



Treatment strategies for Henoch-Schonlein purpura nephritis by histological and clinical severity

忍頂寺, 毅史

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2012-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5442

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005442>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity

血清アルブミン値と組織所見に基づいた紫斑病性腎炎の治療戦略

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
小児科学
(指導教員：飯島一誠 教授)

忍頂寺 毅史

【背景】Henoch-Schönlein 紫斑病 (HSP) とは全身の血管炎をきたす原因不明の疾患であり主として小児期に発症する。症状として紫斑等の皮膚症状、腹痛等の消化器症状、関節痛等の関節症状、更に尿異常等腎症状が知られている。腎症状は HSP の約 50% の患者に起こり紫斑病性腎炎 (HSPN) と呼ばれている。HSPN は長期予後を規定する重要な合併症である。末期腎不全に至る例も散見されるが、HSPN の治療介入に関する明確なエビデンスがないため、治療方針は施設によってさまざまである。我々は HSPN を血清アルブミン値と病理組織学的所見に基づいて厳密に分類し治療を行ってきた。その結果につき後方視的に検討したので報告する。

【方法】HSPN は HSP と診断できかつ尿沈査で赤血球が 10/HFP 以上のものと定義した。患者の対象は 1996～2008 年までに神戸大学小児およびその関連施設にて HSPN と診断し腎生検した小児 50 例である。治療効果判定として尿蛋白・クレアチニン比と推定糸球体濾過率を使用した。病理組織学的分類は国際小児腎臓病研究班 (ISKDC) 分類を使用した。データは平均値±標準誤差にて表現し、P 値は 0.05 未満を統計学的有意とした。HSPN に対する腎生検の適応はネフローゼ症候群で発症したものもしくは尿蛋白・クレアチニン比が 3-6 カ月以上にわたって 0.5 以上を示すものとした。重症度分類と治療方針は、生検時血清アルブミン値が 2.5g/dl 未満または ISKDC grade IV 以上は重症群とし、ステロイド、ミゾリピン、ジビリダモール、ワーファリンによる多剤併用療法を行い、生検時血清アルブミン値が 2.5g/dl 以上かつ病理組織学的所見が ISKDC 分類 grade III 以下は中等症群とし、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) またはアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の投与を行った。ちなみに尿蛋白・クレアチニン比が 0.5 未満のものは軽症と定義しているが今回の検討には加えていない。

【結果】全体の観察期間 3.8±0.4 カ月であった。治療開始後、重症群および中等症

群いずれの症例も尿蛋白クレアチニン比は有意に減少し、それぞれ 7.4 ± 1.9 、 6.4 ± 1.2 ヶ月で蛋白尿は消失した。中等症群の1例のみ発症1年後にHSPとともにHSPNが再燃しネフローゼ症候群をきたしたため重症例に準じて多剤併用療法が行った。最終観察時には全例が尿蛋白の消失をみたが、血尿が残存するものは重症群、中等症群それぞれ3例(16%)、9例(29%)であった。推定糸球体濾過率の有意な低下はなく、末期腎不全に至った症例はなかった。有害事象として重症群で一過性の中心性肥満や満月様顔貌を、中等症群で乾性咳やアレルギー反応を認めたが、その他重大な合併症をきたした症例はなかった。

【考察】HSPNは末期腎不全を回避するためにステロイドパルス、ウロキナーゼパルス、血漿交換、扁桃摘出など強力な治療をされることがあるが、これらの治療適応にはコンセンサスが得られたものはない。また過去の報告ではこれらの治療の対象として重症例だけでなく軽症例から中等症例も含まれている。一方でACE-I/ARBは軽症～中等症のIgA腎症では効果があることが知られており中等症のHSPNでも投与1カ月で蛋白尿の減少がみられたという報告がある。我々のデータでも中等症に対するACE-I/ARBの治療にてほとんどのケースで尿蛋白の改善を認めていることから、ステロイドを使用した強力な治療は中等症HSPNには必要がないと考えられる。

また今回、軽症に対する治療介入を避けるために尿蛋白クレアチニン比0.5未満の症例に関しては経過観察を継続し腎生検及び治療介入を避けている。軽症例に関しては詳細な検討は加えていないがこのように経過観察した症例で後に強力な治療を余儀なくされたり治療が遅れて重症化したりした症例はなく腎生検の適応としても適切であったと考えられる。

更に重症例に対する多剤併用療法は本研究においては全例奏功している。多剤併用療法の重症HSPNに対する有効性も示唆される。ただし本研究ではISKDC grade III以下

の症例が70%を占めているため、軽症例のみをみている可能性がある。今後ランダム化比較試験等大規模試験の実施が望まれる。

過去にはHSPN発症時のネフローゼ状態や蛋白尿の持続は末期腎不全のリスクファクターであるという報告がある。また病理所見は腎機能障害や蛋白尿の程度と相関関係があるという報告も存在する。しかし我々のデータで病理所見にてISKDC Grade IIと診断されたがネフローゼ状態により多剤併用療法を選択した症例が26%にも及ぶということから治療方針の決定には血清アルブミンと組織所見それぞれ単独でなく、共に必要であると考えられた。

【総括】中等症(血清アルブミン >2.5 g/dlかつISKDC $<$ grade IV)の小児HSPNにはACEIもしくはARBによる加療が有効で、これ以上の強力な治療は不要である。また血清アルブミン値と腎生検組織による重症度の分類は治療方針を決定するのに有用である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2237号	氏名	忍頂寺 毅史
論文題目 Title of Dissertation	Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. 血清アルブミン値と組織所見に基づいた紫斑病性腎炎の治療戦略		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner	西 煥一	
	副 査 Vice-examiner	西尾 久英	
	副 査 Vice-examiner	伊藤 智雄	

(要旨は1,000字~2,000字程度)

小児紫斑病性腎炎(HSPGN)は、時に末期腎不全にまで進行する腎炎であり、ステロイド治療や免疫抑制療法が選択される。しかし、組織学的あるいは臨床的に軽症と思われる症例には、も非ステロイド治療が選択される。このように、現在ではまだ一定の治療方針が確立されているわけではない。そのため著者らは、後ろ向き研究として、小児紫斑病性腎炎50例の治療経過をまとめ、HSPGNの治療戦略について検討を加えている。

対象症例をHSPGNの病理所見分類であるISKDC分類と臨床パラメーターの血清アルブミン値により2群に分類している。ISKDC分類IからIIIかつ血清アルブミン値 $>2.5\text{g/dl}$ の症例をModerately severe群とし、ISKDC分類IVからVまたは血清アルブミン値 $\leq 2.5\text{g/dl}$ の症例をSevere群としている。Moderately severe群には、アンジオテンシ変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬を使用し、Severe群には、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬(アザチオプリンまたはミゾリピン)、ワルファリン、ジピリダモール併用のカクテル療法が加えられている。

治療開始前の2群間のベースラインデータ比較では、血清アルブミン値以外に、尿蛋白量、発症から腎生検までの期間、組織所見Gradeに有意差が認められた。Severe群が明らかに組織所見と臨床所見が重症であった。ただし、腎機能には有意差が認められなかった。この異なるベースラインデータを有する2群の治療開始後の経過を観察し比較している。その結果、カプラン・マイヤー法による蛋白尿寛解率には2群間に有意差は認められなかった。また、最終観察時の2群間の臨床所見データの比較でも、観察期間、尿所見正常率、腎機能などに有意差が認められなかった。

もともと、ベースラインデータにおいて有意差のある2群間において、異なる内容の治療介入試験を実施し比較している。最終観察時にHSPGNの臨床所見には有意差が消失していたことから、筆者らはカクテル療法のような積極的治療は、Moderately severe群に対しては不必要で、アンジオテンシ変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療でも十分ではないかとしている。しかし、この研究は後ろ向き観察研究であり、症例数も少ない研究であることから、この結論にはまだ疑問の余地もあり、更に治療法の確立をするためには、前向きコントロール試験をすることが必要であることを最後に強調している。

本研究は、今までに確立していない、HSPGNに対する治療法を、組織所見と臨床所見から層別化し、後ろ向き比較研究で検討し、一定の結論を得ている。今までにこのような臨床試験は少なく、価値のある知見が得られた臨床研究であると思われる。よって本研究は、医学博士の学位を得る資格があると認める。