Henoch-Schönlein 紫斑病での血中第 XIII 因子 活性の経時的変動と腎炎発症との関連

平泉 泰久^{*1}・近藤 富雄^{*2}・浅野 純一^{*1}
藤井秀比古^{*3}・山崎 松孝^{*3}

要 旨

血管性紫斑病 (Henoch-Schönlein Purpura, HSP) 患児39例で、急性期より経時的に血中第 XIII 因子活性を測定し、以下の結果を得た。

1) 血中第 XIII 因子活性は、HSP 急性期に有意に低値を示し、回復期には正常化した。

2) 急性期の血中第 XIII 因子活性値は、腎炎発症例で $23.7 \pm 8.6\%$ 、腎炎非発症例で $47.6 \pm 16.1\%$ であり、腎炎発症例で有意に低値を示した。

3) 腎炎発症は39例中12例 (30.8%) に認められた。HSP 発症 2 週間以内に血中第 XIII 因子活性が正常化した18例では、一過性尿異常が2例 (11.1%) にみられたのみであった。しかし正常化が遷延したり、再低下した21例では、腎炎発症が10例 (47.6%) と高頻度に見られ、腎炎重症例が9例で大部分を占めた。

4) HSP 急性期の血中第 XIII 因子活性低値例 (特

に30%以下)、活性正常化遷延例、活性再低下例と腎炎発症との関連が強いと考えられた。

緒 言

血管性紫斑病 (Henoch-Schönlein Purpura, HSP) は、小児に好発する後天性出血性疾患であり、小丘疹性出血斑や紫斑の皮膚症状、腹痛、血便といった腹部症状、関節の腫張や疼痛の関節症状、血尿や蛋白尿の腎症状などを呈する。

1977年に Henrkisson ら¹⁾が、HSP 急性期の血中第 XIII 因子活性の低下と腹部症状の程度との関連を報告した。以来 HSP 急性期の血中第 XIII 因子活性の低下と臨床症状 (特に腹痛、関節痛) とが逆相関し、さらには、第 XIII 因子製剤の輸注が腹部、関節症状の改善に有効とする報告^{2)~4)}が多数なされている。しかし、現在までのところ、血中第 XIII 因子活性と腎炎発症との関連^{5)~10)}については諸説があり、明らかではない。

この点について、すでに著者ら¹¹⁾は、紫斑病性腎炎の発症例では、非発症例に比し急性期の血中第 XIII 因子活性が有用に低下していることを報告した。今回さらに、HSP 急性期からの血中第 XIII 因子活性の経時的変動と腎炎発症との関連につき検討し、興味深い知見を得たので報告する。

Key Words : Henoch-Schönlein 紫斑病

血管性紫斑病

第 XIII 因子

紫斑病性腎炎

大垣市民病院 小児科

^{*1}医長, ^{*2}部長, ^{*3}医員

(〒503 大垣市南瀬町4-86)

Relationship between the change of the coagulation factor XIII activity and the occurrence of Purpura nephritis in Henoch-Schönlein Purpura.

Yasuhisa Hiraizumi^{*1}, Tomio Kondo^{*2}, Junichi Asano^{*1}, Hidehiko Fujii^{*3}, Matutaka Yamazaki^{*3}

Department of Pediatrics, Ogaki Municipal hospital

対象と方法

1990年より1993年までの4年間に、大垣市民病院小児科で入院治療したHSP患児のうち、急性期より血中第XIII因子活性を経時的に測定し得た39例(男子20例, 女子19例, 平均年齢6.0歳)を対象とした。このうち第XIII因子製剤(Fibrogammin®P)を投与したのは9例であり、一部項目で対象外とした。

血中第XIII因子活性の測定は、ラテックスキット・F-XIII(ヘキストジャパン)を用いたラテックス凝集法により半定量した。急性期の測定は、発症から10日以内に少なくとも1回以上、回復期の測定は、諸症状が消失した発症2週間以降に行い、病期を通じて可能な限り頻回に測定した。

腎炎発症例は、早朝尿検査にて3日以上蛋白尿and/or血尿が持続した症例とし、一過性の症例も含めた。

これらの条件をもとに、血中第XIII因子活性の変動と腎炎発症パターンを次のように定義し、関連性を検討した。

まず、第XIII因子活性の変動は、

A; 発症2週間以内に正常化した群

B; 発症2週間以内に正常化した後、再低下を

きたした群

C; 発症2週間以上経過して正常化した群

D; 低値持続群

の4群に分けた。一方、腎炎発症パターンは、

0; 腎炎非発症

1; 一過性尿異常

2; 血尿のみ持続

3; 血尿+蛋白尿

4; ネフローゼ症候群

の5群に分けた。

統計学的処理は、t両側検定を用いた。

結 果

対象39例の内訳は、男女比が20:19とほぼ同数であり、発症年齢は2歳~14歳(平均 6.0 ± 2.6 歳)であった。腎炎発症は、12例(30.8%)にみられた。

HSP症例の血中第XIII因子活性の平均(図1)は、急性期には $40.3 \pm 18.0\%$ と低値を示したが、回復期には $72.8 \pm 21.7\%$ と正常化し、以前検討した報告¹¹⁾同様に有意差($P < 0.0001$)が認められた。

腎炎との関連による急性期の血中第XIII因子活性の平均(図2)は、腎炎発症例では $23.7 \pm 8.6\%$ 、

血管性紫斑病での血中XIII因子活性の推移

図1 Henoch-Schönlein 紫斑病での血中第XIII因子活性の推移

血管性紫斑病急性期の血中XIII因子活性と腎炎発症

図2 Henoch-Schönlein 紫斑病急性期の血中第XIII因子活性と腎炎発症

表1 Henoch-Schönlein 紫斑病における血中第XIII因子活性の変動と腎炎発症との関係 (n=39)

	0	1	2	3	4
A	16	2			
B	3		1	1	
C	8	1	1	3	2
D				1	

A: 発症2週間以内に正常化

B: Aのうち再低下

C: 発症2週間以上で正常化

D: 活性低下持続

0: 腎炎非発症

1: 一過性尿異常

2: 血尿持続

3: 蛋白尿と血尿

4: ネフローゼ症候群

非発症例では $47.6 \pm 16.1\%$ であり、やはり既報告¹¹⁾同様に腎炎発症例で有意に($P < 0.0001$)低値であった。腎炎発症例の急性期血中第XIII因子活性は、大部分が30%以下とみなされた。

次に、血中第XIII因子活性の経時的変動と腎炎発症との関連(表1)について検討した。血中第XIII因子活性が発症2週間以内に正常化した群(A群)は18例であり、そのうち一過性尿異常が2例にみられたが、腎炎非発症は16例であり、大部分は腎炎非発症であった。一方、正常化に2週間以上かかった群(C群)は15例であり、そのうち血尿持続が1例、血尿と蛋白尿が3例、ネフローゼ症候群が2例と計6例(40.0%)の高率で腎炎が発症していた。また発症2週間以内に、いったん正常化した後、再低下が見られた群(B群)は5例であり、血尿持続が1例、血尿と蛋白尿が1例と計2例(40.0%)で腎炎発症が認められた。血中第XIII因子活性が1カ月以上低値を持続した群(D群)は1例であり、血尿と蛋白尿を呈した。

以上、急性期の第XIII因子活性30%以下の例、活性化正常遷延例、活性再低下例に腎炎発症が多く認められた。

考 察

HSPの病態は、アレルギー機序と凝固線溶因子のからんだ細小血管、毛細血管の血管炎と考えら

れている。

現在のところ、HSPにおける血中第XIII因子活性の低下機序^{11,12)}は、1)血管炎局所での炎症性好中球由来の蛋白分解酵素(顆粒球エラスターゼなど)による破壊、2)血管炎に続発する管腔内凝固亢進状態への動員、3)血管破綻部での安定化フィブリン形成や線維芽細胞の増殖による止血、組織修復作用への消費の増大、の3点が有力視されている。

一方、紫斑病性腎炎の発症機序としては、Germuthら¹³⁾の“中等度の大きさのimmune complexの沈着により惹起されるメサングウム起因性の糸球体腎炎”とする説が支持されており、immune complexの量がメサングウムの処理能力を越えると基底膜部に沈着し、その結果基底膜部の破綻が起きると考えられている。

したがって、今回自験例のように、HSP急性期の血中第XIII因子活性が有意に低値を示し、かつ持続したり再低下する例に腎炎発症が多かった結果は、血管破綻部での止血、組織修復機転への消費が腎炎発症例では大きいことが推測され、血中第XIII因子活性が低い例ほど腎糸球体基底膜部の破綻も強いことが示唆される。

吉岡ら⁹⁾は、小児の糸球体疾患における血中第XIII因子の動態の研究の中で、紫斑病性腎炎と血中第XIII因子活性との関連について報告し、腎炎発症例の腎炎発症2週以内での血中第XIII因子活性は、正常小児に比し有意に減少($P < 0.05$)を認めたが、腎炎非発症例の発症2週以内の活性値との間には差がなかったとして、著者らとは異なる結果を示している。しかし、紫斑病性腎炎では著明な血中第XIII因子活性の低値を示す例のあること、急性期の血中第XIII因子活性低下例では腎炎が遷延したり重症化しやすいことなど、著者らと同様に血中第XIII因子活性と腎炎発症との関連を示唆している。

後天性疾患で血中第XIII因子活性の低下が見られるものは、HSP以外に重症肝疾患、再生不良性貧血、悪性貧血、白血病、ネフローゼ症候群、手術後、火傷、中枢神経系疾患(頭部外傷、頭蓋内出血、脳梗塞)、DIC、びらん性胃炎、新生児壊死

性腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病などが知られている。これらの中で特に、潰瘍性大腸炎、クローン病では、HSPと同様に疾患活動性あるいは重症度と第XIII因子活性との間に逆相関が認められると報告されている。さらに最近では、新生児、特に低出生体重児での頭蓋内出血の予防への応用¹⁴⁾も考えられており、第XIII因子活性が疾患の活動性の一指標となり、第XIII因子製剤を補充することにより、原因疾患やその合併症の治療、予防につなげていく試みがなされている。したがって、今後第XIII因子製剤の多種多様な方面への臨床的応用が予想される。

以上より、HSPにおいても、急性期の第XIII因子活性の低値例および低下持続例では、第XIII因子製剤を補充してできるだけ早く活性値を改善することが、血管破綻部での止血、組織修復機転を促進し、腎炎発症の予防もしくは治療に結びつくことが予想される。現在補充療法の有用性について検討中であるが、今後の症例の蓄積を待ちたい。

結 語

最近4年間に大垣市民病院小児科で入院加療したHenoch-Schönlein紫斑病(HSP)患児のうち、急性期より経時的に血中第XIII因子活性を測定し得た39例につき、血中第XIII因子活性の変動と腎炎発症との関連を検討した。HSP急性期の血中第XIII因子活性が30%以下の例、活性正常化遷延例、活性再低下例で腎炎発症が多くみられた。

HSPにおける血中第XIII因子活性の低下と腎炎発症機序について考案した。

この論文の要旨は、第29回日本小児腎臓病学会(1994年6月、岡山)にて口演した。

文 献

1) Henriksson P. Hender U. Nilsson IM: Factor XIII

- (Fibrin stabilising factor) in Henoch Schönlein's purpura. Acta Paediatr. Scand. 66: 273, 1977.
- 2) Barberio G. Manganavo R. Ruggeri C.: Computamento dei parametri della coagulazione nella sindrome di schönlein-henoch. Minerva Pediatr. 33: 817, 1981.
 - 3) Dalens B. Travade P. Labbe A.: Diagnostic and prognostic value of fibrin stabilising factor in Schönlein-Henoch syndrome. Arch. Dis. Child. 58: 12, 1983.
 - 4) 谷 一正, 上辻秀和, 安居資司, 谷口 明, 平 康二, 塚田周平, 飯田泰子, 福井 弘: Schönlein-Henoch 紫斑病に対する第XIII因子濃縮製剤の輸注効果。基礎と臨床 15: 845, 1981.
 - 5) 福井 弘, 上辻秀和, 長尾 大他: 小児 HSP に対する Pasteurized Factor XIII Concentrate の臨床評価。小児科臨床 41: 1065-1074, 1988.
 - 6) 福井 弘, 上辻秀和, 長尾 大他: 小児 HSP に対する Pasteurized Factor XIII Concentrate の臨床評価。小児科臨床 41: 2076-2084, 1988.
 - 7) 福井 弘, 上辻秀和, 長尾 大: 小児 HSP に対する Pasteurized Factor XIII Concentrate 投与後の長期経過。小児科臨床 45: 2232-2238, 1992.
 - 8) 平泉泰久, 近藤 富雄, 安田寛二, 藤井秀比古, 山崎松孝: Schönlein-Henoch Purpura 急性期の第XIII因子活性の臨床的検討および第XIII因子製剤(Fibrogamin®P)の使用経験。新薬と臨床 41: 1780-1786, 1992.
 - 9) 吉岡加寿夫, 宮田 廣, 山本 隆, 浦岡善英, 牧 淳: 小児の各種糸球体疾患における凝固線溶系諸因子の変動について 第3編 凝固第XIII因子についての研究。日本小児科学会雑誌 84: 29-36, 1980.
 - 10) 宇都宮 靖, 滝川孝子, 妹尾磯範: アナフィラクトイド紫斑病と紫斑病性腎炎の臨床的検討。小児科診療 53: 474-479, 1990.
 - 11) 平泉泰久, 近藤 富雄, 安田寛二, 藤井秀比古, 山崎松孝: 血管性紫斑病急性期の血中第XIII因子活性と腎炎発症との関連。小児科臨床 48(3), 1995. 予定
 - 12) 上辻秀和, 谷 一正, 谷口 明, 神吉博子, 安居資司: 小児 Schönlein-Henoch 紫斑病における血中第XIII因子の動態。小児科臨床 33: 669-674, 1980.
 - 13) 吉川徳茂, 吉新祥一, 吉矢邦彦, 松尾 保, 伊藤 拓: 紫斑病性腎炎の免疫病理, 小児科臨床 39: 844-850, 1986.
 - 14) 白幡 聡: アレルギー性紫斑病と血液凝固第XIII因子。Biomedical Perspectives 1: 117-124, 1992.