

症例報告

尿所見が軽微であったが重症ループス腎炎(ⅢA+V型)を有した全身性エリテマトーデスの9歳女児

¹⁾ 獨協医科大学医学部 小児科学²⁾ 獨協医科大学医学部 皮膚科学藤田 雄治¹⁾, 加納 優治¹⁾, 鷹木 雄飛¹⁾, 林 周次郎²⁾, 吉原 重美¹⁾

要旨

症例は9歳女児。発熱、特徴的皮疹、自己抗体などの検査所見から小児全身性エリテマトーデス(SLE)と診断した。入院時の尿所見は軽度蛋白尿(尿蛋白/クレアチニン比0.41g/gCr)のみで血尿や細胞性円柱はみられなかった。腎生検の結果はISN/RPS分類でclassⅢA+Vであり、重症ループス腎炎(LN)を有する高リスク群であった。ステロイドパルス2コースにミコフェノール酸モフェチルの併用で寛解導入を行い、治療経過は良好である。SLEでは尿検査異常がなし～軽微で腎機能障害もないが、病理学的にLNが存在するsilent LNが知られている。重症LNは腎予後・生命予後に関わるため、LNの有無や重症度の把握、その結果に基づいた適切な寛解導入および維持療法が重要である。尿所見が軽微であっても積極的に腎生検による病理学的評価を行うべきである。

Key Words : 全身性エリテマトーデス, ループス腎炎, ミコフェノール酸モフェチル

緒言

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)は、特徴的な皮疹を有し、様々な臓器障害を起こし得る全身性自己免疫性疾患である。臓器障害の中でも特にループス腎炎(lupus nephritis : LN)は予後に大きな影響を与えるため、LNの合併の有無や重症度により治療が異なってくる¹⁾。LNの重症度は2003年にInternational Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)により病理組織学的にclass IからVIに分類されている²⁾。本邦の「小児SLE診療の手引き2018年版」では、臓器障害やその進行リスクに応じて、急性期病態を「低リスク群」「中等度リスク群」「高リスク群」の3群に分け、そのリスクに応じた治療を記載している¹⁾。本手引きではLNの組織型では、classⅢ, classⅣ, classⅢ+V, classⅣ+Vを有する場合

は、「高リスク群」に分類しており、これらの組織型を重症LNとした。今回我々は軽微な尿所見にも関わらず、組織学的に重症LNであったSLEの小児例を経験したため報告する。

症例

患者：9歳、女児

主訴：発熱、皮疹

家族歴：膠原病・リウマチ性疾患なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：入院3週間前より手指に皮疹あり、2週間前より口唇の荒れと耳介の皮疹がみられるようになった。入院1週間前より発熱と倦怠感あり、近医受診したところ頬部紅斑もあることから伝染性紅斑の疑いとして経過観察となった。その後も解熱せず、口腔内の痛みあり、近医に再診したところ、全身性エリテマトーデスの疑いで当院紹介、精査・加療目的に入院となった。

身体所見(図1)：身長139.2cm, 体重30.0kg, 体温36.6度, 心拍数98回/分, 血圧110/80mmHg, SpO₂100%(室内気), 意識清明, 活気なし, 眼球結膜充血なし, 鼻背をまたぐ頬部紅斑あり, 口唇は腫脹し一部びらんあり, 硬口蓋にアフタ1個あり, 両側耳介に血痂やび

令和4年9月27日受付, 令和4年10月31日受理
別刷請求先：藤田雄治

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学医学部小児科学

E-mail : fujitay@dokkyomed.ac.jp



図1 入院時皮膚所見

A: 蝶形紅斑, B: 口唇の腫脹とびらん, C: 両側手背に多発する小豆大の境界不明瞭な浮腫性紅斑, D: 右耳介の血痂やびらんを伴う紅斑.

らんを伴う紅斑あり, 両側頸部リンパ節1~1.5cm 程度のもの複数触知する, 心膜摩擦音なし, 呼吸音清, 腹部は平坦・軟, 肝脾は触知せず, 爪囲紅斑あり, 両側手背に多発する小豆大の境界不明瞭な浮腫性紅斑あり, 関節に発赤・腫脹なし

血液検査: WBC 6100/ μ L (好中球49%, リンパ球42%=2562/ μ L), HGB 15.2 g/dL, 破碎赤血球なし, PLT 14.6万/ μ L, AST 46IU/L, ALT 31IU/L, LDH 273IU/L, T-Bil 0.3 mg/dL, ALB 3.8 g/dL, BUN 9.5 mg/dL, Cr 0.45 mg/dL (Cr-eGFR 109.0 ml/min/1.73m²), cysC 0.90 mg/mL (cysC-eGFR 107.9 ml/min/1.73m²), AMY 65IU/L, CRP<0.01 mg/dL, ESR 26 mm/hr, PT-INR 0.95, APTT 37.8 秒, Fib 222 mg/dL, D-dimer 2.1 μ g/mL, IgG 1875 mg/dL, IgA 462.9 mg/dL, IgM 343.8 mg/dL, C3 15.5 mg/dL, C4 0.7 mg/dL, CH50<12/mL, RF 18.8 IU/mL, 抗核抗体 320 倍 (Homogenous 320 倍), 抗 dsDNA IgG 抗体 1040 IU/mL, 抗 SM 抗体 陰性, 抗 RNP 抗体 陰性, 抗 SS-A 抗体 陰性, RPR 定性 陽性, TP 抗体定性 陰性, 抗カルジオリピン β 2 グリコプロテイン I 複合体抗体 1.3 U/mL, 抗カルジオリピン抗体 15 U/mL, 免疫複合体 (C1q) 25.7 μ g/mL

尿検査: (定性) 比重 1.028, 潜血 陰性, 蛋白 2+, 白血球 陰性 (沈査) 赤血球 1~3 個/HPF, 白血球 1~3 個/HPF, 細胞性円柱 なし (生化学) 早朝尿蛋白/クレアチニン比 0.41 g/g·Cr

心電図検査: 洞調律, 心拍数 97 回/分, ST 変化なし,

PR 0.153 秒

心臓超音波検査: 左室壁運動良好, 弁逆流なし, 心嚢液貯留なし

腹部超音波検査: 肝腫大なし, 脾腫あり (脾門部長径 12.6 cm), 腸管壁肥厚なし, 腹水なし. 腎尿路系に構造異常なし, 腎長径 右腎 9.5 cm 左腎 10.0 cm (基準値 9.0 cm)

入院後経過: 入院後発熱は続き, 経口摂取不良や全身倦怠感も強く臥床状態が続いた. 入院4日目には抗核抗体と抗 ds-DNA IgG 抗体が陽性であることがわかり, またこの時点で WBC 2300/ μ L (リンパ球 51%=1173/ μ L), Plt 9.4万/ μ L と血球減少もあり, 小児 SLE 分類のための基準³⁾では12項目のうち5項目 (①蝶形紅斑, ②口腔内潰瘍, ③血液学的異常, ④免疫異常, ⑤抗核抗体, ⑥低補体血症) を満たし, SLICC 分類基準⁴⁾では臨床11項目のうち4項目, 免疫6項目のうち4項目, 計8項目を満たし, EULAR/ACR の2019分類基準⁵⁾では臨床項目27点, 免疫項目10点, 計37点であることから小児 SLE と診断した.

血小板減少があり腎生検による出血のリスクもあるため, 腎生検を行う前に治療を開始することとした. 治療開始時点での尿所見は尿蛋白/クレアチニン比 0.66 g/g·Cr で血尿や細胞性円柱はみられなかった. 寛解導入療法としてステロイドパルス療法を行ったところ, 速やかに解熱が得られ, 口腔内潰瘍も改善した. 蝶形紅斑などの皮膚所見は入院中に緩徐に改善し, 血小板減少などの検査所見も徐々に改善した. 治療8日目よりヒドロキ

シクロロキンを開始，治療9日目に腎生検を行った（腎生検施行時は尿蛋白/クレアチニン比0.28 g/g・Crで血尿や細胞性円柱はなし）．腎生検結果はLN class III A+Vであり，小児SLE高リスク群に分類した．寛解導入療法は高リスク群であるためステロイドパルス療法2コースにミコフェノール酸モフェチル（MMF）を併用した．治療経過は順調で，薬剤による有害事象もなく，治療40日目に退院した．退院時点で頬部，口唇，耳介の皮疹は改善していたが，爪囲紅斑は残存しており，ステロイド外用薬を使用とし，徐々に改善した．

考 察

尿所見が軽度蛋白尿のみであったが重症LN（III A+V型）を呈した9歳女児のSLEを経験した．SLEの小児は成人と比較すると死亡率が高く⁶⁾，その要因として腎の影響が大きいことが報告されている⁷⁾．このようにLNは予後にも大きく関わるためその合併の有無や重症度を把握することは極めて重要であると考えられる．LNの診断および重症度の評価は腎生検による病理組織学的検査によってなされる．腎生検の適応については，米国リウマチ学会ガイドラインでは，治療歴がなく臨床的にLNの活動性がある患者に対して，腎生検を行うことを推奨している．欧州リウマチ学会リコメンデーションでは，24時間尿タンパク>0.5gが再現性をもって認められ，糸球体性血尿や細胞性円柱を伴っている場合を腎生検の適応としている．

しかし蛋白尿などの尿検査所見が必ずしも腎組織の重症度を反映するわけではない^{8,9)}．小児では成人と比較するとループス腎炎の合併率や重症度が高いことも報告されている⁵⁾．腎生検を行った45例の小児SLEの検討では，20例が尿タンパク>0.5g/日が持続しているovert LN，25例が蛋白尿・血尿がないsilent LNに分けられ，silent LNではclass I 3例（12%），class II 16例（64%），class III 6例（24%）という結果であった¹⁰⁾．また別の報告では，小児LN 211例中35例は尿所見に異常がなく，その組織型はclass I 11例（31%），class II 18例（51%），class III 2例（6%），class IV 3例（9%），class V 1例（3%）という結果であった¹¹⁾．これらの報告からも尿所見が米国リウマチ学会や欧州リウマチ学会が提示するような腎生検の適応基準を満たさなくても，特に小児例ではsilent LNの可能性を考えて腎生検を積極的に検討すべきであると考えられる．ただし腎生検は大量出血などの合併症が知られており，そのリスク因子として18歳未満，血小板が15万/ μ L未満，凝固異常，血清クレアチニンの上昇などが報告されている．SLEは血小板減少を来すことが多く，血小板が低

値の場合には治療を先行し，血小板値が改善してから腎生検を行うのが安全であると考えられる^{12~14)}．

Wakiguchiらはsilent LNでは組織学的に重症度が高い症例の方が血清C3値が有意に低いことを報告している¹⁰⁾．その機序は明らかではないが，本検討では血清C3値の低下は活性化された自己免疫反応による補体の消費を反映しており，腎組織の重症度に関連しているのではないかと推察されている．我々の症例も，尿所見は軽微であるが，血清C3は15.5 mg/dLと低値であり，組織型はclass III A+Vと重症であった．尿所見が軽微である症例においては血清補体価が腎生検前のLN重症度を推察する指標のひとつとなるかもしれない．

本邦の「小児SLE診療の手引き2018年版」では，「高リスク群」の治療は，寛解導入療法としてステロイドパルス療法2~3コースとステロイド後療法に，シクロホスファミド大量静注療法（IVCY）やMMFなどの免疫抑制薬を病態に応じて併用することが推奨されている¹⁾．その病態の中でもLNは生命予後にも大きく関わるため重症度に応じた適切な寛解導入が重要である．重症LNは，IVCYにより腎予後・生命予後は大きく改善した．しかしシクロホスファミドは性腺毒性と発がん性などの副作用が問題であった．近年LNの寛解導入療法および寛解維持療法においてMMFとIVCYの有効性が同等であることが報告された^{15,16)}．MMFはシクロホスファミドのような性腺毒性や発がん性はなく，その他重篤な副作用が出ることは稀である．現在の本邦の「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019」では成人および小児いずれにおいてもLN class III・IVでステロイドに併用する免疫抑制薬としてはIVCYもしくはMMFを選択する形での同等の推奨となっている^{1,17)}．本症例はMMFの併用で寛解導入および維持ともに順調で，有害事象もなく経過している．

結 語

尿所見が軽微であっても重症ループス腎炎の可能性を考えて積極的に腎生検による病理学的評価を行うべきである．

利益相反

利益相反に関する開示事項はありません．

著者役割

藤田雄治は論文の構想，文献の収集において貢献した．加納優治，鷹木雄飛，林周次郎，吉原重美は論文の構想において貢献した．

インフォームドコンセント

患者および保護者より論文投稿に関して同意を得た。

文 献

- 1) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班 小児 SLE 分担班：小児全身性エリテマトーデス診療の手引き 2018 年版. 羊土社. 2018.
- 2) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al : International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis ; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis : The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* **65** : 521-530, 2004.
- 3) 全身性エリテマトーデス 診断の手引き. 小児慢性特定疾患情報センター, 2022 [https://www.shouman.jp/disease/instructions/06_01_002/]
- 4) Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al : Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **64** : 2677-2686, 2012.
- 5) Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al : 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* **78** : 1151-1159, 2019.
- 6) Ambrose N, Morgan TA, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford MW, Isenberg DA ; UK JSLE Study Group : Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus* **25** : 1542-1550, 2016.
- 7) Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al : Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus : an updated meta-analysis. *Lupus* **25** : 727-734, 2016.
- 8) Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al : Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* **34** : 332-335, 2007.
- 9) Hsieh YP, Wen YK, Chen ML : The value of early renal biopsy in systemic lupus erythematosus patients presenting with renal involvement. *Clin Nephrol* **77** : 18-24, 2012
- 10) Wakiguchi H, Takei S, Kubota T, et al : Treatable renal disease in children with silent lupus nephritis detected by baseline biopsy : association with serum C3 levels. *Clin Rheumatol* **36** : 433-437, 2017.
- 11) 武井修治 : 小児全身性エリテマトーデス (SLE) の難治性病態と治療に関する研究. 小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業) 平成 22 年度総括研究報告書. 74-78. 2011.
- 12) Chen TK, Estrella MM, Fine DM : Predictors of kidney biopsy complication among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **21** : 848-852, 2012.
- 13) Sun YS, Sun IT, Wang HK, et al : Risk of complications of ultrasound-guided renal biopsy for adult and pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **27** : 828-836, 2018.
- 14) Kang ES, Ahn SM, Oh JS, et al : Risk of bleeding-related complications after kidney biopsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2022 Oct 6. doi : 10.1007/s10067-022-06394-7.
- 15) Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, et al ; ALMS Group : Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis : findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* **62** : 211-221, 2010.
- 16) Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al ; Aspreva Lupus Management Study Group : Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* **20** : 1103-1112, 2009.
- 17) 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究 (自己免疫班) 日本リウマチ学会 : 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 南山堂. 2019.

Systemic Lupus Erythematosus with Severe Lupus Nephritis Class IIIA and V in a Pediatric Case with Slight Abnormal Urinary Findings

Yuji Fujita¹⁾, Yuji Kano¹⁾, Yuhi Takagi¹⁾, Shujiro Hayashi²⁾, Shigemi Yoshihara¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University*

²⁾ *Department of Dermatology, Dokkyo Medical University*

A nine-year-old girl was diagnosed with systemic lupus erythematosus based on characteristic skin findings and laboratory findings such as autoantibodies. Urinary analysis showed a urinary protein and creatinine ratio of 0.41 g/g and no hematuria or cellular casts were observed. Renal biopsy showed an International Society of Nephrology (ISN)/Renal Pathology Society (RPS) Class IIIA and V, indicating a high-risk group with severe lupus nephritis (LN). She was treated with methylprednisolone pulse combined with mycophenolate mofetil as induction therapy. Silent LN, which is pathologically present without

abnormal urinalysis, is known. Since severe LN is related to renal and life prognosis, it is important to understand the presence or absence of LN and its severity, in order to provide appropriate induction and maintenance therapy based on these results. Pathological evaluation by renal biopsy should be aggressively performed even if urinary findings are slightly abnormal.

Keywords : systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, mycophenolate mofetil