

成人紫斑病性腎炎に対するステロイド療法の検討

阿部正治, 猪俣美穂, 吉嶺陽仁, 古城卓真, 村岡良朗, 吉嶺陽造, 小山田美紀,
福元まゆみ, 屋万栄, 徳永公紀, 野崎剛, 井戸章雄

成人紫斑病性腎炎に対するステロイド療法の検討

阿部正治, 猪俣美穂, 吉嶺陽仁, 古城卓真, 村岡良朗, 吉嶺陽造, 小山田美紀, 福元まゆみ, 屋万栄,
徳永公紀, 野崎剛, 井戸章雄

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学分野

連絡先 阿部正治

〒 890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

消化器疾患・生活習慣病学分野

電話 : 099-275-5326 / FAX : 099-264-3504

Effectiveness of Steroid Therapy for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis

Masaharu Abe[✉], Miho Inomata, Haruhito Yoshimine, Takuma Kojou, Yoshiro Muraoka, Yozo Yoshimine, Miki Oyamada, Mayumi Fukumoto, Manei Oku, Koki Tokunaga, Tsuyoshi Nosaki,
Akio Ido

Department of Digestive and Life-style Diseases Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences,
8-35-1 Sakuragaoka Kagoshima 890-8544 Japan
(Received Apr. 14; Revised May. 19; Accepted Jun. 15)

✉ Address to correspondence

Masaharu Abe
Department of Digestive and Life-style Diseases
Kagoshima University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka Kagoshima 890-8544 Japan
Phone: +81-99-275-5326
FAX: +81-99-264-3504

Abstract

Purpose: Steroid therapy has been established for pediatric patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). Therefore, adult patients with HSPN have been treated with steroid alone or combined with tonsillectomy. However the effect of steroid therapy with or without tonsillectomy in adult patients remains to be determined. This study aims to evaluate whether steroid therapy with or without tonsillectomy affects the clinical course of adult HSPN patients.

Methods: We retrospectively investigated nine adult patients, including five men, with biopsy-proven HSPN from 2006 to 2012, followed by observation for more than 12 months (range: 19 to 97 months).

Results: The median age of the patients was 36 years (range 20 to 72) at the time of renal biopsy. Three patients received steroid pulse therapy combined with tonsillectomy, and three received steroid therapy. In three additional patients, one was treated with an angiotensin II receptor blocker (ARB) and dilazep, one was treated with a Ca blocker, and the other did not receive any medication. Except for the patient receiving the Ca blocker, eight patients were in remission throughout the observation period. Notably, two of

three patients treated with steroid pulse therapy and tonsillectomy and one of three with steroid exhibited a rapid decrease in urinary excretion of protein, resulting in remission within a year.

Conclusions: All patients receiving steroid therapy with or without tonsillectomy were in remission. These results suggest that steroid therapy alone, regardless of tonsillectomy, is likely effective in adult patients with HSPN.

Key words: Henoch-Schönlein purpura nephritis, tonsillectomy, steroid

緒言：紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis：以下HSPN)は、IgA型免疫複合体が関与した全身性血管炎のHenoch-Schönlein紫斑病(HSP)に合併した腎炎である。成人HSPは50～80%で腎炎を合併し、小児に比して重症化することが多い¹⁾。しかし、成人HSPNは発生数が少ないため、有効性の証明された治療法は確立されておらず、口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法（以下扁桃摘パルス療法）が有効であったHSPN症例が報告されているにすぎない^{2), 3)}。今回我々は扁桃摘パルス療法を実施した3例を含む成人紫斑病性腎炎9例の臨床経過について検討した。

方法：2006年8月～2012年4月に当院において腎生検を

施行し、HSPNと診断した症例のうち、1年以上経過観察可能であった9例を対象とした。なお本研究は当院臨床研究倫理委員会で承認され【承認番号26-83】、文書同意が得られた症例を対象としている。観察期間は2005年12月～2014年11月とし、腎生検日を観察開始日とした。治療の内訳は①ステロイド療法群6例（扁桃摘パルス療法3例を含む）、②経過観察群3例（アンジオテンシン受容体拮抗剤(ARB)、ジラゼブ塩酸塩等）で、尿潜血陰性化(定性±以下またはRBC 5個/High Power Field未満)と尿蛋白陰性化(定性±以下または0.3g/gCr未満)の両者が得られた状態を寛解と定義した。eGFRは血清Crに基づくGFR推算式（ $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$))を用いて算出した。

Table 1. Basic characteristics of the patients

	全体 (n = 9)
年齢, 中央値 (範囲)	36.0(20-72)
性別 (男 / 女)	5/4
BUN * (mg/dL)	14.3±5.9
Cr * (mg/dL)	0.78±0.31
eGFR * (mL/min/1.73m ²)	86.7±28.8
IgA * (mg/dL)	453±412
C3 * (mg/dL)	101.5±13.2
CRP * (mg/dL)	1.7±2.8
ASO * (IU/mL)	111.5±130.4
U-TP * (g/gCr)	3.49±4.25
Complication	
Purpura	9
Nephrotic syndrome	3
Arthralgia	4
Abdominal pain	3
ISKDC Grade (I, II, III, IV, V)	1,3,5,0,0

* Values are expressed as mean±SD. U-TP : proteinuria

結果：患者背景は、年齢(中央値)36歳(20-72歳)、男性5例、平均血清Cr 0.78 ± 0.31 mg/dL、平均eGFR 86.7 ± 28.8 mL/min/1.73m²、平均尿蛋白は 3.49 ± 4.25 g/gCrで、平均観察期間は 39.4 ± 23.3 ヶ月であった(Table 1.2)。3例(33.3%)にネフローゼ症候群を認め、うち1例は腎生検後に尿蛋白が増加して、ネフローゼ症候群に至った症例であった。関節痛は4例(44.4%)、腹痛は4例(44.4%)に認められたが、腹痛例の1例からはノロウイルスが検出された。International Study of Kidney Disease in Childhood (ISKDC)分類はgrade Iが1例、grade IIが3例、grade IIIが5例であった。扁桃誘発試験が陽性であった2例及びステロイド抵抗性かつHBV既往感染が疑われた1例の計3例に扁桃パルス療法を施行した。またネフローゼ症候群の1例にステロイドパルス療法、検尿所見および組織所見が軽症であり外来での加療を希望された1例にステロイド内服単独、ステロイド抵抗性の1例にステロイド・Cyclosporin A(CyA)併用治療を施行した。経過観察した3例は組織障害軽度(ISKDC grade II)の早期尿蛋白陰性化例や、積極的な治療を実施できない妊娠・授乳例(ISKDC grade III)、組織障害軽度(ISKDC grade I)の高齢者例で、それぞれARB+ジラゼブ塩酸塩、無投薬、Ca拮抗薬で観察されていた。なお経過観察した3例は全例半月体形成を認めなかった。全9例において観察期間中に急激な腎機能増悪およびHSPNの再燃は認めなかった。

患者背景を比較すると、尿蛋白の多い症例にステロイド療法が施行されており、扁桃パルス療法は扁桃誘発試験が陽性あるいはステロイド抵抗性でかつHBV既往感

染があるために免疫抑制剤の追加にリスクを伴う症例で行われていた。経過観察群に比べステロイド療法群は血清IgA、CRP、尿蛋白、ISKDC gradeが高い傾向がみられた。一方、経過観察群では尿蛋白が 0.43 ± 0.22 g/gCrと少ない傾向がみられた。

ステロイド療法群6例(扁桃パルス療法3例、ステロイド療法3例)と経過観察群3例において治療前後の尿蛋白、血清CrおよびeGFRを検討した(Fig.1)。ステロイド療法群では入院時に尿蛋白増加がなかった1例を除いた5例で治療後に尿蛋白が著明に減少していた。一方、経過観察群ではCa拮抗薬で観察されていた1例で1年後に尿蛋白の増加を認めた。治療前にネフローゼ症候群、血清Cr上昇がみられた1例は、ステロイド・CyA併用治療によって改善がみられたが、ステロイド療法群の2例では血清Crが増悪した。一方、治療前にeGFRの低下がみられたステロイド療法群の1例ではその改善がみられたが、扁桃パルス療法の1例とステロイド療法群の1例ではeGFRは低下した。

全症例における経過および寛解までに要した期間を検討したところ、ステロイド療法群では6例全例に寛解が得られ、3例は1年以内に寛解していた(Table 3)。ステロイド療法群で寛解に1年超を要した3例のうち、2例はネフローゼ症候群をきたしており、腎炎の活動性が高かったことが原因と考えられた。また寛解に13ヶ月を要した1例は、尿蛋白がもともと少なく、外来での加療を希望されたために、治療開始ステロイド量が 0.56 mg/kgと少なかったことが影響したと考えられた。一方、経過観

Table 2. Characteristics of patients at baseline

	ステロイド群 (n = 6)	保存的加療群 (n = 3)
年齢	45.8±20.0	42.7±26.6
性別 (男 / 女)	3/3	2/1
BUN(mg/dL)	14.3±7.32	14.3±2.49
Cr(mg/dL)	0.80±0.35	0.80±0.30
eGFR(mL/min/1.73m ²)	83.9±29.6	92.3±32.6
IgA(mg/dL)	515.0±507.3	331.2±45.0
C3(mg/dL)	102.2±8.2	100.3±21.8
CRP(mg/dL)	2.38±3.26	0.28±0.32
ASO(IU/mL)	82.4±95.5	160.0±188.8
U-TP(g/gCr)	5.0±4.54	0.47±0.19
ISKDC Grade (I , II , III , IV , V)	0, 2, 4, 0, 0	1, 1, 1, 0, 0

Values are expressed as mean±SD.

察した3例では、Ca拮抗薬が投与された1例では寛解が得られず、ARB・ジラゼブ塩酸塩が投与された1例では早期に尿蛋白が陰性化したものの、尿潜血が陰性化するまでに22ヶ月を要した。また無治療の1例も寛解までに87ヶ月と更に長期間を要した。

考察：HSPは紫斑、腹痛、関節痛を三徴候とし、その頻度は紫斑100%、関節炎82%、腹痛63%と報告されている4)。本研究では紫斑は全例(100%)に認められたものの、関節痛・腹痛は共に44.4%といずれも少ない傾向であった。また20-30%の症例に消化管出血を合併し5)、時に急激な転帰をたどる症例も経験されるが、今回の検討では消化管出血を合併した症例はみられなかった。一方、成人HSPN例では15-28%にネフローゼ症候群を呈する6)。今回の検討ではネフローゼ症候群の合併は33.3%とやや高い結果であったが、検尿異常や腎機能障害を認め腎生検を必要とした症例を対象としたためと考えられる。

成人HSPNに対して有効性の証明された治療法は確立されていない。臨床所見が軽症の場合は経過観察となることもあるが、半月体形成率が高い場合やネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎を呈した場合にはステロイドパルス療法や免疫抑制剤の併用など積極的な加療が必要となることもある6)。近年、IgA腎症に対する治療法である扁摘パルス療法が有効であった成人HSPN例が報告された2)、3)。HSPNはIgA腎症と同様にIgA型免疫複合体が糸球体に沈着することから7)、扁桃摘出による病

巣感染の除去によりIgA産生が抑制され、ステロイドパルス療法によって糸球体毛細血管の炎症が消退されると考えられる2)。一方、扁摘パルス療法によって、早期寛解が得られたISKDC gradeIVの小児HSPN重症例も報告されている8)。今回の検討ではネフローゼ症候群をきたした症例や扁桃誘発試験が陽性の症例、またステロイド抵抗性かつHBV既往感染のため、免疫抑制剤の併用にリスクを伴う症例で扁摘パルス療法が施行された。ネフローゼ症候群をきたした1例では寛解に20ヶ月と長期間を要したものの、2例では5ヶ月以内と比較的早期に寛解が得られており、扁摘パルス療法の有効性が示唆された。

またISKDC gradeIIIと組織障害の強い症例やネフローゼ症候群をきたした症例に対し、ステロイド療法やCyA併用治療を行い、全例で観察期間内に寛解が得られた。寛解に1年以上を要した症例は、初期のステロイド量が少なかったことが一因と考えられた。ステロイド療法群は経過観察群に比べ、尿蛋白が多い傾向にあったが、ステロイド療法群の方が寛解が早く、ステロイドを用いた積極的な治療は寛解導入に有効であることが示唆された。

一方、経過観察群の3例でも腎機能の増悪はなく、長期間を要したが全例寛解に至った。経過観察群では3例全てにおいて半月体形成を認めず、尿蛋白量も少なかったことから、腎炎の活動性が低かったことによるものと考えられた。また経過観察群の1例はISKDC gradeIIIであったが、腎生検で得られた総糸球体数が4個と少なかったため、組織評価が不十分であったと考えられた。

Table3. Histopathological and laboratory data of all patients

	年齢	性別	ISKDC Grade	治療	血清 Cr(mg/dL)		尿蛋白 (g/gCr)		陰性化に要した期間(月)	
					治療前	1年後	治療前	1年後	潜血	蛋白
ステロイド療法群	35	F	III	扁桃摘出+	0.52	0.57	1.83	0.11	5	5
	55	M	II	ステロイド	0.83	1.05	6.70	0.48	20	15
	20	F	III	パルス	0.52	0.61	1.13	陰性	3	2
	31	F	II	ステロイド	0.65	0.71	9.43	0.14	17	11
	64	M	III	ステロイド 内服	0.80	1.00	0.19	0.12	13	0
経過観察群	70	M	III	ステロイド 内服+ CyA	1.47	1.16	10.71	0.23	12	11
	36	M	II	ARB + ジラゼブ塩酸塩	1.00	0.90	0.42	0.06	22	2
	20	F	III	なし	0.50	0.50	0.31	0.21	87	74
	72	M	I	Ca拮抗薬	0.75	0.82	0.68	1.1	未寛解	未寛解

IgA腎症においては罹病期間が長いほど糸球体係蹄の非可逆的な障害が進行してしまい、糸球体硬化が進み蛋白尿が消えずに寛解率が低下し、また再発率も上昇する9)。また小児HSPNにおいても組織学的に軽症であっても早期に増悪する症例があること、平均尿蛋白1g/日以上では腎予後が不良であること(血清Cr値2倍への相対危険度1.77倍、透析導入への相対危険度1.73倍)、尿所見の寛解が得られなかった症例では腎機能低下率が高い傾向にあることが報告されている10)、11)、12)。一般的に尿蛋白が少ない症例では積極的に腎生検やステロイド導入は行われず、経過観察となることも多いが、成人HSPNにおいても、寛解率や腎予後、また長期間の通院に伴う社会的なデメリットを考慮すると、寛解を目指して早期にステロイド治療を行う意義はあると考えられる。

成人HSPNの15年後予後は末期腎不全11%とされている13)。成人例での腎機能予後因子として①年齢、②血清Cr、③尿蛋白量、④女性、⑤経過中の平均尿蛋白量が報告されている7)、10)。今回の検討では観察期間が最長でも8年1ヶ月と短期間であること、症例数が少ないことから各群における腎機能の差を認めなかった。また尿蛋白陰性化例では、全例が尿潜血も陰性化して寛解に至っており、尿蛋白の陰性化が成人HSPNの寛解の予測

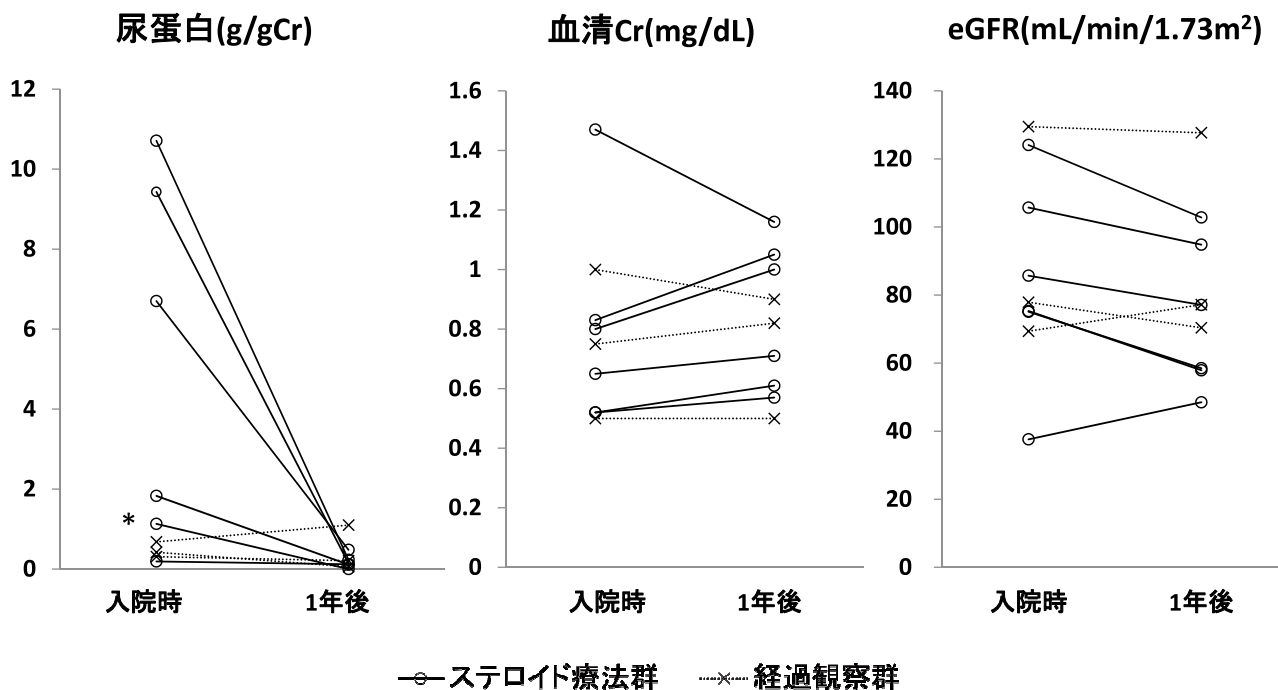
因子になる可能性が示唆された。

今回我々は成人HSPN9例における治療法とその臨床経過について検討し、成人HSPNにおいて、ステロイド療法あるいは扁桃摘出療法による、早期寛解を目的とした積極的治療の意義が考えられた。今回の検討では、症例数が少なく統計学的な解析による評価は困難であるため、今後症例を重ねて更なる検討を行う必要があると考えられた。

文献:

- 1) Hass M : IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis. Pathology of the Kidney, Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, 6th ed Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007 ; p424.
- 2) 岩本麻里, 若林麻衣, 花田繁, 小林凡子, 羽田俊彦, 安藤亮一. 紫斑病性腎炎に対して扁桃摘出+ステロイドパルス療法を施行し治療効果を得た1例. 日腎会誌 2009 ; 51 : 484-489.
- 3) Sugiyama H, Watanabe N, Onoda T, Kikumoto Y, Yamamoto M, Maeta M, et al. : Successful treatment of progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis with tonsillectomy and steroid pulse therapy, Intern Med 2005 ;

Fig.1 Changes of Urine protein, serum Cr and eGFR from day before therapy to 12-month follow-up



* Because one case that was urine protein negative did not enforce an examination for fixed-quantity one year later, I transcribe it in urine protein 0 mg/dL.

44 : 611.

- 4) Saulsbury FT : Henoch-Schönlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine(Baltimore)* 1999 ; 78 : 395-409.
- 5) 佐藤博之, 山本博徳. シェーンライン・ヘノッホ紫斑病(Schönlein-Henoch紫斑病). *Frontiers in Gastroenterology* 2010 ; 15 : 239-243
- 6) Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Jeong HJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis with cyclosporin A and steroid treatment. *Scand J Rheumatol* 2005 ; 34 : 392-395.
- 7) Lau KK, Suzuki H, Jan Novak, Wyatt RJ : Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 19-26.
- 8) 松浦裕美, 川崎幸彦, 今泉智子, 高野恵, 陶山和秀, 細矢光亮. 扁摘パルス療法が奏功したと考えられた重症型紫斑病性腎炎患児の1例. *小児科臨床* 2007 ; 60 : 1009-1014.
- 9) 堀田修. IgA腎症の病態と扁摘パルス療法. 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008 : 62-71.
- 10) Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, : Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 993-1003.
- 11) 鈴木重雄, 鈴木順造, 久米一成, 吉田和夫, 野沢ルリ子, 磯目正人ほか : 軽微な腎組織障害にもかかわらず短期間に進行した紫斑病性腎炎の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌* 1996 ; 9 : 244-249.
- 12) 鶴田悠木, 武井卓, 高野真理, 佐原由華子, 青木明子, 江口垂弥ほか. 成人発症紫斑病性腎炎の臨床および病理学的検討と予後. *日腎会誌* 2010 ; 52 : 51-57.
- 13) Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D : Henoch-Schönlein purpura in adults : outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1271-1278.