

報 告

Henoch-Schönlein 紫斑病に合併した遷延性難治性腹痛に
プレドニゾロンとウリナスタチンの併用が著効した小児例¹埼玉県済生会栗橋病院小児科²東京女子医科大学医学部小児科学カネコ ヒロタカ ハシモト カズノリ シラガ ヒロシ オオサワ マキコ
金子 裕貴^{1,2}・橋本 和典^{1,2}・白髪 宏司^{1,2}・大澤眞木子²

(受理 平成25年1月8日)

Marked Improvement Following Prednisolone-ulinastatin Combination Therapy
for Prolonged Refractory Abdominal Pain in a Child of Henoch-Schönlein PurpuraHirotaka KANEKO^{1,2}, Kazunori HASHIMOTO^{1,2}, Hiroshi SHIRAGA^{1,2} and Makiko OSAWA²¹Department of Pediatrics, Saitama-ken Saiseikai Kurihashi Hospital²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 3-year-old boy with Henoch-Schönlein purpura (HSP) was admitted to our hospital for severe abdominal pain. Although his abdominal pain was improved by the initial prednisolone (PSL) therapy, he showed repetitive refractory abdominal pain following steroid tapering. Currently, there are no other established treatment for prolonged refractory abdominal pain with HSP than steroid administration. In this case, prolonged refractory abdominal pain lasting for 50 days, was ceased on the next day of the combination therapy of PSL and ulinastatin. Ulinastatin, that is known to have several therapeutic pharmacokinetics has been used for the treatment of acute pancreatitis and acute circulatory failure, etc. We have experienced a remarkable therapeutic effect of ulinastatin for the intractable abdominal pain caused by HSP. Further accumulation of these cases are mandatory for evaluating the effectiveness of this treatment.

Key Words: Henoch-Schönlein purpura, abdominal pain, ulinastatin

緒 言

Henoch-Schönlein 紫斑病 (Henoch-Schönlein purpura : HSP) は IgA 免疫複合体沈着による小血管の血管炎が本態である¹⁾²⁾。皮膚症状, 消化器症状, 関節症状が 3 主徴であるが出現順位に一定の傾向はない。また, 腹痛や関節痛が紫斑に先行する例は約 20% との報告があり³⁾, 診断に苦慮することがある。腹痛や関節痛の治療に特異的な治療法はなく, 腹部症状や関節症状が強い例には, 対症療法的にステロイド薬を投与する⁴⁾。本疾患は自然治癒傾向が強いが, 重要な合併症として腎炎がある。また約 1/3~1/2 の例に紫斑をはじめとする再発を認め, 多くは 6 週間以内であるが, 時に 3~7 年後という報告もある¹⁾。多くは一過性で安静により改善するが, 時に難治性である⁴⁾⁵⁾。これら, ステロイド依存性や不応性の

腹痛や関節痛の難治例に対する治療のガイドラインは示されておらず, 各施設が様々な方法で行っているのが現状である。治療法としては, 血液凝固第 XIII 因子製剤, ウリナスタチン (ulinastatin or urinary trypsin inhibitor : UTI), ジアミノジフェニルスルホン (diaminodiphenylsulfone : DDS), ステロイドパルス療法などが有効であったとの報告があるものの^{5)~9)}, 少数例であり標準的治療法としては確立しておらず, 保険適応もない。

今回, 遷延性難治性腹痛を合併した HSP の 3 歳の男児に, プレドニゾロン (prednisolone : PSL) と UTI の併用療法が著効したので報告する。

症 例

患者 : 3 歳 8 ヶ月の男児

主訴 : 嘔吐, 腹痛, 紫斑

Table Laboratory data on admission

<Complete blood count>		<Blood chemistry>	
WBC	7,930 / μ l	Total protein	5.0 g/dl
Neutrophil	69.2 %	Albumin	3.0 g/dl
Lymphocyte	22.6 %	AST	34 IU/L
PBC	436×10^4 / μ l	ALT	11 IU/L
Hemoglobin	12.8 g/dl	LDH	353 IU/L
Hematocrit	37.7 %	BUN	11 mg/dl
Platelet	30.4×10^4 / μ l	Creatinine	0.24 mg/dl
<General urinalysis>		Na	135 mEq/L
Specific gravity	1.017	K	4.5 mEq/L
pH	6.5	Cl	101 mEq/L
Occult blood	(-)	CRP	0.38 mg/dl
Protein	(-)	Glucose	93 mg/dl
Glucose	(-)	Erythrocyte sedimentation rate (1/2h)	1.0/4.0 mm
Ketone	(+2)	Immunoglobulin A	102 mg/dl
		Factor XIII	33 %

家族歴，既往歴：特記事項なし

予防接種歴：DPT 三種混合 1 期追加，BCG，生ポリオ，麻疹風疹混合 1 期，日本脳炎，水痘，ヒブ，7 価肺炎球菌ワクチンは 3 歳 8 ヶ月までに接種済みである。

現病歴：腹痛を伴う嘔吐を認め，近医では胃腸炎の診断で経過観察されていた。第 5 病日に腹痛と嘔吐が頻回となり，下肢に出血斑が出現し，第 6 病日に近医再診後，埼玉県済生会栗橋病院小児科紹介入院となった。

入院時現症：身長 100.6cm，体重 15.6kg，体温 37.0℃，心拍数 104/分，血圧 110/70mmHg 顔色不良で咽頭の発赤や白苔の付着は認めなかったが，口唇に点状出血斑を認めた。心音・肺音には異常を認めなかった。腹部は平坦軟で腫瘤は触知せず，腸蠕動音も亢進減弱を認めなかった。腹部全体的に圧痛を認めたが，反跳圧痛や筋性防御など腹膜刺激症状は認めなかった。両下肢に多数の出血斑が散在していた。右膝関節の軽度腫脹を認めたが，眼瞼浮腫やその他局所の浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (Table)：血液一般検査は異常を認めなかった。血液生化学検査も正常範囲内であった。また，第 XIII 因子は 33% と低下していた。入院時の上咽頭培養では，ペニシリン中等度耐性肺炎球菌，インフルエンザ菌，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出され，溶連菌は検出されなかった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院時 (第 6 病日) より PSL 30mg/日 (2mg/kg/日) 内服治療を開始した。腹部症状，関節症状は入院翌日には改善し，第 7 病日以降，下肢に散在する出血斑は徐々に消褪した。全身

状態は改善し，食欲も回復したため，第 10 病日 (入院 5 日目) に PSL 15mg/日の内服で退院とした。しかし，退院後より点状出血斑が増加し，腹痛発作をきたし，第 11 病日に再入院となった。減量中であった PSL を 30mg/日 (2mg/kg/日) の内服に増量し経過観察としたが，腹痛は持続した。第 16 病日には，腹痛に加えて血便，嘔吐を認め，経口摂取不良となった。PSL 点滴静注に変更し，補液を行い一旦改善したが，感冒が契機となり第 45 病日に紫斑や消化器症状が再燃した。長期ステロイド投与にもかかわらず，重度の腹痛や紫斑が持続し，イレウス症状の出現と消褪を繰り返す経過となった (Fig. 2, 3)。

第 50 病日にも，強い消化器症状の増悪を認めたため，PSL 60mg/日 (4mg/kg/日) の静注投与に増量するとともに，両親に対し HSP における UTI の有効例の報告⁵⁾を示し，病状および治療方針の十分な説明後，治療に対する同意を得た。UTI 15 万単位/日 (1 万単位/kg/日) の静注投与を併用したところ，投与翌朝より劇的に症状は改善した。UTI は 3 日間の連日投与で終了し，その後はまったく腹痛の再燃を認めなかった。PSL も 3 日ごとに漸減し，PSL 10 mg/日の内服で第 67 病日に退院となった。退院 17 日後に PSL 内服を中止したが，その後も腹痛や腎炎は認めず，現在まで順調に経過している。

考 察

HSP は血管性紫斑病，アレルギー性紫斑病などとも呼称され，IgA 免疫複合体沈着による小血管の血管炎症候群とされる¹²⁾。免疫複合体が血管壁に沈着することで補体系や好中球の活性化が生じ，各種のサイトカインや化学伝達物質などの作用により血管

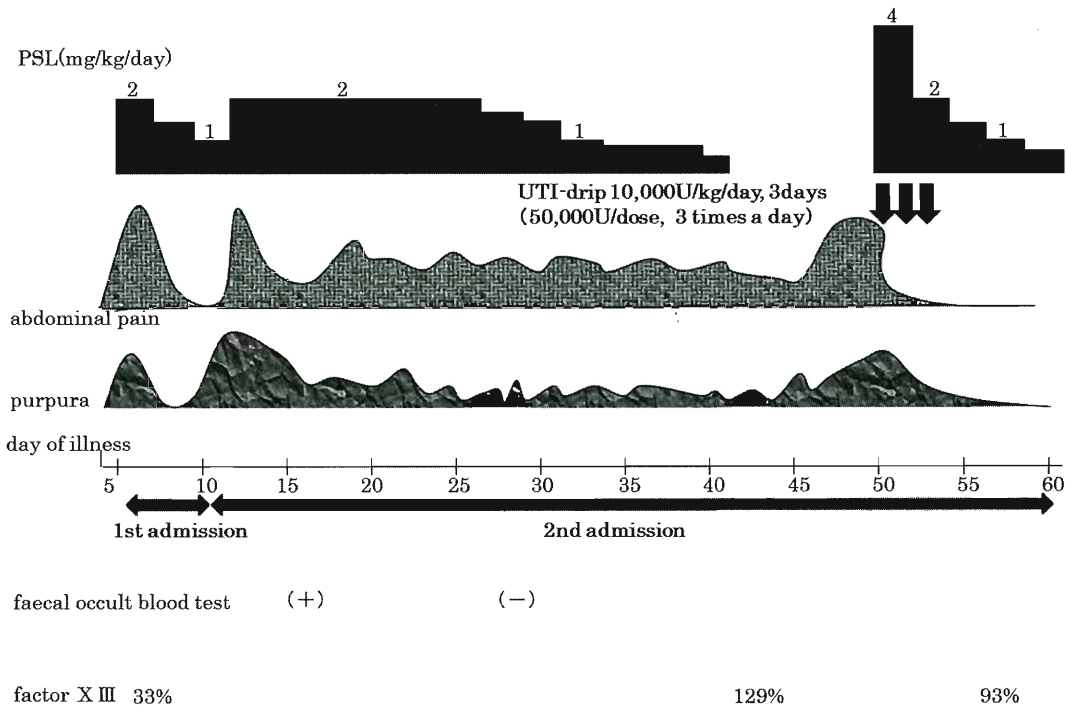


Fig. 1 Clinical course of the present case

On the 1st admission, both abdominal and joint pain is well controlled by prednisolone (PSL) administration. He was discharged on day 5. However, he was re-admitted because of the recurrence of abdominal pain on the next day of discharge. Thereafter the effect of steroid on his abdominal pain was poor. On the day 50, for his intractable severe abdominal pain, ulinastatin (UTI, 10,000 U/kg/day) administration was started in association with increased PSL up to 4 mg/kg/day. UTI was administered for 3 consecutive days. His intractable abdominal pain was ceased on the next day, and never recurred thereafter.



Fig. 2 The purpura over the lower limbs
Scattered purpura through thighs to lower limbs that includes scrotum is observed. (This photograph was presented under parent's permission.)

ある副腎皮質ステロイド薬は、好中球の遊走および活性化を抑制する作用や、サイトカインや化学伝達物質の産生を抑制する作用を有し、それらの作用が血管炎を鎮静化させると考えられている⁵⁾。一方で本例のように、ステロイド投与にもかかわらず、腹痛が遷延する難治例に対する治療は確立されていない。

UTIは、一般的には急性膀胱炎や急性循環不全治療薬として使用されており、様々な薬理作用を有し¹⁰⁾¹¹⁾、中でも好中球からのエラスターゼ放出抑制、放出後の不活性化、サイトカイン阻害作用が注目される。本例では、PSL 2.0mg/kg/日を静注投与しても腹痛は消失せず、33日間に渡り遷延した。しかしPSL増量に加えてUTIを併用したところ、翌朝より腹痛は完全に消失し、それ以降は再燃をみなかった。このことから、PSL増量による効果とUTIによる効果、あるいは両者による相乗効果を考えた。藤田らは、UTIをHSPの急性期に投与したところ好中球エラスターゼ値が減少し、腎炎の発症が抑制されたと報告している¹²⁾。これはUTIがHSPによる血管

炎が引き起こされると考えられている。その際、活性化した好中球から放出される好中球エラスターゼも血管炎の病態形成に関与していると考えられている⁵⁾。腹部症状や関節症状に対する治療の第一選択で

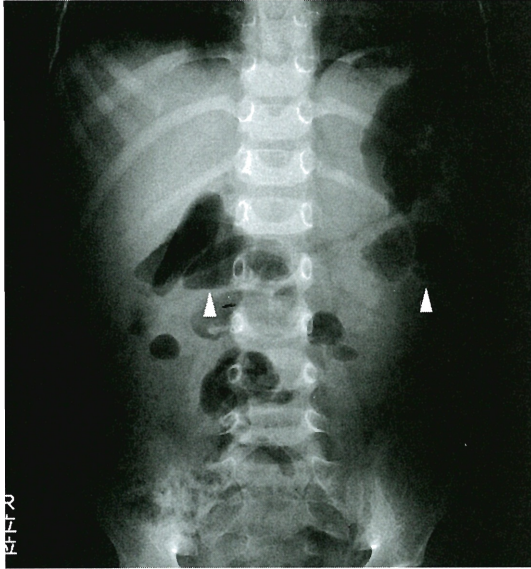


Fig. 3 Plain radiograph of the abdomen on the 49th illness day

This X-ray was taken on the day before the administration of ulinastatin. Pathologic small intestinal gases (arrow head) are observed that is compatible for his clinical findings of ileus. His intractable abdominal pain was ceased on the next day of the ulinastatin administration.

炎に効果があることを示唆するものと考えられる。本例では、経過中に好中球エラスターゼ値を測定していないが、柳澤らは、UTI 投与前後で好中球エラスターゼ値は改善し、腹痛が完全に消失したことから、血管炎は鎮静化できたと報告している⁹⁾。一方、UTI の詳細な作用機序は不明で、HSP に対する投与量や投与期間などについては未確定であり課題が残る。UTI 投与が奏功せず腸管穿孔をきたした重症報告例もある¹³⁾。ただし、症例への UTI 投与量は 1.5 万単位/日 (670 単位/kg/日、自験例の約 1/15 投与量) で、投与期間も 1 日のみであった。腎症を伴った重症例であり、投与開始時期が遅かった点も UTI 療法の奏功しなかった一因とも推測できる。自験例では、UTI 治療開始とともに PSL 増量も行っているため、UTI の単独の効果は残念ながら証明されなかったが、それまでに PSL を長期投与しており、自験例における難治性腹痛の劇的な改善は UTI 投与の関与も大きいと考えた。今後、同様の症例が蓄積され、HSP の難治性腹痛に対する UTI の治療効果の検証と評価が望まれる。

結 論

HSP に合併した遷延性難治性腹痛に対して、ステ

ロイド療法に UTI 投与を併用することではじめて、50 病日にもおよぶ腹痛発作の遷延を制御することのできた小児例を経験した。過去の報告例も示すように、自験例のようにステロイド薬の減量の度に腹痛の再発を繰り返し、治療に難渋する例が存在する。私たちも、過去の報告例を検討し⁵⁾¹²⁾、UTI 投与が奏功する例のあることを学び、本治療法を実施し、HSP に伴う難治性腹痛の劇的な改善に UTI 投与が大きく関与したと考えた。引き続き、同様の症例に対する UTI 療法の効果検討の蓄積が必要である。

開示すべき利益相反状態はない

文 献

- 1) **Gedalia A:** Henoch-Schöenlein purpura. *Curr Rheumatol Rep* **6**: 195-202, 2004
- 2) **Behrman RE:** Henoch-Schöenlein purpura. *In Nelson Textbook of Pediatrics* (Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB ed), pp 728-729, WB Saunders, Philadelphia (2000)
- 3) **Lanzkowsky S, Lanzkowsky L, Lanzkowsky P:** Henoch-Schöenlein Purpura. *Pediatr Rev* **13**: 130-137, 1992
- 4) **太田 茂:** 小児の治療指針 リウマチ・膠原病 Henoch-Schöenlein 紫斑病. *小児診療* **69**: 324-327, 2006
- 5) **柳澤大輔, 矢島昭彦, 深澤尚伊:** Schönlein-Henoch 紫斑病による遷延した腹痛にプレドニゾンとウリナスタチンの併用が著効した 1 例. *小児臨床* **61**: 104-108, 2008
- 6) **鹿野高明, 田端祐一, 野呂 歩ほか:** アレルギー・膠原病 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. *小児臨床* **54**: 69-74, 2001
- 7) **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-Schöenlein 紫斑病の 1 例. *臨小児医* **51**: 15-18, 2003
- 8) **折田桃子, 安部信平, 向江智昭ほか:** ステロイドパルス療法が奏効した Henoch-Schöenlein 紫斑病の 2 例. *Fronti Gastroenterol* **8**: 351, 2003
- 9) **吉光千記, 石井祥子, 但馬 剛ほか:** 腎・尿路疾患紫斑病性腎炎に対する第 XIII 因子製剤の効果. *小児臨床* **52**: 343-346, 1999
- 10) **川村陽一, 竹下誠一郎, 中谷圭吾ほか:** 川崎病 ウリナスタチン治療の可能性. *小児診療* **64**: 1165-1168, 2001
- 11) **佐地 勉:** 川崎病 川崎病を総合的に科学する 急性期管理 ウリナスタチン療法の作用メカニズム. *小児診療* **69**: 994-998, 2006
- 12) **藤田直也, 上村 治, 後藤芳充ほか:** アレルギー性紫斑病におけるウリナスタチンの腎炎発症予防効果. *日小児会誌* **100**: 1482-1486, 1996
- 13) **菅野伸洋, 湯川寛夫, 嶋田裕子ほか:** 小腸穿孔をきたしたサイトメガロウイルス陽性小児 Henoch-Schöenlein 紫斑病の 1 例. *日臨外会誌* **72**: 379-383, 2011