

血漿交換療法の併用により血液透析を離脱し得た 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎の 1 例

北浦圭介 浅野健一郎

A case of anti-GBM-antibody positive rapidly progressive glomerulonephritis who was weaned from hemodialysis after combination therapy with steroid and plasmapheresis

Keisuke KITAURA and Kenichiro ASANO

Department of Internal Medicine, Shinnittetsu Hirohata Hospital, Hyogo, Japan

要 旨

抗糸球体基底膜(GBM)病は急速進行性糸球体腎炎の経過を辿り、治療開始時から透析療法を必要とする場合は予後不良とされている。

症例は 29 歳、男性。平成 15 年 6 月末から 38 度以上の発熱、倦怠感を認め近医を受診した。尿中白血球 3+、尿蛋白 2+、尿潜血 3+ を示し、急性腎盂腎炎を疑い当院泌尿器科に紹介入院となった。入院時 CRP 18.9 mg/dl、BUN 20 mg/dl、Cr 2.9 mg/dl を示し抗生剤の投与を行うも、第 11 病日には BUN 78 mg/dl、Cr 9.2 mg/dl と悪化したため当科転科となった。細菌培養は陰性であり、急速進行性糸球体腎炎を疑いソルメドロールパルスを含むステロイド療法、シクロフォスファミドを開始し、同時に血液透析を行った。胸部 CT では肺病変は認められず、腎組織では 4 個中 2 個に細胞性半月体を認めた。MPO-ANCA、PR-3-ANCA 陰性、抗 GBM 抗体 169 U を認め、抗 GBM 抗体型糸球体腎炎と診断した。第 30 病日からアルブミンを置換液とした血漿交換を 6 回施行した。血漿交換後、抗 GBM 抗体は 28 U まで低下し、それまで乏尿であったが 1 カ月後には尿量 1,000~1,200 ml/日を認め、また、腎機能も徐々に改善し 10 月末には BUN 40 mg/dl、Cr 4.1 mg/dl まで低下したため血液透析を離脱した。その後腎機能障害は悪化せず 11 月 8 日に退院した。後日再度腎生検を施行したが、20 個中 18 個が糸球体硬化に至っていた。本例は臨床的に高度腎機能障害を有し、かつ発症から血漿交換開始まで約 40 日と期間が長かったにも関わらず透析を離脱し得た。本例では透析を離脱できた原因として血漿交換療法の追加・併用療法が有用であったと考えた。

We report an anti-GBM antibody-positive crescentic glomerulonephritis patient who benefitted from maintenance hemodialysis 4 months after the initial treatment, which included steroid pulse therapy and plasma exchange.

A 29-year-old male was referred to our hospital because of high fever, abnormal urinary findings (leukocytes 3+, protein 2+, occult blood 3+) and a moderate degree of azotemia (S-Cr 2.9 mg/dl). C-reactive protein (CRP) was 18.9 mg/dl and antibiotics were administered intravenously for 7 days under the diagnosis of pyelonephritis. High fever persisted, however, and S-Cr increased to 9.2 mg/dl even though a sufficient volume of urine was maintained. Blood and urine cultures were negative for bacteria. A kidney biopsy was performed and cellular crescents were observed around the glomeruli. No abnormal finding was observed in the lung and the nasopharyngeal region. To treat the crescentic glomerulonephritis, steroid and cyclophosphamide were administered while hemodialysis was carried out simultaneously. Although P-ANCA and C-ANCA were negative, anti-GBM antibody was proven to be positive

thereafter (169 U) and six sessions of plasmapheresis were additionally performed to remove the antibody. Two months after the last plasmapheresis, the reduced urine volume (300 ml/day) gradually returned to normal. Hemodialysis was terminated because the S-Cr concentration reached a plateau at 4 mg/dl. Repeated biopsy revealed marked glomerulosclerosis, hence hypertension treatment and a low protein diet were ordered.

In conclusion, residual renal function might improve even after 4 months of hemodialysis in cases of intensively treated anti-GBM-positive crescentic glomerulonephritis, though consecutive renoprotective therapy is required.

Jpn J Nephrol 2005; 47: 887-892.

Key words : anti-GBM-antibody, crescentic glomerulonephritis, plasmapheresis, hemodialysis

はじめに

抗糸球体基底膜(GBM)病は肺出血を伴う Goodpasture 症候群とそれを伴わない抗 GBM 型糸球体腎炎に分類される。いずれも急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の経過をたどり、治療としては副腎皮質ステロイド薬(ス剤)、免疫抑制剤、血漿交換療法が標準的治療となる¹⁾。厚生労働省の RPGN の治療指針によると、抗 GBM 型 RPGN では、治療開始時の血清 Cr 値が 6.0 mg/dl 未満で半月体形成率が 50%以下の場合、上記のような積極的治療を行うとされている²⁾。抗 GBM 型 RPGN の予後は、一般的に治療開始時から透析療法を必要とする場合には腎予後はきわめて不良であり、透析を離脱できるケースは比較的稀とされている。

今回われわれは、治療開始時から血液透析を必要とし、ス剤、免疫抑制剤の治療を開始した約1カ月後に血漿交換療法を併用したことにより透析を離脱できた症例を経験し、また、経時的に腎組織を観察し得たので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：29 歳，男性

主 訴：発熱，倦怠感

既往歴・家族歴・生活歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 15 年 6 月末から高熱，倦怠感を認め近医を受診したところ，尿蛋白 3+，尿潜血 3+，血清 Cr 1.9 mg/dl と腎機能障害を指摘され，WBC 14,700/ μ l と白血球数も上昇していたため，急性腎盂腎炎と診断され抗生剤を処方された。その後も発熱が持続し改善傾向が認められなかったため，7 月 6 日に当院泌尿器科に入院となった。入院時 CRP 18.9 mg/dl，Cr 2.9 mg/dl と腎機能障害の悪化と高度の炎症反応を認め，抗生剤(塩酸セフトゾラン，イミペネム・シラスチンナトリウム配合剤)を投与した。しかし第 3 病日には Cr 3.8 mg/dl，第 8 病日には Cr 8.9 mg/dl と腎機能が急速に悪化し，尿量も次第に低下し第 8 病日から乏尿となったため，入院第 11 病日に当科転科となった。

現 症：意識清明，体温 37.5 度，血圧 130/68 mmHg，

Table. Laboratory data

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
protein	(+)	TP	6.5 g/dl	CRP	18.9 mg/dl
glucose	(-)	Alb	3.5 g/dl	IgG	1,276 mg/dl
occult blood	(3+)	T-Bil	0.5 mg/dl	IgA	204 mg/dl
RBC	50~99/F	AST	59 IU/l	IgM	193 mg/dl
WBC	1/1~5 F	ALT	68 IU/l	C ₃	145 mg/dl
RBC casts	1~4/WF	LDH	357 IU/l	C ₄	48 mg/dl
		ALP	179 IU/l	CH ₅₀	48.6 U/ml
Peripheral blood		BUN	78.2 mg/dl	ANA	×40 ↓
WBC	13,100/ μ l	Cr	9.2 mg/dl	Anti-DNA-antibody	2.8 IU/ml
RBC	369 × 10 ⁴ / μ l	UA	7.4 mg/dl	C 3 d-IC	2.8 μ g/ml
Hb	10.1 g/dl	Na	132 mEq/l	MPO-ANCA	10 ↓ EU
Ht	30.4 %	K	5.8 mEq/l	PR-3-ANCA	10 ↓ EU
PLT	58.8 × 10 ⁴ / μ l	Cl	96 mEq/l	Anti-GBM antibody	166 U
		Ca	7.9 mg/dl		
		IP	6.9 mg/dl		

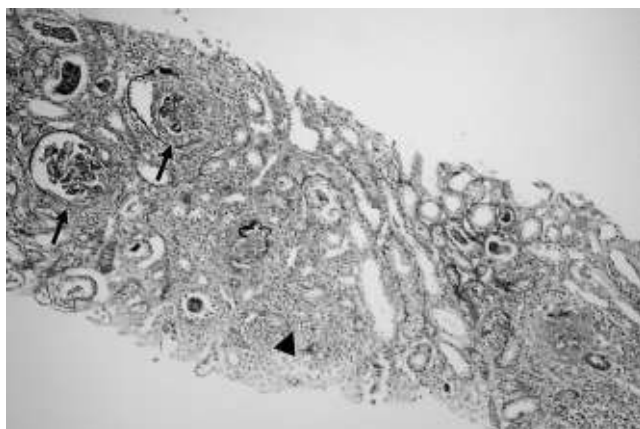


Fig. 1. Light microscopic feature of the first renal biopsy specimen in July, 2002

Glomeruli with cellular crescents (arrows). Tubulo-interstitial change included mild lymphocyte infiltration (arrow head). (PAS stain, $\times 100$)

脈拍 80 回/分・整。眼瞼結膜に貧血なし。心肺腹部に異常なく、浮腫、皮膚病変も認めなかった。

転科時検査所見 (Table) : BUN 78.2 mg/dl, Cr 9.2 mg/dl と著明な腎不全の増悪を認めた。また、動脈血液ガスでは代謝性アシドーシスを認めた。耳鼻咽喉科領域は異常なく、胸部単純 X 線写真、CT でも肺出血や間質性肺炎などの異常を認めなかった。2 週間での急速な腎不全の増悪と抗生剤不応性の高度炎症反応、尿潜血が強陽性であり、急速進行性糸球体腎炎を疑い経皮的腎生検を施行した。

腎生検所見 (Fig. 1) : 観察糸球体 4 個のうち 2 個に細胞

性半月体を認め(半月体形成率 50%)、間質に軽度のリンパ球浸潤、一部の尿細管に萎縮を認めたが、尿細管壊死像、線維化は認めなかった。細動脈、小葉間動脈に動脈硬化性変化、血管炎の所見は認めなかった。

臨床経過 (Fig. 2) : 血液・尿培養ともに陰性、かつ抗生剤が無効であることから尿路感染症は否定的であった。尿潜血強陽性など尿所見異常を伴い、2 週間の経過での急速な腎機能の悪化、腎組織での細胞性半月体、また肺病変など明らかな腎外病変を認めなかったことから、一次性半月体形成性腎炎と診断した。腎炎に対しステロイド(メチルプレドニゾロン)パルス療法を 3 日間施行し、その後プレドニゾロン 60 mg, シクロフォスファミド 50 mg を開始した。1 日尿量約 400 ml と低下し、BUN 78.2 mg/dl, Cr 9.2 mg/dl と腎機能障害が改善せず、代謝性アシドーシスも改善しないため血液透析を開始した。また、尿中 NAG 13.1 U/l (基準値 7 U/l 以下)、尿中 β_2 microglobulin 1,320 $\mu\text{g/l}$ (基準値 230 $\mu\text{g/l}$ 以下)、間質のリンパ球浸潤を認めたことから、抗生剤による薬剤性間質性腎炎の関与も考えられたため抗生剤を中止した。治療開始 10 日後には CRP は陰性化した。尿量は増加しなかった。MPO-ANCA, PR-3ANCA が陰性であったが、転科 17 日後に抗 GBM 抗体 166 U (ELISA 法、基準値 10 U 未満) と陽性の結果を得られたため、第 30 病日から 5% アルブミン製剤を置換液とした血漿交換療法を併用した。血漿交換開始直前の抗体価は 169 U であった。2 週間で 6 回行い抗 GBM 抗体価は 13 U まで減少したが腎機能の改善を認めず、透析の離

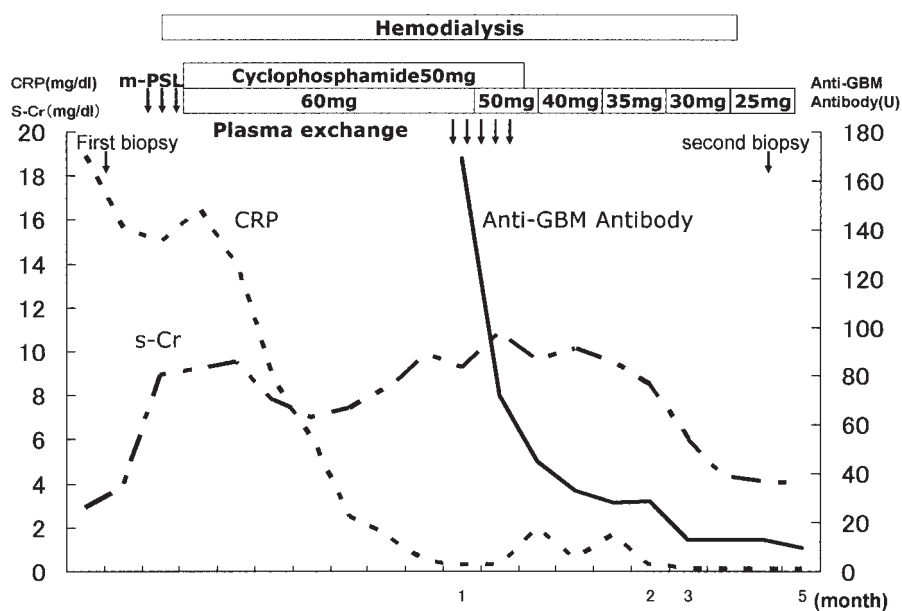


Fig. 2. Clinical course of the patient

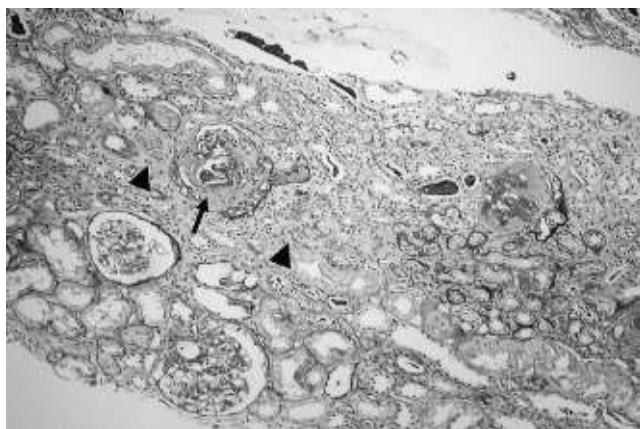


Fig. 3. Light microscopic feature of the second renal biopsy specimen in December, 2002

Glomeruli with fibrous crescents and sclerosis (arrow). Tubulo-interstitial change included mild fibrosis and atrophy (arrow heads). (PAS stain, $\times 100$)

脱は困難と考えプレドニンを漸減，エンドキサンを中止し，また，左前腕に内シャントを作製した。週3回の血液透析を要したが，経過中9月中旬(第60病日頃)から尿量が徐々に増加し，10月上旬には1日尿量約1,500 ml となった。それに伴いCr値も透析前9~10 mg/dl から4 mg/dl 前後まで低下した。10月末に血液透析を中止したがその後も血清クレアチニン濃度の上昇を認めず，透析を離脱したまま退院となった。同年12月2日に本人の同意を得，予後判定を目的として再度腎生検を施行した。腎生検所見(Fig. 3)では観察糸球体20個中2個のみが正常糸球体で，残りは線維性半月体を伴う糸球体や硝子化した糸球体であった。尿管は一部開存していたが大部分が萎縮・変性しており，また間質には線維化を認めた。残存糸球体が少なく間質の線維化と尿管の萎縮を認めたため，腎機能の正常化は不可能と考え，低蛋白食(0.6 g/kg)，減塩食の指導，プレドニンの漸減，アンギオテンシン受容体拮抗薬やクレメジンの投与を行った。

考 察

抗GBM抗体型糸球体腎炎は比較的稀な疾患であり，immune complex型，ANCA関連腎炎などのpauci-immune型とともに半月体形成性腎炎によるRPGNを呈する疾患である¹⁾。抗GBM型糸球体腎炎は肺出血を伴うGoodpasture症候群と腎に局限する抗GBM型RPGNに分類される。頻度は平成12年度の厚生労働省進行性腎障害研究班の調査によると前者が1.5%，後者が4.8%と，

RPGN全体の6.3%にすぎない³⁾。発症機序は明らかにされていないが，Goodpasture抗原に対する自己免疫反応が原因と考えられている。抗GBM抗体のエピトープは糸球体，尿管，肺基底膜に存在するIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖のC末端にあるNC(Non-Collagenous)-1部分に存在し，通常NCドメイン同士の結合により隠されている(hidden antigen)⁴⁾。感染症，喫煙，吸入毒性物質など環境的な因子によりエピトープが曝露され，抗体産生が起こり肺出血を生じると推測されている⁵⁾。また遺伝的要因としてHLA-DR2(特にHLA-DRB1 alleles)との関連が指摘されている⁶⁾。自験例では，発症時に感冒症状を認めたが明らかな原因，誘因は不明である。

急性期の抗GBM型RPGNの治療はス剤，免疫抑制剤(主にシクロフォスファミド)，血漿交換療法が標準的治療としてあげられる。ス剤は強力な抗炎症作用を，免疫抑制剤は抗体の産生抑制・予防，血漿交換療法は抗体の除去を目的としている。免疫抑制剤群と血漿交換療法併用群とでは後者のほうが良好な治療成績を得たという報告がある⁷⁾が，稀な疾患であるため治療の有効性を確立するには至っていない。

一方，腎予後(治療反応良好)決定因子として，1)治療開始前の血清Cr値，2)治療開始時からの透析必要例，3)腎組織における半月体形成率が主にあげられる。開始時の血清Cr値に関してはこれまでも様々な報告があり，血清Cr値が6.8 mg/dl未満で治療を開始した群では1年腎生存率が50~100%と概ね良好であるが，それ以上で開始した群では0~7%と腎予後がきわめて悪い成績となっている^{8~12)}。また，治療前から透析を必要とする場合には，免疫抑制剤，血漿交換療法などの治療に抵抗し腎機能の改善は困難であるとされている。Levyら¹³⁾は，71例のすべての患者にステロイド治療，シクロフォスファミド，血漿交換療法を行い，開始時血清Cr値に加え，治療開始時の透析必要例を含めたfollow-up期間が25年の長期治療成績，予後について報告している。血清Cr値が5.7未満の19例では1年腎生存率が95%，平均90カ月のfollow-up期間では74%で良好な成績であった。一方，血清Cr値が5.7 mg/dl以上の症例で透析を必要としなかった13例では1年腎生存率が82%，follow-up期間で69%，透析を必要とした39例では1年腎生存率が8%，follow-up期間では5%と，治療時から透析を必要とした症例では腎機能の回復は非常に困難である。透析を離脱し得た2例の開始時血清Cr値，半月体形成率は記載されていないが，腎組織にて半月体形成に加え急性尿管壊死を認めた

が、透析離脱後も血清 Cr 値が 1.5~2.1 mg/dl で経過したと記されている。高度腎機能障害を有する症例、乏尿・無尿の症例、治療前から透析を必要とした症例の腎予後はきわめて不良と言える。腎組織像に関して Johnson によると、80%の症例が血清 Cr 値 6.0 mg/dl 未満であったが、半月体形成率 30%未満では腎生存率 100%、それ以上では 30%と半月体形成率 30%以上で腎予後が不良であった⁷⁾。しかし、半月体形成率のみでは不可逆性かどうかの絶対的な予測因子にはならないという指摘もある¹³⁾。わが国の抗 GBM 型 RPGN の治療指針では、血清 Cr 値 6 mg/dl 未満または半月体形成率が 50%未満の場合ではステロイドパルス療法を含めたス剤、免疫抑制剤、血漿交換療法を、それ以上で肺胞出血のない場合は保存的治療と示されている²⁾。

本例では転科時尿潜血強陽性、CRP の高度上昇、Cr 9.2 mg/dl、腎組織にて細胞性半月体(半月体形成率 50%)を認め、臨床経過や頻度から pauci-immune 型 RPGN を疑いス剤と免疫抑制剤を開始した。また、同時に乏尿を伴う腎不全、代謝性アシドーシスを認め血液透析を必要とした。その後抗 GBM 抗体価の上昇を認め、抗 GBM 型 RPGN と診断し血漿交換療法の併用を行った。治療開始時は pauci-immune 型 RPGN を考え、ANCA 関連血管炎の治療指針²⁾における臨床学的重症度分類で臨床所見総スコアが 4 であったため、臨床学的重症度を grade 2 と判断し治療指針に基づきス剤を開始した。また、若年者であり基礎疾患がなかったためシクロフォスファミドを併用した。経過中抗 GBM 抗体の上昇を認め抗 GBM 型 RPGN と診断したが、抗 GBM 型 RPGN の治療指針によると、前述の通り保存的治療となる。しかし本例は若年者であり、すでにス剤など薬物治療に踏み切っていたため、血漿交換療法などの積極的な治療を行った。

今回、治療時から血液透析を必要とし、また血漿交換療法の開始が遅れたにも関わらず最終的に透析を離脱できた理由として、1) 高血圧、糖尿病などの既往歴がない、2) 若年症例、3) 比較的最近の腎不全の発症、4) 細胞性半月体で間質の線維化を認めない、5) 薬剤性間質性腎炎の関与の可能性、6) 血漿交換療法の併用、があげられる。Bolton ら⁸⁾の報告では、血清 Cr 値が 5 mg/dl 以上の場合約 95%の症例で半月体形成率が 50%以上であった。本例では観察糸球体が少なく適切な形成率とは言えないが、血清 Cr 値に比較し半月体形成率が低いと思われる。間質へのリンパ球浸潤も著明に認められたことから抗生剤の関与は否定できず、血清 Cr 値の上昇は半月体形成性腎

炎のみが原因ではない可能性がある。また、血清学的検査、生検所見以外に若年発症で既往歴がないという患者背景も重要な因子であると考えられる。Pusey らは、比較的最近形成された半月体が証明された若年症例の場合で無尿に陥っていない場合は積極的治療を考慮すべきであると述べている¹⁴⁾。しかし、年齢に関わらず治療時から透析を必要とし、かつ半月体形成率が 100%の場合は腎機能の回復はほぼ不可能であり、その臨床的判断は難しいところである¹³⁾。また血漿交換療法の直前の抗体価が 169 U であり、6回の施行で 13 U へ減少し、抗体の除去が有用であったと考えられる。しかし、転科時の治療前の抗体価が 166 U であり血漿交換直前の抗体価と著変を認めないことから、ス剤、免疫抑制剤により CRP などの炎症反応、抗体産生が抑制されていたため組織障害の進行は抑制され、血漿交換併用による抗体除去が病勢を沈静化させたと推測された。しかし再生検で残存正常糸球体が少なく大部分が硬化していたため、腎予後を著しく改善したとは言えない。

抗 GBM 型 RPGN の予後は早期発見、早期治療が腎生存率、生存率に大きく影響を与え、そのなかでも開始時血清 Cr 値、半月体形成率が重要な因子であることは間違いないが、既往歴、年齢など患者背景も十分に考慮し治療に踏み切るべきであると考えた。

文 献

1. Glasscock RJ, Arthur H, Cohen AH, Adler SG. Primary glomerular diseases. In: Brenner BM, Rector FC (eds). The Kidney 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996: 1402-1410.
2. 厚生労働省厚生科学研究特定疾患対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究・日本腎臓学会. 急速進行性腎炎症候群診療指針合同作成委員会. 急速進行性腎炎症候群の治療指針. 日腎会誌 2002; 44: 8-55.
3. 小山哲夫, 槇野博史, 二瓶 宏. RPGN の早期発見・早期治療に関する研究—指針・治療法の試案. 厚生省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究平成 11 年度研究業績. 2000: 66-88.
4. Hellmark T, Johansson C, Wieslander J. Characterization of anti-GBM antibodies involved in Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1994; 46: 823-829.
5. Benis P, Hamels J, Quoidbach A. Remission of Goodpasture's syndrome after withdrawal of an unusual toxin. Clin Nephrol 1985; 23: 312-317.
6. Huey B, McCormick, Capper J. Associations of HLA-DR and HLA-DQ types with anti-GBM nephritis by sequence-specific oligonucleotide probe hybridization. Kidney Int 1993; 44: 307-312.
7. Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE,

- Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-GBM antibody disease : analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine* 1985 ; 64 : 219-227.
8. Bolton WK, Stugill BC. Methylprednisolone therapy for acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 368-375.
 9. Bouget J, Le Pogamp P, Perrier G, Ramee MP, Rivalan J, Camus C. Anti-basement-membrane antibody mediated, rapidly progressive, glomerulonephritis. Diagnosis and therapeutic strategy based on a retrospective study of 14 cases. *Ann Med Intern* 1990 ; 141 : 409-415.
 10. Helody M, Bobrie G, Gouarin C, Grunfeld J, Noel L. Anti-GBM disease : predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 249-255.
 11. Merkel F, Pullig O, Marx M, Netzer KO, Weber M. Course and prognosis of anti-basement membrane antibody-mediated disease : report of 35 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994 ; 9 : 372-376.
 12. Andrews PA, Sheerin NS, Hicks JA, Williams DG, Sacks SH. Unusual presentations of anti-glomerular basement membrane antibody mediated disease are associated with delayed diagnosis and poor outcome. *Clin Nephrol* 1982 ; 44 : 262-265.
 13. Levy JB, Turner AN, Rees Ad, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 1033-1042.
 14. Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 1535-1550.