

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈しシクロホスファミドパルス療法が著効した成人発症 Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例

難波倫子 山本毅士 松田 潤 角谷裕之
竹治正展 山内 淳

An adult case of severe Henoch-Schönlein purpura associated with steroid-resistant nephrotic syndrome successfully treated with intravenous cyclophosphamide

Tomoko NAMBA, Takeshi YAMAMOTO, Jun MATSUDA, Hiroyuki KADOYA, Masanobu TAKEJI, and Atsushi YAMAUCHI

Division of Nephrology, Osaka Rosai Hospital, Osaka, Japan

要 旨

Henoch-Schönlein 紫斑病(HSP)は、小型血管の血管炎を本態とする全身疾患で、IgA を主体とした免疫複合体の沈着を標的臓器に認めるのが特徴である。HSP では腎障害が予後因子になるとされており、腎炎の治療はきわめて重要である。今回、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、経過中に腎機能低下を認めた重症の成人発症 HSP 性腎炎(HSPN)に対して、シクロホスファミドパルス療法(IV-CYC)が著効した症例を経験したので報告する。症例は 37 歳、女性。感冒罹患後に両側下腿に浮腫と紫斑、腹痛が出現。さらに、多量の蛋白尿および血尿を認め、腎生検を施行。メサンギウム領域に IgA の沈着を認め、高度な活動性腎炎が示唆された。治療としてステロイドパルス療法に加え、プレドニゾロン 50 mg/日を投与したが、尿蛋白の改善認めず。シクロスポリンを追加したところ、血清クレアチニン値が上昇したため中止。シクロホスファミド(CYC)500 mg(325 mg/m²)を経静脈的に 4 週間隔で投与する IV-CYC を行い、腎障害および検尿所見は著明に改善した。重篤な副作用は認めず、IV-CYC を計 5 回行い、1 年後に完全寛解に至った。重症の成人発症 HSPN に対して、IV-CYC は有効な治療法の一つであると考えられた。

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic disorder characterized by small vessel vasculitis with the deposition of IgA immune complexes. Renal involvement is the major cause of morbidity and mortality in patients with HSP. We report here a 37-year-old female patient with HSP nephritis (HSPN) associated with steroid-resistant nephrotic syndrome and renal dysfunction despite conventional therapy. The patient was successfully treated with intravenous cyclophosphamide following treatment with intravenous pulse methylprednisolone and oral prednisolone. The combination therapy resulted in a significant decrease in proteinuria, together with improvement of renal function. The patient finally reached a stage of clinical remission.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 66-72.

Key words : purpura, immunoglobulin A, vasculitis, nephrotic syndrome, intravenous cyclophosphamide

緒 言

Henoch-Schönlein 紫斑病 (HSP) は、小型血管の血管炎を本態とする全身疾患で、IgA を主体とした免疫複合体の沈着を標的臓器に認めるのが特徴である。臨床的には、皮膚の紫斑、関節症状、消化器症状、腎炎の 4 症状を特徴とする¹⁾。HSP はどの年齢にも発症するが、5 歳前後の小児をピークに発症し、小児発症例の場合はおおむね良好な経過をたどり、自然軽快する例も多いとされている^{2,3)}。一方、成人発症例の場合は腎合併症の頻度が高く、腎障害の程度も重度であることが多いため、免疫抑制療法の必要性が小児と比較して高いという報告がみられる^{2,4)}。皮疹が主症状で臓器障害を伴わない場合は、小児例と同様、安静にて軽快することが多いが、腎障害や消化器症状など臓器障害を伴う場合は、ステロイドを中心とする免疫抑制療法による治療の適応となる。しかしながら、成人発症例に対する標準的な治療法ははまだ確立していないのが現状であり、高度な腎障害を伴う場合は治療に難渋することが多い。

今回、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、経過中に腎機能低下を認めた重症の成人発症 HSPN に対して、シクロホスファミドパルス療法 (IV-CYC) が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：37 歳，女性

主 訴：下腿浮腫，紫斑

家族歴：父 心筋梗塞，母 下肢静脈血栓症

現病歴：2006 年夏に咽頭痛を伴う感冒様症状を認め、近医にて内服薬を処方され軽快したが、2 週間後より両側下腿に浮腫と紫斑が出現した。近医皮膚科を受診したところ、外用薬と内服薬を処方され経過観察となっていた。3 日後に下腹部痛が出現し、翌日に精査加療を目的に近医入院となった。腹部 CT、下部消化管内視鏡などの検査を施行するも明らかな異常は指摘されず、安静にて腹部症状および紫斑は軽快した。数日後には新たに上腹部痛が出現し、上部消化管内視鏡を施行したところ、十二指腸粘膜にびまん性の出血斑を認めた。安静および絶食にて症状は改善したが、約 2 週間後よりいったん消失していた下肢紫斑が再燃し、検尿所見で蛋白尿、血尿を指摘された。これまでの経過から HSP が疑われ、プレドニゾロン (PSL) 20 mg/日の内服を開始した。治療開始後も腎炎は増悪傾向を示し、著明な蛋白尿と低アルブミン血症、下腿浮腫が出現し、ネフローゼ症候群の状態に至ったため当院紹介され、精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 161 cm，体重 50 kg，血圧 110/60 mmHg，脈拍 60 回/分，体温 36.3 度。眼球結膜に軽度の貧血あり。頭頸部，胸腹部に異常所見は認めなかった。四肢には両側下腿を中心に紫斑と痂皮化した皮疹が散見され、軽度の下腿浮腫がみられた。関節症状は認めなかった。神経学的に特記すべき所見を認めなかった。

入院後経過

入院時の検査所見 (Table 1)：末梢血にて白血球数および好中球分画の増加と軽度の貧血を認めた。生化学検査に

Table 1. Laboratory findings on admission 1

Blood cell count		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	9,400/ μ L	Na	139 mEq/L	Protein	(4+) (3.08 g/day)
Neu	70.7 %	K	3.6 mEq/L	OB	(3+)
Ly	21.0 %	Cl	102 mEq/L	UP/Cr	3.92
Mo	4.0 %	Ca	8.1 mg/dL	Ccr	56.6 mL/min
Eo	3.9 %	TP	5.0 g/dL	urine sediment	
Ba	0.4 %	Alb	2.5 g/dL	RBC	50~99/HF
RBC	321×10^4 / μ L	BUN	17 mg/dL	WBC	30~49/HF
Hb	9.4 g/dL	Cr	0.8 mg/dL	Granular cast	50~99>/WF
Ht	27.4 %	AST	29 IU/L	Hyaline cast	1,000~>/WF
Plt	42.6×10^4 / μ L	ALT	27 IU/L	Waxy cast	1~4/WF
ESR	37 mm/h	T-Chol	222 mg/dL	Fatty cast	1~4/WF
		TG	124 mg/dL	RBC cast	1~4/WF
		Glu	88 mg/dL	WBC cast	100~/WF
		CRP	1.39 mg/dL	Epithelial cast	30~49/WF

Table 2. Laboratory findings on admission 2

Serological study		Coagulation	
ANA	<40	PT	97.2 %
MPO-ANCA	<1.3 U/mL	INR	1.03
PR3-ANCA	<3.5 U/mL	APTT	22.2 sec
Cryoglobulin	(-)	XIII factor	76 % (70~140 %)
IgG	567 mg/dL		
IgA	121 mg/dL	HBsAg	(-)
C ₃	107 mg/dL	HCVAb	(-)
C ₄	25.6 mg/dL	RPR	(-)
		TPHA	(-)

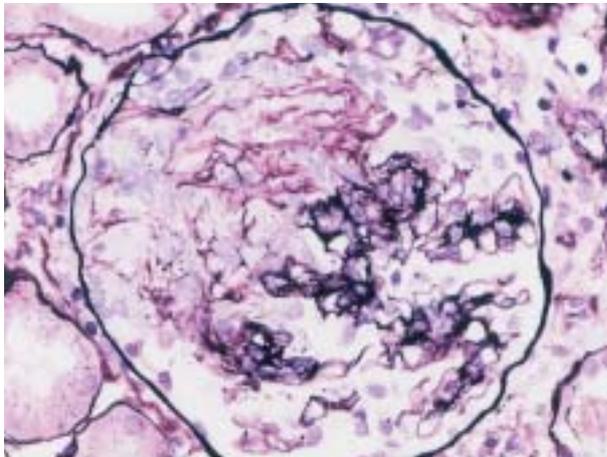
て、低アルブミン血症、高コレステロール血症がみられた。尿所見にて、尿蛋白が定性で4+、尿潜血3+、尿蛋白/クレアチニン比3.92と著明な蛋白尿と血尿を認めた。尿沈渣では、赤血球、白血球に加え各種細胞性円柱を多数認め、活動性の腎炎が疑われた。蓄尿検査では入院安静下のため1日尿蛋白は3.08gとやや減少していたが、低アルブミン血症(2.5g/dL)と下腿浮腫を認め、臨床的にネフローゼ症

候群の状態であった。クレアチニンクリアランス(Ccr)は56.6 mL/分と低下していた。なお、CRPは陽性であったが明らかな感染症状はなく、1週間程度で陰性化した。貧血については、入院時の便検査にて潜血反応陽性を示し、前医にて十二指腸粘膜にびまん性の出血斑を指摘されていたことから、消化管出血が主因の一つと考えられた。当院入院時は便潜血陽性であったが、明らかな消化器症状はなく、便潜血反応は経過中に消失し、貧血も徐々に改善を認めた。

その他の検査所見をTable 2に示す。抗核抗体(ANA)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)などの自己抗体は陰性で、補体も正常範囲であった。クリオグロブリンは陰性で、肝炎ウイルスなどの感染症も認められなかった。凝固検査も第XIII因子を含め正常範囲内であった。

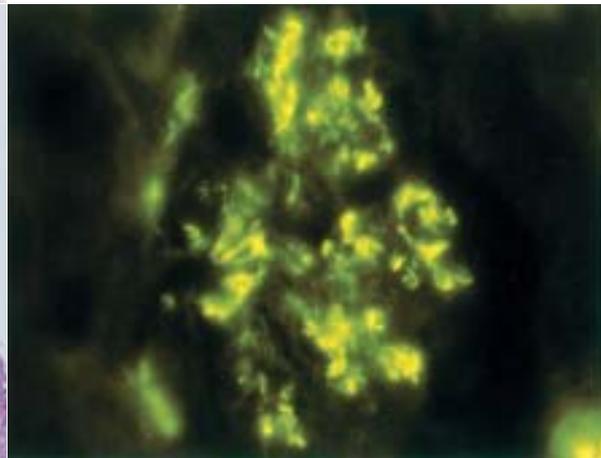
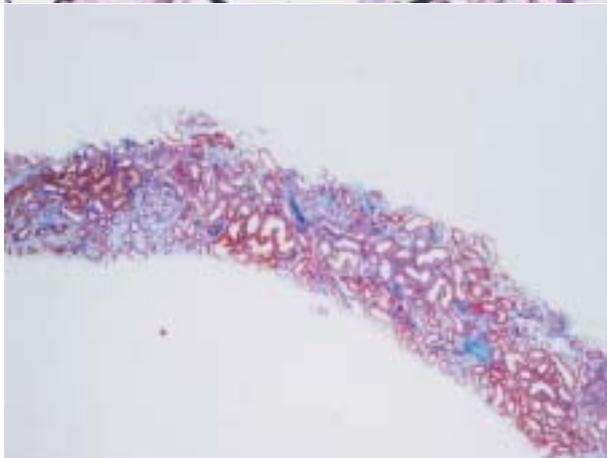
以上より、高度な活動性を有するHSPNが疑われ、確定診断および今後の治療方針決定のため、入院8日目に腎生検を施行した。

腎組織検査の結果(Fig. 1): 15個の糸球体のうち、完全硬化糸球体は1個で、細胞性半月体を6個に認めた。さらに、6個の糸球体では係蹄の閉塞をきたすような管内増殖

**Fig. 1. Renal biopsy findings**

- a : Light micrograph showing cellular crescent (PAM stain, ×400)
- b : Light micrograph showing interstitial inflammation and fibrosis (AFOG stain, ×40)
- c : Immunofluorescent micrograph showing granular deposition of IgA in the mesangium area (×400)

a	
b	
c	



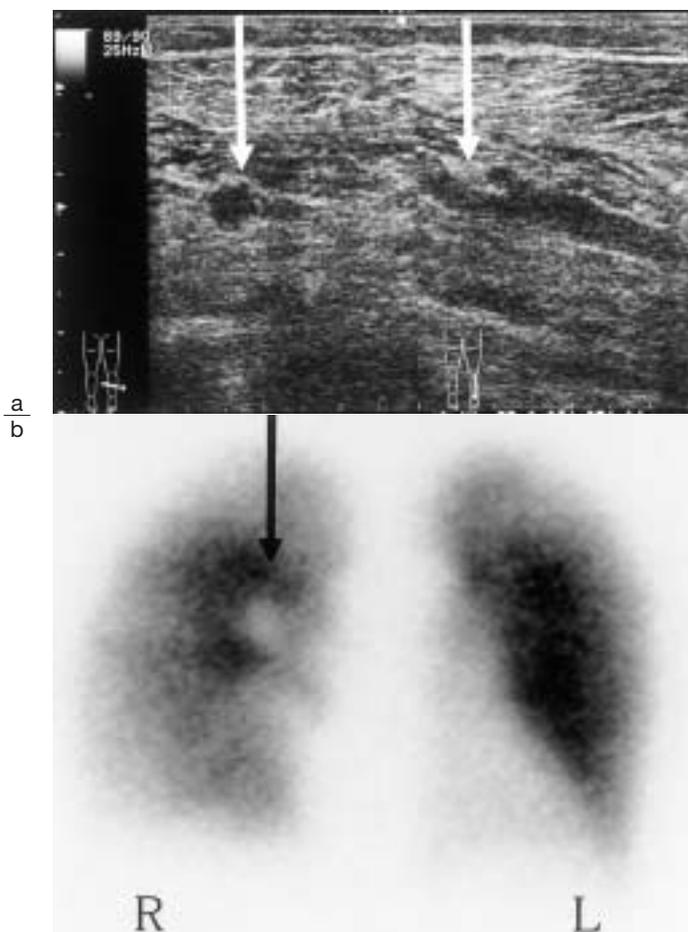


Fig. 2. Deep vein thrombosis(a) and pulmonary embolism(b)

a : Ultrasound finding showing thrombus in the branch of the right posterior tibial vein (white arrow)

b : Scintigraphy showing thrombus in the right pulmonary artery (black arrow)

像がみられ、泡沫細胞の浸潤を伴う糸球体もあった。特に傷害の高度な糸球体では、係蹄の破綻と広範な細胞性半月体の形成が認められた。間質および尿細管については、高度な炎症所見を示す糸球体の周囲を中心に炎症細胞が浸潤し、それに伴い間質の線維化や尿細管の傷害がみられた。蛍光抗体法ではメサンギウム領域に IgA の顆粒状の沈着を認めた。C3 や他の免疫グロブリンは陰性であった。両側下肢の紫斑に引き続いて消化器症状を呈し、さらに腎炎を発症した経過より、HSP の診断に至った。紫斑とほぼ同時期に両側足関節痛、膝関節痛などの多発関節痛が出現していたことから、HSP に特徴的な 4 症状がすべて認められた。

腎障害については、臨床的にネフローゼ症候群を呈し、組織学的に活動性の高い糸球体腎炎の所見を認めたことから、免疫抑制療法による治療が必要と判断した。

臨床経過：ステロイドパルス療法(ソルメドロール 1g/日静注を 3 日間)より開始し、PSL 50 mg/日(1 mg/kg)で後療法を行った。2 週間経過した後も、尿蛋白は 3 g/日前後と変わらず、血尿や沈渣所見も改善を認めなかったため、2 回目のステロイドパルス療法を施行し、PSL 50 mg/日で後療法を継続した。しかし、治療開始後 4 週間経過しても尿蛋白の減少はみられなかった。下腿浮腫については、ステロイド治療開始後右下肢優位と左右差を認め、右下腿裏面に疼痛を伴ったことから、深部静脈血栓症の合併が疑われた。超音波検査を施行したところ、右ヒラメ静脈外側枝に血栓を指摘された。さらに、肺血流シンチグラフィにて肺動脈内に血栓が認められた(Fig. 2)。母親が静脈血栓症という家族歴を有していたが、protein C や protein S の低下は認めず、ループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体は陰性であり、その他検索しえた範囲では凝固系の異常所見を認めなかった。ネフローゼ症候群が持続しているうえに、ステロイド治療中であることにより、血栓形成傾向が強くなっていることが主因と思われた。本例では当初消化管出血を合併していたため、抗凝固療法は施行していなかった。この時点では便潜血は陰性化しており、抗凝固療法の適応と判断し、ヘパリンナトリウム静脈内投与を併用しながら、ワルファリンカリウムを開始し、プロトロンビン比(INR)で 2.0 程度を目標に抗凝固療法を開始した。

腎炎については、高用量のステロイド治療にもかかわらずネフローゼ状態が持続していることから、免疫抑制薬の追加が必要と判断した。そこで、シクロスポリン(CyA)100 mg/日(分 2 投与)から開始したところ、血清 Cr は最高 2.0 mg/dL まで上昇し、Ccr は 31 mL/分まで低下した。この時点における CyA の血中濃度はトラフ値で 40~80 ng/mL 程度と比較的低値であったが、血圧も上昇傾向であることから、CyA による副作用の可能性を考えて中止とした。尿所見では尿蛋白はやや減少したものの、血尿、細胞性円柱を多数認めており、高度の腎炎所見が持続していたことから、効果も不十分と思われた。再生検にて腎炎の活動性および CyA の副作用の評価が望ましいと考えたが、血栓症に対する抗凝固療法中であるため、腎生検は施行せずに免疫抑制薬を変更する方針とした。シクロホスファミド(CYC)の経静脈的投与(IV-CYC)を施行することとし、腎障害を考慮して月 1 回 500 mg (325 mg/m²)から開始した。投与後、白血球をはじめ軽度の血球減少を認めたが、投与後 3 週程度で改善を示した。その他、明らかな副作用は認めなかった。

CYC 投与後、腎機能障害、検尿所見ともに改善傾向を示

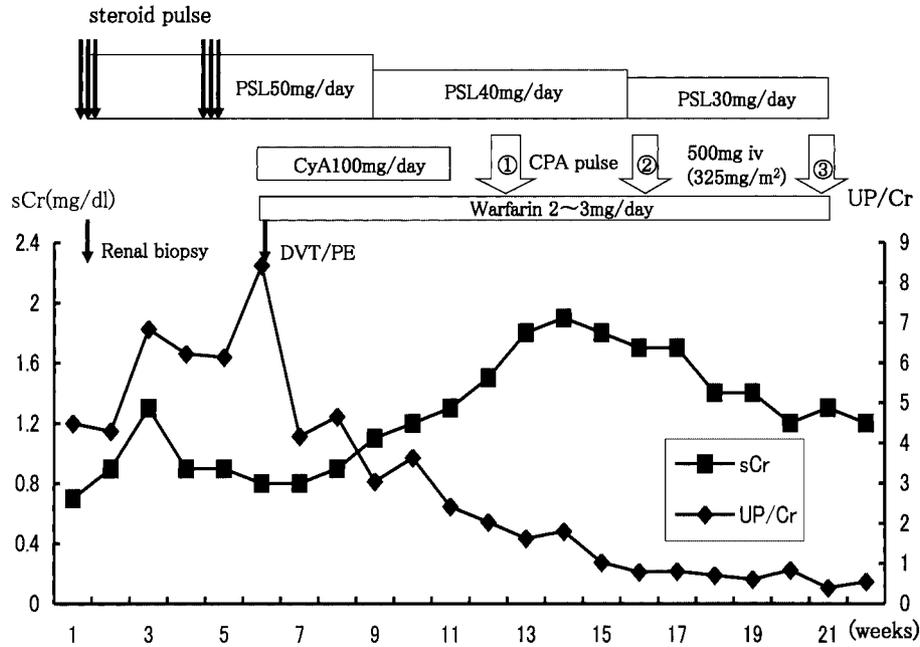


Fig. 3. Clinical course

し、PSL を 30 mg/日へ減量した (Fig. 3)。4 週後に同量の CYC 投与を施行した後、血清 Cr は 1.3 mg/dL、Ccr 45 mL/分と改善し、尿蛋白は 0.5 g/日前後まで減少し、不完全寛解 I 型の状態で退院となった (Fig. 3)。以後も 1 カ月に一度の頻度で、さらに 3 回の IV-CYC を追加し、計 5 回 (総投与量 2.5 g) まで投与を継続した。CYC 終了後はミゾリピン (150 mg/日) を追加し、ステロイドを徐々に減量した。約 1 年の経過で血清 Cr は 1.0 mg/dL 未満となり、尿蛋白は陰性化した。

血尿 (尿中赤血球) に関しては、入院時 50~99/HF で、その後も概ね 100/HF 以上と高度の血尿が持続したが、3 回目の IV-CYC 終了後より徐々に減少傾向を示し、1 年後には 10/HF 未満となった。現在ステロイドは中止となり、完全寛解の状態を維持している。血栓症については、抗凝固療法により半年後には血栓の消失を認めた。

考 察

HSP では腎障害が予後因子になるとされており⁵⁾、HSP 患者の診療において、腎炎の治療はきわめて重要であると言える。しかし、HSPN は成人では比較的頻度の少ない疾患であることから、成人発症 HSPN に関する臨床研究は小規模な後ろ向き研究が主体であった。最近になって、長期の観察期間で比較的大規模な臨床研究が報告された。Pillebout ら⁶⁾は、15 年の経過で腎障害の発症が 38% 認められ、

末期腎不全に至った例が 11% と高率であったことから、小児例と比較すると予後不良であったと報告している。さらに多変量解析を用いて腎予後関連因子について検討し、初診時の腎機能障害、蛋白尿の程度、腎生検での間質の線維化の程度、完全硬化糸球体の割合、フィブリノイド壊死を呈した糸球体の割合などをあげている。Coppo ら⁷⁾の報告では、219 例 (小児 83 例、成人 136 例; 観察期間 27 年) を対象に、多変量解析を用いて検討したところ、経過中の尿蛋白の増加が最も腎機能の増悪に関連しており、さらに成人女性でその傾向が強く認められたとしている。しかし、治療適応や治療法の選択、およびその有効性について、前向き研究により検討された報告はほとんどなく、標準的な治療法も確立していないのが現状である。

現在のところ、成人発症 HSPN の治療薬は副腎皮質ステロイドが中心であり、難治例や重症例に免疫抑制薬が追加されるのが一般的である。免疫抑制薬は、シクロホスファミド (CYC)、アザチオプリン、シクロスポリン (CyA) などが使用され、それぞれの有効性も報告されている⁸⁾。本症例の場合、ステロイドパルス療法を併用したステロイド大量療法を開始するも、蛋白尿など検尿所見の改善がみられず、免疫抑制薬を追加した。前述のように、HSPN に対して確立した治療法は定まっておらず、難治例に対する免疫抑制薬の使用については、過去の報告を参考に個々の症例の病態や副作用などを考慮して選択するのが一般的である。

本例は若年女性で妊娠可能な年齢であることを考慮し、第一選択の免疫抑制薬として、生殖機能などに対して比較的副作用の少ない CyA を使用した。しかし、血清 Cr 値上昇および血圧上昇を認めたため、CyA による影響を疑って中止とした。腎炎に対する CyA の効果も不十分であり、次の選択肢はより強力な免疫抑制薬が必要と考え、CYC の使用を考慮した。CYC には好中球減少とそれに伴う日和見感染症、出血性膀胱炎や尿路系を中心とする悪性腫瘍の発生、生殖機能障害といった副作用が知られており、本症例のように妊娠可能な若年女性の場合、将来的に生殖機能障害は大きな問題であると考えられる。治療効果が得られるとともに、副作用を最小限に抑えた治療プロトコルを用いることが重要な課題であると言える。

CYC は強力な免疫抑制薬であり、ループス腎炎、Wegener 肉芽腫症といった全身性血管炎症候群などの自己免疫疾患の治療に対し有効性が認められている。その一方、前述したように多彩な副作用を有することも知られている。投与方法に関して、経口連日投与と IV-CYC の比較が、ループス腎炎⁹⁾や ANCA 関連血管炎¹⁰⁾ (Wegener 肉芽腫症および顕微鏡的多発血管炎) を対象に行われ、両疾患で IV-CYC が経口連日投与と同等の治療効果を示しながら、副作用の発現は少なかったという結果が報告されている。成人発症 HSP 例に対して、イギリス⁵⁾やフランス⁶⁾からの報告では、CYC の経口連日投与が有効であったとされているが、IV-CYC を HSPN に対して使用した文献はほとんどみられない。唯一、Lopez Meiller ら¹¹⁾により成人発症 HSPN 3 例に対して CYC 1 g/m²/月を 6 カ月間投与し、良好な結果が得られたという報告がある。

本症例では、腎障害の進行中ということもあり、投与量は 500 mg/日、すなわち 325 mg/m²と通常量(500~1,000 mg/m²)より減量して投与した。この投与量は、ループス腎炎に対する低用量 IV-CYC 療法¹²⁾で使用された用量(500 mg/body)と同じである。本症例では 5 回の投与で寛解に至り、総投与量は 2.5 g と他の IV-CYC 療法と比較して少量となっているが、現在のところ、約 3 年間の観察の範囲では再発なく経過している。

寛解維持については、IV-CYC 終了後追加したミゾリピンの効果もあると考えられる。ミゾリピンを HSPN に投与した報告はみられないが、同じ全身性血管炎として ANCA 関連血管炎¹³⁾やループス腎炎¹⁴⁾に対する有効性が報告されていることから、HSPN に対しても有用である可能性が大きいと考えられる。この点については、今後さらに症例を重ねて検討する必要があると思われる。

結 語

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈し、組織学的に高度の活動性を有する腎炎所見を示した重症 HSPN の成人例に対してステロイドと IV-CYC 療法の併用が奏効し、副作用を認めることなく寛解導入に至った。難治性で重症の HSPN に対して、IV-CYC は有効な治療法と考えられた。

文 献

1. Jennette J, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churng J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 2 : 187-192.
2. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood—Two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 859-864.
3. Garcia-Porrúa C, Calvino MC, Llorca J, Couselo JM, Gonzalez-Gay MA, et al. Henoch-Schönlein purpura in children and adults ; clinical differences in a defined population. *Semin Arthritis Rheuma* 2002 ; 32 : 149-156.
4. Uppal SS, Hussain MA, Al-Raqum HA, Nampoory MR, Al-Saeid K, Al-Assousi A, Abraham M, Malaviya AN. Henoch-Schönlein purpura in adults versus children/adolescents : A comparative study. *Clin Exp Rheumatol* 2006 ; 24 (Suppl 41) : S26-30.
5. Sherestha S, Sumingan N, Tan J, Alhous H, McWilliam L, Balfordie F. Henoch-Schönlein purpura with nephritis in adults : adverse prognostic indicators in a UK population. *QMJ* 2006 ; 99 : 253-265.
6. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein purpura in adults : Outcome and prognostic factor. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1271-1278.
7. Coppo R, Andrulli S, Amore A, Gianoglio B, Conti G, Peruzzi L, Locatelli F, Cagnoli L. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : 993-1003.
8. Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 1009-1016.
9. Boumpas D, Austin III H, Vaughn E, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992 ; 340 : 741.
10. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement : a prospective, randomized study. *Arthritis & Rheumatism* 1998 ; 41 : 1835-1844.
11. Lopez Meiller MJ, Cavallasca JA, Mailiandi Mdel R, Nasswetter GG. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Clinics* 2008 ;

- 63 : 273-276.
12. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 2121-2131.
 13. Hirayama K, Kobayashi M, Hashimoto Y, Usui J, Shimizu Y, Hirayama A, Yoh K, Yamagata K, Nagase S, Nagata M, Koyama A. Treatment with the purine synthesis inhibitor mizoribine for ANCA-associated renal vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 57-63.
 14. Kuroda T, Hirose S, Tanabe N, Sato H, Nakatsue T, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Ito S, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Mizoribine therapy for patients with lupus nephritis : the association between peak mizoribine concentration and clinical efficacy. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 206-212.