

## 58 歳男性，喘息発作と全身倦怠感 (ステロイド治療中)

### 症例提示

- 症 例 58 歳，男性。
- 既往歴 53 歳から高血圧，脂質異常症，55 歳から前立腺肥大症。
- 家族歴 特記事項なし。
- 職 歴 建築業。
- 主 訴 発熱。

### 【現病歴】

5 年前から高血圧，脂質異常症に対し内服加療を行っていたが，尿検査および腎機能の異常を指摘されたことはなかった。入院 10 ヶ月ほど前から咳嗽が出現したため，近医を受診したところ，喘鳴を指摘され，喘息の診断にて吸入ステロイドを開始した。4 ヶ月前から倦怠感・微熱を認めるようになり，4 週間前には喘息発作および倦怠感の増悪があったため，近医から吸入  $\beta_2$  刺激薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬などを処方された。この際に好酸球増加を認めていた（好酸球 (Eo) 3,564/ $\mu$ L）。その後も，38°C 以上の発熱と全身倦怠感を認めたため，当院を受診し腎機能低下を指摘され入院となった。

### 【入院時身体所見】

身長 164.7 cm，体重 67.5 kg，BMI 24.9，体温 38.9°C，血圧 166/100 mmHg，脈拍 80 bpm，眼瞼結膜：貧血なし。眼球結膜：黄疸なし。咽頭粘膜：発赤なし。扁桃腫大：I 度。頸部リンパ節腫大なし。胸部：心雑音なし，呼吸音：清。腹部：腸蠕動音亢進なし，平坦軟。血管雑音なし。肝脾腎を触知せず。下腿：紫斑なし。神経症状：感覚異常なし。

### 【入院時検査所見】

WBC 21,600/ $\mu$ L (Seg 61.0%，Lym 5.0%，Mon 5.0%，Eo 29.0%)，Hb 11.2 g/L，Plt  $34.3 \times 10^4$ / $\mu$ L，尿 蛋 白 量 1.96 g/日，U-RBC  $>100$ /hpf，S-Cr 3.85 mg/dL，BUN 43 mg/dL，Ccr 30.3 mL/min，TP 6.2 g/dL，Alb 2.3 g/dL，LDL-C 105 mg/dL，TG 141 mg/dL，IgG 1,360 mg/dL，IgA 267 mg/dL，IgM 113 mg/dL，IgE 583.0 IU/mL，C3 171 mg/dL，C4 45.0 mg/dL，CRP 20.06 mg/dL，抗核抗体  $<40$  倍，MPO-ANCA 339.0 U/mL，PR3-ANCA  $<10$  U/mL，抗 GBM 抗体  $<10$  U/mL。

### 組織所見解説と診断

#### 【光顕所見】 (図 1)

検体は 2 本採取されており，皮質・髓質比が 7:3 の検体。低倍の観察では，糸球体が 13 個採取され，8 個の糸球体で半月体の形成を認める。糸球体毛細血管腔内に軽度であるが好中球や単球などの炎症細胞浸潤がみられ，半月体形成部位ではこれらの炎症細胞が Bowman 腔内に漏出してい

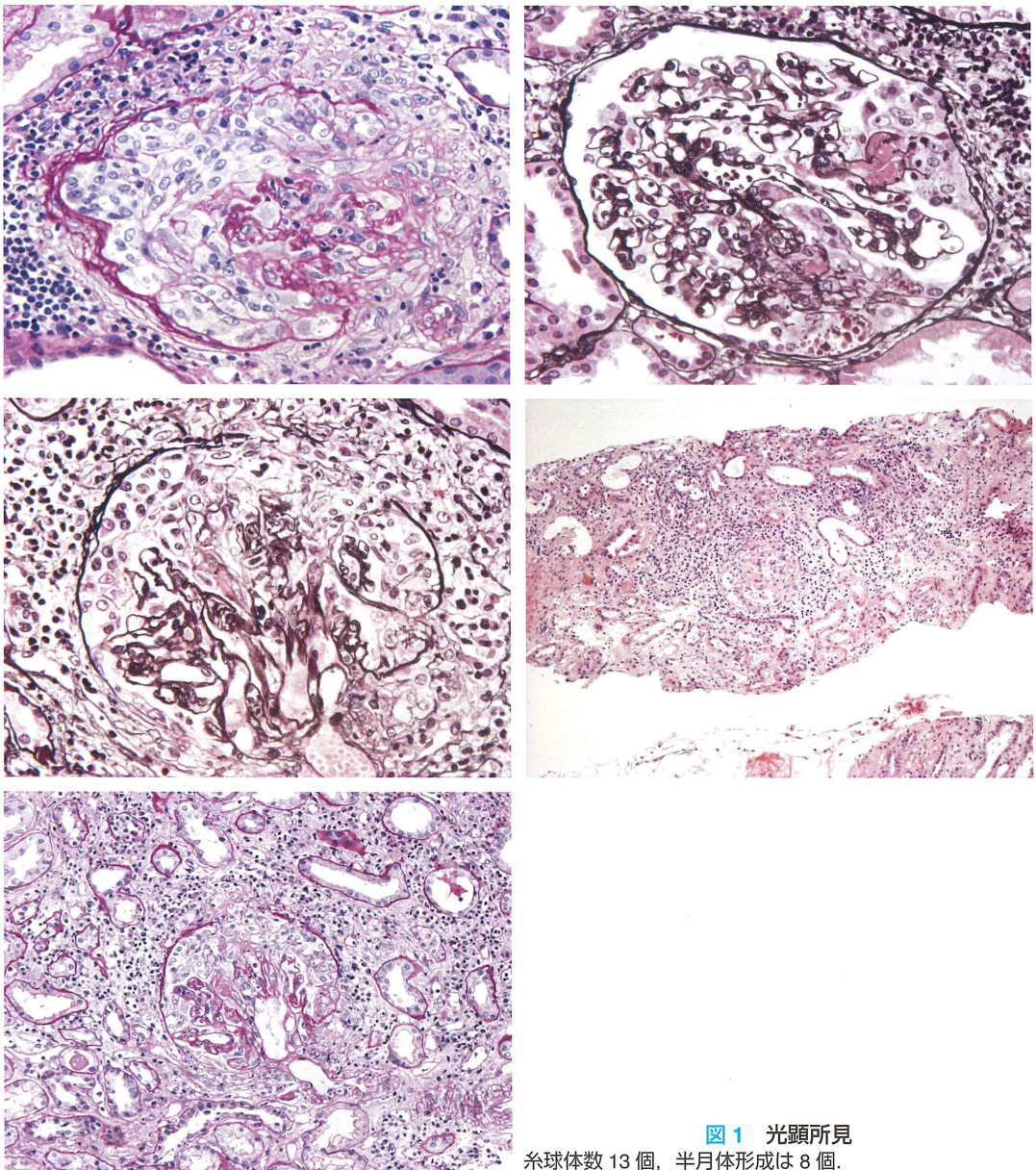


図1 光顕所見

糸球体数 13 個，半月体形成は 8 個．

る像も観察される（図1：上段左，PAS 染色×400）．半月体の性状は，細胞性半月体が4個，線維細胞性半月体が4個で，評価可能な糸球体部分では，メサンギウム細胞の基質の増加はないが糸球体基底膜の肥厚は虚脱している．Bowman 嚢の断裂が認められる（図1：上段右・中段左，PAM 染色×400）．間質にはリンパ球，形質細胞，好中球，および好酸球からなる炎症細胞の浸潤が全体的に目立っており，特に皮髄境界部領域で強い（図1：中段右，HE 染色×100）．これらの炎症細胞の浸潤は PTC 内や尿細管上皮細胞間（尿細管炎）におよび，少数の尿細管では炎症細胞が管腔内に認められる（図1：下段，PAS 染色×200）．細動脈に高血圧の影響と考えられる硝子化が認められるが，フィブリノイド壊死は認められない．半月体形成が半数以上の糸球体で認められ，半月体形成性糸球体腎炎の像で，Churg-Strauss 症候群に随伴する腎炎として矛盾しない．アレル



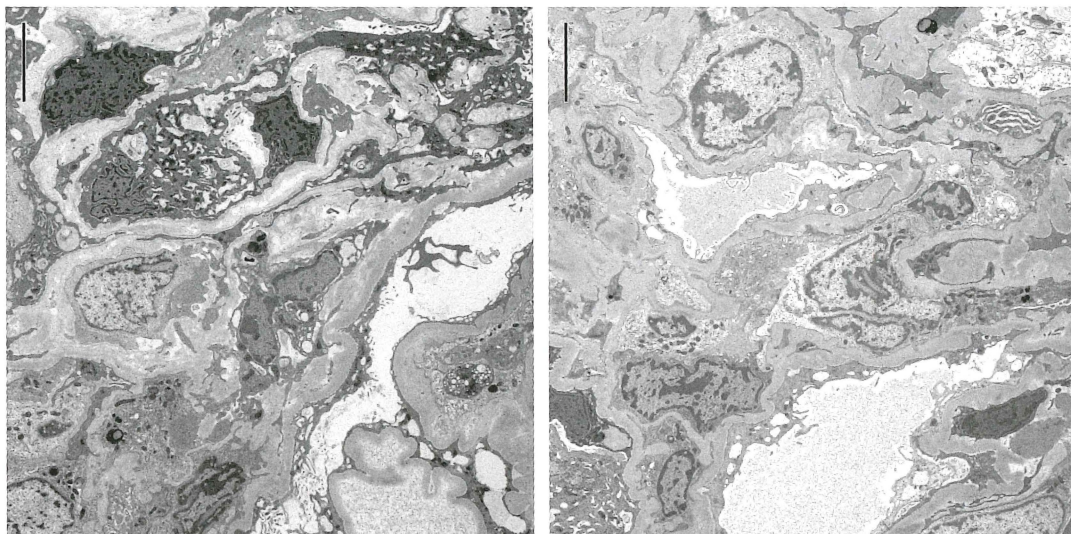


図2 電顕所見 (×4,000)

ギー性肉芽腫血管炎と診断するに足る肉芽腫性もしくはフィブリノイド壊死性血管炎の所見は認めない。

#### 【蛍光抗体法所見】

蛍光抗体法で免疫複合体の沈着が指摘されない pauci-immune 型であり、ANCA 関連腎炎および Churg-Strauss 症候群に合致する所見である。

#### 【電顕所見】 (図2)

半月体形成により糸球体は虚脱しており、詳細な観察はできない状態となっているが、基底膜内に明らかな沈着物 (deposit) を指摘できない。半月体形成性腎炎として矛盾しない。

#### 【診断】

##### ● 臨床診断

- ・ Churg-Strauss 症候群

##### ● 組織診断

- ・ crescentic glomerulonephritis with interstitial nephritis

急速進行性糸球体腎炎を呈し ANCA 関連血管炎を疑った場合で、気管支喘息、アレルギー性鼻炎および好酸球増加が先行していれば、まず、難治性血管炎分科会 (1998 年) によるアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) の診断基準に従って鑑別を行う (表1)。

急速進行性腎炎症候群の診療指針 (第2版) における臨床重症度 Grade II, 病理組織学的病期分類 Stage II となる。

表 1 アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）診断基準

## 診断基準項目

## 1) 主要臨床所見

- (1) 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
- (2) 好酸球増加
- (3) 血管炎による症状（発熱  $<38^{\circ}\text{C}$  以上，2 週間以上），体重減少  $<6$  カ月以内に  $6\text{ kg}$  以上），多発性単神経炎，消化器出血，紫斑，多関節痛（炎），筋肉痛，筋力低下）

## 2) 臨床経過の特徴

主要臨床所見 (1)，(2) が先行し，(3) が発症する

## 3) 主要組織所見

- (1) 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫性，またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
- (2) 血管外肉芽腫の存在

## 判定基準

## 1) 確実 (definite)

- (1) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎，好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ 1 つ以上を示し同時に，主要組織所見の 1 項目以上を満たす場合（アレルギー性肉芽腫性血管炎）
- (2) 主要臨床項目 3 項目を満たし，臨床経過の特徴を示した場合（Churg-Strauss 症候群）

## 2) 疑い (probable)

- (1) 主要臨床所見 1 項目および主要組織所見の 1 項目を満たす場合（アレルギー性肉芽腫性血管炎）
- (2) 主要臨床所見 3 項目を満たすが，臨床経過の特徴を示さない場合（Churg-Strauss 症候群）

## 参考となる検査所見

- (1) 白血球増加 ( $1\text{ 万}/\mu\text{L}$  以上)
- (2) 血小板増加 ( $40\text{ 万}/\mu\text{L}$  以上)
- (3) 血清 IgE 増加 ( $600\text{ U/mL}$  以上)
- (4) MPO-ANCA 陽性
- (5) リウマトイド因子陽性
- (6) 肺浸潤陰影（これらの検査所見はすべての例に認められるとは限らない）

## 鑑別診断

肺好酸球増加症候群，他の血管炎症候群（Wegener 肉芽腫症，結節性多発動脈炎）との鑑別を要する。

## 参考事項

- (1) ステロイド未治療例では末梢血好酸球数は  $2,000\text{ }\mu\text{g/mL}$  以上の高値を示すが，ステロイド投与後は速やかに正常化する。
- (2) 気管支喘息はアトピー型とは限らず，重症例が多い。気管支喘息の発症から血管炎の発症までの期間は 3 年以内が多い。
- (3) 胸部 X 線所見は結節性陰影，びまん性粒状陰影など，多様である。
- (4) 肺出血，間質性肺炎を示す例もみられる。
- (5) 血尿，蛋白尿，急速進行性腎炎を示す例もみられる。
- (6) 血管炎症候寛解後も，気管支喘息は持続する例がかなりある。
- (7) 多発性単神経炎は後遺症が持続する例が多い。

## 治療

Churg-Strauss 症候群に伴う RPGN であり，ANCA 陽性 RPGN として腎臓学会の診療指針に従って治療を行った。本例は，ステロイドパルス療法に引き続いて， $0.8\text{ mg/kg}$  のプレドニゾロン内服を開始したが，腎機能および炎症反応の改善を認めないため，疾患活動性が持続していると判断し，治療開始約 2 週間でシクロホスファミド  $50\text{ mg}$  の内服を追加した。

なお，Churg-Strauss 症候群に伴う神経障害に対して免疫グロブリン静注療法の有効性が示されており，肺胞出血を伴う RPGN において標準的治療と考えられている血漿交換療法とともに，治療の選択肢となっている。