

【point】低補体血症を伴う肺胞出血と腎臓病。

【肺腎症候群の鑑別】

#### ■ Goodpasture 症候群

抗 GBM 抗体による疾患は、肺腎症候群の可能性としては高くないが、管理を考える上で重要。

Goodpasture 症候群は、主に若年男性の肺胞出血と関係が深い。肺胞出血の程度は大きく異なるが、今回の症例のように、生命に関わることもある。肺を刺激する物質（煙草の煙など）や感染症によって惹起されるが、今回の症例では記載がない。尿毒症や呼吸不全を説明できる全身症状を欠くことが多い。腎不全は急速進行性が多い。この疾患では、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の様式をとることが多く、また肺は非炎症性の肺胞出血をきたすことが多い。鉄欠乏性貧血は肺出血による可能性が考えられる。血中補体値は典型的には正常。IV型コラーゲンを標的とする自己抗体を有することが多く、また 20-30% に ANCA が見られる。

この患者では、数年前から蛋白尿と血尿を示し、低補体血症があり、BAL では炎症と出血の所見が見られていて、Goodpasture 症候群はやや否定的である。

#### ■ ANCA 関連疾患

肺腎症候群において、ANCA 関連血管炎は最も頻度の高い原因の一つであり、今回の症例でも考慮しなければならない。多発血管炎性肉芽腫症(Wegener 肉芽腫)と顕微鏡的多発血管炎の患者において、85-90% に抗好中球細胞質抗体(ANCA)が認められる。全身症状（発熱、関節痛、関節炎、皮膚病変）も頻度が高いが、この患者では見られない。

ANCA 関連血管炎の肺病変は DAD（瀰漫性肺胞障害）、出血、限局性の炎症性血管炎である。多発血管炎性肉芽腫症では、上気道の病変、肺の壊死所見、肺門部リンパ節腫脹も多く認められる。脾臓壊死も観察されうる。血清補体値は通常正常か高値を認める。赤沈、CRP も上昇する。慢性的な重篤な肺出血が見られた場合には鉄欠乏性貧血も起こしうる。

この患者では、全身症状を有さず、上気道の症状もなく、低補体血症も有していることから、ANCA 関連血管炎はやや否定的である。

#### ■ 血栓塞栓疾患

呼吸困難、低酸素血症、発熱、肺浸潤は血栓塞栓の兆候である。抗リン脂質抗体症候群、ネフローゼ症候群を伴う血栓形成傾向、PR3(C-ANCA)陽性血管炎は肺血栓塞栓症のリスクを増す。典型的には、右心系圧の上昇、右心不可を示す ECG 所見、酸素吸入によって改善しない低酸素血症、胸痛を示すが、今回の症例では見られていない。D-dimer の上昇は高度の腎不全によって説明されうる。

## ■ SLE

肺病変は SLE において 0.5-5% しか見られないが、腎臓と肺の病変が見られる SLE も考慮に入れなければならない。出血を伴う瀰漫性肺障害(DAD)は SLE の肺病変で最も頻度が高く、肺病変を有する患者の 50% に明らかな血痰が見られる。今回の症例や多発血管炎でみられるように、SLE 患者における肺出血は殆ど常にループス腎炎と関連があり、抗リン脂質抗体ともよく関係がある。また、肺病変に関しては、無菌性の肺胞出血や、肺毛細血管炎がみられることがあり、今回の症例では肺胞出血、炎症がともに見られる。ほかに今回の患者が有する SLE の特徴は、日光に曝露された場所における色素脱失・沈着、多クローン性の高グロブリン血症、低補体血症、梅毒の生物学的偽陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、ループスアンチコアグulant存在の可能性が挙げられる。

肺腎症候群を有する SLE 患者は、抗 GBM 抗体病、ANCA 関連疾患を有する可能性がある。これらの疾患は腎や肺の生検組織による、血清学的・免疫病理学的検査によってのみ診断される。ANCA に関連しない、瀰漫性多発血管炎もまた SLE 患者の増殖性糸球体腎炎の原因として考えられる。

また、心筋疾患も SLE 患者では起こりうる。今回の症例では、CK 上昇、CK-MB 上昇、Troponin T 上昇が見られたが、これが腎病変によるものか心血管病変によるものかは容易には判断できない。しかしながら、Troponin I および心エコーが正常という所見から、心血管疾患は考えにくい。患者は血清アミラーゼおよびリパーゼ高値であったが、これは重度の腎不全によるものか、内臓動脈炎に伴う膵炎によるものと考えられる。

以上のことから、SLE による肺胞出血、ループス腎炎を疑い、診断的手技として、血清学的検査(抗 GBM 抗体、ANCA)、腎生検を行った。その結果、抗 GBM 抗体、ANCA は陰性であった。

腎生検の結果を示す。

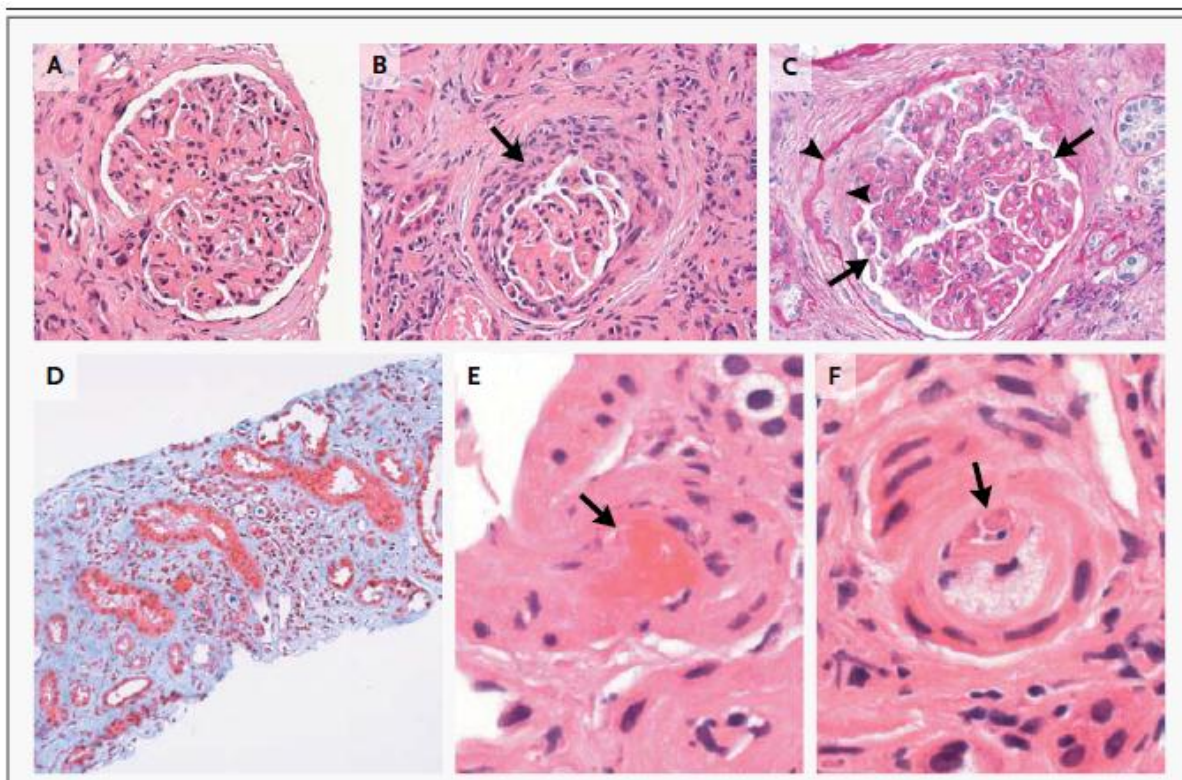


fig2

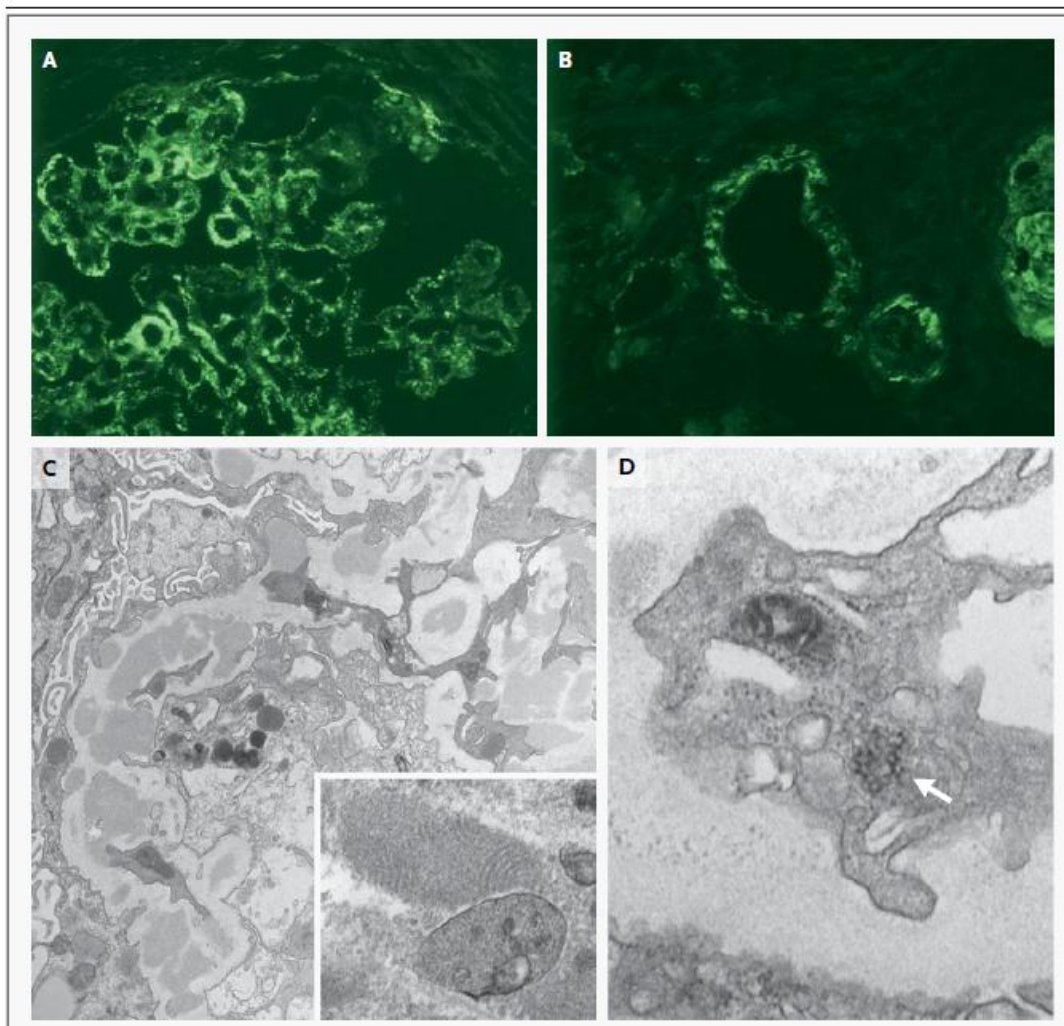


fig3

【最終診断】活動性病変と慢性病変を有する瀰漫性増殖性ループス腎炎(Class IV-G [A/C])および肺胞出血を伴う SLE

【その後の経過】

入院から 48 時間後、グルココルチコイド投与後、大幅な改善を認め、速やかに人工呼吸器からの離脱、抜管が達成された。ANCA、Goodpasture 抗体陰性、抗核抗体陽性、ds-DNA 抗体陽性。入院 3 日目に患者は ICU を出た。predonisonone が開始された。cyclophosphamide による治療が開始された。低分子量ヘパリンが開始され、warfarin に移行。11 日目に退院、外来にて週 3 回透析。経口での cyclophosphamide が開始され、predonisonone が継続された。6 か月後に cyclophosphamide 中止。そのさらに数か月後には尿量が減少し、クレアチニンが低下し、透析が週 2 回となった。腎機能は改善を続け、退院から 15 か月後、透析と prednisonone は中止された。

●参考：lupus 腎炎の分類

表3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) によるループス腎炎の2003年分類

|              |  |
|--------------|--|
| I 型          | <b>微小メサンギウムループス腎炎</b><br>光顕において糸球体は正常であるが、蛍光抗体法ではメサンギウムに免疫沈着物が認められる  |
| II 型         | <b>メサンギウム増殖性ループス腎炎</b><br>光顕でメサンギウム細胞増殖（程度は問わない）もしくはメサンギウムに限局した基質拡大が認められ、メサンギウムに免疫沈着物が認められる<br>蛍光抗体法あるいは電顕において孤立性の上皮下ないし内皮下沈着物がわずかに認められる場合もあるが、光顕では認められない  |
| III 型        | <b>巣状ループス腎炎<sup>a</sup></b><br>活動性もしくは非活動性、分節性ないし全節性、管内性ないし管外性の巣状糸球体腎炎で、全糸球体の<50%に病変が認められる。典型例では巣状の内皮下免疫沈着物が認められ、メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある   |
| III (A) 型    | 活動性病変：巣状増殖性ループス腎炎  |
| III (A/C) 型  | 活動性および慢性化病変：巣状増殖性および硬化性ループス腎炎  |
| III (C) 型    | 糸球体癒痕を伴う慢性化非活動性病変：巣状硬化性ループス腎炎  |
| IV 型         | <b>びまん性ループス腎炎<sup>b</sup></b><br>活動性もしくは非活動性、分節性ないし全節性、管内性ないし管外性のびまん性糸球体腎炎で、全糸球体の≥50%に病変が認められる。典型例ではびまん性の内皮下免疫沈着物が認められ、メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある。この型は、病変を有する糸球体の≥50%が分節性病変を示すびまん性分節性 (IV-S) ループス腎炎と、病変を有する糸球体の≥50%が全節性病変を示すびまん性全節性 (IV-G) ループス腎炎に分けられる。分節性とは、病変部分が糸球体係蹄の半分未満の糸球体病変と定義される。びまん性のワイヤーループ状沈着物を有するが、糸球体増殖は軽度あるいは存在しない症例もこの型に含まれる。 |
| IV-S (A) 型   | 活動性病変：びまん性分節性増殖性ループス腎炎   |
| IV-G (A) 型   | 活動性病変：びまん性全節性増殖性ループス腎炎   |
| IV-S (A/C) 型 | 活動性および慢性化病変：びまん性分節性増殖性および硬化性ループス腎炎   |
| IV-G (A/C) 型 | 活動性および慢性化病変：びまん性全節性増殖性および硬化性ループス腎炎   |
| IV-S (C) 型   | 硬化を伴う慢性化非活動性病変：びまん性分節性硬化性ループス腎炎  |
| IV-G (C) 型   | 硬化を伴う慢性化非活動性病変：びまん性全節性硬化性ループス腎炎  |
| V 型          | <b>膜性ループス腎炎</b><br>光顕により、あるいは蛍光抗体法ないし電顕により、全節性または分節性の上皮下免疫沈着物、もしくはそれらの形態学的遺残が認められる。メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある<br>V型ループス腎炎はIII型もしくはIV型と複合する場合があり、その場合には両者を診断名とする<br>V型ループス腎炎は進行した硬化性病変を示す場合がある   |
| VI 型         | <b>進行した硬化性ループス腎炎</b><br>糸球体の≥90%が全節性硬化を示し、残存腎機能は認められない   |

問質の炎症と線維化、動脈硬化および他の血管病変の程度についても明記し、評価（軽度・中等度・高度）を行うこと。

<sup>a</sup> 活動性病変および硬化性病変を有する糸球体の割合を明記すること。

<sup>b</sup> フィブリノイド壊死および（または）細胞性半月体を有する糸球体の割合を明記すること。