

腎移植後の Non-episode 腎生検によって無症候性
IgA 腎症とサイクロスポリンによる軽度の
血管性腎障害が認められた 1 例

大阪船員保険病院泌尿器科 (部長: 中村隆幸)

難波 行臣, 客野 宮治, 中村 隆幸

大阪船員保険病院病理部 (部長: 岡田正直)

山城 久和, 岡田 正直

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

土岐 清秀, 市丸 直嗣, 小角 幸人

高原 史郎, 奥山 明彦

大阪大学医学部第 1 内科学教室 (主任: 堀 正二教授)

岡 一雅, 今井 圓裕

桜橋循環器クリニック (院長: 沖辺 宏)

京 昌 弘

A CASE OF SUBCLINICAL IgA NEPHROPATHY AND CYCLOSPORIN
ASSOCIATED ARTERIOLOPATHY DIAGNOSED BY
NON-EPIISODE BIOPSY OF GRAFT KIDNEY
AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Yukiomi NAMBA, Miyaji KYAKUNO and Takayuki NAKAMURA

From the Department of Urology, the Osaka Seamen's Insurance Hospital

Hisakazu YAMASHIRO and Masanao OKADA

From the Department of Pathology, the Osaka Seamen's Insurance Hospital

Kiyohide TOKI, Naotugu ICHIMARU, Yukito KOKADO,

Shiro TAKAHARA and Akihiko OKUYAMA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

Kazumasa OKA and Enyu IMAI

From the 1st Department of Medicine, Osaka University Medical School

Masahiro Kyo

From the Sakurabashi Circulatory Organ Clinic

We report a case of subclinical immunoglobulin A (IgA) nephropathy and cyclosporin associated arteriolopathy following renal transplantation. A 39-year-old male with chronic glomerulonephritis received kidney transplantation from a two- human leukocyte antigen (HLA) mismatched cadaveric donor. The initial immunosuppressive therapy was triple-drug therapy with cyclosporin, prednisolone and mizoribine. Four months after transplantation, he had an acute rejection episode, and the renal function was recovered by steroid pulse and 15-deoxyspergualin therapy. Eight years after transplantation, we conducted a non-episode biopsy of the renal allograft to examine subclinical lesions. The histopathological findings showed cyclosporin associated arteriolopathy (CAA) and IgA nephropathy. There was no sign of acute or chronic rejection. At the present time, the renal function of the allograft is good.

In conclusion, the non-episode biopsy of renal allograft is useful for examination of subclinical lesions.

(Acta Urol. Jpn. 45: 349-353, 1999)

Key words :Non-episode biopsy of renal allograft, Cyclosporin associated arteriolopathy (CAA)

緒 言

移植腎の長期腎機能は、拒絶反応、薬剤性腎障害、原疾患の再発、動脈硬化などの影響を受ける。したがって、これらの病理組織学的診断を早期に決定し適切な治療を行うことによって腎機能低下をある程度予防することが可能である。

今回われわれは、蛋白尿および臨床的腎機能障害が認められない移植腎に対して、移植後8年目に non-episode 腎生検を施行し、ごく軽度のサイクロスポリン (CYA) 血管性腎障害 (CYA-associated arteriopathy: CAA) と IgA 腎症を認めた症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：46歳，男性

主訴：Non-episode 腎生検目的

既往歴：1981年より肉眼的血尿出現，1984年2月慢性糸球体腎炎と診断され，1984年3月慢性腎不全にて血液透析導入された。

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1989年11月28日，16歳，男性をドナーとする献腎移植を受けた。

レシピエント HLA: A2, 11 B54, 44 C1(-) DR 4.1, 1.3. ドナー HLA: A2, 11 B54, W54 C1(-) DR NJ28 (HLA A, B 1 mismatch DR 1 mismatch) ドナーの血清クレアチニン値 (s-Cr) 1.0 mg/dl, 温阻血時間は3分，冷阻血時間は7時間59分であった。初期免疫抑制剤は，CYA, ミゾリピン (MZR), プレドニゾロン (Pred) を使用した。術後2日目に人工

透析より離脱，術後28日目には s-Cr 1.0 mg/dl 前後まで下降し，蛋白尿，顕微鏡的血尿はともに認められなかった。

その後前3剤による維持免疫療法を施行していたが，1990年3月下旬より s-Cr が上昇し始め，1990年4月5日 (移植後127日目) に s-Cr が 2.6 mg/dl から 4.0 mg/dl と上昇したため，腎生検を施行した。

病理組織学的には，mild acute rejection (Banff AR grade 1) と診断された。この時点では，サイクロスポリンによる細小動脈病変は認められなかった。

この急性拒絶反応に対して，基礎免疫抑制剤を CYA, アザチオプリン (AZA), Pred に変更し，またメチルプレドニゾロン (Methyl-Pred) (500 mg×4日)，デオキシスパガリン (以下 DSG) (250 mg×4日)，抗リンパ球グロブリン (ALG) (1,500 mg×9日) を投与した結果 s-Cr は，2.5 mg/dl 前後を安定し，同年6月13日退院した。

その後拒絶反応等なく順調に経過し，移植後8カ月後に s-Cr は 1.4 mg/dl, 8年後には s-Cr は 1.0 mg/dl であった。

大阪大学では，1996年より移植腎における薬剤性腎障害，原疾患の再発，慢性拒絶反応などの無症候性の病態把握および免疫抑制療法の最適化のために informed consent を得たのち，移植腎機能障害低下時に施行する episode 腎生検のみならず，non-episode 腎生検も積極的に行っている¹⁾ 自験例についても1997年1月29日 (移植後8年目) に non-episode 腎生検目的に入院した。

入院時現症：身長 168 cm, 体重 65.0 kg, 血圧 120/88 mmHg, その他特記すべきことなし。

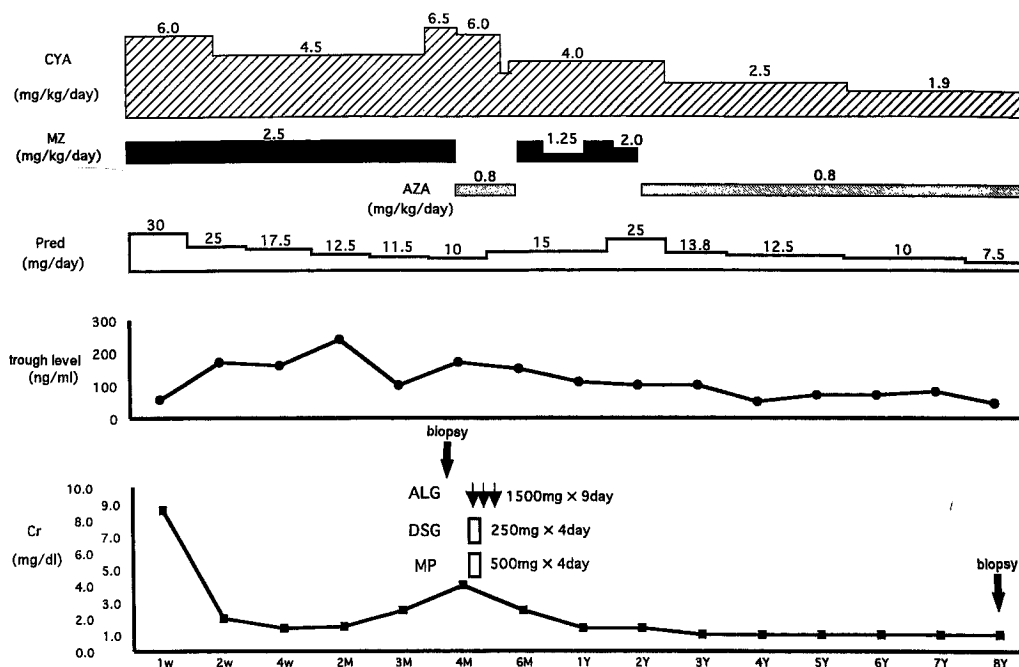


Fig. 1. Clinical course.

入院時検査成績: s-Cr 1.0 mg/dl, 血清 BUN 値 19.0 mg/dl, 血清 IgA 359 mg/dl, 尿蛋白(-), 尿中赤血球 (0~1/hpf), その他特記すべきことなし.

腎生検: 16G の biopsy gun を用いて超音波ガイド下に施行し, 2本の検体を得た.

移植腎生検所見: 光顕像: 軽度のメサンギウム基質の増加および, 間質の縞状線維化 (striped-form fibrosis) を認めた (Fig. 2). 細動脈中膜に軽度の硝子様物質沈着を認め, CAA 初期所見と考えられた

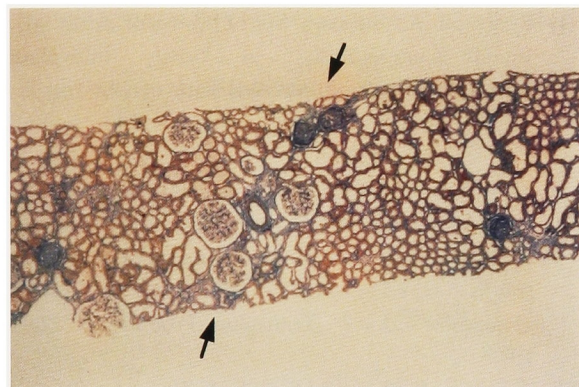


Fig. 2. Light microscopic appearance of interstitial striped-form fibrosis of renal allograft (Masson-Trichrome, $\times 40$).

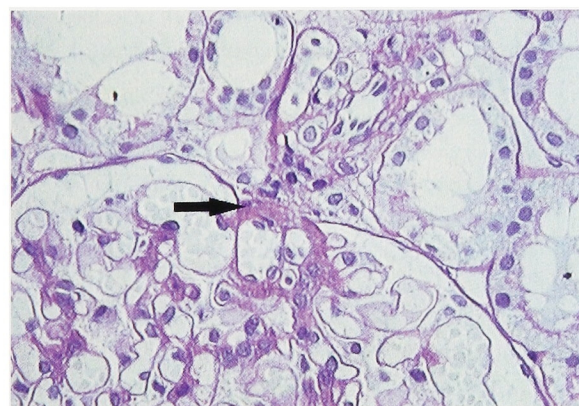


Fig. 3. The arteriole in glomerulus shows hyalinotic change (PAS, $\times 200$).

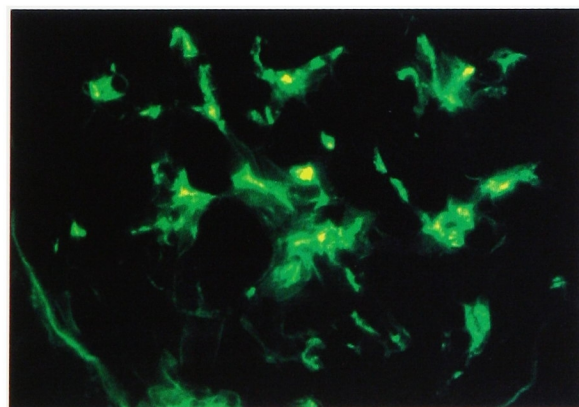


Fig. 4. Immunofluorescence shows IgA deposition along the capillary loops and in the mesangium.

(Fig. 3). 蛍光抗体法: IgG (1+), IgA (1+), IgM (1+), C3 (1+), C4 (-). メサンギウム領域に IgA 腎症に特徴的な染色パターンを認めた (Fig. 4).

以上の生検所見および腎機能検査より無症候性の IgA 腎症を合併したごく軽度の CAA と診断した.

現在, 無症候性 IgA 腎症に対して, 薬物療法に行わず, また CAA に対しても s-Cr, 尿蛋白, β_2 -microglobulin を指標とした腎機能が安定しているため免疫抑制剤の減量は行わず治療を行っている.

考 察

現在, 移植腎に対する免疫抑制療法としては, CYA, タクロリムス (FK) を主免疫抑制剤とし, 併用薬としてのステロイドに加え AZA または MZR が使用されているが, CYA, FK には, 腎毒性の存在が知られている²⁾.

移植後長期経過症例における CYA 腎毒性の病理所見としては, CAA が主として認められる. CAA は, 細動脈の内膜下の硝子変性および中膜平滑筋細胞の変性と同部位への蛋白様物質の沈着を特徴とする. また間質には尿細管萎縮を伴う縞状線維化を認め, 時に糸球体には CAA 病変にほぼ一致して硬化像あるいは FGS 様病変 (CYA-associated glomerulopathy) を認めることもある³⁻⁵⁾.

最近の厳密な CYA 血中濃度管理下に行う免疫抑制療法⁶⁾では graft loss にいたるまでの拒絶反応は, 減少しかつ軽症化した. このような現在 CAA は, 移植腎の長期生着率に対して影響を与える.

Meyers ら⁷⁾により, 6 mg/kg/day 以上での長期 CYA 継続投与例においては, CAA は腎不全に進行する危険性が高いとの報告がされて以来, CAA の危険性が強調されてきた. しかし, 一般的に行われている CYA の厳密な血中濃度コントロールおよび低用量投与下にて行う免疫抑制療法では, 病理組織学的に CAA のみ認められることが多く, また長期の CYA 投与が可能であると考えられている.

しかし, FGS 様病変などの糸球体病変を伴う CAA 症例では, 移植腎機能低下を認めるとの報告もされている⁸⁾. さらに CAA に加え慢性拒絶反応や腎炎などの複合病変を伴う CAA 症例では, 腎生検による病理組織学的診断は治療法の決定において必要不可欠であると思われる.

腎移植後認められる腎炎は, 持ち込み腎炎, 再発性腎炎, de novo 腎炎に分類される. これらの腎炎の所見に加え免疫抑制剤による変化が加味されると多彩な所見を呈する様になる. de novo 腎炎では, 膜性腎症の頻度が高く, IgA 腎症の頻度はそれほど高くない⁹⁾. IgA 腎症の再発は, CYA を使用した腎移植症例においても多数認められており, その再発率は

CYA 使用前よりも低下したとする報告¹⁰⁾がある一方、IgA 腎症の再発に関して CYA 投与群と非投与群の間に有意差は認められないとする報告もされている¹¹⁾

再発性腎炎の診断は、持ち込み腎炎を除外して行う必要があり、杉山ら¹²⁾によると IgA 腎症の持ち込み頻度は約30%と報告されている。腎移植後、IgA 腎症の再発率は、持ち込み腎炎を除外して5%から50%程度と諸家の報告がある^{9, 11, 13)} また移植後 IgA 腎症再発例の腎機能予後は、18例の再発例中、平均61カ月で6例が graft loss となり、4例に腎機能低下を認めたもの⁹⁾や3.5~6.5年の経過観察では腎機能は、ほぼ安定していたとする報告がなされている¹²⁾ しかし Diaz-Tejero¹⁴⁾ や Streather ら¹⁵⁾の報告のように比較的早期に移植腎機能が廃絶する例も存在する。

また biopty gun による腎生検の危険性に関しては、大阪大学では超音波ガイド下に現在まで約600例の腎生検を施行している。このうち外科的な合併症を引き起こした症例は、施行初期に腎動静脈瘻が1例のみ認められたが、レントゲン透視下でのコイル充填により治癒した。また、腎生検による肉眼的血尿の出現頻度は、現在まで5例のみで、いずれも速やかに消失した。

これらの合併症の出現頻度を考慮した場合、non-episode 腎生検は侵襲的な検査であるが、慎重に行えば多くの情報を得ることができると考えている。

長期の移植腎生着率の改善が問題とされている現在、無症候性の IgA 腎症の再発も含めた腎炎の再発に対する治療および経過観察は、重要な問題と思われる。

今回われわれは、長期安定生着している移植腎に non-episode 腎生検を行うことによってごく軽度の CAA 病変と無症候性の IgA 腎症の所見を得た。

Non-episode 腎生検は、腎機能低下を認めない移植腎症例における慢性拒絶反応、薬剤性腎障害、腎炎などの複合病変の早期診断が比較的容易に行え、また適切な治療法選択に対して指標を得ることが可能であり、有意義であると思われる。

結 語

移植後8年目の46歳男性に non-episode 腎生検を行い、ごく初期の CAA と無症候性の IgA 腎症の所見を得た。

移植腎の病理診断および治療法の決定において、non-episode 腎生検は有効であると思われる。

本論文の要旨は第162回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) 高原史郎, 京 昌弘: 大阪大学における移植腎生検. 今日の移植 **10**(Suppl.): 30-36, 1997
- 2) Calne RY, White DJ, Thiru S, et al.: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* **ii**: 1323-1327, 1978
- 3) Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, et al.: Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* **17**: 101-116, 1985
- 4) Bergrand A, Bohman SO, Franworth A, et al.: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop. *Clin Nephrol* **24**: 107-149, 1985
- 5) Morozumi K, Yoshida A, Suganuma T, et al.: Morphologic analysis of glomerular lesion in renal transplantation immunosuppressed with cyclosporin A (CYA): has CYA induced new transplant glomerular lesion? *Transplant Proc* **21**: 282-285, 1989
- 6) Takahara S, Namiki M, Kokado Y, et al.: Clinical assessment of trough level for monitoring of rejection in Cyclosporin-treated kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol* **28**: 431-438, 1996
- 7) Myers BD, Ross J, Newton L, et al.: Cyclosporin-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* **311**: 699-705, 1984
- 8) Takeda A, Morozumi K, Yoshida A, et al.: Studies of cyclosporin-associated arteriopathy (CAA) in renal transplantation: does the long outcome of renal allografts depend on chronic CYA nephrotoxicity? *Transplant Proc* **26**: 925-928, 1994
- 9) Bumgardner GL, Amend WC, Ascher NL, et al.: Single-center long-term results of renal transplantation for IgA nephropathy. *Transplantation* **65**: 1053-1060, 1998
- 10) Tomlannovich S, Vincenti F, Amend W, et al.: Is cyclosporin effective in preventing recurrence of immuno-mediated glomerular disease after renal transplantation. *Transplant Proc* **20**: 285-288, 1988
- 11) Schwarz A, Krause PH, Offermann G, et al.: Recurrent and de novo renal disease after kidney transplantation with or without cyclosporin A. *Am J Kidney Dis* **17**: 524-531, 1991
- 12) 杉山 敏: 移植腎 IgA 腎症の再発. 小児腎不全研究会誌 **11**: 32-35, 1991
- 13) 山口 裕: 移植腎の病理と Banff 分類. 病理と臨 **15**: 520-530, 1997
- 14) Diaz-Tejero R, Matuell F, Diez J, et al.: Loss of an allgraft due to recurrent IgA nephropathy with rapidly progressive course: an unusual clinical evolution. *Nephron* **54**: 341-342, 1990

- 15) Streather CP and Scoble JE: Recurrent IgA nephropathy in renal allograft presenting as crescentic glomerulonephritis. *Nephron* **66**: 113-

114, 1994

(Received on September 28, 1998)
(Accepted on January 22, 1999)