

臨床懇話会

第 491 回東京医科大学臨床懇話会

左腎腫瘍術後にネフローゼ症候群と急性腎障害を合併した IgA 血管炎の経験

Our experience with a case of IgA vasculitis complicated by nephrotic syndrome and acute kidney injury after surgery for a left kidney tumor

日 時：2020年7月29日（水）17時
開 催：ZOOM 配信のみ
司 会：長岡 由女 准教授
担 当：東京医科大学病院腎臓内科
関連診療科：東京医科大学病院皮膚科
東京医科大学病院泌尿器科
発 言 者：菅野 義彦 主任教授（腎臓内科）
吉田 洋輔（腎臓内科）
村松 正法（皮膚科）
佐竹 直哉 講師（泌尿器科）
森川 敦子（腎臓内科）
長井 美穂 講師（腎臓内科）

長岡（司会）：皆さん、こんにちは。腎臓内科の長岡と申します。

本日は、左腎腫瘍術後にネフローゼ症候群と急性腎障害を合併したIgA血管炎の症例を通して、腎臓内科、皮膚科、泌尿器科から講義していただき、勉強していきたいと思います。

開始にあたり、腎臓内科の菅野教授よりお話しをお願いいたします。

菅野（腎臓内科）：菅野です。よろしく申し上げます。

学生の皆さんがたくさん参加してくれて、うれしく思います。タイトルにあるとおり、今日は症例を通して疾患に対する考え方をお話ししていきます。腎臓の病態で大切なものが3つあります。ネフローゼ症候群と急性腎障害と慢性腎不全です。本日の症

例はこの3つのうち2つを合併しています。学生の皆さんは勉強していますので、どのような疾患に罹患したらネフローゼ症候群になるのか、どのような理由で急性腎障害が起きてくるのか、それぞれある程度は知識を持っていると思います。

実際に臨床で起きているのは、このような病態が組み合わされて発症してくるということです。原因が2つの場合もありますし、1つの場合もあると思います。その正解はどこにあるかは、実際にはわからないことが多いです。そのような症例でも、しばらく時間がたってから振り返るとこんな病態だったのかとわかる場合があります。したがって、正解がある時点で当てるということが大切なのではなく、何が起きているか考えるということが大切です。何が起きているかを考えておけば、予想外の経過に

なったときにどこが違っているか考えることができ、治療の修正ができるようになるわけですね。

今日の症例はなかなか難しいと思います。複雑な病歴もありますので、皆さんはこれから1回聞いただけでは、この症例の病態について仮説をつくるのはすごく難しいかもしれません。けれど、今、幸か不幸か時間があると思いますので、抄録や資料や、自分でノートに記録して、終わってからもう一度この症例を見直してください。自分でこの症例について、もう一度考えてみると良いと思います。

この症例に対する考え方は何通りもあると思います。長い経過の原因なのか、短い経過の原因なのか、それから手術がどのように影響しているのか。それを考えていただきたいと思います。私と長岡先生の考え方は全てが同じではないと思います。それから主治医2人の考え方も違う部分があるでしょう。恐らく4つのパターン、腎臓内科の中では答えが出ているはずです。今日のお話しする内容が信じられるかどうか、そのあたりまで考えながら聞いていただけたらうれしいと思います。

では、よろしくお願ひします。

長岡：ありがとうございます。

では症例提示を、吉田先生お願ひいたします。

症 例

吉田（腎臓内科）：「左腎腫瘍術後にネフローゼ症候群と急性腎障害を合併したIgA血管炎の経験」ということで、まず臨床経過についてお話しします。よろしくお願ひします。

症例は71歳の男性で、腎腫瘍精査目的で前医より紹介されました。

既往としては肺炎、胆嚢結石、陳旧性脳梗塞、高血圧症があります。

肺炎のために前医でX年6月にCTを撮影しており、左腎の上極に腫瘍を指摘されました。退院後の7月初旬に当院泌尿器科を紹介受診しております。

幼少期も含めて尿検査の異常はなく、検診は10年前が最後でしたが、その際も尿異常は指摘されておりません。

過去に喫煙歴はあり、飲酒習慣はありません。

またB型肝炎やC型肝炎、HIVなどの感染症検査で異常はありませんでした。

内服薬は陳旧性脳梗塞に対して抗血小板薬の内服と、降圧薬があります。

当院における経過を説明します。CTでは左腎上極に内部CT値が不均一で、一部石灰化を伴う腫瘍を認めております。

悪性腫瘍を強く疑う所見であり、手術による摘出が望ましいと判断され、8月末に左腎摘出術を行う方針となりました。

術前検査のために、外来で呼吸機能検査や血液検査、尿検査等を施行していたところ、7月の中旬ごろから両下肢に紫斑が出現したため、皮膚科に診察を依頼しております。

長岡：腎腫瘍術前精査中に皮疹が出現し、皮膚科に受診されております。

では皮膚科の先生より、経過の説明をお願いいたします。

IgA血管炎について～皮膚科より～

村松（皮膚科）：よろしくお願ひいたします。皮膚科の村松です。

皮膚科では、IgA血管炎の診断についてかかわらせていただきました。IgA血管炎の診断、症状、一般的な治療について説明したいと思います。

本症例では両下腿に、浸潤の触れる紫斑が多発し、一部癒合しています。掻痒や圧痛を認めません。

IgA血管炎の皮疹は、このように浸潤の触れる、圧迫しても消えない紫斑が散在するのが特徴的です。

このような皮疹を見たらIgA血管炎を疑い、確定診断目的に皮膚生検術を施行します。

病理組織学的検査で真皮上層の血管壁に白血球破砕性血管炎の像を認め、この血管壁周囲に蛍光抗体直接法でIgAの沈着を認めれば、IgA血管炎の診断となります。

炎症の主座となる血管の深さと血管炎の種類を模式化したものが図1です（図1）。

深いところから浅いところになるにつれて、徐々に血管が細くなっていることがわかります。Henoch-Schlein紫斑病はほかの血管炎と比べると小さい血管である毛細血管に限局している血管炎であることがわかります。

実際に本症例で皮膚生検術を施行しました。

2か所の皮膚を採取して、HE染色による観察と、蛍光抗体直接法による観察を行います。

表皮には血管がなく角化細胞で形成されているので、好塩基性に染まる細胞が並んでいます。

浸潤を触れる紫斑(**palpable purpura**)



皮膚生検術



病理組織学的検査

真皮上層の血管壁に
白血球破碎性血管炎の像を認める。



蛍光抗体直接法

血管壁周囲にIgAの沈着を認める。

あたらしい皮膚科学 第3版
P164 図11.2 炎症の主座となる血管の
深さと血管炎の種類

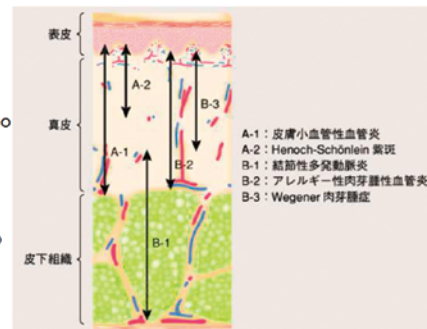


図1 IgA 血管炎の診断

真皮は表皮よりも厚く、この層から血管が存在しています。本症例では真皮の上部、浅層の血管周囲に炎症細胞が存在し、その周囲が赤く染まり出血を呈していました。

炎症所見がある部位を拡大すると、血管周囲に炎症細胞を認め、周囲には赤血球が漏出していることがわかります。これにより血管は不鮮明となり、血管壁が壊されフィブリノイド変性を起こしていることがわかります。

また、浸潤している細胞よりさらに細かい塵のようなものがあり、これは好中球が壊れてできた核塵を認めています。

これらの所見から真皮浅層の白血球破碎性血管炎の所見であることがわかります。

蛍光抗体直接法では、免疫グロブリンである IgA と補体である C3 が真皮の浅層の血管周囲に顆粒状に沈着します。

これにより、血管炎の中でも特異的に IgA が沈着している IgA 血管炎の診断となります。

IgA 血管炎は、IgA 免疫複合体が真皮上層の血管壁に沈着して発症するⅢ型アレルギー機序による血管炎と解釈されています。

過去には、ヘノッホ・シェーンライン紫斑、アナフィラクトイド紫斑などと呼ばれていましたが、2012年に Chapel Hill 会議で IgA 血管炎に統一されました。

小児に好発しますが、成人例も見られます。

先行症状として頭痛、咽頭痛、感冒様症状を伴うものもあり、小児では上気道感染後に発症する例が多く、特にレンサ球菌との関連が指摘されています。

症状としては特徴的な皮膚症状をはじめとして、消化器症状、関節症状、腎症と、さまざまな臓器に症状をあらわします。

皮膚症状は、両側の下腿や足背を中心に直径数 mm から 10 mm 以内の浸潤を触れる紫斑を播種状に認めます。

症状が強いとき、紫斑は両側大腿、上肢、腹部にまで拡大し、紫斑だけでなく水疱や潰瘍、時に軽度の圧痛を認める皮疹を呈します。

この浸潤を触れる紫斑、**Palpable Purpura** が、この IgA 血管炎に特異的な皮疹と言えます。

消化器症状は、腸管壁に存在する血管の炎症に起因する腹痛、悪心、嘔吐、下痢、血便などを認め、時に腸出血、腸重積、腸管穿孔を起こします。

基本的には皮膚症状とほぼ同時に起こることが多いのですが、腹痛発作が先行し治療に難渋した症例もあり、突然の腹痛には注意が必要です。

関節症状は、膝関節や足関節など下腿の大きな関節に疼痛を認めることが多く、関節周囲の腫脹や自発痛及び圧痛を認めます。

関節リウマチなどと異なり関節の変形や骨の異常は来しません。

腎症に関しては尿検査で潜血、蛋白陽性を認めます。

重症な腎炎を呈することもあり、腎機能障害やネフローゼ症候群を認めることもあるので、当科は尿検査で潜血や蛋白、いずれか陽性を認めれば腎臓内科の先生にコンサルトさせていただいております。

次に治療です。

「日本皮膚科学会 血管炎・血管障害診療ガイド

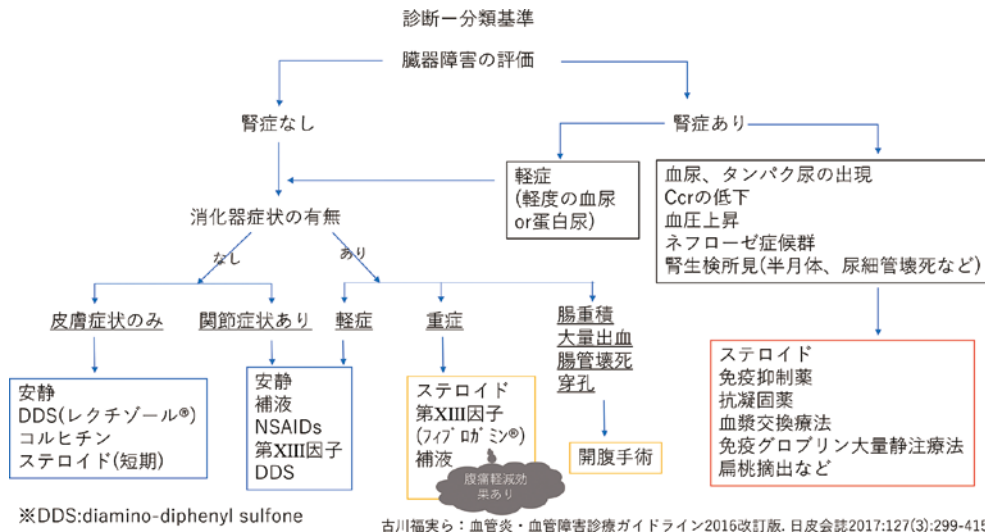


図2 IgA 血管炎の治療

ライン」から引用すると治療は以下のような手順になります（図2）。

まずは腎症の有無で振り分けます。尿検査で潜血、蛋白陰性の場合は皮膚科で治療を行います。

その次は消化器症状の有無で振り分け、その次は関節症状の有無で振り分けます。

皮膚症状のみの場合は安静が初期治療になりますので、立ち仕事や力仕事を避け安静にする必要があります。

ガイドラインではこのようになっていますが、当科では皮膚症状のみのIgA血管炎の場合でも咽頭痛などの先行症状があれば、抗菌薬を用いて加療したり、難治の場合はステロイドをプレドニン換算で体重1kg当たり0.3-0.5mg/日で加療を行ったりしています。

関節症状がある場合は、痛みに対しては対症的にNSAIDsを投与し、血清第XIII因子が低下していればそれを補正することもあります。

時にDDSを用いることもあります。DDSは一般名「ジアフェニルスルホン」といって、好中球の活性を抑制することで免疫抑制を来さずに抗炎症作用を発揮する薬剤です。

消化器症状がある場合は安静にしても改善しないことが多く、ステロイドによる治療が一般的になります。

重症な消化器症状の場合、腸重積、腸管壊死、穿孔を起こすこともあり、外科的手術の適応になるので当科では便潜血陽性が確認された場合には消化器内科の先生にコンサルトし、内視鏡検査を行っても

らっています。

以上のように皮膚科ではIgA血管炎の診療を行っています。

今回は尿検査で蛋白陽性であり、腎臓内科の先生が治療を担当されました。

長岡：ありがとうございます。

IgA血管炎という診断がつき尿検査の異常があったため、当科を紹介となっております。

では続きまして、吉田先生にこの後の経過を説明していただきます。お願いします。

入院までの経過

吉田：皮膚生検後の経過です。並行して行っていた尿検査で蛋白尿と血尿を認めたために、皮膚科より腎臓内科へ紹介がありました。

腎臓内科で血液検査、尿検査を追加で行っております。

尿素窒素、クレアチニンの上昇はありませんでした。また補体や抗核抗体、ANCAなどの免疫系の採血でも有意な所見は得られませんでした。

尿検査では潜血が見られ沈渣では赤血球が20-29/HPF、尿蛋白が0.73g/gCrでした。

腎腫瘍もあり非糸球体性の血尿が疑われる臨床経過でしたが、上皮円柱を認めたこともあり、糸球体血尿を呈している可能性が高いと判断しました。

原因として一次性や二次性など、さまざまな鑑別疾患が挙げられます。

今回はキーワードとして比較的特異的な紫斑を呈しておりましたので、紫斑を伴う蛋白尿・血尿から

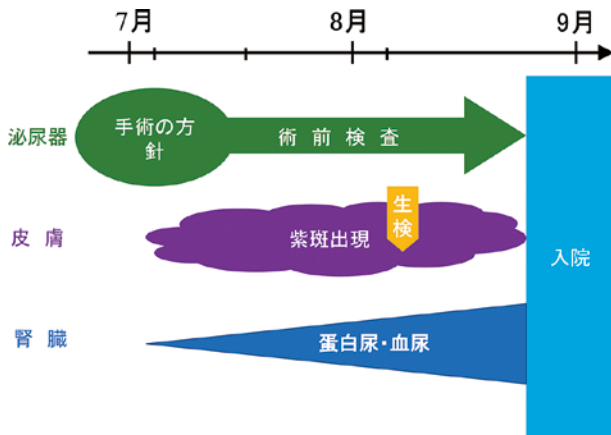


図3 入院までの経過

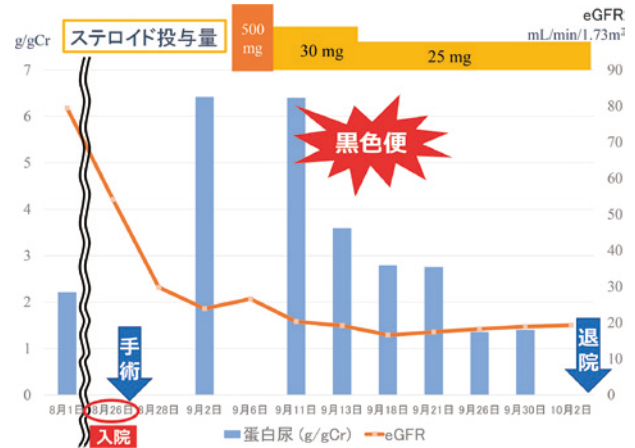


図4 入院後の経過

鑑別を行っていきます。

代表的な疾患としてはループス腎炎、ANCA 関連腎炎、紫斑病性腎炎が挙げられます。

本症例に関しましては年齢が71歳と高齢であることや、抗核抗体が陰性であること、補体低下がないことからSLEに関しては否定的でした。

またANCAの上昇も認めませんでしたので、ANCA 関連腎炎も考えづらいと思われます。

本症例では皮膚科で生検を行いIgA血管炎の診断がついているため、IgA血管炎による腎炎を呈している紫斑病性腎炎と考え今後治療を決定していく方針としました。

入院までの経過をまとめます(図3)。

まず左腎腫瘍が見つかったために、泌尿器科を受診しております。悪性を強く疑う所見であり、手術を行う方針となっております。

術前検査を行っているうちに紫斑が出現し皮膚科を受診、皮膚生検でIgA血管炎の診断になっております。

同時に尿検査では蛋白尿・血尿を認めたため腎臓内科を受診し、紫斑病性腎炎によるものと考え、今後の経過を見て治療方針を決定していくこととなりました。

そして、左腎摘出術施行目的に8月26日に入院となっております。

入院後の経過です。棒グラフで左の軸が尿蛋白量、折れ線グラフで右の軸がeGFRとなっております(図4)。

入院の時点で腎機能は低下しており、血清クレアチニンは0.74 mg/dLから1.05 mg/dLに上昇しました。尿中の赤血球並びに蛋白尿に関しても増加して

おり、炎症が強くなっていることが示唆されました。

診断の確定や今後の治療方針決定のために腎病理組織診断が必要であり、手術で摘出した腎臓から組織を採る方針としております。

長岡：術前の検査の中で紫斑病性腎炎が疑われ、蛋白尿が徐々に増えているという状況で、手術目的に泌尿器科に入院となっております。

ここから泌尿器科の佐竹先生に腎腫瘍について説明していただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

腎腫瘍について～泌尿器科より～

佐竹(泌尿器科)：それでは腎癌についての説明をしたいと思います。

まずは腎癌の基本を説明します。悪性腫瘍における腎癌の頻度は、男性では上から7番目、女性では10番目以降と、決してとても多い悪性疾患ではないです。

腎癌の危険因子として、生活・環境因子としては飲酒、喫煙、肥満などが上げられています。遺伝因子としてVHL病やBHD症候群などの遺伝子疾患関連も報告されています。

また透析患者は、健常人と比較して腎癌発症のリスクは5-10倍であると言われております。

腎癌とは腎臓実質に生じる悪性腫瘍で、淡明細胞型が最も多いとされています。

好発年齢は、50-70歳以上で男性に多い悪性疾患です。今回の症例は71歳でした。

以前は三大症状、血尿、腫瘍触知、疼痛が出現し病院を受診し診断されて、治療が開始されることが多かったです。

しかし近年、検診の普及や画像診断能の向上により、症状はないものの偶発的に診断されるケースが増えました。

本症例でもたまたま胸部CTを撮ったときに左の腎腫瘍が発見されております。

検診などで腎癌が発見される頻度としては、腹部超音波検査21万件でおおよそ0.09%に腎癌が見つかると言われております。かなり少ない頻度ですが、近年は検診における腹部超音波検査で腎癌が発見されることが多いです。

一方症候性の腎癌、つまり古典的な三大症状、肉眼的血尿、疼痛、腫瘤触知などで発症し診断される例は、少なくなってきました。

本症例でも肉眼的血尿や疼痛、腫瘤触知などの症状は認めておりません。

検診で見つかった腎癌のうち74%が限局性、つまり進行していない状態で発見されます。一方三大症状などで見つかった症候性の腎癌は35%が進行していない、つまり6割以上は進行した状態で見つかります。

本症例もクリニカルステージはT1bとなっておりますので、限局性の腎癌の分類になります。

腎癌の肉眼像は、腎実質内に充実した黄色調の腫瘍性病変です。

次に治療について説明します。根治治療として手術が行われます。手術は2つに分けることができ、部分切除による手術、そして根治的腎摘除による全摘があります。

本症例では根治的腎全摘除術を行っております。

手術以外の治療として免疫療法、分子標的薬療法などがあります。

ちなみに、化学療法や放射線療法はあまり有効ではありません。

根治的腎摘除術では、腎臓とともにGerota筋膜内の腎周囲脂肪織を一塊として摘除を行います。

副腎は、転移や浸潤が疑われない限りは温存することが多く、本症例では副腎は温存しております。

最近腎摘除術は腹腔鏡下に行われることが多く、本症例でも腹腔鏡下根治的腎摘除術を行っております。

全摘除術に対して腎部分切除術、つまり腎臓を部分的に腫瘍のところだけを切り取って腎臓を温存する治療があります。

ガイドラインではT1a、つまり4cm以下の腫瘍

に対して積極的に行われます。腎全摘と比較して制癌性、つまり癌の根治性は同等であり腎機能の保持としては部分切除のほうが優位とされています。

部分切除は腫瘍の部分を切除して残った腎臓を縫縮するといった治療で、腎臓のボリュームは少なくなりますが腎臓を温存することができます。

部分切除が行われる理由として腎機能温存の必要性について、最近とても重要視されているからです。

本症例では全摘術を行いました。部分切除の有用性について説明します。

eGFRが下がれば下がるほど、全死亡率や心血管合併症や入院率などが上がっていくというデータが示されています。つまり腎臓を温存することにより、心血管合併症、全死亡率などが低下するということになります。

腎臓を全摘出することによって、どの程度腎機能が低下してしまうか。部分切除と比較した報告です。

腎臓部分切除の場合は10年後でも5割以上の患者さんでeGFRが60ml/分/1.73m²以上保たれているというデータが示されています。8割以上の症例がeGFR45ml/分/1.73m²以上を維持してました。一方全摘を行った症例は、経時的に腎機能が下がっていきます。

本症例においては腫瘍径が6cmでしたのでT1bに分類され、部位的には腎血管や腎盂などに近いところまで及んでおり、そしてさらに腫瘍の形がとてもいびつだったので、部分切除ではなく全摘除を選択するのが通常です。

しかし術後に今回のような経過をたどっていくとわかっていけば、もしかしたら部分切除といった選択肢も考えられたかもしれません。

以上です。

長岡：ありがとうございました。

腎臓を部分切除していたらどうだったかなども考えさせられるようなお話だったと思います。

では、この後の経過の説明をよろしくお願ひします。

腎腫瘍手術後の経過

吉田：手術後の経過になります(図4)。

左腎摘出後、片腎になっておりますので腎臓機能は悪化し、eGFRは約半分程度まで低下しております。

さらに尿蛋白の増加が見られ、この時点で尿蛋白が6.4g/gCr、総蛋白4.4g/dL、アルブミン1.8g/dL

とネフローゼ症候群を呈しておりました。

腎炎の活動性が高まっているものと判断し、手術後経過が安定した時点で、早期の段階でのステロイド加療を行う方針としております。

腎病理では、一部硬化糸球体はありましたが残存糸球体ではメサングウム細胞の増殖と線維細胞性半月体を認め、免疫染色ではメサングウム領域にIgAとC3の沈着があり、IgA血管炎並びに紫斑病性腎炎として矛盾しない結果でした。

年齢等を考慮してメチルプレドニゾロン500mgの点滴を3日間行い、その後プレドニゾロン30mg内服を開始しました。

ステロイドの副作用である高血糖は認めましたが、不整脈等はなく経過しております。

しかしステロイド開始から9日目に黒色便が出現し、採血でヘモグロビンが10g/dLから5.8g/dLまで減少しました。この段階で消化器内科に緊急内視鏡を依頼しております。

上部と下部、双方の内視鏡検査をしておりますが、いずれも明らかな露出血管はなく活動性の出血はありませんでした。

出血の原因に関してはIgA血管炎による消化管出血、小腸出血も考えられましたが、上部では多発する十二指腸潰瘍が見つかったこともあり、今後副腎皮質ステロイド薬による潰瘍の悪化を考慮し、ステロイドは減量の方針としております。

黒色便が認められたあとにプレドニゾロンを25mgに減量し、蛋白尿や血尿の悪化がないことを確認し退院となっております。

長岡：ありがとうございます。

入院中急激な貧血の進行などがありましたが、最終的には尿蛋白は改善し1日1.5g程度まで減少、しかしeGFRは改善が見られずに退院になったようです。

次に森川先生から、紫斑病性腎炎について説明させていただきます。

紫斑病性腎炎について～腎臓内科から～

森川（腎臓内科）：腎臓内科の森川です。よろしくお願ひします。

IgA血管炎についての説明をさせていただきます。

まず血管炎について、その後IgA血管炎についての疫学、病因、症状、診断、治療などについて説

明したいと思います。

その後今回の症例との比較を文献や考察を交えてお話しします。最後にまとめて終了とさせていただきます。

血管炎についてです。Chapel Hill Consensus Conference 2012で血管の太さをもとにした分類が採択されました。血管の太さを大、中、小、細動脈、細静脈、毛細血管と分類し、どこに血管炎が起こるかによってそれぞれ病名が決まってきます。IgA血管炎は小型血管炎の中の、免疫複合体性小型血管炎に分類されています。

IgA血管炎ではまず紫斑が出ます。その後4週間以内に検尿異常や腎機能障害が起こります。時を前後して関節痛や腹痛が起こる、これが4徴になります（図5）。

IgA血管炎によって起こる腎病変のことを、紫斑病性腎炎といいます。

IgA血管炎には、Schönlein-Henoch紫斑病やアレルギー性紫斑病、アナフィラクトイド紫斑病など様々な呼び名がありますが、正式名称はCHCC2012で採択されたIgA血管炎に統一されています。

IgA血管炎の歴史です。1800年に紫斑、腹痛、下血、関節痛、血尿が生じた5歳児の症例が初めて報告されました。その30年後に、Schönleinが紫斑と関節痛の関連を報告、その30年後にHenochが消化器症状と腎障害の関連を報告し、Schönlein-Henoch紫斑病の概念が確立されました。その後Oslerがアナフィラキシー反応によって起こると仮説を立てたため、アナフィラクトイド紫斑病とも言われていますが、現在ではアナフィラキシーによって起こるものではないと言われています。

疫学です。IgA血管炎は15歳以下の小児に多い疾患で、成人ではそれほど一般的ではありません。小児では10万人当たり20人の発症率です。成人ではその4分の1、10万人当たり5人程度の発症率となります。男女比は1.5-2:1で、男性に多いです。アジア人、白人は、黒人より発症頻度が高いです。また冬期に多い傾向があり、約半数の症例で上気道感染が先行します。再発は約3分の1に認めます。

病因です。IgA型の免疫複合体沈着を伴う白血球破砕性血管炎です。原因としては、溶連菌や麻疹ウイルス、水痘ウイルス、パルボB19、サルモネラ、マイコプラズマ感染、あとは食物アレルギーやワクチン接種、悪性腫瘍などが引き金となって、IgA1

まず始めに —IgA血管炎とは？—

- 紫斑 ⇨ 4週間以内腎炎(血尿・蛋白尿)
- 腹部症状
- 関節症状

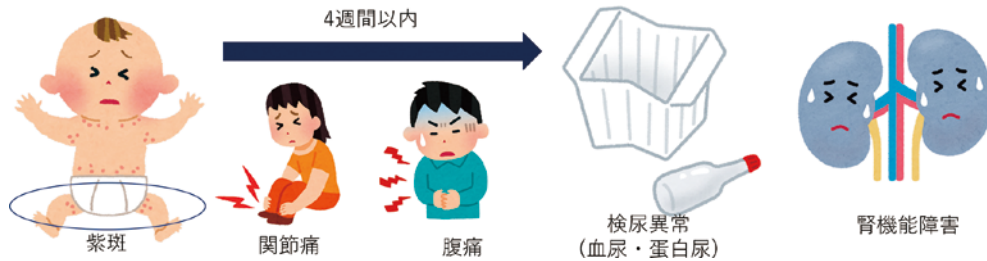


図5 IgA 血管炎とは

型免疫複合体が生じます。

血清中の IgA 産生 B 細胞が増加することによってこのような Polymeric な IgA、特に IgA1 が産生亢進し、これが血管壁、糸球体に沈着します。

最近この IgA1 分子のヒンジ部の糖鎖異常が原因となり、メサングウム増殖に関係することが証明されました。これは IgA 腎症と同様の機序となっています。

症状はほぼ全例に紫斑が出現し、関節痛は 8 割程度、腹痛は 6 割程度です。関節痛は皮疹の数日後に出現することが多いです。腹痛は皮疹と同時、もしくはやや遅れて出現することが多く、回盲部に多いことから虫垂炎との鑑別が必要になります。

消化管出血は 33%、また腎炎については 40% で全例に血尿が出現します。肉眼的血尿は 7%、蛋白尿は 25%、大量蛋白尿であるネフローゼ症候群は全体の 3% です。また睾丸炎や痙攣、心筋炎、中枢神経障害などの稀な症状も出現することがあります。

血液検査所見です。特徴的な検査所見はありませんが、IgA 値が IgA 血管炎患者の 50-70% で上昇していると言われています。小児においては IgA 正常値が多いです。また低補体血症は小児の IgA 血管炎でしばしば報告されていますが、これは最近の溶連菌感染症の証拠であると言われています。

凝固検査は PT、APTT、出血時間、血小板数は全て正常ですが、第 XIII 因子が低下します。特に消化器症状の強い例で見られます。尿検査では血尿、

蛋白尿を認めます。

診断基準は 2 つありますが、基本的には 2006 年に欧州小児リウマチ学会から発表された診断基準が成人で良く用いられます。成人での感度は 100% で特異度 87% です。まず触知可能な紫斑があるか、それとともに 1. 広範囲な腹部疼痛、2. 生検における IgA 優位の沈着、3. 関節炎（急性で関節部位は問わない）あるいは関節痛、4. 腎症状（血尿 and/or 蛋白尿）、これらの 4 つのうち 2 つの基準を満たせば診断となります（図 6）。

鑑別診断は皮疹や血尿、蛋白尿が出る疾患を挙げました。SLE や ANCA 関連血管炎、クリオグロブリン血症性血管炎、MRSA 関連腎症、HUS や TTP、またかなり稀ですけれども低補体血症性尋麻疹性血管炎、白血病などの腎組織浸潤などが挙げられます。

紫斑病性腎炎の病理診断は ISKDC 分類を用います。ISKDC 分類とは、メサングウム増殖や半月体形成などの増殖性病変の割合や分布によって Grade が I-VI に分ける分類です。Grade I は微小変化型。II はメサングウム増殖のみ。III、IV、V はメサングウム増殖 + 半月体形成の病変が巣状かびまん性か、また半月体が 50% 以下なのか、75% 以上なのか、それにより分類します。Grade VI は MPGN 様病変です。

治療です（図 2）。先ほど皮膚科村松先生から説明いただきましたが、皮膚科学会から出された「血管炎・血管障害診療ガイドライン」に沿って治療します。腎症があるかないか。腎症がない場合は消化

• 米国リウマチ学会の診断基準(1990年) 2つ以上の基準項目を満たせば診断
(感度87%、特異度88%)

| 基準項目 | 定義 |
|--------------|-------------------------------------|
| 1.触知できる紫斑 | 軽度隆起性(触知性)の出血性皮膚病変。血小板減少を伴わない |
| 2.初発年齢≦20歳 | 最初の症状出現が20歳以下 |
| 3.腸管アンギーナ | しばしば食事後に悪化するび慢性腹痛もしくは血性下痢で診断される腸管虚血 |
| 4.血管壁への顆粒球浸潤 | 病理組織学的に細動脈あるいは細静脈の血管壁に顆粒球浸潤がある |

• 欧州小児リウマチ学会(2006年) 成人：感度100%、特異度87%

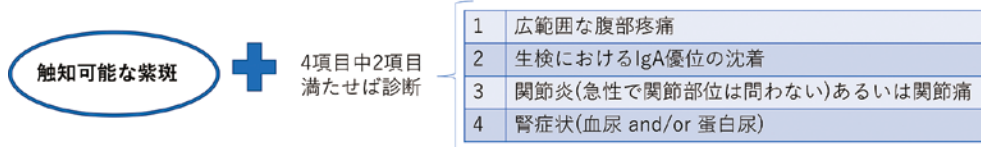


図6 IgA 血管炎の診断基準

器症状があるかないか。消化器症状がなければ、皮膚症状のみなのか、関節症状はあるのか。皮膚症状のみの場合は、安静やDDS、コルヒチン、ステロイド、関節症状がある場合は、NSAIDs や第 XIII 因子製剤も行われます。

消化器症状があつて重症の場合は、ステロイドや第 XIII 因子製剤と補液を行います。また腸重積や大量出血、腸管壊死、穿孔が起こった場合には、開腹手術が行われます。

腎症の治療について、次に詳しく説明していきます。

血尿や軽度の尿蛋白 (0.5 g/gCr 未満) の場合には、安静や減塩、低蛋白食、抗血小板薬を投与します。0.5 g/gCr 以上の場合には、それに ACE-1 や ARB などを追加していきます。上記で無効の場合、もしくは高血圧や腎機能低下を認める症例には、ステロイドや免疫抑制薬、抗凝固療法などを追加します。それでも無効の場合、もしくは進行性に腎機能低下を認める症例には、ステロイドパルス療法を追加していきます。

ネフローゼ症候群を呈している場合はシクロスポリンが保険適応です。

保険適応外では、血漿交換や免疫グロブリン投与が報告されています。免疫グロブリン投与は eGFR 低下の進行を抑え、蛋白尿や血尿の改善や腎組織における活動性病変を減少させると報告はありますがエビデンスはかなり少なく、一般的に投与することは少ないです。扁桃摘出術は効果があったという報告が散見されますが、まだエビデンスはありません。

腎移植を受けた IgA 血管炎患者の 28.6% が再発

した報告がありますが、これは移植腎の廃絶とは関係していなかったと結論付けられています。

最近ではリツキシマブの効果が裏付けられています。リツキシマブは B 細胞上の CD20 抗原に対するモノクローナル抗体です。成人 22 人にリツキシマブを投与して 91% が寛解したという報告や、5 人に投与したところ全員が寛解を達成したという報告があります。難治性や再発性の成人 IgA 血管炎患者で、従来の免疫抑制薬が禁忌である場合の有用である可能性はあります。しかし無作為比較試験のデータではないため、今後データの蓄積が必要と考えます。

続いて今回の症例についての考察をいたします。

悪性腫瘍を契機にアナフィラクトイド紫斑が出現する報告があり、最近では IgA 血管炎の紫斑は、新たな腫瘍随伴性デルマトロームであることが示唆されています。腫瘍随伴性血管炎の発生機序は幾つかの説が提唱されています。腫瘍特異抗原に対する抗体が形成され血管内皮の細胞表面の抗原に類似しているため発症する、もしくは腫瘍細胞自身または周囲の微小環境を介した炎症性サイトカイン分泌が関与する、腫瘍から分泌される TGF-β が IgA クラススイッチを促すなどの説があります。

腫瘍随伴性血管炎によるデルマトロームの場合には、腫瘍摘出後に紫斑などの皮膚症状が軽快して IgA 血管炎の症状も軽快する報告がありますが、本症例では摘出後に尿蛋白は依然続いていたため否定はできないですが可能性は低いと考えています。

しかし成人発症、特に高齢者の IgA 血管炎では悪性腫瘍の検索を積極的に行い、耐術的に可能であ

れば腎機能障害を合併していても外科的治療を優先させることが大事だと思われます。

消化管出血について説明します。IgA 血管炎での消化管出血の機序は、微細血管を中心とした白血球破砕性血管炎が起こり、血管透過性が亢進し粘膜内が滲出、出血し、発赤、びらん、粘膜浮腫、潰瘍が起こります。治療はステロイド増量や第 XIII 因子製剤投与などです。消化管出血の部位別頻度は、十二指腸が 90%、空腸、回腸が 96% で大きな割合を占めています。

本症例では黒色便が出現しヘモグロビンが低下しました。その後上部内視鏡と下部内視鏡を行い、上部では十二指腸潰瘍、下部では腺腫がありました。小腸出血の否定はできませんでした。またステロイド性潰瘍の否定もできませんでした。輸血後は貧血の進行はなく経過しました。ステロイド性潰瘍の可能性も含めて、ステロイドを減量し経過を見ることとしました。

本症例の診断について説明します。欧州小児リウマチ学会の診断基準によると、本症例は触知可能な紫斑と皮膚生検で IgA 優位の沈着と腎障害があり、診断基準を満たします。

また紫斑病性腎炎の ISKDC 分類では、メサンギウム増殖と半月体形成を認め、メサンギウムは巣状に増殖し半月体は全 25 個の糸球体中 3 個認めており、Grade IIIa という診断になります。

続いて本症例における治療法の検討です。本症例はネフローゼ症候群を呈し腎障害もありますが、高齢で悪性腫瘍の併存があるため免疫抑制薬の使用が躊躇されました。

高齢者にステロイド単剤で治療した報告ではステロイドパルス+経口ステロイドが多く、本症例でもプレドニンパルス 500 mg を 3 日間と後療法として 0.5 mg/kg の経口ステロイドとしました。

2019 年に Internal Medicine で掲載された慈恵医大での高齢者 IgA 血管炎の治療の 13 症例の報告では、13 症例中ネフローゼを呈した症例が 9 例でした。治療については、全例でステロイド治療が行われ、4 例がステロイドパルス+経口ステロイド、9 例が経口ステロイドで治療されていました。

2016 年から 2020 年の 4 年間での当院での IgA 血管炎の経験例では、ほとんどがステロイドパルス+経口ステロイド療法を選択しています。1 名は既往にうつ病がありステロイドを早く減量したかったた

め、MMF を追加しています。

予後の考察です。過去の報告において腎移植でドナーとなった方の GFR は腎摘出 1 年後にはおおよそ 30% 程度低下しています。

本症例の腎機能は、手術前 eGFR 79.4 ml/分/1.73 m² でした。腎摘後 eGFR 28.8 ml/分/1.73 m² まで低下しており、腎摘出のみの予想低下より大幅に低下してしまっています。これは IgA 血管炎による腎機能低下が寄与している可能性が高いと考察しています。

IgA 血管炎成人発症では約 30% で腎機能が低下し、その約 25% が腎不全に至ります。ネフローゼ症候群を呈した場合は約 40% が腎不全に至る予後不良疾患であり、今後も当科の外来通院を継続します。

今後の治療としては抗血小板薬の内服や、シクロスポリン、リツキシマブ、MMF などの免疫抑制薬の追加の投与を検討しています。

まとめです。

IgA 血管炎は、紫斑+血尿 (+腹痛+関節痛)、そのほかさまざまな症状が出現します。原因としては感染症などを契機に IgA が産生亢進し、それが血管壁や糸球体に沈着します。

治療は症状に応じてステロイドや抗血小板薬などで行います。

予後は小児では極めて良好ですが、成人では腎不全に至る可能性があります。

以上です。

長岡：ありがとうございました。

非常に詳しく IgA 血管炎についてまとめていただいたと思います。

最後に吉田先生にまとめをお願いします。

ま と め

吉田：まとめです (図 7)。

左腎腫瘍に合併した紫斑病性腎炎の一例を経験しました。

高齢であることや副作用の観点からステロイド加療を最小限にし、今後の維持療法においても速やかに漸減をしていくことが必要と考えられました。

今回皮膚科、泌尿器科、また消化器内科など複数科にまたがる症例でありましたが、スムーズな連携が診療に役立ったと言えると思います。

以上となります。

- 左腎腫瘍に合併した紫斑病性腎炎の一例を経験した。
- 副作用の観点からステロイド加療を最小限にする必要があり、今後の維持療法においても速やかに漸減をしていくことが必要と考えられた。
- 疾患、病態が複数科にまたがる症例であったが、スムーズな連携が診療に役立った。

図7 結語

長岡：ありがとうございました。

IgA 血管炎、腎腫瘍について説明いただきました。ネフローゼ症候群の治療をして蛋白尿は改善傾向でしたが完全寛解に至らない、しかも腎臓摘出をしているので腎機能低下の原因が IgA 血管炎で悪くなっているのか、腎摘後の経過なのか判然とせずいろいろ悩みながら治療した経過でした。

退院の時点でも 1g/日以上蛋白尿が残り腎機能も改善していない状態で退院となりましたが、今後について外来主治医である長井先生、どのように考えていらっしゃいますか。

長井（腎臓内科）：腎臓内科の長井です。

先程、症例経過の中でも説明があったように、予想以上に腎摘後に腎機能障害とネフローゼ症候群の進行が速く高度であった症例でしたが、やはり腎摘だけでなく血管炎の合併が関与していたことを再認識いたしました。

退院時に患者さんの ADL は杖を利用してなんとか歩ける状況であり、腎機能障害も呈していたことから通常であれば併用を考えるシクロスポリンの投与は見送り、今回はステロイド単剤投与として外来で漸減しながら治療を継続しております。

現在血清クレアチニンは 2 mg/dL 前後、随時尿蛋白 1 g/gCr 前後であり、ネフローゼ症候群からは完全に離脱しているものの、なかなか寛解に至らない状況でした。免疫抑制薬の併用を悩んでいるさなか、先日この患者さんが発熱と呼吸困難で外来へ来院されました。CT 上は両側のすりガラス影を伴う肺炎像を認め、COVID-19 感染症の流行下でありました

のでコロナウイルスの PCR 検査も行いました。結果は陰性であり通常の細菌性肺炎の治療が奏功し、今はお元気にされています。

この患者さんのように、全身性疾患である血管炎に悪性腫瘍を合併している患者さんに免疫抑制薬を使用していく難しさを、日頃から痛感しております。今後は、今回皆様に教えていただいたことを念頭に、他科の先生方と一緒に併診しながら、血管炎の病勢を抑え込みつつネフローゼ症候群を呈さないよう、CKD としてしっかり管理していく所存であります。

長岡：ありがとうございました。

1 件、質問がありました。

この症例は癌と合併する血管炎と IgA 血管炎と、どちらに分類するべきかという非常に難しい質問です。

癌に関連する血管炎と診断するにはおそらく癌抗原と、それに関連する抗体などの証明が必要なのかなと思います。森川先生コメントお願いいたします。

森川：先ほどスライドであったように、区別するのは難しいと思います。確かに ANCA 関連血管炎の場合には、ANCA 値が高値でも腫瘍を除外し腫瘍性血管炎を除外しなければいけません。IgA 血管炎では、近年腫瘍随伴性デルマドロームなのではないかと報告されていますが、現状では欧州の小児リウマチ学会から出されている診断基準を満たしていれば基本的には IgA 血管炎というのは診断されますので、それがまずメインの病名にはなると思います。

長岡：ありがとうございます。

この分類については非常に難しく今はこのように考えますが、今後考え方は変わっていく可能性はあります。最初に菅野先生がおっしゃったように、いろいろな人が沢山の事を考え続けるしかないのではないかと思います。

これで臨床懇話会を終了いたしたいと思います。ご協力いただきましてありがとうございました。

(田代倫子編集委員査読)