

●症 例

血漿交換が奏効した肺胞出血と脳病変を伴う劇症 IgA 血管炎の 1 例

濱田 昌平^{a,b} 一安 秀範^a 赤池 公孝^b
永野 潤二^b 福田浩一郎^b 興梠 博次^a

要旨：症例は 66 歳，男性．急性扁桃炎後の肺炎疑いで入院となった．肺胞出血，腎障害，関節痛，腹痛，下肢に触知可能な紫斑を認め，皮膚病理所見等から IgA 血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）と診断した．本症例は，肺，皮膚，腎，消化管，脳に血管炎病変を合併した劇症例でステロイドパルス療法が奏効せず人工呼吸管理となったが，血漿交換が著効し，維持療法終了後も再発はない．腎不全や消化管出血例は報告されているが，肺胞出血と脳血管炎を伴い，血漿交換で救命しえた劇症例はまれであり，貴重な症例と考え報告する．

キーワード：IgA 血管炎，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病，肺胞出血，脳血管炎，血漿交換
IgA vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, Alveolar hemorrhage, Cerebral vasculitis, Plasmapheresis

緒 言

IgA 血管炎（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）は紫斑，腹痛，関節痛を 3 主徴とする全身性疾患であり，IgA が関与する細小血管の免疫複合体性血管炎である¹⁾．β 溶血性レンサ球菌による上気道感染後の発症が多い．小児で最も頻度の高い血管炎だが成人発症はまれであり²⁾，小児発症と比較して重症化しやすい．重篤な腎障害や消化管出血を合併することがあり³⁾，まれではあるが肺胞出血，中枢神経障害の報告も散見される⁴⁾⁵⁾．重症 IgA 血管炎に対する治療法は確立しておらず，一般的にはステロイドパルス療法やシクロホスファミド大量点滴静注療法（intravenous cyclophosphamide：IVCY）が行われる．今回，血漿交換が奏効した肺胞出血と脳病変を伴う劇症の IgA 血管炎の 1 例を経験したので報告する．

症 例

患者：66 歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：高血圧症．

現病歴：高血圧症に対する内服治療中だった．20XX 年 10 月初旬，同居の孫がβ溶血性レンサ球菌による扁桃炎に罹患し，同時期に強い咽頭痛と発熱が出現した．1 週間ほどで自然に改善したが，再び発熱と倦怠感が出現した．10 月 28 日に近医を受診し，レボフロキサシン（levofloxacin）の投与後も症状は持続し 11 月 2 日にクラリスロマイシン（clarithromycin）へ変更されたが呼吸困難が出現した．11 月 6 日の再診時に肺炎が疑われ当科紹介入院となった．

入院時身体所見：身長 163 cm，体重 65 kg，体温 38.5℃，脈拍 110/min・整，酸素 2L 投与下に経皮的動脈血酸素飽和度 94%，血圧 116/76 mmHg，意識清明，扁桃腫大なし，心音異常なし，肺野は両側 coarse crackles を聴取，腹部は軟で圧痛なし，皮膚は両膝関節や下腿に左右対称に散在する触知可能な紫斑あり（図 1A），両手指，下腿に浮腫あり．

入院時検査所見：白血球 10,500/μl（好中球 78%，リンパ球 16%，好酸球 2%，単球 4%），CRP 20.6 mg/dl，LD 490 U/L，BUN 21.2 mg/dl，Cr 1.47 mg/dl と上昇を認め，尿潜血と尿蛋白が陽性を示した．血小板数 24 万/μl，PT 75%，APTT 70% と出血傾向は認めなかった．免疫グロブリンは IgA 459 mg/dl と上昇を認めた．血中補体値は正常で，インフルエンザウイルス抗原陰性，尿中抗原は肺炎球菌，レジオネラともに陰性であった．

胸部 X 線写真は，両下肺野にすりガラス影を認め，胸部単純 CT では，両側末梢側優位に斑状のすりガラス影を認めた．肺底部には浸潤影も認めた（図 2）．

連絡先：濱田 昌平

〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1

^a熊本大学医学部附属病院呼吸器内科，

^b熊本市市民病院呼吸器内科

(E-mail: hamal017@hotmail.com)

(Received 16 Jun 2016/Accepted 31 Oct 2016)

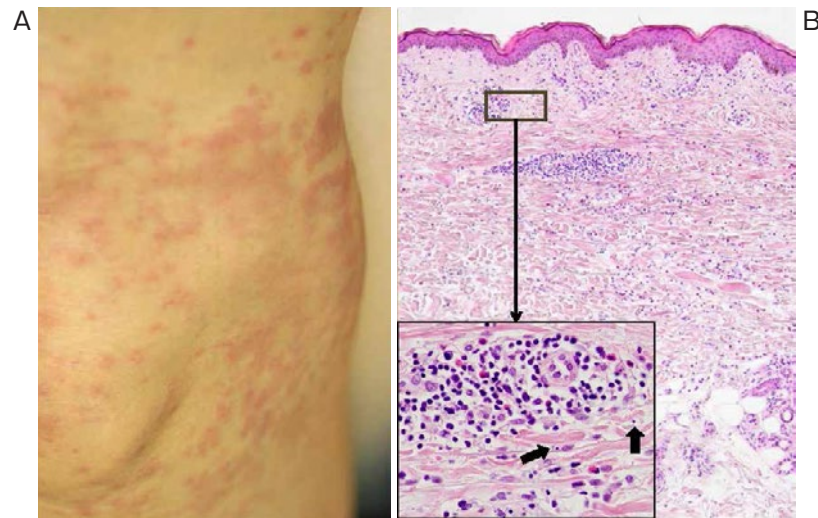


図1 入院時皮膚所見. 皮膚所見 (A) は, 膨隆を伴う発赤が独立して散在し, 一部は融合を認めた. 圧迫で消退しない触知可能な紫斑である. 皮膚生検による病理学的検討 (B: hematoxylin-eosin 染色) では皮下組織, 真皮中下層は正常だが, 真皮表層の細小血管周囲に炎症細胞浸潤を認める. 同部位の強拡大 (細矢印) においては, 好中球が破碎した際に出現する核塵がみられる (太矢印). 蛍光抗体法では IgA や補体の沈着は認めなかった.



図2 入院時胸部画像所見. 胸部 X 線写真 (A) にて両側下肺野にすりガラス影を認め, 胸部単純 CT (B) では, 両側末梢側優位に斑状のすりガラス影を認める. 肺底部には浸潤影も認める.

入院後経過 (図3): 酸素化は悪化傾向であり, 血痰, 膝関節痛, 腹痛を認めた. KL-6 値は 360 U/ml と上昇を認めなかったが急速進行性の間質性肺炎, または肺胞出血を疑い, 入院3日目よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/日×3日間のステロイドパルス療法を開始したものの, 咯血が増強し, 呼吸不全は進行した. 入院4日目に気管内挿管, 人工呼吸管理を開始し, 気管支鏡検査を施行した. 気管支内腔は両側広範囲に多量の血液を認めた. 気管支肺胞洗浄液にてヘモジデリン貪食像を伴う血性回収液が得られ, 肺胞出血と診断した. また, 気管支肺胞洗浄液培養, 血液培養も陰性で感染症を示唆する所見は認めなかった. 右下腿の皮膚生検による病理学的検討では, 真皮表層の細小血管に白血

球破碎性血管炎を認めた (図1B). 蛍光抗体直接法では血管壁に IgA や補体の沈着は認めなかった. 尿潜血と尿蛋白の持続に加え消化管出血も認め, ステロイドパルス療法は奏効しなかった. 劇症の血管炎症候群と考え, 入院6日目より3日間の血漿交換を開始した. 血漿交換は初日終了時点で効果が発現し (表1), 入院7日目には IVCY も施行した. 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) を含めた自己抗体はすべて陰性であることが明らかになり, 欧州リウマチ学会/小児リウマチヨーロッパ協会の診断基準⁶⁾を満たすことから IgA 血管炎 (ヘノッホ・シェーンライン紫斑病) と診断した.

血漿交換開始直前と終了時 (入院8日目) を比較する

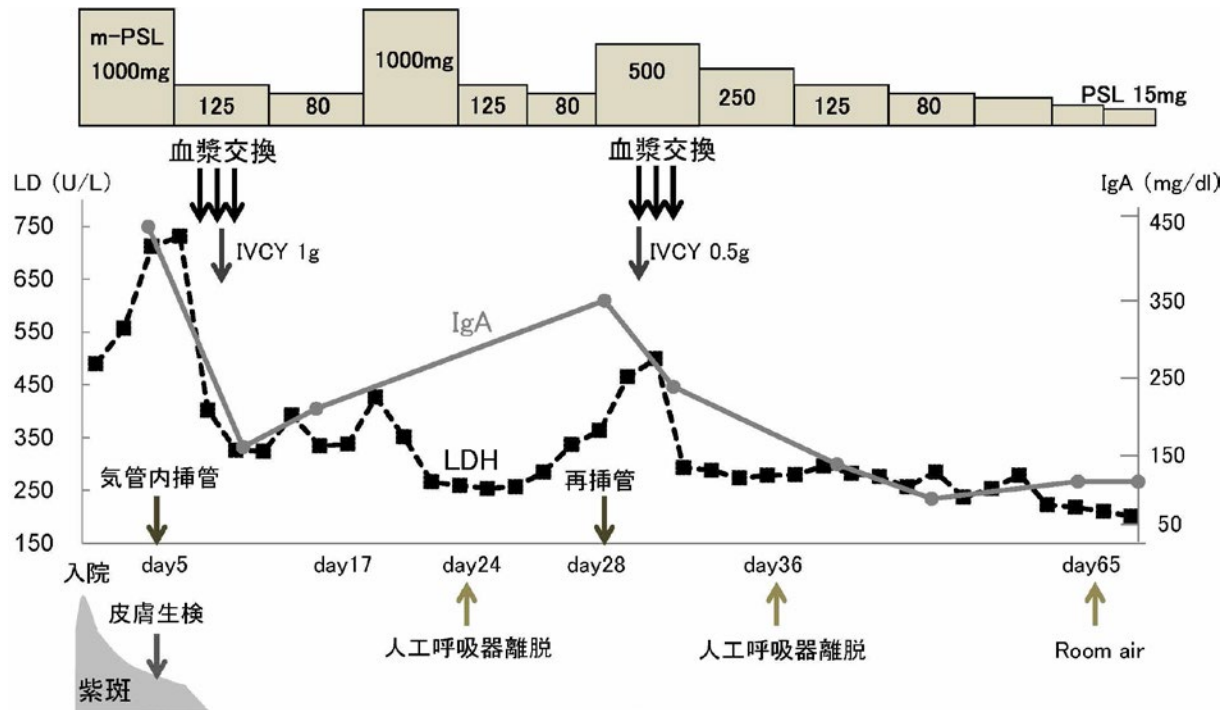


図3 入院経過. LDH, IgA は病勢とともに変動し, 2 回目の血漿交換後は再増悪を認めず, 呼吸不全は改善した.

表 1 血漿交換前後の検査所見の変化

	血漿交換開始前 (入院 6 日目)	血漿交換 2 日目 (入院 7 日目)	血漿交換終了後 (入院 8 日目)
IgA (mg/dl)	454	未検査	193
LD (U/L)	731	402	326
CRP (mg/dl)	27.7	4.7	1.5
sIL-2R (U/L)	3,229	未検査	1,117
フェリチン (ng/ml)	3,240	未検査	710
D-dimer (μg/ml)	150	117	23
PaO ₂ /FiO ₂	89	130	215

と血液検査所見, 酸素化能は著明に改善した (表 1). しかし, 病勢は再燃し, 入院 28 日目に再度のステロイドパルス療法, IVCY, 血漿交換を施行した. その後は病勢のマーカーとなった IgA, LD は順調に低下し, 酸素化能も改善した.

IgA 血管炎による多臓器病変に関しては, 肺, 皮膚, 腎, 消化管に加えて中枢神経病変も認めた. 意識障害と痙攣が遷延し, 頭部 MRI にて多発微小梗塞と微小出血, 深部白質の多発異常信号を認め, 脳血管炎と診断した. これらの病変はいずれも鎮静化し, 入院 114 日目に独歩で自宅退院となった. 副腎皮質ステロイドは漸減し約 4 年後に中止したが, その後 2 年の経過で再燃はない.

考 察

IgA 血管炎は, 細小血管における血管壁への IgA 免疫沈着を認める, 免疫複合体性血管炎に分類される¹⁾.

IgA 血管炎患者における成人が占める割合は 10% 未満と低く, 皮膚症状は 96%, 腹痛は 48%, 関節痛は 61% でみられる²⁾³⁾. 成人例は重症化しやすく, 重篤な腎機能障害が 11%, 消化管出血が 13% に併発する³⁾. 肺病変については 56 例の成人 IgA 血管炎のうち, 3 例 (5.3%) に肺胞出血を認めたという報告がある⁴⁾. 脳血管炎は 31% に認めるが, その症状の多くは頭痛や精神状態の変化である. まれに, 痙攣などの重篤な症状を呈する場合に画像検査で脳梗塞, 脳出血や, 脳症を反映する白質の異常信号を認める⁵⁾.

IgA 血管炎の診断には、欧州リウマチ学会/小児リウマチヨーロッパ協会による診断基準が主に用いられており、下肢優位の触知可能な紫斑または点状出血が必須項目で、その他の4項目：①広範囲の腹痛、②生検組織で細小血管炎とIgA優位の沈着、③急性の関節炎、あるいは関節痛、④血尿、蛋白尿を伴う腎障害、のうち1項目以上を満たす必要がある⁶⁾。本症例では必須項目に加えてその他の3項目が満たされており、IgA血管炎の診断が可能である。血管壁のIgA免疫複合体の沈着は48時間以上経過すると消失していくため、本症例のように紫斑の出現から3日以上経過しステロイドが投与されている場合はIgA沈着が証明できないことも多い⁷⁾⁸⁾。本症例は、IgA血管炎症例の30~50%にみられるβ溶血性レンサ球菌の上気道への先行感染が強く疑われたこと、血清IgAが病勢とともに変動したこともIgA血管炎に特徴的であり、確定診断に至った。真皮表層の細小血管炎の所見から結節性多発性動脈炎は否定的であった。ANCA陰性の顕微鏡的多発血管炎との鑑別も必要であったが、日本人を対象としたコホート研究では、ANCA陰性の顕微鏡的多発血管炎は1.3%と低頻度で軽症例が多いため、否定的であった⁹⁾¹⁰⁾。

病因については、細菌やウイルスの抗原刺激によって異常構造を有するIgA抗体が扁桃とその周囲のリンパ組織で産生され、IgG抗体と免疫複合体を形成して血管壁に付着することが想定されている。また、薬剤が関与することもある。本症例はアムロジピンベシル酸塩が10年間投与されていたが、現在も内服継続中で再燃はないことより関連性は考えにくい。

IgA血管炎は通常、軽症例では対症療法のみで改善する。一方、重症例ではステロイドパルス療法にIVCYの追加を推奨する報告もあるがevidenceは十分ではない¹¹⁾¹²⁾。Augustoらは、成人IgA血管炎に対する血漿交換を腎不全、もしくは消化管出血に対して施行した11例をまとめ、全例寛解に至り再発はないことを報告している¹³⁾。他方、肺胞出血症例のreviewでは、成人発症18例のうち6例(33%)が死亡しているが、血漿交換は未施行である⁸⁾。画像所見の異常を呈した脳血管炎の報告は成人例で2例のみであり、血漿交換は未施行である¹⁴⁾。本症例は、肺胞出血と脳血管炎を併発した劇症例だがIVCY施行前から病勢は改善し始めており、また、IVCYは効果発現までに数日以上を要するため、主として血漿交換が奏効したと考える。

腎・消化管病変を伴うIgA血管炎に対して良好な結果が得られている血漿交換が、肺胞出血と脳血管炎を併発した本症例にも奏効し救命しえた可能性が高い。血漿交換の作用機序は大部分が明らかでないが、血中のIgA免疫複合体、炎症促進物質、凝固促進物質の除去が想定

されており¹⁵⁾、本症例でも血漿交換後に血清IgAや炎症マーカー、D-dimerの低下を認めた(表1)。

本症例は、IgA血管炎には多臓器病変を呈する劇症例があること、ならびに治療として血漿交換も考慮すべきことが示された貴重な症例と考え報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
- 2) Gardner-Medwin JM, et al. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360: 1197-202.
- 3) Pillebout E, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1271-8.
- 4) Nadrous HF, et al. Pulmonary involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1151-7.
- 5) Stefek B, et al. Henoch-Schönlein purpura with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Pediatr* 2015; 167: 1152-4.
- 6) Ozen S, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Final classification criteria. Part II. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 798-806.
- 7) Larson AR, et al. Utility of immunofluorescence testing for vascular IgA in adult patients with leukocytoclastic vasculitis. *Am J Clin Pathol* 2014; 142: 370-4.
- 8) Rajagopala S, et al. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the English literature. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 391-400.
- 9) 横野博史, 他. 難治性血管炎に関する調査研究平成25年度総括・分担研究報告書 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 2013; 11-17.
- 10) Harris A, et al. ELISA is the superior method for detecting antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of systemic necrotising vasculitis. *J Clin Pathol* 1999; 52: 670-6.
- 11) Eknayan G, et al. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:

- 139-274.
- 12) Chartapisak W, et al. Prevention and treatment of renal disease in Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94: 132-7.
- 13) Augusto JF, et al. Addition of plasma exchange to glucocorticosteroids for the treatment of severe Henoch-Schönlein purpura in adults: a case series. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 663-9.
- 14) Eun SH, et al. Cerebral vasculitis in Henoch-Schönlein purpura: MRI and MRA findings, treated with plasmapheresis alone. *Pediatr Int* 2003; 45: 484-7.
- 15) Coppo R, et al. Plasma exchange in progressive primary IgA nephropathy. *Int J Artif Organs* 1985; 8: 55-8.

Abstract

Successful plasmapheresis therapy in elderly fulminant IgA vasculitis with alveolar hemorrhage and cerebral vasculitis

Shohei Hamada^{a, b}, Hidenori Ichiyasu^a, Kimitaka Akaike^b, Junji Nagano^b, Koichiro Fukuda^b and Hirotsugu Kohrogi^a

^aDivision of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital

^bDivision of Respiratory Medicine, Kumamoto City Hospital

A 66-year-old patient was admitted to a hospital because of suspicion of secondary pneumonia after acute tonsillitis. By the findings of arthralgia, abdominal pain, nephropathy with urinary protein and uric blood, palpable purpura on the lower extremities, and a histopathology of skin biopsy, he was diagnosed with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). Despite intravenous steroid pulse therapy, the patient had alveolar hemorrhage, and mechanical ventilation was required resulting from progressive respiratory failure. The vasculitis had developed in both lungs, kidney, skin, digestive tract, and brain. The patient had prolonged impaired consciousness and convulsion because of cerebral vasculitis. Two cycles of plasma exchange were performed, and systemic vasculitis was improved. The patient remains disease-free for two years after discontinuation of steroid therapy. We report here a first case of fulminant IgA vasculitis accompanied by alveolar hemorrhage and cerebral vasculitis, which were successfully treated by plasmapheresis.