3歳で発症したループス腎炎の一女児例

佐竹 明^{*1}・内田 麻子^{*1}・佐藤亜矢子^{*1}・三野 絵美^{*1}小西 貴幸^{*1}・長野奈緒子^{*2}・栃丸 博幸^{*3}

要 旨

3歳時健診の際、尿蛋白陽性に気づかれ、3歳4カ月時に当科初診した女児。尿蛋白・尿潜血3+で、低補体血症、ANA陽性、抗dsDNA抗体高値、ASO陰性などから、ループス腎炎と診断した。治療前に腎生検を予定したが、発熱などの症状が出現したため施行できず、ステロイドパルス療法を開始した。パルス3クール後に補体値が正常化した。4クール終了後の腎生検では軽度のメサンギウム変化を伴う膜性腎炎(WHO分類クラスVb)に該当した。約4カ月後に尿蛋白が陰性となり、3年が経過したが寛解を維持している。しかし、ステロイド減量に伴って補体値の低下が見られ、治療は継続中である。

序 言

小児期のSLEは成人に比べ腎炎の合併が多く、なおかつ予後の不良なびまん性増殖性腎炎の型をとるものが多い。また、コントロールがうまく行っても治療が長期にわたるため、ステロイドによる副作用も大きな問題となる。特に学童期以前に発症した症例は報告も少なく、長期的な予後についても不明である。今回我々は3歳で

発症した膜性腎炎の型をとるループス腎炎の女児を経験し、治療から3年を経過したので報告する。

症 例

3歳、女児。出生歴・家族歴には問題なし。生来健康で、既往症では滲出性中耳炎のみであった。平成12年4月(3歳2カ月)、3歳児健診における尿検査にて蛋白陽性を指摘され、1カ月後の再検でも陽性であった。このため、平成12年6月(3歳4カ月)に当科を受診した。身体所見に異常はなく、浮腫や高血圧も認めなかった。尿蛋白・尿潜血はともに3+であった。抗核抗体80倍と陽性、ASOは陰性、補体はC₃ 66 mg/dl, C₄ 7.7 mg/dl, CH₅₀ 9 U/mlといずれも低値を示した。

その後も尿蛋白/潜血と低補体血症が持続したため、ループス腎炎を疑い、平成12年7月3日(3歳5カ月)に入院した。

入院時所見/検査データ(表1)

入院時の身長89.6 cm, 体重15.6 kgで発育は正常であった。高血圧、浮腫は認めなかった。また、発熱、皮疹、関節痛など膠原病を疑わせる所見も認めなかった。尿所見では、蛋白・潜血が3+だった。一般血液検査では血清蛋白・アルブミンの低下と赤沈の亢進を認めた。補体は初診時よりもさらに低下していた。抗核抗体、抗ssDNA、抗dsDNA抗体が陽性で、抗Sm抗体、抗RNP抗体、抗カルジオリピン抗体は陰性だった。以上の検査データよりループス腎炎と診断した。

*¹市立旭川病院 小児科

(〒070-8610 北海道旭川市金星町1丁目1番65号)

*²ながのこどもクリニック*³手稲溪仁会病院 小児科

A case of a 3 year-old girl with lupus nephritis

Akira Satake^{*1}, Asako Uchida^{*1}, Ayako Sato^{*1},
Emi Mino^{*1}, Takayuki Konishi^{*1}, Naoko Nagano^{*2},
Hiroyuki Tochimaru^{*3}*¹Department of Pediatrics, Asahikawa City Hospital*²Nagano children's clinic, Asahikawa*³Department of Pediatrics, Teine Keijin-kai Hospital

Key words: 幼児

全身性エリテマトーデス

ループス腎炎

パルス療法

表1 入院時検査データ

WBC	7410 /mm ²	IgG	1895 mg/dl
Neu	43 %	IgA	268 mg/dl
Lym	43 %	IgM	93 mg/dl
RBC	468 万/mm ²		
Hb	12.6 g/dl	C3 (80-140)	38 mg/dl
Ht	37.7 %	C4 (11-34)	1.8 mg/dl
PLT	24.0 万/mm ²	CH50 (30-45)	<5 U/ml
CRP	0.4 mg/dl	ANA	160 x
ESR	110 mm/hr	LE test	(-)
		抗ssDNA (<40)	533.6 AU/ml
TP	6.1 g/dl	抗dsDNA (<20.0)	146.5 IU/ml
Alb	2.4 g/dl	抗Sm (<15)	0.2
GOT	32 IU/l	抗RNP (<15)	7.9
GPT	16 IU/l	抗CL-β ₂ GPI (<3.5)	1.3 IU/ml
LDH	289 IU/l		
CPK	36 IU/l		
BUN	15.4 mg/dl	Urinalysis	
Cr	0.3 mg/dl	Prot	3+ (850mg/dl)
Na	140 mEq/l	OB	3+
K	5.1 mEq/l	RBC	>100/HPF
Cl	109 mEq/l		
Ca	4.0 mg/dl		
P	4.5 mg/dl		

治療経過

初期の治療経過を示す(図1)。正確な蓄尿が困難だったため、尿蛋白量は早朝尿の蛋白/クレアチニン比で評価した。入院翌日より発熱し、感染症の可能性もあったため、当初予定していた腎生検ができなかった。抗生剤を投与したが発熱は遷延し、まもなく蝶形紅斑が出現した。このため、発熱はSLEの急性増悪によるものと考え、治療に踏み切った。プレドニン開始後、速やかに発熱は消失し、メチルプレドニゾロンのパルス療法後には蝶形紅斑も消失した。途中からジピリダモールとミゾリピンを併用した。パルス療法3クール終了後に補体値が正常となり、この頃より尿蛋白の減少も見られた。パルス4クールの後に腎生検を施行した。

組織像は、光顕で糸球体基底膜の肥厚が見られ、一部に軽度のメサンギウム増殖を認めた(写真1)。尿細管は保たれていた。蛍光抗体法(写真2)では糸球壁に沿ってIgGがびまん性に沈着し(fine granular pattern)、C₃、C_{1q}でも同様の所見が得られた。電顕(写真3)では、基

底膜の上皮細胞側を中心に多数のelectron dense depositを認めた。以上の組織所見から、軽度のメサンギウム変化を伴う膜性腎炎であり、WHO分類のVbと診断した。

腎生検を機にジピリダモールは中止した。パルス療法は4クールで終了し、内服のプレドニンを継続した。尿蛋白は徐々に減少し続けて、治療開始から約4カ月後に陰性となったため、プレドニンの減量を開始した。臨床症状ではプレドニンが減量された時期に頬部、前腕に皮疹が出現したが、特に治療を変更することなく自然に軽快した。

初診時から現在までの治療と補体値の推移を図2に示した。プレドニンの量が1日5mgになったあたりで補体価が徐々に減少し、平成14年4月にプレドニンを増量した。6月には補体が正常化したため、再度プレドニンの減量を試みた。発症から3年が経過したが、尿蛋白に関しては一度も再発していない。身体所見では、軽度の頬部の皮疹だけが出現・消退を繰り返している。現在はプレドニン7.5mg/日(≒0.4mg/kg/日)を投与中だが、補体が正常下限から軽度低値で推移しているため、減量を見合わせている。今のところ白内障や易感染性といったステロイドの副作用は見られていない。また、身長伸びもパルス療法の時期に停滞したもののその後は正常に発育している。

考 案

本症例は3歳児健診で偶然に尿蛋白を指摘されたが、乳幼児期に発症するSLEは稀である。我が国の小児SLEの発症年齢に関しては、兵頭¹⁾、和田ら²⁾、Takeiら³⁾の報告がある。いずれも10歳頃から急に頻度が増え、14歳くらいまでがピークとなっている。外国ではLehman⁴⁾らの報告があるが、同様の傾向である。15歳以降、症例数が減るが、小児科ではなく内科を受診するためと思われる。いずれの統計を見ても6歳未満の発症は小児全体の4~5%に過ぎない。

小児SLEでは腎病変の合併率が高いことが知られている。中でも活動性が高く、予後の悪いびまん性増殖性腎炎、WHO分類のIV型の頻度が高いのが特徴で、約4割を占めている³⁾⁵⁾⁶⁾。一方、本症例が該当する膜性腎炎、WHO分類のV型は小児ループス腎炎の8~9%を占めるに過ぎない。V型はネフローゼ症候群を起こしやすいが、腎機能は保たれ予後が良いと言われている。本症例では蛋白尿が見つかったから発熱・蝶形紅斑などの全身症状が出現するまで約3カ月の時間差があり、腎病変がかなり早期から潜在していたにもかかわらず、比較的穏

図1 治療経過：その1

写真1

写真2

写真3

やかに進行していったものと推測される。

乳幼児期発症のSLEの報告を検索したところ、本症例も含めて13例あった(表2)。最年少例は1.5カ月であった。腎生検を行ったのは10例で、IV型が5例と最も多く、V型が3例、I型とII型が各1例だった。また、IV型の5例中4例は1歳未満の症例である。治療は全例ステロイドが投与されていたが、約半数の症例でアザチオプリンやサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤が併用されていた。

長期観察している報告が少ないため、単純に予後の良し悪しは言えないが、やはりIV型のループス腎炎の予後

図2 治療経過：その2

表2 6歳未満のループス腎炎症例

	報告者 (年)	発症年齢	性別	組織型	治療	転 帰
1	森山ら ⁷⁾ (1988)	1歳6ヵ月	女		steroid	記載なし。
2	中島ら ⁶⁾ (1990)	1歳9ヵ月	女		Pred, AZP	生存(4歳), 腎性高血圧, CNSループス併発。
3	大塚ら ⁹⁾ (1996)	4歳10ヵ月	女		Pred	皮疹, 尿蛋白とも改善, 期間不明, Pred継続中。
4	池沢ら ¹⁰⁾ (1987)	3歳	男	I	Pulse	パルスにて寛解(期間不明)。
5	森本ら ¹¹⁾ (1994)	5歳	女	IIa	?	123ヵ月後にCNSループスで死亡。
6	Jordanら ¹²⁾ (1984)	2.5ヵ月	女	IV	Pulse	腎不全進行。真菌敗血症で2ヵ月後に死亡。
7	Massengillら ¹³⁾ (1994)	1.5ヵ月	女	IV	Pred, AZP	腎機能低下し, 腎移植(2歳)。
8	Massengillら ¹³⁾ (1994)	3ヵ月	女	IV	Pred, AZP	腎機能悪化(2歳6ヵ月)。腎生検で硬化病変あり。
9	Saberiら ¹⁴⁾ (1998)	8ヵ月	男	IV	Pulse, CPM-pulse	CPM8クールで治療終了。その後2年間寛解維持。
10	渡辺ら ¹⁵⁾ (1998)	2歳2ヵ月	女	IV	Pulse, MZB	尿所見の軽快(期間不明)。
11	Tyら ¹⁶⁾ (1979)	6ヵ月	女	V	Pred	治療4ヵ月目に尿所見正常化。Pred継続中。
12	坂野ら ¹⁷⁾ (1991)	3歳2ヵ月	男	Va	Pluse, CPM	生存(16年10ヵ月後)。尿所見は正常
13	本症例	3歳2ヵ月	女	Vb	Pulse, MZB	寛解(3年後)。Pred, MZB継続中。

AZP=azathioprine, CPM=cyclophosphamide, MZB=mizoribine
 Pred=prednisolone, Pulse=methylprednisolone pulse therapy

が悪く、5例中3例が発病後2年余りの間に腎不全になり、1例は死亡している。一方、症例9は大量サイクロフォスファミドの静注パルス療法が行われた唯一の症例で、その結果、IV型のループス腎炎でありながらステロイドも含めたすべての治療を中止して、約2年間寛解

を維持していた。予後を決めるのは腎障害だけではなく、症例5は腎病変はII型だが約10年後に中枢神経型ループスのため死亡している。本症例はV型のループス腎炎でステロイドにも反応したため、生命予後は良いと思われる。しかし、ステロイドの減量に伴ってSLEの活動性

の指標である補体値の低下が認められており、ステロイドの中止には至っていない。今後、SLEの再燃、ステロイドの副作用などに留意しながら治療継続していく必要がある。

文 献

- 1) 兵頭行夫：小児の全身性エリテマトーデスの症状と治療，小児内科 17：517-522，1985.
- 2) 和田靖之，和田紀之，久保政勝，佐藤達也，福永 謙，岡部信彦，前川喜平，永田正人，立澤 宰，関 孝，城 宏輔，河野三郎，岡部武史：小児全身性エリテマトーデス 53 例における早期診断のための初発症状・検査所見の検討，日児誌 99：1775-1781，1995.
- 3) Takei, S., Maeno, N., Shigemori, M., Imanaka, H., Mori, H., Nerome, Y., Kanekura, S., Takezaki, T., Hokonohara, M., Miyata, K., and Fujikawa, S.: Clinical features of Japanese children and adolescents with systemic lupus erythematosus: Results of 1980-1994 survey, *Acta Paediatr Jpn* 39: 250-256, 1997.
- 4) Lehman, T.J.A., McCurdy, D.K., Bernstein, B.H., King, K.K., and Hanson, V.: Systemic Lupus Erythematosus in the First Decade of Life, *Pediatrics* 83: 235-239, 1989.
- 5) Cameron, J.S.: Lupus nephritis in childhood and adolescence, *Pediatr Nephrol* 8: 230-249, 1994.
- 6) Yang, L., Chen, W., and Lin, C.: Lupus Nephritis in Children-A Review of 167 Patients, *Pediatrics* 94: 335-340, 1994.
- 7) 森山千秋，鴨田知博，重田みどり，永井庸次，柴崎正修，中村了正：SLEを合併したLysinuric Protein Intoleranceの1例，日本先天代謝異常学会誌 4：54，1988.
- 8) 中島澄乃，石井清英，古川漸，森岡眞治：新生児エリテマトーデスからSLEへ移行した1例，日小皮会誌 9：41-45，1990.
- 9) 大塚俊，原典昭，山蔭明生，山崎雙次，久保川透：全身性エリテマトーデスの4歳女児例，臨皮 52：37-40，1998.
- 10) 池沢敏子，有田孝司，鬼頭正夫，榎本新也，山田美佐子，堀江重信：MCLS後に診断しえた痙攣初発のSLEの1例，日小会誌 91：552，1987.
- 11) 森本雄次，岡田要，安友康二，香美祥二，船井守，矢野一郎，久原孝，川上浩一郎，浜口武士，黒田泰弘：小児ループス腎炎18例の治療成績—ステロイド療法の重要性について—，日小腎会誌 7：252-260，1994.
- 12) Jordan, S.C., Lemire, J.M., Border, W., Sakai, R., Ettenger, R.B., and Fine, R.N.: False-Negative Anti-DNA Antibody Activity in Infantile Systemic Lupus Erythematosus (SLE), *J Clin Immunol* 4: 156-162, 1984.
- 13) Massengill, S.F., Richard, G.A., and Donnelly, W.H.: Infantile systemic lupus erythematosus with onset simulating congenital nephrotic syndrome, *J Pediatr* 124: 27-31, 1994.
- 14) Saberi, M.S., and Jones, B.A.: Remission of infantile systemic lupus erythematosus with intravenous cyclophosphamide, *Pediatr Nephrol* 12: 136-138, 1998.
- 15) 渡辺修一郎，北澤恵美子，渡辺剛史，渡辺小織，玉置 昭，栖原 優：2歳5カ月時に診断確定したLupus腎炎の一女児例，日腎会誌 40：511，1998.
- 16) Ty, A., and Fine, B.: Membranous nephritis in infantile systemic lupus erythematosus associated with chromosomal abnormalities, *Clin Nephrol* 12: 137-141, 1979.
- 17) 坂野 堯，濱崎 隆，藤江篤志，太田敏之，佐藤 貴，進藤久人：小児期に発症した全身性エリテマトーデスの8症例，小児科 32：217-222，1991.

A case of a 3 year-old girl with lupus nephritis

*¹Department of Pediatrics, Asahikawa City Hospital

*²Nagano children's clinic, Asahikawa

*³Department of Pediatrics, Teine Keijin-kai Hospital

Akira Satake*¹, Asako Uchida*¹, Ayako Sato*¹, Emi Mino*¹,
Takayuki Konishi*¹, Naoko Nagano*², Hiroyuki Tochimaru*³

A 3 year-old girl was referred to our hospital for chance proteinuria. Proteinuria and microhematuria were positive. Blood examination revealed hypocomplementemia, positive anti-nuclear antibody, and positive anti-double stranded DNA antibody. Anti-streptolysin O was negative. She was diagnosed as lupus nephritis. Since she became febrile after hospitalization, initial renal biopsy was postponed. She was treated with four courses of methylprednisolone pulse therapy. Serum complements raised to normal after the third course of therapy. The renal biopsy performed after the fourth pulse therapy demonstrated membranous glomerulonephritis with mild mesangial change (WHO classification of lupus nephritis: class Vb). Her proteinuria disappeared four months after treatment. She is in remission for three years. Low-dose oral prednisolone is still necessary as its reduction causes hypocomplementemia.

Key words: child, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, pulse therapy