

## 臨床的問題解決

### ●ダブル・トラブル

著者リスト: Christopher Smith, M.D., Gurpreet Dhaliwal, M.D., Sanjay Saint, M.D., M.P.H, エヴァン A.ファルカッシュ, M.D., Ph.D, および M.D. Puneet Garg

51歳の男性が、発熱、悪寒、倦怠感、関節痛を伴う4週間の咳を主訴に受診しました。咳は、最初は血痰を伴っていたが、次第に乾性咳嗽になった。症状発症後まもなく、彼は急病センターに来院し、アジスロマイシンの処方を受け取りました。1週間後、別の医師が症状持続に対して治療するためクラリスロマイシンを処方しました。症状改善することなく、2週間病気のままでした。彼は、鼻詰まり、咽頭痛、頭痛、耳痛、呼吸困難、嘔気、下痢、排尿障害、及び発疹はないと報告した。

咳、発熱、悪寒、倦怠感、および関節痛は、急性ウイルス性呼吸器感染症に典型的だが、症状の持続期間および鼻漏または咽頭炎がないことは、急性ウイルス性呼吸器感染症は疑いにくいです。進行中の発熱と悪寒は、感染症、癌、または自己免疫障害から生じる炎症を示唆している。結核、ヒストプラズマ症、肺膿瘍など慢性肺感染症が考えられる。閉塞性肺炎によって複雑化する肺がんも、これらの症状の原因となります。

患者の病歴には、不安障害と左脚（4年前）および右脚（3年前）の無症候の深部静脈血栓症が含まれていた。深部静脈血栓症の両方のエピソードは、短期抗凝固療法で管理されました。内服薬はほとんど使用しなかったロラゼパムと最近処方された抗生物質でした。彼は一度も喫煙したことはなかったが、アルコールを大量飲酒したことがある。彼の最終飲酒は、症状が現れる数週間前でした。彼は違法薬物を使用しませんでした。彼は最近、造園の仕事から解雇されました。両親は両方とも肺がんの既往がありました。凝固または出血障害の家族歴はなかった。

ベンゾジアゼピン剤とアルコールの組み合わせは、誤嚥および肺膿瘍のリスクを高める。造園作業により患者はさまざまな肺疾患のリスクにさらされます。化学物質（農薬など）およびエアロゾル化された有機化合物は、過敏性肺炎を引き起こす可能性がある。造園作業により、彼は、肺に感染する可能性のある土壌ベースの病原体（例えば、ノカルジアまたはヒストプラズマ）にさらされました。

彼には、癌、骨髄増殖性疾患、炎症性腸疾患など、凝固亢進を引き起こす既知の症状はありません。彼は、ベーチェット病や抗リン脂質抗体症候群など、静脈血栓症と肺胞出血の両方を引き起こす可能性のある未診断の自己免疫疾患を持っている可能性があります。最初の血痰と進行中の関節痛を考えると、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎や全身性エリテマトーデスなどの出血性肺症状を伴う追加の自己免疫状態を検討します。

身体所見は体温 37.7°C、血圧 121/65 mmHg、心拍数 88bpm、酸素飽和度 99%（RA）でした。彼は病気様に見えた。副鼻腔の圧痛、咽頭紅斑、および頸部リンパ節腫脹はなか

った。咳が多かったが、両方の肺は聴診上清でした。心音は正常であり、雑音はなかった。腹部は圧痛がなかった。腕や脚に浮腫は見られず、発疹も見られなかった。関節に紅斑、圧痛、または滲出液はなかった。

白血球数は 13,900 で、多形核白血球 74%、リンパ球 11%、単球 9%、好酸球 5%、好塩基球 1%でした。ヘモグロビン 14.0 g/dl、ヘマトクリット 45%、血小板 49 万でした。基本的な代謝 (1 デシリットルあたり 1.0 mg [1 リットルあたり 88  $\mu$  mol]) であったクレアチニンレベルを含む) および肝臓の生化学的検査結果は正常でした。胸写では、右の CP-angle で不透明性が認められましたが、胸水は認められなかった。(図 1) CT が予定され、アモキシシリンクラブラン酸塩 7 日間が処方されました。2 週間後にフォローアップ訪問が計画されました。輸送手段がなかったため、患者は画像診断や診療所の予約のために戻ってきませんでした。

レントゲン写真で見られる不透明度は、右中葉の崩壊、浸潤、または腫瘍を表している可能性がある。孤立している所見は鑑別診断を、多焦点になる傾向がある自己免疫状態から遠ざけます。吸引後に右中葉浸潤物が発生し、肺膿瘍を引き起こす可能性がある。肺がんは、特に患者の家族歴を考えると可能性は残っている。低酸素血症、頻呼吸、およびラ音の欠如は、心膜嚢胞、リンパ節腫脹、縦隔感染、または局所性心膜液貯留などの肺外病変の可能性を高めます。

一ヶ月後、妻は彼を救急に連れて行き、そこで重度の衰弱、疲労、頻繁な筋肉痙攣を報告しました。彼は非生産的な咳を続け、吐き気を催した。彼の妻は、彼が混乱しているように見えると指摘した。身体所見では、体温 36.7°C、血圧 160/77mmHg、心拍数 75bpm、呼吸数毎分 16 呼吸、酸素飽和度 97%(RA)でした。検査では、彼が無気力であるように見え、右前胸壁に軽度の圧痛があり、そして固定姿勢保持困難を有したことを除いて、彼の以前の外来診察から変化しなかった。

彼の混乱と無気力は、おそらく薬物、代謝、構造、または感染のプロセスから生じる脳症として特徴付けられます。筋肉のけいれん (ミオクローヌス) は、しばしば薬物、毒素、または代謝異常によって引き起こされます。固定姿勢保持困難は、肝性、尿毒症性、または呼吸性脳症を反映する場合があります。

胸壁上病巣の圧痛は、胸部画像では特徴づけられてないものがあるか、胸壁に侵入していることさえあることを示唆しています。肺のがんまたは感染症 (結核、放線菌症、膿胸、肺膿瘍など) は、胸膜腔または胸壁にまで及ぶことがあります。ただし、咳による筋骨格痛が最も可能性の高い説明です。

血清ナトリウム濃度 132mmol、カリウム 8.0mmol、Cl98mmol、重炭酸塩 12mmol、血中尿素窒素 1 リットルあたり 176 mg (1 リットルあたり 63 ミリモル)、1 リットルあたりクレアチニン 22.6 mg (1998  $\mu$  mol グルコース)、デシリットルあたり 132 mg (リットルあたり 7.3 ミリモル)、Ca8.7 mg (リットルあたり 2.2 ミリモル)、P12.9 mg (リットルあたり 4.2 ミリモル)、血清 Alb2.1 g でした。他の肝生化学検査の結果は正常でした。白血

球数 14,600 で、好中球 79%、リンパ球 5%、単球 6%、好酸球 7%、好塩基球 1%、バンド形 2%でした。Hb11.4 g /デシリットル; Hct36.0%、Plt45 万 8,000 です。尿道カテーテルの留置にもかかわらず、患者は尿を出さなかった。

無尿は、重度の腎内損傷または完全な尿路閉塞によって引き起こされる。完全無尿のこの患者では、腎障害の糸球体、尿細管、間質、または血管の原因が存在するかどうかを判断するために尿検査を行うことはできない。超音波検査で、両側性尿管閉塞を除外することが示されています。カテーテル留置後に膀胱頸部閉塞による無尿である可能性は低い。抗生物質（特にアモキシシリン-クラブラン酸塩）の使用は、急性間質性腎炎を引き起こした可能性がある。中等度の好酸球増加症は薬物誘発腎損傷と一致するが、急性間質性腎炎が抗生物質療法に 3 週間曝されなければ進行する可能性は低いであろう。尿検査で赤血球（特に cast 形赤血球またはギプスの赤血球）が見つかった場合、CA 血および糸球体腎炎を特徴とする肺腎症候群（ANCA 関連血管炎または抗糸球体基底膜（抗 GBM）疾患など）が疑わせる。付随する貧血と腎障害は、多タンパク性骨髄腫を除外するためにパラプロテイン血症検査を促すはずで、患者の尿毒症性脳症と高カリウム血症は、即時透析の適応症です。

クレアチンキナーゼレベルは、31 U（正常範囲、30 から 240）、チロトロピン 3.5 mIU（正常範囲、0.3 から 5.6）、1 時間あたり 75 mm の赤血球沈降速度、CRP27.4 mg（通常の範囲、0~7.5）。血清 C3 は 101 mg（正常範囲、70 から 156）であり、C4 は 81 mg（正常範囲、15 から 56）でした。ヒト免疫不全ウイルスおよび B 型および C 型肝炎ウイルスに対する抗体検査は陰性でした。単純胸部、腹部、および骨盤 CT は、無気肺を伴う肺右腫瘍とリンパ節腫脹を伴わない小さな右胸水を明らかにした。腎臓は腎結石または水腎症を伴わずに軽度の浮腫を呈し、膀胱は尿閉の形跡を示さなかった。患者は血液透析とさらなる評価のために病院に入院しました。

腎損傷の鑑別診断の優先順位は、分析用の尿が不足しているため、引き続き困難である。腎虚血（例えば、両方の腎臓の静脈血栓症）は無尿症につながる可能性がある。溶血性尿毒症症候群と血栓性血小板減少性紫斑病の両方が、溶血の明確な証拠なしに診断されることはほとんどない。アテローム塞栓症は、好酸球増加症およびさまざまな補体因子レベルを伴う急性腎障害を引き起こす可能性があるが、最近の動脈手技または抗凝固薬の使用はなく、アテローム性動脈硬化も指摘されていません。

咳、最初の胸写異常、新しい胸水、および胸膜痛は、胸膜炎および肺炎が基礎疾患の特徴であることを示唆している。CT で実質の混濁がないことは、胸部 X 線写真で見られた細菌性またはウイルス性肺炎の消散を意味する場合がある。胸水は、基礎となる感染症、自己免疫疾患、または悪性疾患を反映している可能性がある。しかし、検査と画像診断ではがんの証拠は示されなかった。

全身性エリテマトーデスは胸膜および糸球体に影響を及ぼし、凝固亢進の前兆となる可能性があります。疾患が活発な場合、通常は低補完性血症に関連しています。対照的に、

補体因子のレベルは、多くの場合、ANCA 関連血管炎または抗 GBM 疾患で正常であり、どちらも肺および腎症状を呈します。

患者の肺および腎疾患の原因を解明する最も直接的な検査は、腎生検です。管理を指示する補助試験には、ANCA、抗核抗体、二本鎖 DNA 抗体、および抗 GBM 抗体の試験が含まれます。

抗核抗体は陰性であった。抗カルジオリピン抗体も検出されなかった。抗ストレプトリシン O 抗体 (ASO) は 76IU/ml であった(基準範囲：0~200)。血液培養は陰性で、経胸壁心エコー検査は正常であった。ANCA の間接蛍光抗体法の結果は陽性、細胞質パターンで 640 倍以上の力価(基準：20 倍以下)であった。抗 PR3 抗体は 39U/ml(基準範囲 0~3.5)であり、抗 MPO 抗体は検出されなかった。抗 GBM 抗体は 207 単位(基準範囲：0~20)であった。

抗 PR3 抗体および抗 GBM 抗体陽性の表現型である。ANCA 関連血管炎と抗 GBM 疾患はどちらも急速進行性(半月体形成性)糸球体腎炎を引き起こす。抗 GBM 抗体は肺泡基底膜を障害し、びまん性肺泡出血を来す。この抗体が限局性の肺炎や胸膜炎を引き起こすことは考えにくい。多発血管炎性肉芽腫症や顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症のような ANCA 関連血管炎は、限局的な肺炎や胸膜炎を来す可能性が高い。倦怠感、関節痛、遷延する病状は、通常全身症状を引き起こさない抗 GBM 疾患よりも ANCA 関連血管炎に特徴的である。しかしながら患者は上気道症状、喘息、発疹といった ANCA 関連血管炎に特徴的な徴候を有しなかった。

抗 GBM 疾患の多くの症例は特発性であるが、先行感染または化学的暴露による可能性がある。2つの抗体が肺と腎の症候群を取り持つ混合した表現型であるかもしれない。腎生検で組織を採取して免疫蛍光染色をすることは、この混合した疾患で支配的であるかもしれない抗 GBM 抗体疾患を確認するために必要である。腎生検で壊死と半月体が糸球体の大部分で見られれば、腎機能の予後は不良である。

高用量メチルプレドニゾン静脈内投与による empiric 治療を開始した。腎臓の生検標本(図 2)は、顕微鏡で重度の糸球体炎を示した。糸球体の 96%は、線維性半月または壊死を来していた。顕微鏡では IgG で線状に蛍光を示し、抗 GBM 疾患の病理学的特徴的であるように、糸球体基底膜に沿って補体が沈着していた。いくつかの動脈は、ANCA 関連血管炎に典型的な血栓性微小血管障害を有していた。臨床症状に基づくと、抗体価の上昇、及び生検結果により、ANCA と抗 GBM 抗体が共に陽性である糸球体腎炎と診断される。経口シクロホスファミドの後にリツキシマブおよび血漿交換が開始された。患者は透析に依存したままだったが、15 日目に退院した。

およそ1年後、彼は血管炎の再発はなく、ANCA および抗 GBM 抗体は検出できなかった。彼は日常的にミコフェノール酸による治療を受けており、透析に依存し続けていた。

## 解説

急速進行性糸球体腎炎は、重度の免疫介在糸球体障害を特徴とする。腎生検または肺生検、ならびに血清学的評価は診断につながる。腎生検組織の光顕では、典型的には糸球体腎炎、壊死、および半月体形成を示す。直接免疫蛍光抗体法は鑑別診断を絞る。点状パターンまたは顆粒状パターンは、ループス腎炎などでみられる免疫複合体沈着の証拠である。糸球体基底膜に沿った線形な自己抗体沈着は、抗 GBM 疾患の病理学的特徴である。陰性または pauci-immune パターン(微量免疫型)は、多発血管炎性肉芽腫症や顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症といった ANCA 関連血管炎に関連する。

抗 GBM 疾患は、しばしば糸球体腎炎と肺胞出血の両方が現れる肺腎疾患である。この疾患は、糸球体および肺胞基底膜に対する自己抗体が原因である。自己抗体は、糸球体と肺胞の特殊な基底膜に特異的な IV 型コラーゲンの  $\alpha$ -3 鎖の非コラーゲンドメイン 1 に対して発現する。肺症状は受診時に患者の 30~60%に見られ、非喫煙者よりも喫煙者が多い。咳、喀血、呼吸困難、および低酸素血症を来し、胸部画像で広範な肺胞性浸潤がみられる。抗 GBM 疾患は稀であり、年間 100 万人当たり 1 例未満の有病率と推定され、典型的には急速進行性糸球体腎炎に関連する。この病気は二峰性分布を示す。若い成人(20~40 歳)は男性で多く、典型的には肺と腎の症状を有するのに対し、高齢患者(60 歳以上)では女性に多く、しばしば症状は腎のみである。

ANCA 関連肺腎疾患は、蛍光免疫染色で細胞質型 (C-ANCA) または核辺縁型 (P-ANCA) の壊死性小血管炎の存在または抗 MPO 抗体または抗 PR3 抗体といった血清自己抗体の検出によって定義される。C-ANCA の約 90%は PR3- ANCA であり、P-ANCA の 90%は MPO-ANCA である。腎または肺症状の前に発熱、倦怠感、筋肉痛、関節痛、神経障害、および臓器機能障害といった全身症状が起こりうる。ANCA 関連血管炎は通常 50~70 歳の成人で発生し、年間発生率は 100 万人当たり 10~20 例と推定されている。

ANCA および抗 GBM 抗体ともに陽性の急速進行性糸球体腎炎は double antibody-positive disease と呼ばれる。抗 GBM 抗体を有する患者の 3 分の 1 が ANCA(通常は MPO-ANCA) を有する。はじめに ANCA が陽性であった患者の 5%は、抗 GBM 抗体を有することが判明している。ANCA と抗 GBM 抗体は互いに反応せず、ANCA は IV 型コラーゲンと相互作用しない。double antibody-positive disease のメカニズムとして言われている 1 つは、はじめに ANCA 関連血管炎があり、糸球体基底膜の損傷をきっかけに抗原暴露となり抗

GBM 抗体が惹起されるというものである。

double antibody-positive disease の患者は、抗 GBM 疾患および ANCA 関連血管炎の臨床、予後、および病理学的特徴を併せ持つ。このような患者は多くの場合、ANCA 関連疾患の腎外症状を有する一方で、抗 GBM 疾患の患者に見られるのと同様に急激な腎機能障害を示す。double antibody-positive disease 患者の発症から 12 か月時点での透析離脱率は 26 から 53% であり、この割合は抗 GBM 疾患での離脱率に似る。antibody-positive disease の治療も抗 GBM 抗体疾患に似て大量グルココルチコイド、シクロホスファミド、血漿交換である。症例シリーズ報告では、はじめから透析に依存している患者や、半月体を伴う糸球体の割合が高い生検結果の患者では腎機能が改善する可能性は低いことを示唆しているが、腎外症状は軽快する可能性がある。抗 GBM 疾患とは対照的に、ANCA 関連血管炎は再発する傾向がある。double antibody-positive disease の長期フォローアップでは、ほぼ半数が 10 年以内に再発し、ANCA 関連血管炎の患者の再発率と同様である。したがって、グルココルチコイドの有無にかかわらず長期の免疫抑制治療は、double antibody-positive disease では正当である。この患者は、抗 GBM 疾患に典型的な重度の糸球体破壊および ANCA 関連血管炎で特徴的な腎内血栓性微小血管障害を含む両方の疾患の病理学的特徴を有していた。

この患者の初期症状(咳、発熱、悪寒、関節痛、遷延する倦怠感)は呼吸器感染症の特徴であった。2 回の緊急受診の後、彼のプライマリケア医による診療は、鑑別診断を拡大する機会となった。しかしながら、軽度の白血球増加、胸部 X 線での限局性の濃度上昇、および正常な血清クレアチニンレベルは、肺や腎または他の全身性障害を強く示唆していなかった。評価早期での尿検査があれば、血尿または円柱が明らかとなり、肺腎疾患の血清学的検査を促したり、腎不全を予防するための早期治療につながった可能性もありうる。患者が治療に戻ったとき、彼は重篤な腎障害を呈しており迅速な血清学的分析と腎生検を行った。このケースが示すように、急速進行性糸球体腎炎の過程での完全な血清学的精査は鑑別診断とトラブルを倍増させる可能性がある。