

バンククロフト糸状虫症によると考えられる慢性乳び尿に低蛋白血症を合併した 1 症例

鈴木隆慈* 森田博之 菅谷陽一 溝渕正英
山本和香子** 出浦照國* 吉村吾志夫

A case report of chronic chyluria probably due to Bancroftian filariasis,
which showed hypoproteinemia

Ryuji SUZUKI*, Hiroyuki MORITA, Youichi SUGENOYA, Masahide MIZOBUCHI,
Wakako YAMAMOTO**, Terukuni IDEURA*, and Ashio YOSHIMURA

* Division of Nephrology, Department of Medicine, ** Department of Radiology,
Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, Japan

Proteinuria is commonly observed in patients with chyluria due to Bancroftian filariasis. However, whether or not hypoalbuminemia is caused by chyluria alone is still a matter of debate. This is because various forms of glomerulonephritis are complicated in such patients. Herein, we report a case we have recently encountered. A 72-year-old male was admitted to our division for further evaluation of nephrotic syndrome. He was from the Southernmost part of Japan, where Bancroftian filariasis has been epidemic, and had developed persistent chyluria over a period of nearly 50 years. There was no other past history of illness except for diabetes mellitus (DM) pointed out 3 months prior to admission. The physical and laboratory examinations on admission fulfilled the diagnostic criteria for nephrotic syndrome. Lymphoscintigraphy showed an intense tracer accumulation in both kidneys. A renal biopsy was performed. At the light microscopic level, the glomeruli looked normal. Edema of the tubulointerstitium was noted. At the electron microscopic level, effacement of podocyte foot processes was not observed. Immunofluorescent study did not show glomerular deposition of immunoglobulins and complements. He also had persistent microscopic hematuria. Automated urinary sediment analysis by real-time confocal scanning laser microscopy revealed red blood cells of the non-glomerular type. Taken together, these findings strongly indicated that hypoalbuminemia of this patient was caused by chyluria alone.

In conclusion, a report of the present case provides strong evidence that hypoalbuminemia of a patient with Bancroftian filariasis could be caused by chyluria alone.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 63-68.

Key words : Bancroftian filariasis, chyluria, nephrotic syndrome

はじめに

乳びリンパは腸管で消化吸収されたリンパ液であり、乳化した脂肪が多量に含まれているため肉眼的には白濁して見え、その主成分は蛋白と脂肪、特にグリセライド (chylomicon) である。乳び尿とは、乳びリンパが腸の毛細リンパ管から腸リンパ本幹を経て胸管に注ぐという本来

とは異なった経路を通過して尿路に注ぎ、尿中に混じり、牛乳状に白濁した尿をさす。一般に、乳び尿単独で低蛋白血症が起こることに関しては否定的に考えられている。

1960年代に Cahill は多量の乳び尿の持続により低蛋白 (以下同称) 血症をきたした症例を報告したが¹⁾、多くの乳び尿患者は低蛋白血症がみられるほどの重症な蛋白尿を呈することはなく^{2,3)}、多量の蛋白尿を呈する症例において

* 昭和大学藤が丘病院内科腎臓 ** 同 放射線科

Table 1. Laboratory findings on admission to the department of vascular surgery

Peripheral blood	i-p	4.2 mg/dl	
WBC	8,400/ μ l	GOT	21 U/l
RBC	5.47×10^6 / μ l	GPT	29 U/l
Hg	16.1 g/dl	ALP	239 U/l
Ht	49.5 %	LDH	401 U/l
Plt	2.69×10^5 / μ l	T-Bil	0.2 mg/dl
Blood chemistry	T-cho	163 mg/dl	
TP	4.5 g/dl	Urinalysis	
Alb	2.4 g/dl	Creatine clearance	31.0 ml/min
Glu	261 mg/dl	Protein	+3
BUN	17.4 mg/dl	Occult blood	+3
Cr	1.1 mg/dl	Sugar	(\pm)
UA	7.0 mg/dl	Sed. RBC	80~100/l HPF
Na	130 mEq/l	Immunology	
K	5.3 mEq/l	CRP	0.3 mg/dl
Cl	98 mEq/l		
Ca	8.2 mg/dl		

は何らかの糸球体腎炎を合併する可能性が指摘されている⁴⁾。今回、われわれは腎生検を施行し、糸球体腎炎などの所見がみられないにもかかわらず、乳び尿単独で低蛋白血症をきたした症例を経験した。

症 例

患者：72歳，男性，無職

主 訴：高血糖，および蛋白尿の精査

既往歴：38歳時に交通事故で右下腿骨折(手術，輸血施行)。60歳時，糖尿病指摘されるも放置。61歳時，前立腺肥大。67歳時，皮膚癌で手術。71歳時，左閉塞性動脈硬化症のため当院血管外科入院し，血栓内膜摘出術施行。入院時の検査所見を Table 1 に示す。

家族歴：父が高血圧

現病歴：鹿児島県奄美大島出身。現地では当時バンクロフト糸状虫症(フィラリア)が流行していた。15歳頃浜辺で一夜を過ごし数千カ所蚊に刺され，フィラリアに典型的な発熱発作を繰り返し認めた。その後，20歳代前半より現在に至るまで乳び尿が持続している。自覚症状には乏しかったが，糖尿病精査加療目的のため平成12年3月27日当院内科に入院した。

入院時現症および検査成績：身長157cm，体重55.0kg，体温36.6°C，血圧128/60mmHg，脈拍90/分，整。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸なし。心肺雑音なし。腹部やや膨満。リンパ性浮腫と思われる右下腿の腫脹

Table 2. Laboratory findings on admission to our hospital

Peripheral blood	Protein demarcation		
WBC	10,300/ μ l	U-Alb	47.3 %
RBC	5.79×10^6 / μ l	U- α_1 glb	8.6 %
Hg	17.5 g/dl	U- α_2 glb	14.3 %
Ht	50.5 %	U- β glb	17.4 %
Plt	3.17×10^5 / μ l	U- $\beta\gamma$ M	12.4 %
Blood chemistry	Immunology		
TP	4.6 g/dl	CRP	2.3 mg/dl
Alb	2.6 g/dl	ANA	(-)
Glu	121 mg/dl	RF	<10.3 IU/ml
BUN	28.8 mg/dl	IgG	646 mg/dl
Cr	0.9 mg/dl	IgM	60 mg/dl
UA	8.5 mg/dl	IgA	138 mg/dl
Na	126 mEq/l	C3	97.1 mg/dl
K	5.2 mEq/l	C4	25.0 mg/dl
Cl	98 mEq/l	CH50	49.0 U/ml
Ca	7.6 mg/dl	Infection	
i-p	4.9 mg/dl	STS	(-)
GOT	35 U/l	HBsAg	(-)
GPT	32 U/l	HCVAb	(-)
ALP	418 U/l	マイクロフィラリア	(-)
LDH	462 U/l	フィラリア抗体	
T-Bil	0.4 mg/dl	IGG4	1.00 未満
T-cho	196 mg/dl	Hormone	
HDL-cho	107 mg/dl	FT4	1.06 mg/dl
TG	113 mg/dl	FT3	2.7 pg/ml
OSM	266 mOSM/kg	TSH	3.56 μ IU/ml
HbA _{1c}	7.9 %	Cortisol	30.5 μ g/dl
Coagulation profile	ACTH	<60 pg/ml	
PT	79.3 %	Renin	67.0 ng/ml/h
APTT	112.9 %	Ald	1,295 pg/ml
Fibrinogen	583 mg/dl	ADH	5.3 pg/ml
FDP-E	210 ng/ml	Blood gas analysis	
Urinalysis	(room air)		
Creatine clearance	pH	7.417	
	pCO ₂	25.0 toor	
Protein	+3	8.7 g/day	
Occult blood	+3	pO ₂	89.2 toor
Sugar (\pm)	<0.02 g/dl	HCO ₃	15.7 mmol/l
Sed. RBC	80~100/l HPF	B. E	-6.7 mEq/l
Casts	(-)	Sat. O ₂	96.6 %
NAG	39.9 U/l	Anion gap	16.0 mmol/l
β_2 MG	6,452 μ g/l		
Na	100 mEq/day		
T-cho	21 mg/dl		
TG	508 mg/dl		

を認める。

入院後の経過：入院時の検査成績を Table 2 に示したが，血液検査で TP 4.6 g/dl，Alb 2.6 g/dl と低蛋白・低アルブミン血症を認め，BUN は 28.8 mg/dl，Cr は 0.9 mg/dl と正常であった。Glu 121，HbA_{1c} 7.9% と糖代謝異常がみられ，さらに，Na は 126 mEq/l と低値であった。また，肉眼的には典型的な乳び尿を認め (Fig. 1)，尿検査で



Fig. 1. Chyluria of the present case

Milky appearance of the urine due to the contamination of lymphatic fluid is shown.

は蛋白+3, 潜血+3, 糖±, 赤血球 80~90/l 視野であった。本症例の場合, ミクロフィラリアおよびフィラリア抗体は陰性であった。一般にバンクロフト糸状虫症では, 乳び尿が出現する慢性期にはもはや仔虫が血中に証明されない症例が大部分である⁹⁾。患者の出身地が鹿児島県奄美大島であり, 典型的なフィラリア熱発作の既往があることより, 乳び尿の原因はフィラリア性乳び尿と判断した。糖尿病に関しては, 1,600 kcal の食事療法のみで血糖コントロールは良好となり, かつ, 眼底検査では糖尿病性網膜症は見られず, 蛋白尿の原因として糖尿病性腎症は考えにくかった。経過中, 入院第3病日, 血液検査でCr 1.8 mg/dl, BUN 45.8 mg/dl, Na 114 mEq/l と, 低Na血症および腎機能障害を認めた。蛋白尿 8.7 g/日であり, ネフローゼ症候群による腎前性の急性腎不全が疑われ, 腎臓内科に転科となる。血尿が糸球体性か非糸球体性かを鑑別する目的にて, フローサイトメトリーによる全自動尿中有形成分(尿沈渣)分析装置での解析を施行した。その結果, 尿中有形成分分析装置の RBC Fsc histogram(赤血球前方散乱光強度ヒストグラム)は単一で鋭いピークを有し, かつ尿中赤血球の大きさの指標である RBC-70% Fsc が約 145 ch であったので, 本症例の血尿は非糸球体性血尿と診断された(Fig. 2)。また, 腹部エコー下で腎生検を施行し, リンパ系と両腎臓との交通の有無をみる目的にてリンパ管シンチを施行した。それぞれの所見を以下に示す。

腎生検所見(Fig. 3, 4): 糸球体は 17 個含まれていた。そのうち, 1 個が global sclerosis に陥っていたが, その他の糸球体には病的変化は認めなかった。間質には浮腫性的変化を散在性に認めたが, 炎症性細胞浸潤, 間質の線維化, 尿管の萎縮などの所見は認めなかった。血管系は年

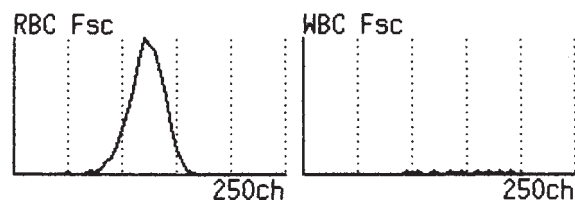


Fig. 2. Automated urinary sediment analysis by real time confocal scanning laser microscopy

In the left panel, numerous red blood cells of the non-glomerular type is shown. (Detailed descriptions are given in the text.) Absence of pyuria is shown in the right panel.

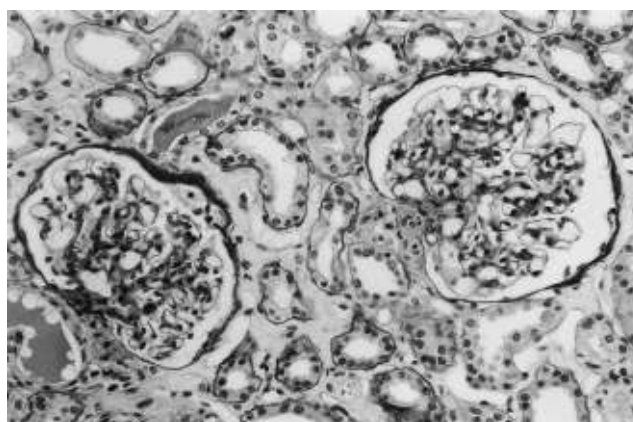


Fig. 3. Light microscopy of this patient showing tubulointerstitial edema

Glomerular abnormalities are not observed. (PAS staining, ×200)

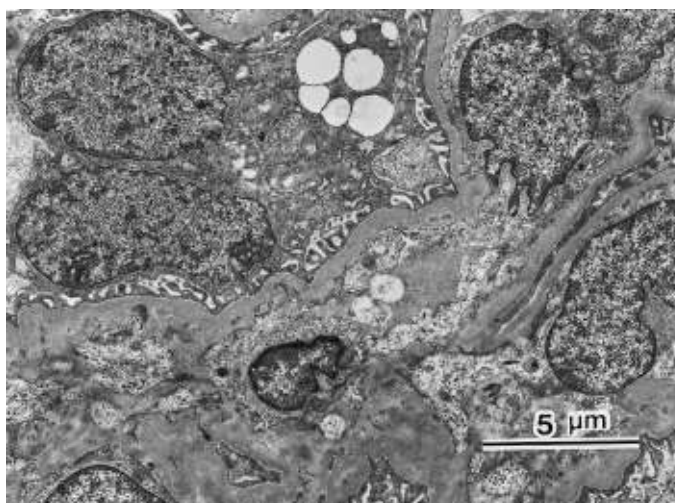


Fig. 4. Electron microscopy of this patient
Effacement of the foot processes is not found.



Fig. 5. Technetium-99m-human serum albumin lympho-scintigraphy showing communications between lymphatic and urinary transports

Note an apparent tracer accumulation in both kidneys (B and C). Detailed descriptions are given in the text.

齡相応の動脈硬化の所見を認めるも糖尿病性変化は認めなかった。蛍光抗体法にて IgG, IgA, IgM, フィブリノーゲン, C3, C1q, C4 はすべて陰性であった。電顕的に

も、足突起の癒合や喪失を認めなかった。

リンパ管シンチ所見 (Fig. 5) : Tc-99m-HSA-DTPA を両側第 1 趾, 第 2 趾間にそれぞれ約 74 MBq ずつ皮下注射し, 両下肢 RI lymphography を施行し, 以下の所見を認めた。

1) 骨盤部の経時的画像 (1 分/フレーム, 前画像) にて両側とも著明なリンパ流の拡張を認め, 両下肢深リンパ管の合流部の上方で左右に向かうリンパ流がわずかに描出された (Fig. 5A)。

2) 注射約 2 時間後に撮像した全身の前画像にて右下腿では collateral が描出されており, それより上位でのリンパ流の閉塞または狭窄が疑われるが, 明らかな demal back flow は認めないので, 積極的にはリンパ浮腫を考えにくかった。膀胱の左右に拡張したリンパ流が描出され, かつ両腎の描出が認められたことからリンパ系と腎臓との交通の存在が示唆された。腎より上位でのリンパ流には明らかな異常所見を認めなかった (Fig. 5B)。

3) 注射約 2 時間 20 分後に撮像した骨盤部後画像にて, 膀胱の左右に拡張したリンパ流が描出されていた。また, 両腎の描出が認められ, リンパ系と腎臓との交通の存在が示唆された (Fig. 5C)。

以上の所見より, 本症例のネフローゼ症候群の原因は糸球体腎炎の合併によるものではなく, 乳び尿によるリンパ液由来の蛋白質喪失によるものと考えられた。本症例では血管外科入院時 (71 歳時) より慢性的な低蛋白血症は持続していた。また, 入院中, リンパ漏出が増加し, 蛋白尿が増加したことはなかった。乳び混入による蛋白喪失による低蛋白血症の改善のため侵襲的な腎周囲リンパ管遮断術などの適応もあったが, 本人は侵襲的な治療を拒否した。

本症例に合併した急性腎不全は生理食塩水の補液にて改善したことより, 循環血漿量減少による腎前性の急性腎不全と考えられた。ただし, 循環血漿量減少の原因は不祥であった。なお, 本症例の低 Na 血症は持続していた。

考 察

食事が腸管で分解吸収された乳びリンパは生理的には, 腸リンパ本幹が腰リンパ本幹の乳び槽あるいはその下方に注ぐ経路を経て胸管に流れ鎖骨下静脈に入るが, 乳びリンパ (主成分は蛋白質とグリセライド (chylomicron) などの脂質のため白濁している) の一部が乳び槽付近で腎リンパ系を逆流して, 腎杯, 腎盂の破綻部から尿中に混入する異常経路ができた病的状態が, 乳び尿発生の機序と考えられて

いる⁵⁾。乳びリンパが膀胱粘膜から尿に混入する例もあるがきわめて稀であるとされる⁶⁾。乳び尿は一般に寄生虫性あるいは熱帯性と非寄生虫性あるいは非熱帯性に分けられる。前者は亜熱帯、熱帯地方に地域的に発生し、その地域が糸状虫生存分布地帯と一致すること、および Wuchere (1866)が乳び尿中に糸状虫仔虫を発見し以来の研究で、熱帯性乳び尿はバンクロフト糸状虫(*Wuchereria bancrofti*)の寄生によることが確実視されている。非寄生虫性乳び尿は、乳びリンパを通すリンパ系、ことに胸管の通過障害による閉塞性乳び尿で、胸管自体および周囲の病変(癌、動脈瘤ほか)による。非寄生虫性乳び尿は本来の疾患の症状が顕著なため原因が明瞭であることが多い。本邦では特に胸管病変の明らかでないものはフィラリア性乳び尿と考えるとよいといわれている⁵⁾。また、慢性期においてはCD4/CD8比が1以上になることから一般に免疫応答が変化しており、高フィラリア抗体価が持続しない⁷⁾。

本症例における蛋白尿の成因について考えたい。Rysznaykらは、フィラリア性乳び尿8症例を検討し、乳び尿単独では1.5g/日を超える高度蛋白尿は全例において認められなかったと報告している²⁾。Laiらは非フィラリア性乳び尿患者5例で重症の蛋白尿を呈する例を報告したが、5例ともに種々の糸球体腎炎が合併していたとし、乳び尿単独では低蛋白血症がみられるほどの重症な蛋白尿はみられなかったと報告している⁴⁾。さらに免疫複合体性腎炎が合併したフィラリア性乳び尿の症例では、中等度から重症の蛋白尿をきたしていることが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また、乳び尿患者のおよそ20%が血性乳び尿をきたしているが¹¹⁾、Laiらは、糸球体性、非糸球体性蛋白尿を鑑別するのに尿中の赤血球の形態異常と、尿中と血液中のalbumin/globulin比を比較することが重要であると述べている¹²⁾。

近年、フローサイトメトリー法を応用した全自動尿中有形成成分分析装置を用いた解析は、糸球体性と非糸球体性血尿の鑑別に有効であると報告されている¹³⁾。本症例では本分析装置を用いた解析結果により非糸球体由来の血尿と診断された。また、尿中のalbumin/globulin比は典型的な乳びからの尿中蛋白質の喪失であれば、蛋白質は糸球体濾過によってではなく、リンパ-尿路瘻により尿中に出るために、腸管リンパ、血清のalbumin/globulin比と類似している。本症例における血液、尿中のalbumin/globulin比はそれぞれ、47/53=0.89、47.3/52.7=0.90とほぼ類似していた。本症例は血液検査でTP 3.6g/dl、Alb 1.9g/dlという低蛋白血症を認めたが、入院中の血液生化学検査で

肝機能障害は認められず、超音波検査上肝臓の形態にも異常がなかったため、肝臓における蛋白合成能に問題はないものと考えられる。また、蛋白尿平均8.0g/日前後を認めたことより、ネフローゼ症候群を疑い、腎生検が施行された。フィラリア症はたびたび急性腎炎症候群の原因になり、特にネフローゼ症候群をきたしやすく、腎機能の程度もさまざまである。当院の腎生検の結果、光顕レベルで糸球体に強い変化は認められず、蛍光抗体法によっても特異的な変化はみられなかった。また、電顕的観察において腎上皮細胞の足突起がよく保たれていることより、微小変化群の合併も考えにくかった。近年、Tc-99m human serum albumin(HSA)放射線核種リンパシンチが乳び尿患者にはそのリンパ系と尿路の交通、位置を確認するのに適していることが報告されている^{14,15)}。本症例でも、Tc-99m HSA-DTPAリンパ管シンチでリンパ系と両腎との交通が示唆された。以上の所見を総合すると、本症例における蛋白尿は、糸球体性ではなく、乳びに含まれる蛋白質の尿中喪失が原因と考えられた。

結 語

バンクロフト糸状虫症と考えられる慢性乳び尿に低蛋白血症を合併した症例を経験した。腎生検および尿中有形成成分分析を施行し、他の腎炎の合併が否定され、乳び尿単独でも、重症蛋白尿、低蛋白血症をきたす症例が存在することを報告した。本症例はバンクロフト糸状虫症の慢性期における病態を考えるうえで貴重な症例と思われた。

稿を終えるにあたり、論文作成にご協力いただきました昭和大学藤が丘病院電顕室鬼木弘明様、中野清子様へ深謝致します。

文 献

1. Cahill KM. Filaria chyluria: A biochemical and radiological study of five patients. J Trop Med Hyg 1965; 68: 27-31.
2. Rysznayk I, Foldi M, Szabo G. Lymphatic and Lymph Circulation (Ed 2). New York; Pergamon Press, 1967: 785-99.
3. Ciferri F, Glovsky MM. Chronic chyluria: A clinical study of 3 patients. J Urol 1985; 133: 631-4.
4. Lai KN, Siu D, Chan KW, Lai FM, Yan KW. The clinical significance of proteinuria in patients with nonparasitic chyluria. Am J Kidney Dis 1986; 7: 381-5.
5. 岡本健一朗. フィラリア・乳び尿症. 市川篤二ほか編, 新臨床泌尿器科全書 5B. 東京: 金原出版, 1986: 291-312.

6. 新島端夫, 松村陽右, 片山康弘. 特有な乳び尿症例, 膀胱頸部において尿路と交通せるリンパ管拡張症. 西日本泌尿 1971 ; 33 : 337-42.
7. Ottesen EA, Weller PF. Specific cellular immune unresponsiveness in human filariasis. *Immunology* 1997 ; 33 : 413-21.
8. Chugh KS, Singhal PC, Tewari SC, Nath IV, Datta BN. Acute glomerulonephritis associated with filariasis. *Am J Trop Med Hyg* 1978 ; 630-31.
9. Date A, Shastry JC, Johnny K. Ultrastructural glomerular changes in filarial chyluria. *J Trop Med Hyg* 1979 ; 82 : 150-4.
10. Waugh DA, Alexander JH, Ibels LS. Filarial chyluria associated glomerulonephritis and therapeutic considerations in the chyluric patients. *Aust NZ J Med* 1980 ; 10 : 559-62.
11. Yu HH, Ngan H, Leong CH. Chyluria—a 10 year follow-up. *Br J Urol* 1978 ; 50 : 126-33.
12. Fairley KF, Birch DF. Hematuria : A simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 1982 ; 21 : 105-8.
13. Hyodo T, Kumano K, Sakai T. Differential diagnosis between glomerular and nonglomerular hematuria by automated urinary flow cytometer. *Nephron* 1999 ; 82 : 312-23.
14. Thet-Thet-Lwin, Takeda T, Kuramoti M, Sato M, Wu J, Min M, Itai Y. Tc-99m DTPA-human serum albumin radionuclide lymphography for detecting the location of chyluria. *Ann Nucl Med* 1998 ; 12 : 205-7.
15. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Mori Y, Satoh K, Takashima H, Ohkawa M, Tanabe M. Usefulness of technetium-99m human serum albumin lymphoscintigraphy in chyluria. *Clin Nuclear Med* 1998 ; 23 : 429-31.