

**1.Henoch-Schönlein purpura**

**2.Renal manifestations of  
Henoch-Schönlein purpura**

プロトコール

Ver2.2014.12.30更新

# **1.Henoch-Schönlein purpura**

## 2.Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura

プロトコール(仮)

# I : アレルギー性紫斑病について

- ・定義: palpable purpuraを必須項目とし、皮膚もしくは腎組織へのIgA沈着、腹痛、関節炎のいずれかが存在する病変。(血管炎国際分類)

EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, Ozen S, Ann Rheum Dis. 2010;69(5):798.

- ・病因: 感染(中耳炎、溶連菌、マイコプラズマ、カンピロバクター、ウイルス感染など)、薬剤、予防接種、虫刺症などが引き金となり、IgA産生亢進が起こり、これらと反応したIgA免疫複合体が形成される。  
このIgA免疫複合体が毛細血管の内皮細胞に沈着することにより、血管傷害が惹起され、炎症細胞の血管外浸潤や血清成分の漏出などが起こる。

- ・副鼻腔炎の合併が多いので耳鼻科受診を考慮する。

**HSPの53%に副鼻腔炎を認めた。** Haruna Nakaseko; International Journal of Pediatrics :Volume 2011 (2011)

(紫斑病の2/3の症例で先行感染を認め、その多くの症例で副鼻腔炎を認めた。 Masuda M, et al: Am J Kidney Dis 41: 366-370,2003)

- ・第ⅩⅢ因子が低下していることが多い。

# Ⅱ：アレルギー性紫斑病の検査

## □身長、体重、血圧

## □血液・尿検査

- 血算、生化学(IgG,A,M,ESR,C3,C4, CH50,ASO,ASK,β2MG,TP,Alb,BUN,Cre,Na,K,Cl,CRP等)
- 凝固系(PT、APTT、INR、FDP、Dダイマー、第ⅩⅢ因子等)
- 尿定性・沈査

## □副鼻腔レントゲン(正/ウォーターズ)

## □鼻腔培養

## □腎臓エコー(尿管炎の有無； 腎盂粘膜の肥厚、尿管拡張を確認する)

## □その他

- 耳鼻科コンサルテーション

※積極的に感染源を探す(ex.中耳炎、扁桃腺炎、副鼻腔炎、齲齒、腸炎等)

# 合併症

- **腎炎(発症率20～60%)**

Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis.  
Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C  
Lancet. 1992;339(8788):280.

- **腸重積(約3%)、下血など**

Morello FP: Vasculitis in children and adolescents. Slovis TL (ed) : Caffey's  
Pediatric Diagnostic Imaging 11<sup>th</sup> ed. Mosby, Philadelphia, p.3131-3142, 2007

- **尿管炎**

小児のHSP139例中stenosing ureteritisは1例(0.7%)と報告は少ないが、実際は知られていないだけで多い可能性がある。

C. Balmelli: Purpura Schoenlein-Henoch: Verlauf bei 139 Kindern. Schweiz Med Wochenschr 1996;126:293-298

腎炎症状が目立ち尿管炎の症状がmaskされ腎機能廃絶・腎摘となった症例

Ekaterini Siomou: Masked severe stenosing ureteritis: a rare complication of Henoch-Schoenlein purpura.  
Pediatr Nephrol 2008;23:821-825

# Ⅲ. アレルギー性紫斑病の治療

特異的な治療法はない。

- **細菌感染(特に溶連菌)を考え、  
アモキシシリン30mg/kg/日、分3の投与、最低2週間。**
- **腎障害の予防として  
ジピリダモール5mg/kg/日、分2~3 (Max150mg/day)  
頭痛が出た時はジラゼプ塩酸塩水和物(コリアン®) 5mg/kg/dayに変更**
- **関節痛などの痛み  
アセトアミノフェン10mg/kg/回**
- **腹痛  
PSL 1mg/kg/日、分3の投与。(Max80mg/day)  
※コントロール不良時はPSL 2mg/kg/日まで増量可、その時は抗凝固療法(150~200単位/kg/day)も考慮する。  
※下血時などに対するヘパリン使用法は要検討。  
※減量は腹部症状を見ながら3~4日ごとゆっくり減量。  
※エコーで尿管炎所見を認めればPSL使用を考慮する。  
Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review.  
Weiss PF, Pediatrics. 2007;120(5):1079.**
- ステロイドでコントロールできない場合は第ⅨⅢ因子製剤(フィブロガミン®)  
30~50単位/Kg×3日間(250単位/1vial 4ml)の投与も考慮する(保険内使用)。

## IV: HSPNの発症予測

### その予防的治療法について

#### (1)腎炎発症Risk Factorについて

- HSPの病勢が強い場合に腎炎発症につながると考え、どのような症例に腎炎を発症しやすいかを多変量解析を用いて検討。比較的平易なパラメータ(年齢、性別、血清アルブミン値、血清IgM値、血沈値)から腎炎発症危険群と非危険群の2群に分類した。これによると腎炎発症危険群は約50%に腎炎が発症し、非危険群にはほとんど腎炎は発症しなかった。

#### (2)好中球エラスターゼについて

- 好中球エラスターゼは白血球から産生されるプロテアーゼの一つである。好中球エラスターゼは糸球体基底膜のタイプIVコラーゲンを特異的に消化する作用があるため、HSPの腎障害時に悪影響を及ぼしている可能性があるものの一つとして注目した。実際に、HSPでは血中の好中球エラスターゼが有意に高くなっており、さらに腎臓の免疫組織染色による検討で、好中球エラスターゼが糸球体内に存在していることを証明した。

後藤芳充 アレルギー性紫斑病及び紫斑病性腎炎と好中球エラスターゼ 日児誌 1996;100:1221-1226

#### (3)腎炎の予防的治療について

- HSPの急性期に腎炎を発症していない症例が適応となることが原則である。
- 上村のRisk scoreを用いてHSPにおいて腎炎発症危険群か非危険群かであるかを判定する。腎炎発症危険群に対しては好中球エラスターゼの作用を抑制するプロテアーゼインヒビターであるウリナスタチン®の投与を行う。ウリナスタチン®の投与期間は保険で認められている最大限の1週間とした。本療法により腎炎発症危険群に対して有意に腎炎発症を抑えられたことが報告されている。

藤田直也 アレルギー性紫斑病におけるウリナスタチンの腎炎発症予防効果 日児誌 1996;94:1482-1486

# V : 上村のスコア分類

## 【リスクスコアー】

- 男性:0.09 女性:0
- 年齢 0～3歳: -1.03, 4～7歳:0.66, 8歳以上 0
- Alb <3.5: 1.9, 3.5-4.5:1.03,  $\geq 4.5$ :0
- ESR <20: 0.82,  $\geq 20$ :0
- IgM <150 : -1.48 ,  $\geq 150$ : -2.45

	年齢(才)	性別	Alb(g/dl)	ESR(mm/h)	IgM(mg/dl)
条件	0~3	男	<3.5	<20	<150
score	-1.03	0.09	1.9	0.82	-1.48
条件	4~7	女	3.5~4.5	$\geq 20$	$\geq 150$
score	0.66	0	1.03	0	-2.45
条件	8~		$\geq 4.5$		
score	0		0		

※各リスクスコアの和が-0.2以上:腎炎発症危険群、-0.2未満:腎炎発症非危険群  
日本小児科学会誌 94巻 2255~2256(1990)一部改変

## 【検査1】(ポイントは入院時、投与終了翌日の2ポイント)

- 身長, 体重、血圧
- 血液検査: 血算, TP, Alb, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP, IgG, IgA, IgM, 血沈, ASO, ASK, PT, APTT, FDP, DD, 第XIII因子
- 鼻腔培養

## 【検査2】(連日の検査)

- 尿検査: 血尿、蛋白尿、沈渣、円柱(蛋白尿が出始めたら尿pro/Crもcheckする)



# VI : HSPN発症の予防的治療の実際

## ◇low Riskの場合(Risk Score < -0.2)

- ペルサンチン®またはアンギナール®(ジピリダモール)(5mg/kg/日,分2~3)[最低2カ月は継続]
- サワシリン®(30mg/kg/日、分3)[2週間を目安に投与]

## ◇High Riskの場合(Risk Score $\geq$ -0.2、激的な腹痛を伴わない場合)

- ペルサンチン®またはアンギナール®(ジピリダモール)(5mg/kg/日,分2~3)[最低2カ月は継続]
- サワシリン®(30mg/kg/日、分3)[2週間を目安に投与]
- ミラクリッド(ウリナスタチン); 10,000単位/kg/日(div、2回に分けて)×1W

## ◇High Riskの場合(Risk Score $\geq$ -0.2、激的な腹痛を伴う場合)

- ペルサンチン®またはアンギナール®(ジピリダモール)(5mg/kg/日,分2~3)[最低2カ月は継続]
- サワシリン®(30mg/kg/日、分3)[2週間を目安に投与]
- ミラクリッド(ウリナスタチン®); 10,000単位/kg/日(div、2回に分けて)×1W
- プレドニゾン(プレドニン®)1~2mg/kg/日を併用(iv or po, Max80mg/day)

※ジピリダモールの使用により頭痛がみられる場合には塩酸ジラゼプ(コメリアン®) 5mg/kg/dayへ変更する。

## VII: HSPN発症の予防的治療の注意点

- 注1: ミラクリッドは、5%TZ 50mlに溶解し1時間でdiv
- 注2: ミラクリッドの最大量は30万単位/日とする
- 注3: ミラクリッドを投与中はステロイド併用時もヘパリンは使用しない。  
⇒ミラクリッドの使用後にもステロイドが必要な時はヘパリンを併用する。  
(400単位/kg/日、APTT50~70秒へ)
- 注4: ミラクリッドを使用する場合は診断名に“急性循環不全”と明記する。
- 注5: ジピリダモールは腎炎発症を10%程度下げる。  
木戸脇卓郎 紫斑病性腎炎の発症予防に対するDipiridamoleの効果  
小児科臨床 1983;36:2903-2907

ウリナスタチン<sup>®</sup>のアレルギー性紫斑病  
に対する紫斑病性腎炎発症予防効果  
および安全性に関する  
オープンラベルランダム化比較試験

1.Henoch-Schönlein purpura

**2.Renal manifestations of  
Henoch-Schönlein purpura**

プロトコール

# I .Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura

- 腎炎：発症率20～60%

Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. Davin JC、Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(3):679.

Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis.Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C Lancet. 1992;339(8788):280.

- 腎障害の出現時期は紫斑がみられてから、
  - 1週間以内：45%
  - 1か月以内：80%
  - 90日以内：98%

※尿異常を呈するものの40%は顕微鏡的血尿のみである。

- 腎炎を発症した場合、軽度の場合はHSP時のジピリダモールの投与継続で経過を観察する。

## Ⅱ：腎生検の適応

(1) 発症早期からnephritic (+ nephrotic) を呈する病態。

- 急性進行性腎炎の可能性がある。
- 高血圧、腎機能障害を合併する。  
※ネフローゼ症状のみでは腎生検の適応とはならない。

(2) 2～3ヶ月、中等度以上の蛋白尿が続く場合。

- 中等度以上とは0.01g/kg/day以上、または尿Pro/Cr 0.5以上

(3) 4～5ヶ月、尿蛋白が0.004g/kg/day以上

尿蛋白/Cre 0.2以上が続く場合。

- 治療開始が発症半年以内となるように考慮する。

# 《ISKDC分類》

- I. minimal glomerular abnormalities(微小変化)
- II. pure diffuse mesangial proliferation(メサンギウム増殖)
- III. Crescents / segmental lesion/ global sclerosis in < 50% glomeruli
  - a. with focal segmental mesangial proliferation
  - b. with diffuse mesangial proliferation
- IV. Crescents / segmental lesion/ global sclerosis in 50-75% glomeruli
  - a. with focal segmental mesangial proliferation
  - b. with diffuse mesangial proliferation
- V. Crescents / segmental lesion/ global sclerosis in >75% glomeruli
- VI. membranoproliferative - like lesion(膜性増殖性腎炎様変化)

# Ⅲ：各組織病理所見に基づく治療法

①ISKDC grade IおよびII⇒ dipyridamole(尿所見が持続する間)

②ISKDC grade III

- 活動性分節性病変<20%の時はカクテルのみ行う。
- 活動性分節性病変が20%以上はパルス+カクテル療法を行う。

③ISKDC grade IVおよびV

- 血漿交換(DFPPorPE 3回/W×2W、中日はPSL2mg/kg/day:ヘパリン化なし)
- 血漿交換後(3週目)からステロイドパルス+カクテル療法(パルス間はPSL1mg/kg/day、4週間はPSLは1mg/kg 連日、その後隔日へ変更する。)

④ISKDC grade VI⇒ 上のgradingに準ずる

※ grade IV以上の症例は6ヵ月後に再生検を行う。

※活動性分節性病変:細胞性半月体(線維細胞性半月体)形成と管内増殖を示し、また慢性病変のうち、癒着も含む。



# IV：治療の実際 1

## ①ヘパリンパルス療法

- ヘパリン：400 単位/kg/day（最大12000単位/day）。  
パルス中は同量継続。  
※上記量ではAPTT正常範囲が多いが、延長しすぎないことを確認。
- ステロイド：ソル・メドロール®30mg/kg(最大1g)+5%TZ100ml、3hrかけて
- パルス前，中，後に血圧を測定。（血圧が上昇することがある。）
- ステロイドは3日間連日点滴、4日休む。その間ヘパリンは継続。
- 3投4休で1クールとし通常3クール施行する。
- パルスの間はプレドニン®内服1mg/kg/分1内服

※4週間目もプレドニン®内服1mg/kg/分1同量を続け、5週間目からはプレドニン®1mg/kg/隔日へ減量する。

# IV : 治療の実際 2

## (2)カクテル療法

- ワーファリン<sup>®</sup> : 0.05mg/kgより開始 (トロンボテスト20-30%、※PT-INR1.5-2.0に相当)、
- 投与期間2カ月  
※内服中は体育授業を原則禁止とする。(その他打撲・外傷の可能性のある運動)
- プレドニン<sup>®</sup> : 1mg/kg分1 (パルス開始から4週間は連日 (④-7まで)、その後隔日投与)、  
その後は尿蛋白陰性を2ヶ月確認してから減量開始する。
- ブレディニン<sup>®</sup> : 5mg/kg、分1 (Max300mg/day)・・・血中濃度C3測定

※ブレディニン<sup>®</sup>の保険適応は150mg/dayが上限だが、In vitroで核酸合成阻害作用が10 μ Mであり、この濃度はin vivoでは2.6 μ g/mlに相当する。C3でこの血中濃度を満たすには10mg/kg 弱必要である。

Takahashi Set al: Functional interaction of the immunosuppressant mizoribine with the 14-3-3 protein. Biochem Biophys Res Commun 2000 Jul 21;274(1):87-92.

- ペルサンチン<sup>®</sup> : 5mg/kg, 分2～3  
頭痛・動悸が有ればコリアン<sup>®</sup>5mg/kg/day (最高150mg/day) 変更。

※上記は全て食直前(ブレディニン<sup>®</sup>内服に合わせる)

- カクテル療法は1～2年は持続。尿所見の改善が得られれば1年程かけて減量する。
- 減量する場合はワーファリン<sup>®</sup>→プレドニン<sup>®</sup>→ブレディニン<sup>®</sup>→ペルサンチン<sup>®</sup>の順とする。
- 尿蛋白続く(P/Cr 0.2以上)場合、再悪化なければ基本カクテル療法を2年継続しre-biopsyとする。

# その他

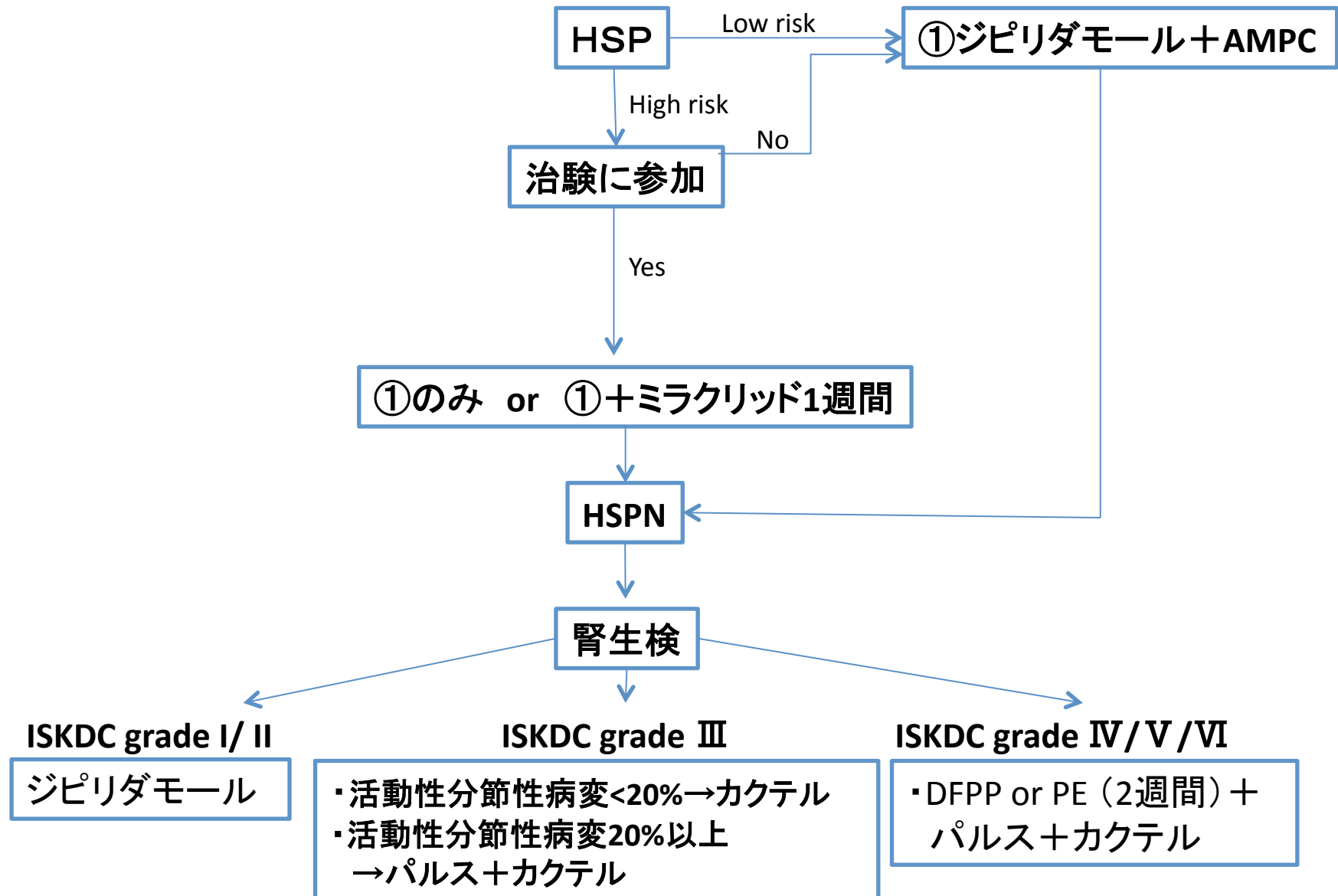
## 【予防接種】

- 接種可能時期はHSP急性期症状が治まって3カ月経過した後からとする。ただし免疫抑制剤、ステロイド使用時は添付文書に従う。(生ワクチンは水痘以外は禁忌)
- 接種する場合は同意書が必要。

## 【有害事象】

- ステロイド内服中は白内障・眼圧亢進などの有無を含め眼科受診は必須とする。
- 骨粗鬆症の検査(骨塩定量)やアルファロール内服は必要ない。

# HSP / HSPNの治療Flow Chart



# 更新曆

Ver1. 2012年12月8日

Ver2.2014.12.30更新

ISKDC grade改正、投与ヘパリン量変更