

肺出血を合併した特発性急速進行性糸球体腎炎の1剖検例

榛原町立榛原総合病院内科

小川修二, 真井久夫, 進藤敬久, 林 需

奈良県立医科大学第1内科学教室

椎木英夫, 坂口泰弘, 平井 純, 土肥和紘
石川兵衛

AN AUTOPSY CASE OF DIFFUSE ALVEOLAR HEMORRHAGE WITH IDIOPATHIC RAPIDLY PROGRESSIVE GLOMERULONEPHRITIS

SHUJI OGAWA, HISAO SANAI, TAKAHISA SHINDO and MOTOMU HAYASHI

Department of Internal Medicine, Haibara Municipal Hospital

HIDEO SHIIKI, YASUHIRO SAKAGUCHI, ATSUSHI HIRAI, KAZUHIRO DOHI,
and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 23, 1992

Summary: A 50-year-old female was admitted with complaints of dyspnea and hemoptysis, and died of respiratory failure with massive pulmonary hemorrhage on the 13th hospital day.

Autopsy examination showed widespread intra-alveolar hemorrhage in both lungs and diffuse crescentic glomerulonephritis in the kidneys. Immuno-fluorescence studies of lung and kidney tissue revealed no immuno-reactant deposition. Circulating anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibody was not detected by radioimmunoassay.

This report represents a case of diffuse alveolar hemorrhage with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis from an immuno-pathological viewpoint. It emphasizes that pulmonary hemorrhage with glomerulonephritis occurs in a variety of situations which are not mediated by anti-GBM antibody or immune complex.

Index Terms

alveolar hemorrhage, Goodpasture's syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis

はじめに

急速進行性糸球体腎炎(RPGN)は、臨床的に数週から数カ月以内に腎不全へ進行するものであり、病理学的には半月体形成を主病変とする増殖性糸球体腎炎の像を呈する。本疾患の原因としては、免疫複合体(IC)によるもの、抗基底膜抗体(抗GBM抗体)によるもの、および原因不明のものが知られている^{1)~3)}。

抗GBM抗体によるRPGNはしばしば肺出血を合併し、Goodpasture症候群と呼ばれている⁴⁾。一方、ICや抗GBM抗体が検出されない特発性RPGNでは肺出血の合併は稀とされている⁵⁾。

今回著者らは、肺出血と急速の腎機能低下を示し、免疫学的検索により血中および腎組織中にICや抗GBM抗体が確認されなかった特発性RPGNの1剖検例を経験したので報告する。

症 例

症例：50歳，女性。

主訴：血痰。

既往歴：17歳，肺結核。

現病歴：1988年12月末に悪寒と発熱で近医を受診し，初めて蛋白尿を指摘された。この時点の血清クレアチニン値(SCr)は1.2 mg/dl，BUNは29 mg/dlであり，軽度の腎機能障害が存在していた。非ステロイド系消炎鎮痛剤と抗生物質の投与により解熱したが，1989年1月10日頃から両下肢痛が出現したため，自宅で安静にしていた。同年1月27日に咽頭痛，翌日には血痰と呼吸困難が出現したため，榛原町立榛原総合病院に入院した。

入院時現症：身長150 cm，体重34 kg。血圧124/58 mmHg。脈拍，90分，整。皮疹や皮膚の出血傾向を認めない。眼瞼結膜は貧血様。肺肝境界は第6肋間。両肺野に湿性ラ音を聴取。下腿に中等度の浮腫が認められる。腹部に異常所見はなく，リンパ節腫脹も認められない。

入院時検査成績：検尿では中等度の蛋白尿と軽度の顕微鏡的血尿，血液学的検査では小球性低色素性貧血と白血球増加が認められた。血清生化学的検査で血清アルブミンの中等度低下，SCrおよびBUNの中等度上昇が認められた。免疫・血清学的検査では抗核抗体，抗DNA抗体や抗GBM抗体をはじめとする自己抗体はすべて陰性

であった。血液ガス分析は著明な低酸素血症を示した(Table 1)。

胸部X線写真は，両側の中肺野から下肺野に高度の雲

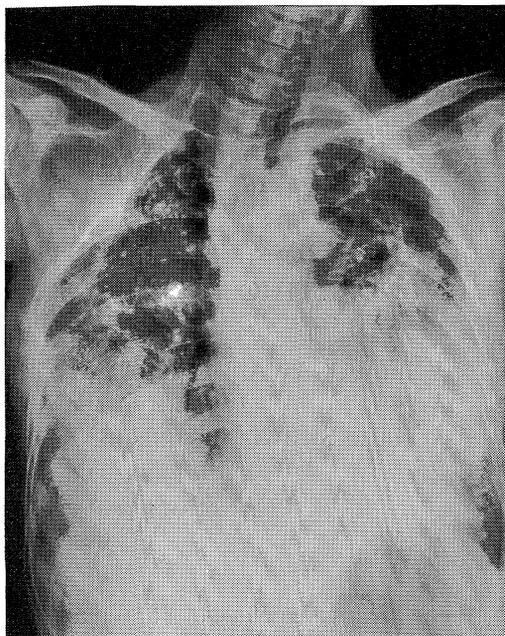


Fig. 1. Chest X-ray showing extensive consolidation at the lower lung field.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Cr	5.4 mg/dl
Protein	(++)	β_2 Mg	61 mg/dl
Occult blood	(+)	Na	132 mEq/l
Sugar	(-)	K	6.1 mEq/l
ESR (1hr)	75 mm	Cl	86 mEq/ml
Peripheral blood		Ca	7.1 mg/dl
RBC	$283 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Serology	
Hgb	8.3 g/dl	CRP	8.9 mg/dl
Hct	26.5%	ASLO	(-)
WBC	$22800 / \text{mm}^3$	RA	(-)
Plt	$26.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	HBsAg	(-)
Blood chemistry		C3	65 mg/dl
TP	5.1 g/dl	C4	26 mg/dl
Alb	54.9%	CH50	37.4 U/ml
α_1	9.2%	ANA	(-)
α_2	15.5%	LE test	(-)
β	10.4%	anti-DNA Ab	(-)
γ	18.8%	anti-ENA Ab	(-)
T. Bil	0.2 mg/dl	anti-GBM Ab	(-)
GOT	95 IU/l	Blood gas	
GPT	87 IU/l	pH	7.371
LDH	881 IU/l	PaO ₂	39.3 mmHg
T. Chol	86 mg/dl	PaCO ₂	38.5 mmHg
BUN	89 mg/dl	HCO ₃ ⁻	22.3 mmHg

状あるいは斑状陰影を示しており、肺出血の像に一致するものと判断された(Fig. 1).

入院後経過：入院後、血痰が頻回に出現しており、呼吸は努力性であった。第2病日に施行した血液ガス分析は、 PO_2 が30 mmHg、 PCO_2 が53 mmHgであり、呼吸機能の増悪を示していた。このために持続的陽圧換気法が必要になった。以上のように、肺出血および進行性の腎機能障害を認めたことから、本例はGoodpasture症候群を疑われ、第2病日からメチルプレドニゾン・パルス療法を1クール施行した。引き続きプレドニゾン1日40 mgの投与を開始した。さらに第5病日からは週3

回、1回交換量21の血漿交換を併用した。

メチルプレドニゾン・パルス療法1クール施行後の腎機能は、SCrが5.0 mg/dl、BUNが83 mg/dlであり、悪化していた。また、呼吸機能も改善しなかった。血漿交換の連日施行後には、SCrは3.4 mg/dlへ改善したが、血痰が持続しており、胸部陰影の改善も認められなかった。第7病日からパルス療法を再度施行したが、呼吸機能に改善がみられず、第13病日に呼吸不全で死亡した(Fig. 2).

剖検所見：肺には両上葉の陳旧性結核病巣に加えて、うっ血水腫、左下葉と右中下葉の大量の新鮮出血が認め

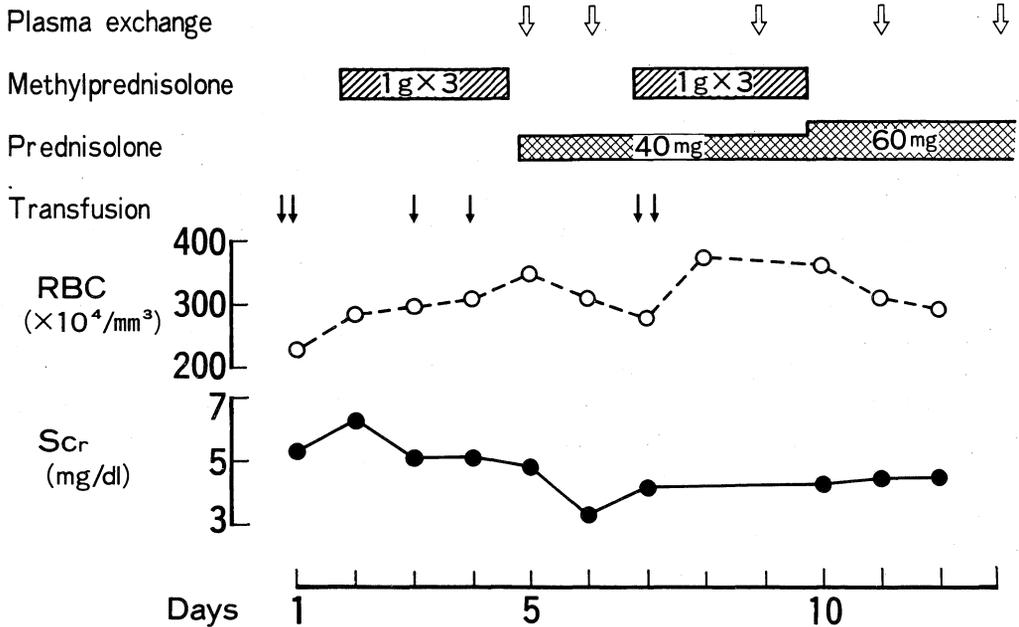


Fig. 2. Clinical course of the patient.

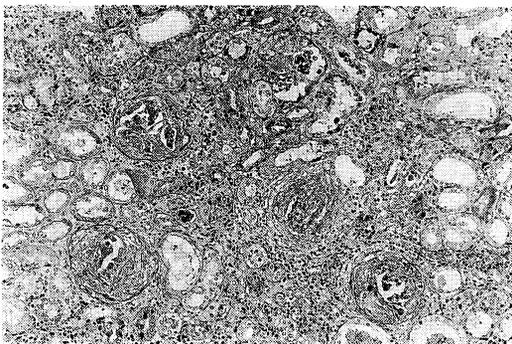


Fig. 3. The autopsy specimen shows diffuse crescentic glomerulonephritis. (HE, $\times 100$)

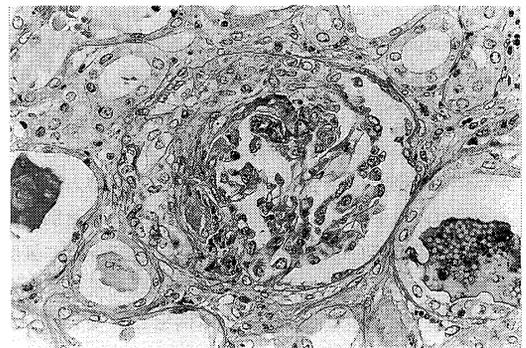


Fig. 4. Exuberant cellular crescent is observed. (HE, $\times 400$)

られた。光顕像でも肺胞内に著明な出血が認められたが、肺の細・小血管には有意の病変は認めなかった。蛍光抗体法では肺胞基底膜に浴った IgG の沈着は認められなかった。

腎は左右とも腫大しており、剖面では微細な小出血が散在していた。光顕像では大部分の糸球体に著明な細胞性ないし線維細胞性半月体が認められた (Fig. 3, Fig. 4)。蛍光抗体法ではフィブリノーゲンに対する蛍光のみが陽性であり、係蹄壁には IgG の線状沈着は認められなかった。

なお、血管炎の所見は他臓器にも認められなかった。

考 察

1. 肺出血と RPGN を合併する疾患

本例は、肺出血と急速進行性腎障害を特徴としている。腎炎と肺出血の合併を呈す続発性疾患は、SLE などの膠原病や Wegener 肉芽腫症などの血管炎が知られている。本例は、関節炎や皮疹などの症状を欠いており、抗核抗体も陰性であった。剖検でも血管炎は否定され、IC の糸球体内沈着も認められなかったことから、本例の原疾患が膠原病および血管炎である可能性は低い。言い換えると、本例の肺および腎病変は、膠原病などの全身性疾患による続発性変化とは考えにくい。

1919年に Goodpasture⁶⁾が肺出血と急速進行性糸球体腎炎の特異な臨床像を呈した2例を報告した。1958年に Stanton & Tange⁷⁾は、肺出血と急速進行性糸球体腎炎を合併した自験例を含む9例を検討し、原発性のものを Goodpasture 症候群と命名した。つまり、Goodpasture 症候群は原因不明の肺出血(特発性肺ヘモジデロシス; IPH)と RPGN を合併する原発性疾患と定義された。Sturgill & Westervelt⁸⁾は、Goodpasture 症候群患者の糸球体および肺胞基底膜への γ -グロブリンおよび β 1c の沈着を蛍光抗体法で証明し、本症候群に免疫学的機序が介在することを示唆した。さらに Lerner, et al.⁹⁾は、Goodpasture 症候群患者では血清中の抗 GBM 抗体が陽性であることと、elution study から抗 GBM 抗体が糸球体に局在することを明らかにした。現在の疾患概念では、Goodpasture 症候群は、肺出血を伴う急速進行性糸球体腎炎例で、かつ抗 GBM 抗体陽性例とされている。

本例は、血中抗 GBM 抗体が陰性で、糸球体と肺胞基底膜における抗 GBM 抗体の局在が免疫組織学的に証明されなかった。つまり、本例は Goodpasture 症候群に合致しない。したがって著者らは、本例を IPH を合併した特発性 RPGN と診断した。

2. 肺出血を合併する特発性 RPGN の病因

現在までに、発症早期に肺出血を合併する特発性 RPGN 例は、稀に報告されている。最近では Couser¹⁰⁾は、18例の特発性 RPGN 中、半数が発症初期の軽度の血痰あるいは胸部異常陰影を認めたとしている。一方、Beirne, et al.¹¹⁾は肺出血を合併した特発性 RPGN 17例中15例に IC ないし抗 GBM 抗体の糸球体内沈着を認めたが、残る2例ではいずれの沈着も陰性であったとしている。

現在のところ特発性 RPGN に肺出血の合併する病因は不明であるが、大部分が血管炎によるものと推測されてきた。しかし、今回の症例は、血管炎の所見を欠いているので、肺出血と腎障害の病因が抗 GBM 抗体、IC および血管炎以外にも存在することを示唆している。

3. 肺出血および RPGN に対する治療

本例に対してメチルプレドニソロン・パルス療法および血漿交換を施行した。Lookwood, et al.¹¹⁾は、Goodpasture 症候群に血漿交換と副腎皮質ステロイドの併用療法を施行し、胸部異常陰影の消失と SCr の正常化、および血清抗 GBM 抗体価の低下が得られたと報告している。RPGN に対する副腎皮質ステロイド・パルス療法の有用性については、Bolton, et al.¹²⁾は9例中6例、Couser¹⁰⁾は58例中45例に有効であったと報告している。

副腎皮質ステロイド・パルス療法は抗炎症作用や免疫抑制作用、血漿交換は自己抗体や補体および IC などの除去を期待して実施されている。本例では両治療法の併用によっても胸部異常陰影は消失ないし改善せず、SCr の正常化も認められなかった。本例では、メチルプレドニソロン・パルス療法および血漿交換施行時にはすでに致命的な病態が肺および腎(特に肺)に形成されていたためと思われる。

おわりに

肺出血を合併して死亡した特発性 RPGN の1剖検例を報告した。本例は、肺出血と RPGN の原因が抗 GBM 抗体、IC および血管炎以外にも存在することを示唆する興味深いものとする。

本論文の要旨は第20回日本腎臓学会西部部会(1990年、岡山)において発表した。

文 献

- 1) Beirne, G. J., Waguild, J. P., Zimmerman, S. W., Macken, P. D. and Burkholder, P. M.: Idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Medicine* 56: 349, 1977.
- 2) Wilson, C. B. and Dixon, F. J.: Anti-glomerular

- basement membrane antibody induced glomerulonephritis. *Kidney Int.* **3** : 74, 1973.
- 3) **Stilmant, M. M., Bolton, W. K., Sturgill, B. C., Schmitt, G. W. and Couser, W. G.** : Crescentic glomerulonephritis without immune deposits : Clinicopathologic features. *Kidney Int.* **15** : 184, 1979.
 - 4) **Wiliam, A. B., John, P. J., Sigmund, T., Yeager, H. C. and Wilson, C. B.** : Anti-glomerular basement membrane antibody mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine* **58** : 348, 1979.
 - 5) **Leatherman, J. W., Davies, S. F. and Hoidal, J. R.** : Alveolar hemorrhage syndrome : Diffuse microvascular lung hemorrhage in immune and idiopathic disorders. *Medicine* **63** : 343, 1984.
 - 6) **Goodpasture, E. W.** : The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am. J. Med. Sci.* **158** : 86, 1919.
 - 7) **Stanton, M. C. and Tange, J.D.** : Goodpasture's syndrome : Pulmonary hemorrhage associated with glomerulonephritis. *Aust. Ann. Med.* **7** : 132, 1958.
 - 8) **Sturgill, B. C. and Westervelt, F. B.** : Immunofluorescence studies in a case of Goodpasture's syndrome. *JAMA* **194** : 172, 1965.
 - 9) **Lerner, R. A., Glasscock, R. J. and Dixon, F. J.** : The role of anti-glomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* **126** : 989, 1969.
 - 10) **Couser, W. G.** : Idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Nephrol.* **2** : 57, 1982.
 - 11) **Lockwood, C. M., Boulton-Jones, J. M., Lowenthal, R. M., Simpson, I. J., Peters, D. K. and Wilson, C. B.** : Recovery from Goodpasture's syndrome after immunosuppressive treatment and plasmapheresis. *Br. Med. J.* **2** : 252, 1975.
 - 12) **Bolton, W. K. and Couser, W. G.** : Intravenous pulse methylprednisolone therapy of acute crescentic rapidly progressive glomerulonephritis. *Am. J. Med.* **66** : 495, 1979.