

症 例

全身性血管炎を伴い, P-ANCA 陽性を呈した
Goodpasture 症候群の 1 剖検例

遠藤 祐郎 寺田 正樹 大平 徹郎 原口通比古

要旨: 症例は 72 歳の女性。食欲不振と呼吸困難で発症し、肺胞出血と腎不全を認めた。大量ステロイド治療及び血液透析を施行したが、播種性血管内凝固症候群を併発して、入院 9 病日で死亡し、剖検を行った。肺胞出血と半月体形成性糸球体腎炎に加えて、全身に新旧の壊死性血管炎を認めた。蛍光抗体直接法により剖検糸球体基底膜に IgG が線状に沈着し、また、患者血清中に EIA 法により抗糸球体基底膜抗体、抗好中球細胞質抗体 perinuclear パターン (P-ANCA) が検出され、P-ANCA 陽性の Goodpasture 症候群と診断した。これまで Goodpasture 症候群に含めるか否かで議論されてきた全身性血管炎を合併した稀な症例であり、両者の病因論的関連は不明な点も多いが、興味深い症例と考えられ報告する。

キーワード: グッドパスチャー症候群、全身性血管炎、抗糸球体基底膜抗体、抗好中球細胞質抗体 perinuclear パターン

Goodpasture's syndrome, Systemic vasculitis, Anti-glomerular basement membrane antibody, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody with perinuclear pattern

緒 言

肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎の発症機序に抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) の関与の証明されたものが Goodpasture 症候群 (以下, G 症) と定義されている。近年、免疫病理学的な検索が進むにつれて、抗 GBM 抗体と抗好中球細胞質抗体 (ANCA) を同時に有する症例が報告されている。

今回、私たちは、肺胞出血、急速進行性糸球体腎炎、抗 GBM 抗体を認め、従来 G 症に含めるか否かで議論のあった血管炎の合併を有し、P-ANCA が陽性であった興味深い症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 72 歳、女性、機織り。

主訴: 呼吸困難、食欲不振。

既往歴: 56 歳 子宮筋腫、65 歳より慢性関節リウマチとして他院で治療を受けていたが、詳細は不明。

家族歴: 長兄 胃癌、次兄 腎疾患。

喫煙歴: なし。

現病歴: 1993 年 6 月上旬より食欲不振になり、7 月初めより呼吸困難が出現した。7 月 8 日に近医を受診した

〒950 0914 新潟市紫竹山 2 6 1

新潟市民病院呼吸器科

(受付日平成 10 年 5 月 19 日)

ところ、胸部 X 線写真で両肺野に浸潤影を、検血で高度の貧血と白血球数の増加を認めたので、同日当科外来を紹介され、入院した。

入院時現症: 体温 36.7 ℃、脈拍数 96/分、整、呼吸数 32/分、血圧 140/78 mmHg。顔面浮腫状。結膜に高度

Table 1 Laboratory findings on admission

ESR	190 < mm/hr	Biochemistry	
Peripheral blood		TP	5.4 g/dL
WBC	12,200 /mm ³	Alb	50.2 %
Seg	91.0 %	1-gI	6.5 %
Lym	8.0 %	2-gI	10.8 %
Eo	1.0 %	-gI	10.1 %
RBC	153 × 10 ⁶ /mm ³	-gI	22.4 %
Hb	3.6 g/dL	GOT	8 IU/L
Ht	11.5 %	GPT	2 IU/L
Plt	27.1 × 10 ³ /mm ³	ALP	99 IU/L
Ret	21 %	LDH	461 IU/L
Urinalysis		ChE	0.20 pH
Protein	(2 +)	TC	129 mg/dL
Sugar	(-)	T.Bil	0.3 mg/dL
Occult blood	(3 +)	Na	138 mEq/L
Sediments		K	5.9 mEq/L
RBC	29-30/hpf	Cl	108 mEq/L
WBC	many	Ca	7.5 mg/dL
		iP	4.5 mg/dL
		BUN	78.0 mg/dL
		Cr	5.7 mg/dL
		UA	10.6 mg/dL
		sFe	4 µg/dL

Table 2 Laboratory findings on admission

Serology		Hemostatic function test	
CRP	14.38 mg/dl	Bleeding time	3 min
RA	160.5 U/ml	aPTT	31.1 sec
ANA	× 40	(control	30.4 sec)
Anti-DNA Ab	4 IU/ml	PT	10.9 sec
Anti-Scl-70 Ab	(-)	(control	11.9 sec)
Anti-Sm Ab	(-)	Fbg	460 mg/dl
Anti-RNP Ab	(-)	FDP	< 5 µg/ml
Anti-Jo 1 Ab	(-)	BGA(room air)	
Anti-SS-A Ab	(-)	pH	7.375
Anti-SS-B Ab	(-)	PaCO ₂	23.3 Torr
IgG	1,354 mg/dl	PaO ₂	56.3 Torr
IgA	496 mg/dl	HCO ₃	13.6 mEq/L
IgM	200 mg/dl	BE	- 8.9 mEq/L
C3	56 mg/dl	SaO ₂	89.3 %
C4	16 mg/dl		
CH50	8.3 U/ml		
CIC	12.7 µg/ml		
Anti-GBM Ab	52 U(EIA)		
P-ANCA	1.2 EU		
	(normal < 0.5EU)		

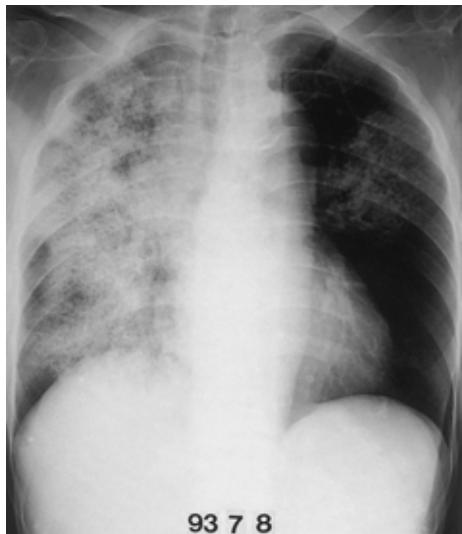


Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission, showing infiltration with reticular shadows in the whole right lung field and in the left middle lung field.

の貧血あり。心尖部に収縮期雜音を聴取。両肺に coarse crackle を聴取。腹部に異常なし。下腿に軽度の浮腫あり。手指関節に変形なし。

入院時検査成績 (Table 1 2): 赤沈は著明に亢進し、末梢血では白血球数の増加と高度の貧血を認めたが、血小板数は正常であった。生化学的検査では BUN,Cr,K が上昇し、尿検査では蛋白尿、顕微鏡的血尿を認めた。血清学的検査では CRP が上昇し、RA、抗核抗体が陽性であった。検索した種々の自己抗体は全て陰性であったが、

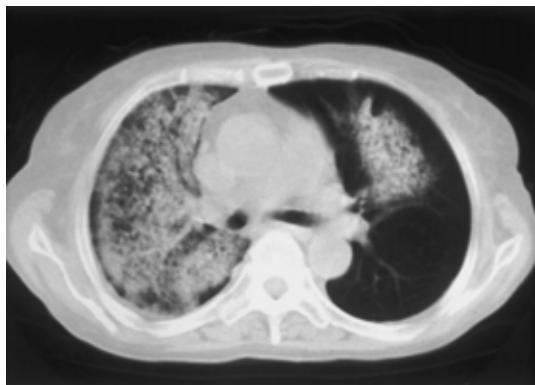


Fig. 2 Chest CT scan obtained on admission, showing consolidation with air bronchogram in the whole right lung and in the left upper lobe.

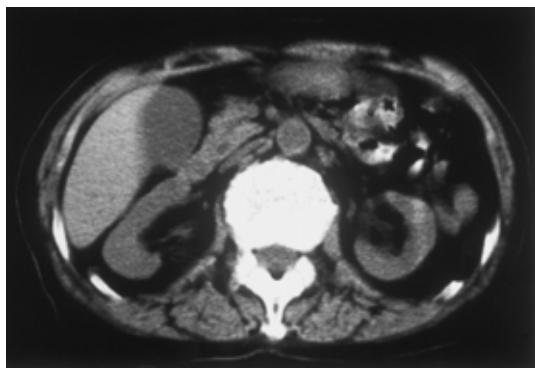


Fig. 3 Abdominal CT scan obtained on admission, showing slightly atrophic kidneys.

Table 3 BALF(rt. B^{4a})

Appearanec	Macroscopic bloody
Cell count	5.0 × 10 ⁶ /ml
AM	41.3 %
Neu	42.7 %
Eo	5.4 %
Lym	10.6 %
CD4 ⁺	31.1 %
CD8 ⁺	27.2 %
CD4 ⁺ /8 ⁺	1.14

血清補体価の低下、免疫複合体の陽性を認めた。また、死亡後に、抗 GBM 抗体、P-ANCA が陽性であったことが判明した。出血凝固系検査ではフィブリノゲンは上昇していたが、FDP は正常であった。室内気下の動脈血ガス分析では著明な低酸素血症を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1): 右肺は全肺野に、左肺は中肺野に、肺門から末梢に広がる、一部癒合性の斑状影を認めた。

胸部 CT 写真 (Fig. 2): 右肺全体と左肺上葉に、広範囲な肺野濃度上昇を認めたが、胸膜直下の病変は軽度で

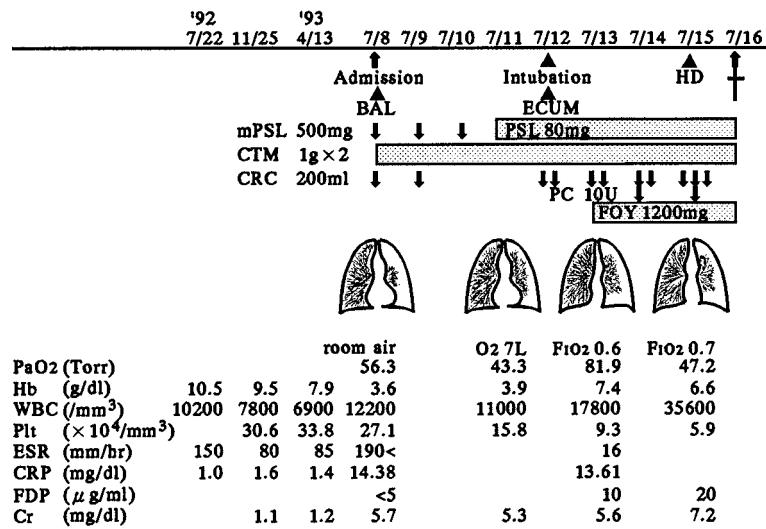


Fig. 4 Clinical course.

BAL: bronchoalveolar lavage, ECUM: extracorporeal ultrafiltration method, HD: hemodialysis, mPSL: methylprednisolone, CTM: cefotiam hydrochloride, CRC: concentrated human red blood cells, PC: platelet concentrate, FOY: gabexate mesilate.

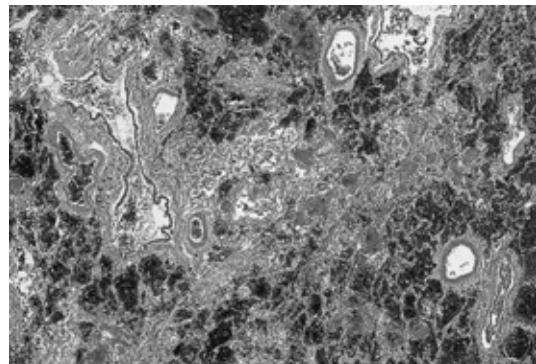


Fig. 5 Photomicrograph of the lung tissue specimen obtained at autopsy, showing diffuse massive hemorrhage in the alveolar space (hematoxylin-eosin stain $\times 10$).

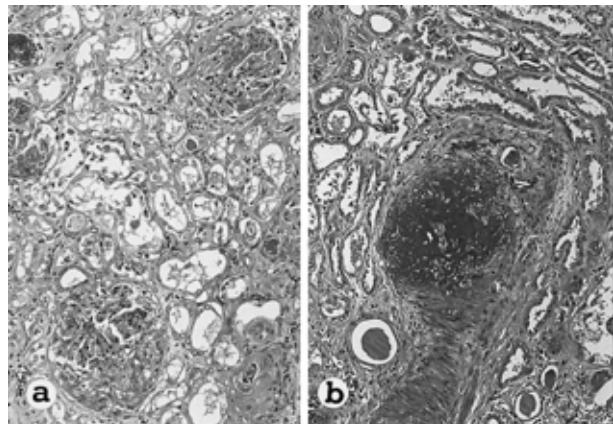


Fig. 6 Photomicrographs of renal tissue specimens obtained at autopsy, showing (a) many fibrocellular crescents in glomeruli (hematoxylin-eosin stain $\times 33$), and (b) vasculitis with fibrinoid necrosis (hematoxylin-eosin stain $\times 25$).

あった。

腹部 CT 写真 (Fig. 3): 両側の腎実質はやや菲薄であった。

気管支肺胞洗浄液 (BALF) (Table 3): 気管支鏡的に可視範囲に凝血塊、出血等の異常所見を認めなかった。右 B'a より気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行したところ、回収液の外觀は血性であり、総細胞数は $5.0 \times 10^5/\text{ml}$ と増加していた。マクロファージの約 13% が鉄染色で陽性であった。また、細菌学的培養検査は陰性であった。

経過 (Fig. 4): 慢性関節リウマチとして他院で治療を受けていたが、検査成績及び治療内容の詳細は不明であった。既に、1992 年 7 月には軽度の貧血を認め、経過中に貧血は進行していた。また、同年 11 月には Cr 1.1

と軽度上昇していた。

1993 年 7 月 8 日に入院後、肺胞出血と腎不全の診断で入院初日より 3 日間メチルプレドニゾロン 500 mg を点滴したところ、呼吸困難及び食欲不振は一時軽快したが、10 日より増悪し、低酸素血症は進行した。12 日に人工呼吸管理とし、同日よりの乏尿に対し除水 (ECUM) を施行した。13 日には播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併し、14 日には下血が出現した。15 日に血液透析 (HD) を施行したが、16 日に死亡し、剖検を得た。

病理学的所見: 剖検肺は左 560 g、右 900 g で、肺胞腔内へびまん性に高度の出血を認めた (Fig. 5)。一部に

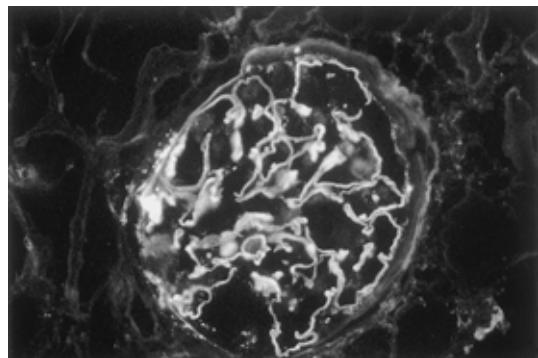


Fig. 7 Immunofluorescence micrograph of renal specimen obtained at autopsy, showing linear deposits of IgG along the glomerular basement membrane (IgG stain).

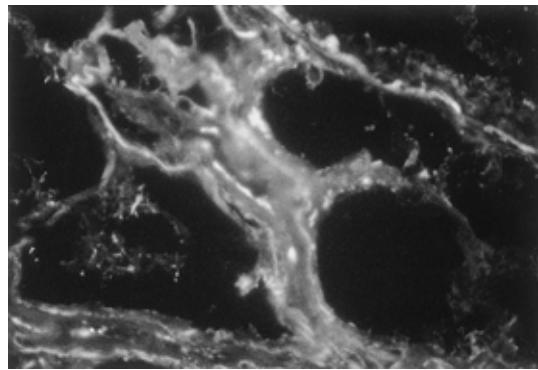


Fig. 8 Immunofluorescence micrograph of the lung tissue specimen obtained at autopsy, showing interrupted linear deposits of IgG along the alveolar basement membrane (IgG stain).

肺胞壁への好中球浸潤と基底膜の断裂を伴っており、ヘモジデリンを貪食したマクロファージも多数認められた。また、比較的広範な硝子膜形成、気管支肺炎の合併もみられた。

剖検腎は左 95 g、右 100 g であった。HE 染色による光顕像では、糸球体はほぼ正常のものから巣状分節性のメサンギウム増殖性腎炎や、細胞性ならびに細胞線維性の半月体形成性腎炎 (Fig. 6 a) まで種々の段階の新旧病変がみられた。また、フィブリノイド壊死を伴う血管炎が腎臓 (Fig. 6 b) をはじめ、空回腸、顎下腺、脾臓、肝臓、卵巣、臍臓にみられ、肺では気管支動脈系の一部に弾性板の断裂を伴う血管炎の所見が認められた。

免疫組織学的には剖検腎の蛍光抗体直接法では糸球体係蹄壁に沿って IgG の線状の沈着がみられた (Fig. 7)。補体では C3 が一部線状に、一部顆粒状に沈着した。剖検肺では肺胞基底膜に沿って IgG と C3 が一部線状に沈着した (Fig. 8)。

EIA 法による血清中の抗 GBM 抗体は高力値を示したが、正常ヒト凍結腎組織を用いた蛍光抗体間接法の結果は弱陽性であった。また、同時に ANCA を検索したところ、P-ANCA が陽性を示した。

考 察

1919 年に Goodpasture¹⁾は、インフルエンザ罹患後に肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎を呈し、急性の経過で死亡した剖検例を報告した。1958 年に Stanton ら²⁾は、肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎を合併し、血管炎を伴わない疾患群を Goodpasture 症候群と命名した。その後、腎糸球体基底膜に IgG や補体が線状に沈着することが認められ、発症に抗 GBM 抗体による免疫学的機序の関与が推定された^{3,4)}。さらに、肺にも免疫グロブリンが沈着していることが報告され⁵⁾、G 症は肺胞基底膜と腎糸球体基底膜に対する共通の抗体が肺胞及び腎糸球体に作用することにより発症する、II 型アレルギーに属する疾患と考えられるようになった。以上より、現在では肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎に抗 GBM 抗体の関与の証明されたものが G 症と定義されている。本邦では 1964 年に木下ら⁶⁾が最初に報告したが、欧米に比し報告例は少なく、特に免疫学的検索の行われている症例は稀である。

本症例では剖検腎蛍光抗体直接法で糸球体係蹄壁に沿った IgG の線状沈着と、EIA 法による患者血清中の抗 GBM 抗体の検出より、免疫学的診断基準を満たしているとして G 症と診断した。さらに、本症例で特徴的なことは全身性の壊死性血管炎を認め、P-ANCA が陽性を示した点である。

Germuth ら⁷⁾の提唱以来、病理組織学的には血管炎を欠くことが G 症の特徴とされているが、Goodpasture 自身による original report をはじめ、Stanton ら²⁾の報告でも壊死性血管炎の合併が認められている。さらに近年では Wu ら⁸⁾、近藤ら⁹⁾が報告している。

一方、ANCA は、1982 年に Davies ら¹⁰⁾により巣状壊死性糸球体腎炎及び全身性血管炎の患者血清から蛍光抗体間接法で発見された自己抗体である。その後、Wegener 肉芽腫症や半月体形成性糸球体腎炎でもかなり特異的に存在することが報告されている。P-ANCA は主として myeloperoxidase が対応抗原であり (MPO-ANCA)，好中球を過剰に活性化し、好中球からのライソゾーム酵素の放出を促進することで毛細血管壁の断裂、あるいは壊死を起こし、壊死性血管炎の病態を介し、腎では pauci-immune 型半月体形成性糸球体腎炎、肺では肺胞出血との関連が示唆されている。

有村ら¹¹⁾は、MPO-ANCA 陽性例の肺病変として、肺胞出血と共に間質性肺炎が高頻度に認められるとしてい

る。慢性型の間質性肺炎の経過中に腎機能障害、肺胞出血の併発と共に診断される場合があり、発生機序として毛細血管障害による出血が繰り返された結果間質性肺炎が発症する可能性が考えられている。いずれにしても慢性型がほとんどである。

本症例の肺病変は、毛細血管炎¹²⁾として提唱されている肺胞壁の好中球浸潤、基底膜の断裂を伴ったびまん性肺胞出血が主体である。剖検所見では血管炎、血栓形成、感染合併と共に硝子膜形成を伴うびまん性肺胞障害(DAD)様の所見が認められている。骨髄移植、抗癌剤や放射線治療に伴うDADなどで二次的に肺胞出血を来すことが指摘されているが、本症例はそのような病態につながる基礎疾患を認めておらず、また、経過、画像、剖検組織も含め急性増悪を来すような慢性の間質性肺炎は指摘できない。G症、MPO-ANCA陽性多発性動脈炎の肺病変としてはDADの報告例はほとんどなく、本症例では治療でコントロールされていない肺胞出血に伴う高度の滲出性機転と高濃度酸素使用下の陽圧呼吸の影響が加わり、DAD様所見を来たしたと考えられる。本症例の肺病変は生前のBAL所見を根拠に肺胞出血と診断されたが、肉眼的血性所見と共に好中球增多や、細菌学的所見が陰性であることとあわせて急性期の肺胞出血を反映したBAL所見として矛盾しないものと考えられる。

抗GBM抗体とANCAとの関連については、PuseyとLockwood¹³⁾が、急速進行性糸球体腎炎890症例において20例(2%)で抗GBM抗体とANCAが共に陽性であったことを報告した。その後、急速進行性糸球体腎炎症例で抗GBM抗体陽性症例の30%にANCAを認めたという報告が散見される¹⁴⁾¹⁵⁾。Boschら¹⁶⁾は、ANCAと抗GBM抗体の両抗体陽性群は抗GBM抗体単独陽性群に比し高齢発症であり、肺、腎以外の臓器病変の合併が多く、また、腎の血管炎も5例に認められた、と報告している。

本邦でも、近年、抗GBM抗体とP-ANCA陽性の症例報告が散見される^{17)~20)}。小林ら¹⁹⁾の検討では、抗GBM抗体腎炎10例中6例(60%)にMPO-ANCAを認めたと報告している。Arimuraら¹⁷⁾、井上ら²⁰⁾は、MPO-ANCA陽性のG症の剖検例を報告しているが、全身性血管炎の所見はなかったとしている。

抗GBM抗体とANCAが各々独立した機序で組織傷害を来たしたのか、それとも両者間に病因的に関連があるのか、詳細は不明である。何らかの原因で產生されたP-ANCAが好中球を介して全身性の壊死性血管炎を引き起こし、その結果傷害された肺胞基底膜や腎糸球体基底膜が抗原部位を露出して二次的に抗GBM抗体が発現し、抗GBM抗体により肺胞出血や半月体形成性糸球体腎炎が生じたのかも知れない。あるいは、抗GBM抗体

による糸球体腎炎が予め存在し、後で產生されたP-ANCAにより全身性血管炎を介し、肺胞基底膜が露出・傷害され、肺胞出血や肺胞基底膜への抗GBM抗体の沈着が生じたのかも知れない。また、本症例では、詳細は不明だが、慢性関節リウマチとしての治療歴があり、RA陽性、補体低値、免疫複合体陽性が認められており、慢性関節リウマチに基づく血管炎の関与も問題となるが、明らかな関節所見を欠き、systemic rheumatoid vasculitisに特徴的な皮膚病変、神経症状も認めず、肺、腎の免疫組織学的所見より免疫複合体の関与を示唆する所見は得られていない。

G症の治療は、その発症機序についての理解が進むと共に、抗GBM抗体の產生抑制、血中からの除去を目指した治療が行われるようになり、ステロイド療法、免疫抑制剤療法、血漿交換等が試みられているが、未だ予後不良の報告が少くないのが現状である。

Boschら¹⁶⁾は、ANCAと抗GBM抗体の両抗体陽性群は抗GBM抗体単独陽性群に比し、腎機能において予後が良い、すなわち、ANCA陽性は治療に反応し、腎機能障害の予後良好のマーカーになるかもしれない、と報告した。

本症例では、全身性血管炎の合併を認めた点を考慮に入れると、ステロイド以外の免疫抑制治療が不十分であった可能性があり、肺胞出血による呼吸不全に加えて、血管炎と合併したDICによる消化管出血が直接の死因と考えられた。

以上、P-ANCA陽性で全身性血管炎を認めたGoodpasture症候群の一剖検例を呈示し、その臨床的位置づけについて若干の文献的考察を加えた。

謝辞：本稿を終えるにあたり、免疫学的検索にご協力いただいた新潟大学医学部第二内科黒田毅先生、島田久基先生、病理組織所見について貴重なご意見をいただいた新潟大学医学部第二内科鈴木栄一先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は第32回日本胸部疾患学会合同北陸地方会で発表した。

文 献

- 1) Goodpasture EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. Am J Med Sci 1919; 158: 863~870.
- 2) Stanton MC, Tange JD: Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). Aust Ann Med 1958; 7: 132~144.
- 3) Scheer RL, Grossman MA: Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. Ann Intern Med 1964; 60: 1009~1021.
- 4) Duncan DA, Drummond KN, Micheal AF, et al: Pul-

- monary hemorrhage and glomerulonephritis: report of six cases and study of the renal lesion by fluorescent antibody technique and electron microscopy. Ann Intern Med 1965; 62: 920-938.
- 5) Sturgill BC, Westervelt FB: Immunofluorescence studies in a case of Goodpasture's syndrome. JAMA 1965; 194: 914-916.
- 6) 木下康民, 荻間 勇, 一ノ瀬正彦, 他: Goodpasture 症候群の一例. 日内会誌 1964; 52: 1370-1375.
- 7) Germuth FG Jr, Rodriguez E: Antibasement membrane glomerular disease in humans. Immunopathology of the Kidney Glomerulus. Little Brown & Co Inc Boston 1973; 195-206.
- 8) Wu MJ, Rajaram R, Shelp WD, et al: Vasculitis in Goodpasture's syndrome. Arch Pathol Lab Med 1980; 104: 300-302.
- 9) 近藤信夫, 立野正敏, 山口 潤, 他: 壊死性血管炎を伴った Goodpasture 症候群の一剖検例. 病理と臨床 1985; 3: 109-114.
- 10) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, et al: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? Br Med J 1982; 285: 606.
- 11) 有村義宏, 篠島 忍, 田中宇一郎, 他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. リウマチ 1995; 35: 46-55.
- 12) Mark EL, Ramirez JF: Pulmonary capillaritis and hemorrhage in patients with systemic vasculitis. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 413-418.
- 13) Pusey CD, Lockwood CM: Autoimmunity in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 1989; 35: 929-937.
- 14) Jayne DRW, Marshall PD, Jones SJ, et al: Autoantibodies to GBM and neutrophil cytoplasm in rapidly progressive glomerulonephritis. Kidney Int 1990; 37: 965-970.
- 15) Weber MFA, Andrassy K, Pullig O, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and antiglomerular basement membrane antibodies in Goodpasture's syndrome and in Wegener's granulomatosis. J Am Soc Nephrol 1992; 2: 1227-1234.
- 16) Bosch X, Mirapex E, Font J, et al: Prognostic implication of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with myeloperoxidase specificity in anti-glomerular basement membrane disease. Clin Nephrol 1991; 36: 107-113.
- 17) Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, et al: A case of Goodpasture's syndrome associated with anti-myeloperoxidase antibodies. Intern Med 1992; 31: 239-243.
- 18) 玉井 収, 堀 義晴, 河野啓助, 他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性の抗糸球体基底膜抗体 (GBM) 型腎炎の一例. 日腎会誌 1994; 26: 769-773.
- 19) 小林万寿夫, 斎藤元章, 篠島 忍, 他: ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) および抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) が陽性の半月形形成性腎炎を合併した全身性強皮症 (PSS) の一例. 日腎会誌 1995; 37: 207-211.
- 20) 井上 彰, 猪岡 望, 小西一樹, 他: 慢性経過の間質性肺炎患者に発症した MPO-ANCA 陽性 Goodpasture 症候群の一例. 日胸疾会誌 1997; 35: 1356-1362.

Abstract

An Autopsy Case of Goodpasture's Syndrome with P-ANCA and Systemic Vasculitis

Yoshiro Endo, Masaki Terada, Tetsuro Ohdaira and Michihiko Haraguchi

Department of Respiratory Medicine, Niigata City General Hospital, Niigata, Japan

A 72-year-old woman was admitted because of anorexia and dyspnea. She was given a diagnosis of pulmonary hemorrhage and renal failure. Despite treatment with high-dose steroid and hemodialysis, the patient died of disseminated intravascular coagulation on the 9th hospital day. Autopsy revealed intra-alveolar hemorrhage, crescentic glomerulonephritis, and systemic vasculitis with fibrinoid necrosis. A direct immunofluorescence study demonstrated linear deposition of IgG along the glomerular basement membrane (GBM). Both anti-GBM antibody and anti-neutrophil cytoplasmic antibody with perinuclear pattern (P-ANCA) were detected in the patient's serum by enzyme immunoassay. Goodpasture's syndrome with P-ANCA was diagnosed. There has been some controversy as to whether vasculitis occurs in patients with Goodpasture's syndrome. This was a rare example of well-documented Goodpasture's syndrome with P-ANCA and systemic vasculitis, the exact etiologic relationships among which remain to be clarified.