

珪肺症の経過中に IgA 腎症を認めた 1 例

藤井裕子 有村義宏 和久昌幸 藤井亜砂美
中林公正 長澤俊彦

A case of IgA nephropathy associated with silicosis

Yuko FUJII, Yoshihiro ARIMURA, Masayuki WAKU, Asami FUJII,
Kimimasa NAKABAYASHI, and Toshihiko NAGASAWA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo, Japan

A 51-year-old male who had been working as a building wrecker for 20 years, was admitted to our hospital in June 1999 for proteinuria and hematuria examination.

He started this work in 1978. Twelve years later, severe coughing and bloody sputum began and he was diagnosed as having silicosis in 1995. Urinalysis on admission showed proteinuria (294 mg/day), microhematuria (20~30/hpf), RBC cast and granular cast. High serum IgA (770 mg/dl) and high serum interleukin-6 (IL-6) (3,280 pg/dl) were found. A renal biopsy showed mild mesangial matrix expansion and mesangial cell proliferation with IgA deposition, which was diagnosed as IgA nephropathy. Chest X-rays showed multiple small nodular lesions on both lung fields indicating silicosis. In Nov. 1999, he resigned from his job as a building wrecker because of increasing coughing and bloody sputum associated with body weight loss. Within 3 months after stopping this work, coughing and bloody sputum disappeared and the abnormal urinalysis findings returned to normal. Serum IgA and serum IL-6 data improved to 462 mg/dl and 2.5 pg/dl, respectively.

It is suggested that silicon exposure might be related to the pathogenesis of IgA nephropathy in this patient.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 613-618.

Key words : IgA nephropathy, silicosis, interleukin-6

緒 言

珪肺症では、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症など種々の自己免疫疾患を合併することが知られている¹⁻⁷⁾。腎症の合併については、増殖性腎炎や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の pauci-immune 型半月体形成性腎炎などが報告されている⁸⁻¹¹⁾。しかし、IgA 腎症の合併の報告は少なく、われわれが検索した範囲ではこれまで 6 例報告されているのみで^{12,13)}、本邦での報告例はない。

今回われわれは、珪肺症の経過中に IgA 腎症を呈した稀な 1 例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患 者：51 歳，男性

主 訴：顕微鏡的血尿，蛋白尿の精査

家族歴：姉 肺非定型抗酸菌症に罹患。現在，腎疾患にて維持透析施行中(腎疾患の原病不明)

既往歴：1995 年 肺非定型抗酸菌症

嗜 好：20~30 歳は 1 日に 60 本以上の喫煙をしていたが，咳嗽のため禁煙

現病歴：1978 年(30 歳)よりビル解体業に従事していたが，防塵マスクは未着用でいることが多かった。1990 年頃から就業日の夜間に咳嗽や血痰が出現するようになり，

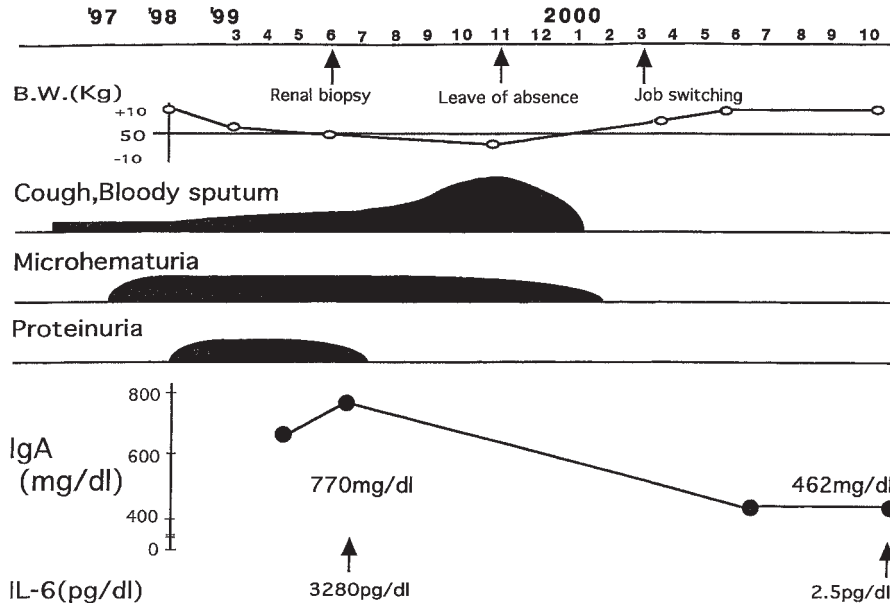


Fig. 1 Clinical course (A 51-year-old male)

肺炎の診断で十数回の入退院を繰り返していた。1995年、咳嗽、血痰を主訴に近医を受診し、胸部X線像で両側中肺野から下肺野を中心に全肺野に小結節状陰影を認めたため、珪肺症の認定を受けた。1996年の検診までは尿所見に異常は認められなかったが、Fig. 1に示すように1997年の検診にて初めて尿潜血(定性2+)を指摘された。さらに、1998年12月には蛋白尿(定性2+)も認めるようになった。1999年2月には、労作時息切れはないものの、咳嗽、血痰などの呼吸器症状の増悪時に肉眼的血尿を認めるようになり、同年4月に当科紹介受診。dipyridamoleの投与を開始したが、その後も顕微鏡的血尿、蛋白尿が持続するため、同年6月4日に精査のため入院となった。

入院時現症：身長169 cm、体重51 kgで3年間に約10 kgの体重減少を認めていた。血圧114/76 mmHg、脈拍74/分整、体温36.6°C。浮腫は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。眼瞼結膜に貧血を認めず、眼球結膜に黄疸を認めなかった。呼吸音は、両中肺野から下肺野にかけてfine cracklesを聴取したが、心雑音は聴取しなかった。腹部所見に異常なく、神経学的所見にも異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Table)：尿検査で、蛋白尿294 mg/日、尿潜血は(3+)、尿沈渣で赤血球を1視野に20~29個、顆粒円柱、赤血球円柱をともに1視野に5~9個認めた。血算では、Hb 12.7 g/dlと軽度の貧血を認め、赤沈は47 mm/hrと亢進していた。生化学ではBUN 14.2 mg/dl、Cr 1.1 mg/dlと正常であった。血清免疫学的検査ではCRPは0.4 mg/

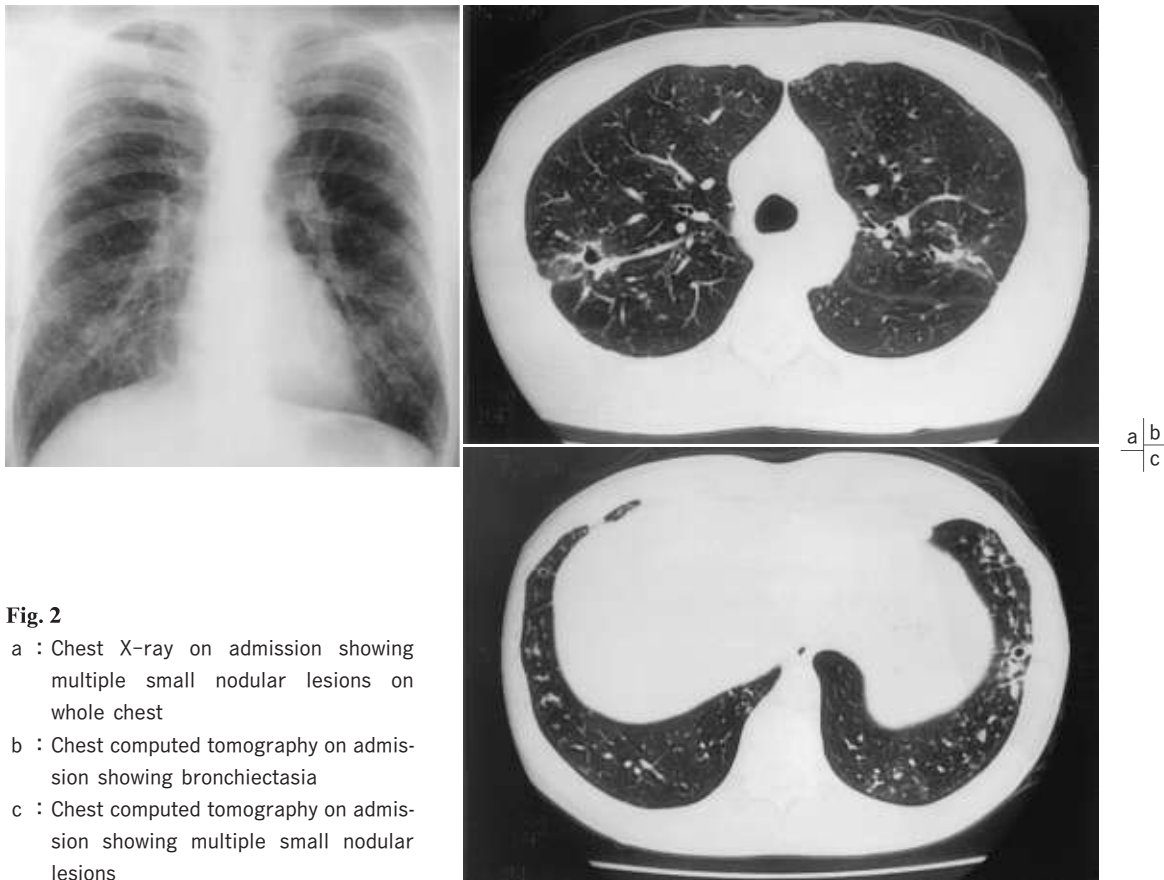
dlと正常で、リウマチ因子、抗核抗体、MPO-ANCAを含む自己抗体はすべて陰性であった。IgG 1,425 mg/dl、IgM 127 mg/dl、IgE 72 IU/dlと正常であったが、IgA 770 mg/dlと高値を示した。補体は正常範囲であった。interleukin-6(IL-6)は3,280 pg/dl(正常値4.0 pg/dl)と著明に上昇していた。動脈血ガスは軽度の低酸素血症を認めたが、呼吸機能検査では正常であった。クレアチニン・クリアランスは95.1 l/日と正常であった。

胸部X線写真(Fig. 2a)では両側中肺野から下肺野を中心に全肺野に小結節状陰影を認めた。胸部CT像(Fig. 2b, c)では左右の中葉に気管支拡張像と小結節陰影を、両肺下部に散在性の小結節陰影を認めた。

臨床経過 (Fig. 1)：1999年6月7日に腎生検を施行。光顕像(Fig. 3a)では糸球体を8個観察でき、そのすべてに軽度のメサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増加を認めた。蛍光抗体法(Fig. 3b)ではIgAおよびIgM、C3のメサンギウム領域への顆粒状沈着を認めた。電顕像(Fig. 3c)ではparamesangial dense depositを認めた。以上より、本症をIgA腎症と診断した。蛋白尿は入院期間中に消失したが、顕微鏡的血尿は持続していた。6月11日に退院したが、同年10月頃より就業日の夜間に睡眠障害を生じる程の咳嗽や血痰が持続し、5カ月でさらに約4 kgの体重減少を認めたため、11月より休職した。休職後の同年12月には呼吸器症状の改善、体重の増加を認め、2000年1月には顕微鏡的血尿も消失した。その後接客業に転職し、転職後の検査でも顕微鏡的血尿、蛋白尿は認めず、同

Tabl 1. Laboratory data on admission

Urine		Blood chemistry		C 3	125 mg/dl
protein (+)	294 mg/day	Na	142 mmol/l	C 4	28 mg/dl
glucose (-)	occult (3+)	K	4.0 mmol/l	CH 50	44.3 U/ml
Sediments		Cl	105 mmol/l	IL-6	3,280 pg/dl
RBC	20~29/HPF	BUN	14.2 mg/dl	Blood gas analysis (room air)	
hyaline cast	1~4/HPF	Cr	1.1 mg/dl	pH	7.385
granular cast	5~9/HPF	TP	6.6 g/dl	PO ₂	74.3 mmHg
RBC cast	5~9/HPF	ALB	3.0 mg/dl	PCO ₂	46.8 mmHg
Peripheral blood		T-bil	0.2 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27.4 mM
Hb	12.7 g/dl	γ-GTP	27 IU/l	BE	2.4 mM
Ht	28.5 %	CHE	4,987 IU/l	SAT	94.4 %
RBC	443 × 10 ⁴ /μl	AST	17 IU/l	Pulmonary function test	
PLT	33.5 × 10 ⁴ /μl	ALT	12 IU/l	VC	3.27 l
WBC	7.5 × 10 ³ /μl	LDH	279 IU/l	%VC	88.7 %
Hemogram		Serology		FEV 1.0	2.37 l
Seg	54.5 %	CRP	0.4 mg/dl	FEV 1.0 %	72.5 %
Eosino	8.4 %	RF	< 40 IU/ml	Renal function test	
Baso	1.7 %	RAPA	< × 40	24 hrCCr	95.1 l/day
Mono	6.0 %	ASO	52 IU/ml	ECG	
Lympho	29.4 %	ANA	< × 40	W. N. L.	
ESR		MPO-ANCA	< 10 EU		
		IgG	1,425 mg/dl		
		IgA	770 mg/dl		
		IgM	127 mg/dl		
		IgE	72 IU/dl		

**Fig. 2**

- a : Chest X-ray on admission showing multiple small nodular lesions on whole chest
- b : Chest computed tomography on admission showing bronchiectasia
- c : Chest computed tomography on admission showing multiple small nodular lesions

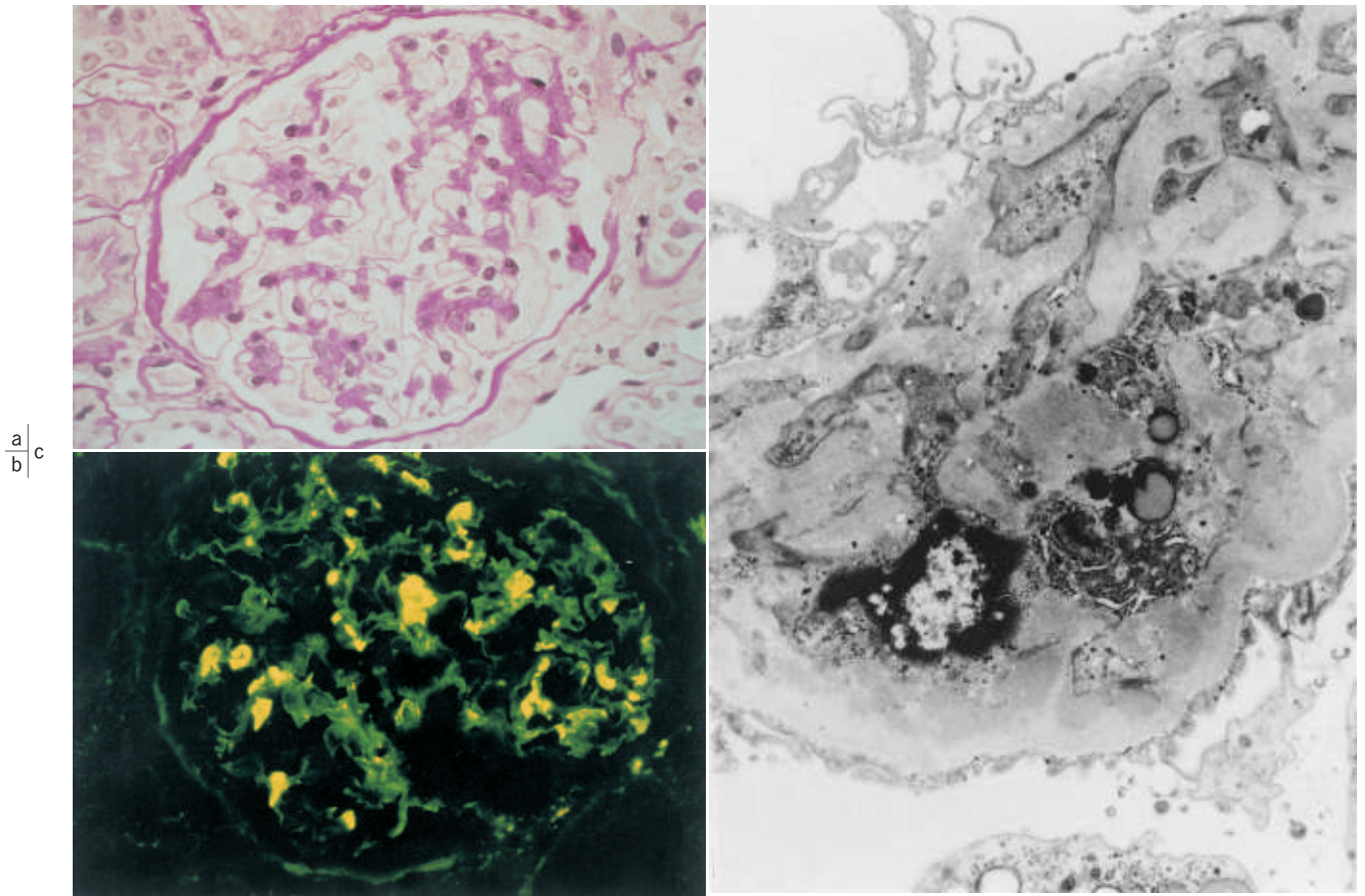


Fig. 3

- a : Light microscopy showing mild mesangial matrix expansion and mesangial cell proliferation.(PAS stain, $\times 400$)
 b : Immunofluorescent microscopy showing IgA granular deposition in the mesangial area.($\times 400$)
 c : Electron microscopy. Electron dense deposits are seen in the paramesangial area.($\times 1,000$)

年 10 月の IgA 値は 462 mg/dl, IL-6 値は 2.5 pg/dl とい
 ずれも改善していた。

考 察

緒言で述べたごとく、珪肺症では種々の自己免疫疾患の合併が報告されている¹⁻⁷⁾。腎症合併の最初の報告は 1960 年 Kolev ら¹⁴⁾によりなされた。彼らは珪肺症の剖検例の 51.1%(23/45 例)に増殖性腎炎が認められたと報告している。その後、Slavin ら¹⁵⁾は珪肺症の 41.2%(7/17 例)に腎症が認められ、その腎組織病型は巣状分節状壊死性腎炎とメサンギウム増加を伴った巣状増殖性腎炎の 2 型に分けられたと報告している。IgA 腎症合併例の報告は少ないが、1998 年 Tervaert ら¹⁶⁾は、珪肺症に合併し蛍光抗体法が施行された腎症の症例を文献的に検討している。これによると、多くは pauci-immune 型の壊死性半月体形成性腎炎であったが、一部はメサンギウム領域に IgA と C3 が陽性の

メサンギウム増殖性腎炎であったと報告している。Dracon ら¹²⁾は、珪肺症に合併した 11 例の急速進行性腎炎のうち、3 例(3/11 例 27.2%)はメサンギウム領域に IgA の沈着が認められたと報告している。一方、Bonnin ら¹³⁾は珪肺症に合併した IgA 腎症 3 例の詳細を報告し、全例男性で、腎症発見時の平均年齢は 62 歳(69, 50, 67 歳)、珪肺症診断から腎症発見までの平均期間は 17.7 年(23, 10, 20 年)であったと述べている。また、全例に半月体形成を認め、1 例が呼吸不全で死亡し、1 例は腎機能は維持されたものの、残りの 1 例は皮膚血管炎を合併し腎不全が進行したと報告している。今回われわれが報告した症例は 51 歳の男性で、珪肺症の呼吸器症状が出現してから 7 年後、珪肺症と認定されてから約 2 年後に腎症を発症した。また、腎機能は正常で半月体形成は認められなかった。

本症例は、既報例と比較すると珪肺症の認定を受けてから短期間に腎症を発症し、腎症の程度は軽度であった。これは、定期的に尿検査が施行されていたため腎症の軽度な

時期に発見されたためと考えられた。

IgA 腎症の発生機序はいまだ不明であるが、気道や消化管に存在する抗原、高IgA血症、高サイトカイン血症の関与などが推測されている。本例は、珪肺症による呼吸器症状増悪時期にIgA腎症を発症し、血尿、蛋白尿が持続している時期に高IgA血症、高IL-6血症を認めた。また、休職や転職による珪酸曝露の回避後に尿所見は正常化し、血清IgA値や血清IL-6値も著明に改善した。これらのことにより、本例のIgA腎症の発症に珪酸曝露が関連していた可能性が考えられる。

珪肺症では種々の免疫異常を生ずることが知られている^{1-3,17-22)}。珪酸の免疫系への作用として、珪酸によるアジュバント様作用、免疫担当細胞障害作用、免疫担当細胞からサイトカインなど各種因子の放出亢進などが知られている。吸入された珪酸は肺胞内で肺胞マクロファージに貪食され、マクロファージを障害し機能の変調をきたす¹⁷⁾。その結果、マクロファージよりIL-6およびIL-1の産生亢進が引き起こされる¹⁸⁾。さらに、これらを介したB細胞機能亢進によりIgAなどの各種免疫グロブリン産生がもたらされ^{1-3,19-21)}、免疫複合体が形成されるのではないかと報告されている²²⁾。

加藤ら²³⁾は珪肺症患者180例を検討し、血清IgA値は高く(426±194 mg/dl)、その値は肺病変の範囲の拡大とともに上昇を認めたと報告している。また、大成ら²⁴⁾は塵肺症患者54例を検討し、塵肺の進行とともに高IgA血症の合併率が上昇していたと報告している。しかし、このように珪肺症で高IgA血症が多いにもかかわらず、IgA腎症合併例の報告は少ない。この要因として、珪肺症では主に呼吸器症状が目され、尿検査が行われることは少ないために軽度の腎症は見逃されている可能性が考えられる。

本例では珪肺症による呼吸器症状が増悪し、血尿、蛋白尿を認めた時期に血清IL-6値は3,280 pg/dl、血清IgA値は770 mg/dlと、ともに著明に上昇していた。血清IL-6値の著明な上昇は、珪酸によるマクロファージなどの免疫担当細胞の機能亢進状態の存在を示唆していると思われる。また、血清IgA値の上昇はこれらを介した免疫グロブリンの産生、特に肺での局所免疫を担っているIgAの産生が盛んに行われたことを示唆している。

本症例では休職を契機に、血清IL-6値および血清IgA値の低下、尿所見の改善を認めた。このことは、休職による珪酸曝露からの回避が血清IL-6値、血清IgA値の低下につながり、IgA型免疫複合体形成が低下した結果、腎症が改善し尿所見が正常化した可能性を示唆している。

結 語

珪肺症の経過中にIgA腎症の合併を認め、転職を契機に腎症が改善した1例を経験した。本症例は、IgA腎症の成因を考えるうえに貴重な症例と思われ報告をした。

文 献

1. 三好和男, 宮岡照夫, 上島宏一, 吉田和代, 小林泰雄, 川井尚臣, 多田嘉明, 岡 耕一. 人体 Adjuvant 病としての珪肺症. 日医新報 1956; 2170: 6-11.
2. 三好和男, 吉田和代. 人アジュバント病. 臨床免疫 1973; 5: 785-93.
3. 海老原 勇. じん肺にみられる自己免疫疾患に関する臨床的研究. アレルギー 1982; 31: 189-99.
4. 宇垣公晟, 白井孝一, 木本哲夫. 珪肺症に合併した全身性進行性強皮症の1剖検例. 日災医誌 1987; 35: 850-4.
5. 松岡芳子, 富田真佐子, 吉野 泉, 細田 裕. じん肺と自己免疫疾患. 産業医療 1992; 34: 421-31.
6. 高野紀子, 太田策啓, 小川法良, 大橋弘幸, 伊藤光泰. 珪肺症に合併した強皮症の1例. 中部リウマチ 1993; 24: 204-5.
7. 藤井亜砂美, 有村義宏, 丸茂朋史, 小路 仁, 白矢勝子, 中林公正, 長澤俊彦, 植木絢子. 珪肺症症例におけるMPO-ANCAの検討. 日本臨床免疫学会会誌(抄録) 2000; 23: 406.
8. 小浦方啓代, 佐伯敬子, 宮村祥二, 鈴木栄一, 中野正明, 下条文武, 荒川正昭. 珪肺症経過中に発症した抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)関連疾患の2症例. リウマチ 2000; 39: 841-6.
9. 中川洋一, 風間順一郎, 上野光博, 今井直史, 大澤 豊, 荒川正昭, 下条文武, 高宮治生. 珪肺症にP-ANCA陽性の急速進行性糸球体腎炎を伴った1例. 日腎会誌 1999; 41: 624.
10. 中島英昭, 宮崎睦雄, 山本茂生, 今井信行, 横川朋子. 肺胞出血合併P-ANCA関連腎炎を呈した珪肺症の1例. 日腎会誌 1999; 41: 544.
11. 小浦方啓代, 佐藤和弘, 佐伯敬子, 宮村祥二, 荒川正昭. 珪肺症の経過中に発症したP-ANCA関連疾患の2症例. 中部リウマチ 1999; 30: 167-8.
12. Dracon M, Noel C, Wallaert B, Dequiedt P, Lelievre G, Tacquet A. Glomerulonephritis rapidement progressives chez les mineurs de charbon pneumoconiotiques. Nephrologie 1990; 11: 61-5.
13. Bonnin A, Mousson C, Justrabo E, Tanter Y, Chalopin JM, Rifflet G. Silicosis associated with crescentic IgA mesangial nephropathy. Nephron 1987; 47: 229-30.
14. Kolev K, Doitschinov D, Todorov D. Morphologic alterations in the kidneys by silicosis. Med Lav 1970; 61: 205-10.
15. Slavin RE, Swedo JL, Brandes D, Gonzalez-Vitale JC, Osomio-Vargas A. Extrapulmonary silicosis. a clinical,

- morphologic, and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 393-412.
16. Cohen Tervaert JW, Stegeman CA, Kallenberg CGM. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1998 ; 10 : 12-7.
 17. 相沢好治, 高田 最, 増田信夫. Lymphocyte subpopulation and lymphocyte response in silicosis. *日災医誌* 1986 ; 34 : 516-21.
 18. 城戸優光, 吉井千春. じん肺をめぐる最近の話題. *日医新報* 1998 ; 3884 : 23-9.
 19. 藤村直樹. 珪肺症. *medicina* 1986-7 ; 23 : 1196-8.
 20. 海老原 勇. 粉じん作業と免疫異常. *労働科学* 1982 ; 58 : 607-29.
 21. 姜 健栄, 河原正明, 横山邦彦, 小西池穰一, 瀬良好澄. じん肺症と細胞性免疫. *日胸* 1977 ; 36 : 488-93.
 22. Doll NJ. Immunopathogenesis of asbestosis, silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Clin Chest Med* 1983 ; 3.
 23. 加藤正達, 小澤邦顕, 妹尾恭司, 山本俊信, 黒木秀明, 宇佐美郁治, 五藤雅博. 珪肺症の免疫異常, 末梢血リンパ球サブセットの Two-color analysis を中心に. *日災医誌* 1990 ; 38 : 682-8.
 24. 大成浄志, 栗屋昌一, 中島武嗣, 山木戸道郎, 西本幸男. 各種塵肺における免疫グロブリン値について. *日胸疾会誌* 1971 ; 15 : 174-81.