

原 著

高度蛋白尿を呈する小児紫斑病性腎炎に対する ステロイドパルス療法と扁桃摘出術の治療効果

金井 宏明¹⁾²⁾, 沢 登 恵 美¹⁾, 中 澤 瑞 葉¹⁾, 小 林 杏 奈¹⁾,
後 藤 美 和¹⁾, 東 田 耕 輔¹⁾, 犬 飼 岳 史¹⁾

1) 山梨大学医学部小児科学講座, 2) 諏訪中央病院小児科

要 旨：高度蛋白尿を呈する小児紫斑病性腎炎（Henoch-Schönlein purpura nephritis：HSPN）は慢性腎臓病へのリスクが高まるため早期の治療が必要となる。当科では HSPN は病因論として IgA 腎症と同一という根拠に基づいて、高度蛋白尿を呈する HSPN に対してステロイドパルス療法と扁桃摘出術の併用療法（扁桃摘出術併用療法）を施行しており、その有効性を後方視的に検討した。対象は 23 例であり、HSPN 治療開始時年齢は中央値 7.6 歳、最終観察期間の中央値は 4.8 年であった。ステロイドパルス療法は中央値 3 クール施行し、漸減期間を含めたプレドニゾロン総投与期間は中央値 21 か月、アザチオプリン併用例は 9 例（39%）であった。治療後の蛋白尿消失率は 12 か月時 96%、24 か月時 96%、最終観察時 96%、完全寛解率は 12 か月時 74%、24 か月時 87%、最終観察時 96% であった。尿異常が持続していた 1 例を除いて、治療開始後から蛋白尿消失までは中央値 2.4 か月、完全寛解までは中央値 8.1 か月であった。観察期間中に再発した症例は認めなかった。高度蛋白尿を呈する小児 HSPN に対する扁桃摘出術併用療法は、早期の蛋白尿消失、長期の寛解維持、再発予防に有効であった。

キーワード 小児紫斑病性腎炎, ステロイドパルス療法, 扁桃摘出術

緒 言

紫斑病性腎炎（Henoch-Schönlein purpura nephritis：HSPN）は IgA 血管炎（IgA vasculitis：IgAV）の 20～60% に発症する¹⁾。小児 HSPN は血尿または軽度蛋白尿、あるいはその両方を示すことが多く、大部分は自然消滅し腎予後は良好である²⁾。しかし、ネフローゼ症候群を呈した例では 40% が、それ以下の高度蛋白尿例でも 15% が慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）へ進行するとされており、そのような症例に対しては早期の治療が必要であ

る³⁾。しかし、中等症から重症例に対して、本邦では多くの施設でステロイドパルス療法やステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が行われているが、明確な治療法は確立されておらず各施設により異なるのが現状である⁴⁾。

HSPN は現在 IgA 腎症（IgA nephropathy：IgAN）と病因論として同一の疾患と考えられている⁵⁾。両疾患とも IgA1 免疫複合体の沈着が原因であり、IgAN の原因とされているヒンジ部の糖鎖不全 IgA1 が HSPN でも上昇しており、腎病理でもメサンギウム領域への沈着が認められる⁶⁻⁸⁾。しかし、治療法としては、IgAN に対してはステロイドパルス療法と扁桃摘出術の併用療法（扁桃摘出術併用療法）の有効性が成人だけでなく小児においても示されているが、

¹⁾ 〒 409-3789 山梨県中央市下河東 1110 番地
受付：2023 年 10 月 10 日
受理：2023 年 10 月 16 日

HSPN に対しては難治例や再発例に行われることがあるものの初期治療としての報告は少ない⁹⁻¹²⁾。

当科では高度蛋白尿を呈する小児 HSPN に対して同意が得られた症例に対して初期治療として扁摘パルス療法を施行してきた。今回、有効性を後方視的に検討した。

対 象

2003 年から 2019 年までに当院で診療した HSPN の症例の中で、経過中高度蛋白尿（尿蛋白クレアチニン比：尿蛋白 Cr 比 1 g/gCr 以上）を呈し、初期治療として扁摘パルス療法を施行し治療開始後 2 年以上経過観察し得た症例を対象とした。電子診療録より、年齢、性別、HSPN 発症年齢、HSPN 発症から腎生検までの期間、HSPN 発症から治療開始までの期間、治療開始時年齢、血清アルブミン（albumin：Alb）値、血清クレアチニン（creatinine：Cr）値、蛋白尿、血尿、病理所見、ステロイドパルス療法施行回数、漸減中止までのプレドニゾン（prednisolone：PSL）総投与期間、併用薬剤を抽出した。腎病理所見の重症度分類には ISKDC（International Study of Kidney Disease in Children）分類を用いた³⁾。ISKDC 分類 IV で急速進行性腎炎症候群が疑われた症例（シクロフォスファミドパルス療法施行例）、経過観察中に腎機能や尿検査に影響を与えうる他の合併症を発症した症例は除外した。

治療法はメチルプレドニゾンパルス療法（methylprednisolone pulse therapy：MPT）30 mg/kg（最大量 1 g）を 3 日間連続投与を 1 クールとして、計 2-4 クール施行し、後療法として PSL、抗血小板剤（塩酸ジラゼブまたはジピリモール）を投与した。扁桃摘出術は MPT の間に 1 週間以上空けて施行した。後療法として PSL は 2 mg/kg/ 隔日（最大 60 mg）を 3 か月間投与し、その後 PSL 1 mg/kg/ 隔日（最大 40 mg）へ減量し、約 6-24 か月投与し臨床組織学的重症度や尿所見を参考にして漸減

中止した。2010 年以降は ISKDC III 以上の症例や扁摘パルス療法後も蛋白尿量が多い症例に対しアザチオプリン（azathioprine：AZA）を併用した。レニン・アンジオテンシン系（renin-angiotensin system：RAS）阻害薬は併用しなかった。

腎機能の評価には血清 Cr を利用した Uemura らの 5 次式 eGFR（estimated glomerular filtration rate）（ml/min/1.73m²）で算出し、60 ml/min/1.73m² 未満を腎機能低下例とした¹³⁾。ネフローゼ症候群は血清 Alb 2.5 g/dl 以下の場合とした。血尿の消失は、尿潜血反応（-）～（±）もしくは沈渣赤血球 5 個/high power field 未満、蛋白尿の消失は尿蛋白定性反応（-）～（±）もしくは尿蛋白 Cr 比 <0.15 g/gCr、完全寛解は血尿と蛋白尿共に消失した場合とした。再発は血尿、蛋白尿が持続し追加治療を必要とした場合とした。

治療開始後の尿異常消失率、尿異常消失までの期間、再発率を検討した。

本研究は当院倫理委員会の承認を受けている（承認番号 1934）。

結 果

患者背景、治療内容を表 1 に示す。対象症例は 23 例（男 10 例、女 13 例）で、HSPN 発症年齢中央値 7.5（四分位範囲 6.7-9.2）歳（以下も同様に連続変数の記載は中央値（四分位範囲）で示す）、HSPN 発症から腎生検までの期間 1.5（1.1-2.6）か月、HSPN 発症から治療開始までの期間 2.0（1.6-3.4）か月、治療開始時年齢 7.6（7.0-9.5）歳、血清 Alb 3.6（3.2-4.0）g/dL、ネフローゼ症候群 4 例（17%）、eGFR 115.2（102.3-135.5）ml/min/1.73m²、最大尿蛋白 Cr 比 3.1（1.9-5.9）g/gCr、血尿陽性例 22 例（96%）であった。病理所見は ISKDC 分類 II 7 例（30%）、IIIa 5 例（22%）、IIIb 11 例（48%）であった。最終観察期間は 4.8（4.1-10.3）年であった。治療内容は MPT は 3（3-4）クール施行され、漸減期間を含めた PSL 総投与期間は 21（14-27）か月、

表 1. 患者背景

症例数	23 例
男：女	10 例：13 例
HSPN 発症時年齢（歳）	7.5 (6.7-9.2)
発症から腎生検までの期間（か月）	1.5 (1.1-2.6)
発症から治療開始までの期間（か月）	2.0 (1.6-3.4)
治療開始時年齢（歳）	7.6 (7.0-9.5)
< 検査所見 >	
尿蛋白 /Cr 比 (g/gCr)	3.1 (1.9-5.9)
血尿陽性例 (%)	22 例 (96%)
血清 Alb 値 (g/dl)	3.6 (3.2-4.0)
ネフローゼ症候群	4 例 (17%)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	115.2 (102.3-135.5)
腎機能障害 (< eGFR 60 ml/min/1.73m ²)	0 例 (0%)
ISKDC 分類	
II	7 例 (30%)
III a	5 例 (22%)
III b	11 例 (48%)
< 治療内容 >	
ステロイドパルス療法クール数 (回)	3 (3-4)
プレドニゾン総投与期間 (か月間)	21 (14-27)
アザチオプリン併用	9 例 (39%)
観察期間 (年)	4.8 (4.1-10.3)

中央値（四分位範囲）

AZP 併用例は 9 例 (39%) であった。なお、扁桃摘出術後の合併症として感染症や処置を要する出血は認めなかった。

各時点での尿所見の状態を図 1 に、尿所見の推移を図 2 に示す。図 2 に示すように全例蛋白尿が先んじて消失しており血尿消失は完全寛解と同時期であった。蛋白尿消失率は治療開始 6 か月時 87% (20 例), 12 か月時 96% (22 例), 18 か月時 96% (22 例), 24 か月時 96% (22 例), 最終観察時 96% (22 例) であり, 完全寛解率は 6 か月時 39% (9 例), 12 か月時 70% (16 例), 18 か月時 83% (19 例), 24 か月時 87% (20 例), 最終観察時 96% (22 例) であった。最終観察時まで尿異常が持続してい

た症例は 1 例のみで, その症例を除いた蛋白尿消失までの期間は治療開始後 2.9(1.7-5.3) か月, 完全寛解 (血尿消失) までの期間は治療開始後 8.1(3.2-13.2) か月であった。また, 経過中に再発した症例例は認めなかった。完全寛解に至っていない 1 例はネフローゼ症候群を呈した症例 (ISKDC 分類 III b) で, 扁桃摘除療法 (MPT 4クール) と AZA で加療したが蛋白尿は消失せず, その後, 追加治療としてシクロスポリン (cyclosporine A : CsA) やミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil : MMF), ミゾリビン (mizoribine : MZR), 追加の MPT を行っても寛解に至っていない難治例であった。

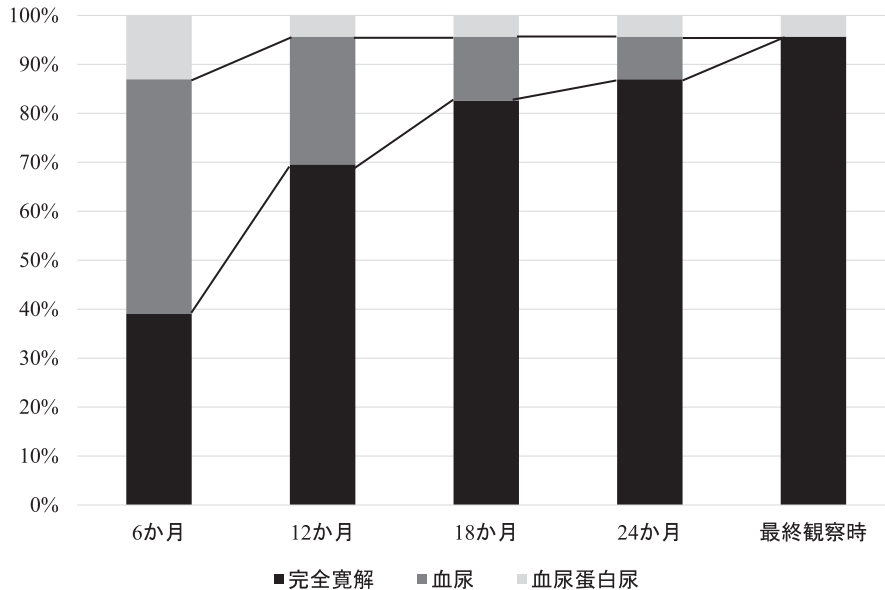


図1. 各観察時点での尿所見

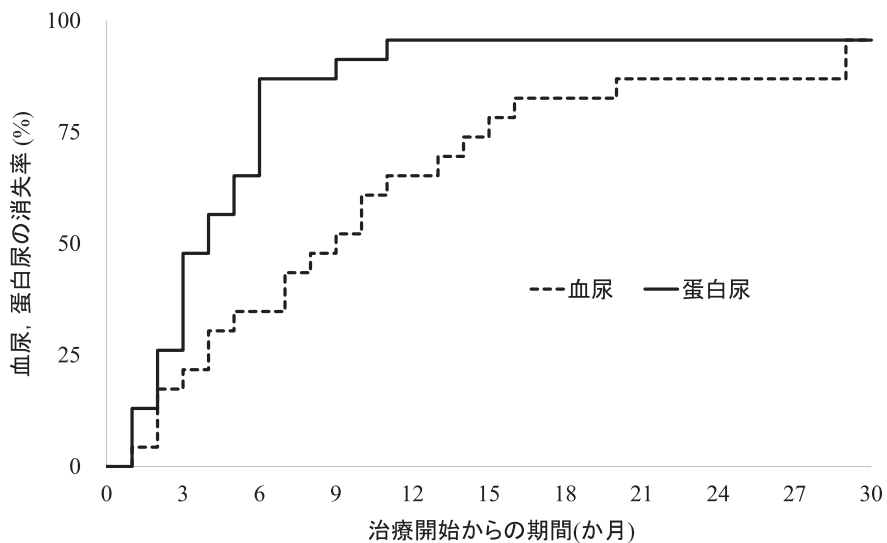


図2. 尿所見の推移

考 察

当科では HSPN の治療目標として、短期的には血尿を含めた完全寛解と早期の蛋白尿消失、長期的には無投薬下での再発のない完全寛

解の維持としている。その理由として、1) 蛋白尿だけでなく血尿も CKD のリスクファクターと考えられていること、2) IgAN においては血尿が消失した群の方が残存した群に比べ腎機能低下率や末期腎不全への進展率が低い

ことが示されていること、3) IgAN や HSPN、非糖尿病性 CKD において経過中の蛋白尿量が腎予後に関連すると報告されていることから早期の蛋白尿消失が CKD のリスクを低下させる可能性があることが挙げられる¹⁴⁻¹⁸⁾。また、HSPN において蛋白尿や血尿が残存している症例は長期的には高度蛋白尿や高血圧、腎機能低下を来しうること、寛解後にも尿異常が再度出現し遅発性に進行する CKD は再燃が原因となっている可能性があること、加えて再燃した場合には追加治療が必要になりうることから、長期の完全寛解の維持と再発予防についても重要な治療目標である¹⁹⁾。今回の結果は当科の治療目標を十分達成しうる結果であった。また、扁桃摘出術に関連する重大な有害事象は認めず安全に施行できていた。

IgAV は皮膚症状、関節症状、腹部症状を 3 徴とする全身性小型血管炎であることが知られているが、その中で、最も重要な合併症が腎炎 (HSPN) であり、85% は IgAV 発症後 4 週以内、91% は 6 週以内、97% は 6 か月以内に発症し、全体で IgAV の 20 ~ 60% に発症することが知られている¹⁾²⁾。小児 HSPN では軽度の尿異常例が多く自然消退し予後は良好であるが、一方で、約 20% は高度蛋白尿や高血圧、腎機能障害を伴い、そのような症例は CKD のリスクが高まると報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。CKD へのリスクは臨床症状によって異なり、血尿単独または軽度蛋白尿では 5% 未満であるが、ネフローゼ症候群例では 40%、ネフローゼ症候群に至らない高度蛋白尿例でも 15% とされている³⁾。そのため、当科では高度蛋白尿を呈した症例、具体的には尿蛋白 Cr 比 1 g/gCr 以上の症例に対しては早期に病理評価を行い治療を開始する方針としている。本検討でも HSPN 発症から中央値 1.5 か月と早期に腎生検が施行され、HSPN 発症から中央値 2.0 か月と早期に治療が開始されていた。

IgAV は IgA 免疫複合体の組織沈着を特徴とした白血球破砕性壊死性小血管炎である¹⁾。HSPN の病変進展機序としては IgAN と同様

な過程が考えられている。IgAV、HSPN では IgAN 同様にガラクトースが欠損した糖鎖不全 IgA1 が血中で上昇しており、IgAV に比し HSPN ではより高値であり、また、HSPN の腎病理所見は IgAN 同様にメサンギウム増殖性糸球体腎炎像を呈し、糖鎖不全 IgA1 免疫複合体のメサンギウム領域への沈着が認められる⁶⁻⁸⁾。一方で、病因論としては同一であるものの好発年齢や発症様式、臨床経過、全身症状の有無など異なる点も多く、IgAN と HSPN は別の疾患概念として捉えられることが多かった。しかし、以前より IgAN として経過観察中、紫斑出現に伴い尿所見が増悪し、HSPN への診断名が変更になる報告が散見されている⁵⁾。近年、Kamei らは、IgAN として管理中の 53 人中 6 人 (11%) で、腎症発症から中央値 5.5 年後に紫斑が出現し、うち 3 人で尿所見が増悪して HSPN の診断になったことを報告している²¹⁾。そのため、両者は異なる疾患でも類縁疾患でもなく、単一疾患の異なる発症様式、病勢時期を見ているとも言われている⁵⁾²¹⁾。

治療に関しては IgAN と異なり HSPN の多くは急性発症であり高度蛋白尿を呈した場合でも一過性で自然軽快する症例も認められることや、各々の臨床的重症度の幅や変化が大きく腎生検や治療開始のタイミングなどが施設間でも異なるためエビデンスのある臨床研究が行いにくい背景もあり、治療基準や治療法が確立されていない¹⁾³⁾。そのため、病態が類似している IgAN に準じて治療が行われることが多いことが現状である¹⁾。各国からのケースシリーズでは、高度蛋白尿例やネフローゼ症候群例、腎機能障害例に対してステロイドパルス療法やステロイド剤と免疫抑制剤 (AZA, MZR, CsA, シクロフォスファミド (cyclophosphamide : CPA), MMF 等) を用いた治療効果が報告されており、ステロイド剤と免疫抑制剤治療のメタ解析では、ステロイド剤単独と比較して、免疫抑制剤を併用した方が寛解率を有意に増加させ、尿蛋白の減少に寄与することが示されている²²⁻²⁸⁾。近年報告された本邦の小児 HSPN の

疫学研究において、多くの施設で中等症から重症例にはステロイドパルス療法を含めたステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が行われ、免疫抑制剤としてはMZRが多く、その他、CsAやAZA、少数ではあるがCPAとMMFも選択されていた⁴⁾。治療の有効性については、Nagaiらは、ISKDC分類Ⅲb以上もしくは血清Alb 2.5 g/dl未満のHSPN 50例に対して、多剤併用療法(PSL, MZRまたはAZA, RAS阻害剤等)を行い、観察期間中央値59.5か月で完全寛解率は82%であったことを報告している²⁹⁾。また、江口らは、尿蛋白Cr比1 g/gCr以上のHSPN 10症例に対し、PSLにRAS阻害剤と免疫抑制剤(MZRやCsA)の併用療法を行い、無投薬下での完全寛解率は70%(7例)と報告しており、江角らは、多剤併用療法(PSL, AZA, ワーファリン, ジピリダモール)を行ったHSPN 8例の4年後の予後を報告しているが、完全寛解率は6例(75%)であった³⁰⁾³¹⁾。各報告における症例の重症度や治療内容が異なるため比較は困難だが、必ずしも十分な治療効果は得られていない。

HSPNに対する扁摘パルス療法については、小児では難治例や治療抵抗例での症例報告が散見されるものの、初期治療として扁摘パルス療法を行った報告は限られている。一方で、近年成人HSPNについては扁摘を施行された症例ではCrが1.5倍に悪化することや末期腎不全のリスクが低下していることとステロイドパルス療法が腎機能低下抑制に有効であることが報告されている³²⁾。当科と同様にHSPNに初期治療として扁摘パルス療法を施行した報告から患者背景や治療、治療効果について当科との比較を表2に示す³³⁾³⁴⁾。Inoueらの報告では16例に対してステロイドパルス療法1-4クール施行し観察期間平均4.9年で全例で完全寛解に至っており、また、Umedaらも観察期間中央値3.4年での完全寛解率94%と高い有効性を報告している³³⁾³⁴⁾。ステロイドパルス療法の回数やPSL投与期間、免疫抑制剤やRAS系阻害剤の併用など異なる点があり、最終観察時に

無投薬であったかの記載がないことから本報告との明確な比較は困難であるが、いずれの報告も高い完全寛解率を示す結果であった。また、本報告と同様に既報においても、扁桃摘出術に伴う重大な有害事象は認めなかったと報告されている³³⁾³⁴⁾。更に、Umedaらは扁桃摘パルス療法を施行された症例は再発がなかったが、扁桃摘出術を併用しないMPT単独治療では19%が再発したことも報告している³⁴⁾。IgANに対しては既にステロイドパルス療法単独治療より扁桃摘パルス療法の方が再発予防に有効であることは示されており、本報告を含めHSPNに対する扁桃摘パルス療法のいずれの報告でも再発がなかったことはIgANと同様にHSPNに対しても再発のない長期的な完全寛解の維持に有効であることを示す結果であった³⁵⁾³⁶⁾。

今後の課題として、まず、RAS阻害剤の併用が挙げられる。RAS阻害剤は糸球体内圧を低下させるため、見かけ上の蛋白尿を減少させて治療への反応性を過大評価し、その結果病変を進展させてしまう懸念から当科では初期治療としては併用していなかった。しかし、近年小児CKDに対するRAS阻害薬の腎機能保持効果が報告されてきており、小児IgA腎症診療ガイドライン2020でも軽症例においてはRAS阻害剤単独、多剤併用療法においてもRAS阻害剤の併用が記載されている³⁷⁻³⁹⁾。小児HSPNに対しては単独での使用報告は限られているが、本邦から血清Alb値2.5 g/dl以上かつ病理所見でISKDCⅡ-Ⅲaの中等症例に対するRAS阻害剤の単独治療の成績が次のように報告されている。観察期間中央値46.5か月で、無投薬下での完全寛解率は68%、RAS阻害剤使用下での完全寛解率は28%であり、再発は前者では6%、後者では60%に認めていた⁴⁰⁾。そのため、高度蛋白尿を呈するHSPNに対してはRAS阻害剤にステロイド剤を含めた免疫抑制療法を併用することが必要と考えている。また、別の課題としては免疫抑制剤の選択が挙げられる。AZAの全身倦怠感や脱毛、骨髄抑制等の副作用の問題点が明らかになってき

表 2. 患者背景と治療内容, 経過

	本検討	Inoue <i>et al.</i> ³³⁾	Umeda <i>et al.</i> ³⁴⁾
症例数	23 例	16 例	31 例
HSPN 発症時年齢 (歳)	中央値 7.5	平均 7.7	中央値 6.4
発症から腎生検までの期間 (か月)	中央値 1.5		中央値 1.2
< 検査所見 >			
蛋白尿	尿蛋白 Cr 比中央値 3.1 g/gCr	平均 2.1 g/m ² / 日	尿蛋白 Cr 比中央値 2.1 g/gCr
血清 Alb 値 (g/dl)	中央値 3.6		中央値 3.6
ネフローゼ症候群例	4 例 (17%)	3 例 (19%)	5 例 (16%)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	中央値 115.2		中央値 109.2
腎機能障害 (< eGFR 60 ml/min/1.73m ²)	0 例 (0%)		0 例 (0%)
ISKDC 分類		*	
II	7 例 (30%)	3 例	13 例 (42%)
III	16 例 (70%)	2 例	18 例 (58%)
IV		1 例	
< 治療内容 >			
アザチオプリン併用	9 例 (39%)		
シクロフォスファミド併用		2 例 (13%)	
シクロスポリン併用			7 例 (23%)
レニンアンギオテンシン系阻害剤併用			12 例 (39%)
蛋白尿消失までの期間 (か月)	中央値 2.9		中央値 2.7
血尿消失までの期間 (か月)	中央値 8.1		中央値 7.4
完全寛解までの期間 (か月)	中央値 8.1	平均 9.6	
観察期間 (年)	中央値 4.8	平均 4.9	中央値 3.4
蛋白尿消失	22 例 (96%)		30 例 (97%)
血尿消失	22 例 (96%)		30 例 (97%)
完全寛解	22 例 (96%)	16 例 (100%)	29 例 (94%)
再発	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)

*6 例のみ ISKDC 分類の記載あり

たため、前述の小児 IgA 腎症診療ガイドライン 2020 の多剤併用療法においても AZA に変えて MZR が推奨されるようになってきている³⁷⁾。前述の本邦の小児 HSPN の疫学研究においても MZR を使用している施設が多い理由も、それを反映している結果と考えられる⁴⁾。本報告では AZA による副作用は経験していないものの、2020 年以降は免疫抑制剤を必要とする症例には MZR を選択している。これらの点を踏まえ

今後は RAS 阻害薬の併用と AZA から MZR に変更した後の治療成績の評価を検討している。

結 語

高度蛋白尿を呈する小児 HSPN に対する扁摘パルス療法は、早期の蛋白尿消失、長期の寛解維持、再発予防に有効であった。小児 HSPN の腎予後改善のために、本検討結果を解析し、

扁桃摘出術を主軸として、臨床病理学的所見を踏まえた層別化を行い、より有効な治療法を開発していきたい。

謝 辞

扁桃摘出術を施行して頂きました耳鼻咽喉科教室の先生方、病理診断をして頂きました人体病理学教室の先生方、検体処理をして頂きました病理部のスタッフの方々、また、貴重な症例をご紹介して頂きました関連病院の先生方に深謝致します。

参考文献

- 1) 日本小児腎臓病学会編：小児IgA血管炎診療ガイドライン2023. 診断と治療社, 東京：2023.
- 2) H Narchi: Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Child, 90: 916–920, 2005
- 3) Davin JC, Coppo R: Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Nat Rev Nephrol, 10: 563–573, 2014
- 4) Terano C, Hamada R, Tatsuno I, Hamasaki Y, Araki Y, *et al.*: Epidemiology of biopsy-proven Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: A nationwide survey in Japan. PLoS One, 8:17: e0270796, 2022
- 5) 亀井宏一：紫斑病性腎炎とIgA腎症の異同. 腎と透析, 82: 589–594, 2017
- 6) Wada Y, Matsumoto K, Suzuki T, Saito T, Kanazawa N, *et al.*: Clinical significance of serum and mesangial galactose-deficient IgA1 in patients with IgA nephropathy. PLoS One, 13.11: e0206865, 2018
- 7) M Tang, X Zhang, X Li, L Lei, H Zhang, *et al.*: Serum levels of galactose-deficient IgA1 in Chinese children with IgA nephropathy, IgA vasculitis with nephritis, and IgA vasculitis. Clin Exp Nephrol, 25: 37–43, 2021
- 8) Hastings MC, Rizk DV, Kiryluk K, *et al.*: IgA vasculitis with nephritis: update of pathogenesis with clinical implications. Pediatr Nephrol, 37: 719–733, 2022
- 9) Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, Suzuki Y, Ohara S, *et al.*: Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. Pediatr Int, 59: 41–47, 2017
- 10) Yamada A, Fujinaga S, Sakuraya K, Satoshi A, Hirano D: Initial treatment with pulse methylprednisolone followed by short-term prednisolone and tonsillectomy for childhood IgA nephropathy. Clin Exp Nephrol, 22: 1143–1149, 2018
- 11) 安達美佳, 松谷幸子：小児紫斑病性腎炎に対する口蓋扁桃摘出術の効果. 日本耳鼻咽喉科学会会報, 109: 696–702, 2006
- 12) Ohara S, Kawasaki Y, Matsuura H, Oikawa T, Suyama K, *et al.*: Successful therapy with tonsillectomy for severe ISKDC grade VI Henoch-Schönlein purpura nephritis and persistent nephrotic syndrome. Clin Exp Nephrol, 15: 749–753, 2011
- 13) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, *et al.*: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol, 18: 626–633, 2014
- 14) Moreno JA, Yuste C, Gutiérrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, *et al.*: Haematuria as a risk factor for chronic kidney disease progression in glomerular diseases: A review. Pediatr Nephrol, 31: 523–533, 2016
- 15) Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverio T, Mérida E, *et al.*: Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 28: 3089–3099, 2017
- 16) Kamei K, Harada R, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, *et al.*: Proteinuria during Follow-Up Period and Long-Term Renal Survival of Childhood IgA Nephropathy. PLoS One, 15;11: e0150885, 2016
- 17) Huang X, Wu X, Le W, Hao Y, Wu J, *et al.*: Renal Prognosis and Related Risk Factors for Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: A Chinese Adult Patient Cohort. Sci Rep, 3;8: 5585, 2018
- 18) Xie D, Hou FF, Fu BL, Zhang X, Liang M: High level of proteinuria during treatment with renin-angiotensin inhibitors is a strong predictor of renal outcome in nondiabetic kidney disease. J Clin Pharmacol, 51: 1025–1034, 2011
- 19) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C: Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. Lancet, 339: 280–282, 1991
- 20) Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, *et al.*: Renal manifestations of Henoch-Schönlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. Arch Dis Child, 95: 877–882, 2010
- 21) Kamei K, Ogura M, Sato M, Ito S, Ishikura K: Evolution of IgA nephropathy into anaphylactoid purpura in six cases—further evidence that IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpu-

- ra nephritis share common pathogenesis. *Pediatr Nephrol*, 31: 779–785, 2016
- 22) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Ito E, Waga S: Early treatment with oral immunosuppressants in severe proteinuric purpura nephritis. *Pediatr Nephrol*, 18: 347–350, 2003
- 23) Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, *et al.*: Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? *Pediatr Nephrol*, 20: 1087–1092, 2005
- 24) Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, *et al.*: Henoch-Schönlein purpura nephritis with nephrotic-range proteinuria: histological regression possibly associated with cyclosporin A and steroid treatment. *Scand J Rheumatol*, 34: 392–395, 2005
- 25) Park JM, Won SC, Shin JI, Yim H, Pai KS: Cyclosporin A therapy for Henoch-Schönlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. *Pediatr Nephrol*, 26: 411–417, 2011
- 26) Kawasaki Y, Suyama K, Hashimoto K, Hosoya M: Methylprednisolone pulse plus mizoribine in children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Clin Rheumatol*, 30: 529–535, 2011
- 27) Lu Z, Song J, Mao J, Xia Y, Wang C: Evaluation of mycophenolate mofetil and low-dose steroid combined therapy in moderately severe Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Med Sci Monit*, 23: 2333–2339, 2017
- 28) Tan J, Tang Y, Zhong Z, Yan S, Tan L, *et al.*: The efficacy and safety of immunosuppressive agents plus steroids compared with steroids alone in the treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis: A meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 51: 975–985, 2019
- 29) Nagai S, Horinouchi T, Ninchoji T, Ichikawa Y, Tanaka Y, *et al.*: Long-term outcome of combination therapy with corticosteroids, mizoribine and RAS inhibitors as initial therapy for severe childhood IgA vasculitis with nephritis. *Pediatr Nephrol*, 29, 2023
- 30) 江口広宣, 山村智彦, 松本真輔, 平本龍吾, 秋草文四郎: 高度蛋白尿を呈するも多剤併用療法に良好な反応を示した紫斑病性腎炎10例の検討. *日本小児腎臓病学会雑誌*, 25: 110–113, 2012.
- 31) 江角祐香, 山本かずな, 増田俊樹, 一岡聡子, 坂井智行, ほか: 紫斑病性腎炎に対する多剤併用療法の4年予後. *日本小児腎臓病学会雑誌*, 34: 133–138, 2021
- 32) Komatsu H, Fujimoto S, Maruyama S, Mukoyama M, Sugiyama H, *et al.*: Distinct characteristics and outcomes in elderly-onset IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) with nephritis: Nationwide cohort study of data from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *PLoS One*, 8;13: e0196955, 2018
- 33) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, Nishio T, Kondo Y, *et al.*: Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Nephrol*, 67: 298–305, 2007
- 34) Umeda C, Fujinaga S, Endo A, Sakuraya K, Asanuma S, *et al.*: Preventive Effect of Tonsillectomy on Recurrence of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis after Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy. *Tohoku J Exp Med*, 250: 61–69, 2020
- 35) Ohya M, Otani H, Minami Y, Yamanaka S, Mima T, *et al.*: Tonsillectomy with steroid pulse therapy has more effect on the relapse rate than steroid pulse monotherapy in IgA nephropathy patients. *Clin Nephrol*, 80: 47–52, 2013
- 36) Hirano K, Amano H, Kawamura T, Watanabe K, Koike K, *et al.*: Tonsillectomy reduces recurrence of IgA nephropathy in mesangial hypercellularity type categorized by the Oxford classification. *Clin Exp Nephrol*, 20: 425–442, 2016
- 37) 日本小児腎臓病学会 (編): 小児IgA腎症診療ガイドライン2020. 診断と治療社, 東京: 2020
- 38) van den Belt SM, Heerspink HJ, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, *et al.*: Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. *J Am Soc Nephrol*, 29: 2225–2233, 2018
- 39) Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Caruso M, Remuzzi, G: Achieving remission of proteinuria in childhood CKD. *Pediatr Nephrol*, 32: 321–330, 2017
- 40) Nagai S, Horinouchi T, Ninchoji T, Kondo A, Aoto Y, *et al.*: Use of renin-angiotensin system inhibitors as initial therapy in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis of moderate severity. *Pediatr Nephrol*, 37: 1845–1853, 2022

**The Efficacy of Tonsillectomy with Steroid Pulse Therapy in Heavy Proteinuric Pediatric
Henoch-Schönlein Purpura Nephritis**

**Hiroaki KANAI^{1,2)}, Emi SAWANOBORI¹⁾, Mizuha NAKAZAWA¹⁾, Anna KOBAYASHI¹⁾,
Miwa GOTO¹⁾, Kosuke HIGASHIDA¹⁾ and Takeshi INUKAI¹⁾**

1) Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

2) Department of Pediatrics, Suwa Central Hospital

Key words: Pediatric Henoch-Schönlein purpura nephritis, Steroid pulse therapy, Tonsillectomy