

A Patient with Steroid-resistant Immunoglobulin A Vasculitis Treated Effectively with Diamino-diphenyl Sulfone

Yuko FUJII, Takashi SAKAGUCHI, Soutarou ITO,
Fusako SASAKI, Yuko NOMURA, Shinichi HIROSE

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) vasculitis is the most frequently occurring vasculitis in children and presents with three symptoms: purple spots, arthralgia, and abdominal pain. The standard treatment includes rest, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and adrenocortical steroids. For steroid-resistant or steroid-dependent intractable cases with recurring and prolonged symptoms, the treatment may be extended to factor XIII replacement, ulinastatin, and high-dose γ globulin therapy. Recently, diamino-diphenyl sulfone (DDS) has been used to treat refractory cases. However, only a few reports have described the use of DDS for children.

This report describes a 9-year-old girl with intractable cases of IgA vasculitis, which developed with antecedent abdominal pain. Conventional therapies with steroids, factor XIII replacement, and pain control did not improve the abdominal pain, but she responded well to DDS. As an adverse effect of DDS she presented methemoglobinemia, which improved by reducing DDS. While we have to pay attention to the onset of adverse effects, DDS is possibly effective for cases of IgA vasculitis that are intractable with multiple drugs, including of steroid-resistant or prolonged digestive organ symptoms.

Key words: Henoch-Schönlein purpura, Hansen's disease, Peliosis, DDS syndrome

ステロイド抵抗性の IgA 血管炎に Diamino-Diphenyl Sulfone が 著効した 1 例

藤井 裕子 坂口 崇 伊藤創太郎
佐々木聡子 野村 優子 廣瀬 伸一

福岡大学医学部小児科

要旨: IgA 血管炎は紫斑、関節痛、腹部症状を 3 主徴とする小児で最も多い血管炎である。治療は安静、非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド薬である。症状が再燃・遷延するステロイド抵抗性・依存性の難治例は、血液凝固第 XIII 因子製剤、ウリナスタチン、 γ グロブリン大量療法などで治療を行う。最近では、ジアミノジフェニルスルホン (DDS) が難治例に使用されているが、小児で DDS を使用した報告は少ない。本症例は 9 歳女児で、腹痛が先行した難治性の IgA 血管炎である。ステロイド投与、第 XIII 因子製剤、疼痛コントロールといった従来の治療では腹痛の改善がなく、DDS が著効した。DDS の副作用としてメトヘモグロビン血症がみられたが、DDS の減量のみで軽快した。DDS は副作用の発現に注意する必要があるが、ステロイド抵抗性、遷延する消化器症状を含む、多剤無効の難治性 IgA 血管炎に対して有効である可能性がある。

キーワード: Henoch-Schönlein 紫斑病、ハンセン病、紫斑、DDS 症候群

はじめに

IgA 血管炎は紫斑、関節痛、腹部症状を3主徴とする非血小板減少性の一次性小血管炎である。IgA 血管炎は小児の日常診療で比較的多い疾患で、多くは安静や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイド薬で治療を行う。しかし、なかには症状が再燃・遷延する例、ステロイドの反応性が乏しい例、依存性の強い例も散見される。難治例には、血液凝固第 XIII 因子製剤、ウリナスタチン、 γ グロブリン大量療法などが選択される¹⁾²⁾。

ジアミノジフェニルスルホン(以下 DDS)は皮膚科の領域でハンセン病や結節性紅斑の治療薬として、昔から多く用いられてきた。DDS は IgA 血管炎に有効との報告も散見されるが³⁾⁴⁾、小児で使用したという報告は少ない。

今回、我々は小児のステロイド抵抗性の IgA 血管炎に DDS が著効した症例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：9歳女児

既往歴：4歳 IgA 血管炎で15日間入院(症状は腹痛

のみ、8日間のステロイド内服で軽快)

家族歴：特記事項なし

現病歴：腹痛、嘔気で急患センターを受診し胃腸炎と診断された。第2病日かかりつけ医で虫垂炎が疑われ、当院を紹介され受診した。細菌性腸炎の診断でホスホマイシンを処方されたが、第3病日、腹痛が増強したため当科に入院した。

入院時所見：体重 28.7kg, 体温36.8°C, 血圧 121/84 mmHg, 表情は苦悶様で活気低下, 咽頭異常なし, 胸部異常なし, 腹部は平坦・軟, 腸蠕動音減弱, 臍周囲から左側腹部に軽度圧痛あり, 反跳痛なし, 筋性防御なし, 皮膚に紫斑なし, 明らかな皮疹なし

入院時検査所見：血液検査 WBC 20,100/ μ L (Neut 85.4%, Lymph 8%), RBC 5.11×10^6 / μ L, Hb 14.1g/dL, Plt 266×10^3 / μ L, CRP 4.43mg/dL, PT 11.8sec, APTT 28.8sec, INR 1.13, Fbg 521mg/dL, 血液凝固第 XIII 因子活性116%, IgA 71mg/dL

尿検査：蛋白(1+), 潜血(1+), ケトン(4+)

画像所見：腹部超音波検査で左側腹部において一部の小腸は拡張し腸液の貯留があり, 小腸壁は全周性に壁肥厚を認める。

入院後経過(図1)：血液検査, 画像検査所見, 既往歴から IgA 血管炎を疑い, プレドニゾロン(以下 PSL) 2 mg/kg/day の静注を開始した。腹痛は、疼痛スコア

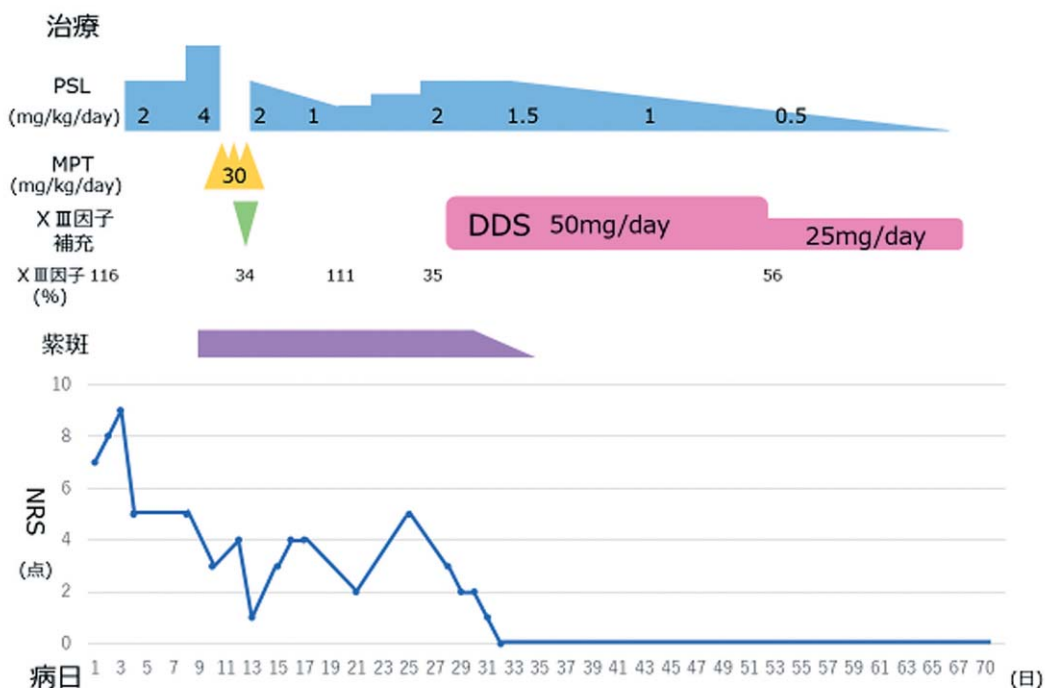


図1. 臨床経過

PSL : プレドニゾロン
 MPT : メチルプレドニゾロンパルス療法
 DDS : Diamino-Diphenyl Sulfone
 NRS : Numeric Rating Scale

Numeric Rating Scale (以下 NRS) で評価した。第 4 病日に施行した腹部造影 CT 検査で小腸壁肥厚 (図 2), 第 5 病日の上部消化管内視鏡検査では十二指腸角部から水平部にかけて発赤を伴うびらんの多発を認めた (図 3)。PSL 投与開始後, 腹痛の NRS は 9 点から 5 点まで軽快したが, 以降改善はせず, 第 8 病日に PSL を 4 mg/kg/day に増量した。当院麻酔科より, ペンタジン, フェンタニルによる経静脈患者管理鎮痛 (intravenous patient-controlled-analgesia : IVPCA) とアセトアミノフェンによる疼痛コントロールを行ったが, 腹痛の改善には至らなかった。第 9 病日, 右手掌・両足底に紫斑が出現した。第 10 病日のステロイドパルス療法 (MPT 30mg/kg/day) 後も, 腹痛は改善しなかった。第 12 病日に第 XIII 因子の低下 (34%) を認めた。第 XIII 因子の補充後は, NRS が 1 点まで改善した。第 13 病日に眼科で, 緑内障の併発を確認したため PSL を 2 mg/kg/day へ減量した。第 16 病日に PSL は 1.5mg/kg/day に減量し, 上部消化管内視鏡検査では浮腫の改善および粘膜損傷部位に再生上皮を認めた。しかしながら, 第 17 病日に PSL を

1 mg/kg/day へ減量後から NRS は徐々に増悪した。第 26 病日に PSL は 2.0mg/kg/day まで増量し, 神経障害性疼痛としてプレガバリンを開始した。PSL を増量するも, NRS は改善しないためステロイド抵抗性と判断し, 第 28 病日に DDS 50mg/day を開始した。DDS 開始後から腹痛は軽快し, 疼痛コントロールが不要となった。第 32 病日には NRS 0 点と腹痛は軽快し, 第 34 病日に紫斑も全て消失した。PSL は第 34 病日に 1.5mg/kg/day へ減量, 以降は内服へ変更し, 3 ~ 4 日毎に 0.2mg/kg/day ずつ漸減した。PSL 減量開始後も症状は増悪なく, 第 65 病日に PSL を終了し, 眼圧も正常化した。また, 第 36 病日に SpO₂ 91% と低下を認めた。メトヘモグロビンは 5.7% (正常: 1 ~ 2%) へ上昇しており, メトヘモグロビン血症と診断した。自覚症状はなく, メトヘモグロビンの測定を継続しながら慎重に経過観察した。第 52 病日に DDS を 25mg/day へ減量した。腹痛や紫斑の再燃は認めず, DDS の減量でメトヘモグロビン値は改善した。第 54 病日の上部消化管内視鏡検査では十二指腸の粘膜障害・浮腫の改善を認めた (図 4)。第 61 病日

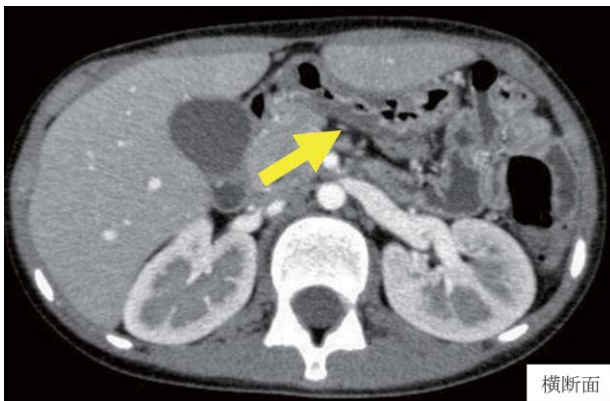


図 2. 腹部造影 CT 検査 (第 4 病日)
小腸の拡張と壁肥厚

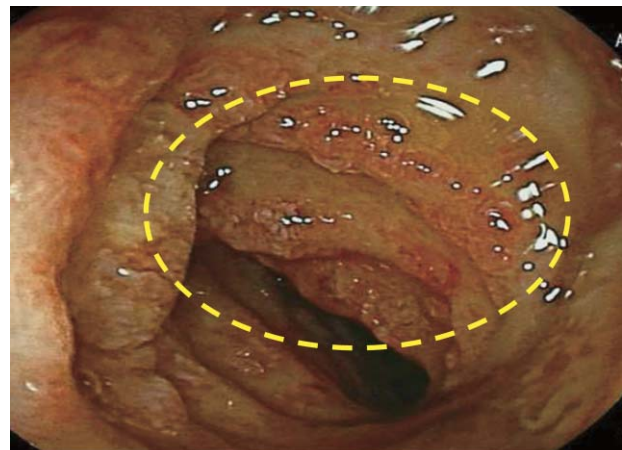
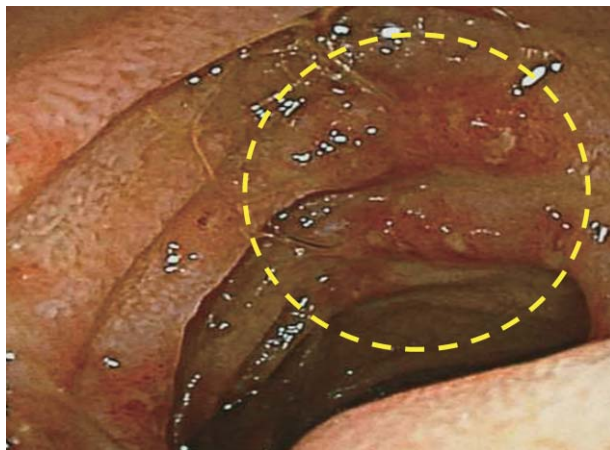
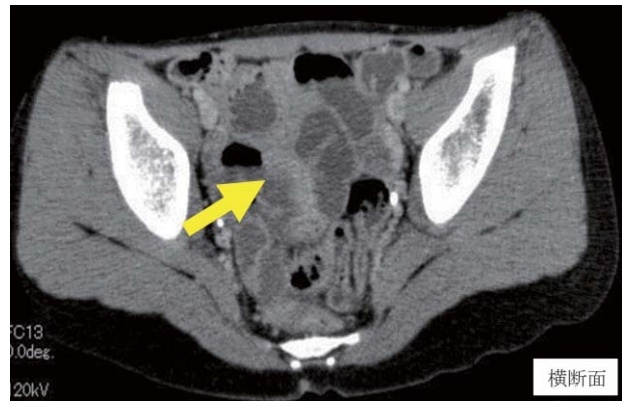


図 3. 上部消化管内視鏡検査 (第 5 病日)
十二指腸角部～水平部にかけて発赤を伴うびらんの多発

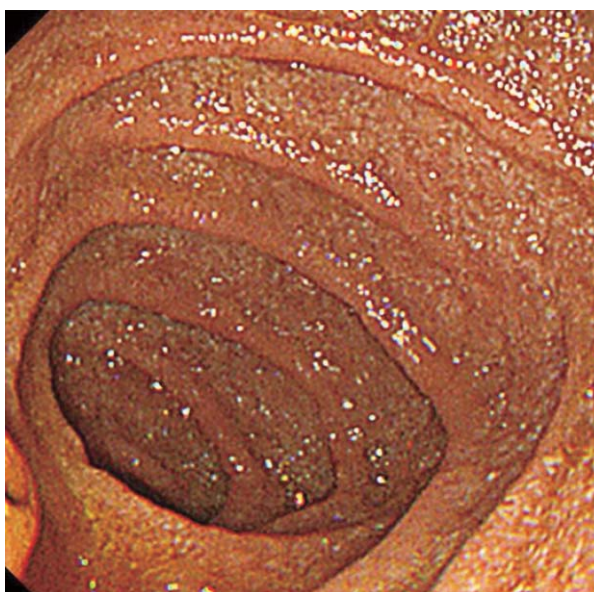


図4. 上部消化管内視鏡検査（第54病日）
十二指腸の発赤・びらんの改善

の腹部造影 CT 検査では小腸壁の肥厚は改善し、第67病日に DDS の内服を終了した。第70病日に退院したが、第75病日に、再度腹痛と紫斑が出現した。便潜血陽性から IgA 血管炎の再燃と判断した。同日の腹部超音波検査では、十二指腸球部～下行脚に壁肥厚を認めた。PSL 2 mg/kg/day の静注を再開し、腹痛は速やかに改善した。紫斑も徐々に消退し、第79病日から PSL の減量を行い、減量後も腹痛の再燃はなく経過した。第82病日に便潜血陰性を確認、第84病日に PSL は 0.3mg/kg/day まで減量し、症状の再燃がないため、第86病日に退院した。

退院後に PSL を一旦中止したが、以降も現在まで約半年毎に IgA 血管炎の再燃を繰り返している。いずれも短期間の PSL 静注で症状は軽快し、定期的に尿検査を確認しているが、IgA 腎症には至っていない。

考 察

IgA 血管炎は浸潤が触れる紫斑（100%）、関節症状（60～75%）、消化管症状（50～65%）、尿検査異常・腎症（20～55%）が出現する非血小板減少性の紫斑病である。診断は紫斑があれば容易だが、消化器症状先行例や紫斑を伴わない場合は診断に難渋する⁵⁾⁶⁾。IgA 血管炎の約90%が小児で、発症率は小児10万人当たり年間14～20例である⁷⁾。原因は、IgA 免疫複合体が皮膚血管壁や腎メサンギウムに沈着することによって生じる補体の活性化や、好中球の浸潤とされる。

IgA 血管炎の多くは予後良好で、軽症例では安静と対症療法のみで軽快する¹⁾。対症療法は、出血傾向に対し

て止血剤やビタミンC投与、腹痛・関節痛にはアセトアミノフェン等が使用される。重症例や難治例には、ステロイド療法、ステロイドパルス療法、第 XIII 因子の補充、免疫抑制剤療法、 γ グロブリン大量投与などが用いられることが多い²⁾。

本症例では腹痛が先行し、画像検査から診断に至った。画像検査は、腹部造影 CT 検査で小腸壁肥厚、上部消化管内視鏡検査で十二指腸角部から水平部にかけて発赤を伴うびらんの多発を認め IgA 血管炎に矛盾しない所見であった⁸⁾⁹⁾。また IgA 血管炎では、腹痛の程度は第 XIII 因子活性と相関し、腹痛先行群はより重症になるとの報告もある¹⁰⁾。本症例も腹痛の先行と第 XIII 因子の低下を認めた重症例で、ステロイド増量でも軽快せず、ステロイド抵抗性の IgA 血管炎と判断した。

DDS はサルファ剤の一種で、元々抗菌薬として Hansen 病の治療に使用されていたが、1962年にサルファ剤が各種の皮膚疾患に有効であることが証明された¹¹⁾¹²⁾。日本では、岡本らが1971年に血管性紫斑病の治療に初めて DDS を使用し、炎症性微小血管の内皮細胞に作用して血管透過性に影響を与えるのではないかと報告した¹³⁾。

DDS の投与量は小児で 0.5～1.5mg/kg/day、成人は 1～2 mg/kg/day とされ¹⁾、小児例の多くは 25～50mg/day で用いられることが多い。IgA 血管炎に対する DDS の作用機序は①好中球の抗基底膜抗体への接着抑制作用、②細菌成分の遊走阻止、③活性酵素除去作用、④ IL-1 α ・IL-1 β ・IL-6・TNF- α の抑制、⑤小血管の血管透過性への作用などが考えられているが、詳細は不明である³⁾⁴⁾¹¹⁾¹⁴⁾。

血管炎・血管障害診療ガイドラインでは、IgA 血管炎において、DDS は皮膚・関節症状に対しての使用が推奨されているが、腹痛に対する記載はない¹⁾。ステロイド投与で紫斑や腎障害の改善を認めない IgA 血管炎に対し、DDS の投与で緩解を得られたとの報告もあり¹⁵⁾、DDS は皮疹のみならず、全身状態を伴った IgA 血管炎でも有効である可能性がある¹⁵⁾¹⁶⁾。また、DDS は消化器症状に著効する報告もあり¹⁷⁾、本症例では倫理委員会、患者ご家族の同意を得た上で DDS を使用した。鹿野ら¹⁷⁾の報告によると、DDS を使用した 53 例中、紫斑は全例に早期の効果があり、腹痛は 29 例、関節痛の 28 例で効果を認め無効の記載例はなかった。本症例でも DDS 開始後から速やかに腹痛が改善し、早期に効果がみられた。退院後の再発では、腹痛は PSL が著効し、消化器症状が遷延せずに改善したため、DDS の再開には至らなかった。今回の症例では、DDS 投与終了後以降も再発を繰り返していることから、DDS に再燃予防の効果はないように思われ、今後検討する必要がある。

DDS の副作用には、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症の他、DDS 症候群がある。メトヘモグロビン血症は、メトヘモグロビンに酸素運搬能がなく、組織への酸素供給が減少し、1～2%以上に増加した状態である。メトヘモグロビン値は 10～30% でチアノーゼ、50%以上で痙攣・意識障害を生じ、70%では死に至ることがある。DDS 症候群とは、内服開始後 2～5 週間後に起こる重症薬疹で、皮疹、肝炎、リンパ節腫脹および単核球症を 4 徴とする¹⁴⁾¹⁷⁾。山本らの報告では、IgA 血管炎患者 18 例 (小児 6 例、成人 12 例) に DDS を投与し全例で症状が改善し、再発は認めなかった。副作用としては、小児 1 例で貧血、成人 1 例で肝障害が出現したが DDS の減量により速やかに改善したため、血液検査と投与量の調整で副作用は対処可能であるとしている¹⁸⁾。その他の報告でも、DDS の副作用は用量依存性に発現することが多く、減量または中止により速やかに消失するとされている¹⁷⁾。

本症例でも副作用としてはメトヘモグロビン血症を認め、DDS の減量のみで軽快した。これまでに DDS を使用した難治性 IgA 血管炎の報告では、紫斑・腹痛・関節痛にほぼ全例で有効とされている。ステロイド抵抗性ないしは依存性の症例では、小児でも DDS が有効な可能性があると考えるが、今後、多数例での検討が必要である。

結 語

本症例のように、DDS が著効する症例もあり、DDS の用量・投与時期、副作用のモニタリング方法などを検討することで、今後、DDS は IgA 血管炎の新たな治療

の選択肢となりうる。DDS は、IgA 血管炎の多剤無効例、ステロイド抵抗性例、遷延する消化器症状の難治例に有効な可能性がある。

文 献

- 1) 古川福実, 池田高治, 石黒直子, 宇月美和, 尾崎承一, 勝岡憲生, 幸野健, 川上民裕, 川名誠司, 小寺雅也, 澤井高志, 沢田泰之, 清島真理子, 谷川瑛子, 陳科榮, 長谷川稔: 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版. 日皮会誌 127(3): 299-415, 2017.
- 2) 太田茂: Henoch-Schönlein 紫斑病. 小児科診療 65 (増刊号): 238-240, 2002.
- 3) 清水健一郎, 石黒秋生, 竹岡正徳, 松居えり子, 渡辺智子, 成山昌夫, 河村誠次, 畠山邦也, 矢澤健司, 井埜利博: 血管炎紫斑病におけるレクチゾールの有効性: 小児科臨床 52: 943-946, 1999.
- 4) 小田慎一, 畠山征, 佐藤賢一, 細矢光亮: Diamino-Diphenyl Sulfone 療法が著効した難治性血管性紫斑病の 1 例. 小児科臨床; 69: 1859-1864, 2016.
- 5) 松林里絵, 松林正, 三輪恭裕: 皮膚症状を伴わないアレルギー性紫斑病と思われる 1 例. 小児感染免疫 17: 23-26, 2005.
- 6) 高田亜希子, 秦論美, 菅原大輔, 丸山麻美, 後藤珠子, 佐藤有子, 川瀬泰浩, 市橋光, 牛丸信也, 宮谷博之: 腹痛が唯一の症状であった Henoch-Schönlein 紫斑病の 1 例. 小児科臨床 9: 1427-1431, 2011.
- 7) Robert M. Kliegman, Bonita F. Stanton, Joseph W. St. Geme III, Nina F. Schor, Richard E. Behrman: ネルソン小児科学 原著第 19 版, 1012-1015, 2015.
- 8) 江崎幹宏, 松本主之, 中村昌太郎, 平川克哉, 川崎真澄, 藤原晃一, 青見仁, 山縣元, 岩井啓一郎, 八尾隆史, 飯田三雄: Schönlein-Henoch 紫斑病における十二指腸病変の特徴. 胃と腸 37(6): 791-800, 2002.
- 9) 北谷栞, 小松真紀, 畑澤千秋, 熊谷奈保, 駒形友康, 山本翔子, 畑澤孝子: 間欠的な痙攣を主訴とし紫斑や関節腫脹を欠いたアレルギー性紫斑病として治療した 11 歳女児例. 小児科臨床 70(11): 1673-1677, 2017.
- 10) 萩原健一, 櫻井嘉彦, 植修一郎, 恵美須礼子, 古市康子, 上田卓, 吉田裕慈, 木下清二, 吉岡章: アレルギー性紫斑病 100 例の臨床像 - 腹部症状先行例に注目した検討 -. 小児科 49(8): 1157-1162, 2008
- 11) 佐々木志保, 土田哲也: ジアフェニルスルホン (DDS). MB Derma; 140: 83-87, 2008.
- 12) Allan L, Roger W: Sulfapyridine and sulfone type drugs in dermatology. Arch Dermatol; 85: 2-16,

- 1962.
- 13) 岡本昭二, 刈谷英郎, 松葉幹夫: 持続性隆起性紅斑およびアナフィラクトイド紫斑に対する DDS 療法. 臨皮25: 137-143, 1971.
- 14) 清水香, 川瀬正昭, 江藤隆史: ジアミノジフェニルスルホンが奏功した小児の IgA 血管炎の 1 例. 日臨皮会誌; 35(3), 514-517, 2018.
- 15) 新山史郎, 石塚敦子, 種井良二, 石館武夫, 島田肇: ステロイドと DDS の併用が腎炎に効果的であったアナフィラクトイド紫斑の 1 例. 臨皮51(7): 513-515, 1997.
- 16) 志賀建夫, 中島喜美子, 佐野栄紀, 小玉肇: 全身に紫斑を生じたアナフィラクトイド紫斑. 皮膚診療32(1): 33-36, 2010.
- 17) 鹿野高明, 田端祐一, 野呂歩, 高橋豊, 穴倉勉彌: 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. 小児科臨床54: 69-74, 2001.
- 18) 山本卓, 渡辺元, 義澤雄介, 鏑木豊, 加藤仁, 伊崎誠一, 北村啓次郎: アナフィラクトイド紫斑36例の臨床的検討 小児・若年発症例と成人発症例の比較. 皮膚42(6): 526-566, 2000.
(令和 2. 3. 18受付, 令和 2. 5. 20受理)
「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」