

Henoch-Schönlein Purpura を新規発症した維持透析患者の 1 例

吉野 純* 篠村裕之 小西孝之助 辻 美保子
須田徳子 吉田哲也** 門川俊明* 林 松彦
伊藤 裕

A case of Henoch-Schönlein purpura in a patient on hemodialysis

Jun YOSHINO*, Hiroyuki SASAMURA, Kohnosuke KONISHI, Mihoko TSUJI,
Noriko SUDA, Testuya YOSHIDA**, Toshiaki MONKAWA*,
Matsuhiko HAYASHI, and Hiroshi ITOH

*Department of Internal Medicine,

**Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 50 歳, 男性。腎生検にて糖尿病性腎症と診断され, その後, 慢性腎不全にて 2002 年より血液透析が導入されている。2005 年 9 月, 労作性狭心症のため経皮的冠動脈形成術が施行され, 今回, 再狭窄病変の有無の確認のため 12 月に入院した。入院前の 11 月中旬頃より感冒症状, 関節痛, 腹痛, 紫斑, 血尿の症状を自覚していた。入院時, 発熱および炎症反応高値(CRP 6.96 mg/dL)も認めていたため, Henoch-Schönlein purpura (HSP)を疑い, 紫斑に対して皮膚生検を施行した。光顕上, 典型的な leukocytoclastic vasculitis に相当する所見は得られなかったが, 真皮浅層に血管炎の所見を認め, 蛍光抗体法においても同部位の血管壁に IgA, C3 の顆粒状沈着が認められたことより, HSP と診断された。症状に改善を認めなかったため, ステロイドホルモンの内服加療を開始した。また, 経過中に消化管出血による下血, 貧血の合併を認め HSP との関連も示唆された。ステロイド内服加療により腹部症状, 皮膚所見, 炎症所見にも改善を認めたため退院した。

HSP は全身性の血管炎であり, 皮膚, 消化器病変とともに, 糸球体腎炎(紫斑病性腎炎)を合併することが知られている。紫斑病性腎炎は, 移植腎も含めて臨床上再発が問題となることが多いが, 他の糸球体疾患への重複合併や維持血液透析患者への新規発症はきわめて稀である。しかしながら, 成人発症例では消化管出血などの腎外病変の合併により重篤化する例もあり, 臨床症状から HSP が疑われる場合, 積極的に皮膚生検を施行し診断することが重要と考えられた。

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is a systemic vasculitis and characterized by the tissue deposition of IgA-containing immune complexes. A 50-year-old man with end-stage renal failure due to diabetic nephropathy on maintenance hemodialysis, presented purpura, hematuria, abdominal pain, and joint pain. He also presented a high fever with neutrophilia. Biopsy of skin lesions revealed inflammation of the small vessel accompanied by vascular IgA deposition. Based on the clinical symptoms and skin biopsy, we made the diagnosis of HSP. Oral prednisolone was administered resulting in an improvement of the clinical symptoms.

A skin biopsy should be performed for histological and immunofluorescence studies in the case of

clinical suspicion of HSP with end-stage renal disease on hemodialysis.

Jpn J Nephrol 2007 ; 49 : 49-53.

Key words : Henoch-Schönlein purpura, hemodialysis, diabetes mellitus

はじめに

Henoch-Schönlein purpura (HSP) は、IgA を主体とする免疫複合体の沈着を特徴とする全身性の細小血管炎と定義され^{1,2)}、皮膚、消化器病変とともに腎病変(紫斑病性腎炎)を合併することが知られている。腎組織像は、メサンギウム増殖型糸球体腎炎が典型的とされているが、ときに半月体形成を認めるなど多彩な組織像を呈し、治療に難渋することが多い。また紫斑病性腎炎は、移植腎も含めて再発が臨床上の問題となることは知られているが³⁾、他の腎疾患への新規合併の報告例は稀である。

今回われわれは、経口糖負荷試験では糖尿病型を示さなかったが、腎生検にて糖尿病性腎症と診断された 1 例が(2002 年本誌で報告⁴⁾)、慢性腎不全にて血液透析を導入した 3 年後に、皮膚生検、臨床症状から HSP を新規発症したと診断され、ステロイドホルモンの内服にて軽快を得られた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：50 歳，男性

主 訴：腹痛

既往歴：糖尿病性腎症にて 46 歳時に血液透析導入

家族歴：母と祖母が高血圧

現病歴：2001 年，全身浮腫，高血圧にて当院初診となり，入院精査のうへ，経口糖負荷試験では糖尿病型を示さなかったが腎生検にて糖尿病性腎症と診断された。以後腎機能が増悪し，慢性腎不全にて 2002 年に血液透析が導入された。2005 年 9 月，労作性狭心症のため経皮的冠動脈形成術が施行された。この頃より関節痛を自覚し，11 月頃より下腿を中心とした紫斑および血尿を，12 月中旬頃から感冒性胃腸炎様症状を呈していた。同月，冠動脈の再狭窄病変の有無の確認のため当院へ入院した。

腎生検所見(2001 年)：光顕標本にて，糸球体に nodular glomerulosclerosis の所見を認めた(Fig. 1)。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の糸球体への沈着は認められず，電顕においても dense deposit は見られなかった。なお，詳細は文献 4 を参照されたし。

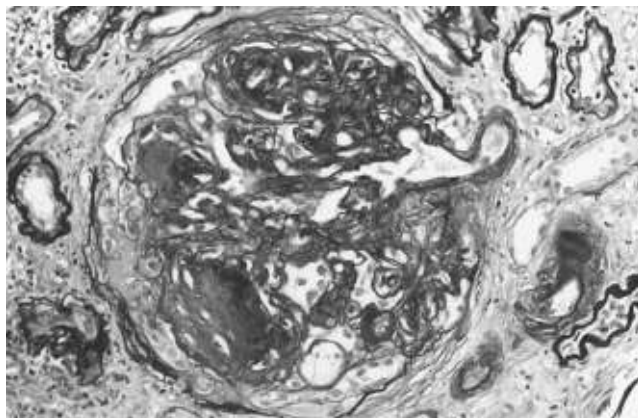


Fig. 1. Light microscopic findings of the renal biopsy

a|b



Fig. 2. Purpura with clear borders on the patient's lower limbs

入院時現症：身長 171.8 cm，体重 83.1 kg，血圧 101/66 mmHg，脈拍 93 回/分，体温 36.3°C，意識清明，眼瞼結膜軽度貧血あり，眼球結膜黄疸なし，咽頭粘膜発赤なし，甲状腺腫なし，表在リンパ節触知せず，頸部静脈怒張なし，肺野清，心音純，腹部平坦かつ軟，両側下腹部を中心に圧痛あり，肝脾触知せず，グロン軽度亢進，下腿浮腫なし，両側下腿，下腹部を中心として紫斑を認める(Fig. 2)。

入院時検査所見(Table)：検尿では潜血(3+)，蛋白(3+)を認め，尿細胞診は class II であり，膀胱鏡検査でも特記すべき所見はみられなかった。末梢血では好中球優位の白血球増加(12,200/mm³)，腎性および鉄欠乏性貧血

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
pH	7.0	TP	5.4 g/dL	CRP	6.96 mg/dL
Protein	(3+)	Alb	2.9 g/dL	IgG	661 mg/dL
Sugar	(-)	T. Cho	137 mg/dL	IgA	257 mg/dL
Ketone	(-)	TG	152 mg/dL	IgM	27 mg/dL
Occult blood	(3+)	UN	34.8 mg/dL	Anti-nuclear antibody	(-)
Sediments		Cr	7.1 mg/dL	Anti-DNA antibody	(-)
RBC	> 100/HPF	Na	140.5 mEq/L	MPO-ANCA	(-)
WBC	51~100/HPF	K	4.6 mEq/L	anti-HIV 1/2-antibody	(-)
Cast	(-)	Cl	105 mEq/L	C 3	114 mg/dL
Peripheral blood		Ca	7.8 mg/dL	C 4	35 mg/dL
WBC	12,200/mm ³	IP	4.7 mg/dL	CH 50	>59.0 U/mL
Neutro	84 %	Glu	112 mg/dL	Cryoglobulin	(-)
Lymph	10 %	LDH	113 IU/L	CEA	1.1 ng/mL
Mono	4 %	GOT	4 IU/L	CA 19-9	3 U/mL
Eos	2 %	GPT	2 IU/L		
Retc	1.8 %	AL-P	263 IU/L		
RBC	389 × 10 ⁴ /mm ³	T. Bil	0.3 mg/dL		
Hb	8.2 g/dL	HbA1c	5.5 %		
Ht	29.4 %	Fe	12 μg/dL		
MCV	76 fl	TIBC	253 μg/dL		
MCH	21.1 pg	Ferritin	46 ng/mL		
MCHC	27.9 g/dL				
PLT	34.8 × 10 ⁴ /mm ³				

の所見を認めた。生化学検査では慢性腎不全(維持透析中)の所見のほかに、CRP 陽性(6.96 mg/dL)であったが、抗核抗体、抗 DNA 抗体、ANCA、クリオグロブリン、腫瘍マーカーなどはすべて陰性であった。血清補体価は正常上限~高値であったが免疫グロブリンは異常なく、血清電気泳動においても異常所見を認めなかった。体部単純 CT 検査では少量の胸水、腹水は認めたものの、腫瘍などの占拠性病変、感染巣は認めなかった。また各種細菌培養は陰性であった。

入院後経過：入院時(第1病日)より、腹痛、血尿、および下腹部・下腿を中心とした紫斑(Fig. 2)を認めていた。38°C を超える発熱、血液検査でも好中球優位の白血球増加、炎症反応高値を認めたため、感染症、悪性腫瘍を疑い全身検索を行ったが原因の特定には至らなかった。臨床症状からは HSP も疑われたため、第5病日、右下腿の紫斑部より皮膚生検を施行した。皮膚生検の光顕所見では、HE 染色において(Fig. 3)典型的な leukocytoclastic vasculitis の所見は得られなかったが、真皮浅層の血管周囲に細胞浸潤、フィブリン沈着、赤血球の血管外漏出が認められ、血管炎の存在が示唆され、蛍光染色では真皮浅層の血管壁に IgA、C3 の顆粒状の沈着が認められた(Fig. 4)。以

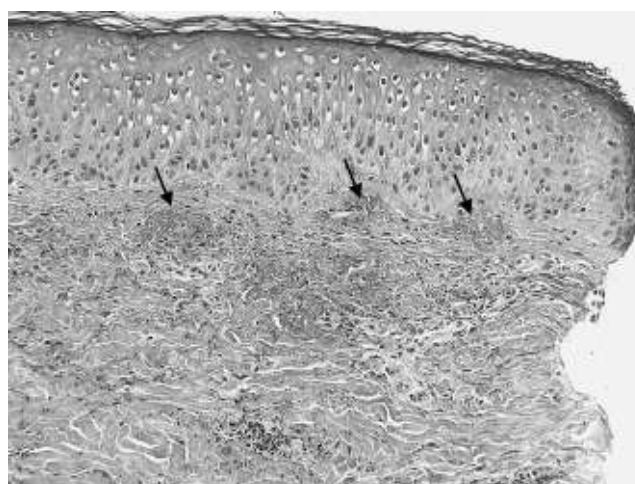


Fig. 3. Fibrin and destruction of the endothelium in the upper dermis

上より HSP と確定診断され、腹部症状、皮膚所見、炎症反応にも改善がみられなかったため、第28日病日よりプレドニゾロン 30mg の内服を開始した。プレドニゾロン内服により紫斑も消退傾向にあり、発熱、炎症反応の低下を認めていたが、第37病日に大量の黒色便、貧血の増悪を認めた。原因として HSP による消化管出血との関連も考

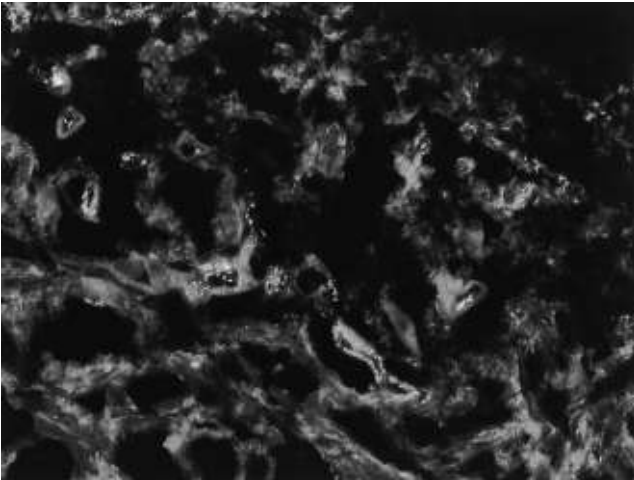


Fig. 4. Granular IgA deposits in the wall of small vessels in the dermis

慮されたが、内視鏡検査、小腸造影検査を施行するも、びらん性胃炎を認めるのみであった。貧血に対しては赤血球輸血を施行した。ステロイドを慎重に漸減し、貧血も改善したため第 47 病日に退院した。

考 察

Henoch-Schönlein purpura (HSP) は全身性の細小血管炎の一つで、組織学的には血管壁への IgA と C3 を主体とする免疫複合体の沈着を特徴とする^{1,2)}。血管炎により血管透過性が亢進するため、皮膚、消化管、関節を中心に障害され、通常、経過中に腎障害を伴う。小児や若年者に好発し、比較的予後良好な疾患とされている。

本症例は、臨床経過にて HSP に典型的な四徴(紫斑、腹部症状、関節痛、腎障害-血尿)を発症し、理学所見上も原因不明の炎症反応の持続が認められ、HSP が疑われたため皮膚生検を施行した。光顕所見では、真皮浅層の血管の炎症像、フィブリン沈着を認め血管炎の存在が示唆され、蛍光染色により血管壁への IgA、C3 の沈着が確認されたため、HSP の確定診断に至った。なお、ANCA、抗核抗体、クリオグロブリンなどは陰性であり、他の血管炎の合併は否定的であった。HSP においては約半数例で血清 IgA 値の上昇を認めるとされているが³⁾、Wegener 肉芽腫症、混合性クリオグロブリン血症などの鑑別を要する他の血管炎に比して、血清検査で特異的な所見は認められない。そのため確定診断には生検による組織評価が必要となることが多い。皮膚生検は腎生検に比して侵襲も少なく、その診断的価値も高いとされている⁶⁾。本症例はすでに慢

性腎不全で透析が導入されており、腎生検で腎組織の評価を行う必要性はなかったが、成人発症の HSP では消化管出血などの腎外病変の合併による重症例も報告されており^{7,8)}、皮膚生検による確定診断が必要と考えられた。

本症例は維持透析患者であり腎生検は施行されなかったため、腎組織レベルでの紫斑病性腎炎の合併は確認されていない。しかしながら、1) HSP に典型的とされる紫斑、腹痛、関節症状が出現した時期とほぼ同時に、以前は認められなかった肉眼的血尿を自覚し、ステロイド加療後は他の自覚症状、炎症所見とともに改善を認めている点、2) 体部 CT 検査、尿細胞診、膀胱鏡検査などで、血尿の原因となる尿路系悪性腫瘍や感染症の存在が否定されている点、などから紫斑病性腎炎の合併が強く示唆されている。また本症例は、透析導入前に腎生検により糖尿病性腎症が確認されており、その後の腎不全保存期において血尿や腎機能の急性増悪を認めていないことから、透析導入前に紫斑病性腎炎が合併した可能性は低く、今回のエピソードにおいて新規発症したと考えられた。

HSP の腎障害である紫斑病性腎炎は、成人においては 45~85% に認められ⁹⁾、合併頻度は小児に比して約 20 倍高いとされている¹⁰⁾。Pillebout らは、平均 14.8 年間の観察期間中に、成人で紫斑病性腎炎と診断された患者のうち 11% が末期腎不全に至ると報告している⁹⁾。また HSP は临床上、移植腎も含めて再発が問題となることが知られているが³⁾、他の腎疾患患者への新規合併は稀であると言える。糖尿病性腎症への HSP の重複合併例や¹¹⁾、移植腎における *de novo* 発症例¹²⁾ などの報告は認められるが、維持透析患者での新規発症は、われわれが調べた限り文献的にも 2 つの報告例しかない。1 例目は腎硬化症で血液透析導入された患者に発症した報告¹³⁾、2 例目が腹膜透析患者に発症したとする本邦からの報告である¹⁴⁾。しかしながら、1 例目に関しては、透析導入に至った原疾患に関して腎生検による病理組織学的な検討が行われておらず、2 例目のケースも腎生検は施行されているが、糸球体への IgA 沈着の有無などに関する詳細な記述がなく、厳密な意味では再発の可能性も否定できず、新規発症かどうかは疑問が残る。

本症例は、透析導入に至った原疾患に関しても腎生検にて糖尿病性腎症と診断されており⁴⁾、その後、維持透析中に典型的な臨床症状で発症し、皮膚生検により確定診断に至った稀少な 1 例であった。

まとめ

HSP は若年者に好発する比較的予後が良好な疾患とされているが、成人発症例では、ときに消化管出血などの腎外病変により重篤化するため、紫斑、腹痛などの症状を認めた場合、維持透析患者であっても積極的に皮膚生検を施行し、確定診断を行う価値があると考えられた。

文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37(2) : 487-192.
- Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10(12) : 2637-2644.
- Meulders Q, Pirson Y, Cosyns JP, Squifflet JP, van Ypersele de Strihou C. Course of Henoch-Schönlein nephritis after renal transplantation. Report on ten patients and review of the literature. *Transplantation* 1994 ; 58(11) : 1179-1186.
- 城 祐輔, 市原淳弘, 江口 高, 栗原 勲, 橋口明典, 小西孝之助, 林 松彦, 猿田享男. 経口糖負荷試験で糖尿病型を示さなかった糖尿病性腎症の 1 例. *日腎会誌* 2002 ; 44(7) : 552-557.
- 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.
- Davin JC, Weening JJ. Diagnosis of Henoch-Schönlein purpura : renal or skin biopsy? *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18(12) : 1201-1203.
- Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Garcia-Fuentes M, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood : two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40(5) : 859-864.
- Carmichael P, Brun E, Jayawardene S, Abdulkadir A, O'Donnell PJ. A fatal case of bowel and cardiac involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(3) : 497-499.
- Rieu P, Noel LH. Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Intern* 1999 ; 150(2) : 151-159.
- Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002 ; 360(9341) : 1197-1202.
- Orfila C, Lepert JC, Modesto A, Pipy B, Suc JM. Henoch-Schönlein purpura in a patient with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24(3) : 509-514.
- Shimizu T, Tanabe K, Tokumoto T, Shimmura H, Koga S, Ishikawa N, Oshima T, Toma H, Yamaguchi Y. A case of rapid progressive glomerulonephritis with IgA deposits after renal transplantation. *Clin Transplantation* 2001 ; 15(Suppl 5) : 11-15.
- Esposito C, Fasoli G, Cornacchia F, Foschi A, Mazzullo T, Morando G, Plati AR, Dal Canton A. Henoch-Schönlein purpura in a chronic hemodialysis patient. *J Nephrol* 1999 ; 12(3) : 197-200.
- Tsuboi H, Takemura T, Katsuoka K. A case of Henoch-Schönlein purpura temporarily improved by hemodialysis. *J Dermatol* 2006 ; 33(4) : 281-286.