

## 腹痛が遷延しステロイド依存性で治療が難渋した Henoch-schoenlein紫斑病の1例

渡邊 薫 大河原一郎 西田 光宏  
西澤 和倫

静岡赤十字病院 小児科

**要旨：**症例は3歳8か月女児。両下肢を中心とした隆起を伴う紫斑がみられ、翌日には腹痛・嘔吐が出現しHenoch-schoenlein紫斑病が疑われ精査加療目的で当院小児科外来受診した。入院後よりステロイド点滴治療開始し症状は速やかに改善したが、ステロイド漸減にて症状が再出現した。血液凝固第XIII因子製剤や抗ロイコトリエン受容体拮抗薬を投与するも症状の改善と増悪を繰り返し、治療に難渋した。Henoch-schoenlein紫斑病の多彩な症状とその他の治療法について若干の文献的考察を加え報告する。

**Key words：**Henoch-schoenlein紫斑病，ステロイド依存性，ステロイド治療，血液凝固第XIII因子製剤

### I. はじめに

Henoch-schoenlein紫斑病（以下HSP）は、紫斑、関節症状、腹部症状を3主徴とする非血小板減少性の全身性小血管炎である。HSPは小児で最も多い一次性血管炎で、発症頻度は10万人に14～20人程度、好発年齢は3～7歳である。

HSPに対する特異的な治療法はなく、HSPによる腹痛に対しては、非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイド薬による治療が一般的である。しかし、難治あるいは遷延する腹痛には、血液凝固第XIII因子製剤、ウリナスタチン、Diamino-Diphenyl Sulfone (DDS)、ガンマグロブリン大量療法などが有効との報告はあるが、少数であり治療としては確立されていない。

今回我々は、副腎皮質ステロイド依存性で、血液凝固第XIII因子製剤補充などの併用療法を行うも腹痛と嘔吐の軽快と増悪とを繰り返し、治療に難渋した症例を経験した。HSPの多彩な症状とその他の治療法について若干の文献的考察を加え報告する。

### II. 症 例

【症例】 3歳8ヶ月，女児

【主訴】 紫斑，腹痛，嘔吐

【既往歴】 37週，2734g，経膈分娩で出生，仮死や発達の異常は認めず，その他特記すべきことなし

【家族歴】 特記事項なし

【現病歴】

1週間前から胃腸炎症状を認めたが経過観察していた。第1病日に下腿を中心とした紫斑に気づき、第2病日から腹痛、嘔吐が出現した。第3病日午前中に近医を受診しHSP疑いで、同日午後当院小児科外来紹介受診、腹痛が強く嘔吐も頻回であったため、精査加療目的で緊急入院となった。

【入院時現症】

身長89.7cm，体重10.3kg

体温37.0℃，心拍数130/分，呼吸数未測，血圧106/69mmHg，SpO<sub>2</sub>=99%

意識清明（横になり動かたがらない）。紫斑あり（両下腿・両肘），足背の紫斑に軽度搔痒感を認めた。咽頭発赤なし。胸部聴診上異常なし。腹部は平坦，軟で臍周囲に自発痛と軽度圧痛を認めた。反跳痛・筋性防御なし。肝脾腫なし。

表1 入院時検査所

WBC	6940/ $\mu$ l	Cl	102mEq/l
Hb	13.2g/dl	Ca	9.7mEq/l
PLT	43.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	AST	29IU/l
		ALT	9IU/l
APTT	21 秒	TP	6.6g/dl
PT 活性	112%	Alb	4g/dl
D-dimer	10.9	BUN	16mg/dl
第13因子	61%	Cre	0.2mg/dl
		UA	3.8mg/dl
IgA	180mg/dl	CRP	0.23mg/dl
IgG	876mg/dl		
IgM	86mg/dl	尿蛋白	30mg/dl
C3	122mg/dl	ケトン体	2+
C4	31mg/dl	RBC	10-19/HPF
ASO	<20	便潜血	635ng/ml
ASK	<10		
Na	136mEq/l		
K	4.6mEq/l		

腸蠕動音やや低下。時折激しい痛みで身体を曲げ苦悶様であった。また腹痛に伴い嘔吐も数回認められた。関節の腫脹、疼痛は認めなかった。

#### 【入院時検査所見】(表1)

入院時検査所見では、血算・生化学に特に異常を認めなかった。CRPは陰性であった。凝固・線溶系では出血時間及び凝固活性の異常はないが、D-dimerは10.9と高値で、血液凝固第XIII因子が61%と低下していた。免疫系ではASO、ASK、IgAの上昇はなかった。

尿検査では尿蛋白30mg/dL、尿中ケトン体2+、便潜血陽性(定量値635ng/ml)であった。

腹部単純X線撮影で腸管拡張像はなく、腸管ガスが軽度貯留し糞便像が認められた。咽頭培養は陰性であった。

#### 【入院後経過】(図1)

入院時(第3病日)より腹痛に対してはmPSL点滴(1mg/kg/日)を開始した。翌4病日より腹痛の改善がみられ、随伴する紫斑も消失傾向を認め、第6病日よりPSL内服(1mg/kg/日)とした。

第7病日よりPSL内服腹痛時に頓用に減量したところ、腹痛と嘔吐が再出現した。同日血液凝固第XIII因子の低下が確認されたため、血液凝固第XIII

因子製剤の点滴(48倍/kg/日)を併用(3日間)した。内服や点滴で一時的に症状改善するが、半日すると腹痛と嘔吐が出現するということを繰り返した。

入院後より排便なく腹部に便塊触知するため、便秘による腹痛を考慮し第8病日より腹痛時PSL内服前に浣腸施行することとした。排便にて腹痛は多少改善するが、腹痛は持続していた。

本症例においてはmPSLが有効であると考えられたため、第9病日よりmPSL内服(0.4mg/kg/日)へ変更した。また、HSP難治例で効果があると報告されている抗ロイコトリエン受容体拮抗薬内服(4mg/日)の併用を開始した<sup>1)</sup>。しかし1日のうちで腹痛と嘔吐の一時的な軽快と増悪を繰り返した。

第13病日に腹痛が増強したため、mPSL点滴(1mg/kg/日)を再開、翌14病日より改善がみられた。第16病日よりmPSL点滴を0.5mg/kg/日に減量したが腹痛の出現はみられなかった。

第20病日よりmPSL内服0.4mg/kg/日へ減量したところ、翌21病日に腹痛・嘔吐が再燃、第22病日よりmPSL点滴(1mg/kg/日)を再開した。また尿検査にてケトン体3+であり、補液にブドウ糖投与を追加した。翌23病日には症状改善がみられ、第25病

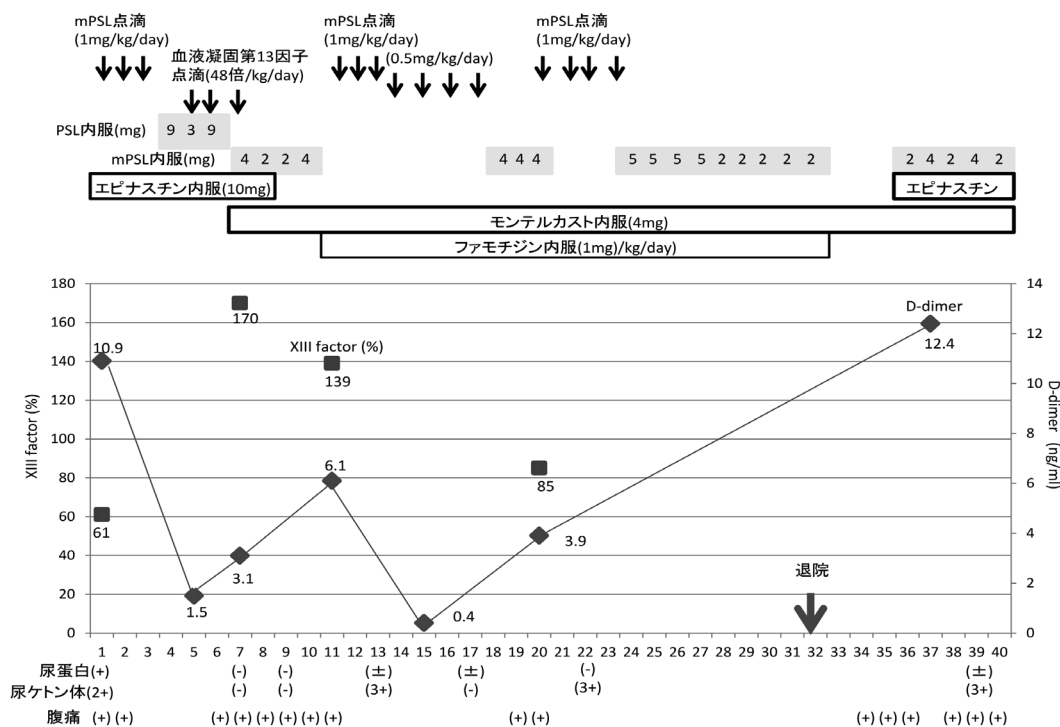


図1

日よりmPSL点滴を0.5mg/kg/日へ減量したが症状の再燃はみられなかった。第26病日よりmPSL内服0.4mg/kg/日、第30病日には0.2mg/kg/日まで減量したが、再燃はみられなかった。第34病日に症状なく退院となった。mPSLは退院後から腹痛時頓服とし、抗ロイコトリエン拮抗薬は継続とした。

第36病日の外来受診時、軽度ではあるが腹痛を認め（mPSL内服にて改善）、両下腿には掻痒感の強い大小不同の紫斑が多数みられた。

第39病日に激しい腹痛と嘔吐が再び出現、mPSL内服し一時的に改善するもすぐに再燃したため当院救急外来受診、補液と安静にて症状改善し帰宅となった。

第40病日に腹痛が再燃、mPSL内服にて対応したが腹痛は完全に消失しなかった。ご家族の強い希望により、第44病日静岡こども病院へ転院となった。

### Ⅲ. 考 察

HSPは、小児の最も多い非血小板減少性の紫斑病であり、組織学的には小血管壁へのIgA沈着と血管周囲への多核白血球を中心とした炎症細胞浸潤がみられる<sup>2,3)</sup>。

診断には、EULAR/PRINTO/PRES診断基準が用いられ、触知可能な紫斑（palpable purpura）が必須で、その他に①腹痛、②生検組織におけるIgA沈着、③急性関節炎/関節痛、④血尿または蛋白尿を呈する腎病変、のいずれかの所見を認めるものとしている<sup>4)</sup>。

紫斑は必須症状であるが必ずしも最初から出現するわけではなく、腹部症状から7日以上遅れて出現した例も認められている<sup>5)</sup>。本症例は紫斑が先行しており、診断は容易であった。

HSPを確定するための特殊な検査はなく、血液検査ではWBC、CRPは正常または軽度上昇する。血小板数、PT、APTT、フィブリノーゲンは正常である。

血液検査の中では比較的、D-dimerが血管内皮障害を反映して上昇するとされている。28名のHSPの患児と健常小児について比較を行った論文<sup>6)</sup>では、D-dimerはHSPの活動性の指標として使用できると報告されている。本症例においても、mPSL点滴投与により一旦低下したD-dimer値が、9病日目に再上昇し第13病日では6.1と高値となり、それに伴って腹痛も増悪していたため、D-dimer値は病勢を反映していたと考えられる。

また、いくつかの症例報告から血液凝固第XIII因子活性の低下がHSPの診断の根拠となりうること、及び病勢を推定する指針となりうる事が指摘されている<sup>7-9)</sup>。本症例でも血液凝固第XIII因子活性は腹痛の増悪と共に低値を示しており、先行研究の指摘と合致している。

HSPの治療の基本は安静である。本症例のように腹部症状が強い場合には、PSLが著効するとされており、PSLを1mg/kg/日2週間または2mg/kg/日1週間投与する。本症例では最初のmPSL点滴投与期間が3日間と短く、病勢が完全に抑えられていなかった可能性が考えられる。

また第22病日に血液凝固第XIII因子活性が再低下した時点で、血液凝固第XIII因子製剤再投与も考慮した。しかし血液凝固第XIII因子の過剰投与による中枢神経系の梗塞の出現も懸念されたため使用しなかった。また抗血小板薬（ジピリダモール）が併用されている症例もあり、本症例でも使用を検討しても良かったのではないかと考えられる。

HSPは約1/3の患児で再燃し、再燃は約2週間以内が多いとされているが、1年間にわたり再燃を繰り返した症例も報告されている<sup>10)</sup>。

本症例では、mPSLが著効したが、漸減により再燃を繰り返し、血液凝固第XIII因子製剤の投与や抗ロイコトリエン拮抗薬内服を併用しても完全な腹痛の消失は得られず、ステロイド依存性であると考えられた。

しかし本症例で副腎皮質ステロイド投与を継続するに当たり、消化管穿孔や高血圧などの合併症が懸念された。実際、HSPから高血圧を呈し脳内出血を引き起こした症例も報告されているため<sup>11,12)</sup>、ステ

ロイドの代替療法あるいは併用療法の検討が必要であった。

難治性または遷延性の腹痛に対して、mPSLパルス療法（30mg/kg、最大1000mg3日間）、ウリナスタチン（1回5000単位/kg、1日3回）投与<sup>11)</sup>、Diamino-Diphenyl Sulfone (DDS、小児では1~2mg/kg/日、25~50mg) 投与<sup>13~15)</sup>、ガンマグロブリン大量療法、コルヒチン（1.2g/日）、免疫抑制剤併用投与などが効果的であったとの症例報告がある<sup>16)</sup>。しかし検討した症例数や論文数自体が少なく、副腎皮質ステロイド以外で治療として確立したものは無いのが現状である。本症例でも腹痛増悪の度に副腎皮質ステロイド点滴投与を追加することで対応せざるを得ず、ステロイド抵抗性を示した場合のセカンドチョイスに苦慮した。

HSPは比較的予後がよいとされ、ほとんどの症例は対症療法のみで軽快する。しかし本症例のようにステロイド依存例または難治例の症例報告も散見される。現時点では治療抵抗性や難治性を示唆するリスク因子は確立されておらず、症状や経過に応じて治療法を検討する必要がある。

HSPの20~60%に紫斑病性腎炎が発症するが、血便があり腹痛が強い症例においては7~8倍も腎炎罹患率が増加するといわれ、高度蛋白尿やネフローゼ症候群を呈する例もある。長期予後は腎合併症の程度に左右されるとされており、最も注意すべき合併症である。本症例では経過中腎炎の発症はみられなかったが、引き続き注意が必要である。

## 文 献

- 1) 辻佑一郎, 成井研治, 高柳隆章ほか. ヘノッホ-シェーンライン紫斑病の紫斑に対するpranlukast hydrateの有用性について. 日小児腎臓病会誌 1998; 11(2): 185-90.
- 2) Rostoker G. Schonlein-henoch purpura in children and adults: diagnosis, pathophysiology and management. BioDrugs 2001; 15(2): 99-138.
- 3) Kellerman PS. Henoch-schoenlein purpura in adults. Am J Kidney Dis 2006; 48(6): 1009-16.

- 4) Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-schoenlein purpura. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (5) : 798-806.
- 5) 鹿野高明. 紫斑の出現が遅れるアレルギー性紫斑病に対する診断の手がかり. *小児臨* 2007 ; 60 (1) : 92-6.
- 6) Yilmaz D, Kavakli K, Ozkayin N. The elevated markers of hypercoagulability in children with Henoch-schoenlein purpura. *Pediatr Hematol Oncol* 2005 ; 22(1) : 41-8.
- 7) Shimomura N, Kawai K, Watanabe S, et al. Adult Henoch-schoenlein purpura with severe abdominal pain treated with dapsone and factor X III concentrate. *J Dermatol* 2005 ; 32(2) : 124-7.
- 8) Kawasaki K, Komura H, Nakahara Y, et al. Factor XIII in Henoch-schoenlein purpura with isolated gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* 2006 ; 48(4) : 413-5.
- 9) Prenzel F, Pfäffle R, Thiele F, et al. Decreased factor XIII activity during severe Henoch-Schoenlein purpura- dose it play a role? *Klin Pediatr* 2006 ; 218(3) : 174-6.
- 10) 西本創, 稲富淳, 安藤知暁ほか. 再燃を繰り返した血管性紫斑病の1例 : *小児臨* 2006 ; 59 (8) : 1825-33.
- 11) 大場悟, 白井憲司, 岡西徹ほか. 高血圧性脳症を合併したアレルギー性紫斑病の1例 : *日小児会誌* 2007 ; 111(1) : 86-6.
- 12) Imai T, Okada H, Nanba M, et al. 脳内出血を伴ったHenoch-Schoenlein紫斑病 : *Brain Dev* 2002 ; 24(2) : 115-7.
- 13) 柳澤大輔, 矢島昭彦, 深澤尚伊. Schoenlein-Henoch紫斑病による遷延した腹痛にプレドニゾロンとウリナスタチンの併用が著効した1例. *小児臨* 2008 ; 61(1) : 104-8.
- 14) 清水健一郎, 石黒秋生, 竹岡正徳ほか. 血管性紫斑病におけるレクチゾールの有効性. *小児臨* 1999 ; 52(5) : 943-6.
- 15) 鹿野高明, 田端祐一, 野呂歩ほか. Diamino-Diphenyl Sulfone (DDS) が著効したステロイド抵抗性の腹性紫斑病の1例. *小児臨* 2001 ; 54(1) : 69-74.
- 16) 柳内聖香, 木村貢, 大柳玲嬉ほか. Diamino-Diphenyl Sulfone (DDS) が有効であったHenoch-Schoenlein紫斑病の1例. *臨小児医* 2003 ; 51(1-2) : 15-8.
- 17) 太田茂. Henoch-Schoenlein紫斑病. *小児診療* 2010 ; 73(増) : 300-3.

## A Case Report for Henoch-schoenlein Purpura with Prolonged Abdominal Pain which was Steroid-dependent and Difficult to Improve with Combination Therapy.

Kaoru Watanabe, Ichiro Ohkawara, Mitsuhiro Nishida,  
Kazumichi Nishizawa

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

**Abstract :** A 3-year-old girl was referred to our hospital with abdominal pain, vomiting, and palpable purpura on the legs, suggesting Henoch-schoenlein purpura. Patient's symptoms were remarkably improved with administration of methylpredonisolone. However, as methylpredonisolone dose was lowered, abdominal pain and vomiting reappeared. Additional administration of blood coagulation factor XIII, and anti-leukotriene antagonist were not effective. We report this case with bibliographic consideration.

**Key words :** Henoch-schoenlein purpura, steroid-dependent, steroid therapy, blood coagulation factor XIII