



扁桃摘出術が有効であった反復性IgA血管炎および紫斑病性腎炎の一例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2024-03-15 キーワード (Ja): IgA血管炎, 紫斑病性腎炎, IgA血管炎関連腎炎, 扁桃摘出術, メチルプレドニゾロンパルス療法 キーワード (En): 作成者: 北形, 綾一, 内田, 博之, 内山, 弘基, 石川, 貴充 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000092

症例報告

扁桃摘出術が有効であった
反復性IgA血管炎および紫斑病性腎炎の一例

A case of recurrent IgA vasculitis and nephritis treated effectively
with tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy

浜松医科大学小児科学教室

北形 綾一, 内田 博之, 内山 弘基, 石川 貴充

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Hiroki UCHIYAMA, Takamichi ISHIKAWA

概要

IgA 血管炎 (IgA vasculitis: IgAV) は自然軽快を期待できる良性疾患とされるが、紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN) 合併の有無が患児の予後を左右する。血尿・蛋白尿が持続する場合には腎生検が行われ、組織学的重症度に応じて治療方針が決定される。多くの HSPN 症例は免疫抑制治療により改善が見込まれるが、難治例の治療法は確立されていない。今回我々は、ステロイドパルス療法と多剤併用療法のみでは病勢を抑制できなかった反復性 IgAV および HSPN の 4 歳女児に対し、扁桃摘出術・アデノイド切除術を施行後に再度ステロイドパルス療法と多剤併用療法を行った。その後は IgAV の再燃なく、尿所見も改善してゆき、約 2 年後に多剤併用療法を終了とした。難治性の IgAV/HSPN に対して、扁桃摘出術およびステロイドパルス療法は有効と考える。

キーワード: IgA血管炎, 紫斑病性腎炎, IgA血管炎関連腎炎,
扁桃摘出術, メチルプレドニゾロンパルス療法

〈緒言〉

IgA 血管炎 (IgA vasculitis: IgAV) は、皮膚症状 (触知可能な紫斑)、関節症状 (関節痛、浮腫)、腹部症状 (腹痛、血便) を三主徴とする全身性の小血管炎である。Schönlein は 1837 年に紫斑と関節痛との関連を報告した¹⁾。Henoch は 1874 年に紫斑、腹痛、血便、関節痛の 4 例を²⁾、1899 年には引き続き腎炎の発症を報告した³⁾。以来、本疾患は Henoch-Schönlein 紫斑病と呼ばれてきたが、2012 年の Chapel Hill 会議で IgAV に名称変更された⁴⁾。一般的に小児 IgAV の予後は良好であり、症状は発症後 1 ヶ月以内に自然軽快し、90%以上は 2 年以内に完全に回復するとされる⁵⁾。

IgAV 患者の約 30%に発症する糸球体腎炎⁶⁾ は紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis:

HSPN) と呼ばれ、最近では IgA 血管炎関連腎炎 (IgA vasculitis nephritis: IgAVN) とも呼ばれる⁷⁾。本邦では、腎生検により HSPN と病理組織診断される小児は 10 万人あたり 1.32 人である⁸⁾。HSPN 重症例の治療にはステロイド薬と免疫抑制薬の併用やステロイドパルス療法が推奨されているが、難治例に対する治療法は確立されていない⁹⁾。今回、免疫抑制治療のみでは病勢がおさまらず、扁桃摘出術・アデノイド切除術およびステロイドパルス療法 (扁桃摘出術・アデノイド切除術およびステロイドパルス療法) によって治療し得た IgAV/HSPN 症例を経験したため報告する。

〈症例〉

4 歳 2 ヶ月 (腎生検時) 女児

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 2 歳 6 ヶ月時に IgAV を発症した。腹痛に対し 1 ヶ月間プレドニゾロン (PSL) を内服した後も定期的に尿検査が行われ、8 ヶ月間尿異常なくフォロー終了となった。

現病歴: 3 歳 11 ヶ月、IgAV を再発した。紫斑、関節痛、腹痛を呈し、PSL 内服開始後も腹痛が治まら

2023 年 11 月 30 日 受付, 2024 年 1 月 16 日 受理
Corresponding Author: 北形 綾一
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山 1-20-1
TEL & FAX: 053-435-2312・053-435-2311
E-mail: kittan7777great@yahoo.co.jp

表1 入院時検査結果

		血液		
血算	WBC	11970	/ μ L	
	Neut	38.7	%	
	Eo	11.0	%	
	Baso	0.0	%	
	Lym	45.3	%	
	Mono	5.0	%	
	RBC	508	10^4 / μ L	
	Hb	13.1	g/dL	
	Hct	41.4	%	
	Plt	29.8	10^4 / μ L	
	生化	Na	143	mEq/L
		K	4.0	mEq/L
		Cl	108	mEq/L
Ca		9.4	mg/dL	
P		5.1	mg/dL	
TP		5.7	g/dL	
Alb		3.3	g/dL	
LD		289	U/L	
BUN		17.7	mg/dL	
UA		2.9	mg/dL	
Cre		0.21	mg/dL	
β 2MG		1.1	μ g/mL	
T-Bil		0.5	mg/dL	
AST	23	U/L		
ALT	10	U/L		
CK	59	U/L		
ALP	285	U/L		
γ GT	9	U/L		
Ch-E	395	U/L		
免疫	C3	129	mg/dL	
	C4	44	mg/dL	
	CH50	54	U/mL	
	IgG	392	mg/dL	
	IgA	157	mg/dL	
	IgM	64	mg/dL	
	ANA	<40	times	
PR3-ANCA	<1.0	U/mL		
MPO-ANCA	<1.0	U/mL		
凝固	PT	11.5	sec	
	APTT	30.5	sec	
	Fib	516	mg/dL	
	D-d	1.0	μ g/mL	
		尿		
定性	比重	1.030		
	pH	7.5		
	蛋白	3+		
	潜血	3+		
	白血球	-		
沈査	RBC	50-99	/HPF	
	WBC	1-4	/HPF	
生化	Pro/Cre	4.74	g/gCr	
	β 2MG/Cre	0.58	g/gCr	
	Na	203	mEq/L	
	K	70.9	mEq/L	
	UN	1099	mg/dL	
	Cre	40.5	mg/dL	

ず、総合病院に紹介された。尿検査で蛋白 (2+)、潜血 (2+)、Pro/Cre 1.15 g/gCr、RBC 30-49/HPF (糸球体性)と既に HSPN を発症していた。その後、PSL 内服していたにもかかわらず腹痛が増悪したため、1 週間入院加療となった。退院後、PSL 漸減中に小児腎臓外来での管理に移行した。

尿蛋白は Pro/Cre 8 g/gCr 台まで増加した後は減少傾向となったが、1 ヶ月後からは Pro/Cre 2 g/gCr 台で下がり止まったため自然寛解は困難と判断し、4 歳 2 ヶ月時に腎生検を施行した。

身体所見：身長 94.5 cm、体重 13.1 kg、体温 36.8°C、心拍数 121 回/分、収縮期血圧 98 mmHg

上腕・大腿・下腿に紫斑あり、関節痛なし、腹痛なし

検査所見 (表 1)：血液異常なし、蛋白尿・血尿あり
腹部超音波検査：腎腫大なし、腎実質輝度正常、腎尿路形態異常なし

腎病理所見 (図 1)

[光顕] 糸球体 64 個、大半がメサンギウム細胞増加と基質増多を呈し、そのうち 14 個 (22%) が半月体、23 個 (36%) が癒着を伴う。半月体は細胞性～繊維細胞性で、激しいものだとボウマン腔の 50% 以上を占拠している。炎症性変化の強い糸球体周囲に線維化が目立つが、尿細管間質は保たれている。

[蛍光抗体法] IgG (一部+weak)、IgA (+)、IgM (+weak)、C3 (+weak)、C4 (-)、C1q (+weak)

[電顕] 糸球体基底膜に内皮下沈着物が散見され、単球等が浸潤し、内皮下浮腫と内皮腫大が軽度みら

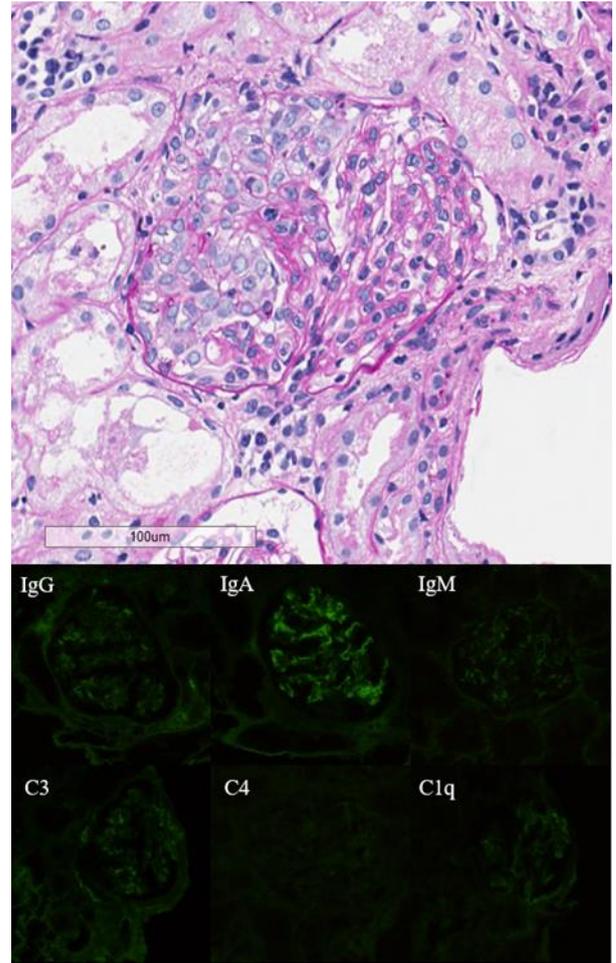


図1 腎病理所見組織像

上段 (PAS染色)：メサンギウム細胞増殖と、8~12時方向に細胞性半月体を認める。

下段 (蛍光抗体法)：メサンギウム領域への IgA の優位な沈着を認める。

れる。メサンギウム細胞増殖と基質の増加を軽度認める。足突起は所々で消失している。

診断：半月体形成性メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (ISKDC 分類 grade IIIb)

治療経過 (図 2)：20%以上の糸球体に活動性病変 (細胞性および繊維細胞性半月体) を伴う HSPN であり、メチルプレドニゾロン (mPSL) パルス療法を 3 コース施行後に多剤併用療法 (PSL, ミゾリピン, ジピリダモール) を開始した。1 ヶ月後には尿 Pro/Cre 1.07 g/gCr まで減少したが、4 歳 5 ヶ月時に感冒契機に IgAV が再発し、尿所見も再び増悪した。免疫抑制療法のみで病勢を抑えることが困難と判断し、耳鼻咽喉科に依頼して 4 歳 7 ヶ月時に扁桃摘出術・アデノイド切除術を施行した。扁桃・アデノイドの病理像はリンパ濾胞の軽度過形成、好中球浸潤、びらん、陰窩炎がみられ、慢性および急性炎症の所見であった。

4 歳 8 ヶ月時に感冒時肉眼的血尿があり、その後も

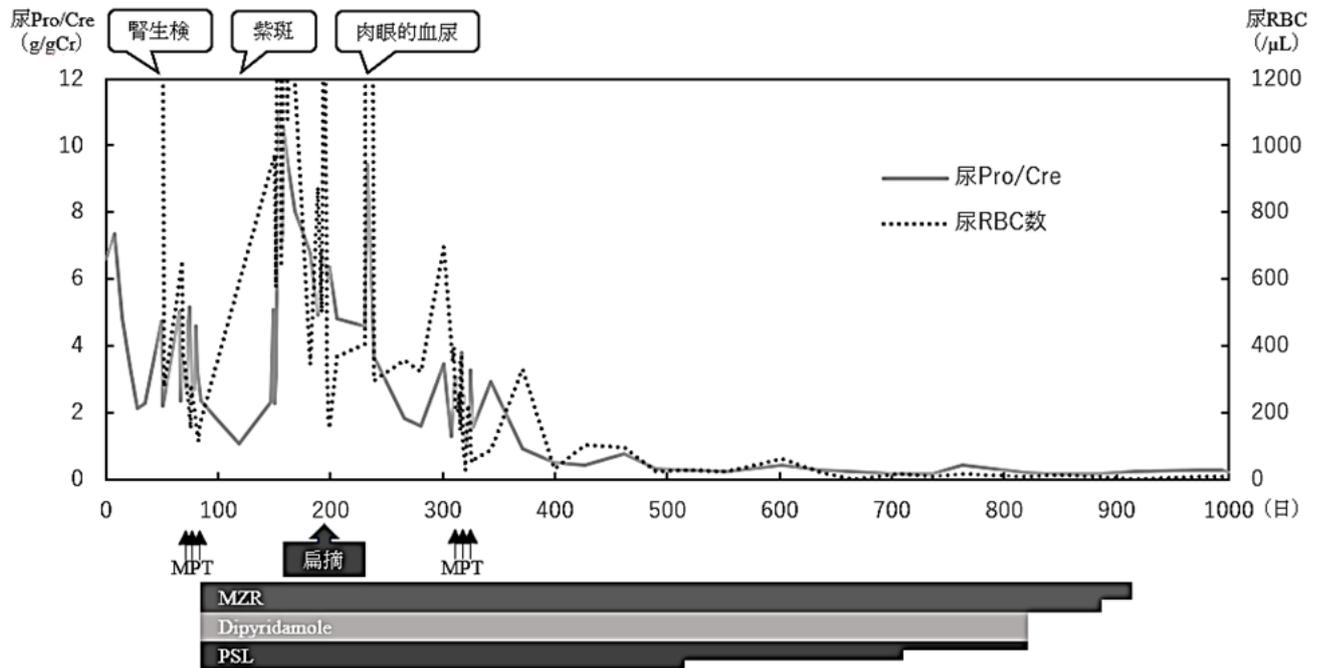


図2 治療経過

MPT: methylprednisolone pulse therapy (3 courses), MZR: mizoribine, PSL: prednisolone

蛋白尿が持続したため、4歳10ヵ月時に2回目のmPSLパルス療法を施行した。以後も多剤併用療法を継続してゆく中で尿のPro/CrおよびRBCは減少し、5歳5ヵ月時に顕微鏡的血尿が消失したためPSL漸減を開始した。その後も新型コロナウイルス感染症を含む感冒時に紫斑の再燃や尿所見の増悪はなく、6歳2ヵ月時にPSLとジピリダモールを終了、6歳6ヵ月時にミゾリビンを終了とした。全経過中でクレアチニン推算糸球体濾過量(eGFR)は120 mL/min/1.73m²以上を保ち、腎機能障害をきたさなかった。

〈考察〉

近年、掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症、IgA腎症に対する扁桃摘出術の高い有効性が報告されており、扁桃病巣疾患の代表的疾患として確立されている。その他、尋常性乾癬、IgAV、反応性関節炎、PFAPA症候群などに対する扁桃摘出術の有効性に関する数多く報告されている。このような、扁桃における常在菌に対する免疫寛容の破綻がトリガーとなって生じる疾患群に対し、扁桃を原因とした自己免疫・炎症疾患症候群(tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome: TIAS)という呼称が提唱されている¹⁰⁾。

IgA腎症とHSPNには共通点が多い。腎病理所見はメサンギウム細胞の増殖と、同部位へのIgA沈着を特徴とし、腎組織での両者の判別は困難である。

また、IgA腎症の原因とされる糖鎖不全型IgA₁については、小児HSPN症例群の血中濃度は健常群に比べて有意に高値であり、小児IgA腎症患者群と同等とされている¹¹⁾。臨床経過の差異により、両者を別の疾患概念として捉えられることが多いが、IgA腎症として経過観察中に紫斑が出現し尿所見が増悪する症例も散見されることから、両者を「IgA腎症という単一疾患のなかの異なる発症様式あるいは病勢時期」をみている¹²⁾という考えもある。

IgA腎症ガイドライン2020¹³⁾では、「小児IgA腎症患者で組織学的および臨床的重症例においてステロイドパルス療法と口蓋扁桃摘出術の併用は推奨されるか?」というクリニカルクエスチョン(CQ)に対し、「多剤併用療法施行例で効果が十分でない場合や、反復性扁桃炎を有する患者では治療選択として検討してもよい(推奨グレード2C)」となっている。Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases¹⁴⁾では、日本人のIgA腎症患者には扁桃摘出術が考慮されるべきであると記載されている。

小児IgA腎症に対する扁桃摘出術へのコンセンサスがある程度得られている一方で、IgA血管炎診療ガイドライン2023⁹⁾では、「小児紫斑病性腎炎の重症例に口蓋扁桃摘出術およびステロイドパルス療法との併用は推奨されるか?」というCQに対し「推奨グレードなし」となっている。但し、「蛋

白尿消失までの期間を短縮し、再発予防に寄与する可能性が示唆され、治療の選択肢となり得る」と記載されており、その拠り所として引用されている小児 HSPN を対象とした扁桃摘パルス療法の観察研究 3 編^{15)–17)} では、扁桃摘パルス療法後の免疫抑制療法による寛解後、いずれも観察期間中の再発がないことが報告されている。また、Fujinaga らは、ネフローゼ症候群をきたした HSPN 症例 32 人に対する初期治療での扁桃摘出術の有無で HSPN 再発率を比較しており、ステロイドパルス療法から 3 ヶ月以内に扁桃摘出術を行った 18 人では寛解後に再発がなかったのに対し、ステロイドパルス療法単独の 14 人では寛解後に 4 人 (28.6%) が再発したという結果であった¹⁸⁾。

手術という医療行為の特性上、術式や全身麻酔に伴う合併症への懸念が付き纏うが、前述の観察研究 3 編^{15)–17)} では重大な副作用はなかったと報告されており、本症例でも術後合併症はなかった。扁桃摘出術における最頻の合併症である術後出血は 5 歳未満 2.2%、5~15 歳 2.7%、16 歳以上 4.5% の発生率であり、成人と比較して小児の方が起こりにくい¹⁹⁾。また、扁桃摘出術による免疫機能への影響はないことが証明されている。術後に末梢 T・B リンパ球数や免疫グロブリン値の有意な低下がみられるが、扁桃炎患者ではもともと細胞性・液性免疫が刺激されており、扁桃摘出術により刺激が除去され正常化したものと考えられている²⁰⁾。

本症例のように、免疫抑制療法のみでは病勢を抑制できない難治性の IgAV/HSPN 症例に対しては、根治術としての扁桃摘出術が有効であり、将来的な腎不全への進行抑制という目的のもと、合併症リスクを鑑みてもその有効性に軍配が上がると思われる。

最後に、扁桃摘出術に加えてアデノイド切除術を行う必要性について説明する。上咽頭は口蓋扁桃と同様に生理的炎症部位である。Hotta らによると、顕微鏡的血尿のみを呈している IgA 腎症患者の上咽頭炎合併率は 99.4% である²¹⁾。扁桃摘出術およびステロイドパルス療法により一旦寛解した IgA 腎症患者が感冒契機に症状再燃した場合に、上咽頭炎治療を追加することで再寛解することが多い²²⁾ と報告されており、慢性上咽頭炎の TIAS への関与が推察される。そのため、当科では耳鼻咽喉科に扁桃摘出術を依頼する際、上咽頭組織であるアデノイドの切除も依頼している。アデノイド切除術における術後出血の発生率は、0~18 歳で 0.28% である²³⁾。

〈結論〉

難治性の IgAV/HSPN に対して、扁桃摘パルス療法は有効と考える。

なお、本報告に関して開示すべき利益相反関連事

項はない。

〈引用文献〉

- 1) Schönlein JL. Allgemeine und Spezielle Pathologie und Therapie. 1837.
- 2) Henoch E. Über eine eigentümliche Form von Purpura. Berl Klin Wochenschr. 1874; 11: 641–643.
- 3) Henoch E, in Herschward A (ed). Vorlesungen über kinderkrankheiten, Berlin, Aufl. 1899: 839.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1–11.
- 5) Oni L, Sampath M. Childhood IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein purpura)-Advances and Knowledge Gaps. Front Pediatr. 2019; 7: 257.
- 6) Davin JC, Coppo R. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nat Rev Nephrol. 2014; 10: 563–573.
- 7) Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, et al. IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. Pediatr Nephrol. 2022; 37: 719–733.
- 8) Terano C, Hamada R, Tatsuno I, et al. Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. PLoS One. 2022; 17: e0270796.
- 9) 日本小児腎臓病学会編. 小児 IgA 血管炎診療ガイドライン 2023. 東京: 診断と治療社, 2023.
- 10) Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune inflammatory syndrome. Immun Inflamm Dis. 2019; 7: 86–93.
- 11) Sun Q, Zhang Z, Zhang H, et al. Aberrant IgA₁ glycosylation in IgA nephropathy: a systematic review. PLoS One. 2016; 11: e0166700.
- 12) 亀井 宏一. 紫斑病性腎炎と IgA 腎症の異同. 腎と透析. 2017; 82: 589–594.
- 13) 日本小児腎臓病学会編. 小児 IgA 腎症ガイドライン 2020. 東京: 診断と治療社, 2020.
- 14) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. Kidney Int. 2021; 100: S1–S276.
- 15) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T. et al. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. Clin Nephrol. 2007; 7: 298–305.
- 16) Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A, et al. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nephron Extra. 2022; 1: 101–111.
- 17) Umeda C, Fujinaga S, Endo A, et al. Preventive

- effect of tonsillectomy on recurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis after intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Tohoku J Exp Med.* 2020; 250: 61–69.
- 18) Fujinaga S, Saito K. Initial treatment with tonsillectomy combined with intravenous methylprednisolone pulse -another option for Japanese children with severe nephrotic IgA vasculitis with nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2023; doi: 10.1007/s00467-023-06203-6.
- 19) National Prospective Tonsillectomy Audit; Lowe D, van der Meulen J. Tonsillectomy technique as a risk factor for postoperative haemorrhage. *Lancet.* 2004; 364: 697–702.
- 20) Kaygusuz I, Godekmerdan A, Karlidag T, et al. Early stage impacts of tonsillectomy on immune functions of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003; 67: 1311–1315.
- 21) Hotta O, Tanaka A, Oda T. Chronic epipharyngitis: A missing background of IgA nephropathy. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 835–836.
- 22) 堀田 修. 病巣感染としての慢性上咽頭炎の意義. *口腔咽頭科.* 2010; 23: 37–42.
- 23) Lin DL, Wu CS, Tang CH, et al. The safety and risk factors of revision adenoidectomy in children and adolescents: A nationwide retrospective population-based cohort study. *Auris Nasus Larynx.* 2018; 45: 1191–1198.

Case Report

A case of recurrent IgA vasculitis and nephritis treated effectively with tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine
Ryoichi KITAGATA, Hiroshi UCHIDA, Hiroki UCHIYAMA, Takamichi ISHIKAWA

Although IgA vasculitis (IgAV) is considered to be a self-limited benign disease, its prognosis depends on the presence of a renal complication known as Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN). When hematuria and/or proteinuria persists in HSPN patients, a kidney biopsy is performed and treatment content is determined by the pathological severity. Although most HSPN cases are expected to improve with immunosuppressive treatment, no treatment has been established for refractory HSPN cases. In this report, we present a 4-year-old girl with recurrent IgAV and HSPN that could not be controlled with methylprednisolone pulse therapy and multidrug combination therapy. She underwent tonsillectomy and adenoidectomy, followed by methylprednisolone pulse therapy and multidrug therapy. Thereafter, there was no recurrence of her IgAV, her urinary findings improved, and multidrug therapy was terminated 2 years later. We suggest that the combination of tonsillectomy and methylprednisolone pulse therapy may be effective for refractory IgAV/HSPN.