

症例報告

肺胞出血が再燃した Goodpasture 症候群に再度免疫抑制療法、血漿交換療法を行い治療し得た 1 症例

岸田 浩一¹, 金本 匡史¹, 神山 彩¹, 松岡 宏晃¹, 戸部 賢¹, 齋藤 繁¹¹ 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院集中治療部

要旨

Goodpasture 症候群 (Goodpasture's syndrome, GPS) は、抗基底膜 (Glomerular basement membrane, GBM) 抗体による II 型アレルギーから肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) を特徴とする疾患であり、¹ 寛解導入・維持療法により再燃は稀とされている。今回我々は副腎皮質ステロイド薬の内服困難から GPS が再燃、集中治療管理が必要になった症例を経験した。症例は 52 歳男性。肺胞出血と腎不全を呈した GPS に対し、寛解導入療法を行い一旦症状改善、維持透析中であつたが、副腎皮質ステロイド薬の内服困難から肺胞出血が再燃した。入院後早期に免疫抑制療法と肺胞出血に注意しながら血漿交換療法、ならびに呼吸状態の慎重な管理を行い、患者は無事歩退院となった。寛解導入後早期の免疫抑制療法の中絶により、再燃が稀とされている GPS も容易に症状再燃の可能性があることに十分注意が必要である。

文献情報

キーワード:

Goodpasture 症候群,
免疫抑制療法,
肺胞出血

投稿履歴:

受付 平成30年11月5日
修正 平成30年12月3日
採択 平成30年12月6日

論文別刷請求先:

岸田浩一
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15
群馬大学医学部附属病院集中治療部
電話: 027-220-8698
E-mail: koikishida@gmail.com

はじめに

Goodpasture 症候群 (Goodpasture's syndrome, GPS) は、抗基底膜 (Glomerular basement membrane, GBM) 抗体によって引き起こされる II 型アレルギーが原因で、肺胞出血と急速進行性糸球体腎炎 (Rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN) を特徴とする。¹ 発症率が年 0.5-1.8 人/100 万人で、好発年齢が 20-30 歳代と 60-70 歳代と二峰性を持つ。

今回、我々は肺胞出血と急性腎不全から GPS と診断され、寛解導入後に症状は改善し維持透析を行っていたが、副腎皮質ステロイド薬内服維持困難となり、早期に肺胞出血が再燃した症例を経験したので報告する。

症例

症例: 52 歳, 男性. 身長 172 cm, 体重 66 kg.

既往歴: 高血圧症.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 当院に入院する約 1 か月前に肺胞出血と急性腎不全から GPS と診断された。副腎皮質ステロイド薬の静注パルス療法と血漿交換療法を行い寛解導入した。その後は副腎皮質ステロイド薬の内服継続と維持透析で症状は安定していた。ところが、寛解導入開始から 3 週間後に繰り返す嘔気・嘔吐が出現し、次第に内服困難となり、その後早期に肺胞出血が再燃したため当院紹介となった。

入院時検査所見: 意識清明, 体温 37.2°C, 血圧 200/95 mmHg,

Table 1 入院時検査所見

血算	
Hb	5.1 g/dL
WBC	9,900 / μ L
Plt	4.3 万 / μ L
生化	
BUN	86 mg/dL
Cr	8.98 mg/dL
K	5.3 mEq/L
CRP	0.41 mg/dL
PCT	6.08 ng/mL
KL-6	149 U/mL
抗 GBM 抗体	248EU
凝固	
APTT	28.6 sec
PT-INR	1.05
PT 活性	90%
細菌学的検査	
β -D-グルカン	<2.8 pg/mL
カンジダ抗原	(+)
クリプトコッカス抗原	(-)
アスペルギルス抗原	(-)
IFN- γ 遊離試験	(-)
IgMHA 抗体	(-)
HBs 抗原	(-)
HCV 抗体	(-)
HEV 抗体	(-)
VCMlgM	(-)
血液培養	(-)
喀痰培養	normal flora
免疫学的検査	
PR3ANCA	(-)
MPOANCA	(-)

PCT, procalcitonin; KL-6, sialylated carbohydrate antigen KL-6; P R3 ANCA, proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody; MPO ANCA, myeloperoxidase ANCA

脈拍 80/min, SpO₂ 97% (酸素 5 L マスク投与下). 血液検査 (Table 1) では, BUN 86 mg/dL, Cr 8.98 mg/dL, K 5.3 mEq/L と腎不全を認めた他, Hb 5.1 g/dL と重度貧血を呈していた. また, 抗 GBM 抗体は 248 EU と上昇していた. プロカルシトニン は 6.08 ng/mL と上昇しており, 細菌学的検査ではカンジダ抗原のみ陽性で, その他は陰性であった. 抗好中球細胞質抗体 (Antineutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は陰性であった. 胸部 CT (Fig. 1) では, 両肺野にわたり粒状影とすりガラス影を認めた.

入院後経過 (Fig. 2): 病歴と検査所見から今回の肺胞出血は GPS の再燃によるものと考えられた. 血液透析及び血漿交換ならびに気管内挿管による人工呼吸管理目的に ICU へ入室となった. 赤血球輸血を行い貧血の改善を図りながら, 呼吸状態は酸素療法のみで維持可能であった. 3 日連続で血漿交換 (新鮮凍結血漿 2,880 ml) を行い, 同時に血液透析も週 3 回のペースで施行した. 細菌性肺炎の可能性を考慮してメロペネム 0.5 g/day を開始し, 水溶性プレドニゾロン 90 mg/day (1.36 mg/kg/day), その後シクロフォ

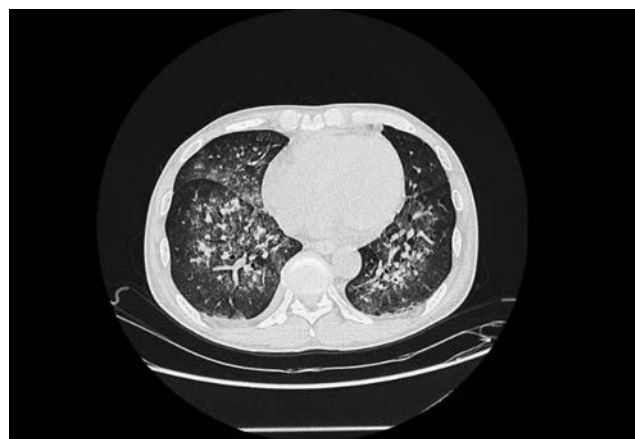


Fig. 1 入院時胸部 CT 全肺野にわたり粒状影とすりガラス影が認められる.

スファミドを 500 mg (7.6 mg/kg) を静注して寛解導入を行った. 日和見感染症の予防のために, 予防量の ST 合剤 (バクタ®配合錠) を使用した (0.5 錠/day). 第 10 病日に再検した胸部 CT では両肺野の粒状影とすりガラス影は改善し (Fig. 3), 抗 GBM 抗体は第 18 病日に 66.8 EU まで低下していた. 第 19 病日にサイトメガロウイルス抗原が陽性となり, ガンシクロビル (80 mg) を隔日投与した. 第 22 病日には体温が 38.2°C まで上昇し, 咽頭に白苔の付着を認めたため胸部 CT を再検, 両肺野に多発結節影を認めた (Fig. 3). 細菌学的検査では, β -D-glucan が 600 pg/ml と著明に上昇しており, アスペルギルス抗原が陽性であった. 培養検査では, 血液培養は 2 セット陰性であったが, 喀痰培養では, *Aspergillus fumigatus* が検出された. ミカファンギン (150 mg/day) 及びセフェピーム (1 g/day) の投与を開始した. また, WBC が 2500 / μ L まで低下していたため, 顆粒球コロニー刺激因子製剤を使用した. 以降は GPS の再燃及び新規感染症の発症なく経過し, 第 42 病日に独歩退院となった.

考察

GPS は, 抗 GBM 抗体によって引き起こされる II 型アレルギーが原因で, 肺胞出血と RPGN を特徴とする. 抗 GBM 抗体は肺胞基底膜や腎糸球体基底膜の IV 型コラーゲンに対する免疫グロブリン G 抗体であり, 何らかの原因で埋没している抗原エпитープが露出することで抗 GBM 抗体が産生され, II 型アレルギーによって肺胞出血や RPGN が引き起こされる.^{2,3} 抗 GBM 抗体が蛍光抗体法で肺胞血管壁, 腎糸球体係蹄壁に線状に沈着していることが特徴的である. 治療開始時 Cr < 5.7 mg/dL の場合, 5 年後の生存率と腎機能の温存率は共に 94% である. 治療開始時 Cr > 5.7 mg/dL かつ血液透析が必要ない場合, 5 年後の生存率と腎機能温存率は 80% と 50% である. 治療開始時 Cr > 5.7 mg/dL かつ血液透析が必要な場合は, 5 年後の生

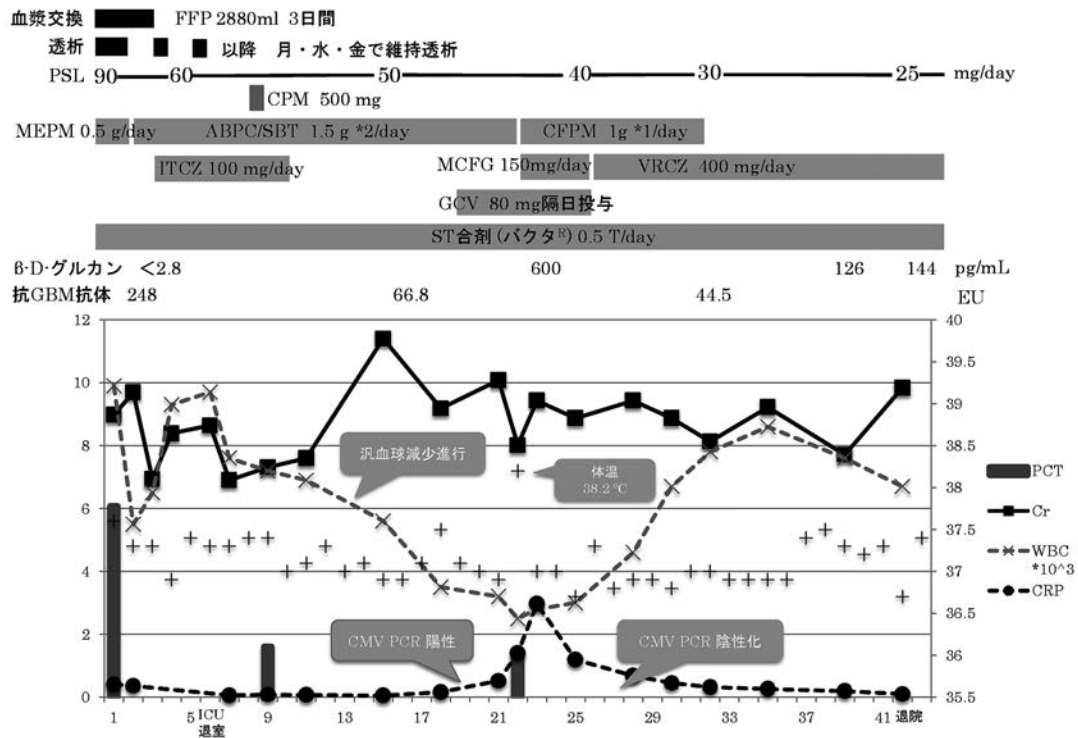


Fig. 2 入院後経過 ABPC/SBT, ampicillin/sulbactum; CFPM, cefepime; CPM, cyclophosphamide; GCV, ganciclovir; ITCZ, itraconazole; MCFG, micafungin; MEPM, meropenem; PSL, prednisolone; VRCZ, voriconazole

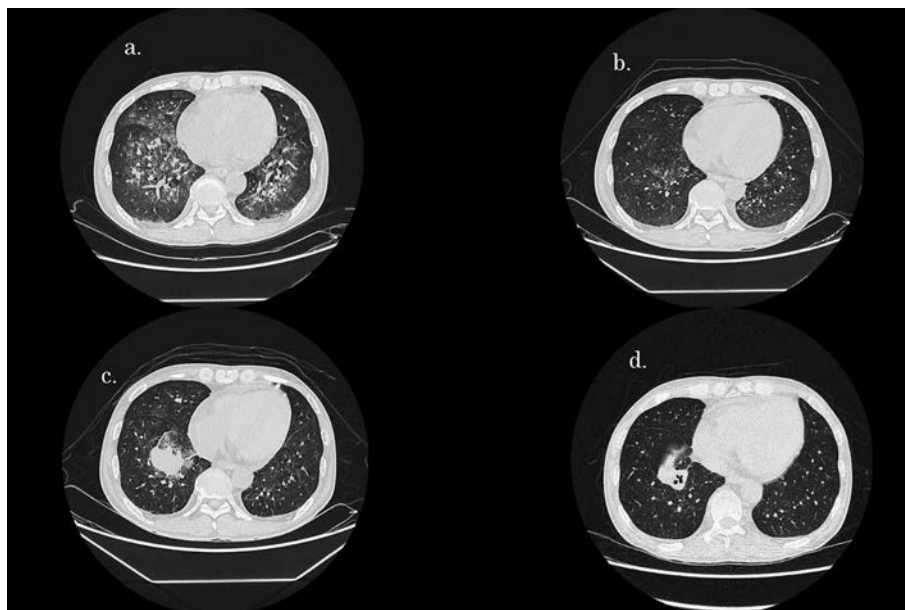


Fig. 3 治療経過 a.入院時, b.第10病日, c.第22病日, d.第36病日

存率と腎機能温存率は44%と13%まで低下してしまう。治療開始時の腎機能低下は生存率とその後の腎機能温存に大きな影響を与える。後述の免疫抑制療法及び血漿交換療法の併用で、治療成績は改善を認めているが、未だに予後不良の疾患である。⁴

今回の症例では、寛解導入後に繰り返す嘔気・嘔吐が出現し、副腎皮質ステロイド薬の内服継続が困難になり、GPSの再燃をきたしたと考えられた。今回の嘔気・嘔吐の原因は不明であるが、寛解導入後から間もない時期に治

療が中断されてしまうと、容易に症状が再燃するということを今回の症例で強く実感した。

寛解導入のための初期治療としては、肺胞出血を認める症例、及び腎機能の温存が期待される症例 (Cr<5.7 mg/dL, 腎生検で半月体形成率が50%未満の症例) では、免疫抑制療法 (副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬) と血漿交換療法の併用が原則である。病勢コントロールのために、強い抗炎症治療と同時に、病因である抗GBM抗体の産生抑制と除去を行う必要があるからである。⁵ 今回の症例で

は、すでに維持透析が導入されており腎機能の温存は期待できなかったものの、肺胞出血を呈していたことから免疫抑制療法と血漿交換療法を行った。免疫抑制薬に関しては、年齢や腎機能を考慮して投与量を決定する必要がある。高度の腎機能低下例及び透析導入例においては、静注シクロフォスファミドを使用する場合、投与量を 20-30% 減量することにより適切な血中濃度-時間曲線下面積となることが報告されている。静注と経口を比較すると、生存率及び腎機能温存に差を認めなかったが、静注の方が白血球減少症の頻度が少なく、再燃率が高いと言われている。⁶

免疫抑制療法中は感染症に注意が必要である。本症例では、サイトメガロウイルスとアスペルギルス感染症を発症したが、早期から適切な抗ウイルス薬、抗真菌薬を使用することにより治療効果を得られた。

血液透析及び血漿交換に伴う問題点として、出血特に肺胞出血の増悪が考えられる。本症例では、血液浄化療法中の活性化凝固時間を 150 秒前後に厳密に管理することで出血合併症を回避することができた。

肺胞出血による呼吸状態の悪化に対しては、気管内挿管による人工呼吸管理が必要となることが多い。肺胞出血が著しい場合は、二腔気管支チューブを用いた分離肺換気により、出血側の血液が反体側に流れ込むのを防ぐ方法や、PEEP による酸素化の改善、持続気道内陽圧による止血効果も期待できる。一方で、圧負荷による気胸や人工呼吸関連肺炎の合併症に注意が必要である。今回の症例では、来院時の出血の状態と呼吸状態から、人工呼吸管理は行わずに酸素療法のみで経過を見ることとした。早期に免疫抑制療法と血漿交換療法を行ったことで、入院後も呼吸状態は悪化することなく経過した可能性がある。症例に応じて、

人工呼吸管理による利点や欠点を考慮しながら重症呼吸不全に至る前に適切な対応を行うことが重要である。

現時点で GPS に対する寛解維持療法に関するエビデンスは極めて乏しいのが現状である。抗 GBM 抗体の産生が 6-9 か月で自然に正常化することから、低容量の副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬を 6-9 か月以上継続することが多く、抗 GBM 抗体の消失や症候の再燃がないことを確認しながら中止を検討していく。⁶ 今回の症例では、経口 PSL 25 mg/day で退院となり、外来で再燃のないことを確認しながら漸減を行っている。

なお、本稿の全ての著者には規定された COI はない。

引用文献

1. 高田俊範, 鈴木英一. Goodpasture 症候群. 呼吸器疾患最新の治療 2013-2015. 東京: 南江堂, 2013: 357-359.
2. 安部光洋, 須田 明, 吉田 正ら. ステロイドが奏功した MPO-ANCA 陽性の Goodpasture 症候群の 1 例. 日呼吸誌 2013; 2: 18-23.
3. Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010; 363: 343-354.
4. Eknayan G, Lameire N, Eckardt KU, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis in KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 240-242.
5. 木村健二郎, 岡田浩一, 今井裕一ら. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 日本腎臓学会編. 東京: 東京医学社, 2013: 1-252.
6. 松尾清一, 木村健二郎, 有村義宏ら. エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群 (RPGN) 診療ガイドライン 2014. 日本腎臓学会編. 東京: 東京医学社, 2014: 1-79.

A Case of Goodpasture's Syndrome with Recurrent Alveolar Hemorrhage Successfully Treated with Repeated Immunosuppressive Therapy and Plasma Exchange

Koichi Kishida¹, Masafumi Kanamoto¹, Aya Kamiyama¹, Hiroaki Matsuoka¹, Masaru Tobe¹ and Shigeru Saito¹

¹ Intensive Care Unit, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Abstract

Goodpasture's syndrome (GPS) is an autoimmune disease in which antibodies attack the glomerular basement membrane in lung and kidney, and is characterized by alveolar hemorrhage and rapidly progressive glomerulonephritis. Recurrence of this disease is rare due to the high success rate of remission induction and maintenance therapy. We report a 52-year-old man with GPS who had undergone steroid therapy and hemodialysis, and was in remission. Oral steroid use became increasingly difficult due to his nausea and vomiting. He was admitted to our hospital because alveolar hemorrhage recurred. Early intervention such as immunosuppressive therapy, plasma exchange therapy and careful management of his respiratory status enabled his safe discharge. When immunosuppressive therapy is stopped shortly after induction of remission, GPS will occasionally relapse, and it is necessary to keep this possibility in mind.

Key words:

Goodpasture's syndrome,
immunosuppressive therapy,
alveolar hemorrhage
