

## ●症 例

## ステロイドが奏効した MPO-ANCA 陽性の Goodpasture 症候群の 1 例

安部 光洋<sup>a</sup> 須田 明<sup>a</sup> 吉田 正<sup>a</sup>  
 漆原 崇司<sup>a,b</sup> 笠井 大<sup>a,b</sup> 篠崎 俊秀<sup>a</sup>

要旨：症例は、30 年来の無治療関節リウマチの既往を有する 64 歳女性。非代償性の高度腎不全と貧血、I 型呼吸不全にて入院となった。第 1 病日より持続的血液濾過透析を、第 2 病日より気管挿管下の人工呼吸管理を開始した。臨床的に急速進行性糸球体腎炎および肺泡出血と診断、第 6 病日に抗糸球体基底膜抗体および MPO-ANCA の上昇が判明したため、MPO-ANCA 陽性の Goodpasture 症候群 (GPS) と診断した。ステロイドのパルス療法および維持療法を行い、腎病変は維持透析導入を免れなかったものの、血漿交換や免疫抑制薬の投与を行うことなく呼吸状態は速やかに改善を認め、ステロイドの漸減によっても再発を認めなかった。

キーワード：ステロイドパルス療法, 抗糸球体基底膜抗体, Goodpasture 症候群, MPO-ANCA  
 Steroid pulse therapy, Anti-glomerular basement membrane antibodies,  
 Goodpasture's syndrome, Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody

## 緒 言

Goodpasture 症候群 (GPS) は肺出血と急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) に抗糸球体基底膜抗体 (抗 GBM 抗体) の関与が証明される疾患として定義されるが、その予後は不良である。今回我々は免疫抑制薬の投与や血漿交換を行うことなく、輸血、人工呼吸管理や持続的血液濾過透析 (CHDF) による全身管理とステロイド投与のみで救命しえた、myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) 陽性の重症 GPS の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：64 歳，女性。

主訴：呼吸困難，心窩部痛，下血。

既往歴：30 歳代で関節リウマチと診断され無治療経過観察中。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現病歴：2010 年 10 月 1 日頃から心窩部痛と黒色便を自覚していた。10 月 7 日，呼吸困難，気分不快が出現したため近医を受診し，同日国保直営総合病院君津中央病院救急外来へ紹介され入院となった。

入院時現症：身長 140 cm，体重 39 kg，血圧 141/78 mmHg，脈拍 105 回/min・整，体温 36.8℃，SpO<sub>2</sub> 88% (室内気吸入下)，意識清明。眼瞼結膜は蒼白，右肺野の呼吸音が減弱し湿性ラ音を聴取した。心窩部に圧痛を認めた。両手指の中手関節，近位指節間関節は尺側に偏位し，下肢に軽度の浮腫を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液生化学では BUN 193 mg/dl，Cr 20.9 mg/dl，血清 K 8.4 mEq/L と高カリウム血症を伴った腎不全を認めた。血算ではヘモグロビン 4.2 g/dl と高度の貧血を認めた。動脈血液ガス分析上は代謝性アシドーシスを伴う I 型呼吸不全を呈していた。来院後，尿は全く流出しなかったため尿検査は施行不能であった。胸部 X 線写真および CT 画像 (Fig. 1) では右肺に気管支透亮像を伴うびまん性の浸潤影を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：全身状態が不良で組織学的な検索はできなかったが，半年前に前医で行った血液検査および尿検査では明らかな異常所見を認めなかったことから，臨床的に RPGN と診断，第 1 病日より CHDF を開始した。片側性の浸潤影であり，細菌性肺炎を念頭にメロペネム (meropenem：MEPM) およびパズフロキサシン (pazufloxacin：PZFX) の投与を開始した。第 2 病日，呼吸不全が進行したため，気管挿管のうえ人工呼

連絡先：安部 光洋

〒292-8535 千葉県木更津市桜井 1010

<sup>a</sup> 国保直営総合病院君津中央病院呼吸器科

<sup>b</sup> 千葉大学医学部呼吸器内科

(E-mail: mthrsngm@yahoo.co.jp)

(Received 13 Jan 2012/Accepted 6 Jun 2012)

吸管理とした。気管挿管後に施行した気管支鏡検査では、右主気管支の末梢に多量の血性痰を認めた。呼吸状態が悪く気管支肺胞洗浄は実施できなかったが、末梢気道・肺胞からの出血が示唆された。上部消化管内視鏡検査では、出血性十二指腸潰瘍を認め内視鏡的止血処置を行った。呼吸状態は抗菌薬や CHDF による体液管理に反応することなく徐々に悪化した。第 6 病日に抗 GBM 抗体の上昇 (82 EU) と MPO-ANCA の上昇 (323 EU) が判明した。肺胞出血、RPGN と合わせて GPS と診断して同日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) によるステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法後はプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 17.5 mg/日より維持療法を開始した。ステロイドパルス療法施行後に呼吸状態は速やかに改善し、第 10

病日に気管挿管を抜管、第 14 病日には酸素投与も終了しえた。呼吸状態の改善に伴い画像所見も改善した (Fig. 3)。しかし腎機能は回復することなく維持透析導入となった。出血性十二指腸潰瘍に対する内視鏡的な経過観察は、患者の同意が得られなかったためできなかったものの、プロトンポンプ阻害薬投与によりステロイド治療後に貧血の進行はなく、退院前に施行した便潜血反応も陰性であった。

その後、PSL を漸減したが再発徴候は認めず、抗 GBM 抗体および MPO-ANCA 値も低下し、第 108 病日に自宅退院となった。

## 考 察

肺胞出血と RPGN を特徴とした pulmonary renal vasculitis syndrome という概念がある<sup>1)</sup>。原因疾患として抗 GBM 抗体疾患や ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) は頻度が高く重要である。近年、徐々にこれらの疾患の発症機序が明らかになってきている。抗 GBM 抗体は肺胞基底膜や腎糸球体基底膜の IV 型コラーゲン $\alpha$ 345 鎖が 6 量体を構成して基底膜内に埋込させている抗原エピトープに対する IgG であり、何らかの原因で埋込している抗原エピトープが露出することで抗 GBM 抗体が産生され、II 型アレルギーによって肺胞出血や RPGN が引き起こされる<sup>2)3)</sup>。一方、AAV は何らかの機序で産生された ANCA によって過剰に活性化された好中球を主とする細胞が血管内皮細胞に接着し、サイトカインや補体などを関与させて毛細血管壁の傷害や基底膜の断裂・壊死を起し、壊死性血管炎の病態を介して抗 GBM 抗体疾患とは異なった機序で肺胞出血と RPGN を起こすと考えられている<sup>2)4)</sup>。pulmonary renal vasculitis syndrome における肺胞出血は予後規定因子にならず、慢性呼吸不全への移行もなく治療への反応性は良好とされている<sup>5)~7)</sup>。

Table 1 Laboratory findings on admission

|              |                              |   |             |
|--------------|------------------------------|---|-------------|
| Hematology   |                              | Na  | 134 mEq/L   |
| WBC          | 15,800/ $\mu$ l              | K   | 8.4 mEq/L   |
| Neut         | 95.4%                        | Cl  | 103 mEq/L   |
| Lymph        | 3.7%                         | Serology  |             |
| Mono         | 0%                           | CRP   | 8.3 mg/dl   |
| Eos          | 0%                           | MPO-ANCA  | 323 EU      |
| Baso         | 0.3%                         | PR3-ANCA  | <10 EU      |
| RBC          | $157 \times 10^4$ / $\mu$ l  | RF  | 4 IU/ml     |
| Hb           | 4.2 g/dl                     | ANA   | $\times 40$ |
| Ht           | 13.2%                        | Anti-RNP Ab                                       | (-)         |
| PLT          | $15.7 \times 10^4$ / $\mu$ l | Anti-Sm Ab  | (-)         |
| Biochemistry |                              | Anti-GBM Ab                                       | 82 EU       |
| TP           | 7.1 g/dl                     | Blood gas analysis (6 L/min mask O <sub>2</sub> ) |             |
| Alb          | 2.4 g/dl                     | pH  | 7.24        |
| GOT          | 3 IU/L                       | PaCO <sub>2</sub>                                 | 19 Torr     |
| GPT          | 4 IU/L                       | PaO <sub>2</sub>                                  | 95 Torr     |
| LDH          | 357 IU/L                     | HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>                     | 8.1 mEq/L   |
| BUN          | 193 mg/dl                    | BE  | 17.9 mEq/L  |
| Cre          | 20.9 mg/dl                   |   |             |

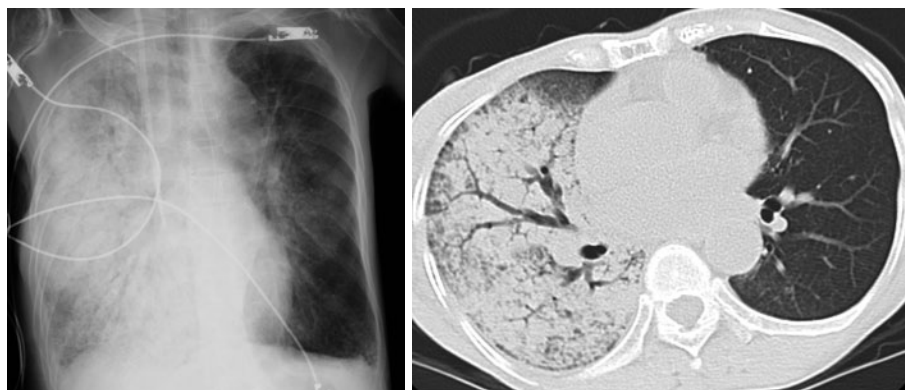


Fig. 1 Chest X-ray and computed tomography on admission show extensive alveolar infiltrates, especially in the right lung.

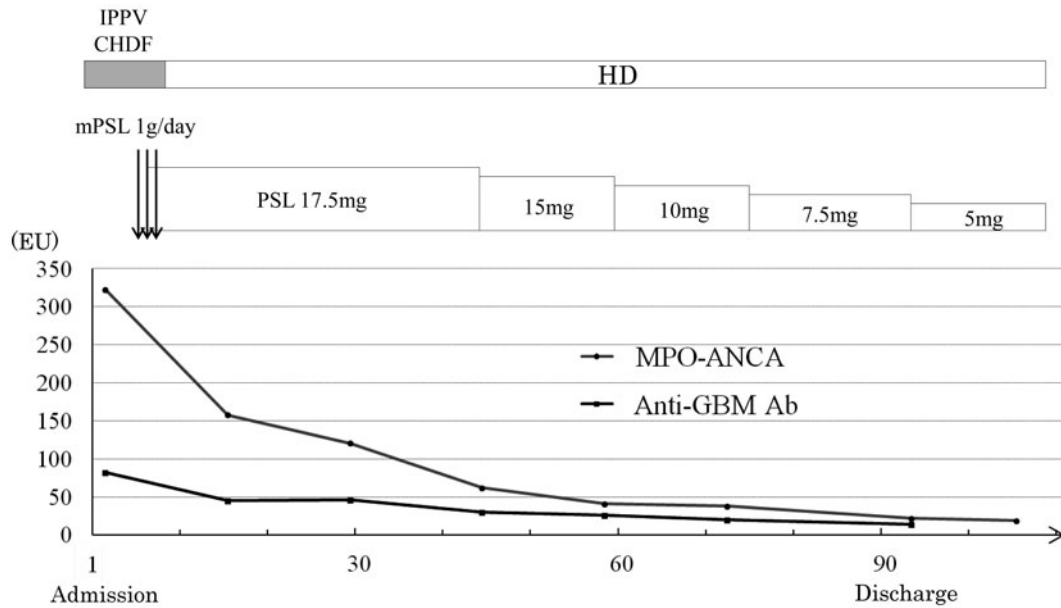


Fig. 2 Clinical course. Serial levels of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) and anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibody decreased after steroid pulse therapy followed by oral prednisolone administration without plasma exchange or administration of an immunosuppressive agent. IPPV, intermittent positive pressure ventilation; CHDF, continuous hemodiafiltration; HD, hemodialysis; mPSL, methylprednisolone.



Fig. 3 Chest X-ray. Alveolar infiltrates improved after steroid therapy. A: Day 10, B: day 33.

最近では、Levyらが抗GBM抗体陽性患者の約32%にANCAを認め、ANCA陽性患者の約5%に抗GBM抗体を認めるという報告<sup>8)</sup>をしているように、抗GBM抗体とANCAの関連性を指摘する報告が多数みられる<sup>7)9)~13)</sup>。抗GBM抗体とANCAが合併する機序について、Boschらは最初にANCAが組織傷害性の免疫反応によりGBMを損傷し、傷害されたGBMが新しい抗原部位を露出して抗GBM抗体が産生されるという説を提唱しており<sup>9)</sup>、MPO-ANCAが抗GBM抗体の出現に先行す

るという臨床的および病理組織学的検討も散見される<sup>10)12)</sup>。しかし、ANCAは陰性で抗GBM抗体のみ陽性となる例も存在<sup>7)~11)13)</sup>しており、その機序については不明な点も多い。Nakabayashiらは、67例のMPO-ANCA陽性例を検討し、そのうち抗GBM抗体陽性となった4例すべてに肺線維症の合併を認めたと報告<sup>12)</sup>している。Rutgersらは、ANCAは治療後25~81%と高率に再上昇を認める一方、抗GBM抗体は治療後12~18ヶ月で消失し再発は非常にまれであると両抗体の臨床上の

特徴の違いを報告している<sup>13)</sup>。ANCA 陽性の抗 GBM 抗体疾患患者の予後は、抗 GBM 抗体単独患者よりも悪い傾向があるという報告がある<sup>7)10)</sup>。治療方法の選択の違いや多臓器病変の合併など種々の影響も考えられるが、両抗体陽性例では抗 GBM 抗体のエピトープである IV 型コラーゲンのスペクトラムが若干異なることが報告<sup>14)</sup>されており、治療反応性などの病態の違いに関係しているのかもしれない。

また、関節リウマチの 7~38% で MPO-ANCA 陽性を認め、しばしば ANCA 関連性半月体形成性糸球体腎炎を合併<sup>15)</sup>することや、1~5% にリウマトイド血管炎と呼ばれる全身性血管炎を合併<sup>16)</sup>することが知られている。全身性エリテマトーデス (SLE) や抗リン脂質抗体症候群などでも肺胞出血と RPGN をきたす<sup>1)</sup>ように、一部の膠原病は pulmonary renal vasculitis syndrome の原因疾患として重要である。

本症例では抗 GBM 抗体陽性から GPS と診断したものの、MPO-ANCA が陽性であることや関節リウマチの既往があることから、AAV の存在や膠原病が肺胞出血や RPGN に関与した可能性もある。さらに、AAV ではしばしば消化管潰瘍、消化管梗塞、消化管穿孔をきたすことが知られている<sup>17)</sup>。病理組織学的な検索はされていないものの、本症例でも十二指腸潰瘍の合併がみられており、AAV の一症状としての消化管病変の可能性もある。

GPS は、1919 年に Goodpasture がインフルエンザ感染に関連した肺出血と組織学的に急性半月体形成性糸球体腎炎を呈した症例を報告したことが始まりとされる<sup>18)</sup>。その後、GPS の肺病変、腎病変の発症に免疫学的機序が関与する可能性が報告され<sup>19)20)</sup>、現在では GPS は肺胞出血と RPGN に抗 GBM 抗体の関与が証明されたものとして定義されている<sup>3)21)</sup>。GPS は 6 カ月生存率が 66.7% という報告<sup>22)</sup>もあるように生命予後は必ずしも良好とはいえない。一般にステロイドやシクロフォスファミド (cyclophosphamide : CPA) などの免疫抑制薬の投与、血漿交換が治療として行われるが、まれな疾患であり、治療指針を決めるための比較試験はこれまでほとんど行われていない。かつての報告としては、Simpson らの免疫抑制薬投与に加えて血漿交換を行った 8 例と免疫抑制薬単独治療ないしは無治療の 12 例の比較で前者に腎機能が改善した症例が 1 例あり、経過が血漿交換によってさらに改善するという論文<sup>23)</sup>や、Johnson らの、17 例の検討で疾患の経過に及ぼす影響に血漿交換は効果を示す可能性はあるが病理学的な腎病変の程度や血清クレアチニン値がより大きな影響を及ぼすという論文<sup>24)</sup>など、いくつかみられるもののまとまった報告は示されていなかった。近年、Cui らは免疫抑制薬または血漿交

換を受けた 176 例の抗 GBM 抗体疾患患者 (GPS は 80 例) の後ろ向き検討での多変量解析で、免疫抑制薬投与に血漿交換を併用することが、生命予後と腎予後の独立した良好な因子となることを報告した<sup>7)</sup>。2011 年に改訂された日本腎臓学会による急速進行性腎炎症候群の診療指針でも、発症からの期間が短く腎臓の病理組織学的にも線維性半月体や間質の線維化が軽度であれば腎機能の改善を認める場合があることより、抗 GBM 抗体型 RPGN に対しては血漿交換と経口 PSL 投与を行い、さらに重症例ではステロイドパルス療法や免疫抑制薬の投与を考慮すると示された<sup>25)</sup>。しかし、いずれの報告も血清クレアチニン値が最も強い腎予後規定因子になっている。本症例では発症までの経過が不明であるものの、来院時すでに血清クレアチニン値は 20.9 mg/dl と著明に上昇しており、血漿交換や免疫抑制薬投与を行っても腎機能の改善が見込める可能性は低いと考えた。血漿交換や免疫抑制薬はコストの問題や潜在的な合併症リスクが存在しており<sup>26)~27)</sup>、治療方針は発症からの経過、ステロイドの反応性、血清クレアチニン値、さらに可能ならば腎臓の組織診断を行って症例ごとに慎重に検討すべきと考える。

本症例では、入院当初から RPGN および肺胞出血の合併が疑われたため抗体価判明前のステロイド治療も考慮したが、肺病変があまりに片側性であり細菌性肺炎を第一に考えたこと、出血性十二指腸潰瘍を認めていたことから、抗体価判明前のステロイド治療は行わなかった。臨床経過において、抗菌薬や CHDF による体液管理への反応性は悪く、細菌性肺炎や尿毒症肺は否定的で、ステロイド治療への良好な反応性は、肺胞出血を支持する所見と考えた。ステロイド治療後、速やかな呼吸状態および循環動態の改善が得られたので血漿交換や免疫抑制薬の投与は不要と判断した。本症例ではステロイド治療によって十二指腸潰瘍の治癒遷延や再発の危険性も考えられたため、慎重な経過観察を要した。内視鏡的な経過観察は患者の同意が得られずできなかったが、ステロイド治療後も貧血の進行がなかったこと、退院時の便潜血反応が陰性であったことから十二指腸潰瘍の再発はないと判断した。

本症例は、腎病変は不可逆的であったが、肺胞出血にステロイドが奏効し救命しえた MPO-ANCA 陽性の重症 GPS の症例である。GPS は重症例も多く、十分な検査ができない症例も多いと思われるが、診療にあたっては pulmonary renal vasculitis syndrome の一疾患としての認識をもちながら、ガイドラインも考慮し総合的に治療方針を決めることが重要であると考えられた。

本論文の要旨は第 193 回日本呼吸器学会関東地方会 (2011 年 2 月、府中市) において発表した。

謝辞：本症例の診療にあたりご協力をいただきました，国保直営総合病院君津中央病院救急集中治療科 北村伸哉先生，腎臓内科 守尾一昭先生に深謝いたします。

### 引用文献

- 1) Lee RW, D'Cruz DP. Pulmonary renal vasculitis syndromes. *Autoimmun Rev* 2010; 10: 657-60.
- 2) 遠藤禎郎, 寺田正樹, 大平徹郎, 他. 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. *日呼吸会誌* 1999; 37: 55-60.
- 3) Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 343-54.
- 4) Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 17-24.
- 5) De Prost N, Parrot A, Picard C, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010; 35: 1303-11.
- 6) Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease. A series of 28 cases. *Medicine* 2007; 86: 181-93.
- 7) Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease. Outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine* 2011; 90: 303-11.
- 8) Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66: 1535-40.
- 9) Bosch X, Mirapeix 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: 107-13.
- 10) Rutgers A, Slot M, van Paassen P, et al. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCAs in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 253-62.
- 11) Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 339-47.
- 12) Nakabayashi K, Fujioka Y, Nagasawa T, et al. Dual myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody- and antiglomerular basement membrane antibody-positive cases associated with prior pulmonary fibrosis: a report of four cases. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 226-34.
- 13) Rutgers A, Heeringa P, Damoiseaux JG, et al. ANCA and anti-GBM antibodies in diagnosis and follow-up of vasculitic disease. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 287-95.
- 14) Yang R, Hellmark T, Zhao J, et al. Antigen and epitope specificity of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with Goodpasture disease with or without anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1338-43.
- 15) Goto A, Mukai M, Notoya A, et al. Rheumatoid arthritis complicated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) -associated vasculitis: a case report. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 118-22.
- 16) Genta MS, Genta RM, Gabay C. Systemic rheumatoid vasculitis: review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 88-98.
- 17) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis Clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 421-30.
- 18) Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158: 863-70.
- 19) Sturgill BC, Westervelt FB. Immunofluorescence studies in a case of Goodpasture's syndrome. *JAMA* 1965; 194: 914-6.
- 20) Scheer RL, Grossman MA. Immune aspects of the glomerulonephritis associated with pulmonary hemorrhage. *Ann Intern Med* 1964; 60: 1009-21.
- 21) Lettieri C, Pina J. Goodpasture's syndrome: a case of delayed appearance of autoantibodies and renal disease. *Mil Med* 2001; 166: 827-30.
- 22) 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: 509-55.
- 23) Simpson IJ, Doak PB, Williams LC, et al. Plasma exchange in Goodpasture's syndrome. *Am J Nephrol* 1982; 2: 301-11.
- 24) Johnson JP, Moore JJ, Austin HA, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 1985; 64: 219-27.
- 25) 大坪 修. 血漿分離・血漿交換における合併症. *医科器械学* 1984; 54: 548-52.
- 26) 上野博一, 平澤博之, 織田成人, 他. PE 療法におけるセイフティーマネジメント. *日アフエリス会誌* 2005; 24: 24-31.

- 27) 長谷川浩一, 平岡範也, 永原秀剛, 他. グッドパスター症候群治療中にサイトメガロウイルス肺炎を合併した 1 例. 日呼吸会誌 2010; 48: 743-8.

### Abstract

#### **A patient with Goodpasture's syndrome positive for myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody successfully treated with steroid therapy**

Mitsuhiro Abe<sup>a</sup>, Akira Suda<sup>a</sup>, Tadashi Yoshida<sup>a</sup>, Takashi Urushibara<sup>a,b</sup>,  
Hajime Kasai<sup>a,b</sup> and Toshihide Shinozaki<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kimitsu Chuo Hospital

<sup>b</sup>Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

A 64-year-old woman who has untreated rheumatoid arthritis was admitted to our hospital because of severe renal failure, anemia, and respiratory failure. Because the patient developed pulmonary hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis and was positive for antiglomerular basement membrane antibody, Goodpasture's syndrome was diagnosed. She was also positive for myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA). Immediately after admission, continuous hemodiafiltration was started for renal failure. Although rapidly progressing respiratory failure required systemic management using artificial ventilation on the second hospital day, she was saved by steroid administration alone without the use of immunosuppressive agents or plasma exchange therapy. Renal death was inevitable because of severe Goodpasture's syndrome positive for MPO-ANCA, but the patient's survival was successfully achieved only by the use of steroid therapy.