

全身性アミロイドーシスに対して腎移植を行い 長期生着した1例

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 金武 洋教授)

津田 聡, 錦戸 雅春, 古賀 成彦, 金武 洋

長崎大学医学部腎疾患治療部 (部長: 河野 茂教授)

原 田 孝 司

長崎大学医学部第二病理学教室 (主任: 田口 尚教授)

田 口 尚

国立病院長崎医療センター泌尿器科 (部長: 林 幹男)

松 屋 福 蔵

国立嬉野病院 (院長: 進藤和彦)

進 藤 和 彦

LONG-TERM EXPERIENCE WITH RENAL TRANSPLANTATION IN SYSTEMIC AMYLOIDOSIS: A CASE REPORT

Satoshi TSUDA, Masaharu NISHIKIDO, Shigehiko KOGA and Hiroshi KANETAKE

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

Takashi HARADA

From the Renal Care Unit, Nagasaki University School of Medicine

Takashi TAGUCHI

From the Second Department of Pathology, Nagasaki University School of Medicine

Fukuzo MATSUYA

From the Department of Urology, National Nagasaki Medical Center

Kazuhiko SHINDO

From the Ureshino National Hospital

Renal transplantation was performed on a 39-year old woman with secondary amyloidosis due to rheumatoid arthritis. She remains alive and renal function has been maintained satisfactorily with the exception of proteinuria ten years after transplantation. Recent renal biopsy showed no amyloid recurrence, but the presence of chronic rejection reaction and mild cyclosporin arteriolopathy. Symptoms related to systemic amyloidosis and rheumatoid arthritis improved after transplantation. Renal transplantation is the recommended therapy for the type AA systemic amyloidosis. This is the second report of long-term experience with renal transplantation in systemic amyloidosis in Japan. (Acta Urol. Jpn. 47: 415-419, 2001)

Key words: Systemic amyloidosis, Rheumatoid arthritis, Renal transplantation

緒 言

全身性アミロイドーシスは日本では慢性腎不全の原因として比較的少なく, 1998年現在慢性透析療法患者における原疾患として約0.26%にすぎないが¹⁾, 近年透析導入件数は増加傾向にある. またアミロイドーシス患者は透析困難であることが多く, その予後は著しく悪い. しかし全身性アミロイドーシスに対する腎移植は日本では稀であり, 錦戸ら²⁾の報告以来アミロイ

ドーシスに対する腎移植の報告はない. 今回われわれは慢性関節リウマチ (RA) による全身性アミロイドーシスに対し生体腎移植術を施行し, 長期生着している症例を経験したので, 文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 49歳, 女性
家族歴: 特記事項なし

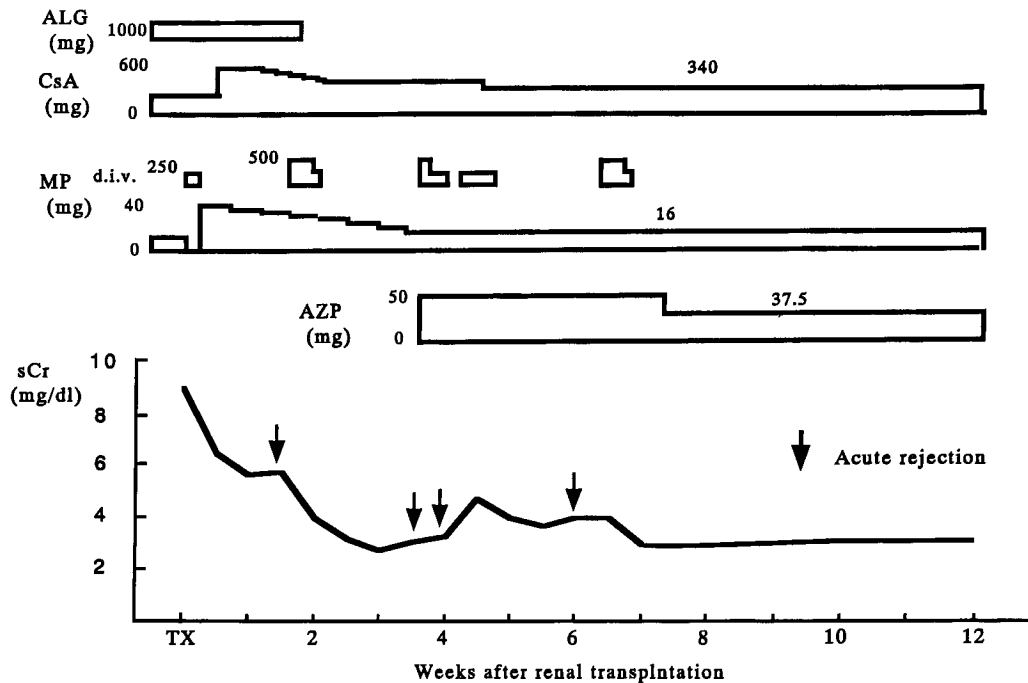


Fig. 1. Early clinical course after kidney transplantation. ALG: Anti-lymphocyte globulin, CsA: Cyclosporine, MP: Methylpredonisolone, AZP: Azathiopurine.

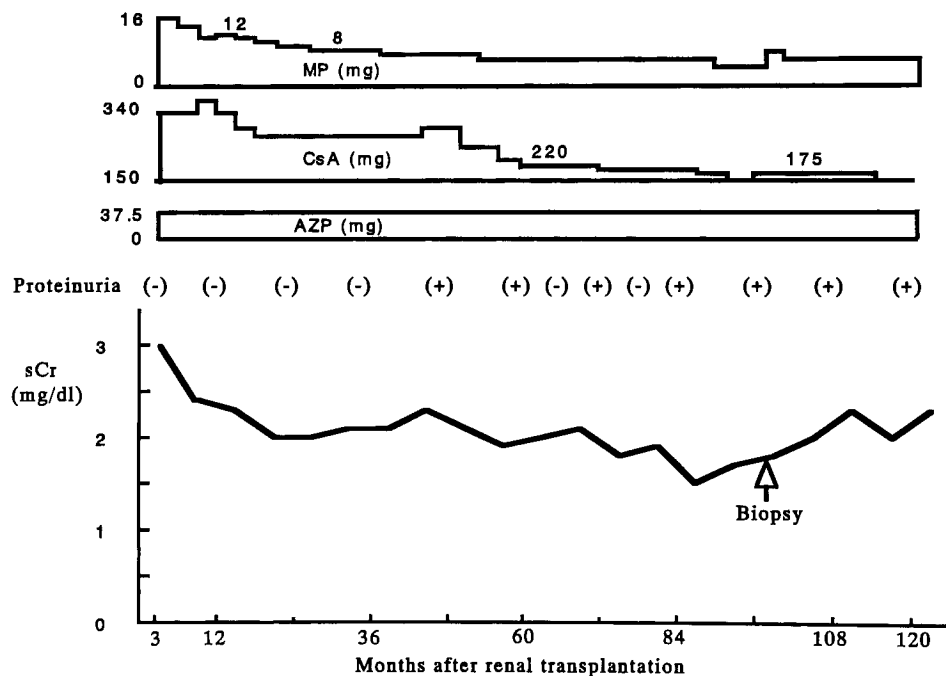


Fig. 2. Clinical maintenance course after kidney transplantation.

既往歴: 31歳時扁桃摘除術。

現病歴 (Fig. 1, 2): 1980年12月 (29歳時) に RA と診断された。1985年より蛋白尿を認め、この頃アミロイドーシスを指摘された。1987年3月慢性腎不全、甲状腺機能低下症を指摘され、1988年7月に血液透析を導入した。透析時には血圧の低下を認めていた。この間精査にて甲状腺、消化管、心にアミロイド沈着を指摘されていた。

1990年3月1日生体腎移植目的にて当科入院となっ

た。術前の検査では CRP, リウマチ因子 (RF), 慢性関節リウマチ凝集試験 (RAHA) は陰性で、理学所見を含め RA の活動性は認めなかった。血液型は O 型, Rh (+) の同型で, HLA は one haplo identical であった。同年3月19日母親 (66歳) をドナーとして、生体腎移植術を施行した。同時に施行した固有腎の生検にて広範囲にアミロイドの沈着を認め、糸球体のびまん性の硝子化、間質の線維化、著明な血管壁の肥厚がみられ、終末腎の像であった (Fig. 3)。アミロ

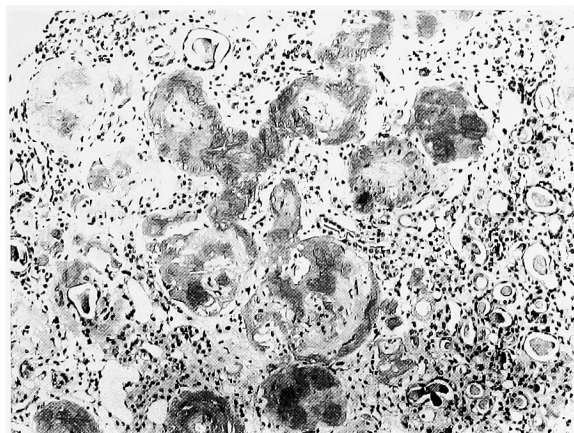


Fig. 3. Light micrograph of the native kidney biopsy shows extensive amyloid deposition in glomeruli, blood vessel and interstitium (Congo red, $\times 100$).

イドのタイプは AA であった。移植腎における 1 時間生検標本では、糸球体、間質、尿細管には著変なく、軽度の動脈硬化を示すのみで、持ち込み腎炎の所見は認めなかった。移植後の免疫抑制療法としてはシクロスポリン (CsA)、メチルプレドニゾン (MP) による 2 剤併用療法と抗リンパ球グロブリン (ALG) を 14 日間使用した。術後急性拒絶反応を 4 回認めたが、MP パルス療法とアザチオプリン (AZP) の追加にて軽快した。その後急性拒絶反応は認めず、腎機能は血清 Cr 2.0 mg/dl 前後にて安定していた。しかしながら移植後 4 年頃より間欠的尿蛋白を認め、手関節などに軽度の関節痛が出現し、CRP も軽度上昇を認めるようになった。さらに尿蛋白が持続するようになり、RF、RAHA が陽性化したため、移植後 98 カ月目に移植腎生検を施行した。糸球体は硝子化を示すものも含まれ、間質の線維化や局所性の炎症細胞の浸潤を認め、尿細管の萎縮を伴っていた。血管は小動脈の内膜肥厚を示し、慢性拒絶反応と考えられた。また細動

脈の硝子様肥厚が目立つ部位もあり、CsA の血管変化を加味していると考えられた (Fig. 4A, B)。またコンゴレッド染色は陰性で、アミロイドの沈着は認められなかった。現在 RF、RAHA は悪化しておらず、身体上も朝のこわばりや筋力低下など RA の活動性はあまり認めておらず、症状の増悪はない。さらにアミロイドーシスについては、甲状腺は機能低下症にて補充療法を続けているものの、心は肥大、不整脈などは認めず、消化管も下痢や出血など症状は認めておらず、落ち着いた状態である。腎機能においても、尿蛋白は持続しているものの、血清 Cr は 2.0 mg/dl 前後と安定しており、現在まで社会復帰を果たしている。

考 察

全身性アミロイドーシスはアミロイド線維蛋白が諸臓器の細胞外組織に沈着し、種々の臓器障害をきたす疾患である。アミロイドーシスの原因としては、RA、クローン病、家族性地中海熱などによる 2 次性の AA 型が多く、本症例も RA による AA 型であった。2 次性アミロイドーシスの基礎疾患として、本邦においては RA が 77~80% と多数を占めている。RA 剖検例の 25.2% にアミロイドーシスの合併を認め、RA の死因としてもアミロイドーシスは 12.5% を占めるとの報告もある³⁾。さらに 2 次性アミロイドーシスにおける腎障害は 80% 以上と高頻度であり⁴⁾。RA アミロイドーシスでの死因の多くが腎不全、感染症であり³⁾、アミロイドーシスの予後に関し腎障害は非常に重要である。

腎アミロイドーシスにおける血液透析では多臓器、特に心、血管、副腎へのアミロイド沈着により循環動態が不安定であり、恒常性の維持が難しく、アクセストラブルなどにより透析困難となることが多い。本症

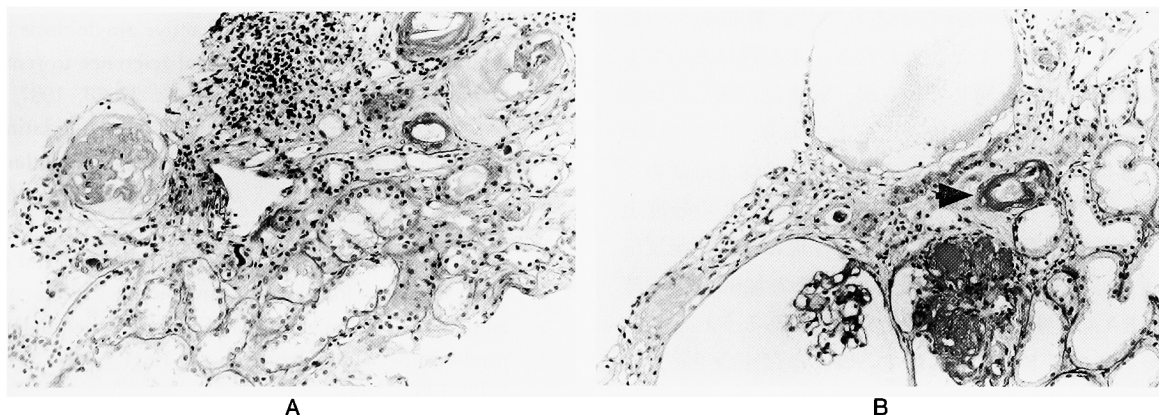


Fig. 4. Light micrograph of allograft biopsy at 8 years after transplantation. The interstitium shows foci of chronic inflammatory cell infiltration and focal fibrosis along with focal tubular atrophy. A hyalinized glomerulus is also seen. Chronic rejection reaction is considered (Fig. 4A, PAS, $\times 100$). Marked hyaline thickening of arteriolar wall (CsA arteriolopathy) (arrow) and hyaline changes of a glomerular tuft are present (Fig. 4B, PAS, $\times 100$).

例においても透析時に血圧低下を認めており、アミロイドーシスによる透析困難を呈していた。その生命予後は2年を越すと急激に低下し、2年生存率は20%にすぎないといわれ、予後は非常に悪い^{5,6)}

腎アミロイドーシスに対する腎移植は Belzer ら⁷⁾ が報告して以来、全世界で約400例の報告がある。本邦において腎アミロイドーシスにて慢性透析療法を行っている患者は1998年12月31日現在467名であるが、腎移植症例は錦戸らの報告のみである²⁾ 腎アミロイドーシスに対する腎移植の成績は、生存率では1年で63~96%、5年で39~84%と他疾患に比べやや低いが、生着率は5年で44~62%と他疾患と比べ遜色はなく⁴⁾、良好な結果を得ている。アミロイドーシスにて腎移植後生存率が低い原因は、術後早期の感染症や心血管合併症が多いことが要因であり、特に早期感染症が重要であるといわれている⁸⁾ アミロイドーシスでは脾臓のアミロイド沈着にて免疫抑制状態にあり、過剰の免疫抑制療法が早期感染症を起しやすいといわれている^{8,9)} 逆に急性拒絶反応は他疾患と比べ多くはなく、それはこの免疫抑制状態を反映していると考えられる¹⁰⁾ したがって腎アミロイドーシスへの腎移植は免疫抑制剤の調節や、全身のアミロイド沈着の程度を把握しておくことが非常に重要である。さらにアミロイドーシスでは原疾患である慢性炎症性疾患が免疫抑制療法により活動性が抑制されるとの報告があり^{11~13)}、腎移植は腎機能の改善のみならず、基礎疾患の治療にも期待される。本症例も移植後現在まで、RAの活動性は比較的落ち着いている。

アミロイドの移植腎への沈着は緩徐であり、再発は20%程度といわれ、RAに限ってはアミロイドの再発率は15%である^{8,9,14~18)} さらにアミロイド再発による graft loss は5%と腎機能への影響も少ない^{8,9,19)} それは、固有腎においては糸球体にアミロイドが沈着するのに対し、移植腎では小葉間血管のみにアミロイド沈着を認めたとの報告があり^{20,21)}、腎機能への影響が少ない原因の1つと思われる。本症例においても移植後約10年を経過しているが、腎機能に関しては血清Crが2.0mg/dl前後と安定しており、8年目における移植腎生検上明らかなアミロイドの沈着は認めていない。しかし軽度の関節痛の出現、CRPの軽度上昇、持続性尿蛋白を認めており、今後は慢性拒絶反応の所見、高齢者ドナーによる移植腎の加齢による変化、RAの活動性を含め注意が必要であろう。

腎アミロイドーシスに対する腎移植は生命予後、生活の質の面からも有効であり、アミロイドーシスによる腎不全に対し、有効な治療法であると思われた。

結 語

RAにおけるAA型全身性アミロイドーシスによ

る慢性腎不全の症例に対し、生体腎移植術を施行し、長期生着している症例について若干の考察を加え報告した。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現状（1998年12月31日現在）。透析会誌 **33**：1-27, 2000
- 2) 錦戸雅春, 松屋福蔵, 川村雅也, ほか：腎アミロイドーシスに対する腎移植の1例。移植 **25**：188-194, 1991
- 3) 豊島 元, 草場公広, 山口正也：剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因：とくにアミロイドーシスとの関連から。リウマチ **33**：209-214, 1993
- 4) Heering P, Hetzel R, Grabensee B, et al.: Renal transplantation in secondary systemic amyloidosis. Clin Transpl **12**：159-164, 1998
- 5) Jones NF: Renal amyloidosis: pathogenesis and therapy. Clin Nephrol **6**：459-464, 1976
- 6) Gurland HJ, Brunner FP, Chantler C, et al.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, VI. 1975. Proc Eur Dial Transplantation Assoc **13**：3, 1976
- 7) Belzer FO, Ashby BS, Gulyassy PF, et al.: Successful seventeen-hour preservation and transplantation of human cadaver kidney. N Engl J Med **278**：608-610, 1968
- 8) Pasternack A, Ahonen J and Kuhlback B: Renal transplantation in 45 patients with amyloidosis. Transplantation **42**：598-601, 1986
- 9) Hartmann P, Holdaas H, Fauchald P, et al.: Fifteen years' experience with renal transplantation in systemic amyloidosis. Transpl Int **5**：15-18, 1992
- 10) Jacob ET, Siegal B, Bar-Nathan N, et al.: Improving outlook for renal transplantation in amyloid nephropathy. Transplant Proc **19**：41-45, 1982
- 11) Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, et al.: Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. Clin Rheumatol **6**：27-38, 1987
- 12) Berglund K, Keller C, Thysell H: Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatoid disease. Ann Rheum Dis **46**：757-762, 1987
- 13) Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, et al.: A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, melphalan, prednisone, and colchicine. N Engl J Med **336**：1202-1207, 1997
- 14) Jones MB, Adams JM and Passer JA: Amyloidosis in a renal allograft in familial Mediterranean fever. Arch Intern Med **87**：579-580, 1977
- 15) Helin H, Pasternack A, Falck H, et al.: Recurrence of renal amyloid and de novo membranous

- glomerulonephritis after transplantation. Transplantation **24**: 6-9, 1981
- 16) Kennedy CL and Castro JE: Transplantation for amyloidosis. Transplantation **24**: 382-385, 1997
- 17) Jacob ET, Bar-Nathan N, Shapira Z, et al.: Renal transplantation in the amyloidosis of familial Mediterranean fever. Arch Intern Med **139**: 1135-1138, 1979
- 18) Kilicturgay S and Haberal M: Transplantation for renal amyloidosis. Ren Fail **15**: 629-633, 1993
- 19) Harrison KL, Alpers CE and Davis CL: De novo amyloidosis in a renal allograft: a case report and review of the literature. Am J Kidney Dis **22**: 468-476, 1993
- 20) Light PD and Hall-Craggs M: Amyloid deposition in a renal allograft in a case of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Am J Med **66**: 532-536, 1979
- 21) Benson MD, Skinner M and Cohen AS: Amyloid deposition in a renal transplant in familial Mediterranean fever. Ann Intern Med **87**: 31-34, 1977
- (Received on September 28, 2000)
(Accepted on December 21, 2000)