

●症 例

ステロイドパルス療法後急速に肺胞出血が増悪した Goodpasture 症候群の 1 例

都築 早美^a 榊原桂太郎^a 竹中 圭^a
林 宏紀^b 藤田 和恵^b 弦間 昭彦^b

要旨：Goodpasture 症候群（GPS）の標準治療はステロイド薬とシクロホスファミド（CPA）、血漿交換の併用とされているが軽症例の最適な治療は明らかではない。自験例は3ヶ月間持続する血痰を認めたが胸部CTで両肺のわずかな淡い濃度上昇域を認めるのみ、尿潜血陽性も腎機能は正常であった。抗 glomerular basement membrane（GBM）抗体陽性よりGPSを疑い気管支肺胞洗浄で肺胞出血を確認。同日ステロイドパルス療法を導入したが3日目に肺胞出血増悪による呼吸不全を呈し、CPA投与と血漿交換を経て寛解したことから、軽症例での併用療法の重要性が示唆された。

キーワード：抗GBM病，Goodpasture 症候群，肺胞出血，抗GBM抗体，血漿交換

Anti-glomerular basement membrane antibody disease, Goodpasture's syndrome,
Alveolar hemorrhage, Anti-glomerular-basement membrane antibodies, Plasmapheresis

緒 言

Goodpasture 症候群（GPS）は、急速進行性糸球体腎炎（RPGN）や肺胞出血をきたす自己免疫疾患である。自験例は先行する咳嗽・血痰を契機として発見されたGPSで、胸部CTでは両肺のわずかな淡い濃度上昇域のみで腎障害は明らかではなかったが、ステロイドパルス療法開始後3日目に肺胞出血が急速に悪化し、免疫抑制薬と血漿交換の併用後に寛解した症例であった。GPSは希少疾患で治療効果に関する系統的なエビデンスが十分蓄積されておらず、近年においても1例の報告や症例集積報告にとどまるため、各症例における治療経験の蓄積が重要であること、また早期診断・早期治療開始の重要性を示唆する症例であったことより、ここに報告する。

症 例

患者：45歳，女性。

主訴：血痰。

既往歴：34歳 パニック障害・うつ病。

常用薬：オランザピン（olanzapine）、ロラゼパム（lo-

razepam）、クロルプロマジン（chlorpromazine）。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 20歳より20～30本/日×25年

アレルギー：アルコール，ピリン系薬。

現病歴：2014年11月頃より乾性咳嗽が出現し、12月には血痰も認められたため2015年1月6日に前医を受診した。胸部CTにて両肺に散発的な淡い濃度上昇域を認め、肺炎の診断で抗菌薬を投与されたが改善せず同年2月23日に当科初診となった。前医胸部CTおよび臨床症状より肺胞出血が疑われ、抗 glomerular basement membrane（GBM）抗体と尿潜血が陽性であったことからGPS疑いにて精査加療目的に同年3月5日に入院となった。

入院時現症：意識清明，身長158cm，体重70kg，体温36.8℃，血圧104/50mmHg，脈拍数101回/min，SpO₂94%（room air），胸部聴診で左背側にfine cracklesをわずかに聴取。全身に皮疹なし。

入院時検査所見（表1）：尿潜血陽性のほか腎障害を示唆する所見は得られなかったが抗GBM抗体陽性であった。ANCAは陰性であった。胸部X線写真で右下肺野縦隔側にわずかなすりガラス影を認め、胸部CTでも右中葉気管支周囲を主体として、わずかな淡い濃度上昇域を両肺に散発的に認めるのみであり（図1）、2ヶ月前の前医胸部CT所見と変化はなかった。なお、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）は39.6Torrと開大していた。原因としてDダイマーが正常上限をわずかに上回っていたことから、肺血栓塞栓症（PTE）は必ずしも否定で

連絡先：都築 早美

〒123-0864 東京都足立区鹿浜5-11-1

^a博慈会記念総合病院呼吸器科

^b日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

(E-mail: hayami@nms.ac.jp)

(Received 13 Dec 2016/Accepted 13 Jun 2017)

表 1 入院時検査所見

WBC	13,140/ μ l	D ダイマー	0.7 μ g/ml
Neu	66.0%	MPO-ANCA	—
Lym	20.0%	PR3-ANCA	—
Mon	6.0%	抗 GBM 抗体	25.5 U/ml
Eos	4.0%	抗核抗体	—
Bas	0.0%	KL-6	492 U/ml
RBC	310×10^3 / μ l	SP-D	78.1 ng/ml
Hb	9.8 g/dl	動脈血液ガス	room air
Ht	30.4%	pH	7.417
Plt	35.2×10^3 / μ l	PaCO ₂	31.7 Torr
AST	44 U/L	PaO ₂	73.7 Torr
ALT	46 U/L	HCO ₃ ⁻	21.2 mmol/L
γ -GTP	80 U/L	BE	-4.1 mmol/L
BUN	20.2 mg/dl	SaO ₂	94.1%
Cr	0.74 mg/dl	尿検査	
Na	138 mEq/L	比重	1.013
K	5.4 mEq/L	pH	6.0
Cl	105 mEq/L	蛋白	—
CRP	0.45 mg/dl	潜血	±
		円柱	—

きないが、その後の臨床経過をふまえると PTE などの他疾患合併は考えにくく、自覚症状や画像所見に対して血管炎による酸素化障害が重度であったものと推測する。

入院後経過：入院時に気管支鏡検査を施行し、可視範囲には出血を認めなかった。しかし、右 B5 より施行した気管支肺胞洗浄 (BAL) にて II 液と III 液で肉眼的に血性が強くなっていったことから、画像所見とあわせて肺胞出血と判断し、尿潜血陽性も認めることから GPS と診断した。引き続き右 B3a, 右 B4a, 右 B2b より経気管支肺生検 (TBLB) を施行した。自験例は当科初診までの 2 ヶ月間で症状と画像所見の悪化を認めず経過が緩徐で、肺胞出血と腎障害のいずれも軽度と考えられたこと、GPS の標準治療は免疫抑制療法と血漿交換の併用であるが軽症例の最適な治療は明確ではないこと、血漿交換の保険適用が抗 GBM 抗体陽性の RPGN であるため適用外であること、当院では血漿交換に日程調整が必要であることから、第 1 病日よりステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 1 g/日を 3 日間投与、第 4 病日よりプレドニゾロン (prednisolone : PSL) とシクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) を併用し、待機的に血漿交換を併用する方針で治療を開始したが、第 3 病日朝より咯血を認め昼には呼吸不全を呈した。胸部画像所見では中枢側優位の両肺多発性浸潤影を認め (図 2) 肺胞出血増悪と判断し、緊急に血漿交換を行うため同日に日本医科大学付属病院呼吸器内科へ転院となった。なお、TBLB 検体で肺胞腔内

にヘモジデリンを貪食したマクロファージが散見され肺胞出血が示唆された。また免疫蛍光染色では肺胞壁に IgG の線状沈着を認め GPS に矛盾しない所見であったが C3 の線状沈着は確認できなかった。転院同日に CPA 大量静注療法 (IVCY) 800 mg を施行、翌日からステロイドセミパルス療法 mPSL 500 mg/日および新鮮凍結血漿製剤と 5% ヒト血清アルブミン液による血漿交換を 5 回施行し、第 7 病日には抗 GBM 抗体が陰転化、呼吸状態と胸部 X 線所見も著明に改善したことから (図 3)、IVCY と血漿交換が奏効したものと考えられた。転院後、既往のうつ病が悪化し患者が退院を強く希望したため入院継続が困難となり、第 16 病日に維持量として PSL 50 mg/日を投与中に退院した。当科外来で IVCY を 4 週ごと 3 コース施行し、現在、治療開始より約 1 年経過し PSL 5 mg/日まで減量しているが、抗 GBM 抗体と MPO-ANCA のいずれも陰性で、転院直前に認められた血清クレアチニンの上昇と尿円柱所見の悪化も退院後には改善し病状は寛解を維持している (図 3)。なお、経過中、常用薬は内服を継続している。

考 察

GPS は 2012 年改訂 Chapel Hill Consensus Conference 分類¹⁾において、従来の腎限局型抗 GBM 抗体型腎炎とあわせて抗 GBM 病と称されるようになった。抗 GBM 病は、腎系球体や肺胞の毛細血管基底膜への抗 GBM 抗体の沈着により補体系の活性化を介して血管炎が惹起され、その結果 RPGN や肺胞出血をきたす自己免疫疾患で

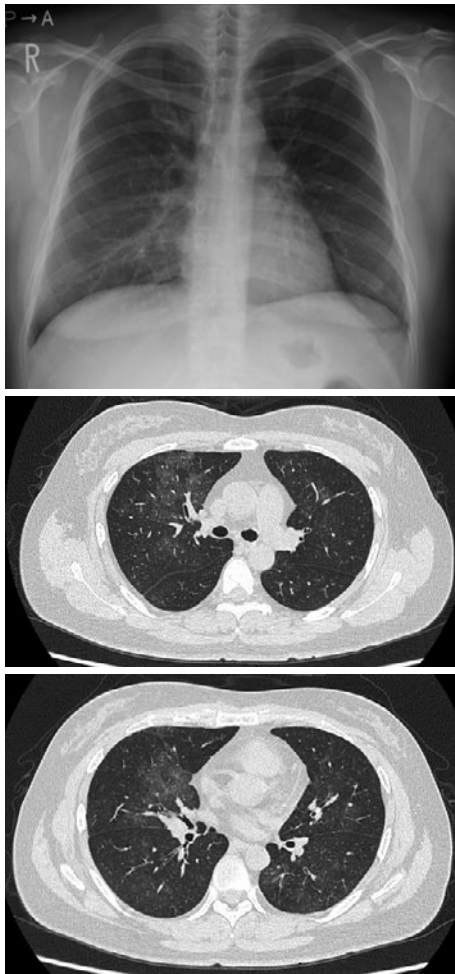


図1 入院時画像所見. 胸部X線写真では右下肺野縦隔側にわずかなすりガラス影を認め, 胸部CTでは右中葉気管支周囲を主体として淡い濃度上昇域が両肺に散在しているが胸膜直下はスぺアされている.



図2 第3病日画像所見. 図1と比較して中枢側優位の両肺多発性浸潤影を認める.

あり²⁾, 肺・腎病変を合併する場合にGPSという疾患名が用いられてきた¹⁾. しかし, その病態には差異があり, 典型的にはRPGNによる急性腎不全に肺胞出血を伴うが³⁾, 自験例のように肺胞出血に軽度の尿異常所見のみ伴う例⁴⁾や数ヶ月にわたる腎機能保持例, 緩徐な臨床経過から急速に病状が進行し, 数日以内に腎不全や呼吸不全をきたす例もある²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾. 以上より, GPSの診断が確定され次第, 重症度にかかわらず速やかに治療を開始することが重要と考えられた. なお, 自験例では臨床経過からBALによって肺胞出血が増悪した可能性は否定できないが, 我々が検索したかぎりでは気管支鏡検査が増悪要因として記載された報告は認められなかった. またGPSの肺胞出血診断でBALは最も鋭敏な検査でありgold standardであると報告されている⁵⁾⁷⁾.

治療方法については, 初期治療は免疫抑制療法と血漿交換の併用が標準治療とされており, 特に大量の肺胞出

血合併例では血漿交換が重要とされている³⁾. しかし, 多様な病態をもつGPSの治療方法・効果の系統的なエビデンスは十分蓄積されておらず, また血漿交換併用の意義は比較的症状の重い患者の治療経験に基づいたものであり, 予後が悪いとされているMPO-ANCA陽性のGPSの肺胞出血症例でも, ステロイドパルス療法とステロイド薬の維持投与のみで寛解を維持している症例も報告されている⁸⁾. また血漿交換は侵襲的で多量の血液製剤を必要とし, 循環不全や感染症, 微小凝集物混入による副作用などの問題もある. 一方, 発症早期の段階で自己抗体の除去・産生抑制を開始することが, 治療成功につながるとされている²⁾³⁾. 自験例は早期のステロイドパルス療法導入にもかかわらず肺胞出血の急激な増悪をきたしたことから, 体内に自己抗体が残存する状況ではGPSの病勢悪化リスクを常に考慮しなければならない

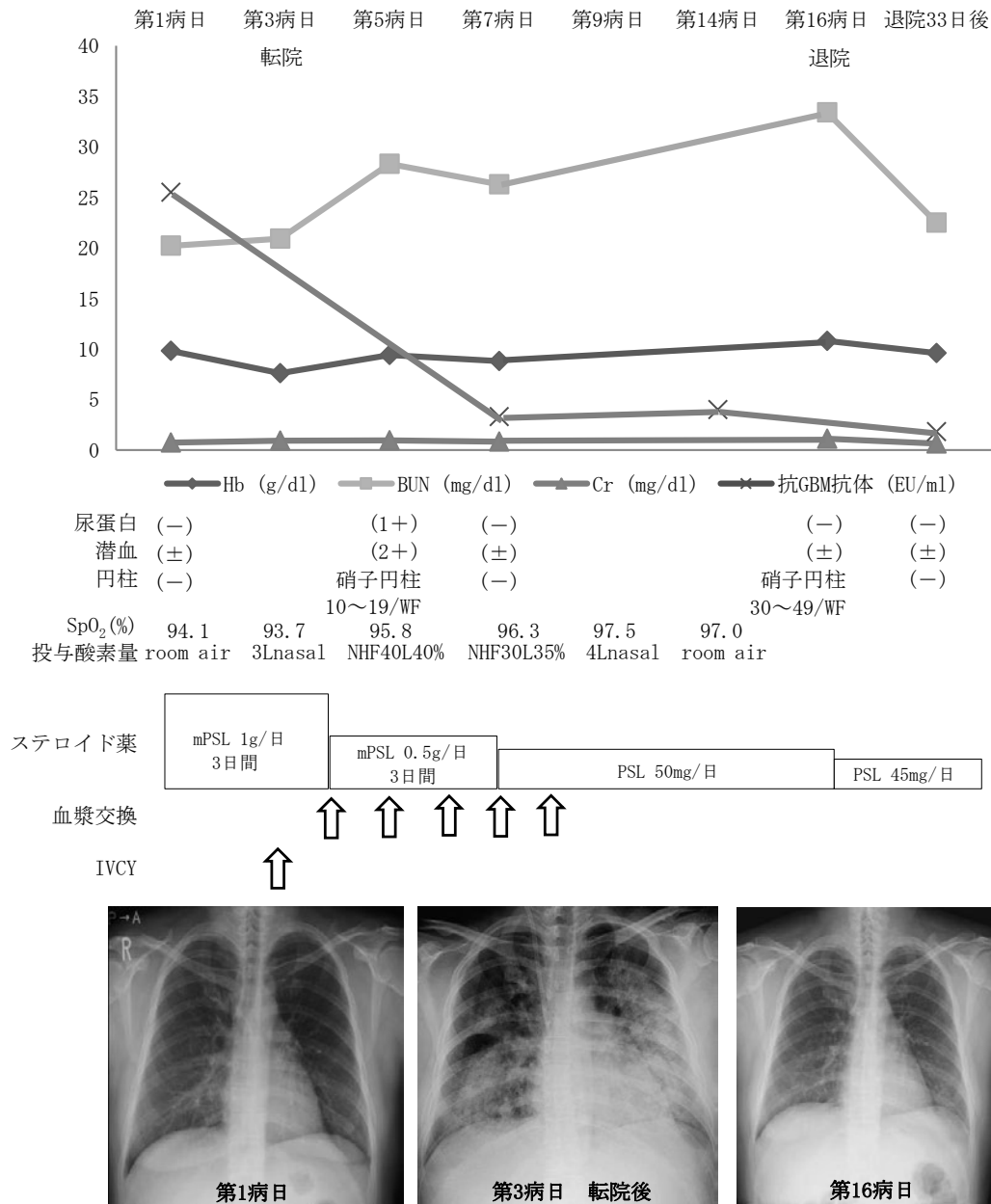


図3 臨床経過. IVCYと血漿交換後より抗GBM抗体の陰転化，呼吸状態および画像所見の改善を認めている. WF : whole field, NHF : nasal high flow.

ことが示唆された。また IVCY は抗体産生抑制目的に投与されるものであり²⁾，早期に臨床所見の改善が得られたのは血漿交換によるところが大きいものと考えられる。

自験例と同様に腎障害が軽度で肺病変が主体の GPS 症例報告でも寛解に至るまでの治療内容は多様であり，免疫抑制療法と血漿交換を同時併用した症例⁹⁾やステロイドパルス療法の後に血漿交換と CPA を追加した症例¹⁰⁾，ステロイドパルス療法の後にステロイド薬内服のみで改善した症例¹¹⁾もある一方，ステロイド薬の内服のみで加療した症例は死亡に至っている¹²⁾。

以上より，Greco らの報告³⁾にもあるように GPS の予後改善のためには診断時軽症であっても，免疫抑制療法と血漿交換の適応を早期に積極的に検討すべきと考えられる。なお，2017 年 2 月現在の最新の知見では，抗 GBM 病の治療は腎障害の有無にかかわらず肺出血（咯血）症例では，全例にステロイド薬と CPA，血漿交換の併用が Grade 1B にて推奨されており¹³⁾，すべての抗 GBM 病に対する血漿交換の早急な保険適用承認が必要と考える。

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) Jannette JC, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- 2) Hellmark T, et al. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014; 48-9: 108-112.
- 3) Greco A, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 246-53.
- 4) Le Quang C, et al. Intra-alveolar haemorrhage without renal damage as the initial presenting feature of Goodpasture's syndrome: case report and review of literature. *Rev Med Interne* 2008; 29: 1038-42.
- 5) 高田俊範, 他. Goodpasture 症候群. *臨床検査* 2011; 55: 1312-7.
- 6) Serisier DJ, et al. Alveolar hemorrhage in anti-glomerular basement membrane disease without detectable antibodies by conventional assays. *Thorax* 2006; 61: 636-9.
- 7) Lazor R, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 Cases. *Medicine* 2007; 86: 181-93.
- 8) 安部光洋, 他. ステロイドが奏効した MPO-ANCA 陽性の Goodpasture 症候群の 1 例. *日呼吸誌* 2013; 2: 18-23.
- 9) Liu P, et al. Multiple recurrences of anti-glomerular basement membrane disease with variable antibody detection: can the laboratory be trusted? *Clin Kidney J* 2016; 9: 657-60.
- 10) 山口隆廣, 他. Early Anti-GBM Disease と考えられたびまん性肺胞出血の 1 例. *鳥取医誌* 2014; 42: 33-8.
- 11) 中島一朗太, 他. 肺出血で初発した若年発症 Goodpasture 症候群の亜型と考えられた 1 例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 652-7.
- 12) Kussman A, et al. Serum antibody-negative Goodpasture syndrome with delta granule pool storage deficiency and eosinophilia. *Clin Kidney J* 2012; 5: 572-5.
- 13) Kaplan AA, et al. Treatment of anti-GBM antibody (Goodpasture's) disease. In: UpToDate, Lam AQ. (accessed on February 18, 2017)

Abstract

A case of Goodpasture's syndrome with a rapidly worsening alveolar hemorrhage after steroid pulse therapy

Hayami Tsuzuki^a, Keitaro Sakakibara^a, Kiyoshi Takenaka^a,
Hiroki Hayashi^b, Kazue Fujita^b and Akihiko Gemma^b

^a Department of Pulmonary Medicine, Hakujikai Memorial Hospital

^b Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Goodpasture's syndrome (GPS) is managed by a combination of steroids, cyclophosphamide, and plasmapheresis, but the optimal therapy for mild cases is uncertain. A 45-year-old woman who had a 3-month history of cough and hemoptysis visited our hospital. Chest CT revealed slight bilateral ground-glass opacity. In biochemistry views, anti-GBM antibodies were positive, and uric acid was also elevated. Therefore the patient was diagnosed with GPS. On the first hospital day, bronchoscopy was performed to confirm alveolar hemorrhage, and steroid pulse therapy was then done. On the third hospital day, the patient developed respiratory failure as a result of a rapidly worsening alveolar hemorrhage. Administration of cyclophosphamide and plasmapheresis on steroid therapy induced remission. Our case suggested the importance of plasmapheresis combined with steroids and cyclophosphamide for the treatment of mild cases of GPS.