

別冊・医学のあゆみ

# 呼吸器疾患

Ver.6

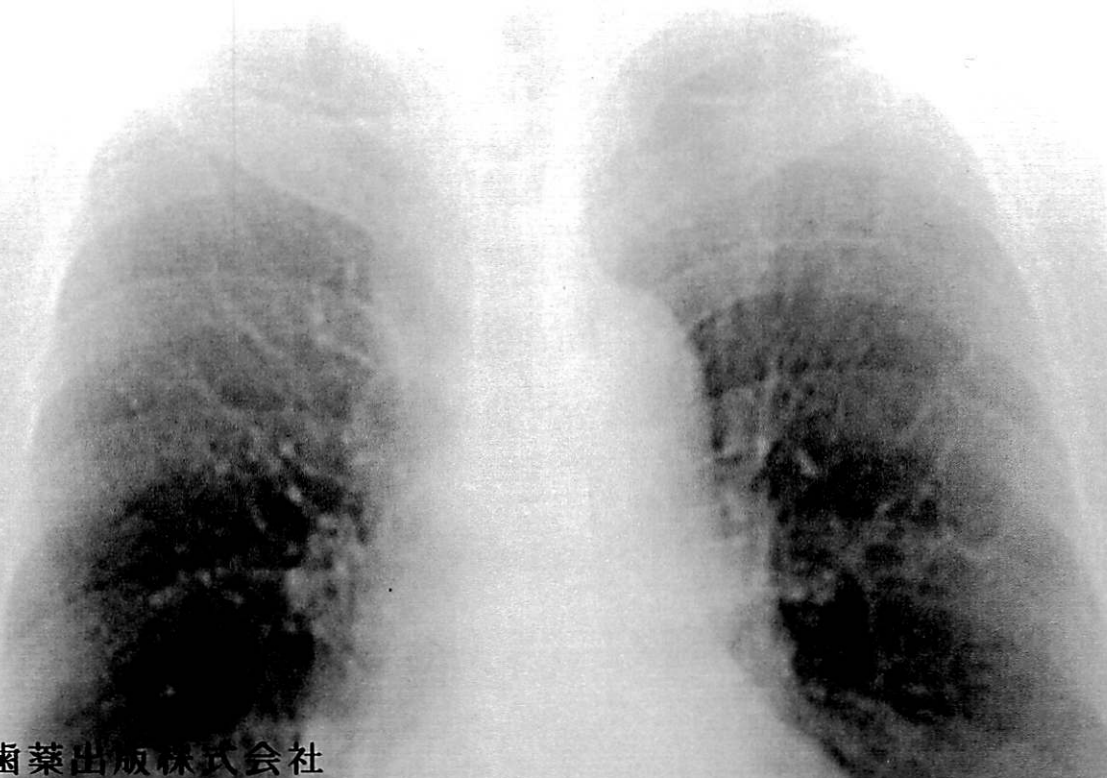
—state of arts

●編集

北村 諭 (自治医科大学名誉教授, 公益財団法人 日本呼吸器財団理事長)

巽 浩一郎 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学)

石井 芳樹 (獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科)



原因不明の肺疾患

# Goodpasture 症候群

*Goodpasture's syndrome*

### Key point

- Goodpasture 症候群は、抗基底膜抗体が病因の“臓器特異的自己免疫疾患”で、急速進行性糸球体腎炎と肺泡出血を特徴とする。
- 抗基底膜抗体が認識する抗原は、肺泡と糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲン  $\alpha 3$  鎖非コラーゲンドメイン ( $\alpha 3$ NC1) である。
- 肺泡出血例あるいは血清クレアチニンが 5~7 mg/dL の症例は、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミドと血漿交換で治療する。
- 本疾患の予後を決定的にもっともよい指標は、腎生検標本において観察される半月体形成を伴わない糸球体の割合である。

Goodpasture 症候群は、急速進行性糸球体腎炎と肺泡出血を特徴とするまれな病態である。ただし、こうした症候を示す疾患は本症候群だけではないことから、抗基底膜抗体によって引き起こされるII型アレルギーが病因の“臓器特異的自己免疫疾患”のみ、Goodpasture 症候群と診断する。抗基底膜抗体は肺と腎に存在する抗原を認識するため、これらの臓器に障害を起こす<sup>1)</sup>。本症候群の発症率は年間 100 万人に 0.5~1 人程度で、白人は他の人種より発症しやすく、男性は女性の 6 倍の罹患率である。年齢分布は 18~30 歳と 50~65 歳の二峰性に分布している。

### IV型コラーゲンと抗基底膜抗体(図 1)

ヒトのコラーゲン蛋白質は 30 種類以上あるが、基底膜にはおもにIV型コラーゲンが含まれている。IV型コラーゲンは、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$  と呼ばれる 6 本の鎖から構成される。それぞれの鎖は、①N 末端にある 7S ドメイン、②中央部を占めるコラーゲンドメイン、③C 末端の非コラーゲンドメイン (NC1)、の 3 つのドメインをもつ。6 本の鎖は 3 本ずつ集まってプロトマーと呼ばれる三重らせん分子を形成するが、その組合せは  $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)、 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 5/\alpha 5/$

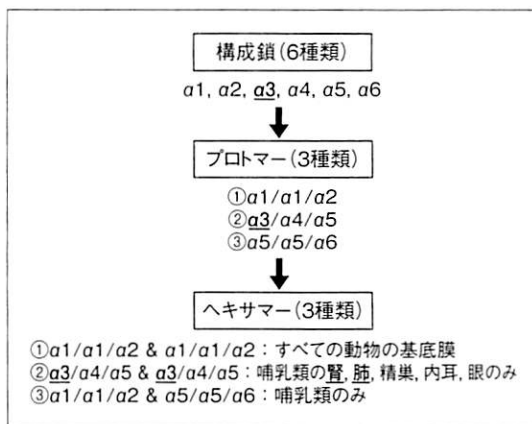


図 1 IV型コラーゲンの構成成分とGoodpasture抗原

IV型コラーゲンは、 $\alpha 1$  から  $\alpha 6$  までの 6 種類の構成鎖からなる。Goodpasture 症候群の病因である抗基底膜抗体が認識する抗原は Goodpasture 抗原と呼ばれ、IV型コラーゲンの  $\alpha 3$  鎖 NC1 ドメインに存在する。プロトマーとヘキサマーの組合せに加え、ヘキサマーによって発現動物や臓器が限定されているため、Goodpasture 抗原は哺乳類の腎、肺、精巣、内耳、および眼にしか存在しない。

$\alpha 6$ (IV)の 3 種類しかない。これらの三重プロトマーの NC1 どうしが結合しヘキサマーを形成するが、NC1 の組合せも  $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)- $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)、 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)- $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)- $\alpha 5/\alpha 5/\alpha 6$ (IV) の 3 通りしかない。ヘキサマーの組合せは発生学的にも制御されており、 $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)- $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV) はすべての動物の基底膜にみられるが、 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)- $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV)、 $\alpha 1/\alpha 1/\alpha 2$ (IV)- $\alpha 5/\alpha 5/\alpha 6$ (IV) は哺乳類にしかみられない。また  $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ (IV) 網目構造は腎(おもに糸球体基底膜)、肺、精巣、(内耳)蝸牛、眼のみに存在する。

本症候群の病因である抗基底膜抗体は、肺泡と糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの  $\alpha 3$  鎖 NC1 ドメイン ( $\alpha 3$ NC1) を認識する。 $\alpha 3$ NC1 にある抗基底膜抗体の標的となるエピトープは、①蛋白質相互作用による特殊な構造により、物理的に抗体と接触しにくいこと、②解剖学的にきわめて組織特異的が高いこと、の 2 つの理由により隠蔽された (cryptic) 状態となっている。そのため、たとえ抗  $\alpha 3$ NC1 抗体が存在しても、全例 Goodpasture 症候群を発症するわけではない(「サイドメモ」参照)。

### 主要症状・身体所見

Goodpasture 症候群にみられる症状は、それ以外の急速進行性糸球体腎炎と同様である。すなわち、蛋白尿(通常はネフローゼにならない)を伴う比較的急性の腎機能障害や、変形赤血球、白血球、および赤血球・

高田俊範, 李 琼 / 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
 Toshinori TAKADA and Qiong Li

顆粒円柱といった腎炎に特有の沈渣がみられる。しかし、従来考えられていたよりももっと軽症の腎病変を有する症例がみられることも報告されている。

肺胞出血などの呼吸器症状はおよそ60~70%の症例にみられる。まれには呼吸器症状が主徴であることもある。呼吸器症状には息切れ、咳嗽、ときに咯血がみられる。肺胞出血がない症例でも抗基底膜抗体は存在する。肺病変の有無は、循環抗基底膜抗体が肺胞基底膜に到達できるかどうかによって異なると考えられる。呼吸器病変を伴う症例では喫煙などに関連する呼吸器疾患を有する場合が多く、ときには感染、コカイン吸引、あるいはトリクロロエタン、三塩化炭素、キシレン、エチルエーテルなどの炭化水素化合物の曝露歴がある。

全身倦怠、体重減少、発熱、あるいは関節痛などの全身症状は通常伴わない。このような症状がある場合は、全身性血管炎の合併、とくにANCA関連血管炎の合併を示唆する。

## 主要検査成績

胸部X線では胸膜直下がスベアされた両側の浸潤影が、HRCTでは区域性にスリガラス影や肺泡性陰影がみられる。呼吸機能検査では、肺胞出血により肺胞にヘモグロビンが存在すると、COによる拡散能(DLCO)が上昇する。また、全肺気量や肺活量は減少する。気管支鏡検査は、他疾患による出血の否定と肺病変の程度を類推するのに役立つ。気管支肺胞洗浄

(BAL)液は血性となるが、1回目のBAL液より2回目、3回目の洗浄液がより赤く見える(血液成分が増加する)のが特徴的であり、接触性出血と鑑別できる。さらにBAL液を検鏡すると、ヘモジデリンを貪食したマクロファージが多数認められる。またBAL液の細菌学的検査を行えば、感染による咯血との鑑別も可能である。さらに、気管支鏡下肺生検によって得られた肺組織を用いた蛍光抗体法で、肺胞基底膜に沿った線状のIgG沈着が観察される。

尿検査では血尿、蛋白尿、種々の円柱尿が認められる。多くの症例で比較的急速に腎機能が低下し、急性腎不全を呈する。血清抗糸球体基底膜抗体価は、Goodpasture症候群の87%の症例で陽性となる。抗菌薬使用中の症例で偽陽性となることがあるが、他疾患では一般に陰性である。腎生検組織では、半月体形成と糸球体基底膜に沿って線状のIgG、フィブリン沈着を認める。この腎生検所見と血清抗糸球体基底膜抗体の存在で、Goodpasture症候群の確定診断がなされる。また、肺胞出血の遅延により鉄欠乏性貧血がみられることがある。

## 診断と治療

診断、検査成績と治療方針の流れを図2に示した。

### 1. 抗基底膜抗体

急速進行性糸球体腎炎の症例をみた場合、肺胞出血の有無にかかわらず抗基底膜抗体を測定する。末梢血中あるいは腎、肺組織に抗基底膜抗体が証明されれば、Goodpasture症候群と診断される。血液中抗基底膜抗体の検出は、従来患者血清を正常腎または肺組織と反応させる間接蛍光抗体法が用いられていたが、近年ではELISA法が広く行われている。症例の生検肺あるいは腎組織を対象とした蛍光抗体法では、肺胞毛細血管壁、腎糸球体係蹄壁にIgG、C3の線状の沈着が特徴的に観察される。抗基底膜抗体が陰性の場合、全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、Wegener肉芽腫症)、全身性ループスエリテマトーデスのほか、種々の急性糸球体腎炎(連鎖球菌感染後糸球体腎炎)に伴う水分過多、尿毒症性肺毛細血管透過性亢進、あるいは感染症などによる肺うっ血を鑑別する。抗好中球細胞質抗体が検出されれば顕微鏡的多発血管炎、Wegener肉芽腫症、あるいはその関連疾患が強く示唆される。また、抗核抗体が検出されれば全身性ループスエリテマトーデスを疑う。抗連鎖球菌抗体あるいは血液培養陽性所見は、連鎖球菌感染後糸球体腎炎あるいは細菌性心内膜炎の可能性を示唆する。通常用いられるASLOは、連鎖球菌感染後糸球体腎炎の50%にしか陽性にならない。そのため、他の抗連鎖球菌抗体、たとえば抗

## サイド メモ

### Goodpasture抗原

抗基底膜抗体は、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖NC1ドメインにあるE<sub>A</sub>(アミノ酸残基17-31)とE<sub>B</sub>(同127-141)の2つのエピトープを認識する。IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖は $\alpha 4$ 鎖 $\alpha 5$ 鎖と結合し、三重らせん分子 $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ を形成する。このとき、 $\alpha 4$ NC1と $\alpha 5$ NC1分子により、 $\alpha 3$ NC1にあるE<sub>A</sub>とE<sub>B</sub>エピトープは構造的に隠蔽される。IV型コラーゲンが網目構造を形成する際、2つの三重らせん $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ NC1どうしが結合してヘキサマー構造をとるため、E<sub>A</sub>とE<sub>B</sub>エピトープは抗基底膜抗体からさらに物理的に隔離される。最近、Goodpasture症候群では $\alpha 3$ NC1と $\alpha 5$ NC1サブユニットの病的な立体構造変化と、これに伴う $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$ NC1ヘキサマーの四次元構造の乱れがあることが見出された。つまりGoodpasture症候群は、いわば自己免疫性“蛋白立体構造異常症”ともいうべき病態である<sup>2)</sup>。

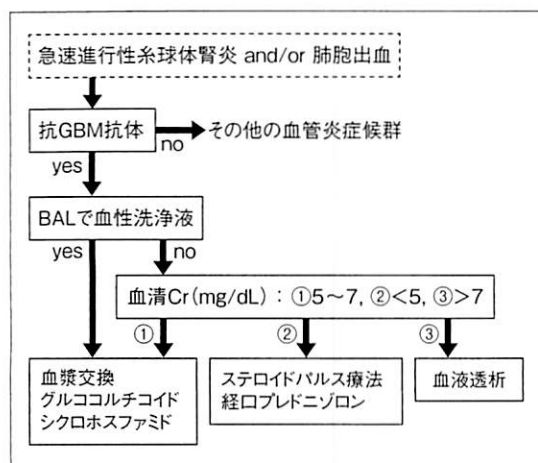


図2 Goodpasture症候群の診断と治療のフローチャート

急速進行性糸球体腎炎の症例に遭遇した場合、抗基底膜抗体の有無、BAL液所見、および血清クレアチニン値から鑑別診断を行い、治療方針を決定する。抗基底膜抗体が検出されなければ、Goodpasture症候群の可能性は否定される。BALで肺泡出血が証明された場合と血清クレアチニン値が5~7 mg/dLの場合は、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドを併用しながらの血漿交換を行う。

DNAaseB抗体、あるいはヒアルロニダーゼの測定が必要である。

## 2. 気管支肺胞洗浄 (BAL)

抗基底膜抗体が証明されGoodpasture症候群の診断が確定したら、つぎにBALを行う。BALで肺泡出血がみられた場合、循環抗基底膜抗体が肺泡基底膜に持続的に接触していると考えられるため、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドを併用しながらの血漿交換を行う<sup>3)</sup>。血漿交換は連日あるいは隔日、最大で50 mL/kg程度の血漿交換を14~21日間、または抗基底膜抗体が検出できなくなるまで継続する。抗基底膜抗体を含む血漿を除去して4~5%のアルブミン溶液で置換するが、出血傾向を伴うような症例では新鮮凍結血漿も併用する。この際、カテーテル留置などの侵襲的処置や強力な免疫抑制療法併用に伴う感染症には十分な注意が必要である。血漿交換と併用して、副腎皮質ステロイド薬とシクロホスファミドを用いた免疫抑制療法を行う。ほとんどの場合、ステロイドパルス療法に引き続いて経口プレドニゾロン1 mg/kgあるいは60~80 mg/dayの後療法を行い、漸減する。シクロホスファミドは、経口で連日2 mg/kgを使用する。60歳以上の症例では、1日量が100 mgを超えないほうがよい。経口摂取のできない症例、薬剤服用に問題のある症例などでは、シクロホスファミドの静注も用いられる。

## 3. 腎機能

BALで肺泡出血が認められない場合は、血清クレアチニン値により治療方針が異なる。血清クレアチニン値が5 mg/dL以下の場合、血漿交換を施行せずステロイドパルス療法と経口プレドニゾロンのみで改善することが多い。血清クレアチニン値が5~7 mg/dL程度であれば、肺泡出血例に準じた治療を行う。血清クレアチニン値が7 mg/dL以上であれば、血液透析を考慮する。透析が必要なほど腎機能が低下した症例では腎機能が回復する可能性はきわめて低いため、肺泡出血がなければ血漿交換と多剤併用免疫抑制療法は行わない<sup>4)</sup>。血漿交換と多剤併用免疫抑制療法により寛解が得られた場合、低容量プレドニゾロンとアザチオプリンなどの毒性の低い薬剤を6~9カ月投与する。しかし、抗基底膜抗体価が持続的に陰性化すれば、2~3カ月で治療を終了することも可能である。一方、抗体価が高値のままであれば、免疫抑制療法を継続する。

Goodpasture症候群では、肺泡出血が重篤となるに従って貧血が進行する。肺泡出血による低酸素血症を緩和し、貧血の進行による循環虚脱を防ぐために、血色素値をみながら輸血を行う。また、免疫抑制療法に伴う日和見感染症、とくにニューモシスチス肺炎の予防のためST合剤を投与する。その他、ステロイド薬長期内服の副作用予防のために、H<sub>2</sub>ブロッカーあるいはプロトンポンプ阻害剤、カルシウム製剤とビタミンD製剤、あるいはビスホスホネート製剤を内服する。

## 予後

本疾患の予後を決定するもっともよい指標は、腎生検標本において保存されている(半月体形成を伴わない)糸球体の割合である。病初期の血清クレアチニン値と糸球体半月体陽性率は相関関係がある。とくに血清クレアチニンが5 mg/dL以上の症例では、75%以上の糸球体に半月体が存在する。発症72時間以内に血液透析が必要で全糸球体に半月体が存在する症例では、その大部分で維持透析が必要となる。

謝辞：本稿を執筆するにあたり、新潟大学医歯学総合病院医科総合診療部の鈴木栄一教授より貴重な助言や示唆をいただいたことを深謝する。

## 文献

- 1) Ooi, J. D. et al.: *J. Autoimmun.*, **31**: 295-300, 2008.
- 2) Pedchenko, V. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **363**: 343-354, 2010.
- 3) Jennette, J. C.: *Kidney Int.*, **63**: 1164-1177, 2003.
- 4) Levy, J. B. et al.: *Ann. Intern. Med.*, **134**: 1033-1042, 2001.



別冊・医学のあゆみ 呼吸器疾患 state of arts シリーズ

呼吸器疾患	1991年4月1日発行
呼吸器疾患 state of arts 1995~'98	1994年10月25日発行
呼吸器疾患 state of arts Ver. 3	1999年3月25日発行
呼吸器疾患 state of arts 2003-2005	2003年3月10日発行
呼吸器疾患 state of arts Ver. 5	2007年4月5日発行
呼吸器疾患 state of arts Ver. 6	2013年4月15日発行

P504

別冊・医学のあゆみ  
呼吸器疾患——state of arts Ver. 6

2013年4月15日 第1版第1刷発行

編者 北村 諭  
          巽 浩一郎  
          石井 芳樹  
発行者 大畑 秀穂

発行所 医歯薬出版株式会社

〒113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10

TEL. (03) 5395-7622(編集)・7616(販売)

FAX. (03) 5395-7624(編集)・8563(販売)

<http://www.ishiyaku.co.jp/>

郵便振替番号 00190-5-13816

乱丁・落丁の際はお取り替えます

印刷・三報社印刷/製本・明光社

© Ishiyaku Publishers, Inc., 2013. Printed in Japan

本書の複製権・翻訳権・翻案権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権（送信可能化権を含む）・口述権は、医歯薬出版（株）が保有します。

本書を無断で複製する行為（コピー、スキャン、デジタルデータ化など）は、「私的使用のための複製」などの著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。また私的使用に該当する場合であっても、請負業者等の第三者に依頼し上記の行為を行うことは違法となります。

**JCOPY** <社> 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書を複製される場合は、そのつど事前に（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。