

腎移植術後の Acute on chronic rejection に対する 15-deoxyspergualin の間歇投与の経験

社会保険埼玉中央病院腎センター科 (医長: 蟹本雄右)

川本 正吾, 兼松江巳子, 蟹本 雄右

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

河 田 幸 道

INTERMITTENT ADMINISTRATION OF 15-DEOXYSPERGUALIN FOR ACUTE ON CHRONIC REJECTION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Shogo KAWAMOTO, Emiko KANEMATSU and Yusuke KANIMOTO

From the Department of Nephrology, Social Insurance Saitama Chuo Hospital

Yukimichi KAWADA

From the Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

We used 15-deoxyspergualin (DSG) to treat acute on chronic rejection (AOCR) in six kidney transplant recipients. DSG was administered intermittently at a dose of 200–300 mg per body every 2 or 4 weeks for more than 6 months. The efficacy of DSG was evaluated by the changes in serum creatinine values during the rejection therapy. Four (67%) of the six patients responded with the suppression of the increase in serum creatinine values. On the other hand, one patient did not respond at all and developed advanced pancytopenia. These findings suggested that intermittent administration of DSG would be efficient therapy on AOCR in the renal allografts if the patients were treated carefully to prevent severe side effects.

(Acta Urol. Jpn. 42 : 931–935, 1996)

Key words: Acute on chronic rejection, 15-deoxyspergualin

緒 言

腎移植術後の拒絶反応の治療のために各種の免疫抑制剤が用いられているが、近年新しい免疫抑制剤として 15-deoxyspergualin (DSG) が開発され、その有用性が報告されている^{1,2)}。DSG の免疫抑制機序はまだ十分に解明されていないが、既存の免疫抑制剤とは異なる作用機序を有すると考えられ³⁾、おもに術後早期の急性拒絶反応の治療に用いられている。今回、我々は生体腎移植術後の acute on chronic rejection に対し DSG の間歇投与を行い、その有効性および副作用について検討したので報告する。

対 象 と 方 法

対象は生体腎移植術後に Banff の診断基準⁴⁾に従い acute on chronic rejection (AOCR) と診断された 6 症例 (男性が 2 名, 女性が 4 名) で、平均年齢は 34.8 歳であった。15-deoxyspergualin (DSG) の投与は神田ら⁵⁾の方法を参考とし、初回 200–300 mg/day (5 mg/kg) を 1 から 10 日間点滴静注し、その後は用量を 2 または 4 週間に 1 回のペースで間歇投与した。

平均観察期間は 16.8 カ月で DSG の平均投与期間は 11.5 カ月であった。治療効果は DSG 投与中の血清クレアチニン値 (S-Cr) の推移で判定した。AOCR 発症前 3 カ月間の S-Cr の平均値を base line とし、S-Cr が base line まで低下したものを著効 (excellent) とし、S-Cr の上昇傾向はおさえられたが base line までは低下しなかったものを有効 (moderate)、上昇傾向が持続したものを無効 (poor) とした。

結 果

本治療の治療効果は、著効が 3 例、有効が 1 例、無効が 2 例であった。また治療効果と関連を認めた患者背景因子は治療前に施行されたグラフト生検結果のうち AR (acute rejection) の因子のみであった (Table 1)。つぎに各症例の臨床経過を示す。症例 1 (Fig. 1) は 35 歳の男性で、腎移植後 72 カ月目の 1994 年 10 月に S-Cr が 3.3 mg/dl から 4.1 mg/dl に上昇した。グラフト生検では AOCR (AR grade 1, CR grade 2) と診断され、軽度の間質細胞浸潤、中等度の糸球体炎および高度の血管硝子化が認められた。症例は DSG 投与期間中に S-Cr が base line まで低下したため有効

Table 1. Outline of cases

Patient No.	Age/Sex	Primary Disease	History of AR	Duration ^{a)} (months)	Graft Biopsy (Ban-Classification)	Creatinine Value (mg/dl)			Effect	Side Effect
						Base Line ^{b)}	Peak Value ^{c)}	During DSG Therapy ^{d)}		
1	35/M	CGN	1	72	AR: G1, CR: G2	3.3±0	4.1	3.3±0.2	excellent	epigastralgia
2	24/F	FGS	5	83	AR: G1, CR: G2	3.5±0.6	3.9	3.5±0	excellent	headache
3	41/F	CGN	3	116	AR: G1, CR: G1	3.2±0.6	3.6	3.4±0.2	excellend	—
4	33/F	CPN	4	69	AR: G1, CR: G1	3.9±0.7	5.3	4.9±0.6	moderate	—
5	36/M	CGN	2	33	AR: G3, CR: G2	4.0±0.6	4.8	6.0±1.0	poor	leukopenia
6	40/F	CGN	1	56	AR: G2, CR: G2	2.6±0.2	2.8	3.8±0.6	poor	pancytopenia

Abbreviations: AR, acute rejection; CR, chronic rejection; CGN, chronic glomerulonephritis; FGS, focal glomerulosclerosis;

CPN, chronic pyelonephritis; DSG, 15-deoxyspergualin.

a) Duration from the renal transplantation to the diagnosis of acute on chronic rejection.

b) Average creatinine value for three months before the diagnosis of acute on chronic rejection (mean±SD).

c) Peak creatinine value before the treatment with 15-deoxyspergualin.

d) Average creatinine value during the treatment with 15-deoxyspergualin (mean±SD).

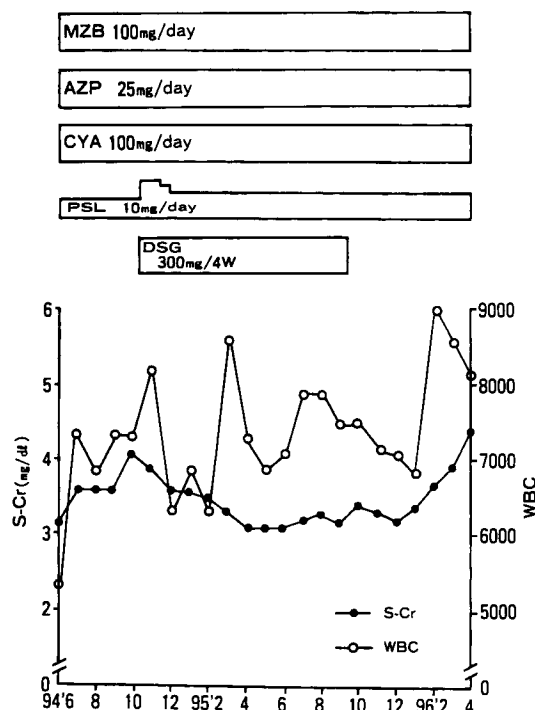


Fig. 1. Clinical course of case 1. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

と判定した。しかし DSG の投与中止後は S-Cr の再上昇傾向を認めている。症例 2 (Fig. 2) は 24 歳の女性で、腎移植後 83 カ月目の 1994 年 6 月に S-Cr が 3.5 mg/dl から 3.9 mg/dl に上昇した。グラフト生検では AOCR (AR grade 1, CR grade 2) と診断され、軽度の間質細胞浸潤と尿細管炎が認められた。本症例も有効と判定したが、DSG の投与中止後に S-Cr の再上昇傾向を認めている。症例 3 (Fig. 3) は腎移植後 116 カ月目の 1994 年 8 月に S-Cr が 3.3 mg/dl から 3.6 mg/dl に上昇した。グラフト生検では AOCR (AR grade 1, CR grade 1) と診断され、中等度の間質細胞浸潤と軽度の尿細管炎が認められた。本症例は

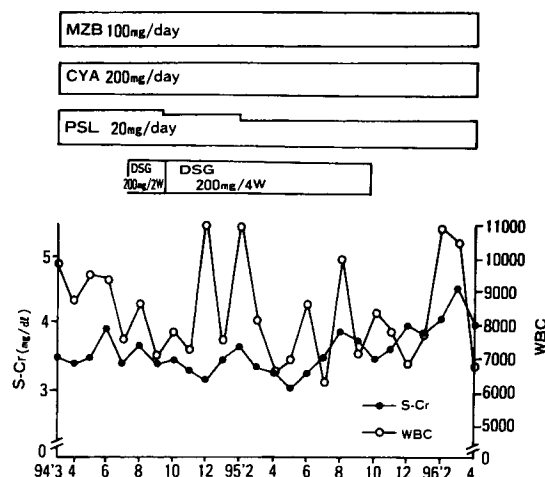


Fig. 2. Clinical course of case 2. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

ステロイドパルス治療の併用例であるが有効と判定した。なお現在も DSG の間歇投与を続行しているが重篤な副作用を認めず S-Cr は安定している。症例 4 (Fig. 4) は腎移植後 69 カ月目の 1994 年 5 月に S-Cr が 4.5 mg/dl から 5.3 mg/dl に上昇した。グラフト生検では AOCR (AR grade 1, CR grade 1) と診断され、軽度の間質細胞浸潤と尿細管炎および中等度の動脈炎が認められた。本症例は S-Cr が base line まで低下しなかったものの著明な上昇傾向は抑制されており、有効と判定した。また DSG の投与中止後も S-Cr は比較的安定している。症例 5 (Fig. 5) は腎移植後 33 カ月目の 1995 年 4 月に S-Cr が 3.6 mg/dl から 4.8 mg/dl に上昇した。グラフト生検では AOCR (AR grade 3, CR grade 2) と診断され、高度の間質細胞浸潤と尿細管炎が認められた。本症例は 2 回のステロイドパルス治療と DSG の短期投与 (10 日間) の後、本剤の間歇投与へ移行した。治療効果は無効と判定したが、間歇投与中止後に著明な S-Cr の上昇を認

め、1996年3月に血液透析を開始している。DSGの副作用としては白血球減少を認めたが、G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) の投与で軽快している。症例6 (Fig. 6) は腎移植後56カ月目の1994年6月にS-Crが2.6 mg/dlから2.8 mg/dlに上昇した。グラフト生検ではAOCR (AR grade 2,

CR grade 2) と診断され、中等度の間質細胞浸潤と軽度の尿細管炎が認められた。本症例はDSGの間歇投与開始後もS-Crの上昇傾向が続き無効と判定した。また、治療経過中にステロイドパルス治療を追加しているが一時的な効果しか認められず、1995年11月に血液透析を開始している。本症例はDSGの副作用として重篤な汎血球減少症を認めG-CSFの投与と定期的な輸血を必要とした。

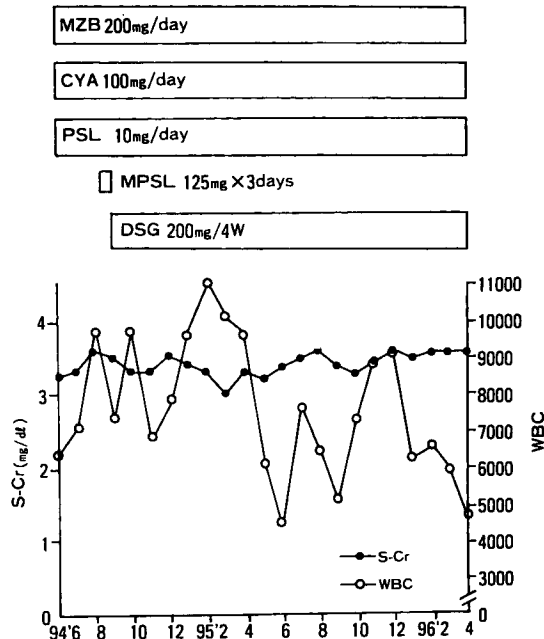


Fig. 3. Clinical course of case 3. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

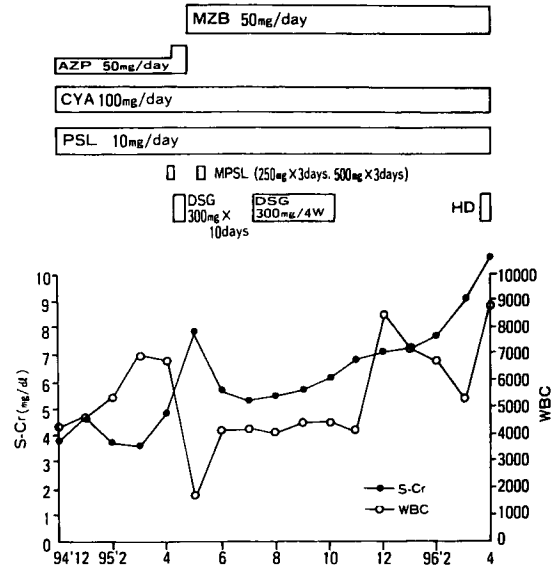


Fig. 5. Clinical course of case 5. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

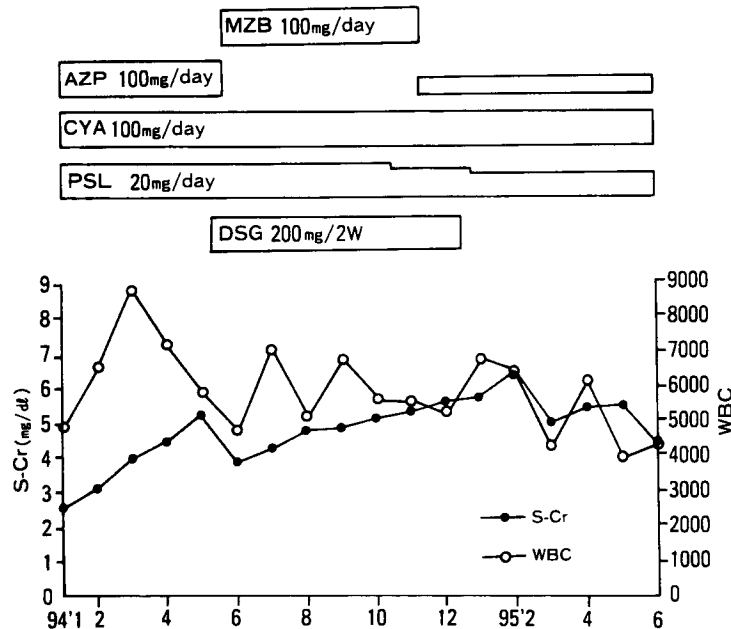


Fig. 4. Clinical course of case 4. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

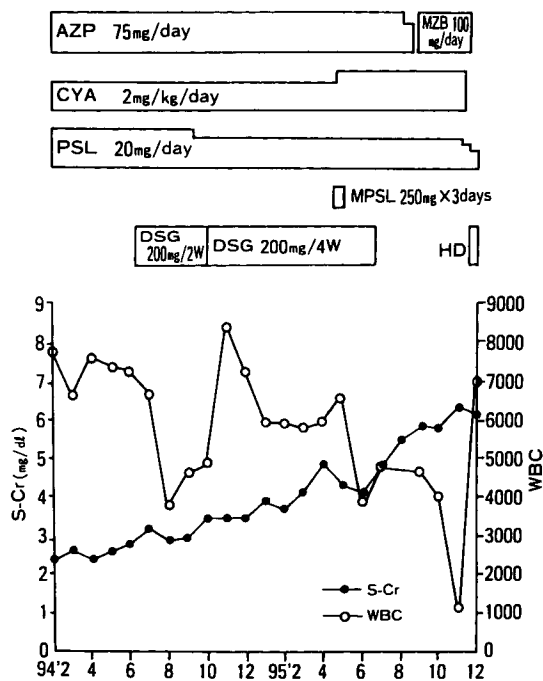


Fig. 6. Clinical course of case 6. AZP; azathioprine, CYA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, MZB; mizoribine, MPSL; methylprednisolone, DSG; 15-deoxyspergualin, HD; hemodialysis

考 察

DSGの作用機序に関してはCYAと異なり、ヘルパーT細胞からのIL-2やIL-3の産生を抑制せず、細胞障害性T細胞の分化増殖を抑制することが知られている³⁾。従ってDSGはおもに移植後早期の急性拒絶反応に対して有効と考えられている。一方、DSGはヌードマウスにおいてTリンパ球非依存性抗原に対する抗体産生を抑制することも明らかとなり、液性免疫に関与する慢性拒絶反応に対しても効果が期待されている⁶⁾。小崎ら⁷⁾は慢性期の拒絶反応(late acute rejection [LAR] および AOCR) に対し DSG の短期投与 (3~5 mg/kg/day を 7~10日間投与) を行い、LAR では68.2%に AOCR では81.8%に有効で、特に methylprednisolone (MPSL) を併用した場合高い有効率がえられたと報告している。さらに京⁸⁾は慢性期の拒絶反応に対し DSG の短期投与を行い、治療効果と治療前の病理組織所見とを比較検討しており、間質細胞性拒絶反応あるいはそれに間質線維化が加わったタイプの拒絶反応には MPSL を併用することで比較的良好な治療効果がえられたが、細胞浸潤を伴う慢性血管型拒絶反応にはほとんど効果を示さなかったと報告している。今回の検討で DSG の治療効果に影響を与えた患者背景因子はグラフト生検結果の AR 因子のみであった。また、Banff 分類では急性および慢性拒絶反応の分類根拠として各基本病変(糸球

体炎、間質細胞診潤、尿細管炎、動脈炎)を定量化しているが、今回検討した症例では、DSG の治療効果と直接関連する基本病変は指摘できなかった。また検討症例が少ないためステロイドパルス療法の併用効果についての検討をできなかった。

DSG の治療効果についての検討報告^{1,2,7-11)}は多いが、ほとんどの場合は3から10日間の投与期間で評価がなされている。DSG は抑制性T細胞を障害しないことからドナー特異的抑制性T細胞が分化増殖し、長期的な免疫学的寛容の状態を維持することが示唆されており、DSG の投与がこのような短期的であっても長期間の治療効果が維持される可能性がある¹²⁾。しかし、慢性期の拒絶反応に対し DSG の短期投与を行い、有効と判定された症例でも投与後1から3カ月で S-Cr の再上昇を認めたとの報告も散見され^{8,13)}、DSG の長期効果については疑問視されている。今回我々は比較的長期間(平均11.5カ月)の観察期間で治療効果を判定しているが、6例中4例(著効例+有効例)は投与期間中の S-Cr が比較的安定していた。また今回は DSG の投与期間を1年間と設定してあったため、6例中5例は DSG の間歇投与を中止している。しかし、5例中4例で間歇投与中止後に S-Cr の再上昇を認めている。以上より DSG の間歇投与は慢性期の拒絶反応症例に対して長期的効果の持続を期待しえる治療法だと思われる。しかし、こうした間歇投与法は、その治療の end point をどう設定するかが課題であり、むやみに投与を続けることはコストや副作用の点からも好ましいこととはいえない。本剤の副作用として最も頻度が高く問題とされるのは骨髓抑制であるが、一般的には一過性であり無処置で軽快する場合が多い¹⁴⁾。しかし AOCR を含む慢性期の拒絶反応症例では、移植後早期の急性拒絶反応症例に比べて高い副作用発現率を示すことが指摘されており⁹⁾、各種血液検査値を厳重にモニターすることは重篤な副作用を予防するうえで重要と考えられる。

AOCR に対する DSG の間歇投与はまだ一般的な治療法ではなく多くの課題を残しており、単純にその有用性を評価するのは難しい。しかし、こうした難治症例に対する有効な治療法が現在認められていないことから、症例を選び重篤な副作用発現に充分注意すれば有効な治療法になりえるものと考えられた。なお、今回の検討で重篤な骨髓抑制を1例(症例6)に認めたが無事に骨髓機能は回復した。この症例の詳細な臨床経過については追って報告する予定である。

結 語

生体腎移植術後の AOCR に対して DSG の間歇投与を行い、治療効果および副作用について検討した。今回半数の症例が著効と判定されたが、治療効果と関

連を認めたのは病理学的所見のうち AR の grade であった。副作用については 1 例に重篤な骨髄抑制が認められたが, DSG を含む各種免疫抑制剤の投与中止後に軽快した。以上より慢性期の拒絶反応に対する DSG の間歇投与法は症例を慎重に選び, 副作用発現に充分注意すれば有効な治療手段になりうるものと考えられた。

文 献

- 1) 石川暢夫, 高橋公太, 尊田和徳, ほか: 腎移植後の拒絶反応に対する deoxyspergualin の有効性—単独ならびにステロイド併用療法について—移植 **29**: 324-329, 1994
- 2) 篠原康夫, 今西正昭, 西岡 伯, ほか: Deoxyspergualin (DSG) による拒絶反応の治療. 日泌尿会誌 **83**: 236-242, 1992
- 3) 雨宮 浩: Deoxyspergualin の腎移植への応用. 今日の移植 **5**: 121-124, 1992
- 4) Kim Solz, Axelsen RA, Benediktsson H, et al.: International standardization of nomenclature and criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* **44**: 411-422, 1993
- 5) 神田英憲, 篠原康夫, 原 靖, ほか: 腎移植後の慢性拒絶反応に対する Deoxyspergualin の外来間歇投与の効果. 移植 **28**: 総会臨時号: 30 (p 225), 1993
- 6) 根本久一, 安部史紀, 雨宮 浩: デオキシスバガリン. 免疫薬理 **8**: 415-424, 1990
- 7) 小崎正巳, 小崎浩一: 慢性期拒絶反応への応用 デオキシスバガリン, 新免疫抑制剤の基礎と臨床. 第 1 版, 雨宮 浩編. pp. 125-129, 日本医学館, 東京, 1994
- 8) 京 昌弘: デオキシスバガリン症例, デオキシスバガリン, 新免疫抑制剤の基礎と臨床. 第 1 版, 雨宮 浩編. pp. 103-106, 日本医学館, 東京, 1994
- 9) 植村匡志, 今西正昭, 西岡 伯, ほか: deoxyspergualin による拒絶反応の治療. 今日の移植 **5**: 393-396, 1992
- 10) 鈴木盛一, 菱川悦男, 木戸 潔, ほか: 移植腎拒絶反応に対する 15-deoxyspergualin 単独ならびに methylprednisolone との併用療法 その適応と有効性について. 今日の移植 **5**: 601-607, 1992
- 11) 雨宮 浩, 田口喜雄, 深尾 立, ほか: 腎移植後の難治性拒絶反応治療に対する NKT-01 の治療効果—試験基準外症例に対する一般臨床試験—. 基礎と臨 **25**: 3501-3508, 1991
- 12) 鈴木盛一: 15-deoxyspergualin—免疫抑制剤としての効果, 機序および問題点—. 今日の移植 **2**: 429-438, 1989
- 13) 鬼塚史朗, 高橋公太, 山口 裕, ほか: 15-deoxyspergualin による晩期急性拒絶反応の治療経験. 腎移植血管外科 **5**: 19-22, 1993
- 14) 剣持 敬, 鈴木盛一, 林 良輔, ほか: 腎移植後拒絶反応に対する 15-deoxyspergualin の治療効果. 移植 **25**: 618-623, 1990

(Received on March 21, 1996)

(Accepted on August 20, 1996)