

VI 血管障害による出血傾向

後天性血管性紫斑病

Henoch-Schönlein 紫斑病

Henoch-Schönlein purpura

Key words : ヘノッホ・シェーンライン紫斑病, アレルギー性紫斑病, 紫斑病性腎炎, 白血球破碎性血管炎

波多江 健

1. 概念と定義

ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(Henoch-Schönlein purpura: HSP)は, IgAを中心とした免疫複合体性血管炎が, 皮膚, 腸管, 腎などの小型血管に起こり, 関節炎や関節痛を伴う全身性血管炎である。組織は白血球破碎性血管炎を示す¹⁾。同義語としてアナフィラクトイド紫斑病やアレルギー性紫斑病などと呼ばれる。‘隆起性の紫斑(非血小板減少性)’, ‘疝痛様腹痛’, ‘関節炎’が三主徴である。皮膚では点状出血や隆起性の紫斑となり, 腸管では消化管出血をきたす。腎では急速進行性の半月体形成性腎炎を含む種々の程度の腎炎を起こす。3-10歳に多く(図1), 男児がやや多い²⁾。小児の原発性全身性血管炎では最も多く, 年10万人あたり10-20人の発症率である³⁾。成人例はまれであるが, 腎合併症の率が高く重症となりやすい。秋から初夏に多い(図2)。およそ半数に上気道などの先行感染がある。一般に予後は良好であるが1-3%の症例で末期腎不全に至るとされる⁴⁾。

2. 病 因

病因はいまだ明らかでないが, IgAに関連した免疫複合体性疾患と考えられている。IgA腎症で知られるIgA1糖鎖異常がHSPの腎炎発症者でも認められる⁵⁾。HSPでは感染症や薬物などが, 発症につながる抗体の産生と免疫複合体形成の引き金となる。小児では感染症が主な誘因で, 先行感染としては上気道炎が多く, 鼻炎・副鼻腔炎をもつものも多い。原因病原体とし

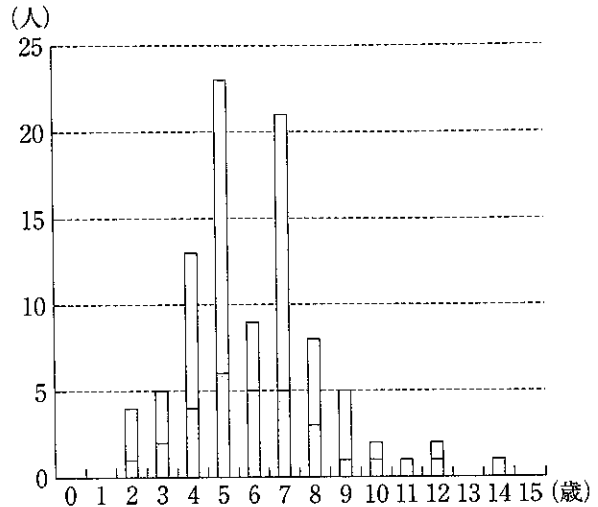


図1 HSPの年齢別発症患者数

□: 腎炎なし, ◻: 腎炎あり(発症から2週間以内の初診患者数 2004.4-2012.3 福岡赤十字病院小児科)

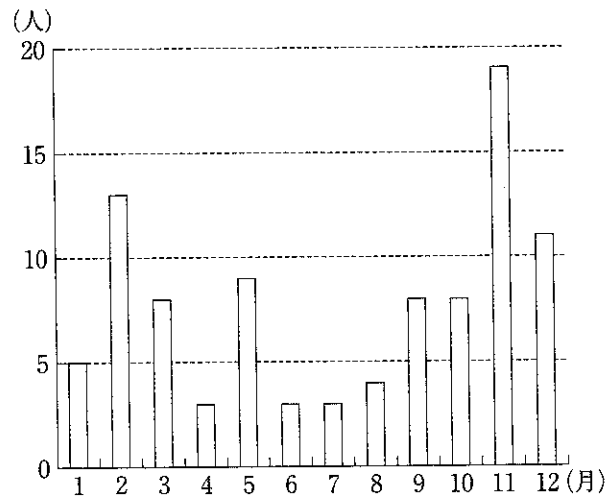


図2 HSPの月別発症患者数

(発症から2週間以内の初診患者数 2004.4-2012.3 福岡赤十字病院小児科)

表1 HSPの主要症状(文献⁴⁾より引用)

紫斑	100%	腎炎	40%
関節炎	75%	顕微鏡的血尿	40%
腹痛	65%	肉眼的血尿	10%
消化管出血	30%	蛋白尿	25%
便潜血	20%	ネフローゼ症候群	5%
血便	10%	末期腎不全	1%
		症状の再燃	30%

表2 HSPの合併症(文献¹²⁾より改変)

腎臓	中枢神経系
糸球体腎炎	失語症
出血性膀胱炎	運動失調
ネフローゼ症候群	脳出血
腎不全	舞踏病
尿管閉塞	皮質盲
消化管	神経障害
腸管梗塞	不全麻痺
腸管穿孔	痙攣
十二指腸閉塞	その他
消化管出血	前部ブドウ膜炎
腸管狭窄	心筋炎
腸重積症	筋炎
肺	肺炎
肺胞出血	精巣炎
間質肺浸潤	陰嚢の浮腫
胸水	睾丸捻転

てはA群β溶血性レンサ球菌が多いが、パルボウイルスB19、パラインフルエンザ菌、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、EBウイルス、水痘、キャンピロバクターなどがある。成人では、薬剤(抗菌剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、非ステロイド系炎症剤)や毒素(ワクチン、虫刺傷、食物アレルギー)が主に指摘されている⁶⁾。

3. 病 態

1) 臨床症状

紫斑は全例にみられるが、腹痛と関節炎は一部の患者では認められない。症状は数日から数週間の間に出現する。また、およそ1/3の症例では4-6カ月の間に再燃がみられ、一部は数年後に再燃することがある⁷⁾。表1に主な症状の頻度を、表2にHSPに伴う合併症を示す。

a. 皮膚症状

わずかに盛り上がった出血斑が、下肢、臀部などに両側対称性に出現する。下腿伸側、足関節外側に多い。病勢が強いときは上肢、躯幹、顔面などにも現れる。耳朶、陰茎、陰嚢に出血斑を認めることもある。かゆみのない(時に軽い搔痒を伴う)粟粒大、豌豆大の蕁麻疹様の発疹で始まり、数時間後には深紅色から紫色の出血斑となる。大きさは点状出血から斑状出血まで様々で、まれに水疱や潰瘍形成をきたす。新旧の出血斑がしばしば混在する。

血管性浮腫は、足関節周囲および腓腹部の腫脹と疼痛が多いが、頭部、顔面、背部などに起こり、有痛性の大きな浮腫(Quincke浮腫)となる。発赤はない。

b. 関節症状

関節痛、関節炎はおよそ75%の症例に出現する⁴⁾。足関節、膝関節、手関節が中心で、対称性に関節部の浮腫、熱感、圧痛を認める。痛みで歩行困難となることもある。症状は一過性で変形を残すことはない。15-25%の患者では紫斑出現の前にみられ、診断に苦慮する⁴⁾。

c. 腹部症状

50-75%の症例に認める。反復する痙痛で、しばしば嘔吐を伴う。10-20%の患者では紫斑に先行して消化器症状が出現するため⁴⁾、急性腹症として緊急手術される症例もある(bowel angina)。嘔吐と血便または便潜血が30%の患者に認められる⁴⁾。急に腹痛が増強する場合や、血便・鮮血便がある場合には腸重積、腸管梗塞、腸管穿孔の合併に注意する。腸重積は数%の患者にみられ、回腸-回腸型となることが多い。一般の腸重積と発生場所が異なるため注意が必要で、高圧浣腸では診断も治療も難しい。手術による治療が必要となるが、ステロイド投与による解消もみられる。男児では陰嚢・精巣の腫脹と疼痛、出血が認められ(10-20%)、精巣捻転との鑑別が重要である⁴⁾。

d. 腎 炎

20-60%の症例に腎合併症が認められる(紫斑病性腎炎)⁷⁾。紫斑病発症から3カ月以内に出現することが多いが、6カ月程度経過して出現

することもあるため、毎月の検尿が最初の6カ月は必要である⁸⁾。10歳以上で紫斑の持続が長い場合、腹痛が強い場合、症状を繰り返す場合には腎炎合併率が高い^{9,10)}。顕微鏡的血尿のみのものからネフローゼ症候群や高血圧・腎機能低下を認めるものまでである。

e. その他

まれに頭蓋内出血、頭蓋内血管障害による意識障害、痙攣、頭痛、片麻痺が起こる。まれに肺胞出血を認める。倦怠感と微熱がしばしばみられる。

2) 検査所見

a. 血液検査

血液検査では、白血球が軽度上昇し、貧血はなく血小板も正常ないし軽度上昇する。好酸球増加をみることもある。出血時間や凝固時間、プロトロンビン時間(PT)、部分トロンボプラスチン時間(APTT)は正常だが、凝固第XIII因子活性が低下する。フィブリン分解産物(FDP)やD-dimerの上昇が診断の補助となる。約半数にIgAの上昇を認める²⁾。血清補体価は正常ないし軽度上昇する。ASOの上昇がしばしばみられる。IgA免疫複合体は腎炎合併例で検出率が高いとされる。凝固第XIII因子の低下、thrombomodulinやendothelin-1の上昇²⁾が活動性のマーカーとなるとの報告がある。

b. 画像検査

腹痛は、腸重積合併や、様々な急性腹症の鑑別の必要があるため、注意深く迅速に検査を行う。超音波検査は侵襲が少なく特に有用である。超音波検査で十二指腸の壁肥厚や多発性潰瘍が認められた場合にはHSPを疑う。陰嚢の浮腫、疼痛がある場合は精巣捻転との鑑別のため血流を確認する。超音波検査でも診断が困難な場合、造影や内視鏡検査が行われる。小腸造影では、小腸辺縁の不正と鋸歯状パターン、潰瘍穿孔、拇指圧痕像などがみられる。上部消化管内視鏡では、十二指腸に発赤・びらん・潰瘍形成が認められる。

c. 組織生検

皮膚生検では真皮層の毛細血管のフィブリノイド壊死、血管周囲への白血球や単核球の集簇

と、白血球の‘核塵’を伴う白血球破碎性血管炎とIgAの沈着を認める⁷⁾。

また、蛋白尿が強い場合や肉眼的血尿がある場合などには腎生検を行う。腎組織は、管内増殖を伴う巣状ないしびまん性メサンギウム増殖性糸球体腎炎で、しばしば半月体形成を認める。蛍光抗体法でメサンギウムを中心としたIgAの沈着があり、IgG、C3を認める場合もある。ISKDC(国際小児腎臓病研究班)分類が評価に用いられる。

4. 診断と鑑別診断

1) 診断

2008年のEULAR/PRINTO/PRES診断基準では、隆起性の紫斑(palpable purpura)に以下のいずれかを伴うとしている。①全般性の腹痛、②生検でIgAを主体とした沈着、③急性関節炎/関節痛、④腎合併症(血尿または蛋白尿)¹¹⁾。初発症状としておよそ半数は腹痛や関節痛が紫斑に先行して出現するため、出血斑が出現する前は診断が難しい。診断に苦慮する場合には、皮膚生検が行われ、乳児や成人例で行われる率が高い。血液検査を含めHSPに特異的な検査所見はなく除外診断となる。

2) 鑑別診断

出血斑の鑑別には、白血病など悪性疾患、血小板減少性紫斑病、感染症(髄膜炎菌敗血症など)や他の血管炎をきたす疾患(SLE, PAN, 肉芽腫性多発血管炎[Wegener肉芽腫症], MPA, 過敏性血管炎, 皮膚白血球破碎性血管炎)などがある⁷⁾。一過性抗カルジオリピン陽性例(後天性低プロトロンビン・ループスアンチコアグラント症候群)は感染症などを契機に発症し、PT・APTT延長、凝固第II因子低下、低補体血症、抗カルジオリピン抗体陽性、ループスアンチコアグラント陽性を認める。acute hemorrhagic edema of infancyはHSPの亜型とされ、2歳以下の小児で顔面や耳介などに大型の出血斑を認める。urticarial vasculitisでは低補体を認める。

腹痛の鑑別診断には、虫垂炎や腸重積、腸管捻転、付属器の捻転などの急性腹症や、O157などの腸管感染症、炎症性腸疾患など、関節痛

は若年性関節リウマチや膠原病, 細菌性およびウイルス性関節炎などがある。多発性の出血斑を, 虐待と疑われてしまうこともある¹²⁾。

5. 治療と予後

1) 治療

自然寛解することが多い疾患であり, 急性期は症状に応じ対症的に治療する。腹痛が強い場合などには入院加療が望ましい。罹病期間の短縮や再燃を防止する特定の治療法はない。関節痛にはアセトアミノフェンの投与や経皮消炎鎮痛剤が有効であるが, 強い関節炎・腹痛がある場合にはステロイド(プレドニゾン1-2mg/kg・最大60mg/日)を2週間内服させ, その後漸減する。早期のプレドニゾン治療は腹痛, 関節痛を改善させ, 軽度の腎炎にも効果があるが, 紫斑の短縮や再燃防止には無効で, また, 慢性腎疾患の予防はできない¹³⁾。

腹痛が持続する症例で, 凝固第 XIII 因子が低

下している場合には同因子の補充を考慮する。重症例での免疫グロブリン, メチルプレドニゾン静注や血漿交換が有効との報告がある。メトトレキサートやMMFによる治療例もある¹⁴⁾。

重篤な腎合併症がある場合には, 早期の強力な治療が必要である。治療法としては, 大量ステロイドに免疫抑制剤を加えたものや, 血漿交換, rituximab などの有用性もいわれている¹⁵⁾。

2) 予後

数カ月間は再燃するが, 多くは予後良好である。一部の症例では1年以上の長期に反復する(<1%)。一部は数年の間隔を置いて再燃する。蛋白尿が持続するもの, 腎糸球体の半月体形成が50%を超えるものは予後が悪い⁴⁾。1-3%で末期腎不全に至るとされる⁴⁾。腎炎合併後も治療により8割で尿所見は消失するが, 腎障害の強かった症例では, 一度改善しても後に腎機能が低下することがあり, また, 妊娠中の悪化も指摘されている。

■ 文 献

- 1) Jennette JC, et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* **37**: 187-192, 1994.
- 2) Gedalia A: Henoch-Schönlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* **6**: 195-202, 2004.
- 3) Gardner-Medwin JM, et al: Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* **360**: 1197-1202, 2002.
- 4) Saulsbury FT: Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* **369**: 976-978, 2007.
- 5) Lau KK, et al: Pathogenesis of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* **25**: 19-26, 2010.
- 6) Fervenza FC: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Int J Dermatol* **42**: 170-177, 2003.
- 7) Brogan P, et al: Small vessel vasculitis. *Pediatr Nephrol* **25**: 1025-1035, 2010.
- 8) Narchi H: Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child* **90**: 916-920, 2005.
- 9) Kaku Y, et al: Renal involvement in Henoch-Schönlein purpura: a multivariate analysis of prognostic factors. *Kidney Int* **53**: 1755-1759, 1998.
- 10) Shin JI, et al: Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* **35**: 56-60, 2006.
- 11) Ozen S, et al: EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann Rheum Dis* **69**: 798-806, 2010.
- 12) Reamy BV, et al: Henoch-Schönlein purpura. *Am Fam Physician* **80**: 697-704, 2009.
- 13) Ronkainen J, et al: Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* **149**: 241-247, 2006.
- 14) McCarthy HJ, Tizard EJ: Clinical practice: Diagnosis and management of Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* **169**: 643-650, 2010.
- 15) Saulsbury FT: Henoch-Schönlein purpura. *Curr Opin Rheumatol* **22**: 598-602, 2010.