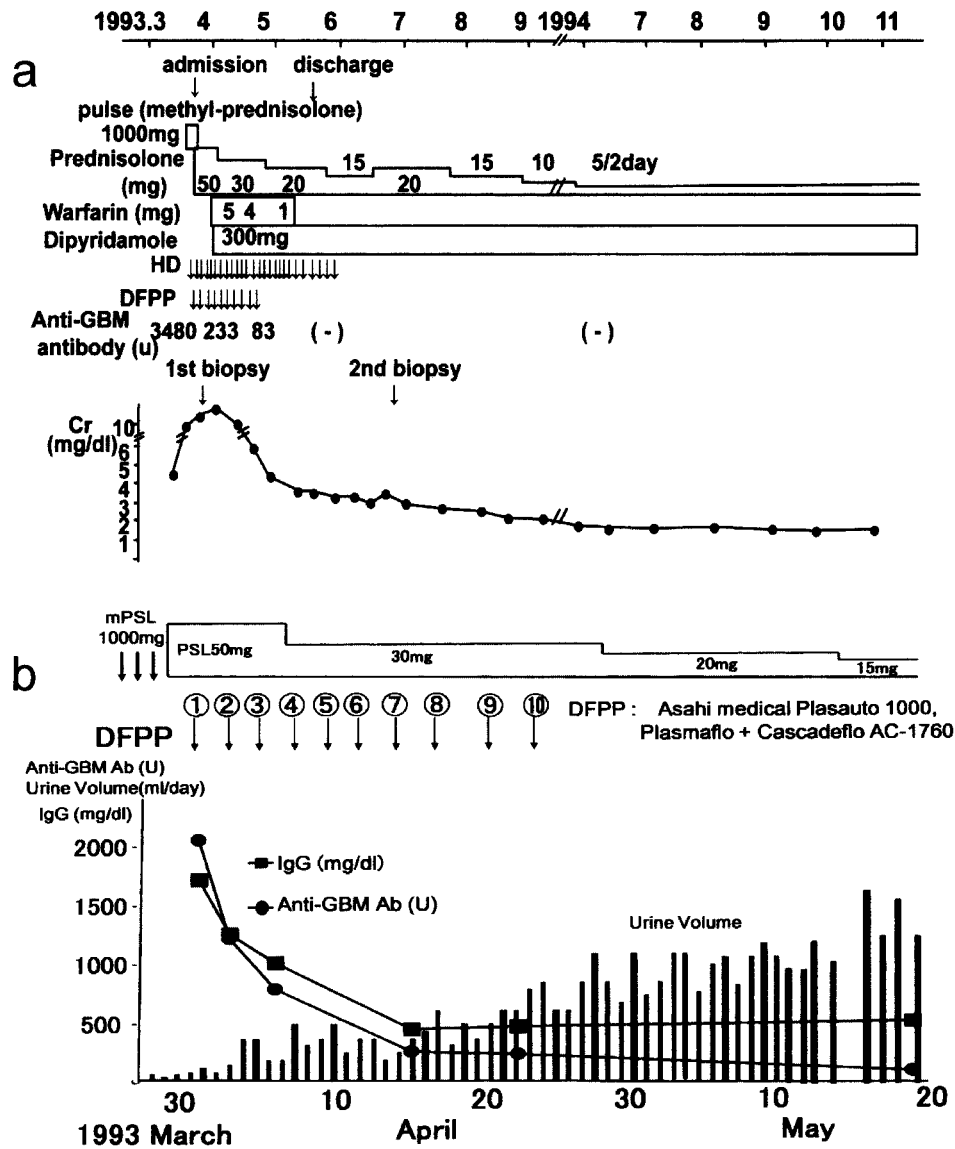


Fig. 2. Clinical course 1

- a : Clinical course after the onset of anti-glomerular basement membrane antibody nephritis
- b : Changes over time in anti-glomerular basement membrane antibody titer and urinary volume during hospitalization

Table. Histologic characteristics of glomeruli

	Normal glomeruli (%)	Cellular crescents	Fibrocellular crescents	Fibrous crescents	Global sclerosis
First biopsy (March/1993)	2 ( 8.3 %)	24	0	0	0
Second biopsy (July/1993)	1 (10 %)	2	2	4	1
Third biopsy (March/1997)	1 ( 4 %)	0	0	0	24

DR1, DR2 であった。血液透析(HD)に加え、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を施行し、後療法はプレドニゾロン 1 mg/kg (50 mg/body)の内服とした。加えて二重濾

過血漿交換療法(DFPP)を計 10 回併用した(Fig. 2a)。シクロホスファミドの投与を考えたが、卵巣機能障害の可能性を説明すると本人が拒否した。

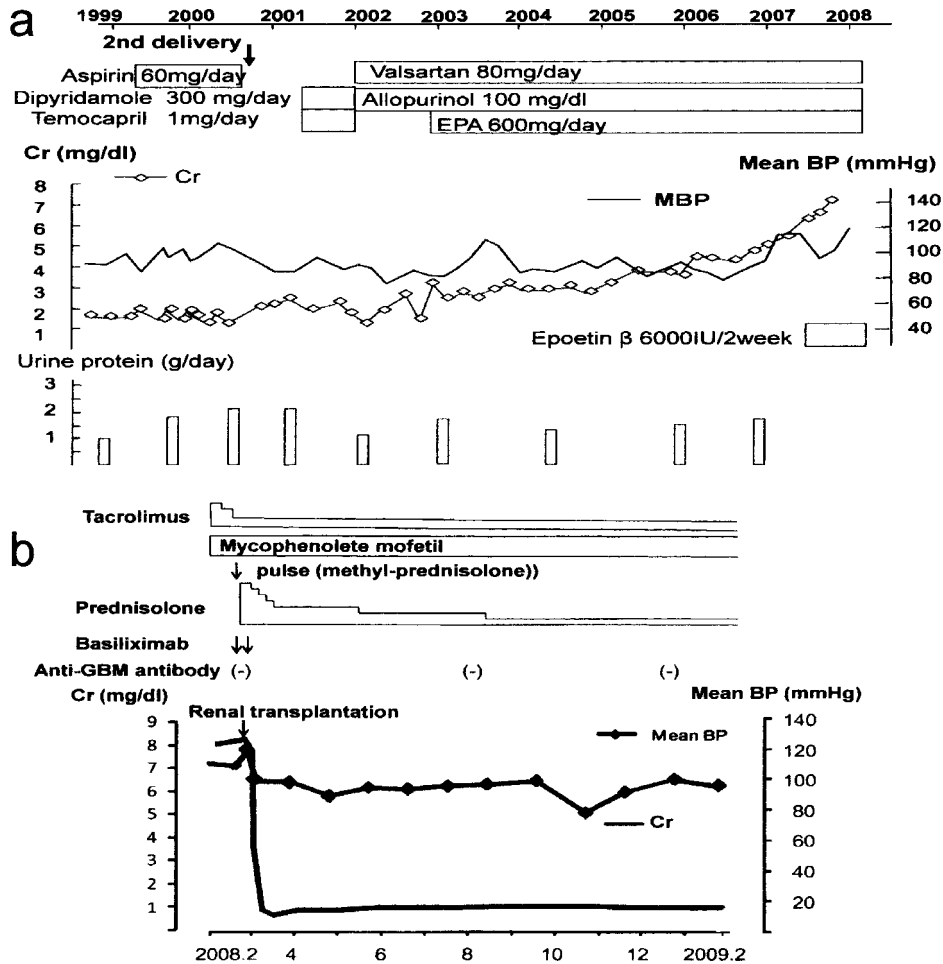


Fig. 3. Clinical course 2

a : Clinical course during the follow-up at our hospital (1999~2008)

b : Clinical course after transplantation (from 2008)

治療開始後抗 GBM 抗体は再上昇もなく順調に低下し、それとともに尿量は増加した。血清 IgG 値は 500 mg/dL 台を推移し抗体価も低下傾向のため、DFPP は計 10 回で終了とした (Fig. 2b)。約 2 カ月後には抗 GBM 抗体が陰性となり Cr は 4 mg/dL 台となり透析からの離脱が可能となった。その後 Cr 1.5 mg/dL 前後で経過観察中に拳児の希望が強くなり、1996 年 8 月に妊娠 6 週と診断した。妊娠経過中に腎機能の低下や妊娠中毒症の合併を認めず、妊娠 38 週で帝王切開術を施行、第一子を出産した。出産後も腎機能は安定していた。

腎生検は、抗 GBM 抗体腎炎の診断時と透析から離脱時、第一子出産時の 3 回施行した。糸球体病変は発症期には 90% に半月体形成を示し、経過とともに全節性硬化糸球体の割合が増えていたが、3 回目の腎生検でも光顕上変化のない糸球体をわずかに認めた (Table)。

第一子出産後から当院で通院加療を開始した (Fig. 3a)。

2000 年には、妊娠中毒症もなく経膈分娩で第二子を出産した。2001 年頃から Cr は常時 2 mg/dL 台となり、慢性腎臓病の stage 3 としてアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を中心とした薬物治療を開始した。その後も Cr は緩徐に上昇し、2007 年からは腎性貧血に対してエリスロポエチン製剤を使用した。2008 年 Cr が 7 mg/dL 台となり、夫婦間の生体腎移植を希望され近畿大学医学部堺病院を紹介、同年 3 月、ABO 不一致夫婦間生体腎移植を pre-emptive に施行した (Fig. 3b)。基礎免疫抑制は、バジリキシマブを併用し、タクロリムス (Tac)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、プレドニゾロン (PSL) との 4 剤で行った。Tac は 0.3 mg/日、トラフ値を 10 ng/mL 前後で開始、PSL は 40 mg/日で開始し漸減した。MMF は 1 g/日で投与した。移植後の経過は順調で急性拒絶反応もなく、最短入院期間で退院した。抗 GBM 抗体は 1993 年 6 月から現在まで陰性のままであり、移植約 1 年後の Cr 値も 0.9 mg/dL で一度の拒絶反応



もなく経過は良好である。

## 考 察

RPGN の診療指針<sup>2)</sup>によると、抗 GBM 抗体腎炎は RPGN のなかで最も腎予後が悪く、治療開始時無尿例、Cr 6 mg/dL 以上の腎機能低下例、半月体形成率 50 %以上の症例では、腎機能の改善は得られないと報告されている。本症例をその診療指針に照らし合わせると、肺動脈出血も認めない腎予後が不良症例として保存的治療が望ましいとされる。ただ現状では本邦の抗 GBM 抗体腎炎の半数以上に血漿交換(PE)が施行されており、本症例のような腎予後が期待できないと考えられた症例においても透析から離脱が可能となった報告も散見される<sup>3)</sup>。本症例は本邦では比較的稀な若年者の発症で、比較的短期間で診断が可能であったこと、初回腎生検で認められた糸球体はすべて細胞性半月体形成であったこと、ステロイドパルス療法に加えて DFPP を併用した初期治療により抗 GBM 抗体が順調に低下し発症後 2 カ月で陰性化したこと、無尿であった期間が数日であり治療により尿量の増加が得られたことが、初期治療が奏効し透析からの離脱が可能となった理由と考えられた。

Levy らは、イギリスのハマスミス病院単独施設で 71 例の抗 GBM 抗体腎炎の全症例に最低 14 日間連日で PE を行い、ステロイド薬とシクロホスファミドを併用して、その長期予後を報告している<sup>4)</sup>。それによると、治療開始時期の Cr が 5.7 mg/dL 未満で 5 年腎生存率が 94 %、Cr 5.7 mg/dL 以上で 50 %であり、他施設の報告と比較して良好な治療成績である。そのなかで当初透析を必要とし、腎生検で糸球体の半月体形成を 100 %に認めた症例では、全例 HD から離脱できなかったとしているが、本症例のように治療開始時期に透析が必要であった群の 13 %で 5 年間腎機能を保持しえたとしている。長期の腎臓予後では、発症期の腎機能と 2 カ月経過した時点での Cr がよく相関したとしている。本症例は発症時期に HD を必要としたが、3 回の腎生検のすべてで変化のない糸球体をわずかに認めたこと、発症後 2 カ月で透析からの離脱が可能であったことが、15 年間という長期間腎機能を保持しえた理由と考えられた。

次に本症例は、抗 GBM 抗体が陰性化した後 Cr 1.5 mg/dL 前後で経過観察中に 2 回の妊娠、出産に成功した。Hatfield らは、抗 GBM 抗体が陰性化した Cr 3.5 mg/dL の症例で出産例を報告しているが<sup>5)</sup>、本邦では抗 GBM 抗体腎炎

で妊娠出産したという報告はない。「腎臓疾患患者の妊娠-診療の手引き」では、RPGN では進行性の経過をとることが多く、妊娠を勧められないとされている<sup>6)</sup>。本症例のように治療により疾患活動性が制御されている場合は、その時点での慢性腎炎症候群の腎障害の区分により妊娠の可否を含めた判断を慎重に行うとされている。本症例は、この腎障害の区分に準じると中等度以上の腎機能障害をもち妊娠、出産は勧められないとなる。しかし、本邦における RPGN の代表的な疾患の ANCA 関連血管炎、ループス腎炎や紫斑病性腎炎と比較して、抗 GBM 抗体腎炎は疾患の再発や再燃の可能性が少ないため<sup>1)</sup>、妊娠、出産には有利な可能性が考えられた。

最後に、本症例は ESRD となり生体腎移植を施行したが、本邦での抗 GBM 抗体腎炎の腎移植症例の報告は、献腎移植と生体腎移植で 1 例ずつの 2 例のみである<sup>7,8)</sup>。この 2 例とも移植後、現疾患の再発もなく順調に経過している。Deegens らは、抗 GBM 抗体腎炎 10 例に腎移植を施行し全例再発を認めず、対照群と比較して、5 年後のグラフト生存率が 54 %と有意差を認めず、抗 GBM 抗体が陰性化した半年後に移植を施行すれば良い適応疾患であるとしている<sup>9)</sup>。しかし移植後現在までに 6 例の再発例が報告されており<sup>10)</sup>、なかには抗 GBM 抗体が陰性化した 12 年後に再発した症例もあるため<sup>11)</sup>、本症例も尿所見、Cr、CRP に加え 6 カ月に 1 度抗 GBM 抗体を測定していくこととしている。

## まとめ

初期治療が奏効し透析から離脱し、15 年の経過中に 2 回の出産を経験し、その後 ESRD となり腎移植を施行した抗 GBM 抗体腎炎の 1 例を経験した。本邦では妊娠成功例や、発症後 10 年以上腎機能を保持し、その経過を観察して報告した症例はなく、移植例も少ない。初期治療が奏効し透析から離脱し長期間腎機能が保持できた理由として、若年者で比較的短期間で診断が可能であり 2 カ月で透析から離脱できたこと、初回腎生検で認められた糸球体はすべて細胞性半月体形成で、計 3 回の腎生検において毎回わずかながら変化のない糸球体を認めたことが考えられた。抗 GBM 抗体が陰性化した後の移植治療は、原疾患の再発も稀であり、良い適応であると考えられた。

## 文 献

1. Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A. Anti-

- glomerular basement membrane antibody disease in Japan : part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 339-347.
2. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬男, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
  3. 村田敏晃, 斉藤喬男. 抗 GBM 抗体型腎炎の治療ガイド. *腎と透析* 2007 ; 62 : 513-518.
  4. Levy JB, Tuner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-1042.
  5. Hatfield T, Steiger R, Wing DA. Goodpasture's disease in pregnancy : case report and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007 ; 24 : 619-621.
  6. 日本腎臓学会編. 腎臓疾患患者の妊娠—診療の手引き—. 東京 : 東京医学社, 2007 : 19-33.
  7. 中村道郎, 山形仁明, 曾川陽子, 星野純一, 香取秀幸, 乳原善文, 竹本文美, 高市憲明, 富川伸二. Goodpasture 症候群患者に対する生体腎移植の経験. *日本臨床腎移植学会プログラム/抄録*. 2005 ; 38 : 116.
  8. 宮里 実, 小山雄三, 宮里朝矩, 米納浩幸, 内藤絢子, 菅谷公男, 秦野 直, 小川由英. Goodpasture 症候群に施行した献腎移植の 1 例. *泌尿紀要* 2001 ; 47 : 493-495.
  9. Deegens JKJ, Artz MA, Hoitsma AJ, Wetzels JFM. Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin Nephrol* 2003 ; 59 : 1-9.
  10. Sauter M, Schmid H, Anders HJ, Heller F, Weiss M, Sitter T. Loss of a renal graft due to recurrence of anti-GBM disease despite rituximab therapy. *Clin Transplant* 2009 ; 23 : 132-136.
  11. Trpkov K, Abdulkareem F, Jim K, Solez K. Recurrence of anti-GBM antibody disease twelve years after transplantation associated with *de novo* IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 124-128.