

## 総説

## 小児重症紫斑病性腎炎に対するアフェリシス療法

服部元史

東京女子医科大学腎臓小児科

## Plasmapheresis Therapy for Rapidly Progressive Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children

Motoshi Hattori

Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

**Summary** Henoch-Schönlein purpura (HSP) is an immunoglobulin A-mediated immune-complex vasculitis affecting predominantly the skin, joints, gastrointestinal tract, and kidneys. Although serious renal disease is uncommon in HSP patients, patients who develop rapid deterioration of renal function with extensive glomerular crescent formation have a grave prognosis. The severities of this condition and the associated poor prognosis have led to the use of multiple treatment regimens. Oral corticosteroid, cytotoxic drugs, methylprednisolone pulse therapy and plasmapheresis have been used alone and in various combinations. This review will discuss the therapeutic role of plasmapheresis for pediatric patients with a rapidly progressive type of HSP nephritis on the basis of clinical evidence, both from our experience and from that in the literature.

**Key words:** Henoch-Schönlein purpura nephritis, children, plasmapheresis

## 1. はじめに

紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN) は, Henoch-Schönlein 紫斑病に伴う糸球体腎炎につけられる臨床診断名で, 小児科領域での主要な二次性腎炎の一つである。腎炎の重症度はさまざまであるが, 急速進行性腎炎症候群を呈する症例もあり, これら重症例 (予後不良例) を病初期からの確に診断し, そして適切な治療を開始することが重要である。

本稿では, 小児重症 HSPN に対する治療, とくにアフェリシス療法の適応とその意義について, 自験例の成績もまじえながら考察したい。

## 2. HSPN の概要

Henoch-Schönlein 紫斑病は, IgA を主体とする免疫複合体 (IgA-containing complexes: IgA-CCs) が全身の小血管に沈着しておきる血管炎で, 障害を受ける主な臓器は, 皮膚, 腸管, 関節, そして腎糸球体である<sup>1)</sup>。代表的な臨床症状は, 紫斑, 腹痛, 関節痛で, 4~10 歳の幼小児期に好発し, 季節は秋冬に多く, 男女比は 2:1 とされている<sup>2~4)</sup>。

HSPN は, Henoch-Schönlein 紫斑病に伴う糸球

体腎炎につけられる臨床診断名であり, 組織学的には蛍光抗体法により IgA がメサンギウム領域を主体として優位に染色されることを特徴とする。腎炎の合併頻度は報告により 20~80% とばらつきがあるが, 腎炎は Henoch-Schönlein 紫斑病の予後を左右する重大な合併症であり, 小児科領域での主要な二次性腎炎の一つである。腎炎は Henoch-Schönlein 紫斑病の発症後 1~2 週から数カ月以内 (約 80% は 1 カ月以内) に発症することが多い。多くの症例 (約 50%) は顕微鏡的血尿 (プラス軽度蛋白尿) で発症するが, 肉眼的血尿がみられる症例, 急性腎炎症候群やネフローゼ症候群を呈する症例, そして稀ではあるが, 急速進行性腎炎症候群を呈する症例もみられ, 腎炎の重症度はさまざまである<sup>2~4)</sup>。

## 3. HSPN の病因・病態と病理組織像

HSPN の病因や発症機序の詳細は不明であるが, IgA に関連した免疫異常の関与 (IgA の過剰産生, polymeric IgA 1 の増加, 糖鎖不全 IgA 1 の存在, IgA-CCs の肝臓や網内系でのクリアランスの低下など) が指摘されている<sup>5)</sup>。実際, 腎糸球体のほかに紫斑部の皮膚や腸管の血管壁にも IgA の沈着が認められ, さらに, 病初期には血清 IgA 値が高値を示す例



図 1-a メサンギウム細胞増殖, 炎症性細胞の浸潤・集積を伴った管内増殖性病変, そして糸球体係蹄のフィブリノイド壊死像 (矢印) (PAS 染色×200)



図 1-b 糸球体基底膜の断裂 (矢印), フィブリンの析出, そして細胞性半月体の形成 (PAM 染色×200)



図 1-c メサンギウム領域から係蹄壁にかけての IgA の沈着 (×200)

が多いこと, 患者血清中に IgA-CCs が検出されること, 末梢血中に IgA bearing B リンパ球の増加がみられること, さらに IgA 特異的ヘルパー T 細胞の増加やサブレッサー T 細胞の減少がみられることなどが報告されている<sup>6)</sup>. そして IgA-CCs の腎への沈着は, 補体の活性化, 好中球・マクロファージなどの炎症性細胞の浸潤, 血小板の活性化や凝固能の亢進 (フィブリン沈着) をもたらし, 重症例では糸球体基底膜の断裂がおり, 半月体が形成される<sup>7,8)</sup> (図 1).

#### 4. HSPN の予後と基本的な治療方針

HSPN の予後は, 尿所見が正常化する症例が約 65~70%, 微小血尿 (プラス軽度蛋白尿) が持続する症例が約 5~7% と, 合わせて約 70~80% の症例は良好な経過をたどる. 一方, 約 3~8% の症例は末期慢性腎不全に陥ることから, これら予後不良例を病初期からの確に診断し, そして適切な治療を開始することが大切である<sup>2~4)</sup>.

HSPN では急性期の疾患重症度が予後を大きく左右する. 病初期の臨床病型として, 急性腎炎症候群 + ネフローゼ症候群を呈する症例, また病理組織学的に半月体形成を高度に認める症例の予後は不良である. 予後を予測する点では臨床像よりも半月体形成の程度の方がより参考になるとされており, 表 1 に示すように, 半月体形成率が高くなればなるほどその予後は不良である<sup>2~4)</sup>. しかしながら, HSPN の大部分 (約 80%) は “one-shot disease” であり, 通常 3~6 カ月以内に回復過程 (self-limited) に向かう<sup>9)</sup> (図 2). そのため, 細胞性半月体が線維化過程へ進行する (ボーマン氏嚢との癒着や糸球体係蹄の硬化) 前の病初期から適切な治療を開始すれば重大な後遺症 (ネフロン喪失) を残すことなく治癒させ得る可能性が示唆されている<sup>7)</sup>.

一方, 平均 23.4 年の長期予後を追跡調査した Goldstein らの報告<sup>10)</sup> によれば, 上記のような病初期から急激な経過をたどらないかわりに, IgA 腎症のように疾患活動性が長期間にわたり持続して徐々に腎機能が低下する症例も存在する. さらに, 病初期に重

表 1 半月体形成率と予後

半月体形成率	症例数	治癒	末期慢性腎不全
>80%	19	2 (10.5%)	12 (63.2%)
50~80%	20	4 (20.0%)	6 (30.0%)
<50%	42	22 (52.4%)	2 (4.8%)

(文献 2 より引用, 一部改変)

表2 小児重症 HSPN に対する治療方法とその効果 (文献 11 より引用, 一部改変)

報告	研究デザイン	症例数	治療方法	観察期間	治療効果	エビデンスレベル
Öner, et al Turkey/1995 <sup>12)</sup>	Case series	12	IV M-P (3 days) and PRED (3 months); oral CYC-P (2 months); DIPYR (6 months) <sup>a)</sup>	Variable 9~39 months	Return to normal GFR in 11 patients; complete remission in 7 patients	5
Niaudet, et al France/1998 <sup>13)</sup>	Case series	38	IV M-P (3 days); oral PRED (3.5 months); CYC-P in 7 patients <sup>b)</sup>	Variable 1~16 years	27/38 recovered; 4 progressed to ESRD	5
Iijima, et al Japan/1998 <sup>14)</sup>	Case series	14	Oral PRED, CYC-P, H/W and DIPYR <sup>c)</sup>	7.5±0.9 years	13/14 had good outcome; No patient had ESRD	5
Hattori, et al Japan/1999 <sup>15)</sup>	Case series	9	P-Exch 3/week for 2 weeks, then weekly for 6 weeks <sup>d)</sup>	9.6±4.3 years	Good initial response in all; 2 later went to ESRD	6
Schärer, et al Germany/1999 <sup>16)</sup>	Case series	8	P-Exch within 16 weeks of HSP	Variable up to 13 years	Transient benefit in all 8 patients, but only 1 patient had good long-term outcome	6

<sup>a)</sup> ステロイドパルス療法 (30 mg/kg/日), その後プレドニン (45 mg/m<sup>2</sup>/日)+シクロフォスファミド (2 mg/kg/日)+ディピリダモール (5 mg/kg/日).

<sup>b)</sup> ステロイドパルス療法 (1 g/1.73 m<sup>2</sup>/日), その後プレドニン (30 mg/m<sup>2</sup>/日). うち 7 例はシクロフォスファミド (2.5 mg/kg/日) を 2 カ月間併用.

<sup>c)</sup> プレドニン (2 mg/kg/日)+シクロフォスファミド (2 mg/kg/日)+ヘパリン・ワーファリン+ディピリダモール (3~6 mg/kg/日).

<sup>d)</sup> P-Exch: 血漿交換療法.

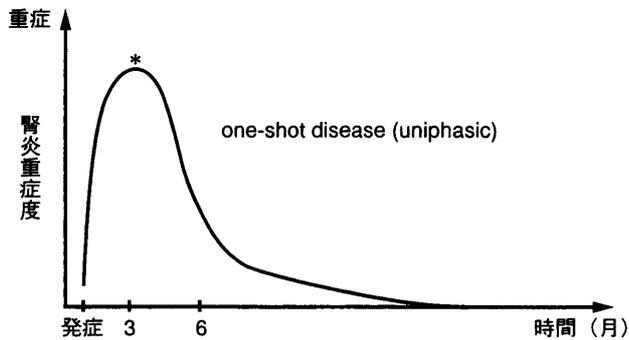


図2 紫斑病性腎炎の疾患活動性

紫斑病性腎炎の大部分 (約 80%) は one-shot disease (uniphasic) であり通常 3~6 カ月以内に回復過程に向かう [但し, 腎炎の重症度 (\*) は症例によってさまざまである]. 一方, 10~20% の症例は polyphasic, また約 5% の症例では疾患活動性が長期間持続する.

症病型を呈した症例のなかには, 尿所見や腎機能がいったん正常化しても, 長期間を経て妊娠などを契機に蛋白尿や高血圧が再び出現することがあるとされている<sup>10)</sup>. そのため, 病初期の疾患重症度のみならず疾患活動性の持続性や病変の質 (急性および, あるいは慢性病変) にも十分な注意を払う必要があり, 追跡腎生検を適宜実施して病勢を正しく評価したうえで, 適切な治療法を選択 (ステロイド, 免疫抑制薬, ACE 阻害薬, アンジオテンシン II 拮抗薬など) することが肝

要である.

## 5. 小児重症 HSPN に対する治療

小児重症 HSPN に対する治療方法とその効果について Wyatt らの総説<sup>11)</sup> から引用して表 2 に示した. ステロイドパルス療法, カクテル療法, そして血漿交換療法の有効性が報告されている<sup>12~16)</sup> が, いずれの報告も症例研究のため, そのエビデンスレベルは 5~6 と低いのが現状である. 今後, 多施設による共同研究が必要である.

## 6. HSPN に対する血漿交換療法 (PE)

### 6.1 HSPN に対する PE の報告

重症 HSPN に対する PE の報告は約 25 年前に遡り, その後いくつかの報告がある. しかし, いずれの報告も, 症例数が少ないこと, 症例によって重症度や発症から PE 開始までの期間, そして PE 開始時の病理組織像 (急性病変か慢性病変か) が違うこと, また各報告で PE の実施方法 (回数や処理血漿量など) や免疫抑制薬併用の有無などが異なることから, HSPN に対する PE の治療上の意義については明確な結論が得られないのが現状であった<sup>17)</sup>.

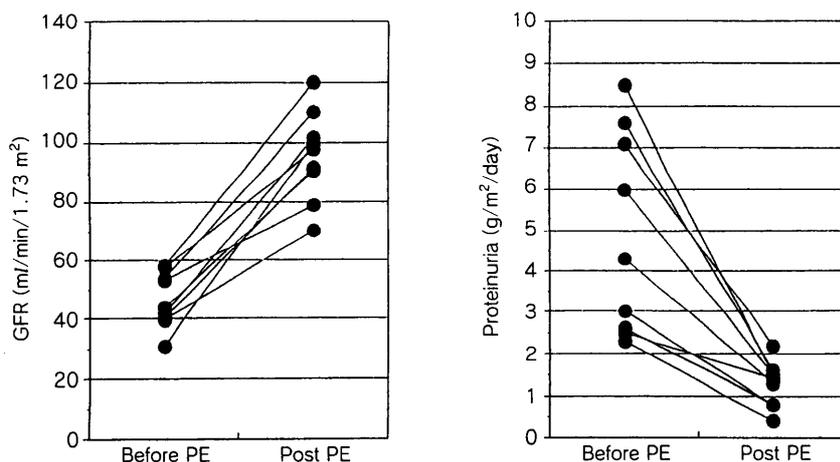


図3 小児重症紫斑病性腎炎に対する血漿交換療法 (PE) の短期的効果 (腎機能と蛋白尿)

(文献15より引用)

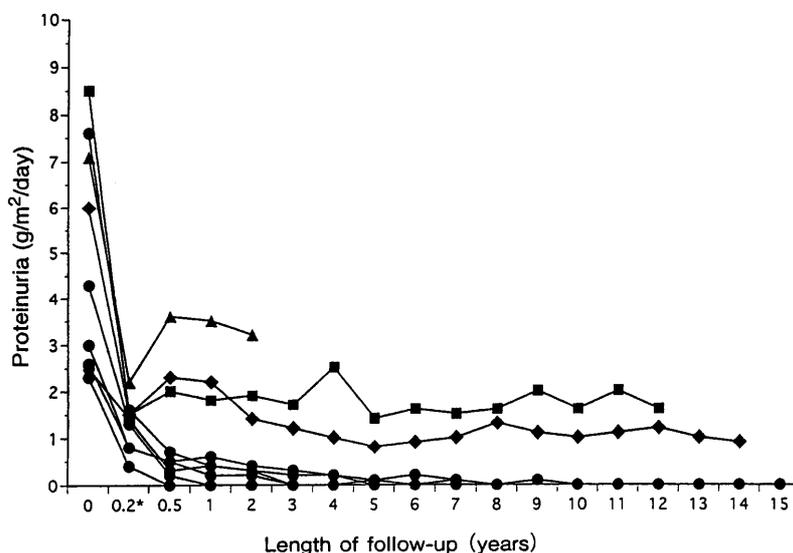


図4 小児重症紫斑病性腎炎に対する血漿交換療法 (PE) の長期的効果 (蛋白尿)

9例中3例でPE終了後に蛋白尿の再増加が認められた。(文献15より引用)

## 6.2 HSPN に対する PE の効果 (自験例)

当施設では小児各種腎疾患に対して血漿浄化療法を積極的に試みてきたが<sup>17)</sup>, HSPN に対する PE の治療上の意義をより明らかにする目的で, 最重症型である急速進行性腎炎症候群 (発症後3カ月以内に GFR が50%以上低下し, また糸球体面積の50%以上を占める半月体が50%以上の糸球体に認められた症例) を呈した9症例に対する PE 単独治療 (PE 治療前, 後にステロイドや免疫抑制薬の併用療法が行なわれなかった症例) の効果について検討した<sup>15)</sup>.

治療プロトコルは, 初期治療として週3回の割合で2週間実施し, その後, 週1回の割合で臨床症状の改善の程度をみながら合計12回を目途に施行した。1

回の処理血漿量は50 ml/kg 体重, また置換液として5%アルブミン加乳酸リンゲル液を使用した。

9例中8例は発症後2カ月以内に PE が開始されたが, PE 治療前後 (治療開始後約2~3カ月) の腎機能ならびに蛋白尿の変化をみると, 全症例で明らかな腎機能の改善と蛋白尿の減少が認められた (図3)。また PE 終了後の長期的効果 (平均観察期間:  $9.6 \pm 4.3$  年) を検討したところ, 9例中6例で腎機能の改善と蛋白尿の減少が引き続きみられ, 最終的に4例で完全寛解が, また残りの2例も微小血尿を認めるのみであった。一方, 他の3例においては, PE 終了後蛋白尿の再増加が認められ (図4), うち1例は腎機能が再び低下し短期間のうちに透析導入, また他の

1例は約14年におよぶ経過で透析導入となった。

### 6.3 HSPN に対する PE の効果機序

HSPN に対する PE の効果機序については不明な点も多いが、前述の発症機序を考慮した場合、IgA 免疫複合体や IgA 凝集物、そして種々の免疫炎症関連メディエーター（サイトカインや補体など）やフィブリノーゲンの血中からの除去、さらに網内系機能の回復などが、その効果機序として考えられる<sup>17)</sup>。

### 6.4 HSPN に対する PE の治療上の位置づけとその適応

上記の自験例および今までの報告より、PE は発症早期から開始すれば HSPN に対して有効な治療法ではないかと評価される。HSPN は基本的には 'one-shot disease' であり、通常 3~6 カ月以内に回復過程に向かう。そのため、病初期で細胞性半月体が線維化過程に進行する前に PE を適切に実施すれば、PE 単独療法でも重大な後遺症を残すことなく治癒させ得るものと考えられた。一方、疾患活動性が 3~6 カ月以上持続する症例も少なからずみられるため、それら症例に対しては PE 治療期間の延長またはステロイドや免疫抑制薬による後療法の必要性が示唆された。

PE の適応に関しては、HSPN の臨床経過や予後、そして PE の治療コストなどを考えた場合、急速進行性腎炎症候群を呈する最重症例で、さらにステロイドパルス療法やシクロフォスファミド治療が実施しづらい症例が PE の良い適応になるものと思われる<sup>11)</sup>。

## 7. おわりに

小児重症 HSPN に対するアフェレシス療法の意義とその適応について概説した。アフェレシス療法の発展には、膜型血漿分離器の開発や各種吸着カラムの開発など医・工学連携による技術開発が重要な役割を果たしてきた。難治性腎疾患に対するアフェレシス療法は、それらの病因・病態を検討するうえでも非常に魅力的な治療法であり、今後さらに症例を重ね検討していく意義は大きいものと考えている。その際、アフェレシス療法のエビデンスレベルを高めるためには、多施設による共同研究が必要不可欠である。

## 文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al: Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheumatol* **37**: 187-192, 1994
- 2) Cameron JS: Henoch-Schönlein purpura nephritis. In: *Textbook of nephrology*, Massry SG, Glasscock RJ, eds, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, pp 714-719
- 3) White RHR: Henoch-Schönlein nephritis. *Nephron* **68**: 1-9, 1994
- 4) Rai A, Nast C, Adler S: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* **10**: 2637-2644, 1999
- 5) Davin JC, Berge IJ, Weening JJ: What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int* **59**: 823-834, 2001
- 6) 久保田令子: 小児期紫斑病性腎炎と IgA 腎症における末梢血 IgA bearing cell の関係—とくに臨床病理像および T $\alpha$ 4 cell との関係—. *日腎会誌* **34**: 1149-1159, 1992
- 7) Couser WG: Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* **11**: 449-464, 1988
- 8) 木ノ上啓子, 服部元史, 堀田 茂, 他: 小児紫斑病性腎炎における半月体形成機序の病理組織学的検討. *日腎会誌* **38**: 364-371, 1996
- 9) Szer IS: Henoch-Schönlein purpura: When and how to treat. *J Rheumatol* **23**: 1661-1665, 1996
- 10) Goldstein AR, White RHR, Akuse R, Chantler C: Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* **339**: 280-282, 1992
- 11) Wyatt RJ, Hogg RJ: Evidence-based assessment of treatment options for children with IgA nephropathies. *Pediatr Nephrol* **16**: 156-167, 2001
- 12) Öner A, Tinaztepe K, Erdogan Ö: The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* **9**: 6-10, 1995
- 13) Niaudet P, Habib R: Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* **12**: 238-243, 1998
- 14) Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, et al: Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* **12**: 244-248, 1998
- 15) Hattori M, Ito K, Konomoto T, et al: Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* **33**: 427-433, 1999
- 16) Schärer K, Krmar R, Querfeld U, et al: Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. *Pediatr Nephrol* **13**: 816-823, 1999
- 17) 服部元史, 伊藤克己: 小児二次性腎疾患における血漿交換療法. *日アフェレシス会誌* **17**: 120-126, 1998