

症 例

肺出血で初発した若年発症 Goodpasture 症候群の 亜型と考えられた 1 例

中島一郎太¹⁾ 佐々木昌博¹⁾ 伊藤 武史¹⁾ 渡邊亜紀子¹⁾
 佐野 正明¹⁾ 鹿島 正行¹⁾ 加賀谷 学¹⁾ 小松田 敦²⁾
 涌井 秀樹²⁾ 今井 裕一²⁾ 塩谷 隆信³⁾ 三浦 博¹⁾

要旨：症例は 17 歳，男性．呼吸困難および血痰で発症し気管支肺泡洗浄にて肺泡出血と診断された．ステロイドパルス療法施行後，ステロイド内服にて肺泡出血は軽快したが，新たに尿潜血反応が陽性となり，血中抗 GBM 抗体価も軽度上昇したため肺および腎生検を施行した．腎では蛍光顕微鏡にて糸球体基底膜 (GBM) に IgG，カッパ鎖，ラムダ鎖が強く，C3 がやや弱く線上に沈着していた．光顕像では GBM とボウマン囊の癒着が散在性に認められた．肺病変には同様の所見はみられなかったが，Goodpasture 症候群が疑われた．腎病変の激症化を阻止するため，血漿交換療法を 2 回施行した．確認された抗 GBM 抗体は Goodpasture 症候群で通常みられるものとは異質であり，本症例が Goodpasture 症候群の亜型である可能性が示唆された．

キーワード：Goodpasture 症候群，肺泡出血，抗 GBM 抗体

Goodpasture's Syndrome, Alveolar hemorrhage, Anti-glomerular basementmembrane antibody

緒 言

Goodpasture 症候群は，本邦では 50 例程度が報告されているにすぎず，きわめて希な疾患である．本疾患は血中抗 GBM 抗体による組織障害の結果，多彩な臨床症状を呈し，三つの病型に分類される．腎炎初発型，肺出血初発型，そして同時発症型である．いずれもほぼ同程度の発症率とされている．今回われわれは従来知られていたものとは異質の抗 GBM 抗体によって組織障害が進行した，若年発症型 Goodpasture 症候群の亜型と考えられる 1 例を経験したので報告する．

症 例

症例：17 歳，男．

主訴：嗜血，呼吸困難．

既往歴：2 歳～13 歳まで小児喘息にて治療歴あり．

家族歴：父方祖父が心筋梗塞で死亡，母方祖父が胃癌で死亡．

生活歴：15 歳時より 1 日 30 本程度の喫煙歴があった．

現病歴：1996 年 11 月頃から週に 1～2 回，喫煙後，咳嗽とともに血痰を認めていた．1998 年 1 月 17 日，突然，激しい咳嗽とともに多量の嗜血を認め，38 台の発熱および呼吸困難を自覚したため 1 月 19 日に H 病院救急外来受診した．同院での胸部 X 線写真上両側びまん性浸潤影を認めたため精査加療目的で当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 160 cm，体重 54.0 kg，体温 38.1℃，意識は清明，脈拍 104/分・整，血圧 98/60 mmHg．眼瞼結膜は貧血様で口唇・爪床にチアノーゼを認めた．両肺野に湿性ラ音を聴取．心雑音は聴取せず，上下肢に浮腫を認めず．

入院時検査所見 (Fig. 1)：血液生化学所見では Hb 6.7 g/dl，Fe 10 μg/dl と鉄欠乏性貧血を認めた．また，CRP 3.8 mg/dl と炎症所見もみられるほか，血清総蛋白，総コレステロール，HDL コレステロール，血清 K の低下も認めた．抗好中球細胞質抗体は PR 3-ANCA，MPO-ANCA とともに 10 EU/ml 未満と陰性であったが (基準値はどちらも 10 EU/ml 未満)，血中抗 GBM 抗体価 (基準値は 5 EU/ml 未満) は ELISA 法で 10 EU/ml と軽度上昇していた．抗 GBM 抗体の抗原認識部位は，IV 型

〒010 8543 秋田市本道 1 1 1

¹⁾秋田大学医学部第二内科

²⁾秋田大学医学部第三内科

³⁾秋田大学医療技術短期大学部

(受付日平成 10 年 12 月 21 日)

Urinalysis		Blood biochemistry	
protein	-	T. Bil	0.5 mg/dl
sugar	-	D. Bil	0.2 mg/dl
Sputum examination		GOT	13 IU/L
normal flora		GPT	6 IU/L
ESR		LDH	140 IU/L
5 mm/hr		ALP	61 IU/L
Peripheral blood		-GTP	6 IU/L
WBC	8,100 / μ l	LAP	94 IU/L
st	14 %	CHE	195 IU/L
seg	73 %	TTT	0.7 KU
eos	0 %	ZTT	2.6 KU
bas	0 %	TP	5.3 g/dl
mon	3 %	ALB	3.5 g/dl
ly	10 %	CPK	62 IU/L
RBC	238 $\times 10^4$ / μ l	BUN	17 mg/dl
HGB	6.7 g/dl	Cr	0.7 mg/dl
HCT	20.4 %	UA	3.8 mg/dl
PLT	19.7 $\times 10^4$ / μ l	Na	141 mEq/l
Serology		K	3.3 mEq/l
CRP	3.8 mg/dl	Cl	107 mEq/l
HBs-Ag	(-)	T. Chol	73 mg/dl
HCV-Ab	(-)	TG	47 mg/dl
RPR	(-)	HDL-c	26.1 mg/dl
TPHA	(-)	Fe	10 μ g/dl
mycoplasma Ab	$\times 8$	TIBC	255 μ g/dl
c-ANCA	(-)	UIBC	245 μ g/dl
p-ANCA	(-)	Ferritin	94.1 ng/ml
Anti-GBM-Ab	10 EU/ml	BS	99 mg/dl
		Arterial blood gas analysis	
		(room air)	
		pH	7.462
		PO ₂	53.5 mmHg
		PCO ₂	29.0 mmHg
		HCO ₃ ⁻	20.6 mEq/l
		BE	- 2.6 mEq/l
		SAT	89.3 %

Fig. 1 Laboratory findings on admission

コラーゲンの6種類の α 鎖のうち、 $\alpha 3$ サブユニットのNCL部分に対するものである。本症例の自己抗体は $\alpha 3$ サブユニットのNCL部分に対して反応するものではなく、まだ同定されていないが、その他の基底膜成分に対する自己抗体であることが精査の結果、判明した。しかし具体的に基底膜のどの成分を抗原認識部位とするかについてはまだ同定されていない。

経過 (Table 1): 入院後施行した気管支鏡検査で肺胞内出血が疑われた。Hb 6.7 g/dl と高度の貧血があり、低酸素血症も認めため、濃厚赤血球計6単位を輸血し、酸素投与を開始した。同時に、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1 g/day を3日間)を施行したところ、胸部X線写真および胸部CT上、肺出血を示す浸潤影は徐々に消退し、低酸素血症も改善した (Fig. 2~3)。この時点で胸腔鏡下肺生検を施行したところ、肺表面に

は斑状の出血斑が散在しており、鮮紅色のものは新鮮な出血を、暗赤色のもの陳旧性出血を示していた。これらの変化は中葉・下葉で顕著であった。肺生検組織像 (Fig. 4) では著明な肺胞内出血の所見のほか、多数の鉄含有マクロファージの浸潤も認められた。ステロイドパルス療法施行後は、ステロイド内服(メチルプレドニゾロン 12 mg/day)にて経過観察したが、肺病変の再燃もなく良好な状態で推移していた。

しかし、第15病日より尿潜血反応陽性、沈渣でRBC 10~25/HPHが遷延するため腎生検を施行した。蛍光顕微鏡ではIgG, カップ鎖, ラムダ鎖が強く、C3がやや弱く糸球体基底膜(GBM)に線上に沈着していたがIgAやIgMの沈着は明らかではなかった。光顕では27個の糸球体を含み、全硬化や分節状硬化を呈している糸球体は認められなかった。しかし、GBMとボウマン囊の癒着やメサングウム細胞からの糸球体係蹄の剥離がしばしば認められ、肺病変先行型のGoodpasture症候群が疑われた (Fig. 5)。腎病変の激症化を阻止するため、直ちに血漿交換療法を2回施行した¹⁾。その後は、ステロイド内服維持療法のみで腎病変の激症化や肺病変の再燃を認めず²⁾、良好に経過し、外来での治療継続へ移行することとして退院となった。

考 察

Goodpasture症候群^{3,4)}は、本邦では1964年の木下らの報告以来50例程度が報告されているにすぎず、きわめて希な疾患である。欧米では20~50歳の男性に好発するのに対して本邦では中高年に多く認められるのが特徴である⁵⁾。

本疾患では血中抗GBM抗体による組織障害の結果、多彩な臨床症状を呈する。全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、悪心といった非特異的症状や、腎病変に起因する、乏尿、無尿、血尿が出現することが多い。血尿の大部分は顕微鏡的血尿である。半数の症例でネフローゼ症候群をきたし、浮腫が生じる場合も希ではない。また、肺病変に起因する血痰や咯血が出現する。肺出血の程度がGoodpasture症候群の予後規定因子であるため、肺出血の鑑別に際して本疾患の鑑別はきわめて重要である。Goodpasture症候群における肺病変は基本的には肺出血であるが、肺出血の程度が予後規定因子である。このため、肺出血の鑑別診断にさいして本疾患の鑑別は非常に重要である。これらの腎病変や肺病変に起因する症状のほか、発熱、関節炎、皮疹、粘膜潰瘍といった全身血管炎様の症状を呈することも少なくない。全身血管炎を伴いP-ANCA陽性を呈した症例も報告されている⁶⁾。

Goodpasture症候群は、三つの病型に分類される⁷⁾。腎炎初発型、本症例のような肺出血初発型、そして同時

Table 1 Clinical course

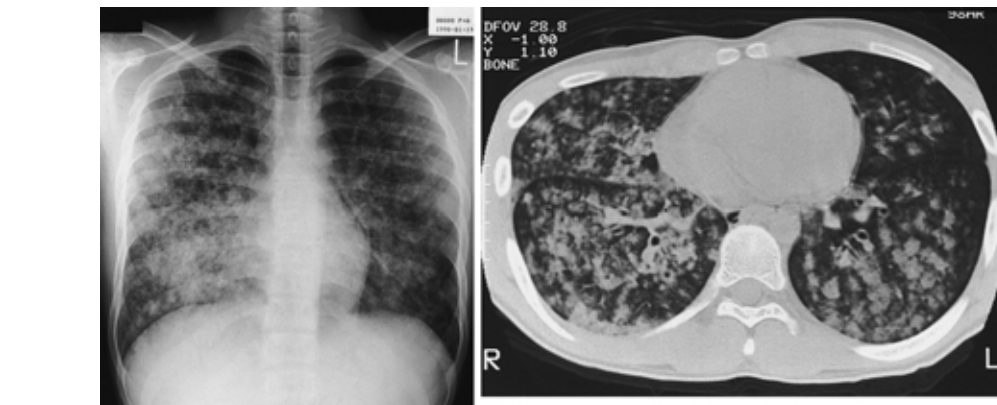
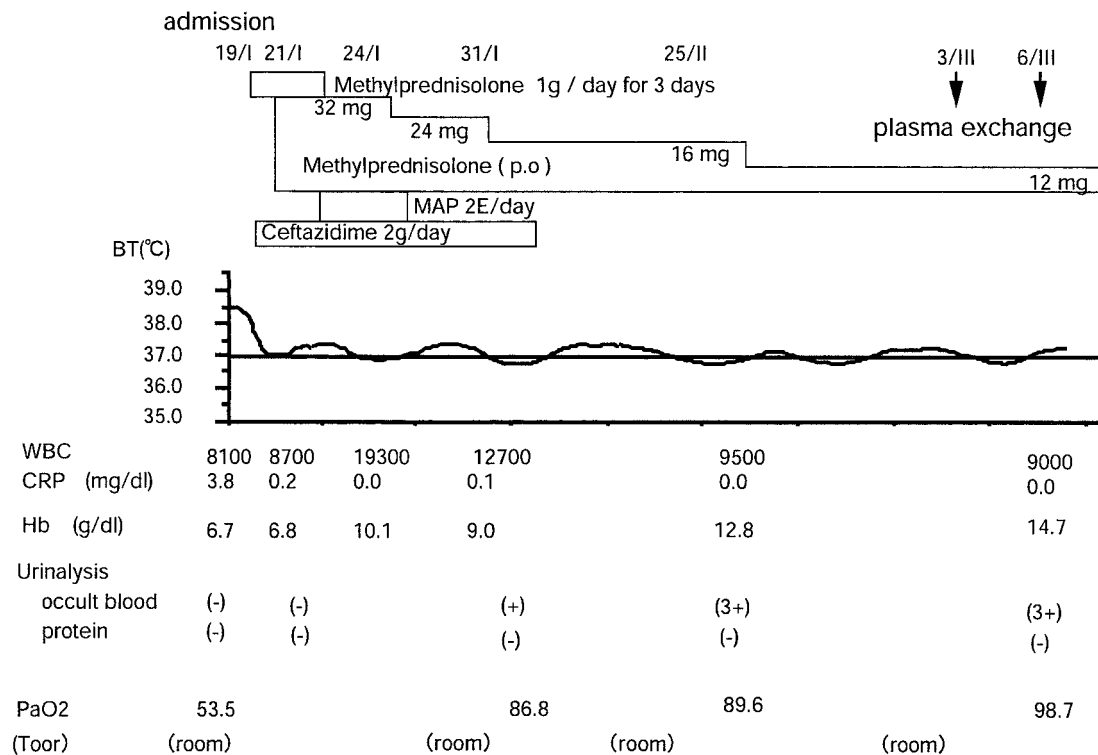


Fig. 2 Chest X-ray film and CT scan obtained on admission, showing diffuse alveolar shadows in both lung fields.

発症型である．いずれもほぼ同程度の発症率とされている．

Goodpasture 症候群における GBM 抗体は IV 型コラーゲンを抗原とする抗自己抗体である．IV 型コラーゲンは 3 本の α 鎖によって形成されている． α 鎖は、コラーゲン部分 (long collagenous domain) と非コラーゲン部分 (short non-collagenous sequences; NC) で構成されている．long collagenous domain は Gly-X-Y という基本構造の繰り返しで構成されており、全部で 1,400 個のアミノ酸から成り立っている．NC 部分は 230 個のアミノ酸から成る NCL 部分と、15 個のアミノ酸から成

る末端部分から構成されている．

本症例では蛍光抗体法で IgG, カッパ鎖, ラムダ鎖, C3 の糸球体基底膜 (GBM) への線上沈着を認め、Goodpasture 症候群を疑った．光顕所見では、明らかな半月体形成は認めなかったが、GBM とボウマン囊の癒着やメサンギウム細胞からの糸球体係蹄の剥離がしばしばみられた．Goodpasture 症候群の腎病変は、病初期には巣状分節性の増殖性・壊死性病変を呈し、GBM 障害がさらに進行すると半月体形成に進展する⁸⁾．本症例で認められた GBM とボウマン囊の癒着やメサンギウム細胞からの糸球体係蹄の剥離などの所見は、GBM 障害に続発

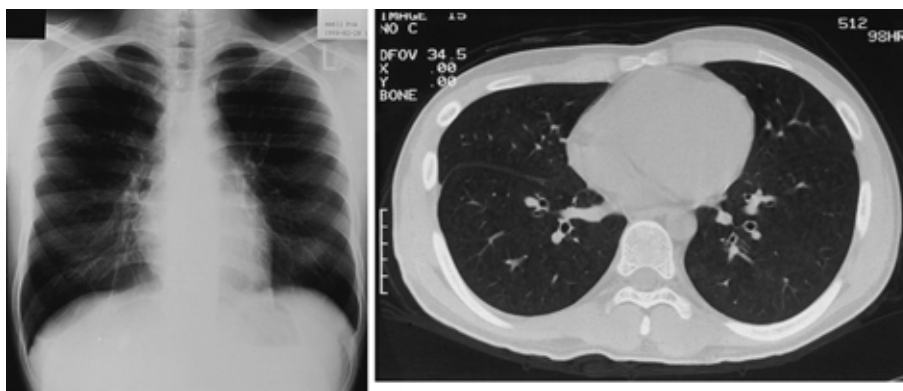


Fig. 3 Chest X-ray and CT scan obtained after 4 weeks, showing remarkable improvement.

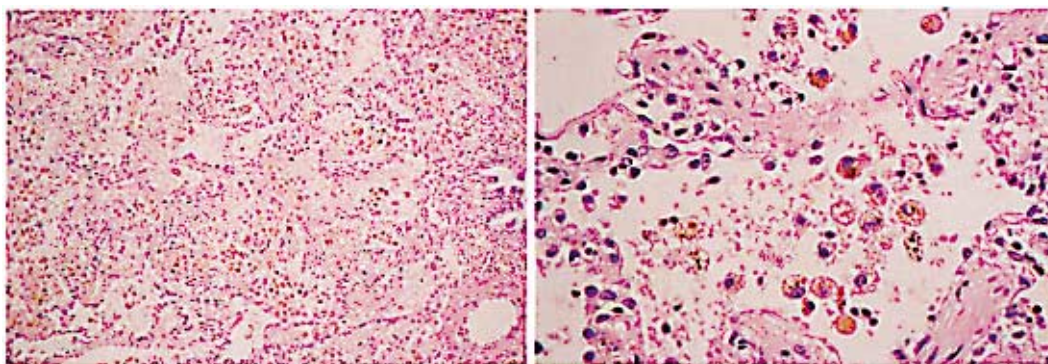


Fig. 4 Micrographs of thoroscopic lung biopsy specimen show intra-alveolar bleeding and macrophage infiltration . (HE stain ; left : 25 x , right : 100 x)

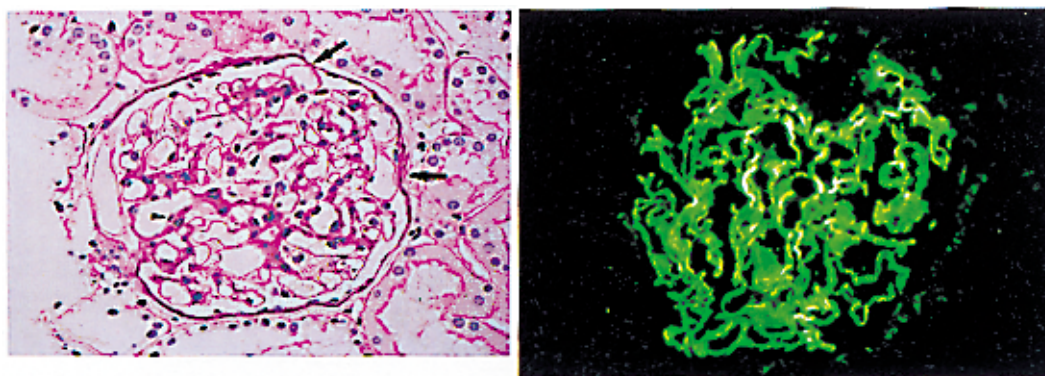


Fig. 5 Histologic findings of renal biopsy obtained from the patient. Immunofluorescence microscopy (left) reveals 3+ staining for IgG along peripheral capillary walls in a linear pattern. (400 x) Light microscopy (right) shows detachments of glomerular capillary walls from mesangial area (arrowheads) and adhesion of glomerular capillary walls to Bowman ' s capsule (arrows) (PAS stain, 400 x)

した糸球体上皮細胞や糸球体内皮細胞障害を示唆し、腎病変に関しては病初期または軽症例であったと考えられる。また、本症例ではIV型コラーゲンを抗原とする血中抗GBM抗体価が、ELISA法で10EU/mlとごく軽度上昇しているに過ぎなかったが、本症例の抗GBM抗体が従来報告されている抗GBM抗体と異なり、糸球体基

底膜障害性が比較的弱く、腎病変が肺病変に比較して軽微となった可能性もある。前述したように、Goodpasture症候群で通常みられる自己抗体は、IV型コラーゲンの6種類のα鎖のうち、α3サブユニットのNCL部分に対するものである⁹⁾。正常ではこの部分はNC同士のため抗原提示されておらず、ウイルス感染¹⁰⁾¹¹⁾や有

機溶媒¹²⁾¹³⁾への暴露により抗原が露出されると初めて自己抗体産生が開始されると考えられる。

本症例の自己抗体は $\alpha 3$ サブユニットのNCL部分に対して反応するものではなく、まだ同定されていないが、その他の基底膜成分に対する自己抗体であり、従来の抗GBM抗体とは異質であった。このことは、本症例がGoodpasture症候群の亜型である可能性を示唆している。本疾患は症例数そのものが少なく、そのうえ、肺出血初発型は、腎炎初発型や同時発症型に比べると血中抗GBM抗体に関して、十分に検討されているとはいえない。したがって、肺出血初発型のGoodpasture症候群の場合、腎炎初発型や同時発症型と異なる抗GBM抗体によって組織傷害が進行する可能性も示唆される。これまでの抗GBM抗体で陽性とならない症例の検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, et al: Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; i: 711.
- 2) Johnson JP, Whitman W, Briggs WA, et al: Plasmapheresis and immunosuppressive agents in anti-basement membrane antibody-induced Goodpasture's syndrome. *Am J Med* 1978; 64: 354-359.
- 3) Goodpasture EW: The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-870.
- 4) Stanton MC, Tange JD: Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Aust Ann Med* 1958; 7: 132-144.
- 5) Wakui H, Chubachi A, Asakura K, et al: Goodpasture's syndrome: A report of an autopsy case and a review of Japanese cases. *Intern Med* 1992; 31: 102-107.
- 6) 遠藤禎郎, 寺田正樹, 大平徹郎, 原口通比古, 他: 全身血管炎を伴い, P-ANCA陽性を呈したGoodpasture症候群の1剖検例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 55-60.
- 7) Falk RJ: ANCA-associated renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 998-1010.
- 8) 小林 豊, 館野純生: Goodpasture症候群とpseudo Goodpasture症候群. 腎臓症候群(下). *日本臨床* 1997; 705-710.
- 9) Hudson BG, Wieslander J, Wisdon BJ, et al: Biology of disease. Goodpasture syndrome: Molecular architecture and function of basement membrane antigen. *Lab Invest* 1989; 61: 91-94.
- 10) Wilson CB, Smith RC, Pearson TA: Goodpasture's syndrome associated with influenza A 2 virus infection. *Ann Intern Med* 1972; 76: 91-94.
- 11) Dahlberg PJ, Kurtz SB, Donadio JY et al: Recurrent Goodpasture's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 533-537.
- 12) Beirne GJ, Brennan JT, et al: Glomerulonephritis associated hydrocarbon solvents mediated by antiglomerular basement membrane antibody. *Arch Environ Health* 1972; 25: 365-369.
- 13) Kleinknecht D, Morel-Maroger L, Callard P, et al: Antiglomerular basement membrane nephritis after solvent exposure. mediated by antiglomerular basement membrane antibody. *Arch Intern Med* 1980; 140: 230-232.

Abstract

Goodpasture 's Syndrome Initially Presenting with Alveolar Hemorrhage

Ichirota Nakajima¹⁾, Masahiro Sasaki¹⁾, Takefumi Ito¹⁾, Akiko Watanabe¹⁾,
Masaaki Sano¹⁾, Masayuki Kasima¹⁾, Manabu Kagaya¹⁾,
Atusi Komatuda²⁾, Hideki Wakui²⁾, Yuichi Imai²⁾,
Takanobu Shioya³⁾ and Mamoru Miura¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, and ²⁾Third Department of
Internal Medicine, Akita University School of Medicine

³⁾Department of Occupational Therapy, College of Allied Medical Science, Akita University

A 17-year-old man was admitted to our hospital because of exertional dyspnea, fever, and hemoptysis. Chest X-ray films disclosed diffuse alveolar infiltrates and patchy shadows in both lungs. Laboratory data included a hemoglobin level of 6.7 g/dl and white blood cell count of 8,100/ μ l. Urinalysis revealed microscopic hematuria with RBC cast. Bronchoalveolar lavage fluid from the right middle lobe bronchus was bloody. Anti-GBM antibodies were detected at low levels in serum (10 EU/ml) by ELISA procedures. Renal and lung biopsies were performed. Immunofluorescent studies revealed linear deposits of IgG along glomerular basement membrane of the kidney, but not in alveolar walls of the lung. This case fulfilled the criteria for Goodpasture's syndrome. The patient was treated with methylprednisolone(1,000 mg/day, for 3 days)and plasma exchange(for 2 days) and demonstrated a dramatic improvement in his clinical condition and chest X-ray findings. We were unable to identify autoantibodies to the NC domain of the alpha 3 chain of type IV collagen. Another conformational epitope may play a role in the disease.