

生体腎移植後, C型肝炎に対するインターフェロン α 投与により拒絶反応が誘発された1症例

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)

垣本 健一, 高原 史郎, 小角 幸人

亀岡 博, 石橋 道男, 奥山 明彦

兵庫県立西宮病院泌尿器科 (部長: 永野俊介)

京 昌弘, 永野 俊介

A CASE OF ALLOGRAFT REJECTION INDUCED BY THE INTERFERON- α THERAPY TO HEPATITIS TYPE C AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Kenichi Kakimoto, Shiro Takahara, Yukito Kokado,
Hiroshi Kameoka, Michio Ishibashi and Akihiko Okuyama

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

Masahiro Kyo and Shunsuke Nagano

From the Department of Urology, Hyogo Prefectural Hospital, Nishinomiya

We report a case of renal allograft rejection induced by the administration of interferon- α for hepatitis type C in a 36-year-old male. In September 1986, renal transplantation from his brother was performed after a 6-month delay because of his liver dysfunction. In October 1992, under the diagnosis of chronic active hepatitis type C, interferon α therapy was administered. Although his liver function was normalized during the treatment, proteinuria turned positive after 8 weeks of the therapy. Fourteen weeks after the start of interferon α therapy, the serum creatinine level was elevated, which was diagnosed clinically as a rejection reaction. We first discontinued the medication of interferon α and administered steroid pulse injection. As the renal dysfunction did not respond to our first treatment, we changed mizoribine to azathioprine and added horse antilymphocyte immunoglobulin. Two weeks later, the creatinine level improved from 2.5 mg/dl to 2.0 mg/dl. The pathological findings of the transplanted kidney were acute on chronic type rejection.

(Acta Urol. Jpn. 40: 529-532, 1994)

Key words: Interferon- α , Renal allograft rejection, Hepatitis type C

緒 言 症 例

近年, 本邦においてはC型肝炎感染者は著しい増加を示しており, 大きな社会問題となっている。その治療として, インターフェロンは30~40%に有効であるといわれている。

今回, 著者らは生体腎移植後のC型肝炎に対するインターフェロン α (以下 IFN α と略す) 投与経過中に, 拒絶反応を起こした症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

患者: 36歳, 男性
家族歴: 特記事項なし
既往歴: 1984年緑内障にて手術。左眼失明状態。
現病歴ならびに経過: 1971年慢性糸球体腎炎の診断。1982年11月から血液透析を開始した。1983年 ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura) の診断を受け, 濃厚赤血球輸血, 血小板輸注を頻回に受けていた。1985年済生会中津病院で脾摘術を施行した。1987年3月兄をドナーとしての生体腎移植目的で当科入院するも, GOT 100 IU/l, GPT 245 IU/l と肝機

能障害があり手術は延期された。このとき、非A非B型の慢性肝炎と診断された。1987年9月生体腎移植が施行された。初期免疫抑制は、cyclosporin (以下 CyA と略す) 5.5 mg/kg, mizoribine (以下 MZR と略す) 4.5 mg/kg, prednisolone (以下 Pred と略す) で行った。移植腎機能は良好で拒絶のエピソードもなく、移植後37日目に血清アレアチニン値 0.8 mg/dl で退院した。

約6週間の入院中、肝機能の軽度悪化 (GOT 69, GPT 119) があったが、移植後50日頃には特に治療することなく正常化した。

その後、肝機能・移植腎機能とも良好であったが、術後5年目の平成4年6月に HCV 抗体陽性かつ GOT 40, GPT 73 と軽度肝機能の悪化があり、その精査および IFN α 療法の目的で10月15日当院第2内科入院。超音波ガイド下の肝生検においては明らかな active な肝炎ではなかったが、一部に piecemeal necrosis もみられ、また組織学的進行度が低いほど、IFN の効果も大きいことがわかっているため、IFN の適応であると判断して IFN α (Intron A α) 療法 (600万単位、6日/週) を3週間行った。初日は 38 $^{\circ}$ C 台の発熱があり坐薬 (Indacin α 50 mg) を使用した

が、翌週からは、坐薬なしでも発熱はなくなった。退院後は外来にて600万単位 (3回/週) を22週間行う予定であった。IFN α 投与中は GOT, GPT は正常化していたが、IFN α 開始後8週目に尿蛋白陽性化を認め、14週目に血清クレアチニン値の上昇を認めた。IFN α 投与による拒絶反応と診断し IFN α 投与を14週目に中止し、methylprednisolone (以下 m-Pred と略す) 500 mg を2回投与した。Pred を増量し、かつ m-Pred 250 mg を投与したが、腎機能はさらに悪化し Cr 2.5 mg/dl, BUN 73 mg/dl となり、平成5年5月28日当科入院となった。入院時現症では両側下腿に pitting edema がみられたが、graft swelling など他に異常所見はなかった。入院時検査成績においては、C-200 抗体陽性、Cr, BUN の上昇 (上記)、蓄尿では尿蛋白 (KC 法) は 1.2 g/day であった。入院後は anti-lymphocyte globulin (Ahlbulin α , 以下 AHLG と略す) 30 mg/kg の投与を14日間続け、かつ MZR を azathioprine (以下 AZA と略す) に変更したところ、腎機能は Cr 値が 2.0 mg/dl まで改善した。(以上の臨床経過を Fig. 1 に示した。)

平成4年10月19日、IFN α 投与開始2日前に行った肝生検組織像の線維染色では、小葉構造は保たれて

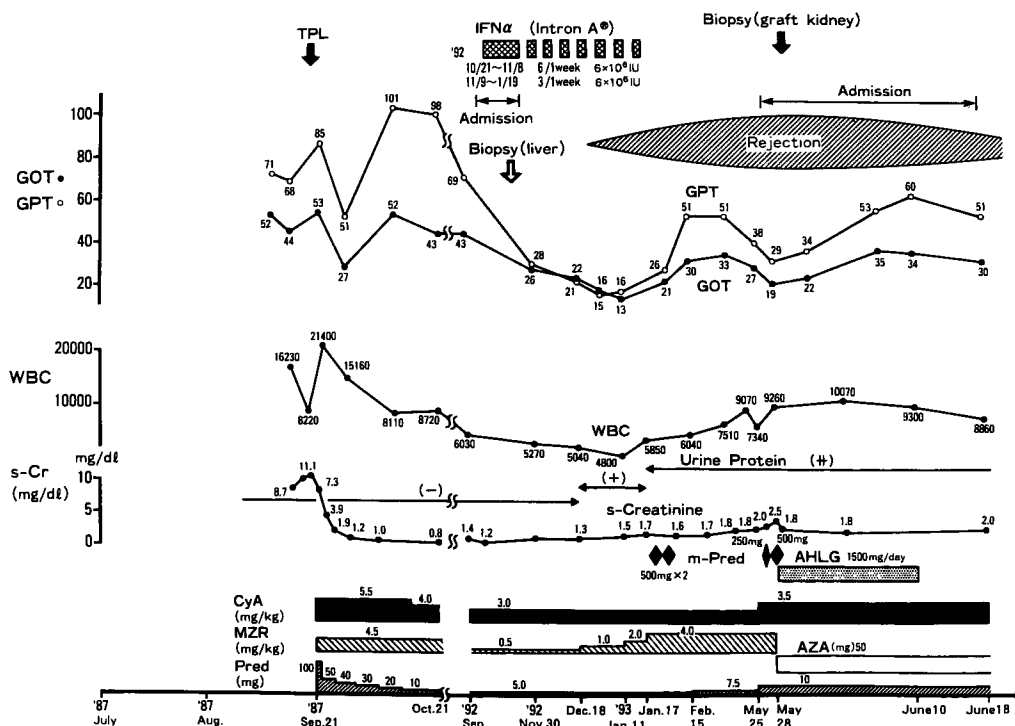
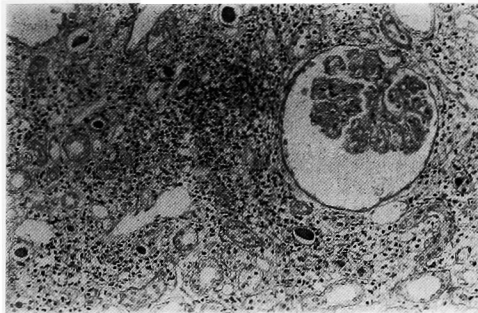


Fig. 1. Clinical course of the patient after renal transplantation

いるものの、門脈域には軽度の線維化がみられた。HE 染色では、門脈域に炎症細胞の浸潤があり一部に *piecemeal necrosis* を認めた。

平成5年5月29日、AHLG 開始後2日目に行った移植腎針生検の病理組織像を示す。間質に focal な細胞浸潤を認め、新たに起こった *acute cellular rejection* の部分がみられる。また、ベースに間質の線維化、糸球体の基底膜の二重化などの *chronic transplant glomerulopathy* が混在しており、いわゆる *acute on chronic rejection* の所見がみられた (Fig. 2A,B)。



A



B

Fig. 2, A: Moderate interstitial cellular infiltration (PAS, $\times 100$) B: Transplant glomerulopathy with double membrane (PAM, $\times 400$)

考 察

C型肝炎に対して IFN α を投与する根拠は、ウイルス m-RNA の翻訳段階、すなわちウイルスたんぱく質の合成段階を阻害する間接的抗ウイルス効果である¹⁾。しかし IFN α はこれ以外にもキラーT細胞の活性化、MHC クラス I 抗原の発現増強など、いくつかのメカニズムで作用しているものと考えられている^{2,3)}。

本症例においては、IFN α の投与開始から拒絶反

応のエピソードが起こるまで多少タイムラグがあるが、IFN α の作用により graft の細胞表面で MHC クラス I 抗原の発現が増強され、それと同時に IFN α により活性化されたキラーT細胞などが、この細胞をより一層非自己と認識しやすくなり、移植免疫が増強され拒絶反応が誘発されたものと我々は考える。Selby ら⁴⁾は、IgGL myeloma に対して IFN α を投与したところ、投与中にかぎりネフローゼ症候群が起こったと報告している。また、Eleanor ら⁵⁾は、慢性骨髄性白血病に対し IFN α を投与したところ、蛋白尿が出現し腎生検の電子顕微鏡的病理組織像では、*lamina rara interna* の著明な拡大がみられたと報告している。今回のわれわれの症例においても、IFN α による糸球体基底膜障害の可能性も完全には否定できないが、移植腎病理組織像から拒絶反応が主体であったと考える。

腎移植後のC型肝炎に対し、IFN α を使用したという報告はまだほとんどみられないが、藤川ら⁶⁾の報告ではC型肝炎に対し天然型 IFN α を使用し、3例中2例で拒絶反応が起き、その2例では IFN α の投与を中止している。その後投与を再開したが1例で拒絶反応が再燃し、投与を再度中止している。つまり、IFN α によって拒絶反応が惹起された可能性が高いと思われる。

IFN α は遺伝子組換え型と天然型に大別されるが、C型肝炎に対する投与方法は両者とも1回300万~1,000万単位を初期の1~2か月間大量投与(筋注)し、その後週2回程度の間歇投与を数か月続ける方法が一般的で大差がない。また、副作用についても初期は発熱、全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、中期は体重減少、嘔気、下痢など、後期は脱毛、自己免疫異常などで両者にほとんど差はない。今回のわれわれの報告を含め、どちらのタイプでも拒絶反応を誘発する可能性はあるものと思われる。血液透析中の患者におけるC型肝炎の発症については、輸血そのものがエリスロポエチンの使用によって、施行頻度が低下していること、輸血される血液は採血時の検査によって、HCV 抗体の混入をほとんど防いでいることなどの理由から最近5年間の発症率は著明に低下している。だが、これから移植を行おうとする患者の中には透析歴が長く、すでに HCV 抗体陽性の場合も少なくない。また、移植後にC型肝炎を発症する場合もあり、腎移植後の慢性活動性C型肝炎に対する治療は重要な問題であると考えられる。拒絶反応を誘発する可能性があるからといって、ただちに IFN 療法を見送るべきであるとは思えない。なぜなら、C型肝炎に対する積極的

かつ有効な治療法としては、現在のところ IFN 以外には考えられていないからである。

結 語

腎移植後のC型肝炎の治療として IFN α を使用して、拒絶反応が誘発された症例を報告した。腎移植患者のC型肝炎治療にも IFN α は有効であるが、拒絶反応を誘発する可能性があり、拒絶反応の診断が確定すればただちに IFN α を中止し、拒絶反応に対する治療を行う必要がある。また、移植後患者のC型肝炎に対する IFN 療法の適応、IFN 投与中の免疫抑制剤の種類、量、免疫学的検査等に関して今後検討が必要であると考ええる。

本稿を終えるにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました大阪大学第2内科学教室河田純男先生、今井康陽先生に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第144回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) 佐野恵海子, 小林茂保: インターフェロンの作用機序. 肝胆脾 24: 565-571, 1992
- 2) Pestka S, Langer JA, Zoon KC, et al.: Interferons and their actions. Annu Rev Biochem 56: 727-777, 1987
- 3) Heron I, Hokland M and Berg K: Enhanced expression of β -microglobulin and HLA antigens on human lymphoid cells by interferon. Proc Natl Acad Sci USA 75: 6215-6219, 1978
- 4) Selby P, Kohn J, Raymond J, et al.: Nephrotic syndrome during treatment with interferon. Br Med J 290: 1190, 1985
- 5) Lederer E and Truong L: Unusual glomerular lesion in a patient receiving longterm interferon alpha. Am J Kidney Dis 20: 516-518, 1992
- 6) 藤川博康, 寺岡 慧, 高橋公太, ほか: 腎移植後非A非B型およびB型肝炎に対し IFN- α 療法を施行した4症例. 移植 24: 259, 1989

(Received on November 10, 1993)
(Accepted on January 26, 1994)