単純血漿交換と選択的血漿交換の混合療法で治療した 抗 GBM 抗体型急速進行性糸球体腎炎の 1 例

山谷 哲史¹ 白井 敦¹ 廣畑 由樹子² 隈元 宣行¹
小坂 恭子¹ 菊田 淳子¹ 藤井 秀毅³ 西 慎一³

¹加古川中央市民病院腎臓内科 ²加古川中央市民病院臨床工学室

³神戸大学大学院医学部研究科腎臓内科/腎・血液浄化センター

キーワード：抗 GBM 抗体，急速進行性糸球体腎炎，単純血漿交換，選択的血漿交換

〈要旨〉

新鮮凍結血漿（FFP）を用いた単純血漿交換の代わりにアルブミン置換液を用いた選択的血漿交換が，効率，安全性，医療費などの面から注目されている．近年選択的血漿交換は，IgG である抗 GBM 抗体の除去は可能であるが，少量だが凝固因子が除去される問題点がある．80 歳男性で，抗糸球体基底膜抗体腎炎と診断した症例に対して，われわれは FFP での単純血漿交換と選択的血漿交換を併用し救命しえた症例を経験した．2 つの血漿交換を併用することで凝固因子の低下は少なく，総計 11 回の血漿交換で抗 GBM 抗体は 10 U/mL まで改善させることができた．単純血漿交換と選択的血漿交換を併用し治療を行った報告は稀であり，利点と欠点を含め，一部文献的考察も加えて報告する．

Treatment of rapidly progressive anti-GBM antibody-type glomerulonephritis with combination therapy involving simple plasma exchange and selective plasma exchange: a case report

Satoshi Yamatani¹, Atsushi Shirai¹, Yukiko Hirohata², Nobuyuki Kumamoto¹, Kyoko Kosaka¹,
Junko Kikuta¹, Hideki Fujii³, Shinichi Nishi³

¹Division of Nephrology, Kakogawa Central City Hospital

²Clinical Engineering, Kakogawa Central City Hospital

³Division of Nephrology and Kidney Center, Kobe University Graduate School of Medicine

Keywords: anti-glomerular basement membrane antibody, rapidly progressive glomerulonephritis, simple plasma exchange, selective plasma exchange

〈Abstract〉

Recently, the use of simple plasma exchange (sPE) with fresh frozen plasma to treat kidney disease has been replaced with selective plasma exchange (SePE) with albumin solution due to the efficacy, safety, and cost-effectiveness of the latter approach. SePE reduces the titer of the IgG anti-glomerular basement membrane (GBM) antibody, although it also partially removes some anticoagulant factors. Here, we report the case of a patient who was positive for the anti-GBM antibody, who we treated with a combination of sPE and SePE. The combination treatment reduced the patient's anti-GBM antibody level to 10 U/mL, but did not affect his anticoagulant factor levels. As there have been few reports regarding combination treatment with sPE and SePE, we summarize the merits and demerits of this approach.

緒 言

抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane: GBM) 抗体型急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) は, RPGN の中で抗 GBM 抗体が陽性を示す疾患群である。わが国内の RPGN において 5% を占めているにすぎず比較的稀とされているが, 腎予後と生命予後はともに不良である。治療後 10 か月までに 30% が死亡する¹⁾。わが国や KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) の診療ガイドラインでは病因となっている抗 GBM 抗体の産生抑制として免疫抑制療法と抗 GBM 抗体の除去として血漿交換療法の併用療法が推奨されている^{1,2)}。しかし稀な疾患であり, ランダム化前向き比較検討はわずかであり, 現状では確立したプロトコールはない。

今回われわれは, 患者が高齢者であり, ステロイド少量投与に, 新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を置換液とした単純血漿交換 (simple plasma exchange: sPE) と選択的血漿交換療法 (selective plasma exchange: SePE) を併用し, 感染症などのステロイド副作用や出血リスクを下げるなど安全性を考慮し救命しえた抗 GBM 抗体型 RPGN の 1 例を経験した。sPE と SePE の併用の利点と欠点などを含めて報告する。

I. 症 例

症例: 80 歳, 男性。

主訴: 無尿, 倦怠感。

既往歴: 骨粗鬆症, 逆流性食道炎, 脊柱管狭窄症, 胃癌胃切除術後, 直腸癌直腸切除術後, 過去に高血圧を指摘されたことあり。

家族歴: 腎疾患・膠原病疾患の家族歴なし。

内服薬: アゾセミド 30 mg, ラフチジン 10 mg, エペリゾン 150 mg, リマプロストアルファデスク 30 μ g, ゴピクロン 7.5 mg, リセドロン酸 75 mg (月 1 回服用), エルデカルシトール 0.75 μ g, 牛車腎気丸[®], 耐性乳酸菌。

現病歴: 過去に腎機能低下や尿検査異常の指摘を受けたことはない。X-1 年の健診で尿所見異常はなく, 腎機能も正常範囲内であった。X 年 7 月中旬より下痢を認めたが自然軽快した。その後, 急激に倦怠感と食思不振を認めたため前医を受診した。前医での血液検査にて血清クレアチニン (sCr) 17.9 mg/dL, BUN

127.7 mg/dL, K 6.1 mmol/L と腎機能障害および高カリウム血症を認めたため緊急入院となった。右内頸静脈にバスキュラーアクセスカテーテルを挿入し, 血液透析を施行される。高カリウム血症は改善を認めるも無尿が持続するため, 精査加療目的で当科紹介ののち転院となった。

転院時現症: 身長 158 cm, 体重 46.9 kg。意識清明, 体温 36.8°C, 脈拍数 63 回/分 (整), 血圧 168/90 mmHg, 呼吸数 16 回/分, SpO₂ 96% (室内気)。頭頸部: 眼瞼結膜貧血なし, 咽頭発赤・腫脹なし。頸部リンパ節腫脹認めず。胸部: 心音雑音なし, ⅢⅣ聴取せず, 呼吸音: 清。腹部: 平坦, 軟, 腸蠕動音減弱・亢進なし。自発痛・圧痛なし, 肋骨脊椎角 叩打痛陰性。

四肢: 両側足背に浮腫を認める, 発疹なし。

転院時検査所見 (表 1): 12 誘導心電図: 心拍数 63/ 毎分。胸部 X 線写真: 心胸郭比 51.0%, 肋骨横隔膜角: 鈍, 明らかな浸潤影なし。腹部エコー: 両腎に腫大や萎縮, 左右差や皮質の菲薄化は認めない (右腎長径: 約 100 mm, 左腎長径: 約 106 mm)。水腎症なし。右腎嚢胞を認める。胸腹部単純 CT: 両側胸水貯留あり, すりガラス陰影や浸潤影は認めない。両腎萎縮は認めない。

転院後経過: 急激な sCr 値の上昇, 無尿, 抗 GBM 抗体が 345 U/mL と上昇を認め, 抗 GBM 抗体型 RPGN と診断した。肺胞出血の合併は認めなかった。前医で sCr は 17.9 mg/dL と高値となっており, 腎機能改善は困難と判断し透析導入 (腎生検は未施行) および肺胞出血等の致死的な多臓器障害を防ぐため, 疾患活動性のコントロールを行う方針とした。

第 9 病日より 3 日間メチルプレドニゾロン 500 mg/ 日投与後は, プレドニゾロン 20 mg/ 日内服とした。第 15 病日より FFP 置換での sPE と 5% アルブミン液置換液と EvacureEC-4A[®] を用いた SePE を併用し計 11 回の血漿交換療法を血液透析と同時にに行った (図 1, 表 2)。第 30 病日以降は内シャントより血液浄化を施行した。その結果, 治療期間中特に肺胞出血や感染症など起こすことなく, 抗 GBM 抗体価は低下を認めた。第 42 病日の検査にて抗 GBM 抗体は 10.5 U/mL まで低下した (図 2)。血液透析導入とはなったが, WBC 5,950/ μ L (Neut 85.9%, Lym 8.4%), CRP 0.016 mg/dL と炎症は落ち着き経過良好のため第 47 病日に退院とした。

その後当科外来受診時の血液検査で炎症再燃はなく, 抗 GBM 抗体は陰性となっている。

表 1 転院時検査

血球		生化学		内分泌	
WBC	6,390/ μ L	TP	5.9 g/dL	FT4	0.89 ng/dL
Neut	85.2%	Alb	1.9 g/dL	TSH	3.31 μ IU/mL
Lym	5.3%	AST	7 U/L	感染症	
Mono	7.2%	ALT	3 U/L		
Eos	2%	LDH	117 U/L		HBs 抗原 0.01 IU/mL
Baso	0.3%	ALP	207 U/L		HBs 抗体 0.9 mIU/mL
RBC	296×10^6 / μ L	γ GTP	11 U/L		HBc 抗体 陰性
Hb	8.1 g/dL	CK	74 U/L	HCV 抗体	陰性
Ht	26%	ChE	145 U/L	T-SPOT	陰性
Plt	239×10^3 / μ L	T-Bil	0.23 mg/dL	免疫	
凝固		BUN	45.9 mg/dL		
		Cr	8.79 mg/dL		CRP 9.629 mg/dL
	PT 活性 77.5%	eGFR	5 mL/min/1.73 m ²		PCT 1.26 ng/mL
	PT-INR 1.15	シスタチン C	5.18 mg/L		IgG 1,428 mg/dL
	APTT 31.4 sec	UA	5.4 mg/dL		IgA 464 mg/dL
	FIB 428 mg/dL	Na	133 mmol/L		IgM 49 mg/dL
	D ダイマー 29.3 μ g/mL	K	4.7 mmol/L		IgE 245 IU/mL
尿検査*		Cl	97 mmol/L		C3 100 mg/dL
		Ca	7.6 mg/dL		C4 29 mg/dL
	pH 6	IP	5.2 mg/dL		RF <5 IU/mL
	尿比重 1.02	Mg	2 mg/dL		ASLO 19 IU/mL
	糖 100 mg/dL	血清鉄	14 μ g/dL		抗 ds-DNA 4.4 IU/mL
	蛋白 1,161 mg/dL	総鉄結合能	131 μ g/dL		PR3-ANCA 0.5 IU/mL
	尿蛋白・Cr 比 11.3 g/g・Cr	フェリチン	289 ng/mL		MPO-ANCA <0.5 IU/mL
	潜血 3+	BNP	661.3 pg/mL		抗 GBM 抗体 345 U/mL
	β_2 MG 57 μ g/L				抗核抗体 <40 倍
	NAG >300 mg/dL				

*入院時は無尿であり，尿検査は第 27 病日の結果を示す。

図 1 sPE+HD/SePE+HD の回路図

II. 考 察

抗 GBM 抗体型 RPGN は希少かつ重篤な疾患であり，治療法に明確なものはない。現在わが国や KDIGO の診療ガイドラインでは抗炎症，病因である抗 GBM 抗体の産生の抑制および除去を行うため免疫抑制療法と血漿交換療法の併用療法を推奨している^{1,2)}。血漿交

換療法の無作為コントロール試験（randomized controlled trial: RCT）は少なく，Cui ら³⁾が 221 例の抗 GBM 抗体腎炎患者の後ろ向き観察研究で，ステロイドおよびシクロホスファミドに加えて血漿交換療法を併用することで，腎予後および生命予後の改善に有効であることを報告している。抗 GBM 抗体価と予後の関連性について，Herody ら⁴⁾は抗 GBM 抗体が高力価であることは，有意に腎予後不良因子であったと報告

表 2 血漿交換療法の設定

装置	TR-55X, DBB-100NX										
血漿分離膜	OP-05W [®]										
選択血漿交換膜	EvacureEC-4A [®]										
抗凝固薬	Heparin										
Plasma volume (mL)	2,550										
Plasma volume (mL) = 【 {(body weight(kg)/13) × (100－Hct)} /100】 × 1000											
回数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
血漿交換方法	sPE	SePE	SePE	SePE	SePE	SePE	sPE	SePE	SePE	sPE	SePE
アクセス	TLC	TLC	TLC	TLC	TLC	シャント	シャント	シャント	シャント	シャント	シャント
処理時間 (min)	150	155	175	155	173	150	162	175	150	150	155
置換液 (mL)	2,880	3,000	3,500	3,500	3,500	3,500	3,120	3,500	3,500	3,120	3,500
FFP (mL)	2,880						3,120			3,120	
5%アルブミン (mL)		2,000	2,500	2,500	2,500	2,500		2,500	2,500		2,500
重炭酸リンゲル (mL)		1,000	1,000	1,000	1,000	1,000		1,000	1,000		1,000

*Triple lumen catheter: TLC

図 2 入院中および退院後の経過

している。また抗 GBM 抗体型 RPGN および Goodpasture 症候群の治療中の抗 GBM 抗体価について, Lockwood ら⁵⁾ の Goodpasture 症候群の 7 例に対し免疫抑制治療と血漿交換を施行し, 腎機能が改善した 3 例では速やかに抗 GBM 抗体が減少し, 4 例では抗 GBM 抗体価の低下は軽度で維持透析に至ったと報告している。症例集積論文にとどまるが, 抗 GBM 抗体価は寛解とともに陰性化したとする報告が多く, 治療効果の指標として有用であると考えられる⁶⁾。

抗 GBM 抗体に対しての血漿交換療法の方法としては sPE 以外にも二重膜濾過血漿交換 (double filtration

plasmapheresis: DFPP) や血漿吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis: IAPP) を使用した症例報告例もあるが, 現状 sPE を使用している例が多い傾向である。sPE では一般的に置換液として FFP またはヒト血清アルブミン製剤が使用される。FFP は血液凝固因子や免疫グロブリンの補充などを目的に使用されるが, 感染症, 不規則抗体産生, 輸血関連急性肺障害, その他のアレルギー症状などの問題がある。一方, アルブミン置換液を用いた場合, 宮本ら⁷⁾によると置換液量 $1.0 \times$ 循環血漿量 (plasma volume: PV) で IgG の除去率は約 70% 可能であるが, 同時に同程度の Fib

図 3 SePE の各物質の治療前後の除去率

の低下を認めると報告されているため肺出血合併のリスクのある抗GBM抗体陽性症例では使用しにくい。

一般的な膜型血漿分離機器より膜孔径が小さく、フィブリノーゲンなどの大分子量物質を除去せずに小・中分子量物質の除去が可能である EvacureEC-4A[®] を用いた SePE がある。しかし EvacureEC-4A[®] は IgG の篩係数が 0.5 であるため、sPE と同程度の除去率を出すには PV の増量が必要である⁸⁾。大久保らによると PV を 1.1~1.2 倍程度の置換液量で IgG の除去率を 50% 程度可能と報告されている⁹⁾。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 $\alpha 345$ 鎖が 6 量体を構成して基底膜内に埋没させている抗原エピトープに対する IgG 抗体であるため同程度の除去率が期待される。抗 GBM 抗体の IgG サブクラ

スは IgG1 または IgG3 優位であるが、sPE および SePE での IgG サブクラスの除去率はどのタイプも sPE が 60% 程度、SePE が 50% 程度で除去できるとされている¹⁰⁾。そのため抗 GBM 抗体の除去率は IgG の除去率にほぼ一致すると推測される。血漿交換療法による IgG および抗 GBM 抗体の除去率は少数だが報告例がある。Miyamoto らは抗 GBM 抗体型 RPGN や他の疾患も含めて sPE と SePE での IgG 除去率について、置換液量 0.90 ± 0.09 PV での sPE で IgG 除去率は $63.7 \pm 6.3\%$ 、置換液量 1.10 ± 0.10 PV での SePE で IgG 除去率は $53.1 \pm 5.5\%$ と報告している¹¹⁾。Nagasu らは Goodpasture 症候群に対する DFPP において、置換液量 830~1,470 mL (平均 1,147 mL) で IgG および抗 GBM 抗体の除去率はそれぞれ 53~60% (平均 56%)、24~

図 4 各血漿交換療法による抗 GBM 抗体の除去率

60% (平均 48%) と報告している¹²⁾。また SePE での IgG や抗 GBM 抗体の除去については戸田らが SePE (置換液: 5% ヒト血清アルブミン製剤 4,000 mL にサブラッド BS[®] 1,000 mL の合計 5,000 mL) での IgG および抗 GBM 抗体の除去率の平均はそれぞれ 43~62% (平均 54%), 34~56% (平均 47%) と報告している¹³⁾。

今回実施した sPE と SePE において, 治療ごとに各物質の治療前後の血中濃度を測定した (8 回目の治療前の凝固系は欠測)。血液透析との併用であり治療後の免疫グロブリン・抗 GBM 抗体価はヘマトクリット補正值とした¹⁴⁾。SePE での除去率の平均値は IgG が 50%, IgA が 34%, IgM が 7.9%, 抗 GBM 抗体が 47%, フィブリノーゲンは 6.6% であった (図 3)。一方 FFP 置換での sPE での抗 GBM 抗体の除去率の平均値は 50% であった。置換液の処理量には差があるが PV×1.3 倍の置換液量設定で sPE と同程度の抗 GBM 抗体の除去率となった (図 4)。sPE と SePE の併用で抗 GBM 抗体の除去率の平均は 39~55% (平均 48%) であり, 体格など条件の差異はあり単純に比較はできないものの, DFPP や他施設の SePE と同程度の効果が得られたものと考えられる。SePE では除去率を確保するため置換液量が sPE より多くなり処理時間が長くなる。しかし 4 時間を超えることは稀であり本症例のように透析と併用の場合, SePE での処理時間が長くなる欠点を排除できる。

フィブリノーゲンに関して SePE は EvacureEC-4A[®] の篩係数が 0 であるが, 膜へのはまり込みや圧力により 1 回の治療で 2 割程度低下すると推測されている¹⁰⁾。本症例の SePE での除去率も 0~22% (平均 6.6%) と非常に低値であり, 加えてフィブリノーゲンをモニタリングして, FFP 置換による sPE を併用する

ことでフィブリノーゲンは 100 mg/dL 以下になることなく管理できた。

抗 GBM 抗体型 RPGN の治療としては現在免疫抑制療法と血漿交換療法が併用されることが多い傾向にある。しかし免疫抑制療法を行うと日和見感染のリスクが上昇してくる。厚生労働省進行性腎障害調査研究班で施行された抗 GBM 抗体型 RPGN の全国的な疫学二次調査での 55 例中死亡例が 7 例でそのうち 4 名が感染症で死亡と報告されている¹⁵⁾。またわが国での抗 GBM 抗体型 RPGN の発症平均年齢は 50 歳代と欧米より発症年齢が高いため感染症の発症リスクを抑えることは重要である。そのため DFPP や SePE 単独よりは γグロブリンなどの補充もできる FFP 置換での sPE の併用も有用と考えられた。

結 語

今回われわれは, 抗 GBM 抗体型 RPGN と診断し, 経口少量ステロイド治療に加えて FFP 置換での sPE とアルブミン置換での EvacureEC-4A[®] を用いた SePE での混合療法を施行した 1 例を経験した。SePE を併用することで FFP の使用回数を減らし, 一方で sPE を加えることでフィブリノーゲンの低下を抑制し, 出血リスクを下げることができた。また逆に SePE 単独治療のみでなく適宜 IgG を補充し極端な IgG の低下を抑制できた。

本症例のように高齢者で感染予防や出血のリスクを警戒する場合は, FFP 置換での sPE とアルブミン置換での SePE の混合療法が有用であると考えられる。

(2018 年, 神戸) で発表した。

本稿において開示すべき COI はなし。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「進行性腎障害に関する調査研究」: エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン. 2014; 64-6.
- 2) KDIGO Clinical Practice Guideline for glomerulonephritis: Anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; (Suppl. 2): 233-42.
- 3) Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 303-11.
- 4) Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grünfeld JP, Noel LH. Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data. *Clin Nephrol* 1993; 40: 249-55.
- 5) Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma-exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976; 1: 711-5.
- 6) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「進行性腎障害に関する調査研究」: エビデンスに基づく急速進行性腎炎症候群診療ガイドライン. 2014; 32-4.
- 7) 宮本聡子, 大久保淳, 中村紋子, 倉島直樹. アルブミン溶液を用いた単純血漿交換療法. *日アフエレス学会誌* 2013; 32: 213-7.
- 8) Ohkubo A, Kurashima N, Nakamura A, Miyamoto S, Iimori S, Rai T. Solute removal capacity of high cut-off membrane plasma separator. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 484-9.
- 9) 大久保淳, 倉島直樹, 前田卓馬, 他. 選択的血漿分離器を用いた血漿交換は自己免疫疾患治療に有用か. *日血浄化学会誌* 2014; 22: 169-72.
- 10) Ohkubo A, Okado T, Kurashima N, et al. Removal Characteristics of Immunoglobulin G Subclasses by Conventional Plasma Exchange and Selective Plasma Exchange. *Ther Apher Dial* 2015; 19: 361-6.
- 11) Miyamoto S, Ohkubo A, Seshima H, et al. Removal Dynamics of Immunoglobulin and Fibrinogen by Conventional Plasma Exchange, Selective Plasma Exchange, and a Combination of the Two. *Ther Apher Dial* 2016; 20: 342-7.
- 12) Nagasu H, Abe M, Kuwabara A, et al. A case report of efficiency of double filtration plasmapheresis in treatment of Goodpasture's syndrome. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 373-7.
- 13) 戸田滋, 小口智雅, 石田正高, 白鳥勝子. Evacure EC-4A を用いて選択的血漿交換療法を施行した抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎. *相澤病院医学雑誌* 2014; 12: 45-50.
- 14) 川西秀樹, 峰島三千男, 平方秀樹, 他. 血液浄化器の性能評価法 2012. *透析会誌* 2012; 45: 435-45.
- 15) 山縣邦弘, 杉山斉. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 急速進行性糸球体腎炎分科会, 2014; 14-24.