肉眼的血尿を主訴とした Churg-Strauss 症候群の 1 例

岐阜市民病院泌尿器科 (部長: 土井達朗)

増栄 成泰* 伊藤 康久 楊 陸正 土井 達朗

加藤医院

加 藤 範 夫

A CASE OF CHURG-STRAUSS SYNDROME WHICH CHEAF
COMPLAIN WAS GROSS HEMATURIA

Naruyasu Masue, Mutsumasa Yoh, Yasuhisa Ito and Tatsuro Doi

From the Department of Urology, Gifu Municipal Hospital

Norio Katoh

From the Katoh Clinic

We report a case of Churg-Strauss syndrome complaining of gross hematuria. A 74-year-old man was admitted to our hospital for further examination of gross hematuria. Abdominal CT and retrograde pyelography revealed left renal pelvic tumor, and left nephrectomy was performed. There was no tumor, but submucous hemorrhage was seen in the renal pelvis. The histopathologic diagnosis was allergic granulomatous angitis. The administration of predonisolone was done, but he suddenly died of acute heart failure after 1 month postoperatively.

Key words: Churg-Strauss syndrome, gross hematuria

要旨: 患者は 74 歳, 男性. 1998 年 11 月 5 日, 無症候性肉眼的血尿を主訴に近医を受診. 膀胱鏡検査にて左尿管口より出血を認め, 静脈性腎盂造影 (IVP) にて左腎盂腫瘍が疑われたため, 11 月 17 日当科を受診した. CT 上, 左下腎杯に腫瘍性病変が疑われ, 逆行性腎盂造影で左下腎杯頸部の圧排像を認めた. 11 月 26 日精査加療目的で当科に入院した. 12 月 3 日, 喘息発作をきたしたため気管支拡張剤, ステロイドを投与した. 同時に心不全も合併したため, アルブミン製剤, カテコラミン, 利尿剤を投与した. 症状が軽快したため 12 月 16 日, 左腎摘除術を施行したが腫瘍は認めず, 病理組織学的診断は Allergic granulomatous angitis であり, 臨床経過より Churg-Strauss 症候群と診断した. 諸検査を追加したが, 好酸球増多, P-ANCA 陽性および血清 IgE の高値を認めた. 12 月 29 日からプレドニン 60mg/day の内服を開始し, 呼吸状態や腎機能は改善したが, 1999 年 1 月 28 日, 急性心不全にて死亡した.

キーワード: 無症候性肉眼的血尿, Churg-Strauss 症候群

緒 言

Churg-Strauss 症候群 (以下 CSS と略す) は血管炎症候群の 1 つの臨床像であり, 組織学的にはアレルギー性肉芽腫性血管炎 (allergic granulomatous angitis: AGA) といわれる. 今回われわれは腎盂腫瘍との鑑別が困難であった CSS の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 74 歳, 男性.

主訴: 無症候性肉眼的血尿.

既往歴: 肥大型心筋症, 慢性気管支炎, 高血圧症, 歩行困難 (原因不明).

現病歴: 1998 年 11 月 5 日, 無症候性肉眼的血尿を主訴に近医を受診. 膀胱鏡検査にて左尿管口から出血を認め, IVP で左腎盂腫瘍が疑われたため, 11 月 17 日, 当科を紹介された. 11 月 26 日, 精査加療目的で当科に入院した.

入院時現症: 身長 171cm, 体重 80kg, 栄養状態はやや不良. 血圧 147/82mmHg, 脈拍 91 不整, 体温 37.2℃と微熱を認めた. 貧血・黄疸はなく, 胸部・腹部に

*現 中濃病院泌尿器科

異常所見を認めなかった。また軽度の歩行困難を認めた。

入院時検査成績：血液一般検査では WBC $17,000/\text{mm}^3$, RBC $438 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.4g/dl, Ht 40.0%, Plt $17.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学的検査は BUN 26.1mg/dl, Cr 1.7mg/dl, UA 6.1IU/l, GOT 26IU/l, GPT 11IU/l, ALP 288IU/l, CHE 79IU/l, Alb 2.4g/dl, CRP 11.5mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 99mEq/l であった。検尿所見は尿蛋白(2+), 尿糖(±), 尿潜血(3+), 尿沈渣では赤血球数は(3+)/hpf, 白血球数 0/hpf であった。1日尿中蛋白排出量は 1.0g で, 24時間クレアチニン・クリアランスは 48ml/分であった。心電図において心室性期外収縮を認め、心エコーでは軽度の左心室肥大を認めた。

画像検査：超音波検査では左腎下極に低エコー域を認めた。CT では左下腎杯に腫瘍性病変が疑われた(図1)。逆行性腎盂造影では左下腎杯頸部の圧排像を認めた(図2)。この時の左分腎尿細胞診は class III であった。腎血管造影では左腎下極に hypovascular area を認めた。

入院経過：入院翌日の 11 月 26 日より 38°C を超えるスパイク状の発熱が出現した。全身状態は次第に増悪し歩行不能となった。12 月 3 日, 喘息発作をきたしたため気管支拡張剤, ステロイドの投与を行なった。同時に心不全も合併したためアルブミン製剤, カテコラミン, 利尿剤の投与も行なった。12 月 3 日の Alb は 1.9g/dl と入院時より更に低下しており, 低栄養状態が原因で生じた心不全と診断した。呼吸状態は次第に改善し, Alb も 2.5g/dl まで改善したため 12 月 16 日, 左腎尿管全摘除術を施行した。

手術所見：左腎を摘出し術中に割面を観察したところ, 左下腎杯には肉眼的に腫瘍や凝血塊は認めず, 腎盂粘膜は発赤し一部は出血を伴っていた。

病理組織学的診断：腎実質, 腎盂粘膜に悪性所見は認めず, 腎実質から腎盂粘膜の全体にかけて著明な好酸球浸潤を伴った壊死性血管炎の像を呈し, 血管壁は肥厚し内腔は狭小化および閉塞していた(図3)。血管周囲は肉芽腫の形成および陳旧性の出血を認め, 特に出血は腎盂粘膜周囲で著明であった。病理組織学的診断は allergic granulomatous angitis であった。

術後経過：翌 12 月 17 日, 尿量減少を認めたため利尿剤の投与を行なったが反応せず無尿となり, BUN 48.5mg/dl, Cr 2.1mg/dl と上昇したため持続的血液濾過 (CHDF: continuous hemodiafiltration) を施行した。しかし, 翌日, BUN 87.9mg/dl, Cr 4.0mg/dl まで上昇したため 12 月 18 日, 19 日の 2 回にわたり血液

図1 腹部造影 CT：左腎下極に腫瘍性病変を認める(矢印)。

図2 逆行性腎盂造影：左下腎杯頸部の圧排像を認める(矢印)。

透析 (HD: hemodialysis) を施行した。その後は尿量の増加とともに BUN, Cr も次第に低下し, 12 月 27 日には BUN 61.1mg/dl, Cr 2.8mg/ml となった。

術後検査成績：以下の検査を追加した。喘息発作を起こした前日の 12 月 2 日には末梢血白血球数は $23,000/\text{mm}^3$ (好中球 31%, リンパ球 16%, 単球 1%, 好酸球 49%, 好塩基球 0%) と好酸球の著明な増多を認めており, 追加した検査では血清 IgE 1,600U/ml (正常 250U/ml 以下), 自己抗体検査では核周辺型抗好中

図3 病理組織学的所見：腎実質の血管周囲は好酸球浸潤を伴っており、血管壁は肥厚し内腔は狭小化および閉塞していた。(H.E染色, ×200)

球細胞質抗体 (perinuclear pattern-Anti-neutrophil Cytoplasmic Autoantibody: 以下 P-ANCA と略す) 244EU (正常 10EU 未満) と高値を示した。細胞質型抗好中球細胞質抗体 (cytoplasmic pattern-ANCA: 以下 C-ANCA と略す) 10EU 未満, リウマチ因子陰性, 抗 DNA 抗体, 4.8IU/ml, 血清補体は C3 119mg/dl, C4 27mg/dl, CH50 35.3U/ml といずれも正常範囲内であった。また, 全身皮膚に結節性病変, 紫斑等の所見は認めなかったが, 筋電図検査において右下肢末梢神経に神経伝達速度の遅延を認め, 多発単神経炎の存在が疑われた。便潜血が陽性であったため内視鏡検査および腹部超音波検査を施行したが, 異常所見を認めなかった。臨床経過, 各種検査結果, 病理組織学的所見より CSS と診断した。

治療経過: 1998 年 12 月 29 日よりプレドニゾロン (以下 PSL と略す) の内服を 60mg/day から開始した。同日より喘息発作は認めず, 1999 年 1 月 6 日には好酸球は 0% と正常化した。血清 IgE は 1 月 18 日には 690 U/ml まで低下した。体重は入院時から約 1 カ月半で 17kg 減少したが全身状態は次第に改善したため, PSL を 40mg/日 まで漸減し, 1999 年 1 月 12 日からリハビリを開始し, 室内の歩行が可能な状態まで改善した。しかし, 1999 年 1 月 28 日, 突然に呼吸困難が出現し, それに伴い血圧が低下し, 翌日急性心不全のため死亡した。病理解剖は施行しなかった。

考 察

CSS は 1951 年に Churg と Strauss が気管支喘息, 好中球増加, 全身性血管炎を主徴とする一群を結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa: PN) から区別し独立させたことに始まる¹⁾。国内では 1964 年の厚美ら²⁾の

報告に始まり, 1986 年に早川ら³⁾が 57 例, 1987 年には厚生省研究班が 74 例に対して解析を行っており^{3,4)}, その後も報告例は増加している⁵⁾。気管支喘息患者 5,000 人に 1 人の割合で発症し, 小児にはまれで性差や地域差はないとされる。好発年齢は 30~50 歳代であるが, 発症年齢は 10~70 歳代と幅広い。CSS の診断に関しては, 1988 年に厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班が臨床診断基準⁴⁾および病理組織学的所見を加味した診断基準⁶⁾を, また, 1990 年には American College Rheumatology が臨床分類および診断基準⁷⁾をそれぞれ提唱している。本症例は厚生省の診断基準にある気管支喘息, 好酸球増加, 血管炎症候群の 3 つの主要所見を全て満たしており, 組織学的所見も一致するため診断確実例と考えられた。臨床経過は, 気管支喘息と好酸球増加が血管炎症候群に先行するのが特徴とされる。本症例では血管炎症候群として多発単神経炎による歩行障害, 便潜血陽性, 胸部 CT では肺の間質性病変, 循環器症状および腎症状など多彩な症状を呈した。長沢ら⁸⁾によると血管炎症候群の臓器症状出現頻度は多発単神経炎が 74 例中 74 例 (100%) で最も多く, 次いで皮膚症状 42 例 (57%), 消化器症状 35 例 (50%), 循環器症状 31 例 (42%), 筋炎 23 例 (31%), 呼吸器症状 21 例 (28%) と続き, 腎症状は 8 例 (11%) と最も少なく, 蛋白尿, 腎不全が主なもの, 血尿を認めた症例はなかった。腎症状は CSS よりむしろ Wegener 肉芽腫 (以下 WG と略す) に特徴的⁹⁾とされるが, 本症例は肉眼的血尿を契機に診断され, まれな経過をたどった症例であった。

壊死性血管炎は原因不明で, 血液検査でも特徴的な所見がないため, 診断が非常に困難であった。しかし, 近年, 好中球細胞質に対する自己抗体の ANCA の測定が可能になり, 診断のみならず治療効果判定の指標としても有用とされている¹⁰⁾。ANCA は, 1982 年 Davies ら¹¹⁾によって初めて血清中に発見され, 1989 年には Falk ら¹²⁾によって C-ANCA と P-ANCA の 2 のサブセットが存在することが報告された。ANCA 陽性率は WG では 90% (うち C-ANCA 85%, P-ANCA 5%), CSS では 75% (うち C-ANCA 15%, P-ANCA 60%) であったと報告されており¹³⁾, WG では C-ANCA, CSS では P-ANCA がそれぞれ高い陽性率を示すのが特徴的である。逆に ANCA 陽性例の 86% が血管炎症候群と考えられたとの報告¹⁰⁾もある。本症例においても P-ANCA は陽性を示した。

治療において, CSS は一般にステロイドに反応が良好な疾患とされている。厚生省研究班の CSS の治療に関する小委員会報告¹⁴⁾に従い, 本症例は初回 60mg/日

のPSLの投与を開始した。呼吸症状の改善と血液中の好酸球の正常化が認められたため、PSLを1カ月で40mgまで漸減した。

予後に関してGuillevinら¹⁵⁾は、PSLの維持量法により79%の7年生存率を得たと報告しており、Chumbleyら⁷⁾も5年生存率62%、平均生存期間は9年で予後は比較的良好であったとしている。しかし腎症状および循環器症状を合併した症例は予後不良因子とされ¹⁶⁾、また気管支喘息と血管炎の発症の間隔が短いほど予後良好ともいわれている。死因は心病変(心不全、心筋梗塞)が最も多い。欧米では心病変がCSSの死亡50例のうち24例(48%)を占め、次いで腎不全が9例(18%)、脳出血が8例(16%)で、死因の約半数を占めたとの報告もある¹⁷⁾。CSSはその臨床経過の特徴から、呼吸器内科などで診断および治療されることが多い。しかし本症例は、主訴が非常にまれな肉眼的血尿であったことが、本症の診断を困難にし、治療の開始が遅れたため不幸な転帰をたどったと考えられる。

血尿は腎・膀胱といった泌尿器疾患だけでなく、喘息症状、心不全、原因不明の発熱等の加わった血尿においては、全身疾患の可能性を考慮し、検索すべきであると考えられた。

結 語

無症候性肉眼的血尿を主訴に泌尿器科を受診し、診断に苦慮したChurg-Strauss症候群の1例を経験した。

文 献

- 1) Churg, J. and Strauss, L.: Allergic granulomatosis, allergic, angitis, and periarteritis nodosa. *Am. J. Pathol.*, **27**, 277—301, 1951.
- 2) 厚美利行, 佐藤篤彦, 本田和徳, 吉見輝也, 西村嘉郎, 本田西男, 甲田賢治, 喜納 勇: 臨床気管支重責状態を呈し, 解剖上allergic granuromatous angitisを示した1症例. *日内会誌*, **53**, 595, 1964.
- 3) 早川啓史, 佐藤篤彦, 本田和徳, 小田倉力, 三友善夫: アレルギー性肉芽腫性血管炎における臨床および病理組織学的検討, 自験3例と本邦56例について. *日内会誌*, **75**, 1075—1084, 1986.
- 4) 長沢俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. *日内会誌*, **78**, 352—356, 1989.
- 5) 谷口正実, 末次 勸: Churg-Strauss症候群. *日胸疾会誌*, **56** (10), 813—824, 1997.
- 6) 橋本博史, 矢野哲朗, 阿倍 達, 尾崎承一, 細田泰弘, 長沢俊彦, 中林公正, 吉田雅治, 青木利恵, 玉腰暁子, 川村 孝, 若井建志, 大野良之: 中小血管炎の全国疫学調査. 厚生省特定疾患難治性血管炎

調査研究班, 1995年度調査研究報告書. 9—21, 1996.

- 7) Chumbley, L.C., Harrison, E.G. Jr. and DeRemee, R.A.: Allergic granulomatosis and angitis (Churg-Strauss syndrome), report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin. Proc.*, **52**, 477—484, 1977.
- 8) 長沢俊彦: アレルギー性肉芽腫性血管炎. *アレルギー*, **40**, 1—7, 1991.
- 9) Lie, J.T., and Members and consultants of the american college of rheumatology subcommittee on classification of vasculitis: Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arthritis Rheum*, **33**, 1074—1087, 1990.
- 10) 有村義宏, 長沢俊彦: 抗好中球細胞質抗体. *臨床病理*, **41** (8), 866—875, 1993.
- 11) Davies, D.J., Moran, J.E., Niall, J.F. and Ryan, G.B.: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody, possible arbovirus aetiology?. *Br. Med.J.*, **285**, 606, 1982.
- 12) Falk, R.J. and Jennette, J.C.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *New Engl. Med.*, **318**, 1651—1657, 1988.
- 13) Jennette, J.C. and Falk, R.J.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Discovery, specificity, disease associations, and pathogenic potential. *Adv. Pathol. Lab. Med.*, **8**, 363—378, 1995.
- 14) 橋本博史: アレルギー性肉芽腫性血管炎(AGA)の治療方針に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班1989年度研究報告書. 25—26, 1990.
- 15) Gullevin, L., Fain, O., Lhote, F., Jarrousse, B., Huang, D., Bussel, A. and Leon, A. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheumatism*, **35**, 208, 1991.
- 16) Guillevin, L., Lhote, F., Gayraud, M., Cohen, P., Jarrousse, B., Lortholary, O., Thiblut, N. and Cassus, P.: Prognostic factor in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: A prospective study in 342 patients. *Medicine*, **75**, 17—28, 1996.
- 17) Lanham, J.G., Elkon, K.B., Pusey, C.D. and Hughes, G.R.: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine*, **63**, 65—81, 1984.

(1999年12月21日受付, 2000年6月16日受理)