

# 血漿交換が有効であった血栓性微小血管症の合併を伴うアレルギー性紫斑病性腎炎の1例

桑原孝成\*<sup>1</sup> 大西孝宏 角田 裕\*<sup>2</sup> 堅村信介\*<sup>3</sup>  
城 謙輔\*<sup>4</sup>

Successful treatment of allergic purpura nephritis  
associated with thrombotic microangiopathy using plasma exchange : a case report

Takashige KUWABARA\*<sup>1</sup>, Takahiro OHNISHI, Yutaka KAKUTA\*<sup>2</sup>,  
Shinsuke NOMURA\*<sup>3</sup>, and Kensuke JOH\*<sup>4</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, \*<sup>2</sup>Department of Cardiology, Yamada Red Cross Hospital,

\*<sup>3</sup>Division of Nephrology and Hemodialysis Center, Mie University School of Medicine, Mie,

\*<sup>4</sup>Division of Immunopathology, Clinical Research Center Chiba-East National Hospital, Chiba, Japan

A 73-year-old man, who had an allergy to shellfish, was admitted to our hospital because of proteinuria, hematuria, purpura and extremity edema after eating oysters. Laboratory data on admission were proteinuria 2.0 g/day, hematuria 3+, serum creatinine(Cr) 1.2 mg/dl, total protein 6.3 g/dl, and albumin 3.1 g/dl. He presented a high fever with neutrophilia and rapid deterioration of renal function after admission. Based on the skin biopsy, we made a diagnosis of leukocytoclastic vasculitis with IgA deposition. Oral prednisolone(40 mg/day) following drip intravenous methylprednisolone(500 mg/day, 3 days) was administered. However, renal function and urinary findings showed no sign of improvement. In the first renal biopsy, although there were no crescentic formations, most of the glomeruli showed thrombotic microangiopathy and endocapillary proliferation with IgA deposition and electron dense deposits. Therefore, a plasma exchange was performed resulting in an improvement of the renal function. The serum Cr. level was reduced from 2.7 to 0.8 mg/dl and proteinuria from 3.7 to 0.1 g/day. In the second biopsy, the electron dense deposits with an IgA deposition had disappeared.

These findings suggested that plasma exchange was effective in leading remission in a case of allergic purpura nephritis associated with thrombotic microangiopathy.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 815-821.

**Key words** : allergic purpura nephritis, thrombotic microangiopathy, plasma exchange

## はじめに

紫斑を伴う腎炎には主にアレルギー性紫斑病、混合性クリオグロブリン血症、過敏性血管炎が知られている。特にアレルギー性紫斑病の発症原因としては、上気道感染としての溶連菌などを代表とする感染症によるものが報告され

てきたが、食物や薬物によるアレルギーもその原因として知られている。しかし原因を明らかにしえない場合も多い。今回われわれは、牡蠣生食後に腎病変と皮膚病変を同時に生じたことから、おそらく牡蠣生食による食物アレルギーがその原因となった紫斑病性腎炎を生じ、腎生検による組織検索にて紫斑病性腎炎に典型的なIgAの糸球体沈

\*<sup>1</sup> 山田赤十字病院腎臓内科, \*<sup>2</sup> 同 循環器科, \*<sup>3</sup> 三重大学医学部血液浄化療法部, \*<sup>4</sup> 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部  
(平成 16 年 8 月 24 日受理)

着所見に加え、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)としての所見が得られたことに注目し、当初ステロイド剤のみの治療に加え、血漿交換療法を併用することで臨床および組織所見の改善が得られた症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：73歳、男性

主 訴：下腿浮腫

既往歴：食物アレルギー(+；貝類)

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：以前から貝類(特に牡蠣)に対する食物アレルギーがあった。2002年11月20日牡蠣を食べた後、両下腿と手甲に痒痒感を伴わない皮疹が出現し、11月26日近医を受診したところ、蕁麻疹と診断され点滴加療を受けた。その後浮腫が増悪したため、12月9日当院を受診した。両上下肢に紫斑を認め、下肢には著明な浮腫を認めた。1日尿蛋白2g、尿潜血3+、血清クレアチニン(Cr)値1.2 mg/dl、血清総蛋白(TP)6.3 g/dl、血清アルブミン(Alb)3.1 g/dlであった。アレルギー性紫斑病性腎炎が疑われ入院となった。

入院時現症：身長161.2 cm、体重62.2 kg、体温36.7°C、脈拍76/分整、血圧126/86mmHg、意識清明、眼瞼結膜は貧血様、眼球結膜の黄染なし。頸部リンパ節腫脹なし、咽頭口腔粘膜正常。心雑音なし、肺音清、腹部：平坦、軟、圧痛なし。四肢：両下腿に融合傾向のある紫斑が散在、紫斑に一致して浮腫を認める。紫斑の境界は鮮明であるが辺縁は不整であった。

入院時検査所見(Table)：蛋白尿(2.0 g/day)、血尿(30~49/HPF)ともに陽性、各種円柱を認める。好中球優位の白血球増加(15,600/mm<sup>3</sup>)、軽度血小板増多(56.9×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>)、CRP陽性(5.2 mg/dl)、fibrinogen上昇(402 mg/dl)が認められた。鉄欠乏性の小球性低色素性貧血も認められた。軽度のLDH上昇(303 IU/l)と低補体価(C3 77 mg/dl)が認められたが、動揺性精神神経症状、血小板減少、溶血性貧血、破碎赤血球の出現などの所見は明らかではなかった。ASLO、リウマチ因子、クリオグロブリン、抗核抗体、ANCA、抗基底膜抗体などはすべて陰性であった。血清IgE値の軽度上昇(264.1 IU/ml)を認めた。

腎機能は24時間クレアチニークリアランス(CCr)41.9 ml/minと低下、各種尿細管からの逸脱酵素の増加も認められており、腎炎の急性期が考えられた。

入院後臨床経過(Fig. 1)：入院後から38°Cを超える弛

Table. Laboratory findings on admission (10 Dec, 2002)

Urinalysis	Peripheral blood	Blood chemistry	Serological test				
Gravity	1.020	WBC	15,600/mm <sup>3</sup>	TP	6.3 g/dl	CRP	5.2 mg/dl
PH	5.5	Neutro	84.3%	Alb	3.1 g/dl	ASLO	10.0 IU/ml
Protein	35.4 mg/dl (2.0 g/day)	Lymph	10.2%	T. Chol	122 mg/dl	RF	5.0 IU/ml
Sugar	—	Mono	4.7%	TG	109 mg/dl	ANA	<40倍
Ketone	—	Eos	0.7%	UN	21 mg/dl	PR3-ANCA	<1.3 U/ml
Occult blood	1+	Baso	0.1%	Cre	1.2 mg/dl	MPO-ANCA	<1.3 U/ml
Sediments		Retc	5.2%	UA	7.8 mg/dl	Anti-GBM-antibody	—
RBC	30~49/HPF	RBC	403×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	139 mEq/l	IgG	1,400.0 mg/dl
WBC	1~4/HPF	Hb	7.7 g/dl	K	4.2 mEq/l	IgA	365.0 mg/dl
Granularcast	5~9/WF	Ht	25.3%	Cl	104 mEq/l	IgM	83.0 mg/dl
Waxy cast	1~4/WF	MCV	62.8 fl	Ca	8.3 mg/dl	IgE	264.1 IU/ml
CCr (24 hrs)	41.9 ml/min	MCH	19.2 pg	IP	3.1 mg/dl	C3	77.0 mg/dl
uβ <sub>2</sub> MG	2,836.8 μg/day	MCHC	30.6 g/dl	Glu	130 mg/dl	C4	15.0 mg/dl
uNAG	25.9 U/g・Cr	PLT	56.9×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	LDH	303 IU/l	CH50	49.9 U/ml
		HbA1c	5.2%	GOT	26 IU/l	Haptoglobin	226 mg/dl
		APTT	32 sec	GPT	19 IU/l	Cryogloblin	—
		PT	80%	T. Bil	0.5 mg/dl	CIC Clq	3.4 μg/ml
		Fibrinogen	402 mg/dl	Fe	18 μg/dl		
				UIBC	358 μg/dl		
				TIBC	376 μg/dl		
				Ferritin	33.8 ng/ml		
				sβ <sub>2</sub> MG	3.82 mg/l		

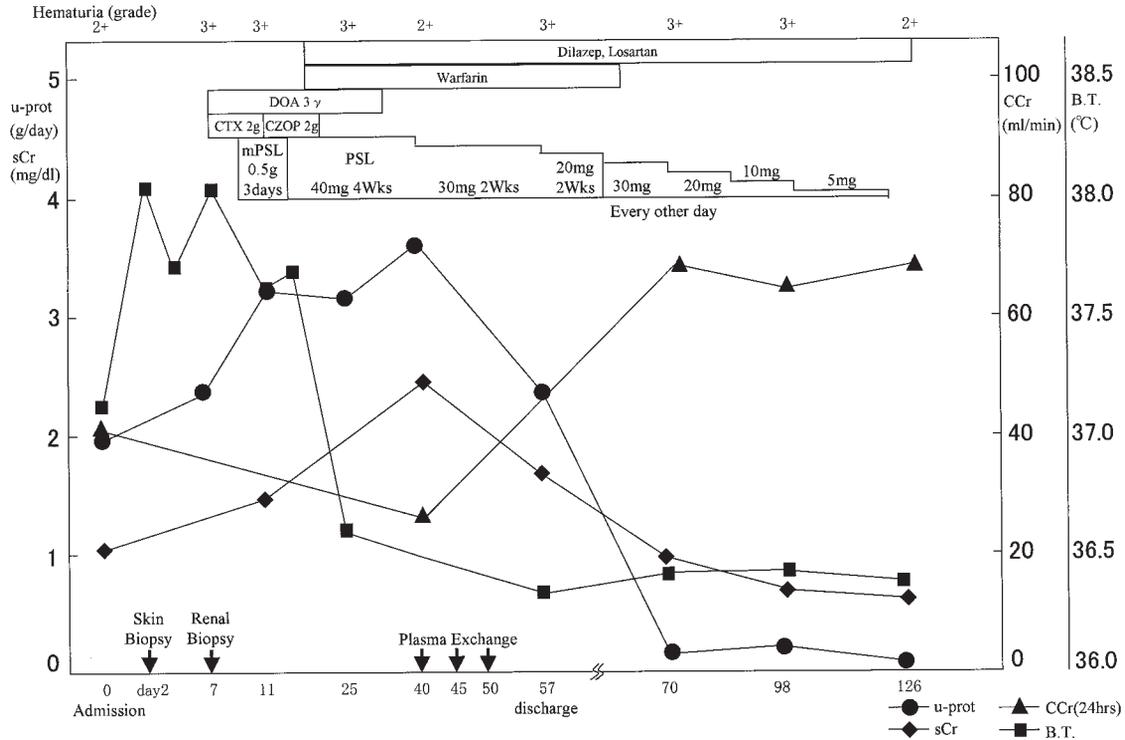


Fig. 1. Clinical course

u-prot : proteinuria, CCr : creatinine clearance, B. T. : body temperature, DOA : dopamine, CTX : cefotaxime sodium, CZOP : ceftazidime hydrochloride, mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone

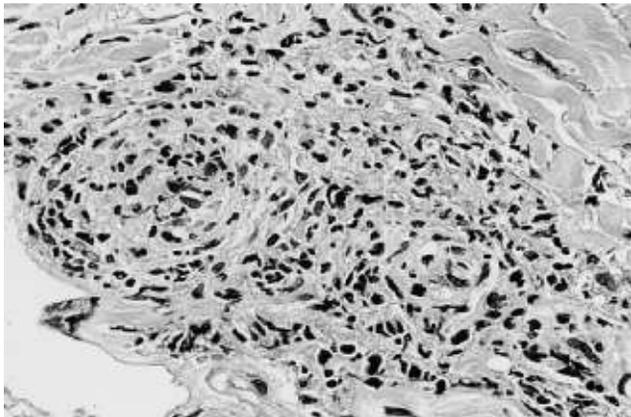


Fig. 2. Light microscopic findings of the skin biopsy (HE stain, x400)

張熱が出現し、好中球優位の白血球増加が認められたため、何らかの感染を疑い検索したが改善が得られなかったのみならず、腎機能の低下も進展傾向がみられたため、皮膚生検(第2病日)と腎生検(第7病日)を施行した。

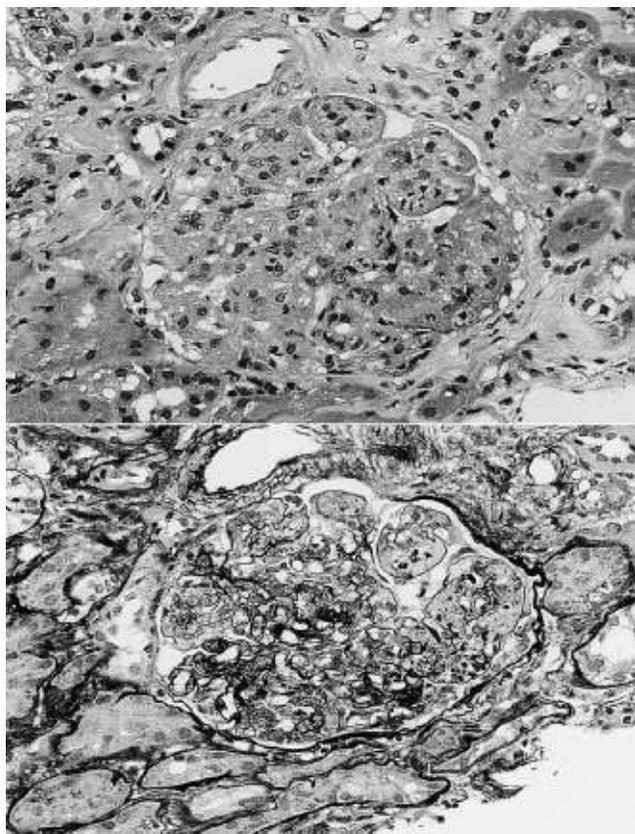
皮膚生検所見(Fig. 2) : upperdermis から lower dermis に及ぶ領域の毛細血管周囲に核破壊を伴う炎症細胞浸潤が幼弱リンパ球、マクロファージを主体に一部好中球も交え著明であり、leukocytoclastic vasculitis に相当する所見が

得られた。蛍光抗体法では毛細血管周囲に IgA の沈着が認められた。

初回腎生検所見 : 光顕所見で得られた糸球体は計 17 個。硬化糸球体 1 個、半月体の形成は認められなかった。ほぼすべての糸球体において、軽度から中等度のメサンギウム融解と内皮下腔の著明な浮腫による係蹄毛細血管腔の狭小化と内皮細胞の腫脹に加え、破砕赤血球像を呈する赤血球や血栓性病変が糸球体毛細血管内に認められた。これらの所見は TMA を示唆する所見であった(Fig. 3)。また、多くの糸球体において毛細血管内に好中球、リンパ球、マクロファージの浸潤とそれらの核破壊を認め、1 個の糸球体では壊死性糸球体毛細血管炎の所見を認めた。尿細管間質の障害は軽度であり、一部に線維化と円柱形成を認めた。血管にはごく軽度の動脈硬化を認めた。

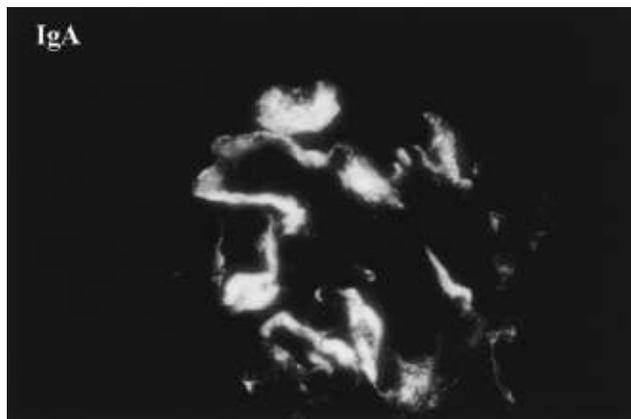
蛍光抗体法では IgA, C3 の沈着をメサンギウム領域から末梢係蹄に認めた。一部のメサンギウム領域に IgM の沈着も認められた(Fig. 4)。

電顕所見(Fig. 5)ではparamesangial region と subendothelial region に electron dense deposit (矢印)を認めた。また、メサンギウム領域の拡大と網状化、それに伴う急性管内性変化も認めた。

a  
b

**Fig. 3. Light microscopic findings of the renal biopsy**  
a : PAS stain, ×400, b : PAM stain, ×400

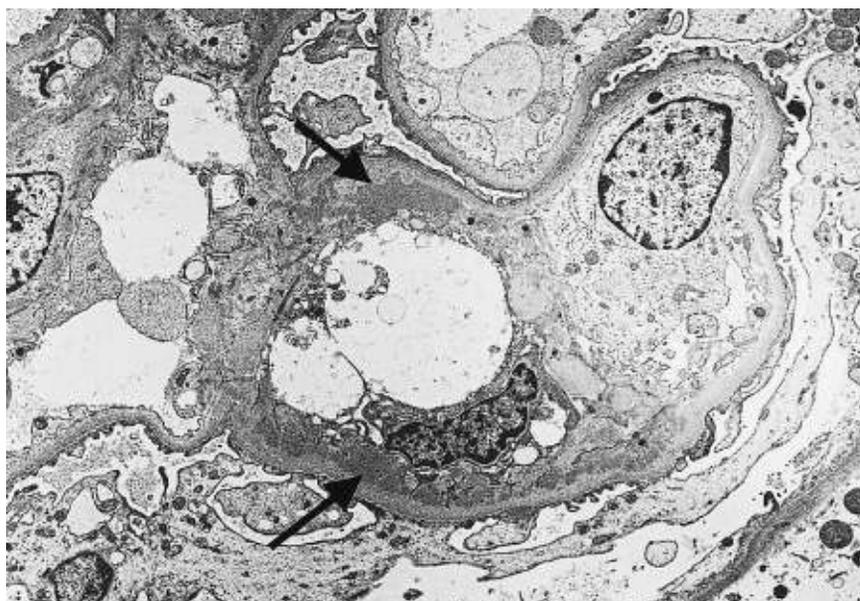
以上の生検組織での結果より壊死性糸球体毛細血管炎を伴う紫斑病性腎炎を考え、抗生剤併用のうえでメチルプレドニゾロン 500 mg を3日間点滴静注後、プレドニゾロン



**Fig. 4. Immunofluorescent findings of the renal biopsy**

40 mg 内服を開始した。しかし、ステロイド投与開始後4週の時点で尿所見、皮膚所見、腎機能の改善は得られなかった。そこで、次に腎生検の組織でTMAに相当する所見があったことに注目して、1回30単位、計3回の血漿交換療法を行った。血漿交換療法後約3週で著明な尿所見、皮膚所見、腎機能の回復が得られ、経口プレドニゾロンも順調に減量、投与後約半年で中止した。本症例の組織学的経過を検討するため、初回腎生検から約8カ月後の2003年8月26日、第2回目の腎生検を行った。なお、このときの検査所見はBUN 16 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl, CCr 56.3 ml/min, 尿蛋白-, 尿潜血±で、病的円柱は認められなかった。

**第2回腎生検所見：**光顕所見(Fig. 6)で得られた糸球体



**Fig. 5. Electron microscopic findings of the renal biopsy**

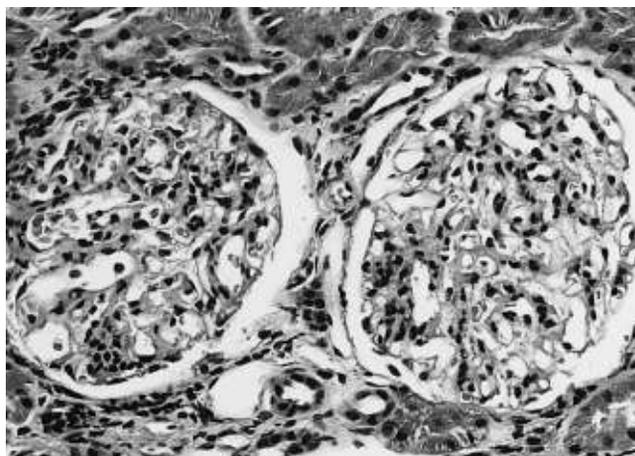


Fig. 6. Light microscopic findings of the second renal biopsy (PAS stain, ×400)

は計7個。硬化糸球体や半月体形成は認めず。初回生検時のような著明なメサンギウム融解像は改善し、メサンギウム増殖性腎炎像に変化していた。間質の障害は初回生検時と同程度であった。

蛍光抗体法はIgG, IgA, IgM, C3, C1q, fibrinogenすべて陰性であった。

電顕所見上も、Fig. 5に示したようなdepositはほぼ完全に消失していた(Fig. 7)。

## 考 察

アレルギー性紫斑病は1806年にHeberdenによって最

初に報告された全身性血管炎の一つで、10歳以下の若年者を中心に、しかし全年齢にみられる比較的予後良好とされる疾患である。発症誘因は上気道感染をはじめとする感染症が主体であるが、抗生剤を中心とした薬剤、悪性腫瘍、寒冷曝露、食物アレルギーなど様々なものが知られている<sup>1)</sup>。病変部位は皮膚、関節、消化管、腎臓などを主体として全身に及ぶ。腎外病変の一つである皮膚病変は浮腫を伴った紫斑が認められ、稀に水泡、落屑を伴う。その組織像はIgA, C3の毛細血管壁への沈着とleukocytoclastic vasculitisを特徴とするが、これら皮膚病変の程度は腎病変の活動性とは相関はないといわれている<sup>2)</sup>。小児の33%, 成人の63%に認められる腎病変は、紫斑の出現あるいは再発に伴って起こる一過性の血尿を臨床的特徴とするが、血尿単独のものからネフローゼを呈するものまで臨床像は様々である。腎組織像はメサンギウム領域にIgA1沈着が認められるメサンギウム増殖性糸球体腎炎が典型例とされているが、光顕所見は微小変化型、メサンギウム増殖性腎炎や、それに種々の割合で半月体形成を認めるもの、膜性増殖性腎炎など多彩である。

このような種々の臓器へのIgA沈着を特徴とするその病態は多くの報告がなされているが、発生機序については明確にはされていない。

アレルギー性紫斑病性腎炎の治療法については一般的に顕微鏡的血尿、軽度蛋白尿のみが認められ、腎機能正常であれば経過観察のみでよいが、ネフローゼ症候群、進行性の腎機能低下に対してはステロイドが投与される。腎生検

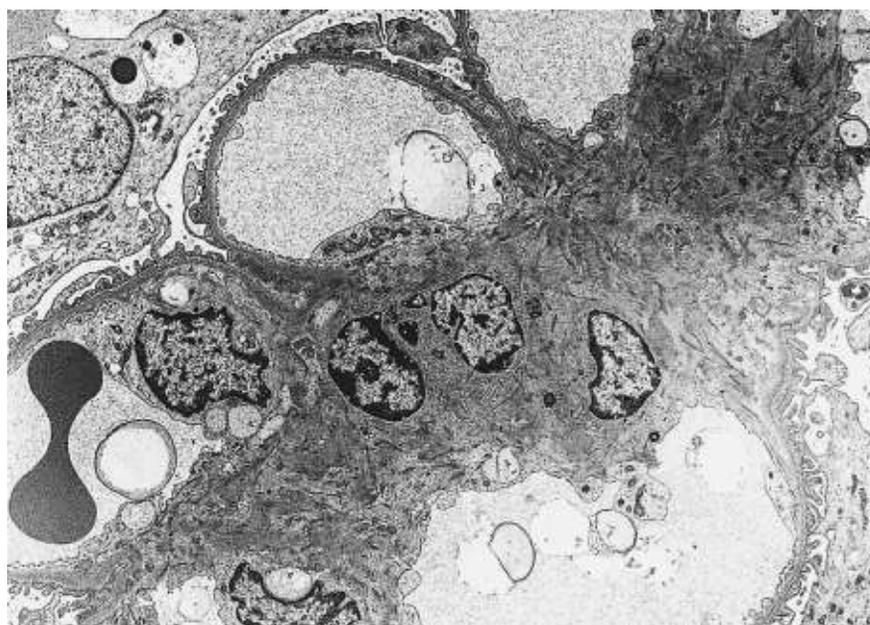


Fig. 7. Electron microscopic findings of the second renal biopsy

で細胞性半月体の形成率が高い場合にはステロイドパルス療法が推奨される。このほか、抗血小板剤、ステロイド、免疫抑制剤を併用するカクテル療法<sup>3)</sup>、ステロイドパルス療法後ステロイド維持療法<sup>4)</sup>、ステロイド、免疫抑制剤併用療法<sup>5)</sup>、血漿交換療法<sup>6,7)</sup>などがあげられるが、その適応については確立されていないのが現状である。特に成人のアレルギー性紫斑病性腎炎は約30%が腎不全、15%が末期腎不全に至るとされており<sup>8)</sup>、その治療法の確立が急務であると思われる。

本症例は食物アレルギーによる紫斑の既往があり、皮膚生検上IgA沈着を伴うleukocytoclastic vasculitisを認めた。糸球体組織像は、蛍光抗体法でIgA, IgM, C3主体であり、電顕上paramesangial regionとsubendothelial regionに免疫複合体の沈着が認められていることから、アレルギー性紫斑病性腎炎に合致する所見と考えられた。しかし、活動期のアレルギー性紫斑病性腎炎では、通常、補体は上昇するといわれている<sup>9)</sup>が、軽度の低補体血症を認め、好中球増多、CRP上昇、CIC陽性も認めた。牡蠣の食物アレルギーと思われた皮疹はステロイド投与でも改善が得られなかった。通常、アレルギー性紫斑病性腎炎においてRPGNの経過をとった場合、半月体形成性の病変が主体とされている<sup>10,11)</sup>が、本症例では1個の糸球体で糸球体毛細血管壊死があるものの、半月体形成などの管外性病変は認められなかった。一方、本症例においては好中球を含めた炎症細胞浸潤を主体とする管内増殖性変化のほか、内皮障害に伴う内皮下の浮腫とメサンギウム融解、破碎赤血球像や血栓性病変が合併しており、TMAの機序が働いていたと考えられた<sup>12,13)</sup>。アレルギー性機序のみでTMAが起こることは報告されていない<sup>14)</sup>。たとえ末梢血で溶血や血小板減少が認められない場合でも、HUSに酷似したTMAの組織像を呈する感染後腎炎類似の症例は存在し、ステロイド抵抗性で予後不良の報告<sup>15)</sup>もある。本症例ではクリオグロブリン血症性血管炎も鑑別すべきと考えられるが、血清学的にクリオグロブリン、リウマチ因子陰性であり、電顕像でdepositに細線維構造がないことから否定的であると考えられた<sup>16)</sup>。以上、本症例はアレルギー性紫斑病性腎炎にTMAが付加された病変と考えられた。

TMAを呈する腎炎に対する治療法として、ステロイド療法は原因となる感染を悪化させる可能性があり<sup>17,18)</sup>、血漿投与あるいは血漿交換が有効である<sup>18,19)</sup>。実際、本症例ではステロイド療法では改善が得られず、血漿交換を行ったことで改善が得られた。約8カ月後の再生検では、通常

のアレルギー性紫斑病性腎炎で認められるIgAのメサンギウム沈着は認められず、電顕上もdepositは消失していた。アレルギー性紫斑病性腎炎に対する3剤併用療法(ステロイド、免疫抑制剤、抗血小板剤)後の再生検ではIgAの沈着は強く残る<sup>3)</sup>ことが確認されている。再生検の評価はなされていないものの、RPGNの経過をたどったアレルギー性紫斑病性腎炎に対して血漿交換はCICを減少させる<sup>20)</sup>との報告がある。本症例におけるdepositの消失は、血漿交換の有効性の観点から興味深いと思われた。

## 結 語

アレルギー性紫斑病性腎炎において病理像でTMAを示唆する変化が認められる症例に対して従来の治療で難治の場合、血漿交換を試みる価値があると思われた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、今回の論文執筆で大変適切なご指導をいただきました山田赤十字病院循環器科西川英郎部長、同病理部矢花正部長に深謝いたします。

## 文 献

1. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2637-2644.
2. Cream JJ, Gumpel JM, Peachey RD. Schönlein-Henoch purpura in the adult. A study of 77 adults with anaphylactoid or Schönlein-Henoch purpura. *QJ Med* 1970; 39(156): 461-484.
3. Öner A, Tinaztepe K, Erdogan Ö. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9(1): 6-10.
4. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(3): 238-243.
5. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schönlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. *Glin Nephrol* 1998; 49(1): 9-14.
6. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(3): 427-433.
7. Scharer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1999; 13(9): 816-823.
8. Kassutto S, Wolf MA. Clinical problem-solving. A wrinkle in time. *N Engl J Med* 2003; 349(6): 597-601.

9. Abou-Ragheb HH, Williams AJ, Brown CB, Milford-Ward A. Plasma levels of the anaphylatoxins C3a and C4a in patients with IgA nephropathy/Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* 1992 ; 62(1) : 22-26.
10. 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(5) : 1271-1278.
11. Davin JC, Weening JJ. Henoch-Schönlein purpura nephritis : an update. *Eur J Pediatr* 2001 ; 160(12) : 689-695.
12. Joh K, Usui N, Aizawa S, Yamaguchi Y, Chiba S, Takahashi T, Muramatsu Y, Sakai S. Focal segmental glomerulosclerosis associated with infantile spasms in five mentally retarded children : a morphological analysis on mesangiolysis. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17(5) : 569-577.
13. Shigematsu H, Dikman SH, Churg J, Grishman E, Duffy JL. Mesangial involvement in hemolytic-uremic syndrome. A light and electron microscopic study. *Am J Pathol* 1976 ; 85(2) : 349-362.
14. Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987 ; 24(3) : 141-147.
15. Tan PH, Yadin O, Kleinman KS, Gura V, Cohen AH. Simultaneous postinfectious glomerulonephritis and thrombotic microangiopathy : a renal biopsy study. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31(3) : 513-520.
16. 城 謙輔. 血管炎の腎病理像. 膠原病・血管炎の腎障害 Up to Date 2002 : 216-232.
17. Duvic C, Desrame J, Herody M, Nedelec G. Acute poststreptococcal glomerulonephritis associated with thrombotic microangiopathy in an adult. *Clin Nephrol* 2000 ; 54(2) : 169-173.
18. Coppo P, Adrie C, Azoulay E, Leleu G, Oksenhendler E, Galicier L, Le Gall JR, Bussel A, Schlemmer B. Infectious diseases as a trigger in thrombotic microangiopathies in intensive care unit(ICU) patients? *Intensive Care Med* 2003 ; 29(4) : 564-569.
19. von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes : review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002 ; 6(4) : 320-328.
20. Kauffmann RH, Houwert DA. Plasmapheresis in rapidly progressive Henoch-Schönlein glomerulonephritis and the effect on circulating IgA immune complexes. *Glin Nephrol* 1981 ; 16(3) : 155-160.