関節リウマチに合併した Goodpasture 症候群の 1 例

竹田陽子*¹ 阿部 文*¹ 土岐岳士*¹ 駒場大峰*¹ 阿部貴弥*¹ 梅津道夫*¹ 城 謙輔*² 深川雅史*¹

A case of Goodpasture syndrome associated with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) in a patient with rheumatoid arthritis (RA)

Yoko TAKEDA^{*1}, Aya ABE^{*1}, Takeshi TOKI^{*1}, Hirotaka KOMABA^{*1}, Takaya ABE^{*1}, Michio UMEZU^{*1}, Kensuke JOH^{*2}, and Masafumi FUKAGAWA^{*1}

*¹Division of Nephrology and Kidney Center, Kobe University School of Medicine, Hyogo, *²Division of Renal Pathology Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital, Chiba, Japan

要 旨

症例は 50 歳女性。関節リウマチ (RA)にてプレドニゾロン (PSL) $10\sim20~mg$ /日内服中,2004 年 6 月初旬に微熱,全身倦怠感,喀血,呼吸困難が出現し,急速進行性糸球体腎炎 (Cr 6.05 mg/dL),胸部 CT 所見上肺胞出血がみられたため,緊急入院となった。入院時の抗 GBM 抗体が 87 EU と高値であったため,Goodpasture 症候群と診断し,パルスを含むステロイド療法,血漿交換,血液透析を施行し,全身症状は改善した。血液透析は離脱できたが,腎機能低下 (Cr 2.0~mg/dL),ネフローゼ症候群 (TP 5.0~g/dL,Alb 2.2~g/dL,尿蛋白 3.5~g/日以上)を呈していた。腎生検所見では,採取された糸球体 10~mg0 つうち,球状硬化が 3~mg1 個,線維性半月体が 2~mg2 個みられ,尿細管間質障害が 70~mg2 高度であった。免疫蛍光抗体法 (IF)では,IgGが末梢係蹄に linear に染色され,電顕では足突起の融合が 50~mg2 以上に認められたため,Goodpasture 症候群に微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) も併発している所見と考えられた。

過去には RA と Goodpasture 症候群の合併例は数例報告され、いずれも D-penicillamine の投薬歴があるものであったり、RA に抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連肺腎症候群を発症した報告が多い。しかし、本症例のように ANCA 陰性で D-penicillamine が投与されていない RA 患者に Goodpasture 症候群が合併した報告例はみられておらず、経過中 MCNS を呈するなど非常に稀であると考えられる。

RA 患者が Goodpasture 症候群を発症する機序として,何らかの因果関係があるかどうかは,過去の症例数も少ないことから不明である。今後更なる症例の検討が必要であると考えられる。

In early June 2004, a 50-year-old female was admitted to the hospital for slight fever, general fatigue, hemoptysis, dyspnea, and renal dysfunction (serum creatinine [Cr]: $6.05 \, \text{mg/dL}$). She had been treated with prednisolone (PSL: $10 \sim 20 \, \text{mg/day}$) for RA. She was diagnosed with Goodpasture syndrome based on a high titer of anti-glomerular basement membrane antibody (87 EU), and pulmonary hemorrhage. The renal and pulmonary impairments were markedly improved by the pulse therapy, plasma exchange and temporary hemodialysis.

However, the Cr level remained at 2.0 mg/dL, indicating nephrotic syndrome. Light microscopy with Periodic acid-Shiff(PAS) staining demonstrated global sclerosis in three of ten glomeruli. Five glomeruli showed the formation of cellular, and fibrocellular crescents, and the formation of fibrous crescents. Tubular damage and interstitial fibrosis were severe. Immunofluorescence microscopy disclosed major depositions of IgG in a linear

pattern along the glomerular basement membrane (GBM). Electron microscopy revealed foot process effacement (>50 %) and no electron-dense deposits.

Therefore, we diagnosed Goodpasture syndrome associated with minimal change nephrotic syndrome (MCNS).

Some reports have dealt with the association of RA and Goodpasture syndrome with D-penicillamine, and of RA and antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-related vasculitis with pulmonary hemorrhage, but none has dealt with cases complicated with RA and Goodpasture syndrome associated with MCNS. Accordingly, whether or not there is a causal relationship between RA and Goodpasture syndrome remains obscure, but since the number of reported cases is small, experience with more cases is necessary to clarify this matter.

Jpn J Nephrol 2009; 51:897-903.

Key words: Goodpasture syndrome, rheumatoid arthritis, minimal change nephrotic syndrome

緒 言

Goodpasture 症候群は、抗糸球体基底膜(GBM)抗体を有し、肺出血を伴う急速進行性糸球体腎炎を呈する疾患とされている。本疾患は 100~200 万人に 1 人と稀な疾患で、急速に腎機能が低下するため、治療開始時の血清クレアチニン値(Cr)が 6.0 mg/dL 以上であった場合、腎生存率は低いとされている¹⁾。

本症例は入院時 Cr>6.0 mg/dL の急性腎不全,ネフローゼ症候群(NS)を呈し,一時的に透析は必要であったが,メチルプレドニゾロン(mPSL)によるパルス療法を含むステロイド療法および血漿交換療法により改善がみられた。

本症例のように関節リウマチ(RA)加療中に Goodpasture 症候群を発症し、D-penicillamine の投与されていない例は過去に報告がない。また腎生検上、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)も合併しており、非常に稀な症例であり興味深いと考えられ報告する。

症 例

患 者:50歳,女性

主 訴:咳嗽,喀血,呼吸困難 既往歴:特記すべきことなし

生活歴: 喫煙(-), アルコール(-)

前医入院までの現病歴: 1999 年に両手関節痛が出現し, 近医整形外科を受診し RA と診断され通院していた。関節 痛の程度によりプレドニゾロン(PSL)10~20 mg/日, ブシ ラミン, アクタリットを, 2003 年以降は PSL 10~20 mg/ 日, ロキソプロフェンナトリウムを内服していた。

2004 年 6 月に入り微熱・全身倦怠感が出現し、5 日に同医を受診し、血液検査では貧血 (Hb 8.0 g/dL, Ht 24.9 %) と、腎不全 (BUN 67 mg/dL, Cr 6.7 mg/dL) を指摘された。8 日

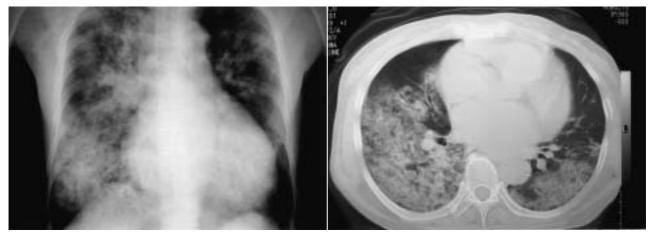
Table 1. Laboratory findings (at another hospital)

Blood cell count		Serological study			
WBC	5,800/ μ L	CRP	$6.4 \mathrm{mg/dL}$		
RBC	$156 \times 10^4 / \mu$ L	anti-GBM-A	/I-Ab 87 EU		
Hb	4.6 g/dL	P-ANCA	<10 EU		
Ht	13.7 %	C-ANCA	<10 EU		
Plt	$14.8 \times 10^4/\mu$ L	anti-DNA Al	b 3 IU/L		
		RF	32 IU/mL		
Blood chemistry		ANA	<×40		
TP	5.2 g/dL	anti-RNP Al	o <×1		
Alb	2.5 g/dL				
BUN	62 mg/dL	Arterial blood	lood gas analysis		
Cr	6.09 mg/dL	under intubati	nder intubation (FiO ₂ 1.0)		
Na	141 mEq/L	рН	7.251		
K	$3.5\mathrm{mEq/L}$	PCO ₂	43.7 mmHg		
CI	$108\mathrm{mEq/L}$	PO_2	246 mmHg		
Ca	$3.5\mathrm{mEq/L}$	HCO ₃	18.5 mEq/L		
Р	$7.6 \mathrm{mg/dL}$	BE ·	-7.4 mmol/L		
GOT	18 IU/L	SaO ₂	99.4 %		
GPT	19 IU/L				
LDH	396 IU/L				

より咳嗽,9日には喀血・呼吸困難も出現し,近医総合病院内科を受診した。受診時,さらに10L100%マスク下で酸素飽和度 (SpO_2) 96%と低酸素血症,著明な貧血(Hb 4.6 mg/dL),低蛋白血症(TP 5.2 g/dL),Alb 2.5 g/dL),C 反応性蛋白值(CRP)上昇(6.4 mg/dL),肉眼的血尿,胸部 X 線・CT 検査にて両肺野に肺胞出血を指摘され、某大学病院に同日入院となった。

前医(他院)入院後経過: RA に対して PSL, ブシラミン, アクタリット, ロキソプロフェンナトリウムが投与されていた。入院より半年前は, 尿異常については不明であるが, Cr は 1.0 mg/dL, CRP 1.0 mg/dL 程度で弱陽性であった。

入院時の末梢血液検査では、Hb 4.6 g/dL、Ht 13.7 %と著明な貧血を認めた。生化学検査では、TP 5.2 g/dL、Alb 2.5



ab

Fig. 1.

- a : First-admission X-ray shows extensive alveolar infiltrates, especially in the right lung.
- b: Computed tomography (CT) shows bilateral ground-glass attenuation.

g/dL と低蛋白血症と,BUN 62 mg/dL,Cr 6.09 mg/dL,pH 7.251,PCO $_2$ 43.7,HCO $_3$ ⁻ 18.5 (挿管下,FiO $_2$ 1.0) と代謝性 アシドーシスを認め,腎不全状態であった。肝機能障害は みられなかったが,LDH 396 IU/L と高値を呈し,肺出血 に伴う上昇と考えられた。CRP については 6.4 mg/dL と軽度上昇を認めた (Table 1)。

胸部 X 線写真では, 両肺野, 特に右肺野に辺縁不明瞭な 浸潤影を認め, CT ではびまん性に斑状・浸潤影を認め, 肺胞出血に矛盾しない所見であった(Fig. 1)。

入院後すぐに人工呼吸器管理下となり、急性腎不全に対して持続的血液濾過透析(CHDF)が開始され、ステロイドパルス療法を施行(6月10日よりmPSL2g/日×1日、1g/日×2日間)、以後PSL40mg/日で維持された。二次感染を考慮してパズフロキサシンメシル酸塩(PZFX)600mg/日、ミノサイクリン塩酸塩(MINO)200mg/日を併用し、16日よりセフメタゾールナトリウム(CMZ)2g/日→1g/日×9日間投与された。17日、入院時の抗GBM 抗体87EU、核周囲型(P-)、細胞質型(C-)抗好中球細胞質抗体(ANCA)が陰性であることが判明し、Goodpasture 症候群と診断され、同日より血漿交換(30単位/新鮮凍結血漿:FFP×3日間)が施行された。

18 日には肺胞出血の再燃が疑われ, 再度ステロイドパルス療法(18 日より mPSL 1 g×3 日間)が行われ, 呼吸状態が改善したため 22 日に抜管となった。また, 腎機能も次第に回復してきたため, 同日より間欠的血液透析(HD)となり, 27 日より透析離脱(BUN 63.2 mg/dL, Cr 3.02 mg/dL)となった。しかし, 呼吸・全身状態の改善後も腎不全状態(BUN 27 mg/dL, Cr 2.2 mg/dL)が持続し, NS (尿比重

1.013, 尿蛋白 3+, TP 5.6 g/dL, Alb 2.7 g/dL)が疑われたため, Goodpasture 症候群による腎病変以外に, RA そのものに伴う腎病変や薬剤性の腎病変の有無などについても調べるため, 精査加療目的に 7 月 29 日に当科転院となった。

転院時(当院)現症: 身長 156 cm, 体重 56.6 kg, 体温 36.5 ℃, 血圧 170/130 mmHg, 脈拍 88 回/分・整, 意識清明。 眼球結膜に黄染なく, 眼瞼結膜はやや貧血様で, 眼底検査では異常を認めなかった。頸部は頸静脈の怒張を認めたが甲状腺腫大はなく, 表在リンパ節は触知しなかった。心音は正常で呼吸音は左下肺で低下していたが, ラ音は聴取しなかった。腹部は平坦かつ軟で圧痛はなく, 肝・脾は触知しなかった。四肢では両手の近位指節間(PIP)関節が尺側に変形, 両手関節は硬直し, 両下腿前頸部を中心に著明な浮腫を認めた。神経学的検査では明らかな異常を認めなかった。

転院時(当院)検査所見:末梢血液検査では、Hb 8.0 g/dL、Ht 24.2 %、正球性正色素性貧血を認めた。凝固系は異常なく、生化学検査では TP 5.0 g/dL、Alb 2.2 g/dL と低蛋白血症を示し、BUN 30 mg/dL、Cr 2.05 mg/dL、24 時間 CCrは 17 mL/分と腎不全を呈していた。T-Cho 382 mg/dL、TG 270 mg/dL と高値を認め、CRP は 0.51 mg/dL と弱陽性であった。尿検査では顕微鏡的血尿と顆粒円柱・蝋様円柱を認め、1 日尿蛋白 3.86 g であり NS を呈していた。免疫学的検査では補体正常、抗 GBM 抗体は前医では 87 EU と高値であったが、転院時は 11 EU と低下し、ANCA はプロテアーゼ 3 (PR-3)、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) ともに陰性であった。シアル化糖鎖抗原 KL-6 は基準値範囲内であった (Table 2)。

Table 2. Laboratory findings at the time of admission and renal biopsy (at our hospital)

	Admission	Renal biopsy	A	Admission	Renal biopsy
Blood cell count			Urinalysis		
$WBC(/\mu L)$	7,800	7,000	рН	6.0	6.0
$RBC(/\muL)$	262	279×10^{4}	Protein	(3+)	(3+)
Hb(g/dL)	8.0	8.9		3.86 g/d	ay 3.5 g/day
Ht(%)	24.2	27.9	Occult blood	(3+)	(3+)
$Plt(/\mu L)$	20.7	20.7×10^4	glucose <sediment></sediment>	(-)	(-)
Coagulation			RBC(/HPF)	50~99	50~99
PT(%)	>100	>100	WBC(/HPF)	1~4	1~4
APTT(s)	29.3	31.4	waxy cast	(+)	(-)
Fib(mg/dL)	239	n.d	•		
			Urinary chemistry		
Blood chemistry			NAG(U/L)	51.1	n.d
TP(g/dL)	5.0	4.7	β_2 -MG(μ g/L)	20,801	n.d
Alb(g/dL)	2.2	2.4	CCr(mL/min)	17	22
BUN(mg/dL)	30	43			
Cr(mg/dL)	2.05	1.72	Serological study		
Na(mEq/L)	136	141	CRP(mg/dL)	0.51	0.46
K(mEq/L)	4.0	4.2	C3(mg/dL)	80	92
CI(mEq/L)	109	110	C4(mg/dL)	31.0	32.6
Ca(mg/dL)	8.1	7.8	CH50 (U/mL)	48	44.6
P(mg/dL)	3.7	3.7	IgG(mg/dL)	906	786
GOT(IU/L)	14	13	IgA(mg/dL)	170	165
GPT(IU/L)	17	12	IgM (mg/dL)	91	130
LDH(IU/L)	337	n.d	anti-GBM Ab(El	J) 11	<10
BS(mg/dL)	108	72	ANA	×40	×40
T-Cho(mg/dL)	382	n.d	RF(IU/mL)	<12	<12
TG (mg/dL)	270	n.d	PR-3 ANCA(EU) <10	n.d
			MPO-ANCA(EU)	<10	n.d
Infection			KL-6(U/mL)	442	n.d
HBs-Ag(-)					
HCV-Ab(-)					

n.d: not detectable

胸部 X 線写真では両下肺に胸水を認める以外に異常所見は認めなかった。

転院後(当院)経過:転院当初,著明な高血圧,腎不全,NSを呈し,左心系において拡張がみられ〔心エコー上左室拡張末期径(LVDd)/左室収縮末期径(LVDs)57.8/44.3 mm,下大静脈径(IVC)5~15 mm,呼吸性変動+〕,体液過剰の状態であった。減塩・低たんぱく質食の食事療法と,薬物療法として降圧薬〔ニフェジピン(20 mg)2 錠/日,メトプロロール(20 mg)2 錠/日,ドキサゾシンメシル酸塩(1 mg)6錠/日)〕,利尿薬〔フロセミド(20 mg)1 錠/日〕の投与を行った。PSL は8月5日まで40 mg/日を約7週間,35 mg/日を1週間,13日より以降30 mg/日と減量投与し,26日(前医入院後から80日目)に腎生検を施行した。

腎生検所見:光顕所見では、採取された糸球体 10 個の

うち半月体形成は細胞性 2 個,線維細胞性 3 個,線維性 2 個,残り 3 個は球状硬化であった。

尿細管間質障害は約70%で,血管病変では,内膜の肥厚があり軽度の動脈硬化の所見は認めるものの,明らかな血管炎の所見はみられなかった。

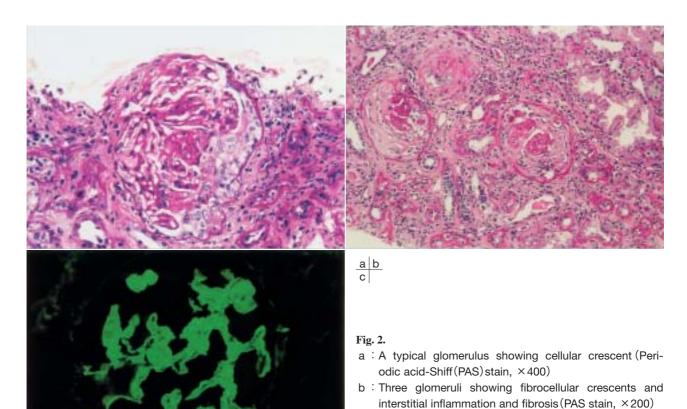
Periodic acid-methenamine (PAM) silver 染色では、spike など明らかな基底膜病変は認められなかった。また、アミロイド染色も行ったが陰性であった。

免疫蛍光抗体法(IF)では、peripheral (末梢係蹄)に IgG が global に、C3 は segmental に線状に染色され、顆粒状ではな かった(Fig. 2)。

電顕では electron dense deposit は認めず,足突起の 50 % 以上の融合を認めた(Fig. 3)。

以上より, Goodpasture 症候群による抗 GBM 抗体型腎炎

竹田陽子 他7名 901



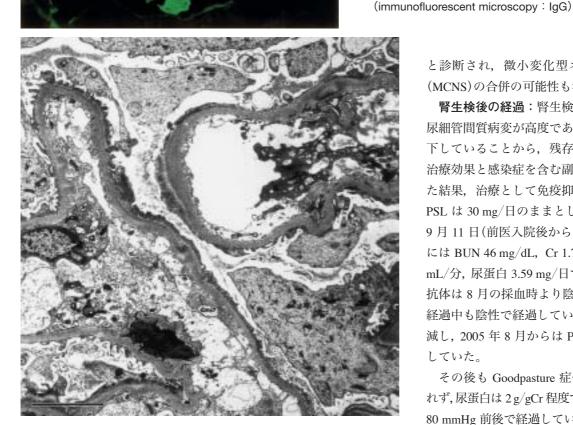


Fig. 3. Electron microscopy demonstrates widespread glomerular foot process effacement. There are no electron-dense deposits.

と診断され、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS)の合併の可能性も考えられた。

c : Immunofluorescent micrography showed linear deposition of IgG along the glomerular basement membrane

> 腎生検後の経過:腎生検にて硬化糸球体や 尿細管間質病変が高度であり、残腎機能も低 下していることから、残存糸球体に対しての 治療効果と感染症を含む副作用の面を考慮し た結果,治療として免疫抑制薬は追加せず, PSL は 30 mg/日のままとして経過観察した。 9月11日(前医入院後から96日目)の退院時 には BUN 46 mg/dL, Cr 1.7 mg/dL, CCr 28.6 mL/分, 尿蛋白 3.59 mg/日であった。抗 GBM 抗体は8月の採血時より陰性化し、以後外来 経過中も陰性で経過していたため、PSL は漸 減し, 2005 年 8 月からは PSL 5 mg/日で維持 していた。

> その後も Goodpasture 症候群の再燃はみら れず, 尿蛋白は 2g/gCr 程度で経過, 血圧は 130/ 80 mmHg 前後で経過していたが、腎機能は徐 々に低下した。2007年3月には腸炎を契機に急 性増悪し BUN 62 mg/dL, Cr 5.8 mg/dL となっ

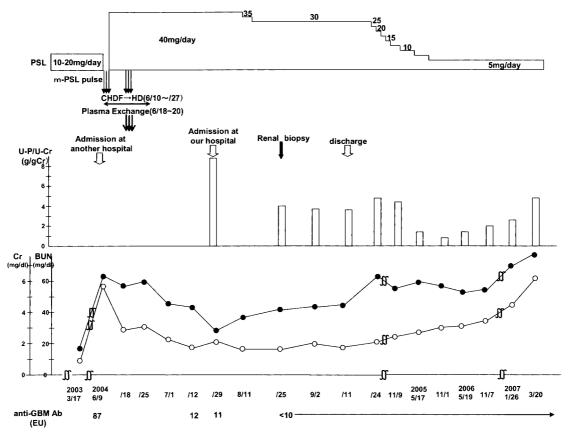


Fig. 4. Clinical course

たが、近医で加療することを希望し転院となった(Fig. 4)。

考 察

本例は、RA 加療中に Goodpasture 症候群、NS を発症しているが、Goodpasture 症候群および抗 GBM 抗体型糸球体腎炎では、NS を呈する症例は Zhoa M らの報告では約17 %程度とされている²⁾。

一方、RA 患者における尿異常の出現頻度は、報告により異なるが 20~40 %にみられ、いずれの報告でも血尿の頻度が最も多いとされ、尿異常を認める患者の 80 %前後に認められる。そのうち、尿蛋白の程度は 0.5 g/日未満が 80~90 %と最も多く、NS を呈する症例は 5~20 %程度であり³)、一般的な報告ではアミロイド腎症、膜性腎症が多いとされる。Helin らの報告における RA 患者で NS を呈する症例 21 例(RA 患者で尿異常を呈した症例の 19 %)の検討では、NS の原因として最も多いのがアミロイド腎で76.2 %であり、MCNS は 14.3 %(RA 患者の尿異常を呈した症例の 2.7 %)とされる⁴)。本症例で NS をきたした原因として、Goodpastrure 症候群によるもの以外に、電顕で foot process effacement が 50 %以上みられたことから、MCNS

の合併も考えられる。また非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)の使用歴があることから、NSAIDs に関連した MCNS の可能性も否定できない。さらにアミロイド染色も 行ったが陰性で、アミロイド腎は否定的であった。さらに、本症例は金製剤の使用はなく IF では IgG が末梢係蹄に 沿って linear に染色されていたが、電顕では基底膜に明らかな deposit は存在せず、膜性腎症は否定的であった。

RA と Goodpasture 症候群の合併例は数例報告されているが、海外の既報例では、抗リウマチ薬である D-penicillamine の投薬歴があるもので 1970~80 年代と古い症例に限られていた。当時 ANCA はまだ同定されておらず、D-penicillamine による ANCA 関連肺腎症候群であった可能性は否定できない。また、ANCA が同定できるようになった近年では、RA に D-penicillamine が投与され ANCA 関連肺腎症候群が発症した報告は多数みられている。

それに対し、D-penicillamine 投与例の Goodpasture 症候群で抗 GBM 抗体陽性例は Peces らの報告の 1 例のみであった(その症例は、51 歳の女性、RA 歴が 15 年、金製剤と D-penicillamine の投与歴があり、胸痛・呼吸困難・喀血がみられ入院。入院時の Cr 1.9 mg/dL、尿蛋白 2.4~5.0 g/日で、抗 GBM 抗体が間接蛍光抗体法で検出された。パルスを含

竹田陽子 他7名

むステロイド療法を中心とした治療が行われ、 $Cr 0.7 \, mg/dL$ 、 $CCr 70 \, mL/分$ 、尿蛋白 $0.5 \, g/$ 日と改善し、入院 $2 \, n$ 月後に腎生検が施行された。光顕では、採取された糸球体のうち $5 \, dl$ 個は承状硬化、 $3 \, dl$ 他一部に壊死を伴った線維性半月体であった。IF は negative で、電顕では基底膜に軽度肥厚・不整を認めたが deposit は認めず、足突起の融合を認めた 50 。

本邦における過去の報告例では、谷口らの報告のみで、抗リウマチ薬の投薬歴は不明の RA 患者が抗 GBM 抗体 53 EU と陽性で Goodpasture 症候群と診断されている。腎生検では糸球体の硬化が著明であり、蛍光抗体法は染色できていない⁶⁾。本症例のように ANCA 陰性で、D-penicillamine が投与されていない RA に Goodpasture 症候群が合併した報告例はわれわれが検索しえた限りではみられておらず、さらに IF で IgG が末梢係蹄に linear に染色されているのが観察され、経過中 MCNS を呈するなど非常に稀であると考えられる。

おわりに

今回われわれは、RA 加療中に Goodpasture 症候群を発症

するという稀な症例を経験したが、RA 患者が Goodpasture 症候群を発症する機序として、何らかの因果関係があるかどうかは不明である。過去の症例数も少ないことから、今後更なる症例の検討が必要であると考えられる。

文 献

- 1. 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会(堺秀人,黒川清,小山哲夫,他). 急速進行性腎炎症候群の診療指針. 日腎会誌 2002;44:55-82.
- Zhoa M, et al. A clinical and pathological analysis of 41 patients with anti-glomerular basement membrane antibody related diseases. Zhonghua Nei ke Za Zhi 2001; 40: 316-320.
- 3. 湯村和子, 他. 慢性関節リウマチの腎障害の病態と治療への展開. 腎と透析 2001;51:54-59.
- 4. Helin HJ, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1995; 38: 242-247.
- 5. Peces R, et al. Goodpasture's syndrome in a patient receiving penicillamine and carbimazole. Nephron 1987; 45: 316-320.
- 6. 谷口 顕, 他. 慢性関節リウマチの経過中に急速進行性糸球体腎炎で発症し, 肺胞出血, 抗基底膜抗体陽性で診断したグッドパスチャー症候群の1例. 日本内科学会関東地方会485回演題要旨,2000:26.