

原発性胆汁性肝硬変の経過中に膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎を合併した 1 例

森 大輔^{*1} 角谷裕之^{*2} 山口嘉土^{*1} 板野精之^{*1}
今北菜津子^{*1} 松田 潤^{*1} 村田尚子^{*1} 竹治正展^{*1}
山内 淳^{*2}

A case of anti-GBM glomerulonephritis and membranous nephropathy in a patient with primary biliary cirrhosis

Daisuke MORI^{*1}, Hiroyuki KADOYA^{*2}, Yoshito YAMAGUCHI^{*1}, Seiji ITANO^{*1}, Natsuko IMAKITA^{*1}, Jun MATSUDA^{*1}, Hisako MURATA^{*1}, Masanobu TAKEJI^{*1}, and Atsushi YAMAUCHI^{*2}

^{*1}Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, ^{*2}Department of Nephrology and Hypertension, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

要 旨

症例は 69 歳，男性。平成 13 年より原発性胆汁性肝硬変にて通院中，平成 21 年秋頃より蛋白尿，血尿が増加し，下腿浮腫出現。3 カ月後腎機能の低下が認められたため当科入院。入院時，血清クレアチニン (sCr) 2.8 mg/dL と上昇を認め，抗 GBM 抗体陽性と判明。腎生検を施行したところ，光顕にて基底膜の肥厚およびスパイクの形成が見られ，電顕にて上皮下に沈着物が認められたことから，膜性腎症が考えられた。さらに，光顕にて半月体形成，蛍光抗体法にて IgG の係蹄壁への線状沈着が認められたことから，抗 GBM 抗体型腎炎の合併が考えられた。入院後もさらに腎機能は悪化し (sCr : 4.7 mg/dL)，第 14 病日より血漿交換施行の後，ステロイドパルス療法を開始するも腎機能の改善は認められず，血液透析を導入した。膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎の合併は稀であり，腎予後はきわめて不良とされる。膜性腎症の患者が急速な腎機能の悪化を呈した際には，抗 GBM 抗体型腎炎を含めた他の腎疾患の合併についても考慮する必要があると思われた。

A 69-year-old man was diagnosed with primary biliary cirrhosis in 2001, and developed leg edema, proteinuria and hematuria in the autumn of 2009. Three months later, he was admitted to our nephrology unit because his serum creatinine (sCr) increased from 1.0 mg/dL to 2.0 mg/dL. On admission, sCr showed further deterioration to 2.8 mg/dL and positive results were obtained for anti-GBM antibody (12 EU). Renal biopsy demonstrated thickened GBM, spike lesions, tuft necrosis, and extracapillary lesions including cellular crescents. Immunofluorescence microscopy showed granular and linear deposition of immunoglobulin G along the glomerular capillary walls. Electron microscopy revealed subepithelial electron-dense deposits in the thickened GBM. Anti-GBM antibody glomerulonephritis associated with membranous nephropathy was diagnosed and treatment was initiated with plasma exchange and steroid pulse therapy followed by oral prednisolone (40 mg/day). However, renal function was not recovered and maintenance hemodialysis was required. A few case reports have described anti-GBM glomerulonephritis associated with membranous nephropathy, showing a very poor renal prognosis. In the case of rapid deterioration of renal function in membranous nephropathy, the coexistence of other types of renal disease should be considered, including anti-GBM antibody disease.

Key words : primary biliary cirrhosis, anti-GBM antibody disease, membranous nephropathy

緒 言

抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) のなかで抗 GBM 抗体が陽性であり、肺出血を認めない疾患とされている。RPGN 症例において抗 GBM 抗体型腎炎は約 5% と比較的稀な疾患であり、半年後の生存率は 80% 弱、腎生存率は 25% 程度であり、予後は不良である¹⁾。2002 年の厚生労働省急速進行性糸球体腎炎研究班の診療指針では、治療開始時点ですでに高度の腎不全を呈している症例や腎生検にて半月体形成率が高い症例では、肺出血を合併していない限り、積極的治療は控えるとされていた。しかし近年では、腎障害の進行した症例に対しても積極的治療を行うことが、生命予後改善において有用である可能性が指摘されている²⁾。このため、急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版では、抗 GBM 抗体型急速進行性腎炎の初期治療として、血漿交換療法と免疫抑制薬の併用療法を行うことを原則とする、とされている³⁾。

今回われわれは、原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の経過中に膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎を合併した稀な症例に対し、血漿交換と免疫抑制薬の併用療法を試みたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 69 歳, 男性

主 訴 : 下腿浮腫, 腎機能低下

既往歴 : 平成 13 年 PBC, 平成 18 年慢性過敏性肺臓炎

現病歴 : 平成 13 年より PBC に対して当院消化器内科通院中, 平成 18 年より慢性過敏性肺臓炎に対し呼吸器内科にて治療中であった。平成 19 年より尿蛋白が認められていたが, 血清アルブミン値 3.2 g/dL 前後で推移しており, 潜血は (-) から (1+) と軽度であり, 腎機能はほぼ正常 (sCr 0.8 mg/dL) で, 炎症反応も正常範囲内であった。しかし, 平成 21 年秋頃より下腿浮腫出現し, 検査所見にて血

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serology	
Glucose	(-)	Na	139 mEq/L	CRP	3.64 mg/dL
Protein	(3+)	K	4.4 mEq/L	C3	99.8 mg/dL
Occult blood	(3+)	Cl	107 mEq/L	C4	27.6 mg/dL
Dysmorphic RBC	20 %	TP	6.6 g/dL	CH50	44.6 U/mL
Sediment		Alb	2.5 g/dL	IgG	2,826 mg/dL
Red blood cells	>100/HPF	BUN	36 mg/dL	IgM	151 mg/dL
White blood cells	1~2/HPF	Cr	2.8 mg/dL	IgA	345 mg/dL
Granular casts	1~4/WF	UA	6.7 mg/dL	MPO-ANCA	<1.3 U/mL
Hyaline casts	>100/WF	Ca	7.7 mg/dL	PR3-ANCA	<3.5 U/mL
Waxy casts	1~4/WF	P	3.5 mg/dL	Anti-GBM Ab	12 EU
Epithelial casts	30~49/WF	T-bil	0.3 mg/dL	ANA	×160
Urine chemistry		AST	19 U/L	KL-6	293 U/mL
Protein excretion	2.77 g/day	ALT	10 U/L	SP-D (0~109 ng. mL)	101 ng/mL
NAG	10.3 U/L	LDH	175 U/L	SP-A (<43.8 ng/mL)	90.2 ng/mL
β ₂ MG	58 μg/L	ALP	257 U/L	AMA-M2 (<7)	21 U/mL
Peripheral blood		γGTP	21 U/L	Arterial blood gas	
WBC	8,000/μL	HbA1c	6.0 %	pH	7.44
RBC	320 × 10 ⁴ /μL	Coagulation		pCO ₂	34.7 mmHg
Hb	9.6 g/dL	INR	1.12	pO ₂	62.2 mmHg
Hct	28.5 %	PT	78 %	HCO ₃	23.2 mmol/L
Plt	30.2 × 10 ⁴ /μL	APTT	33.8 sec		

ANA : anti-nuclear antibody, AMA-M2 : anti-mitochondrial antibody M2

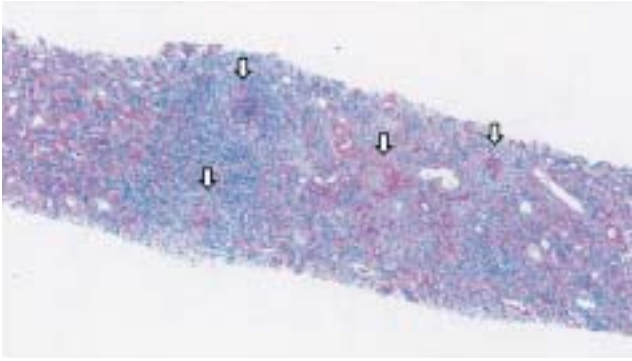
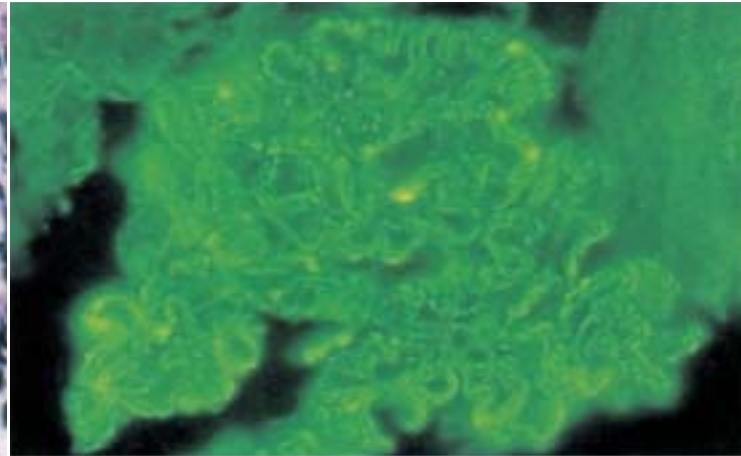
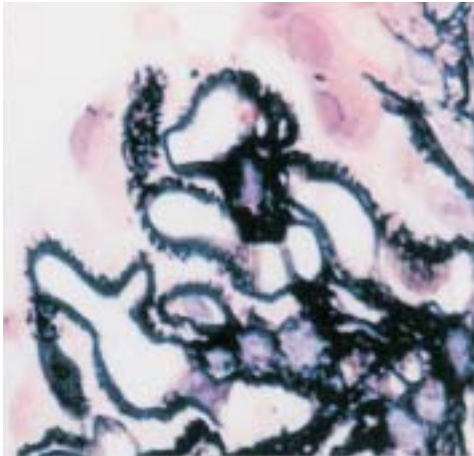
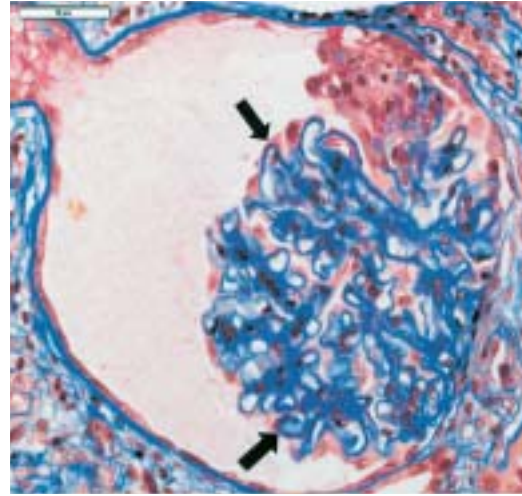


Fig. 1. Light microscopic findings

PAS stain ($\times 40$) showing necrotizing crescentic glomerulonephritis



a
b| c

Fig. 2. Light microscopic findings

- a : AFOG stain ($\times 200$) showing cellular crescentic formation of the glomerulus associated with rupture of GBM and subepithelial deposits (black arrows)
 b : PAM stain ($\times 400$) showing spike formations
 c : Immunofluorescent micrograph showed granular and linear deposition of IgG along the glomerular capillary walls.

清アルブミン 2.4 g/dL と低アルブミン血症の進行および蛋白尿、血尿の増加が認められたため腎臓内科紹介。このとき sCr 1.0 mg/dL であったが、3 カ月後に腎機能の低下 (sCr 2.0 mg/dL) および細胞性円柱尿に加え、炎症反応の上昇が認められ当科入院となった。

入院時現症：身長 169 cm, 体重 67.7 kg, 血圧 140/85 mmHg。胸部：吸気時の fine crackle (+), 腹部：異常なし。四肢：両下腿浮腫あり。皮疹, 関節痛, リンパ節腫脹認めず。神経学的異常認めず。

入院時検査所見 (Table)：sCr 2.8 mg/dL と腎機能はさらに低下し, CRP 3.64 mg/dL と炎症反応高値を認めた。PBC に対してウルソデオキシコール酸内服中であり, 肝胆道系酵素は正常であった。尿検査では尿蛋白, 尿潜血に加え, 変形赤血球, 各種円柱も認められ, 活動性の腎炎を示唆す

る所見であった。過敏性肺臓炎, PBC の既往があり, SP-A, 抗ミトコンドリア抗体高値が認められた。さらに抗 GBM 抗体 12 EU と陽性であり, 急速な腎機能低下の原因として抗 GBM 抗体型腎炎発症の可能性が示唆された。

入院時画像所見：胸部 X 線, 胸部 CT にて既存の過敏性肺臓炎に加え, 両側胸水貯留, 肺水腫の所見が認められた。腎臓超音波検査では, 腫瘍, 結石, 水腎症を認めず。腎臓のサイズは長径が左腎 11.3 cm, 右腎 10.8 cm と正常であった。

入院後経過：入院第 12 病日に腎生検を施行。11 個の糸球体が観察され, 全節性硬化糸球体を 1 個, 細胞性半月体 1 個, 線維細胞性半月体 1 個を認め, 7 個の糸球体で管外増殖とボウマン囊の破綻がみられた。間質線維化は軽度で, 半月体を伴う糸球体周囲に単核球を主体とした炎症細胞の

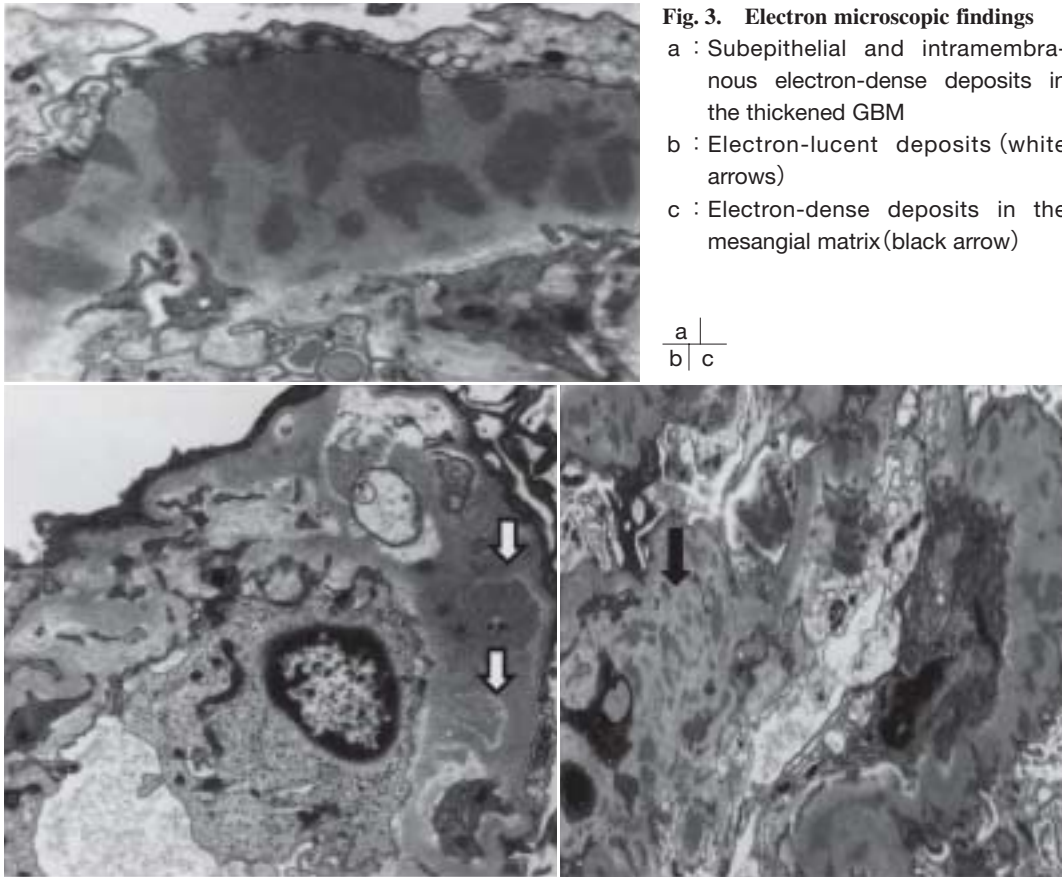


Fig. 3. Electron microscopic findings

a : Subepithelial and intramembranous electron-dense deposits in the thickened GBM

b : Electron-lucent deposits (white arrows)

c : Electron-dense deposits in the mesangial matrix (black arrow)

著明な浸潤を認めた。また、硬化糸球体領域の尿細管の萎縮が散見された (Fig. 1)。強拡大像では、AFOG 染色で上皮下の deposit を認め、PAM 染色ではびまん性にスパイクの形成がみられた (Fig. 2a, b)。なお、尿細管基底膜の破壊など尿細管炎を示唆する所見は認められなかった。蛍光抗体法では、IgG が糸球体基底膜に線状に強く染色されるとともに、顆粒状の沈着も認められた (Fig. 2c)。なお、尿細管基底膜への沈着は認められなかった。また、電子顕微鏡所見ではびまん性の基底膜の肥厚と、上皮下の electron dense deposit に加え、膜内沈着物、電子密度の低下した electron lucent deposit も多数認められ、膜性腎症の Ehrenreich-Churg 分類 II～III の所見であった。また広範囲に及ぶ足突起の融合が認められ、メサンギウム基質内に沈着物が散見された (Fig. 3)。以上の所見から、膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎の合併と診断し、入院第 14 病日より全血血漿交換 (新鮮凍結血漿 40 単位使用) を 3 回施行のうえ、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 mg/日、3 日間点滴静注) を行い、後療法としてプレドニゾロン内服 40 mg/日を開始した (Fig. 4)。炎症反応は速やかに陰性化したが発腎機能は改善せず、sCr 4.0 mg/dL 前後にて推移していた。そ

の後、第 60 病日に肺炎球菌による肺炎を合併、腎不全の急性増悪をきたし、血液透析導入を余儀なくされ、その後腎機能の改善は見込めず維持透析となった。

考 察

PBC の経過中に膜性腎症と抗 GBM 抗体型糸球体腎炎を合併した稀な疾患を経験した。PBC については、尿細管性アシドーシスを合併する例の報告はみられるが、糸球体疾患の合併は少なく、検索しうる限り現在までの報告は 19 例である。このうち膜性腎症は 19 例中 8 例と比較的多数を占め、他に巣状糸球体硬化症、IgA 腎症、膜性増殖性腎炎の報告もみられる⁴⁾。PBC と膜性腎症が合併する機序に関して、糸球体基底膜から抗ミトコンドリア抗体の抽出や IgM の沈着などが過去に報告されているが、両疾患を強く関連づける因子は同定されていない⁵⁾。

本例では、腎生検にて管外増殖や半月体形成、IgG の基底膜に沿った線状沈着といった抗 GBM 抗体型腎炎の所見に加え、スパイクの形成、基底膜の肥厚、IgG の顆粒状沈着、上皮下沈着物といった膜性腎症の所見が認められ、膜

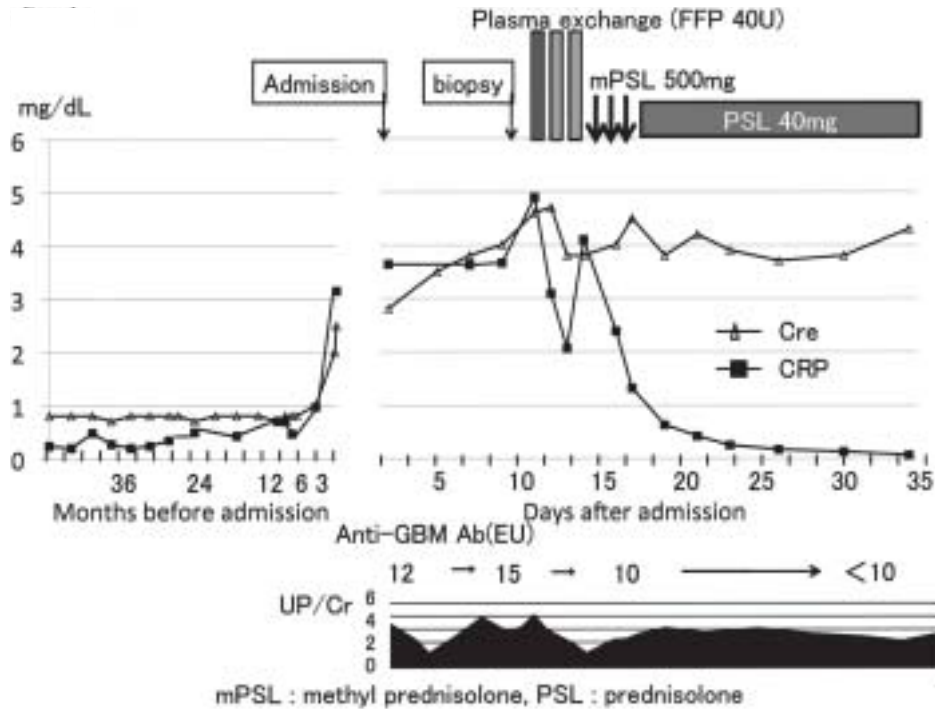


Fig. 4. Clinical course

性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎の合併が考えられた。しかし免疫染色にて IgG の基底膜に沿った線状沈着は、抗 GBM 抗体型腎炎以外にも糖尿病患者などにおいてもみられるとされている⁶⁾。本症では HbA1c が 6.0% とやや高値を認めしたが、入院時血糖測定では血糖異常を認めず、糖尿病性網膜症も認められなかった。また、腎組織所見にて結節性病変や輸出細動脈の硝子化、糸球体門部血管増生といった糖尿病に特徴的な所見を認めなかったことから、糖尿病性腎症の可能性は低いと考えられた。抗 GBM 抗体価の上昇は軽度であったが、抗 GBM 抗体型腎炎の活動性は必ずしも抗体価の絶対値と相関せず、抗体結合力や抗体の IgG サブクラスの分布といった免疫学的特徴に関連していると考えられている⁷⁾。また、抗 GBM 抗体型腎炎が存在しない状況下で抗 GBM 抗体の上昇がみられた報告例はないとの記載もあり⁶⁾、本症における抗 GBM 抗体上昇は軽度であっても有意と考えられた。

膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎の合併は 1974 年に Klassen らにより初めて報告⁸⁾されて以来、30 例の報告がみられる。両者の発症時期の違いから、膜性腎症が先行するケース、抗 GBM 抗体型腎炎が先行するケース、両者が同時発症するケースの 3 パターンに分けられる。本例は 3 年前から持続的蛋白尿・血尿が認められており、電顕像にて膜性腎症 stage II～III と比較的進行した病期と考えられたこと

から、膜性腎症が先行した可能性が高いと思われる。入院数カ月前より急速に腎機能低下、炎症反応の上昇が認められたこと、病理所見にて細胞性半月体といった急性期の所見が認められたことから、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎は比較的最近になって発症したと考えられた。Troxell らは、膜性腎症と抗 GBM 抗体型腎炎合併例を前述の 3 つの発症パターンにより分類し、これまでの報告例を解析している⁹⁾。そのうち同時発症例が半数以上を占めており、本例のような膜性腎症先行例では他のパターンと比べて男性の割合が高く、高齢の傾向があり、また腎生存率は低く、予後が悪い傾向であった。平均年齢は 59 歳であり、膜性腎症から抗 GBM 抗体型腎炎発症までの期間は平均して 15 カ月程度であった。本症では蛋白尿出現から急速進行性腎炎発症までの期間は 3 年であり、比較的長期間の経過であったと言える。治療に関して、本例では血漿交換、ステロイドパルス療法といった積極的な治療を行ったが、腎機能の改善はなく維持透析導入に至った。他の報告でも腎生存例はなく、きわめて予後は不良であると思われた。

抗 GBM 抗体型腎炎は、GBM (IV 型コラーゲン) の $\alpha 3$ 鎖 NC-1 ドメインに対する抗体が産生され、GBM を障害することによって発症すると考えられる¹⁰⁾。 $\alpha 3$ 鎖 NC-1 ドメインに対する抗体が産生されるに際し、NC1 六量体分離による抗原の露出が必要である。一般的に発症に関与する環

境因子として、インフルエンザなどの感染症、四塩化炭素や有機溶媒などの有毒物質の吸入、喫煙などがあげられ、それらにより肺・腎の基底膜の障害が生じるとその抗原が露出し、感受性のある個体に作用したときに抗体産生が起こるものと推測されている。具体的な患者側因子としては、HLA との関連といった遺伝的素因が指摘されており、HLA-DR2, 特に HLA-DR15 との関連が報告されている¹¹⁾。2008 年にわが国において、HLA-DR15 のうち HLA-DRB1 1501 に強い関連があることが報告されている¹²⁾。本症例では、膜性腎症の基底膜内沈着物の形成による基底膜障害により抗原が露出し、それに伴う循環血液中への曝露が抗 GBM 抗体産生に寄与した可能性が推測された。また患者側の要因として、本例では PBC, 過敏性肺臓炎といった免疫疾患が基礎にあることから、免疫異常が惹起されやすい遺伝的背景が一因であった可能性が考えられた。

結 語

原発性胆汁性肝硬変の経過中に膜性腎症を発症し、その後抗 GBM 抗体型腎炎を合併した稀な病態を経験した。本症では、血漿交換、ステロイドパルスといった積極的治療を試みたが、透析離脱には至らなかった。膜性腎症の患者が急速な腎機能の悪化を呈した際には、他の腎疾患発症の可能性を考え、抗 GBM 抗体型腎炎合併についても考慮する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002 ; 44 : 55-82.
2. Levy JB, Turner N, 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.
3. 松尾清一, 山縣邦弘, 榎野博史. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班報告 急速進行性腎炎症候群の診療指針第 2 版. 日腎会誌 2011 ; 53 : 509-555.
4. Goto T, Komatsu M, Fuji T, Ohshima S, Nakane K, Yoneyama K, Shibuya T, Meng XW, Masamune O, Imai H. Primary biliary cirrhosis associated with membranous glomerulonephritis. *Intern Med* 1999 ; 38 : 22-26.
5. Vlassopoulos D, Divari E, Savva S, Nakopoulou L, Tziallas M, Kokka H, Oeconomopoulos P, Hadjiconstantinou V. Membranous glomerulonephritis associated with primary biliary cirrhosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 459-461.
6. Kluth DC, Rees AJ. Anti-glomerular basement membrane disease. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2446-2453.
7. Cui Z, Zhao MH. Avidity of anti-glomerular basement membrane autoantibodies was associated with disease severity. *Clin Immunol* 2005 ; 116 : 77-82.
8. Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, Milgrom F, Montes M, Sepulveda M, Andres GA. Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 1340-1344.
9. Troxell ML, Saxena AB, Kambham N. Concurrent anti-glomerular basement membrane disease and membranous glomerulonephritis : a case report and literature review. *Clin Nephrol* 2006 ; 66 : 120-127.
10. Sado Y, Boutaud A, Kagawa M, Naito I, Ninomiya Y, Hudson BG. Induction of anti-GBM nephritis in rats by recombinant alpha 3 (IV) NC1 and alpha 4 (IV) NC1 of type IV collagen. *Kidney Int* 1998 ; 53 : 664-671.
11. Huey B, McCormick K, Capper J. Associations of HLA-DR and HLA-DQ types with anti-GBM nephritis by sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. *Kidney Int* 1993 ; 44 : 307-312.
12. Kitagawa W, Imai H, Komatsuda A, Maki N, Wakui H, Hiki T, Sugiyama S. The HLA-DRB1 1501 allele is prevalent among Japanese patients with anti-glomerular basement membrane antibody-mediated disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 3126-3129.