

## 症 例

## 肺胞出血を来たした Churg-Strauss 症候群の 1 例

松島 秀和<sup>1)</sup> 高柳 昇<sup>1)</sup> 生方 幹夫<sup>1)</sup> 徳永 大道<sup>1)</sup>  
 佐藤 長人<sup>1)</sup> 倉島 一喜<sup>1)</sup> 柳沢 勉<sup>1)</sup> 杉田 裕<sup>1)</sup>  
 星 永進<sup>2)</sup> 河端 美則<sup>3)</sup> 金沢 実<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 35 歳の男性。咳，喘鳴，右手足のしびれの精査加療目的にて入院。著明な好酸球増多，気管支喘息，多発性単神経炎より Churg-Strauss 症候群と診断した。血清 MPO-ANCA 値は高値を示した。気管支肺胞洗浄液は血性で，胸腔鏡下肺生検にて好酸球性細気管支炎，好酸球性肺炎に加えて肺血管炎，肺毛細血管炎およびヘモシデロシスを認めた。Churg-Strauss 症候群は多彩な肺病変を来たすが，肺胞出血の存在も考慮する必要がある。

**キーワード：**Churg-Strauss 症候群，肺胞出血，肺血管炎，肺毛細血管炎，胸腔鏡下肺生検

Churg-Strauss syndrome, Alveolar hemorrhage, Pulmonary vasculitis, Pulmonary capillaritis, VATS biopsy

## 緒 言

Churg-Strauss 症候群 (以下 CSS) は，1951 年に Churg と Strauss<sup>1)</sup> が提唱した喘息，発熱，好酸球増多，壊死性血管炎に基づく多臓器炎症症状を特徴とする症候群である。肺，皮膚，神経，筋肉，関節が好発部位であるが，その他消化器系，下部尿路系，循環器系，腎臓にも病変を来たすことがある。Churg-Strauss 症候群の肺病変は好酸球性肺炎を主にさまざまな組織所見を来たすが，肺毛細血管炎による肺胞出血を証明できた症例はきわめてまれである。今回我々は，気管支肺胞洗浄液 (以下 BALF) が血性で，胸腔鏡下肺生検にて肺血管炎に加えて肺毛細血管炎およびヘモシデロシスを認めた 1 例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：35 歳，男性。

主訴：咳，喘鳴，右手のしびれ。

既往歴：25 歳，肺炎。

生活歴：喫煙歴 30 本/日 (15 年間)，飲酒歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001 年 2 月より咳，喘鳴が出現，持続したため，同年 6 月 27 日当センターを受診した。胸部聴診

上呼吸時の著明な喘鳴を認めたため，気管支喘息の診断にて fluticasone propionate 200 µg/day の吸入を開始し，自覚症状の改善を認めた。胸部 X 線上異常陰影を認めたため，精査加療目的にて 7 月 5 日入院した。なお，同年 3 月に一時的に右足のしびれが出現，入院時に再び右手のしびれを自覚していた。

入院時現症：身長 160 cm，体重 43 kg，体温 36.8℃，血圧 130/97 mmHg，脈拍 100/分，呼吸数 20/分，貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なく，表在リンパ節触知せず。胸部 心雑音なし，両側肺野に呼吸時に喘鳴を聴取した。腹部異常なし。浮腫なし，チアノーゼなし，パチ状指なし。右上肢の正中神経領域の paresthesia を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数は 22,000/µl，白血球分画で好酸球は 35.2% と上昇していた。IgE は 350 IU/ml であった。赤沈値 1 時間値 78 mm，CRP 12.4 mg/dl と炎症反応が亢進していた。クレアチニンは 1.4 mg/dl，クレアチニン・クリアランス 30 ml/min，尿所見で蛋白 1+，潜血 3+，硝子円柱，上皮円柱も 1+ であり，腎機能障害の合併を認めた。リウマチ因子については，RF 124 IU/l，RAHA 320 倍と上昇していた。MPO-ANCA が 189.0 U/ml と上昇し，血管炎の存在を考えた。また，ECP も 78.9 µg/l と上昇していた。呼吸機能検査では，%VC 75% と軽度の拘束性換気機能障害を認めた。動脈血ガス分析では，PaO<sub>2</sub> は 82 Torr，AaDO<sub>2</sub> 24 Torr と軽度のガス交換障害を認めた。なお，気道過敏性検査，気道可逆性検査は施行していない。

入院時画像所見：入院時胸部 X 線 (Fig. 1) では両側びまん性に斑状のスリガラス陰影を認めた。胸部 HRCT

〒360 0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696

<sup>1)</sup> 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>2)</sup> 同 呼吸器外科

<sup>3)</sup> 同 検査部

(受付日平成 14 年 5 月 8 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		BUN	19 mg/dl	Urine		Pulmonary function test	
WBC	22,000/ $\mu$ l	Cr	1.4 mg/dl	pro	( - )	VC	3.341
Neu	49.3%	Na	138 mmol/l	glu	( - )	%VC	75%
Eo	35.2%	K	4.3 mmol/l	occult blood	( +++)	FEV <sub>1.0</sub>	2.601
Ba	0.5%	Cl	101 mmol/l	casts	( + )	FEV <sub>1.0</sub> %	79%
Mo	4.1%	Glu	99 mg/dl	Stool		%FEV <sub>1.0</sub>	72%
Lym	10.9%	Serology		occult blood	( - )	%DLco	84%
RBC	450 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	CRP	12.4 mg/dl	Arterial blood gas( room air )		BALF( rt. B <sup>5</sup> )	
Hb	13.1 g/dl	IgG	2,640 mg/dl	pH	7.46	bloody fluid	
Plt	42.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgA	184 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	82 torr	recovery	60/150 ml
ESR	78 mm( 1 hr )	IgM	283 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	37 torr	cell count	2.0 $\times$ 10 <sup>5</sup> /ml
Coagulation		IgE	350 IU/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26 mmol/l	Macro	36%
PT	11.8 sec	KL-6	191 U/ml	BE	3.3 mmol/l	Eo	55%
APTT	31.9 sec	ANA	( - )	SaO <sub>2</sub>	97%	Neu	5%
FDP	6.9 $\mu$ g/ml	RF	124 IU/ml				
D-dimer	5.90 $\mu$ g/ml	RAHA	320 $\times$				
Biochemistry		C <sub>3</sub>	83.8 mg/dl				
GOT	50 IU/ml	C <sub>4</sub>	12.3 mg/dl				
GPT	34 IU/ml	SS-A	( - )				
ALP	348 IU/ml	SS-B	( - )				
LDH	212 IU/ml	PR3-ANCA	0.4 U/ml				
		MPO-ANCA	189.0 U/ml				
		ECP	78.9 $\mu$ g/l				
						Culture	normal flora
							M. tuberculosis( - )



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing patchy ground glass shadows in both lung fields.

( Fig. 2 ) では、両側びまん性に汎小葉性の ground glass attenuation を認めた。

入院後経過 ( Fig. 3 ): 当センター初診時、著明な好酸球増多と喘鳴を認めた。喘鳴は呼気時に認め、fluticasone propionate の吸入にて著明に改善したことから、臨床的に気管支喘息と診断した。なお、また入院時には神経障害を疑わせる症状 ( 右足のしびれ、右手のしびれ ) を来たしていたため、Churg-Strauss 症候群を疑った。神

経伝達速度を施行したところ、両側正中神経において、伝達速度は正常範囲内であったが、描出された波形は多相性であり、dispersion が著明であった。筋電図では、正中神経領域において、positive sharp wave, fibrillation を認めた。神経伝達速度、筋電図の結果より、両側正中神経の神経原性変化と判定し、多発性単神経炎と考えた。以上より Churg-Strauss 症候群と診断した。入院第 1 病日に気管支鏡を施行、右 B<sup>5</sup> で BAL を施行したところ、血性の BALF が採取され、好酸球分画が 55% と増加していた。TBLB では好酸球性肺炎の組織所見が得られた。血性の BALF より肺胞出血を疑い、入院第 8 病日に胸腔鏡下肺生検を施行した ( Fig. 4 )。膜性細気管支の内腔は粘液で充満され、壁には好酸球を中心とした炎症細胞浸潤が見られた。肺胞壁には部位により好酸球を中心とする炎症細胞浸潤を認め、肺胞腔にはヘモシデロースも見られた。血管系においては、肺動脈、肺静脈に好酸球を含む炎症細胞浸潤を認め、中膜内弾性板の消失を伴っていた。これらの所見に加えて鉄染色、鍍銀染色で見ると、肺胞壁内の毛細血管の内皮細胞の脱落と基底膜の断裂を認め、肺毛細血管炎と診断した。以上より本症例の肺胞出血は肺毛細血管炎によるものと判断した。腎生検では、糸球体および間質の軽度の変化のみで半月体形成などは見られなかった。第 9 病日よりメチルプレドニゾロン 1g によるパルス療法を施行後、プレドニゾロン 60 mg の内服を開始、その後減量し、40 mg の段階

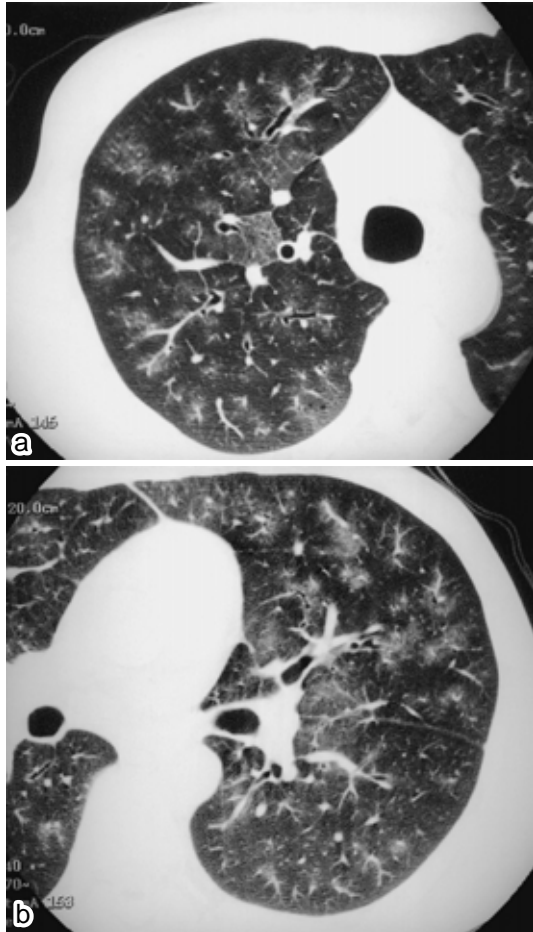


Fig. 2 Chest HRCT on admission showing panlobular ground-glass attenuation in both lungs.

でエンドキサン 50 mg を追加内服し、第 86 病日に退院となった。治療後好酸球増多および胸部 X 線の陰影は速やかに改善し、腎所見においては、円柱は残存するも潜血反応は治療 46 日後に消失した。血清 MPO-ANCA 値も徐々に改善し、退院時には完全に正常化した。なお、右手のしびれは軽度改善したが残存していた。退院後は、エンドキサン 50 mg の内服の継続のもと、プレドニゾロンを徐々に減量しながら経過観察しているが現在まで再発は認めていない。

考 察

CSS は、1951 年に Churg と Strauss<sup>1)</sup>により結節性動脈周囲炎より独立した疾患として提唱され、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Allergic granulomatosis angitis) とも呼ばれている。気管支喘息、好酸球増多、血管炎症候群を特徴とする疾患であるが、本症例は臨床的に気管支喘息と診断し、好酸球増多、血管炎症候のひとつである多発性単神経炎を認めたことより、CSS の診断基準を満たしていた。

本症の病理組織像としては、壊死性血管炎、組織への好酸球浸潤、血管外肉芽腫の 3 つの所見が特徴とされている。CSS における肺組織像は、肺生検の施行される症例が少ないため、まとまった報告は多くないが、eosinophilic pneumonia, necrotizing vasculitis, granulomatous inflammation (extravascular granuloma) の 3 つが主な所見である<sup>2)-4)</sup>。しかし、3 所見のすべてが揃うのは生検症例の 13%、剖検症例の 24% に認めるにすぎない。

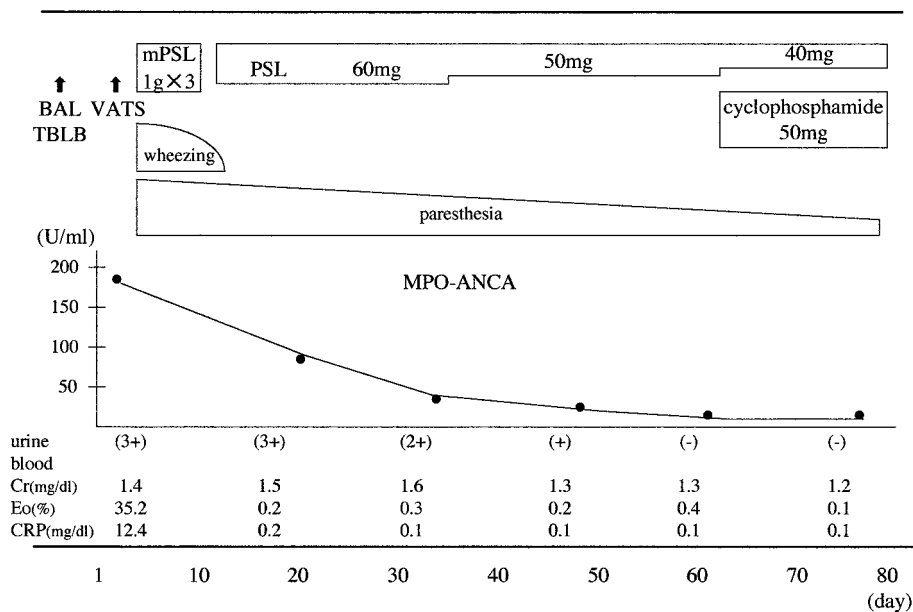


Fig. 3 Clinical course

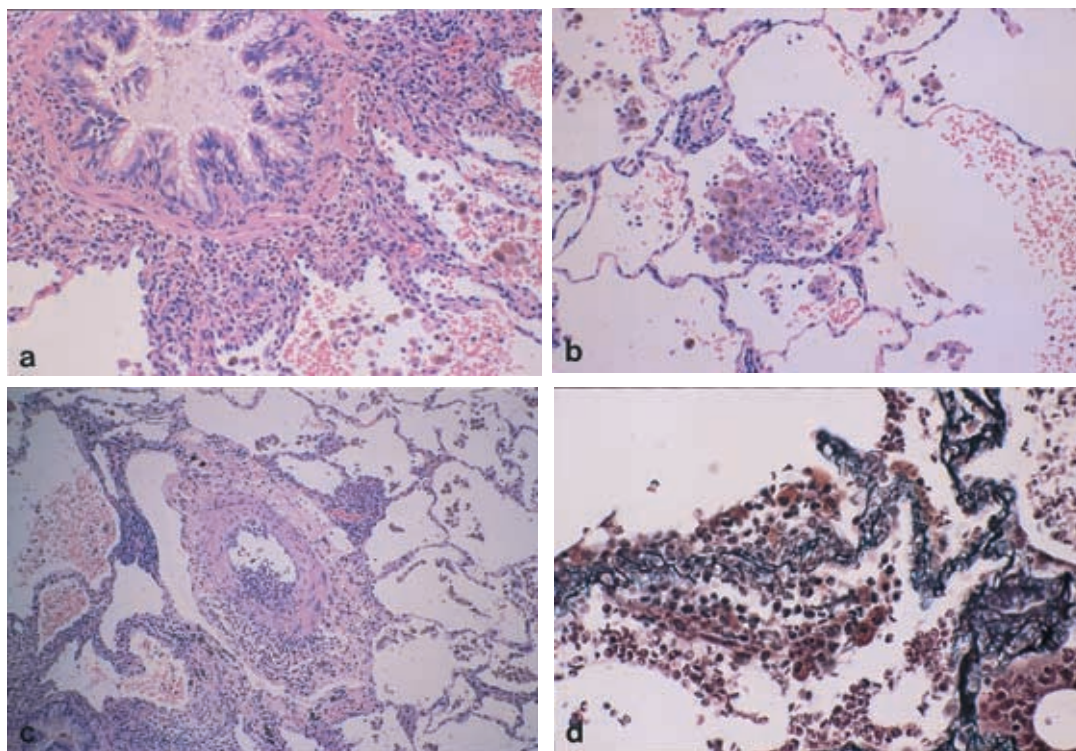


Fig. 4 Pathologic findings by VATS biopsy revealing eosinophilic bronchiolitis ( Fig. 4a ) alveolitis with eosinophils, hemosiderosis ( Fig. 4b ) cellular vasculitis ( Fig. 4c ) and capillaritis ( Fig. 4d ) ( a : HE stain  $\times 10$ , b : HE stain  $\times 20$ , c : HE stain  $\times 10$ , d : Silver stain  $\times 40$  )

今回我々は、胸腔鏡下肺生検にて肺毛細血管炎による肺胞出血（肺ヘモシデロシス）を証明した1例を経験した。Guilevinら<sup>5)</sup>は、CSSの96例中嗜血など臨床的に肺胞出血と診断される症例は3例、3.1%と報告している。しかし、肺毛細血管炎による肺胞出血を病理学的に証明したCSS症例はMedlineにて検索した限りでは3例の報告があるのみで<sup>6)</sup>、本症例はきわめて貴重な症例と考えた。一方、Wegener's granulomatosisなどANCA陽性血管炎において、50%以上にSubclinical alveolar hemorrhageを来しているとの報告があり<sup>8)</sup>、CSSにおいても報告された頻度以上にalveolar hemorrhageを来している可能性はあると思われる。

Schnabelら<sup>8)</sup>、Greenら<sup>9)</sup>はANCAが血管炎の発生に役割を果たしていると報告しているが、肺毛細血管炎により肺胞出血を来したCSS報告例3例において、血清ANCA値は2例は記載がなく、1例はPR3-ANCAが陽性であった。本例は血清MPO-ANCA値が189.0 U/mlと高値であった。CSSにおけるMPO-ANCAの陽性率は40~75%とされており<sup>10)</sup>、ANCA陽性例においては肺毛細血管炎による肺胞出血の存在に注意する必要があると考えた。

## 文 献

- 1) Churg J, Strauss L : Allergic granulomatosis, allergic angitis and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27 : 277-301.
- 2) Allen JN, Davis WB : Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 : 1423-1438.
- 3) Katzenstein ALA : Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung : A review. *Am J Clin Pathol* 2000; 114 : 767-772.
- 4) Churg A : recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol* 2001; 14 : 1284-1293.
- 5) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al : Churg-Strauss syndrome : Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78 : 26-37.
- 6) Clutterbuck EJ, Pusey CD : Severe alveolar haemorrhage in Churg-Strauss syndrome. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 : 158-163.
- 7) Lai RS, Lin SL, Lai NS, et al : Churg-Strauss syndrome presenting with pulmonary capillaritis and diffuse alveolar hemorrhage. *Scand J Rheumatol* 1998; 27 : 230-232.

- 8) Schnabel A, Reuter M, Csernok E, et al : Subclinical alveolar bleeding in pulmonary vasculitides : correlation with indices of disease activity. *Eur Respir J* 1999 ; 14 : 118 - 124.
- 9) Green RJ, Ruoss SJ, Kraft SA, et al : Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage : update on diagnosis and management. *Chest* 1996 ; 110 : 1305 - 1316.
- 10) 中川 昇, 山口哲生, 天野裕子, 他 : 抗好中球細胞質抗体が病勢を反映した Churg-Strauss 症候群の 1 例 . *日胸疾会誌* 1995 ; 33 : 543 - 547.

### Abstract

## Churg-Strauss Syndrome With Alveolar Hemorrhage

Hidekazu Matsushima<sup>1)</sup>, Noboru Takayanagi<sup>1)</sup>, Mikio Ubukata<sup>1)</sup>, Daidou Tokunaga<sup>1)</sup>, Nagato Sato<sup>1)</sup>, Kazuyoshi Kurashima<sup>1)</sup>, Tsutomu Yanagisawa<sup>1)</sup>, Yutaka Sugita<sup>1)</sup>, Eishin Hoshi<sup>2)</sup>, Yoshinori Kawabata<sup>3)</sup> and Minoru Kanazawa<sup>1)</sup>

Departments of <sup>1)</sup>Respiratory Medicine, <sup>2)</sup>Respiratory Surgery, and <sup>3)</sup>Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, 1696 Itai, Kohnan, Ohsato, Saitama, Japan

A 35 year-old man was admitted to our hospital because of cough, wheezing, and paresthesia of the right upper extremity. He demonstrated marked eosinophilia, bronchial asthma, and mononeuritis multiplex. We diagnosed Churg-Strauss syndrome. Serum MPO-ANCA was elevated to 189 U/ml. Chest high-resolution computed tomography showed panlobular ground-glass attenuation in both lungs. BALF showed bloody fluid, and TBLB revealed findings consistent with eosinophilic pneumonia. Lung biopsy by VATS revealed eosinophilic pneumonia, pulmonary vasculitis, capillaritis, and hemosiderosis. The patient recovered after treatment with prednisolone and cyclophosphamide. We concluded that alveolar hemorrhage due to pulmonary capillaritis could be a complication in cases of Churg-Strauss syndrome.