

●症 例

11年の寛解の後、肺胞出血を再発した Goodpasture 症候群の1剖検例

鈴木 直仁 中嶋 治彦

要旨：症例は71歳の男性。60歳時、喀血で他院入院。特発性肺胞出血（血清抗GBM抗体陰性）と診断され、ステロイドパルス、血漿交換で改善した。以後安定しており、近医でフォローされていた。今回、喀血で当院へ緊急搬送。高度貧血と腎不全を認め、血清抗GBM抗体陽性であった。人工呼吸器管理下にステロイドパルス、透析、輸血を行ったが死亡した。剖検ではびまん性肺胞出血、好中球性胞隔炎、半月体形成性糸球体腎炎がみられた。11年の寛解期を経て肺胞出血を再発した例は稀有であり、専門医による長期観察の必要性を示唆している。

キーワード：Goodpasture 症候群、肺胞出血、抗GBM抗体、糸球体腎炎、再発

Goodpasture syndrome, Alveolar hemorrhage, Anti-GBM antibody, Glomerulonephritis, Relapse

緒 言

Goodpasture 症候群は、抗GBM抗体（anti-glomerular basement membrane antibody）によって肺胞と糸球体を選択的に傷害を受ける自己免疫疾患である¹⁾。主徴は肺胞出血と腎機能障害であるが、肺胞出血を欠く例もあり、近年は抗GBM病と呼ばれるようになってきている²⁾。診断には血清抗GBM抗体検出が重要であるが、血清で抗体が検出されなくても組織学的に抗GBM抗体の沈着が証明されることもある^{2,3)}。我々は、「特発性肺胞出血」の診断を受け、ステロイドパルスと血漿交換で寛解状態になったが、11年後に肺胞出血と重度の腎不全を生じ、血清抗GBM抗体陽性、かつ、剖検でびまん性肺胞出血、好中球性胞隔炎、半月体形成性糸球体腎炎の所見を認めた症例を経験した。専門医による経過観察の必要性が示唆された症例であり、報告する。

症 例

患者：71歳、男性。独居。

主訴：喀血、呼吸困難。

既往歴：高血圧、高脂血症、糖尿病治療中。抗凝固薬服用なし。

喫煙歴：20歳から60歳まで1日20本。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：60歳時、喀血でA病院に入院した。入院時検査でHb 6.0 g/dl, Cr 1.2 mg/dl, 血清抗GBM抗体陰性、MPO/PR3-ANCA陰性、抗核抗体陰性であり、「特発性肺胞出血」と診断された。ステロイドパルス、血漿交換で改善。3ヶ月で退院し、ステロイドの減量が行われた。62歳時にはステロイド中止となり、近医に紹介された。以後、同医で高血圧などの治療を受けていた。71歳時、感冒様症状、発熱でかかりつけ医を受診。胸部単純CTで右下葉肺炎と診断され、ピペラシリン（piperacillin）点滴、アンピシリン（ampicillin）処方後帰宅となった。1週後の再診時、口腔内血液と貧血所見（Hb 7 g/dl）を認めたことから救急要請となった。救急隊到着時、呼吸困難を訴えており、O₂吸入が開始された。当院到着時、苦悶表情で、血圧104/57 mmHg, 脈拍104/min, 体温36.2°C, 呼吸数33/min, O₂ 12 L/min 吸入下で経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）70~80%, 意識レベルはJapan Coma Scale II-20であった。

検査所見：蛋白尿、尿潜血、高度の貧血、腎不全を認めた（Table 1）。LDHが著増していたが、高K血症はみられなかった。アシデミアの状態であり、高度の低二酸化炭素血症を伴う低酸素血症を認めた。Anion gapは著しく開大していた。分葉核好中球増多を伴う白血球増加、C反応性蛋白（CRP）高度上昇があり、重症感染症の合併が示唆された。MPO/PR3-ANCA、抗核抗体は陰性であった。胸部X線写真で右全肺野、左下肺野に浸潤影を認めた（Fig. 1a）。

連絡先：鈴木 直仁

〒362-8588 埼玉県上尾市柏座1-10-10

上尾中央総合病院呼吸器内科

(E-mail: nao-suzuki@pop07.odn.ne.jp)

(Received 26 May 2016/Accepted 12 Sep 2016)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	9,000/ μ l	TP	5.9 g/dl	ANA	(-)
Neut	93%	Alb	2.0 g/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
Lym	6%	A/G	0.51	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
Mon	1%	T-Bil.	0.7 mg/dl	Anti-BGM Ab	12.1 U/ml
RBC	203 \times 10 ³ / μ l	D-Bil.	0.5 mg/dl	Mycoplasma IgM	(-)
Hb	6.6 g/dl	AST	59 U/L		
Ht	19.6%	ALT	27 U/L	Others	
MCV	97 fl	ALP	255 U/L	BNP	189.2 pg/ml
MCH	32.5 pg	LDH	503 U/L		
MCHC	33.7%	γ -GT	21 U/L	Blood gas analysis (O ₂ 10 L/min)	
Plt	20.4 \times 10 ³ / μ l	BUN	135.4 mg/dl	pH	7.176
		Cr	12.02 mg/dl	PaCO ₂	24.8 Torr
Coagulation		Na	141 mEq/L	PaO ₂	64.9 Torr
%PT	47.6	K	4.3 mEq/L	HCO ₃ ⁻	9.0 mEq/L
APTT	34.2 s	Cl	98 mEq/L	BE	-17.9 mEq/L
FDP	72 μ g/ml	CRP	36.77 mg/dl	SaO ₂	83.9%
AT-III	56%				
D-dimer	35.6 μ g/ml	Urinalysis		Bacteriology	
		Protein	(4+)	Sputum culture	normal flora
		Sugar	(±)	Blood culture	negative
		Occult blood	(3+)	AFB staining	Gaffky 0
		Urobilinogen	normal	TB-PCR	(-)
		RBC	20~29/HPF	<i>M. avium</i> PCR	(-)
		WBC	10~19/HPF	<i>M. intracellulare</i>	(-)
		Pneumococcus Ag	(-)	Intratracheal sputum sampling	
		Legionella Ag	(-)	Cytology	Class II
				RBC	(++)
				Neutrophils	(+)
				Culture	<i>S. epidermidis</i>

M. avium : *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare* : *Mycobacterium intracellulare*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*.

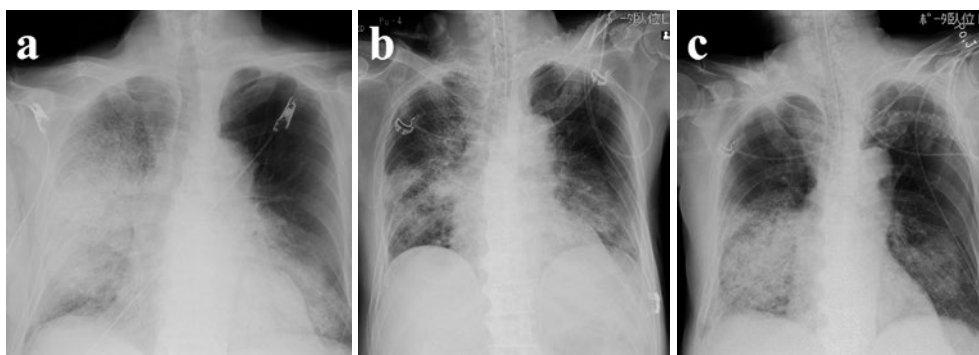


Fig. 1 (a) Chest roentgenogram on admission. Diffused infiltration was remarkable in the right lung, and also distinguishable in the middle and lower fields of the left lung with negative silhouette signs against the cardiac margins. (b) Chest roentgenogram on the 6th hospital day. Infiltration shadows were found reduced. (c) Chest roentgenogram on the 7th hospital day. The patient was deceased.

治療経過：ただちに気管支鏡下に挿管を行った。右肺は各葉気管支とも泡沫状の血液で充満しており、吸引するとさらに奥からあふれ出てきた。左上葉支には血液付

着を認めず、左下葉支には血液付着を認めたが、泡沫状ではなかった。挿管後、ICU入室、人工呼吸器管理となった。挿管直後のPaO₂/FiO₂ (P/F) ratioは90.6で

あった。入院当日より3日連続でステロイドパルス、人工透析、輸血を行い、抗菌薬としてメロペネム (meropenem) 3 g/日を投与した。第4病日からはプレドニゾロン (prednisolone) 50 mg/日点滴、隔日透析とし、メロペネムによる薬疹と考えられる皮疹が出現したため、レボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg/日点滴とした。これらの治療により、 PaO_2 75~105 Torr (P/F ratio 125~175)、pH 7.328~7.368 と小康が保たれ、Cr、CRP も低下、胸部 X 線写真所見にも改善がみられていた (Fig. 1b)。しかし、第7病日急激に血圧が低下した。補液増量、ノルアドレナリン点滴にても血圧は上昇せず、次第



Fig. 2 Macroscopic view of the resected right lung. The pulmonary hemorrhage was noted in all lobes and was especially dominant in the lower lobe; lobular bronchi were occluded by the hemorrhagic sputa. Similar findings were seen in the left lung, and the weight of both lungs had increased remarkably (right: 1,280 g, left: 680 g).

に呼吸状態も悪化。胸部 X 線写真 (Fig. 1c) で右肺陰影の悪化が疑われ、 FiO_2 100%でも SpO_2 が低下していき、死亡した。死亡後に、ステロイド投与前の保存血清検査で抗 GBM 抗体陽性と判明し、臨床的に Goodpasture 症候群と診断した。なお、3回行った血液培養で病原菌は検出されなかった。気管内採痰でも有意菌を検出しなかった。気管支肺胞洗浄は低酸素血症を悪化させる危険性があると考え、施行しなかった。

剖検所見：病態を解明し、向後の診断と治療の糸口を得るために剖検を依頼し、家族の同意を得た。肺は右 1,240 g、左 680 g と重量を増し、全肺野にびまん性肺胞出血がみられ、葉気管支は出血性喀痰で閉塞していた。出血は右下葉で特に顕著であった (Fig. 2)。右肺の著しい重量増加は血液充満のためと考えられる。顕微鏡的には肺胞出血を伴う好中球性胞隔炎、胞隔の毛細血管壁破壊がみられ、ヒアリン膜が析出してびまん性肺胞傷害の所見であった。肺胞腔内にはヘモジデリンを含有したマクロファージが浸潤していた (Fig. 3 a)。腎臓は腫大しており (左 250 g、右 230 g)、顕微鏡的に基底膜の肥厚を伴う半月体形成性糸球体腎炎の所見であった (Fig. 3 b)。なお、抗 GBM 抗体に対する肺胞および糸球体組織の免疫染色は、問い合わせたかぎりでは抗体を保有している施設がなく、断念した。このほか肝臓は重量を増し、炎症細胞浸潤がみられた。脾臓も重量を増し、脾類洞への好中球浸潤がみられた。いずれも敗血症性変化と考えられた。剖検結果から、敗血症を背景に Goodpasture 症候群による肺胞出血、腎不全が複合・進行して死亡したものと推定された。

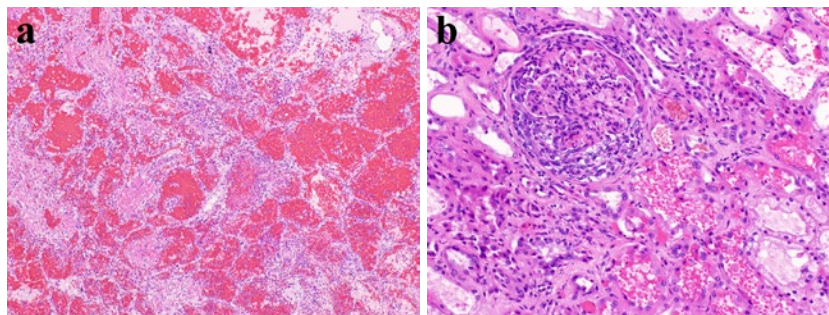


Fig. 3 Microscopic views. (a) Lung tissue. A diffused alveolar hemorrhage and neutrophilic alveolitis with the capillaries disrupted in the alveolar septum were noted. Focal fibrous thickening of the alveolar septa and a diffused alveolar damage pattern with hyaline membrane formation and infiltration of the hemosiderin-laden histiocytes in the alveolar space were also observed [hematoxylin-eosin (HE) staining, $\times 100$]. (b) Glomeruli. Focal and segmental crescent formation and focal sclerotic change of glomeruli, associated with a thickening of the basement membrane (crescentic glomerulonephritis), were observed (HE staining, $\times 100$).

考 察

Goodpasture 症候群は抗GBM抗体により、肺胞と腎糸球体が選択的に傷害される、非常にまれな自己免疫疾患である。好発年齢や性差は特に報告されておらず、小児でも起こりうる⁴⁾⁵⁾。主症状は血痰、咯血、血尿、乏尿、浮腫、呼吸困難などである。難治性疾患であり、特に本症例のように発見が遅れ、肺胞出血や腎不全が進行してしまった状態ではきわめて予後不良である。救命しえても慢性透析や腎移植が必要となることも少なくない⁶⁾。また、抗GBM抗体とANCAの二重陽性例もあり、この場合はさらに予後不良で、寛解導入できても再発率が高いとされている^{6)~8)}。

Goodpasture 症候群の治療法としては、ステロイドパルス、血漿交換、免疫抑制剤、腎移植などが挙げられる。本症例の場合も、ステロイドパルス後に血漿交換が検討されていたが、第7病日の急激な悪化により施行できなかった。血漿交換を早く行うべきであったのではと自省している。第6病日のP/F ratioが175と入院後で最も良い値になっており、胸部X線写真でも改善がみられていたので、経過観察してしまった。免疫抑制剤については、感染症を合併していると考えられたので、リスクが高いと判断した。

Goodpasture 症候群は、治療により寛解が得られた場合、生命予後は悪くないとされている^{9)~11)}。Biesenbachらによる平均84ヶ月(9~186ヶ月)にわたる追跡調査では生存率は90%となっている⁹⁾。しかし、再発を見逃さないためには、尿、腎機能と抗GBM抗体のフォローが必要である¹²⁾。また、再発が感染¹³⁾や妊娠¹⁴⁾を契機に生じたケースが報告されており、本症例も感染が誘因であった可能性が高い。

本症例は11年前に「特発性肺胞出血」の診断を受けているが、軽度の腎障害がみられており、Goodpasture 症候群であったことも考えられる。当時の検査精度では抗GBM抗体が検出できなかった可能性がある。今回の測定キットは2013年から使用されているもので、感度は94.1%であり、それ以前のキットの感度を上回っている。また、血清中の抗GBM抗体が陰性であっても、組織学的に抗GBM抗体沈着が確認されることもあり¹²⁾、「特発性肺胞出血」として診断されている症例のなかに本症候群が含まれている可能性がある。

Goodpasture 症候群の病態にはまだ不明な点が多いが、基本的に免疫複合体の形成と補体の活性化によって生じる好中球性の小血管炎と考えられている⁷⁾¹⁵⁾。遺伝的素因、特にHLA-DRB1*1501およびDRB1*1502との関連性が指摘されている¹⁶⁾。本症例において遺伝学的検索は行っていないが、11年前のエピソードから、本症例はな

んらかの素因を持っており、感染によってそれが顕在化し、重篤なGoodpasture 症候群として発症したのではないかと考えられる。

本症例は呼吸器専門医のいない個人病院でフォローされていたが、肺胞出血はかなりまれな病態であるだけに、発症に気づくことは困難であったと推察される。生活習慣病を有していた本症例が近医に紹介されたことは当然と思われるが、肺胞出血のように病因も長期経過もよく解明されていない疾患に関しては、専門医による定期的経過観察が不可欠と考えられる。少なくとも、1年に1回、胸部X線写真、尿所見、貧血所見、BUN、Cr、抗GBM抗体をチェックすることが望ましいであろう¹²⁾。こうした定期的経過観察によって、再発を予見あるいは予防できるという明確なエビデンスはないが、定期的受診を続けていることにより、患者が異常を自覚した場合に自主的に専門医を受診する、あるいはかかりつけ医もただちに専門医受診を勧めるといった行動が取れた可能性があり、早期診断・治療で救命できたことも考えられる。

Goodpasture 症候群を含めたびまん性肺胞出血に「完治」があるかは未解明であり、この点からも専門医による長期的経過観察と予後データの蓄積が必要と思われる。

謝辞：本症例の病理所見をご検討いただきました日本大学病理部の山田 勉先生、当院病理部の長田 宏先生に深謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Greco A, et al. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 246-53.
- 2) Lahmer T, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease: a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung. *Autoimmun Rev* 2012; 12: 169-73.
- 3) Silvariño R, et al. Anti-glomerular basement membrane antibodies. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 727-32.
- 4) Bayat A, et al. Characteristics and outcome of Goodpasture's disease in children. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1745-51.
- 5) Dixit MP, et al. Rescue of renal function in a 3-year-old girl with Goodpasture's syndrome with a brief review of literature. *NDT Plus* 2010; 3: 483-6.
- 6) Dammacco F, et al. Goodpasture's disease: a report of ten cases and a review of the literature. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 1101-8.
- 7) Hellmark T, et al. Diagnosis and classification of

- Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48-49: 108-12.
- 8) DE Zoysa J, et al. Incidence and features of dual anti-GBM-positive and ANCA-positive patients. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 725-9.
 - 9) Biesenbach P, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with immunoadsorption. *PLoS One* 2014; 9: e103568.
 - 10) Levy JB, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1033-42.
 - 11) Alchi B, et al. Predictors of renal and patient outcomes in anti-GBM disease: clinicopathologic analysis of a two-centre cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 814-21.
 - 12) Segelmark M, et al. Anti-GBM disease with a mild relapsing course and low levels of anti-GBM autoantibodies. *Clin Kidney J* 2012; 5: 549-51.
 - 13) Lucas Guillén E, et al. Goodpasture syndrome: re-exacerbations associated with intercurrent infections. *Rev Clin Exp* 1995; 195: 761-4 (in Spanish).
 - 14) Friend S, et al. Reactivation of Goodpasture Disease During the Third Trimester of Pregnancy: A Case Report. *J Reprod Med* 2015; 60: 449-51.
 - 15) Gibelin A, et al. Epidemiology and etiology of wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, churg-strauss syndrome and goodpasture syndrome: vasculitides with frequent lung involvement. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 264-73.

Abstract

Goodpasture syndrome: Eleven years of remission resulting in a relapsed alveolar hemorrhage

Naohito Suzuki and Haruhiko Nakajima

Division of Respiratory Medicine, Ageo Central General Hospital

This report examines a unique case of Goodpasture syndrome, an anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) antibody disease, found in a male patient. At 60 years of age, the patient was admitted to a hospital because of massive hemoptysis. His illness was initially diagnosed as "idiopathic alveolar hemorrhage," serum with a negative anti-GBM antibody, and recovered through steroid pulse therapy and plasmapheresis. Steroids were then tapered and ultimately stopped when he turned 63, and he continued follow-up appointments with a general physician. At 71, the patient was taken by ambulance to our hospital in an emergency with both massive hemoptysis and dyspnea. He also showed severe anemia and severe renal failure. Serum tests demonstrated that the anti-GBM antibody was positive, ANCA was negative, and ANA was also negative. He was intubated and underwent mechanical ventilation, steroid pulse therapy, hemodialysis, and transfusion on site. Nevertheless, he died seven days after being admitted. The autopsy revealed a diffused alveolar hemorrhage with neutrophilic alveolitis and vasculitis, and crescentic glomerulonephritis. This case suggests that the diffused alveolar hemorrhage may have been a relapse even after an extended period of remission. Where the patient suffered from an alveolar hemorrhage, the case stands as an example warranting long-term follow-up by a pulmonologist in all future cases of alveolar hemorrhaging.