

Acute Late Rejection の治療と予後

社会保険中京病院泌尿器科 (主任: 絹川常郎教授)

絹川常郎

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大島伸一教授)

小野佳成, 大島伸一

THE TREATMENT AND PROGNOSIS OF ACUTE LATE REJECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Tsuneo KINUKAWA

From the Department of Urology, Chukyo Hospital

Yoshinari ONO and Shinichi OHSHIMA

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

To examine the acute late rejection episodes (ALR) occurring 4 months after kidney transplantation, 330 cadaver kidney transplant recipients who were operated on between 1982 and 1996 and immunosuppressed by cyclosporine or tacrolimus were analyzed. In 213 recipients who were followed up for 5 years or longer, the frequency of ALR without an acute early rejection (AER) was 14% and ALR with AER was 16%, respectively. ALR was the strongest deteriorating factor for graft survival at the chronic stage. Judging from the renal function 1 month after an ALR episode, the complete and partial response rates were 22% and 62% with steroid treatment and 16% and 58% with DSG treatment, respectively. The 5-year graft survival after the treatment was 20% with steroid treatment and 45% with DSG treatment. Although the intensity of the rejection classified based on the Banff grading system was the strongest factor affecting the graft survival, the multivariate analysis by Cox proportional hazard model for non-pathological factors revealed that urine protein and hypertension 1 month before the episodes may also be important prognostic factors. The body weight of recipient (>55 kg) and donor age (>55 y.o) were slightly correlated to the graft prognosis.

Due to incomplete immuno-suppressive methods for acute late rejection, the conservative nephron sparing policy after a rejection episode is inevitable to obtain better graft survival at the chronic stage.

(Acta Urol. Jpn. 44 : 347-351, 1998)

Key words: Kidney transplantation, Acute late rejection, Treatment, Prognosis

緒言

近年, 種々の免疫抑制剤の開発と診断法の進歩で, 腎移植後の早期に発症する拒絶反応の大部分が克服できるようになってきた。一方, acute late rejection (以下 ALR) と呼ばれる慢性期に発症する急性拒絶反応も, 早期の拒絶反応と同じ治療方法である程度の治療効果が得られる。しかし, 診断が遅れがちなこと, 治療に対して時には不十分な反応しか示さない場合があること, 治療後に再発したり慢性拒絶反応に移行しやすいことなど多くの問題を抱えており, 解決しなければならない点が多い。われわれは, 長期移植腎生着率に影響する移植前および移植直後の各種因子には腎移植後の最良血清クレアチニン値, HLA-DR 抗原非適合数, ドナー年齢, 患者体重, ALR などがあり, この中で多変量解析を行うと, 移植後4カ月目以降に発症する ALR が最も予後に影響していることを報告

してきた¹⁾。そこで移植腎の長期生着を目的として, この ALR の適切な治療法と治療後の予後を規定する因子について検討した。

対象

名古屋大学泌尿器科グループにて1996.12.31までに死体腎移植を受けシクロスポリン (CY) またはタクロリムス (FK) を用いた免疫抑制法で管理された患者は330例である。このうち, 移植後3カ月後に移植腎が機能していたのは285例であり, うち84例に発症した ALR をおもな検討対象とした。比較のための症例もこの330例の中から条件の合う症例を選択した。

方法

1 ALR の定義方法

ALR を移植後4カ月目以降に発症し, 治療をする急性拒絶反応と定義する妥当性を示す目的で, すべて

5年経過観察例の中で、急性拒絶反応のまったくなかった群、3カ月以内の急性拒絶反応のみを発症した群、4カ月目以降にのみ急性拒絶反応を合併した群、3カ月以内、以後ともに拒絶反応を発症した群の4群に分けた移植腎生着率の比較も行った。

2. 基本的免疫抑制法

腎移植後の免疫抑制剤の投与レジメンは、すでに報告したように時期によりシクロスポリンを用いた5つのレジメンとタクロリムスを用いた1つのレジメンの1つを選択した²⁾

3. ALR の治療法

ALR に対して用いた基本的な治療薬剤は、ステロイドまたは塩酸グスペリムス (以下 DSG) である。ステロイドについては、図に示すような1gのメチルプレドニゾン静注とこれに続く、200mg から始まり5日で終了するプレドニゾンのリサイクル療法を

行った (Fig. 1)。DSG については同じく図に示すように治療初日に0.5gメチルプレドニゾン静注をおこない、引き続き5mg/kgのDSGを7日間投与し、DAY29よりDSGを3mg/kgで5日間再投与する2期的治療法を基本とした³⁾。なお、シクロスポリン使用症例で繰り返すALR、上記治療法に抵抗性のALRに対してタクロリムスへのコンバージョンを行った。

4. 統計学的解析

治療後の移植腎生着率の計算は、Kaplan-Meier 法によった。治療後の予後に影響する各種の因子についての検討はCox 比例ハザードモデルによる単変量解析および多変量解析によった。これらの計算にはSPSS for Windows Ver 6を用いた。

結 果

1. Acute Late Rejection の定義とその発症率

5年以上の経過観察が可能であった213例の中で、急性拒絶反応のまったくなかった群 (A群)、3カ月以内の急性拒絶反応のみを発症した群 (B群)、4カ月目以降にのみ急性拒絶反応を合併した群 (C群)、3カ月以内、以後ともに拒絶反応を発症した群 (D群) の4群に分けた移植腎生着率を図に示した (Fig. 2)。各群の例数はA群83例 (39%)、B群66例 (31%)、C群35例 (16%)、D群29例 (14%) であった。したがってALRを1回以上経験した例は64例 (30%) であった。C群、D群いずれにおいても4カ月目以降に急性拒絶反応を発症すると移植腎の長期予後は不良であった。

2. 治療成績

治療直後、血清クレアチニン値が拒絶反応発症前値まで回復したものを著効、血清クレアチニン値が低下したものの発症前値まで回復しなかったものを有効、血清クレアチニン値の回復が見られなかったものを無効と定義すると、ALRとしては初回のうち、37症例

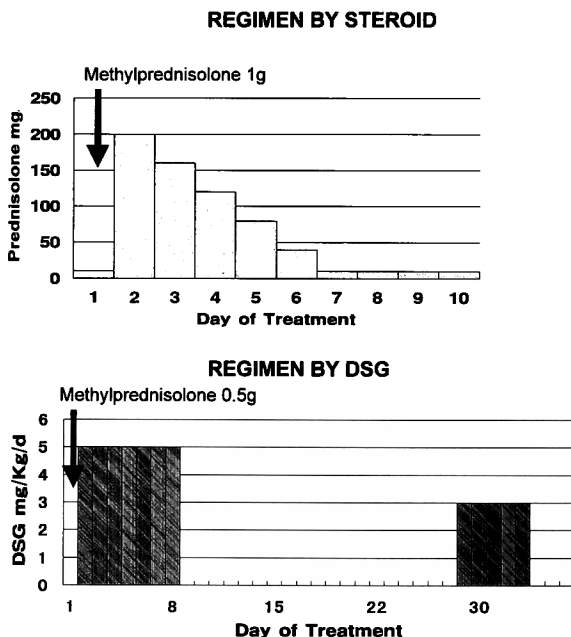


Fig. 1. Typical immunosuppressive regimen for acute late rejection.

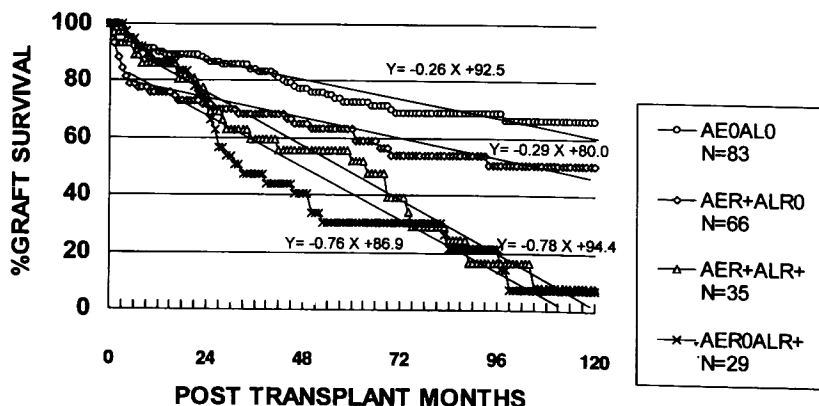


Fig. 2. Effects of acute early rejection (AER) and acute late rejection (ALR) on long-term graft survivals.

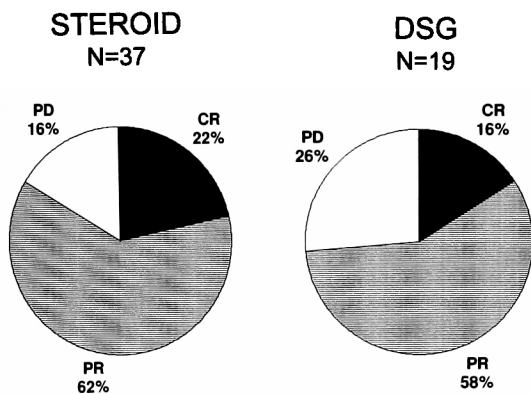


Fig. 3. Short-term results of the treatment for ALR by steroid or DSG. CR: complete recovery of serum creatinine level. PR: incomplete recover of serum creatinine level. PD: treatment failure.

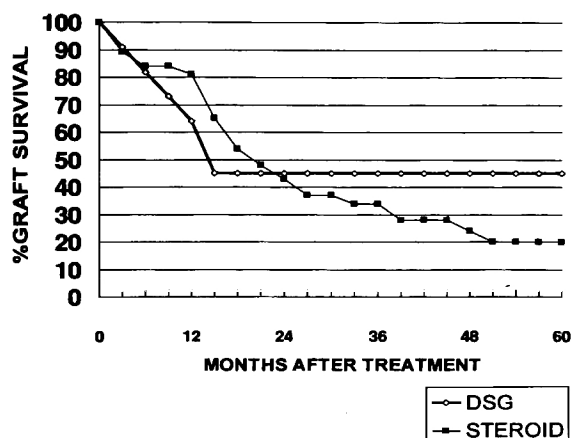


Fig. 4. Graft survival after the treatment of ALR by steroid or DSG.

のステロイドによる治療効果は著効22%, 有効62%, 無効16%であった。DSG では19例で, 著効16%, 有効58%, 無効26%であった (Fig. 3)。治療日より起算した移植腎生着率はステロイドが治療1年目81%, 5年目20%であり, DSG が1年目64%, 5年目45%であった (Fig. 4)。

3. 予後に及ぼす因子の検討

病理学的検討: 腎生検によりBanff分類のなされ, 腎毒性や原疾患再発の合併のない ALR については, 腎機能廃絶までの平均期間が borderline change で31.0カ月, grade I で8.7カ月, grade II で5.0カ月と組織型と移植腎の予後の強い関係が示された⁴⁾

非病理学的因子の検討: 非病理学的因子の移植腎の予後に及ぼす影響を表に示す項目について Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析および多変量解析を行った。その結果, 移植後の高血圧, 発症1カ月前の0.5g以上の尿蛋白の検出が予後に影響している可能性が認められた (Table 1)。

考 察

今回の検討の対象とする acute late rejection については, late acute rejection とか acute on chronic rejection, 晩期急性拒絶反応などの用語で語られることが多いが, この種の拒絶反応については代表的な腎移植の教科書にも特別な記載がない⁵⁾ しかし, 同じ条件の死体腎移植でまったく拒絶反応のない例と3カ月以内のみ拒絶反応を経験した群では3カ月以降の移植腎生着率の下降傾向はほぼ同じである。一方, 3カ月以内の拒絶反応があろうがなかろうが, 4カ月以降に拒絶反応を経験した群では, その長期予後はほぼ同様で4カ月以降の拒絶反応のない群より明らかに急峻な減衰を示す したがって, 移植後3カ月目までに発症する拒絶反応とこれ以降に発症する拒絶反応は臨床的には分けて考えるのが妥当であろう。そこで, 今回の研究では ALR を腎移植後4カ月目以降に発症し治療の対象となる急性拒絶反応と定義した。

このように移植腎の予後に強く影響する ALR の発症頻度はすべて5年以上観察した母集団では30%あり, 無視することのできない頻度であった。したがって, このような拒絶反応の発症を予防することと発症した場合の有効な治療法の開発が腎移植成績のさらなる向上に重要となる。予防法については今回の retrospective な研究では十分な検討は困難である。今後, 一定の研究デザインで比較試験を行う必要があると考える。

治療法については現在評価可能なのはステロイドによる治療と DSG を用いた治療である。ステロイドの治療効果は短期で著効22%, 有効62%であり, 長期では1年目81%とまずまずであったが5年目には20%まで落ち込んだ。DSG については, 短期では著効16%, 有効58%, 1年目の生着率64%とステロイドより不良な結果であった。しかし, 5年目45%は数字の上ではステロイドより良好な数字である。DSG についてはまだ症例も少なく, 今回は治験開発中の症例と現在行っている2期的投与方法によるものが混在しており, 参考程度にしかならない。今後の症例追加と観察期間の増加に伴う再評価が必要である。現在のところこれら2つの治療法の優劣はつけがたく, 拒絶反応発症時に患者の抱える合併症などを考慮して治療法を選択することになろう。

予後に影響を与える因子については, Banff 分類に基づく拒絶反応の重傷度が最も予後を大きく左右する因子である⁴⁾。しかし, ALR については初回の治療後すぐに移植腎の廃絶に至ることはまれであり, 数年以内に慢性拒絶反応というかたちで移植腎廃絶に至ることが多い。そこで拒絶反応の診断がついた時点でその長期予後についてある程度予測を立てそれに基づい

Table 1. Results of univariate and multivariate analysis by Cox proportional hazard model for non-pathological factors affecting prognosis of acute late rejection

Univariate Analysis				
Factors	Category		P Value	95% confidence limits
Recipient Gender	M/F	-0.02	0.92	1.02 (0.73-1.42)
Recipient Body Weight	≤55/>55	0.35	0.04	1.42 (1.02-1.97)
Donor age	≤55/>55	-0.16	0.35	1.17 (0.84-1.62)
Donor gender	M/F	-0.11	0.51	1.12 (0.86-1.56)
HLA DR match	2/0.1	-0.14	0.47	1.15 (0.80-1.56)
HLA AB match	3,4/0,1,2	0.11	0.57	1.11 (0.63-1.30)
ATN	No/Yes	0.04	0.84	1.04 (0.67-1.39)
Mizolibin administration	Yes/No	0.05	0.76	1.05 (0.59-1.32)
Urine protein (g/day) 1 month before episode	≤0.5/>0.5	-0.48	0.01	1.62 (1.13-2.32)
S-Cr (mg/dl) 1 month before episode	≤2.5/>2.5	-0.21	0.24	1.23 (0.87-1.75)
CyABlood level (μg/dl) 1 month before episode	≤200/>200	-0.01	0.99	1.00 (0.68-1.49)
S-Cr (mg/dl) at episode	≤3/>3	-0.35	0.04	1.41 (1.02-1.95)
Recipient age at episode	≤30/>30	-0.17	0.33	1.19 (0.84-1.67)
Post transplant months at episode	≤18/>18	-0.19	0.34	1.20 (0.83-1.76)
Best S-Cr	≤2.5/>2.5	-0.27	0.23	1.31 (0.84-2.03)
Frequency of acute early rejection	≤1/>1	-0.19	0.41	1.21 (0.78-1.87)
Post operative hypertension	No/Yes	-0.46	0.01	1.59 (1.11-2.28)
Multivariate Analysis				
Factors	Category		P Value	95% confidence limits
Post operative hypertension	No/Yes	-0.36	0.06	1.43 (1.00-2.09)
Urine protein (g/day) 1 month before episode	≤0.5/>0.5	-0.34	0.07	1.41 (1.00-2.02)
Body weight of recipient	≤55/>55	-0.25	0.16	1.29 (0.91-1.83)
S-Cr (mg/dl) 1 month before episode	≤2.5/>2.5	-0.21	0.24	1.22 (0.85-1.76)
Donor age	≤55/>56	-0.16	0.35	1.18 (0.83-1.66)

て長期の治療計画を策定することは重要と考えられる。このような目的で非病理学的因子の検討を行ったところ、多変量解析では予後に最も強く影響しているのは発症1カ月前にすでに尿蛋白が出現しているかどうか、移植後高血圧が続いているかどうかというどちらかという、慢性的な腎障害の有無と関連していた⁶⁾ これ以外にもドナー年齢、レシピエントの性別など腎のサイズ、拒絶反応発症前の腎機能などが影響していると考えられた。したがって、同じ強さの拒絶反応であれば血清クレアチニン値のみでは評価困難な移植腎機能の予備力の低下している患者で腎機能が低下する傾向があることが確認された。

結 論

今回の研究では、

1. 移植後4カ月目以降に発症する急性拒絶反応は3カ月以内に発症する拒絶反応とは別の概念の拒絶反応として扱う方が統計的に妥当であり、しかもその頻度が30%程度と無視できないこと、
2. ALRの治療法としてのステロイド、DSGは短期的にはある程度治療成績を示すものの長期における移植腎機能の低下を阻止することは出来ないこと、

3. 従って長期成績を向上させるために現時点では一般的な腎保護のための保存療法に真剣に取り組むことしか良い方法がないこと、などが確認された。

稿を終えるにあたり、症例の提供をいただいた下記施設に感謝します。

小牧市民病院泌尿器科 (部長: 松浦 治), 名古屋記念病院 (副院長: 藤田民夫), 市立岡崎病院泌尿器科 (第一部長: 服部良平), 静岡済生会総合病院泌尿器科 (副院長: 佐橋正文), 成田記念病院泌尿器科 (部長: 平林 聡)

文 献

- 1) Furukawa T, Kinukawa T, Hattory R, et al.: Multivariate analysis of the factors affecting cadaver kidney allograft survival in the chronic stage. *Transplant Proc* **28**: 1565-1567, 1996
- 2) 竹内宣久, 大島伸一, 藤田民夫, ほか: 中京病院で行っている免疫抑制法. *腎移植血管外科* **8**: 88-95, 1996
- 3) 絹川常郎, 大島伸一: 腎移植後の晩期急性拒絶反応に対するスパニジンによる2期的治療法の経験. *診療手帳* **133**: 5-7, 1997
- 4) 新宅一郎, 小野佳成, 加藤範夫: 腎移植病理診断

- からみた晩期急性拒絶反応の予後の検討. 移植
30 : 196, 1995
- 5) Rawn JD and Tilney NL: The early course of a patient with a kidney transplant. In: Kidney transplantation Principles and practice 4th edition. Edited by Morris P. pp.167-178, Saunders Philadelphia, 1994
- 6) 橋本好正, 絹川常郎, 竹内宣久, ほか : 死体腎移植後の晩期急性拒絶反応の臨床的意義. 移植
32 : 134, 1997
- (Received on March 13, 1998)
(Accepted on March 19, 1998)