千葉大学医学部環境疫学研究施設 海老原 勇

概要 じん肺罹患者の腎障害について、持続的蛋白尿の出現率および腎障害発症の経過を検討した。その結果、持続的蛋白尿は自験283例中13例4.6%であり、組織学的にはIC腎症が多い傾向がみられた。腎障害の発症様式として、発熱、胸膜炎などと共にlupus腎炎類似の腎炎が発症したもの、あるいは間質性腎炎が発症したものなど、非定型的な膠原病の活動期に腎障害の発症を認めた。また、液性免疫能の亢進が続くなかで、急速進行性腎炎が発症した例なども見られた。以上のことから、粉じん暴露者では、粉じんの免疫担当細胞への作用により、腎障害が発症する可能性が示唆された。
〔日内会誌 75:733~745, 1986〕

はじめに

粉じん作業にはPSS, RA, PN, SLE様症候群などのほか、いわゆるadjuvant病と称される膠原病類似の疾患、あるいは自己免疫性溶血性貧血などの自己免疫疾患、およびサルコイドーシスなどの近縁疾患、さらにはびまん性間質性肺炎など、各種の免疫病理学的疾患がきわめて高率に見られることが最近の研究で明らかにされてきている¹⁾²⁾。

その要因として、粉じんのadjuvant効果³⁾やT-B細胞間の相互作用に対する障害作用⁴⁾が指摘されている。そして、鉱物性粉じんを職業的に吸入する労働者では、液性免疫能の亢進と細胞性免疫能の低下が著しいことが知られている⁵⁾。

こうした条件は、腎障害の発生を充分に予測させるものである。

筆者は、日常的にじん肺罹患患者や粉じん作業の治療や健康管理を担当するなかで、きわめて興味ある腎障害の例を経験した。

本報では、これらの症例を報告するとともに、文献的に考察を加えた。

対 象

症例1. ZN, 69才, 男, lupus腎炎類似の所見を呈した症例。

粉じん職歴: 15才より69才まで石材加工業。

既往歴, 家族歴: とともに特記事項なし。

現病歴: 昭和59年6月20日(69才)より微熱, 胸痛, 右胸痛が次第に増強し呼吸苦も出現したため当院を受診した。胸部X線写真にて右胸水および卵殻状石灰化をともなう1/2qのじん肺所見を認めたため入院となつた(図1)。

入院時現症: 体温37.8℃, 脈拍88/分 整, 血圧162/92, 心音清, 呼吸音は右中下肺野で減弱, 眼瞼結膜に異常なく, 浮腫もない。

図1. 症例1の胸部X線写真。1/2qのじん肺所見に加え、右肺に胸水を認める。

〔昭和60年11月20日受稿〕

Renal disorders following dust exposure.

Isamu EBIHARA, Institute of Environmental Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Chiba, Chiba

表 1. 症例の検査成績 (その 1)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
Peripheral Blood					
WBC /mm ³	3900	6500	4800	10400	5800
Stab. %	2	1	2	1	3
Seg. %	70	45	73	64	58
Eos. %	1	2	2	2	0
Baso. %	0	0	0	4	0
Mono. %	4	8	2	8	6
Lymph. %	23	44	21	21	33
RBC ×10 ⁴ /mm ³	376	482	406	389	348
Ht. %	31.0	45.5	36.7	29.5	30.6
Hb. g/dl	10.2	15.1	12.3	8.7	9.4
Plate. ×10 ⁴	57.0	19.0	30.5	46.0	17.1
ESR mm/h	136	112	120	124	142
Urinalysis					
Protein	(3+)250mg/dl	(3+)9g/day	(3+)18g/day	(-)	(+)83mg/dl
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Sediments	顆粒円柱	顆粒円柱	顆粒円柱	RBC 20~30/F	RBC 200~/F
	硝子円柱	硝子円柱	硝子円柱	WBC 1~2/F	WBC 1~2/F
NAG U/l	5.6	15.3	43.5	134.1	***
β-Microglob. μg/l	324	520	4000以上	486	***
Blood Chemistry					
GOT U/ml	21	28	19	50	57
GPT U/ml	11	21	8	38	30
γ-GTP U/ml	8	35	8	142	99
Al-P KAU/ml	5.4	5.0	7.0	31.7	15.9
LDH U/ml	374	418	67	496	350
T-ch mg/dl	158	418	425	210	195
TG mg/dl	99	247	301	105	125
β-Lipo mg/dl	430	1672	1890	390	590
BUN mg/dl	52.9	38.0	32.0	41.5	37.5
Creat. mg/dl	3.1	2.5	2.0	1.2	1.4
Na mEq/l	135	137	145	134	133
K mEq/l	5.8	5.2	3.2	6.6	5.0
Cl mEq/l	103	107	110	105	98
Kidney Function					
PSP 15min %	2.5	11.0	13.1	20.0	5.5
Ccr ml/min	19.2	33.6	48.3	51.8	17.8
Serological Test					
CRP	(++)	(++)	(-)	(7+)	(++)
RF	(-)	(-)	(-)	(-)	(++)
HBs Antigen	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

入院時検査所見： 軽度の貧血，血小板増加，蛋白尿，血尿および腎機能障害がみられたが肝機能は正常だった。免疫学的所見としてはα₂-glob, IgM, C₃, C₄, CH₅₀増加とANFの陽性を認めた。

しかし，免疫複合体の増加はなく抗DNA抗体およびLEテストは陰性だった（表 1, 2）。

リンパ球サブセットではOKT-4陽性細胞の減少，OKT-8陽性細胞の増加とOKT4/8の低下およ

表2. 症例の検査成績 (その2)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5
Serum Protein Analysis					
Total Protein g/dl	6.4	6.6	4.4	7.0	8.1
Albumin %	43.8	40.3	41.3	37.7	39.6
α_1 -glob %	6.9	7.3	6.2	7.7	3.7
α_2 -glob %	19.6	23.2	25.0	18.1	9.1
β -glob %	10.0	12.8	13.5	11.0	14.0
γ -glob %	19.6	16.3	14.0	25.4	33.6
Immunoglobulin					
IgG mg/dl	1080	1540	820	1950	2700
IgA mg/dl	165	416	288	290	768
IgM mg/dl	720	168	180	45	212
Immunological Test					
ANF	×40(homog.)	×40(homog.)	(-)	(-)	×160(homog.)
anti DNA ab.	(-)	×160	17.0/ml(+)	(-)	26.9U/ml(+)
LE cell	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
CH ₅₀ CH ₅₀ U/ml	49	31	39	50	32
C ₃ mg/dl	137	101	90	169	60
C ₄ mg/dl	52	32	47	52	23
ASLO	12	80	160	12	12
Lymphocyte Subsets					
OKT-3 %	88.0	62.0	77.4	62.4	57.2
OKT-4 %	31.4	30.7	42.9	40.2	27.7
OKT-8 %	52.9	38.9	35.7	38.7	31.6
OKT 4/8	0.59	0.79	1.20	1.04	0.88
OKIa-1 %	30.5	26.2	25.9	22.1	13.0
Mitogen-Lymphocyte Stimulation Test					
PHA	***	75.0	***	***	29.5
ConA	***	40.6	***	***	27.0
PWM	***	8.5	***	***	3.1
PPD Skin Test	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

注1) 抗DNA抗体の検査法：症例1, 2, 4は間接血球凝集反応で、×80以上を陽性とした。

症例3と5はRIA法で、10U/ml以上を陽性とした。

注2) CH₅₀はSRIDにより、正常値は30~45U/ml。C₃, C₄は共にレーザーネフロメトリー法で求めた。

C₃の正常値は64~126mg/dl, C₄の正常値は12~37mg/dlである。

注3) 表中の***は検査を実施していないことを示す。

びOKIa-1の増加がみられた。

胸水は黄色透明、比重1.020、蛋白4.3g/dl、糖36mg/dlで、細胞成分はリンパ球を主とし、好酸球を約5%認めた。一般細菌、結核菌ともに陰性であった。胸膜生検でもリンパ球の浸潤をみるが、乾酪変性などの特異的な所見は見られなかった。

入院後経過：入院後プレドニゾン30mg/日投与開始したところ、微熱は1週間後に完全に消失し、胸水も2週間後には消失した。

しかし、腎機能障害が続くため、腎生検を実施した。組織学的には糸球体血管内に多数の好中球の浸潤とともにfocal, segmentalにmesangium細胞の増加、係蹄の壊死を認め部分的に基底膜が肥厚してwire-loop様の所見を認めた(図2, 3)。

電顕でも好中球の浸潤、mesangium細胞増加とともに僅かながら上皮下にelectron dense depositを認めた(図4)。蛍光抗体法では末梢係蹄にIgMとC₃の顆粒状沈着を認めた。

症例2. TT, 67才, 男. 膜性腎症と間質性腎炎によりネフローゼ症候群を呈した例.

粉じん職歴: 20才より50才までの30年間, 銅山で坑内線路夫として粉じんに暴露された.

既往歴, 家族歴に特別なものなし.

現病歴: 60才ごろより, 咳, 痰が出るようになり, 次第に労作時呼吸困難を覚えるようになったため近医を受診していた.

しかし, 労作時呼吸困難が増強してきたため, 65才に当院を受診し珪肺症と診断され, 以後治療を続けていた.

初診時所見: 蛋白尿(3~4g/日), 硝子円柱, 顆粒円柱を認めていた. 蛋白尿の初発時期は不明だが, 銅山在職時の検診で蛋白尿を指摘されたことはなかったという.

珪肺症として療養中, 蛋白尿の増強とともにPSP排泄障害, 24時間Ccrの低下などの腎機能障害を認めたため, 腎生検を目的に入院した.

入院時現症: 脈拍66/分 整, 血圧150/80, 心音清, 下肢, 眼瞼などに浮腫は見られない, 呼吸数は18/分で呼吸音には著変を認めない.

検査成績: 胸部X線写真で2/1qの珪肺所見を認めるが, 間質性肺炎, 肺結核等の合併はみられない(図5).

尿検査では高度の蛋白尿(9g/日)と硝子円柱, 顆粒円柱を認め, 血清BUN, S-Crの軽度の上昇およびPSP, 24時間Ccrで腎機能障害を認めた(表1, 2).

免疫学的検査所見としては, 高度の血沈亢進と α_2 -globの著増, IgA増加, 抗核抗体, 抗DNA抗体陽性, OKT-4/8の低下, OKIa1の増加を認め, リンパ球幼若化ではPHA, ConA PWMいずれに対しても幼若化の低下が認められた.

腎生検所見: 一部の糸球体でsegmentalにmesangial matrixのごく軽度の増加が窺われる程度で, 光顕では糸球体に著明な変化は見られない. 間質にはリンパ球, 形質細胞の浸潤が強く, 少数の好中球も混じている. 尿細管は巣状に萎縮している(図6, 7).

蛍光抗体法では末梢領域にIgGとC₃の顆粒状沈

図5. 胸部X線写真(症例2). 2/1qの珪肺所見を認める.

着を認めた(図8, 9).

電顕ではelectron dense depositが主として糸球体基底膜にみられるが, まれにはparamesangium領域にも認められた(図10).

以上の所見を総合して, 膜性腎症および間質性腎炎として経過を観察していたところ, 蛋白尿は25g/日と増強し, 下肢の浮腫, 低蛋白血症, 高コレステロール血症, BUN, S-Cr上昇などを示すネフローゼ症候群が発症したため, 現在も入院加療中である.

症例3. SI, 63才, 男. 膜性腎症によりネフローゼ症候群を呈した例.

粉じん職歴: 31才より41才までの約11年間, 金属鉱山で坑内運搬夫をしていた. その前, 後はいずれも農業に従事していた.

既往歴, 家族歴に特記すべきものはない.

現病歴: 48才ごろより蛋白尿が持続し, 時に下肢の浮腫等が出現し, 安静, 食事療法を続けていた. この2~3年来, 咳, 痰が続き労作時呼吸困難が増強してきたため当院を受診した.

初診時所見: 脈拍84/分 整, 心音清, 呼吸数

図11. 胸部X線写真(症例3). 1/0Pと、じん肺所見は、きわめて軽度である。

21/分、呼吸音はほぼ正常。眼瞼結膜に貧血や黄疸はみられない。両下肢に浮腫を認める。

初診時検査所見 (表1, 2): 胸部X線写真では1/0とごく軽度のじん肺所見をみるが(図11)、肺機能は中等度の閉塞性換気障害と低酸素血症を認め、 $AaDO_2$ の開大により、じん肺法で定めるF(++)に相当した。尿検査で高度の蛋白尿(18g/日)と硝子円柱、顆粒円柱を認め、血清BUNとS-crの増加、低蛋白血症、高脂血症を認めた。PSP, 24時間Ccrでも共に腎機能障害が中等度にみられた。

免疫学的には血沈の高度の亢進、 α_2 -globの増加、抗DNA抗体の軽度陽性、血清中の免疫複合体の減少が見られた。また、リンパ球サブセットはOKT-8とOKIa-1陽性細胞の増加がみられた。

腎生検所見: 糸球体の毛細血管壁はびまん性に肥厚し、PAM染色でspike状の所見を示し、部分的には基底膜の二重構造も見られるが、糸球体細胞の増加、mesangiumの増生は認めない(図12)。

電顕では毛細血管基底膜に広範にelectron dense depositを認め、こうした部分には新しい膜が形成されている(図13)。

以上の所見より、膜性腎症によるネフローゼ症候群と診断し、ステロイド療法を実施し、現在は浮腫は消失し、蛋白尿も2g/日程度に軽快したが、肺機能障害は続いている。

症例4. ST, 61才, 男. 間質性腎炎の所見を呈した症例。

粉じん職歴: 16才から31才までの16年間、金属鉱山でさく岩作業に従事した。その後は組合の専従として粉じん職場からは離れている。

既往歴: 交通事故による外傷以外に特別な既往はない。

家族歴: リウマチ性疾患に罹患した者はいない。

現病歴: 47才の頃より、じん肺症として療養を続けていた。60才の昭和59年6月ごろより39℃の高熱が出現するようになり、いくつかの病院に入院を繰り返していたが、感染は否定されるも、発熱の原因は不明のまま約10カ月間発熱が続いた。

そのため、全身倦怠感と体重減少が進み、貧血も高度になつてきたため、当院に転院してきた。

入院時現症: やせ著明で、眼瞼結膜は高度に貧血状、体温38.8℃、脈拍96/分、整、心音で心尖部にごく軽度の収縮期雑音を聴取する。呼吸音は全肺野にわたり呼気延長を認めるが、副雑音は聴取しない。顔面、下肢に浮腫はみられず、肝腫、脾腫、表在リンパ節の腫大などは見られない。

入院時検査成績: 胸部X線写真(図14)では2/2q, 4Bのじん肺所見に加え、右肺の中、下葉間の葉間胸膜に胸水の貯留がみられる。この胸水貯留は、発熱開始後まもなく出現し徐々に増加していることがretrospectiveに胸部X線写真を見ることで明らかであつた。

末梢血では中等度の貧血をみるが、Coombs試験は直接、間接ともに陰性であつた。白血球はごく軽度増加するが、核の左方移動はみられない。

Al-P増加、GOT、GPTの軽度増加とともに、BUNの増加を認める。尿検査では蛋白、糖ともに陰性であるが、顕微鏡的血尿とともに尿中 β_2 -microglobulinとNAGの著明な増加が認められた。

図14. 胸部X線写真(症例4)。2/2q, 4Bのじん肺所見および右肺の中、下葉間に胸水の貯留を認める。

免疫学的には血沈の高度亢進, CRP強陽性, α_2 -globと γ -globの増加, IgG増加とIgM減少, C_3 , C_4 , CH50の増加, OKT-8とOKIa-1陽性細胞の増加を認めた(表1, 2)。

入院後経過: これらの所見から, 非定型的な膠原病(いわゆるadjuvant病)と考え, プレドニゾロン30mg/日の投与を開始したところ, 高熱は急速に下熱し貧血も改善した。しかし, じん肺による高度の呼吸不全に加え, 右肺に自然気胸が生じ, さらに消化管出血も発症し, 60年の5月, 61才で永眠された。

腎組織所見: 腎糸球体には細胞増加およびmesangial matrixの増加は見られず, 蛍光抗体でも免疫グロブリンおよび補体の沈着は見られなかった。

間質は広範かつ高度に線維化し, 尿管は萎縮しBowman囊の線維化も認められる。

線維化した間質にはリンパ球, 形質細胞を中心とした小円形細胞浸潤が巣状に認められた(図15)。

症例5. SS, 62才, 男。急速進行性腎炎の症例。

粉じん職歴: 約15年間, 金属鉱山で坑内運搬夫として勤務し, その後, 約3年間, 窯業に従事した。

既往歴, 家族歴: とともに特記すべきことなし。

現病歴: 53才のころより労作時呼吸困難が出現し, 次第に増強するようになり, 55才に珪肺症管理4と診断された。以後, 珪肺症として治療を続けているが, 当初より高度の血沈亢進(1時間値100mm以上), 高 γ -glob血症, IgG, IgA増加, ANA $\times$ 160(homog), RF(++), CRP(++)などが続いていた。

珪肺症として療養を開始してからも腎障害は見られずに経過していたが, 61才ころから顕微鏡的血尿が目立ちはじめ, 62才になると蛋白尿も出現し, BUN, S-Crも上昇しはじめたため, 腎生検を目的に諸検査を実施した。

現症: 脈拍76/分, 整, 血圧142/84, 心音清, 呼吸音は全般的に減弱化しているが副雑音はない。眼瞼結膜やや貧血状。両側手指関節に運動障害, 変形, 腫脹は見られないが, 手関節より末梢の皮膚に軽度の浮腫性硬化を認める。

検査成績: 胸部X線写真(図16)では2/2, 4Bに相当するじん肺所見を認めるが, 結核性変化や他の炎症所見は見られない。

末梢血では軽度の貧血と肝機能障害とともにBUN, S-Crの軽度の上昇を認めた。

尿検査では高度の顕微鏡的血尿と蛋白尿を認め, PSP, 24時間Ccrで高度の腎機能障害を認めた。

免疫学的には, CRP, RF, ANA, 抗DNA抗体いずれも陽性で, 高 γ -glob血症, IgG, IgAの増加など液性免疫能の亢進を認めた。

リンパ球サブセットではOKT-3, 4細胞の減少を認め, 幼若化試験ではPHA, ConA, PWMいずれに対しても反応が低下していた(表1, 2)。

臨床経過: 上記の検査を踏まえ, 腎生検を予定していたところ, 突然に呼吸困難が出現し緊急入院となり, 数日後に永眠された。直接死因は肺出血であった。

組織学的所見: 両側肺の上葉は粉じん巣によ

図2. 腎生検組織像(症例1). 糸球体にsegmentalに壊死像がみられ, 好中球の浸潤もみられる.

図3. 腎生検組織像(症例1). 糸球体係蹄に好中球の浸潤がみられるほか, 左にみえる係蹄はwire-loop様の所見を呈する.

図4. 腎生検, 電顕像. 中央やや上方にelectron dense depositを認めるほかは, 多数の好中球を認める. 中央

下部にはメザンギウム細胞が並び, 増殖性変化を示唆している.

図6. 腎生検組織像(症例2). 糸球体には著明な変化はみられない.

図8. 蛍光抗体所見(症例2). IgGがPeripheral granularに染色されている.

図9. 蛍光抗体所見(症例2). C₃も陽性である.

図7. 腎生検組織像(症例2). ボウマンのうの線維化と間質への小円形細胞浸潤がみられる。

図10. 腎電顕所見(症例2). electron dense depositが糸球体基底膜にみられる。

図12. 腎生検組織像(症例3). 細胞成分の増加はみられないが、糸球体の毛細血管壁はびまん性に肥厚し、部分的に基底膜の二重構造もみられる。spike状の所見もみられる。(PAM染色)

図13. 腎、電顕像(症例3). 基底膜にelectron dense

depositが多数認められ、部分的に新しい膜の形成もみられる。

図15. 腎組織所見(症例4). 腎糸球体には著変はみられないが、間質には小円形細胞浸潤がみられ、尿細管の萎縮、間質の線維化、ボウマンのうの線維化を認める。

図18. 肺出血部の組織像(症例5). 肺胞内には血液が占めている。

図16. 胸部X線写真(症例5)。2/2q, 4Bのじん肺所見を示す。

図17. 剖検肺肉眼所見(症例5)。肺門部リンパ節の珪肺結節による腫大、S₂の塊状巢形成などの珪肺症の所見に加え、両側の肺内は大量の血液で充満している。

り高度に線維化し、上葉全体が萎縮している。その他の肺野は、全ての領域にわたり血液で充填されている(図17, 18)。

ほとんどの腎糸球体には半月体が形成され、内

図19. 腎組織所見(症例5)。半月体形成の著明な糸球体腎炎の所見を示している。

図20. 腎組織所見。糸球体変化のみならず、腎間質には小円形細胞浸潤が著しい。

皮細胞の増殖性変化もみられる。部分的にはBowman囊の線維化や糸球体の硝子化もみられ、間質にはリンパ球、形質細胞などの小円形細胞浸潤も著しい(図19, 20)。

蛍光抗体、電顕では糸球体への免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。また腎、肺のみならず全ての臓器を精査したが、血管炎は認められなかった。

粉じん作業者の持続的蛋白尿と組織像

上記の症例を経験したことを踏まえ、著者らが日常的に治療に関与しているじん肺罹患者、粉じん作業者(1981~1984)283名について、尿検査のたびに尿蛋白が(+)以上の者を検討した。

持続的蛋白尿陽性者は13例(4.6%)にみられた。このうち、腎機能障害が高度すぎて腎生検を実施

表3. 持続的蛋白尿陽性者の腎組織像

Renal Histogy	Cases
Minimal Lesions	1
Focal and/or Segmental GN	3
Proliferative Mesangial GN	0
MPGN Type 1 and 3	1
Membranous Nephropathy	3
Crescentic GN	1
Total	9

しなかつたもの1例、蛋白尿はあるが腎機能が正常であり、年令的なことも考慮して腎生検を実施しなかつた者3例を除いた9例について腎の組織所見を得た。

9例中1例は剖検例で、他の8例は生検例であり、前記の症例1, 2, 3, 5を含んでいる。

その結果は表3に示した。なお、組織所見の得られた9例のうち、糸球体変化に二次的みられる間質へのリンパ球浸潤よりも高度に小円形細胞浸潤を認めた例は2例、糸球体変化に比べて間質の線維化が強い例は、1例、計3例の間質性変化も注目された。

考 案

症例1と症例4は、いずれも発熱、胸膜炎とともに発症し、血沈の亢進、 α_2 および γ -glob増加CH50増加などの所見から、非定型像を示す膠原病で、いわゆるadjuvant病と考えられる症例である。

このうち症例1は糸球体への好中球浸潤とmesangium細胞の増加とともに、wire-loop様所見を呈した。蛍光抗体でIgMとC₃の沈着を認め、電顕でも、上皮下にelectron dense depositを認めた。

粉じん作業者の腎障害についての報告で、wire-loop lesionを認めたのは本例がはじめてである。とはいえ、Boltonら⁶⁾は「ある種のconnective tissue diseaseが主な病像」である粉じん作業者に見られた、半月体形成を伴う増殖性腎炎の3例を報告している。

Boltonら⁶⁾の症例はいわゆるadjuvant病とはば類似の病像と思われるが、3例中1例はIgMとC₃を、他の1例はIgG, C₃, C₄の沈着を基底膜に認め、残りの1例はIgGのみを基底膜に部分的に認めた。

また、Gilesら⁷⁾は粉じん作業で、基底膜およびmesangium領域にfocal, segmentalにIgMとC₃の沈着を示す軽度の増殖性糸球体腎炎の1例を、Hauglustaineら⁸⁾は、血管内皮にC₃の強い染色性を示す軽度の増殖性糸球体腎炎の1例を報告している。

症例1においては、IgMとC₃の沈着が見られたが、これは血清IgMとの関連が考えられた。また、IgMとC₃の沈着はBoltonら⁶⁾の症例やGilesら⁷⁾の症例と類似している。しかし、症例1でIgGの沈着を認めなかつた理由としては、電顕的にdepositが少なかつたことを考慮すると、腎生検を実施した時期がステロイド療法を開始してから1カ月以上経過していたためとも思われた。

ともあれ、これらの報告は、粉じん暴露と免疫複合体の関与した糸球体腎炎（以下、IC腎症と略す）発症の関連性を示すものであるが、症例1はwire-loop lesionを呈し、IC腎症の一つの典型を示す貴重な症例であろう。

病因的には粉じんのadjuvant効果⁹⁾や免疫担当細胞への障害作用⁴⁾が上げられる。

この点に関しては、癌に対してのadjuvant療法中に発症した腎障害の例が参考になる。すなわち、Dosikら⁹⁾はmalignant melanomaに対してadjuvant療法を実施中に発症した急性腎不全の3例を報告している。いずれも組織学的には糸球体への好中球浸潤、mesangium細胞および内皮細胞の増殖とともに、mesangium域と基底膜にIgGとC₃の沈着を認める、急性のIC腎症である。この3例とも急性腎不全が発熱、胸膜炎などとともに発症しているが、この点でも症例1に類似している。

同様にKurtchikら¹⁰⁾も乳癌でadjuvant療法を受けた者に発症した急性のIC腎症の2例を報告している。

これらの報告はadjuvant効果を有する粉じん

の吸入によってIC腎症が生ずる可能性を示唆するものである。

症例4は約10カ月もの間、いわゆるadjuvant病の活動性状態が続いた症例で、蛋白尿はないが顕微鏡的血尿、BUN、S-Crの軽度の上昇を認めた。組織学的には腎間質の線維化と巣状の小円形細胞浸潤を示す、慢性間質性腎炎であり、長期間続いた活動性の病期に対応した組織変化と考えられる。

慢性間質性腎炎の原因として、抗結核薬や抗生物質、鎮痛下熱剤が知られている¹¹⁾。本例では抗結核薬の服用経験はない。抗生物質はCEZ、ABPCをいくつかの病院で投与を受けたが、いずれも効果なく、短期間で中止している。鎮痛下熱剤は、内服薬として投与を受けたことはなく、高熱時にindomethacinの座薬を使用する程度であった。

症例4の腎間質の線維化は、原因が比較的長い間働き続けていた事を示唆しているが、上記のように問題となる薬物の使用はごく短期間であり、本例の組織変化の原因とは考えにくい。

吸入した粉じん、特にSiO₂や花崗岩なども間質性腎炎の病因として考慮しておく必要がある。

Schepersらは¹²⁾ラットにSiを1%の割合で含む懸濁液を5ccずつ20回(合計1g)静脈注射し、腎間質に細胞浸潤から線維化に至る組織変化を形成した。また、Markovicら¹³⁾は、飲水中にSiO₂を50mg/l、250mg/lの割に入れて約6カ月飼育したモルモットに、慢性間質性腎炎の発生を認めている。

これに対し、ほぼ同量のSiO₂を経口投与した実験で、Newberneら¹⁴⁾、Dobbieら¹⁵⁾は、いずれもSiO₂では腎障害が生じなかつたと報告している。ただ、Newberneら¹⁴⁾、Dobbieら¹⁵⁾は、Mgtrisilicateで間質性腎炎の発生をみたと報告している。

しかし、いずれの報告でも投与量が職場環境で暴露されて体内に入る量と比べると、比較にならないほど大量であり、症例4にみられた間質性腎炎の主たる原因とは考えがたい。

間質性腎炎は免疫異常との関連でも生じることが知られ、Sjögren症候群でしばしば慢性間質性

腎炎がみられること、SLEでも糸球体腎炎のみならず間質性腎炎も単独で、あるいは糸球体変化と同時に発生する¹¹⁾。

その病因として、尿細管基底膜への免疫複合体沈着が考えられている¹¹⁾。

症例4は長期にわたり、いわゆるadjuvant病の活動性状態が続いていたこと、いわゆるadjuvant病の活動期には多くの例が顕微鏡的血尿とともにBUN、S-Crの増加、軽度の腎機能障害など²⁾、症例4と類似の病像を呈すること、そのような時期には尿中のNAGと β_2 -microglobulinが著明に増加すること等から、ここに見られた間質性腎炎は薬剤起因性というより、免疫学的機序によるものと考えられた。

症例2と症例3は膜性腎症で、症例3は間質の変化はほとんどなく、糸球体変化が進んだ例である。これに対し、症例2は糸球体変化は膜性腎症の初期像と思われるが、間質への小円形細胞浸潤がめだち、症例3と症例4に見られる変化をあわせ持っている。

膜性腎症は典型的なIC腎症であり、B型肝炎の際のHBs抗原、肺癌や胃癌などの場合はCEA、SLEではDNAなど、各種の抗原と、それに対応する抗体の糸球体への沈着が示されてきている。

ともあれ膜性腎症はSLEやRAの際にも見られる腎変化であり、膠原病の際の腎変化の一つの型として考えられる。

症例5は急速進行性腎炎に肺出血を伴った例で、臨床的にはGoodpasture症候群を思わせるが、腎糸球体は免疫グロブリン、補体ともに陰性であった。また、各種臓器を詳細に検討したが、SLEや多発性動脈炎、サルコイドーシス、Behçet病、Wegener肉芽腫症、悪性リンパ腫など、急速進行性腎炎を合併するといわれている全身性疾患は認められなかつた。

症例5のような蛍光抗体法で免疫複合体を認めない急速進行性腎炎が、粉じん作業者やじん肺罹患患者に見られたとの報告は、前記のBoltonら⁶⁾の報告した3例中1例および、山田ら¹⁶⁾の1例がある。

症例5を含め、これらの症例では液性免疫能の著明な亢進を認め、症例5ではT細胞の減少、PHA, ConA, PWMに対するリンパ球幼若化反応の低下など、免疫学的な異常が著しい。したがって、これらの例では急速進行性腎炎の発症に免疫学的な機序が重要な役割を果たしていると推察された。

なお、木下ら¹⁷⁾はGoodpasture症候群の1例として、トンネル作業者にみられた、肺出血と半月体形成の著しい急速進行性腎炎の1例を報告している。しかし、木下らの例は、蛍光抗体法および電顕による検討を実施しておらず、厳密な意味でのGoodpasture症候群といえるのか、あるいは症例5に類似の症例なのかは不明である。

これに対しGarciaら¹⁸⁾は粉じん作業者にみられたGoodpasture症候群の2例を報告し、腎疾患と粉じん暴露歴との関連性につき注意を喚起している。

ともあれ、報告した5症例は、次のような理由で粉じん作業者に偶然に見られたものでなく、粉じん暴露との関連で発症したものと考えられる。

第一に、粉じん作業者の中に、lupus腎炎類似の腎症、間質性腎炎、膜性腎症および間質性腎炎+膜性腎症などのような移行、混合像を認めたことは、粉じん暴露それ自体が膠原病類似の病態を生みだし、その結果としてSLEなどの際に見られる各種の腎症が発生していると考えられる。

症例1, 4が非定型的な膠原病である、いわゆるadjuvant病の活動期に腎障害が発症していること、粉じん作業者には各種の免疫病理学的疾患が高率に見られる¹²⁾こと、鉱物性粉じんが強いadjuvant効果³⁾のみならずmacrophageやT細胞、B細胞などの免疫担当細胞に障害をあたえる⁴⁾ことなどは上記の説明を支持する事実であろう。

第二に、持続的蛋白尿の頻度について、自験の粉じん作業者、じん肺罹患患者では283例中13例、4.6%であつた。

これに対し、日本人の成人を対象とした調査では、持続的蛋白尿の頻度は0.12%~0.35%の範囲にあるとされている¹⁹⁾。

対象集団の年齢層の違いや尿蛋白の測定法の違いなどのため、一概に比較することは危険である。しかし、自験例では少なくとも30回以上の検尿で常に(+)以上の蛋白尿を認めたものであり、きわめて確実な持続的蛋白尿が4.6%であることなどを考慮すると、粉じん暴露者の持続的蛋白尿の頻度は一般人と比較して、高頻度であろうと考えられた。

持続的蛋白尿を呈した13例中、組織所見の得られたもの9例の組織所見と、一般に報告されているchance proteinuriaの組織所見²⁰⁾を比べると、粉じん作業者ではminor lesionとproliferative mesangial GNが少なめなのに対し、IC腎症が多いとの傾向がみられた。

これらの点も粉じん暴露と腎障害の関連性を示唆している。

ま と め

粉じん作業者、じん肺罹患患者を持続的に観察するなかで、lupus腎炎類似の腎障害、間質性腎炎、膜性腎症など、膠原病の際に見られる一連の腎障害を認めた。

また、高頻度に持続的蛋白尿を認め、組織所見としてIC腎症が相対的に多いとの傾向を得た。

こうした腎障害の発症要因として、粉じんのadjuvant効果や免疫担当細胞に対する障害作用が考えられた。

謝辞 貴重な御助言と御協力をいただいた、名古屋赤十字病院内科 小林正樹先生、浜松赤十字病院副院長 安見敏彦先生、大田病院内科 佐藤幸文先生、代々木病院病理 並木真生先生、千葉大学医学部第二病理学教室 秋草文四郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Vigliani FC and Pernis R: Immunological aspects of silicosis. Adv Tuber Res 12: 230, 1963.
- 2) 海老原勇: じん肺にみられる自己免疫疾患に関する臨床的研究. アレルギー 31: 189, 1982.
- 3) Pernis B and Paronetto F: Adjuvant effect of silica (tridymite) on antibody production. Proc Soc Exp Biol Med 110: 390, 1962.
- 4) Levy MH and Wheelock EF: Effects of intravenous silica on immune and non-immune functions of the murine host. J Immunol 115:

- 41, 1975.
- 5) 海老原勇, 川見正樹: 粉じん作業者の液性。細胞性免疫能に関する疫学的研究。アレルギー 33: 808, 1984.
- 6) Bolton WK, et al: Rapidly progressive silicon nephropathy. Amer J Med 71: 823, 1981.
- 7) Giles RD, et al: Massive proteinuria and acute renal failure in a patient with acute silicoproteinosis. Amer J Med 64: 336, 1978.
- 8) Hauglustaine D, et al: Silicon nephropathy: A possible occupational hazard. Nephron 26: 219, 1980.
- 9) Dosik GM, et al: Nephrotoxicity from cancer immunotherapy. Ann Intern Med 89: 41, 1978.
- 10) Krutchik AN, et al: Immune-complex glomerulonephritis secondary to nonspecific immunotherapy. Cancer 45: 495, 1980.
- 11) Heptinstal RH, Interstitial nephritis. A brief review. Amer J Pathol 83: 214, 1976.
- 12) Schepers GWH, et al: The biologic action of Degussa submicron amorphous silica dust (Dow Corning Silica). V. Injection studies. Arch Indust Health 16: 499, 1957.
- 13) Markovic RL and Arambasic MD: Experimental chronic interstitial nephritis compared with endemic human nephropathy. J Pathol 103: 35, 1971.
- 14) Newberne PM and Wilson RB: Renal damage associated with silicon compounds in dogs. Proc Nat Acad Sci 65: 872, 1970.
- 15) Dobbie JW and Smith MJR: Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: The missing factor in analgesic nephropathy. Scot Med J 27: 10, 1982.
- 16) 山田和昭, 他: 珪肺ならびに肺に小型のhematoxylin様小体をみた慢性腎炎の1剖検例。日本臨床 39: 2685, 1981.
- 17) 木下康民, 他: Goodpasture症候群の1例。日内会誌 52: 1370, 1964.
- 18) Garcia AP, et al: Sindrome de Goodpasture: Dos nuevos casos. Posible accion de sustancias en su desarrollo. Rev Clin Espa 156: 203, 1980.
- 19) 大野丞二, 他: 昭和51年度厚生省特定疾患「慢性腎炎(腎機能不全)」調査研究班研究報告書, 1977, p195.
- 20) 飯高和成, 他: Chance proteinuria 635例における病理組織学的検討。厚生省特定疾患腎糸球体障害調査研究班, 1979年度研究報告書, 1980, p494.