

原 著

## 急速進行性糸球体腎炎の肺病変の検討

小浦方啓代 齋藤 功 五十嵐謙一  
鈴木 栄一 荒川 正昭 下条 文武

**要旨：**急速進行性糸球体腎炎(RPGN)71例の肺病変について、retrospectiveに検討した。肺病変を32例(45.1%)に認め、腎以外の病変として最も頻度が高かった。その内訳は、肺胞出血12例(16.9%)、間質性肺炎10例(14.1%)、慢性気道病変4例(5.6%)、consolidation 2例(2.8%)、陳旧性炎症病変4例(5.6%)であった。腎病変との発症時期の検討では、肺胞出血合併例は、同時8例、腎病変先行3例、肺胞出血先行1例で、間質性肺炎合併例では、同時1例、腎病変先行2例、間質性肺炎先行7例で、粉塵吸入歴が3例に認められ、急性の進行性間質性肺炎は2例のみであった。MPO-ANCA陽性例(37例)では、肺胞出血7例、間質性肺炎6例、慢性気道病変3例、陳旧性炎症病変1例と45.9%に肺病変を合併していたが、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗GBM抗体いずれも陰性例(10例)でも、肺胞出血1例を含め30.0%に肺病変を認めた。

**キーワード：**急速進行性糸球体腎炎、間質性肺炎、肺胞出血、肺病変、抗好中球細胞質抗体

Rapidly progressive glomerulonephritis, Interstitial pneumonia, Alveolar hemorrhage, Pulmonary involvement, Anti-neutrophil cytoplasmic antibody

## 緒 言

急速進行性糸球体腎炎(以下、RPGN)は、血尿、蛋白尿、貧血が突然あるいは潜在性に出現し、短期間に腎障害が進行する糸球体腎炎の臨床的病態名で、その原因は多彩であるが、病理組織像は半月体形成性糸球体腎炎がほとんどである。RPGNでは、以前からGoodpasture症候群に代表される肺胞出血の合併が目されてきたが、これまでRPGN症例における肺病変の詳細な検討はほとんどなされていない。

一方、近年RPGNでは、抗好中球細胞質抗体(以下、ANCA)特にミエロペルオキシダーゼに対するMPO-ANCAが高率に検出される<sup>1)</sup>ことが知られてきた。また、これとは別に呼吸器疾患の立場から、MPO-ANCA陽性例では、肺胞出血のほかに間質性肺炎が高頻度にみられることが認識されてきた。さらに、慢性炎症性気道疾患でもANCAが陽性となる症例があることも知られている。しかし、このような検討においては、ANCAを測定する対象をどのように選定したかという問題がある。

今回、RPGNにおける肺病変の合併頻度やその病態を明らかにするとともに、RPGN症例について、MPO-ANCA陽性例と陰性例で比較検討した。

対象：1983年から1997年4月までに、新潟大学第二内科ならびに関連施設で経験したRPGN71例(男性39例、女性32例、平均年齢60.9±16.1歳)を対象とした。

71例のうち腎組織の評価ができた62例では、36例(50.7%)が原発性糸球体腎炎で、残り26例(33.6%)が全身性疾患の腎病変であった(Table 1)。全身性疾患の内訳は、結節性多発動脈炎(以下、PN)10例(古典的PN3例、顕微鏡的PN7例)、Wegener肉芽腫症(以下、WG)4例、Goodpasture症候群2例、紫斑病性腎症2例、全身性エリテマトーデス(以下、SLE)4例、慢性関節リウマチ(以下、RA)1例、強皮症2例、クリオグロブリン血症1例であった。

また、MPO-ANCA陽性例は37例、PR3-ANCA単独陽性例が2例、抗基底膜(GBM)抗体陽性例が2例で、いずれの抗体も陰性の症例は10例であった。

方法：対象症例の入院および外来病歴と胸部画像写真をretrospectiveに検討した。さらに、MPO-ANCA陽性例と、MPO-ANCAのほかPR3-ANCA、抗GBM抗体のいずれもが陰性の抗体陰性例を比較検討した。

RPGN症例では肺の病理学的検索を行うことは困難なことが多く、肺病変は、胸部X線写真、胸部CT写真と臨床所見および検査所見から診断し、その臨床経過から感染症、腫瘍、尿毒症と心不全によるものは除外した。また、喘息、肺気腫、胸水貯留も除外した。ただし、死亡例で剖検が得られたものは、その所見も加味して診断

Table 1 ANCA and anti-GBM in RPGN patients

Primary disease	MPO-ANCA positive	PR3-ANCA positive	anti-GBM Ab positive	All negative	N.E.	Total
Primary glomerulonephritis	24 *	0	0	5	7	36
Systemic disease						
Polyarteritis nodosa (PN) (Microscopic PN)	5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (3)	10 (7)
Wegener's granulomatosis	0	2	0	1	1	4
Goodpasture's syndrome	0	0	2	0	0	2
Henoch-Schönlein purpura	1	0	0	0	1	2
Systemic lupus erythematosus	1	0	0	2	1	4
Rheumatoid arthritis	1	0	0	0	0	1
Scleroderma	1	0	0	0	1	2
Cryoglobulinemia	0	0	0	1	0	1
Unknown	4	0	0	1	4	9
Total	37	2	2	10	20	71

\* Two of twenty four patients had both MPO-ANCA and PR3-ANCA.

N.E.: not examined

した。

肺病変は、肺胞出血と間質性肺炎のほか、慢性気道病変、consolidation、陳旧性炎症病変に分類した。肺胞出血は、血痰や喀血がみられ、貧血の急激な進行とともに浸潤影を認めた症例、気管支肺泡洗浄で血性の液が回収されたか細胞診でヘモジデリン貪食マクロファージを確認できた症例とした。間質性肺炎は、両肺にスリガラス影、小粒状影、網状影、多発輪状影を呈し、fine crackleが聴取された症例とした。慢性気道病変は、気管支の拡張所見のほか、tram lineやperibronchial cuffingといった気管支壁の肥厚や周囲の浸潤影所見のみられた症例とし、中葉・舌区症候群も含めた。consolidationは、ある程度の拡がりをもった辺縁不鮮明な濃度の高い陰影で、抗菌薬に反応しなかったものとした。陳旧性炎症病変は、既存の肺構造に一致しない索状影や硬い線状影が認められたものとし、癒痕や炎症の吸収過程と考えらるものも含めた。

## 結 果

### 1. RPGNの肺病変の頻度

RPGN症例全体では、肺病変を32例(45.1%)に認め、腎以外の病変として最も頻度が高かった。その他の臓器病変としては、末梢神経、皮膚、中枢神経、消化器、心血管病変の順で認められた(Table 2)。

肺病変の内訳は、肺胞出血が12例(16.9%) (平均年齢63.4±12.9歳、男性8例、女性4例)、間質性肺炎が10例(14.1%) (平均年齢65.2±5.2歳、男性7例、女性3例)であった。その他、慢性気道病変が4例(5.6%)、consolidationが2例(2.8%)、陳旧性炎症病変が4例(5.6%)に認められた(Table 3)。原発性糸球体腎炎(36例)に限っても、肺胞出血が6例(16.7%)、間質性肺

Table 2 Frequency of extra-renal organ involvement in RPGN

	Numbers	Frequency
Lung	32	45.1%
Peripheral nerve	12	16.3%
Skin	10	14.1%
Central nervous system	9	12.7%
Gastrointestinal tract	5	7.8%
Cardiovascular	3	4.2%

N = 71

炎が4例(11.1%)、慢性気道病変が2例(5.6%)、陳旧性炎症病変が3例(8.3%)に認められた。

### 2. 肺胞出血と間質性肺炎の臨床像の比較 (Table 4)

肺病変と腎病変の発症時期を検討すると、肺胞出血合併例では、肺胞出血が腎病変と同時に発症した症例が8例、腎病変が肺胞出血に先行した症例が3例で、肺胞出血が腎病変に先行した症例は1例のみであった。一方、間質性肺炎合併例では、同時発症は1例、腎病変が肺病変に先行した症例は2例で、間質性肺炎が腎病変に先行した症例が7例であり、10例中3例に粉塵吸入歴が認められた。

肺胞出血例の症状は、血痰が7例、呼吸困難が5例、発熱が10例に認められた。検査所見では、Hb 8.0±2.1 mg/dl、CRP 16.3±9.0 mg/dl、ESR 112.6±42.8 mm/hrで、貧血と炎症反応の上昇を認めた。胸部画像所見では、7例は両側性に病変がみられたが、4例は右側のみ、1例は左側のみであった。治療は、11例にステロイド治療が行われ、うち9例にステロイドパルス療法、1例に免疫抑制薬が併用され、10例に改善を認めた。肺胞出血の再発例は1例であった。5例が死亡したが、肺胞出

Table 3 Pulmonary involvement of RPGN

	Number	Age	Sex	
	N = 71	( mean $\pm$ S.D. )	Men	Female
Alveolar hemorrhage	12	63.4 $\pm$ 12.9	8	4
Interstitial pneumonia	10	65.2 $\pm$ 5.2	7	3
Chronic bronchial lesion	4	70.3 $\pm$ 7.2	1	3
Consolidation	2	66.5 $\pm$ 6.5	0	2
Old inflammatory lesion	4	67.5 $\pm$ 8.9	3	1
Total (%)	32 (45.1)		19	13

N = 71

Table 4 Clinical findings of alveolar hemorrhage (AH) and interstitial pneumonia (IP) with RPGN

Clinical findings	AH (N = 12)	IP (N = 10)
Onset		
Same time	8	1
Kidney preceding	3	2
Lung preceding	1	7
Symptoms		
Fever	10	5
General fatigue	6	6
BW loss	2	5
Dyspnea	5	5
Bloody sputum	7	2
Cough	6	2
Upper respiratory infection	3	1
Laboratory findings		
MPO-ANCA (+)	7	6
PR3-ANCA (+)	2*	1
Anti-GBM Ab (+)	2	0
Antinuclear Ab (+)	3	7
Hb (mg/dl)	8.0 $\pm$ 2.1	9.5 $\pm$ 4.5
CRP (mg/dl)	16.3 $\pm$ 9.0	4.5 $\pm$ 4.3
ESR (mm/hr)	112.6 $\pm$ 42.8	109.3 $\pm$ 48.6

\*These two patients had both MPO-ANCA and PR3-ANCA.

血による呼吸不全で死亡した症例は1例のみで、経過中に合併した感染症による死亡が2例であった。2例は基礎疾患である全身性疾患による死亡であった。

間質性肺炎例の症状は、呼吸困難は5例のみにみられ、発熱が5例にみられたほか、血痰が2例に認められた。検査所見は、CRP 4.5  $\pm$  4.3 mg/dl, ESR 109.3  $\pm$  48.6 mm/hrであった。胸部画像上病変の分布は、7例は下肺野優位、6例は胸膜側優位であった。病変の拡がりは、4例が1/3以下で、2/3以上におよぶものが6例あり、そのうち2例は急速進行性で全肺野に及んだ。ステロイド治療は7例に行われ、うちステロイドパルス療法は2例、免疫抑制薬の併用は7例に行われた。4例が死亡したが、間質性肺炎による呼吸不全死は1例のみで、他の3例は

基礎疾患の全身性疾患による死亡であった。

### 3. MPO-ANCA 陽性例と抗体陰性例の比較

MPO-ANCA 陽性例37例の平均年齢は63.4  $\pm$  10.3歳、男女比は20:17で、原発性糸球体腎炎24例、顕微鏡的PN4例、古典的PN1例は紫斑病性腎症1例、SLE1例、RA1例、強皮症1例で、不明4例であった。一方、MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗GBM抗体のすべての抗体陰性例10例の平均年齢は60.7  $\pm$  20.3歳、男女比は5:5で、原発性糸球体腎炎5例、WG1例、SLE2例、クリオグロブリン血症1例、不明1例であった (Table 1)。

MPO-ANCA 陽性例では、肺胞出血7例、間質性肺炎6例、慢性気道病変3例、陳旧性炎症病変1例と45.9%に肺病変が認められた。一方、すべての抗体陰性例でも、肺胞出血1例、陳旧性炎症病変2例と肺病変が30.0%に認められた (Table 5)。肺胞出血例の基礎疾患は、原発性糸球体腎炎であった。

なお、MPO-ANCA 陽性例には、PR3-ANCA もともに陽性の症例が2例含まれ、2症例ともに肺胞出血を発症した。また、PR3-ANCA 単独陽性例2例は間質性肺炎とconsolidationを、抗GBM抗体陽性例2例は肺胞出血を合併した。

## 考 察

RPGNでは、以前から肺胞出血の合併症が注目されているが、これまで、RPGN症例の腎外病変の合併頻度については報告がない。今回の検討で、RPGNに伴う腎外病変の頻度は、肺病変45.1%、末梢神経16.3%、皮膚病変14.1%、中枢神経12.7%、消化器病変7.8%、心血管病変4.2%であった。

Andrassyら<sup>2)</sup>によれば、顕微鏡的PNに限った場合に腎外病変の頻度は、肺病変71%、末梢神経0%、皮膚病変29%、消化器病変29%で、肺病変の頻度が極めて高いとされている。しかし、肺病変の詳細については記載されていない。

今回、RPGNに伴う肺病変の内訳は、肺胞出血16.9%のほか、間質性肺炎14.1%と、それ以外に慢性気道病

Table 5 Relation between ANCA and pulmonary involvement of RPGN

	MPO-ANCA positive N = 37	All negative N = 10	PR3-ANCA positive N = 2	anti-GBM Ab positive N = 2	ANCA N.E. N = 20
Alveolar hemorrhage	7 *	1	0	2	2
Interstitial pneumonia	6	0	1	0	3
Chronic bronchial lesion	3	0	0	0	1
Consolidation	0	0	1	0	1
Old inflammatory lesion	1	2	0	0	1
Numbers (%)	17 (45.9)	3 (30.0)	2 (100)	2 (100)	8 (40.0)

\* Two of seven patients had both MPO-ANCA and PR3-ANCA.

N.E.: not examined

変 5.6%，consolidation 2.8%，陳旧性炎症病変 5.6% であり，原発性糸球体腎炎に限っても，ほぼ同様の頻度であった。PN をはじめとする全身性疾患に伴う二次性の RPGN だけでなく，原発性の RPGN でも常に肺病変の合併に注意すべきと考える。

RPGN に合併する肺病変の発症機序については，いまだ不明な点が多い。近年，RPGN では MPO-ANCA 陽性例の占める割合が多いことが認識されてきており，今回の検討でも，検索した 51 例中 37 例 (72.5%) で MPO-ANCA が陽性であった。肺病変のうち肺胞出血は，MPO-ANCA が好中球を過剰に活性化し，好中球より MPO などの lysosomal enzyme が放出され，肺胞毛細血管壁の壊死断裂が引き起こされ生ずると推測<sup>3,4)</sup>されている。さらに，斎藤ら<sup>5)</sup>は，軽度な肺胞毛細血管障害が慢性的に繰り返されると，炎症が間質におよび，UIP と同じ形態を示す可能性があるとして述べている。したがって，肺胞出血と間質性肺炎を明確に区別できない，あるいは，区別すべきでない症例が存在することは否定できないが，今回の検討では前述した定義によって分類した。

一方，間質性肺炎や慢性持続性呼吸器感染症が，ANCA 関連血管炎の増悪因子として関与している可能性もある。最近，珪肺症の経過中に MPO-ANCA 関連疾患を発症した症例<sup>6)</sup>が報告され，シリカが免疫異常や MPO-ANCA 産生に関連していると推測<sup>7,8)</sup>されている。また，cystic fibrosis，気管支拡張症，びまん性汎細気管支炎などの慢性炎症性気道疾患の経過中に MPO-ANCA 関連疾患を発症した報告<sup>9)-13)</sup>もあり，肺の持続感染が ANCA 産生の誘因になっている可能性が指摘されている。

今回の検討では，肺胞出血は，腎病変と同時に発症した症例が 2/3，腎病変が先行した症例が 1/4 で，肺病変先行は 12 例中 1 例のみであり，consolidation も同時発症症例が多かったのに対し，間質性肺炎は，腎病変に先行した症例が 10 例中 7 例あり，さらに 10 例中 3 例に金属，コーカスの吸入歴を認めた。また，慢性気道病変や陳旧性炎症病変も，腎病変に先行していたと考えられる症例

が多かった。一方，間質性肺炎例でも，RPGN 発症時に血痰をきたした症例が 2 例みられた。これらのことから確定はできないが，肺の慢性持続性炎症が，MPO-ANCA 産生をはじめとする，RPGN を引き起こす因子あるいは肺病変そのものを悪化させる因子として関与している可能性があると考えられる。

RPGN 症例の予後については，Jannette ら<sup>14)</sup>，Susan ら<sup>15)</sup>は，肺胞出血をはじめとする腎外病変が，生命予後に影響する重要な因子であると報告している。今回の検討では，肺胞出血，間質性肺炎例の死亡率は高いが，肺胞出血や間質性肺炎が死因となったのはそれぞれ 1 例のみであった。早期診断，免疫抑制薬を含めた早期治療が予後を改善していると考えられる。しかし，感染症の併発やステロイド減量後の再燃にはくれぐれも留意すべきである。

MPO-ANCA 陽性例の肺病変の頻度については，有村ら<sup>16)</sup>は 60.8% (間質性肺炎 43.5%，肺胞出血 23.9%)，Bygren ら<sup>17)</sup>は 49% (肺胞出血 19%)，Ricouard ら<sup>18)</sup>は 67% (肺胞出血 40%) と報告している。今回の検討では 37 例中 17 例 (45.9%) であったが，対象症例の基礎疾患はかなり異なっていた。有村らの報告では，46 例中原発性糸球体腎炎が 14 例，PN および膠原病 32 例で，Bygren らの報告は全例糸球体腎炎を呈した症例だが，ほとんどが PN，WG，膠原病であり，Ricouard らの報告は原発性糸球体腎炎は 98 例中 8 例のみで，他は PN，WG であった。今回の検討では，PN 5 例と他の膠原病 4 例が含まれるが，原発性糸球体腎炎が 24 例で多数を占めていた。MPO-ANCA 陽性例では，全身性疾患のみでなく，原発性糸球体腎炎でも肺病変の合併頻度が高いことを強調したい。

一方，MPO-ANCA の他，PR3-ANCA，抗 GBM 抗体のすべての抗体陰性例では，肺病変の合併頻度は MPO-ANCA 陽性例に比べ低い。10 例中肺胞出血 1 例を含め 3 例に肺病変がみられ，肺胞出血の基礎疾患は原発性糸球体腎炎であった。抗体陰性例は，現時点では血清学的検査による指標がなく，診断が遅れる可能性が

ある。RPGN では、ANCA 以外に発症因子がある可能性もあり、抗体陰性例であっても肺病変の存在は念頭におくべきと考える。今後さらに症例の集積が必要である。

## 文 献

- 1) Balow JE: Renal vasculitis. *Curr opin in Nephrol and Hypertens* 1993; 2: 231-237.
- 2) Andrassy K, Küster S, Waldherr R, et al: Rapidly progressive glomerulonephritis: analysis of prevalence and clinical course. *Neohron* 1991; 59: 206-212.
- 3) Bosch X, Lopez-Soto A, Mirapeix E, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 517-522.
- 4) 海野 剛, 大玉信一, 澤田めぐみ, 他: 抗ミエロペルオキシダーゼ抗体陽性であった半月体形成腎炎に伴う肺泡出血の1例。日胸疾会誌 1994; 32: 277-281.
- 5) 斎藤 建, 野首光弘, 藤井丈士, 他: 病理から見た P-ANCA 陽性肺疾患。日胸 1997; 56: 785-792.
- 6) Gregorini G, Ferioli A, Donato F, et al: Association between silica exposure and necrotizing crescentic glomerulonephritis with p-ANCA and anti-MPO antibodies: a hospital-based case-control study. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 435-440.
- 7) Cojocaru M, Niculescu T, Spataru E: Antineutrophil cytoplasm antibodies in patients with silicosis. *Rom J Intern Med* 1996; 34: 233-237.
- 8) Vigliani EC, Pernis B: Immunological factors in the pathogenesis of the hyaline tissue of the silicosis. *Brit J Industr Med* 1958; 15: 8-14.
- 9) Finnegan MJ, Hinchcliffe J, Russell-Jones D, et al: Vasculitis complicating cystic fibrosis. *Q J Med* 1989; 72: 609-621.
- 10) Pai P, Rustom R, Bone JM, et al: Chronic bronchiectasis and anti-myeloperoxidase antibody related rapidly progressive necrotizing glomerulonephritis. *Clinical Nephrology* 1998; 49: 262-264.
- 11) 作 直彦, 杉山幸比古, 北村 諭, 他: びまん性細気管支炎に、P-ANCA 陽性の血管炎、壊死性糸球体炎を来した1例。日胸疾会誌 1996; 34: 434-438.
- 12) 宮本大介, 市瀬裕一, 黄川田雅之, 他: びまん性汎細気管支炎に MPO-ANCA 関連血管炎を合併した1例。日呼吸会誌 1998; 36: 453-457.
- 13) Sitara D, Hoffbrand BI: Chronic bronchial suppuration and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive systemic vasculitis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 669-671.
- 14) Jennette JC, Falk RJ: Antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies and associated diseases. a review *Amer J Kid Dis* 1990; 15: 517-529.
- 15) Susan LH, Patrick HN, Alice SW, et al: Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Amer Soc Nephrol* 1996; 7: 23-32.
- 16) 有村義宏, 蓑島 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.
- 17) Bygren P, Rasmussen N, Isaksson B, et al: Antineutrophil cytoplasm antibodies, anti-GBM antibodies and anti-dsDNA antibodies in glomerulonephritis. *Europ J Clin Invest* 1992; 22: 783-792.
- 18) Ricouard CG, Noël LH, Chauveau D, et al: Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39: 125-136.

## Abstract

## Lung Involvement in Rapidly Progressive Glomerulonephritis

Hiroyo Kourakata, Isao Saito, Kenichi Igarashi, Eiichi Suzuki,  
Masaaki Arakawa and Fumitake Gejyo

Department of Internal Medicine ( II ) Niigata University School of Medicine,  
Asahi-machi-dori 1, Niigata 951 8510, Japan

The purpose of this study is to evaluate pulmonary involvement in rapidly progressive glomerulonephritis ( RPGN ) Of 71 patients in whom RPGN was diagnosed, 32 ( 45.1% ) had pulmonary involvement : 12, alveolar hemorrhage( AH ) ( 16.9% ); 10, interstitial pneumonia( IP ) ( 14.1% ); four, chronic bronchial lesions( 5.6% ); two, consolidation ( 2.8% ) and four, old inflammatory lesions ( 5.6% ) Investigation of which organ of the twelve AH patients, the kidney or the lung, was the first to be involved, showed that the lung preceded in one patient, the kidney was first in three, and the lung and kidney occurred at the same time in the other eight. Of the ten IP patients, the lung preceded in eight, the kidney was ahead in two, and lung and kidney were simultaneous in one. Three patients had a history of pneumoconiosis, and two had acute progressive IP. Seventeen ( 45.9% ) of 37 patients who tested positive for antineutrophil cytoplasmic autoantibodies ( MPO-ANCA ) had lung involvement, and three ( 30.0% ) of the ten patients who tested negative for MPO-ANCA, PR 3-ANCA and anti-GBM antibody also had lung involvement.