

急性拒絶反応に対する Steroid 治療の適応と限界

金沢医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 鈴木孝治教授)

田中 達朗, 鈴木 孝治, 津川 龍三

INDICATION FOR THE STEROID THERAPY FOR ACUTE REJECTION

Tatsuro TANAKA, Koji SUZUKI and Ryuzo TSUGAWA

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University

Between January 1, 1986 and March 31, 1997, 103 kidney transplantations were performed at our institution. Seventy-nine grafts were from living related donors; one was from a living unrelated donor; 23 were from cadaveric donors. Basic immunosuppression consisted of cyclosporin (CYA), azathioprine (AZ) and methylprednisolone (MP). Twenty of these grafts (14.9%) developed steroid resistant rejection (SRR). The 5-year graft survival rate of patients with SRR (57.9%) was lower than that with no rejection (92.9%) and steroid responded rejection (85.6%). ($p=0.002$) Treatment methods of SRR were methylprednisolone pulse ($n=5$), plasma exchange ($n=7$) and others ($n=8$) such as, OKT 3, 15-deoxyspergualin, anti-thymocyte globulin, Tacrolimus rescue and cyclosporin rescue. No significant differences could be seen on the 5-year graft survival between the 3 groups.

We reviewed 9 episodes of acute rejection, and compared the Banff classification with the degree of reversibility of rejection. Of the 9 biopsies examined, 5 were classified as borderline change, 2 had mild rejection (grade I), 2 had moderate rejection (grade II), 1 had severe rejection (grade III). Complete reversal of rejection by steroids was observed in only 3 patients; 2 were borderline and one was grade II.

(Acta Urol. Jpn. 44: 359-363, 1998)

Key words: Renal transplantation, Acute rejection, Steroid pulse therapy, Steroid resistant rejection, Banff classification

緒 言

腎移植後の急性拒絶反応の治療は、一般的にまずステロイドの大量療法を行うが、約10~20%にステロイド抵抗性の急性拒絶反応 (steroid resistant rejection: SRR と略) が認められ、予後が悪いとされている¹⁻³⁾ またステロイドを使用し続けることにより副作用の危険性も増してくる。われわれは、当施設で経験した SRR 例の予後と治療結果から急性拒絶反応に対するステロイド治療の限界を検討し、他の治療法を選択する適応と時期について検討した。

対 象 と 方 法

1) 対象 (Table 1)

対象は1986年1月から1997年3月までに金沢医科大学病院で腎移植を受けた103例で、年齢は12歳から53歳、平均32歳であった。性別は男性68例、女性35例であった。提供腎の内訳は、生体血縁者間移植が79例、77.7%、生体非血縁者間移植 (夫婦間) が1例、死体腎が23例、21.3%であった。組織適合性は、生体血縁者間移植では identical が3例、one haplo identical

Table 1. Clinical characteristics of patients

No. of patients	103
Age (range)	32 (12-53)
Sex (male/female)	68/35
Graft source (%)	
Living related donor	79 (77.7%)
Living unrelated donor	1 (1.0%)
Cadaveric donor	23 (21.3%)
HLA match	
Living related donor (identical/haploidentical)	3/77
Living unrelated donor (DR/AB)	2/0
Cadaveric donor (DR/AB) (mean $\pm$ SD)	1.7 $\pm$ 0.5 / 1.9 $\pm$ 1.1

が77例、生体非血縁者間の1例は DR が2つ適合していた。死体腎では DR および AB 適合数がそれぞれ平均1.7 $\pm$ 0.5と1.9 $\pm$ 1.1であった。

2) 免疫抑制法

免疫抑制法として cyclosporin (CYA と略), azathioprine (AZ と略) および methylprednisolone (MP と略) の三者併用法を用いた。生体腎移植では

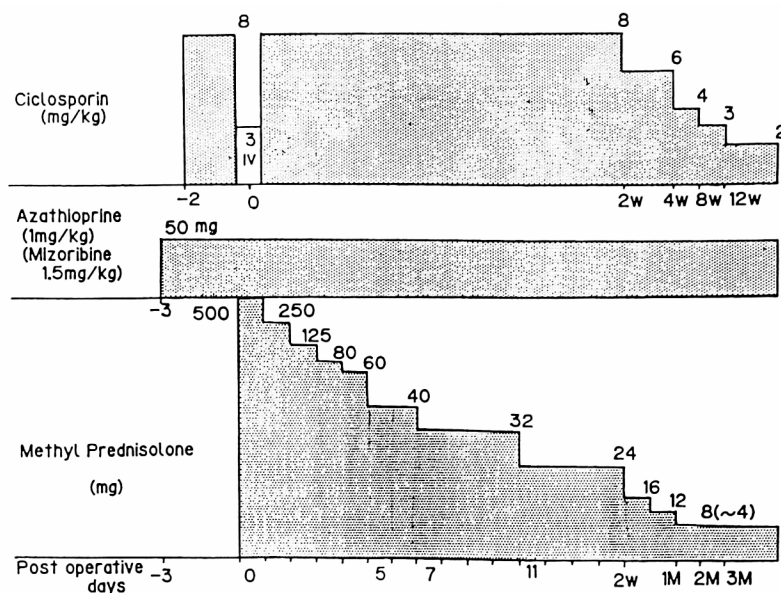


Fig. 1. Protocol of basic immunosuppression in living related renal transplantation

Table 2. Diagnostic criteria of acute rejection episode

1. Graft tenderness or swelling
2. Pyrexia
3. Oliguria, decreasing urine output and Na excretion or weight gain >0.5 kg
4. Rising creatinine of approximately 20% or more than 0.2 mg/dl
5. Response to course of i.v. methylprednisolone at least 3 positive criteria
6. Increasing urine FDP level
7. Decreasing renal allograft blood flow on RI angiography and/or doppler ultrasonography
8. Renal allograft biopsy

(Fig. 1) CYA は手術 2 日前から 8 mg/kg で内服とした。術当日のみ 3 mg/kg の静脈内投与とし、術後は 8 mg/kg から漸減した。AZ は手術 3 日前から 50 mg 内服とし、副作用として顆粒球減少や肝障害などが認められれば、mizoribine (MZ と略) 75 mg に変更した。MP は、手術当日の 500 mg から漸減した。死体腎移植の場合は、CYA は手術当日から 3 mg/kg の静脈内投与、2 日目からは内服とし、血清クレアチニン値が 3.0 mg/dl 以下になった時点で、生体腎移植のプロトコルを適応した。AZ は手術当日から 75 mg 内服とし、副作用のあるときは MZ 100 mg に変更した。MP は、生体腎移植の場合と同様とした。

生体腎移植の場合の CYA の目標トラフ値は、移植後 4 週間が 100~170 ng/ml、次の 2 週間が 50~150 ng/ml、その次の 4 週間が 30~100 ng/ml、以後 30~50 ng/ml とした。死体腎移植では、ATN の期間は 40~100 ng/ml にコントロールした。

3) 急性拒絶反応の診断

従来の診断基準を Table 2 に示した。移植腎の圧痛または腫脹、発熱、尿量の減少とナトリウムの排泄量の低下または 0.5 kg 以上の体重増加、血清クレアチニン値の 20% 以上または 0.2 mg/dl 以上の上昇、MP の pulse therapy による治療に反応することの 5 項目のうち 3 項目以上満した場合を急性拒絶反応と診断した。ほかに尿中 FDP の増加、RI angiography やドプラ超音波検査による腎血流の低下などを参考にし、移植腎生検で確認した。

4) 急性拒絶反応の治療

まず MP 500 mg を 3 日間投与し、3 から 7 日間の間に改善がなければさらに 250 mg を 3 日間投与した。それでも改善がない場合は、原則として移植腎生検後、OKT3 の出現以前は 9 例に plasma exchange (以下 PE と略) を施行した。OKT3 の出現後は、5 例に OKT3 を 5 mg/day で 10 日間投与した。tacrolimus (FK506 と略) rescue therapy の 1 例は、CYA を中止後 0.015 mg/kg の内服を 12 時間毎に投与した。CYA rescue therapy の 1 例は、3 mg/kg の内服を 4 mg/kg に増量した。antithymocyte globulin (以下 ATG と略) の 1 例は 2 mg/kg を 9 日間点滴静注した。15-deoxyspergualin (以下 DSG と略) の 1 例は 3 mg/kg/day を 10 日間点滴静注した。

5) 急性拒絶反応の治療効果判定

血清クレアチニン値が急性拒絶反応の治療により、急性拒絶反応前の値に戻った場合を complete response (CR)、治療前値には戻らないものの改善した場合を partial response (PR)、血清クレアチニン値が低下しないか、さらに上昇したものを progressive

disease (PD), 治療にもかかわらず再透析となったものを graft loss とし, 4 段階で判定した.

6) 生着率

生着率は Kaplan-Meier 法で求め, 有意差検定は, Logrank 法を用いた.

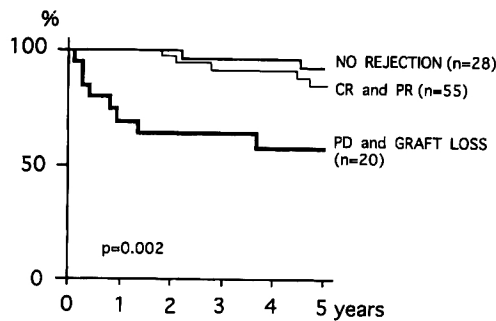


Fig. 2. Graft survival according to status of response after steroid pulse therapy

Table 3. Treatment methods of steroid resistant rejection

Method	No. of Pt.
Methylprednisolone	5
Plasma exchange	7
OKT3	3
Plasma exchange+OKT3	1
OKT3+FK rescue	1
CYA rescue	1
ATG	1
DSG	1

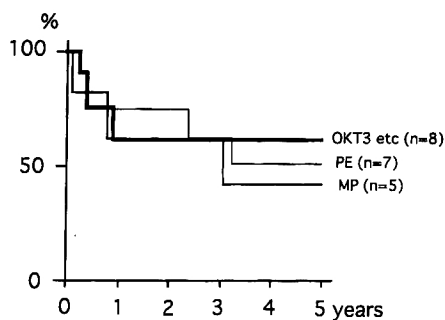


Fig. 3. Graft survival according to treatment methods of steroid resistant rejection

結 果

1) 急性拒絶反応の発生率

腎移植患者103例のうち75例 (71.4%) で移植後1年以内に急性拒絶反応を認めた. 発症時期は, 手術後3日から150日目平均22.9日 (SD=24.3) であった. 1カ月以内の発症が59例 (75例中78.7%) で3カ月以内が73例 (75例中97.3%) と大部分を占めた. 急性拒絶反応を2回以上認めた患者は34例 (33.0%) で1回目から2回目までの期間は, 平均50.3日 (SD=42.4) であった. 急性拒絶反応を3回認めた患者は10例, 4回が2例であった.

2) SRR の発生率

急性拒絶反応に対する MP pulse therapy の結果は, CR が43例, PR が12例, PD が18例, graft loss が2例であった. PD と graft loss を合わせた20例, 19.4%がステロイド治療に抵抗した SRR と考えられた.

3) MP pulse therapy の効果別生着率 (Fig. 2)

急性拒絶反応を認めなかった群 (28例), CR および PR 群 (55例) および SRR 群 (20例) の移植腎1年生着率は, それぞれ100%, 100%, 69.6%, 5年生着率は, それぞれ92.9%, 85.6%, 57.9%で, 3群間に有意差を認めた ($p=0.002$).

4) SRR の治療結果 (Table 3)

SRR の治療に MP をさらに使用した5例では PD が3例 (60.0%), graft loss が2例 (40.0%) であった. PE を行った7例は, PR が5例 (71.4%), PD と graft loss が1例ずつ (14.3%) であった. OKT3 を使用した3例は, CR が2例, graft loss が1例であった. PE と OKT3 を使用した1例は graft loss, OKT3 と FK506 rescue therapy を行った1例は PD, CYA rescue therapy の1例は PR, ATG の1例は graft loss, DSG の1例は PD であった.

5) SRR の治療方法別生着率 (Fig. 3)

SRR の治療方法に MP を使用した群 (5例), PE を行った群 (7例), その他新しい薬剤を使用した群 (8例) の3群に分け生着率を検討した. 移植腎1年生着率は, それぞれ60.0%, 75.0%, 60.0%, 5年生着率は, それぞれ40.0%, 50.0%, 60.0%で, 3群間に有意差を認めなかった.

Table 4. Correlation between histologic grading of rejection and outcome

Rejection reversibility	Borderline	Grade I	Grade II	Grade III	Total
CR	2 ^{MP,MP}	0	1 ^{MP}	0	3
PR	2 ^{CYA,OKT3}	0	0	0	2
PD	0	2 ^{OKT3,DSG}	0	0	2
Graft loss	1 ^{ATG}	0	0	1 ^{MP}	2
Total	5	2	1	1	9

Table 5. Complications in patients treated with methylprednisolone

Complication	No. of Pt.
Infectious disease	42
Virus (CMV 7, Adeno 6, Herpes zoster 5, Herpes simplex 1, HCV 4)	23
Bacteria	14
Tuberculosis	3
Mycosis	2
Cataract	9
DM	6
Mental disorder	4
Aseptic epiphyseal necrosis	3
Gastric ulcer	2

6) Banff 分類と治療効果 (Table 4)

boderline は5例で、2例は MP の使用で CR となり、CYA と OKT3 を使用したそれぞれ1例は PR、ATG を使用した1例が graft loss となった。grade I は2例で OKT3 と DSG を使用し、いずれも PD であった。grade II は1例で、MP の使用で CR となった。grade III は1例で、MP を使用したが graft loss となった。

7) MP による副作用 (Table 5)

103例中43例 (41.7%) に副作用を認めた。感染症が42例で内訳は、ウイルス感染が23例、細菌感染が14例、結核が3例、真菌感染が2例であった。他に白内障9例、糖尿病6例、精神疾患4例、無腐性骨頭壊死が3例、胃潰瘍が2例であった。

考 察

腎移植後の急性拒絶反応は CYA の登場以来発症率が低下し、典型的な所見を示さない例が増えてきている⁴⁾。しかしいったん急性拒絶反応を疑えば、その治療は CYA の登場前と変わらず、まずステロイドの大量療法が一般的である。ステロイドの治療に反応しない例 (SRR) に関しては、以前はさらにステロイドの増量を試みたり、PE⁵⁾ などが施行されてきた。近年さまざまな薬剤が開発され、これら SRR の治療に有効であるとの報告がみられる。薬剤には Anti-Lymphocytic Globulin (以下 ALG と略)、OKT3^{2,6)}、DSG⁷⁾、ATG、FK506 rescue therapy⁸⁾、CYA rescue therapy⁹⁾ などがある。われわれが今回検討した103例では20例、19.4%に SRR を認めた。これは、諸家の報告¹⁻³⁾ とほぼ同等であった。生着率では、SRR 群が急性拒絶反応を認めなかった群および CR、PR 群に比較して明らかに低率であり ($p=0.002$)、SRR のコントロールの困難さを示していると考えられた。この値は Hoyer ら¹⁰⁾ とほぼ同等であった。治療法もわれわれと同じく ATG、OKT3、FK506 な

どを使用している。しかし Petrie ら²⁾ は、OKT3 使用前後の比較を行い、1年生着率で57%から77%に改善したことを報告している。われわれの治療法別の成績では、いずれも60%と変わらない。われわれや Hoyer らと Petrie らの違いは、われわれが最初の治療に MP 500 mg 3日間投与を、その後効果のないときにはさらに MP を追加するのに比べ、Petrie らは MP 1,000 mg 3日間投与を行い、効果のないときにただちに OKT3 を投与していることである。Petrie らは早期に OKT3 を使用することで治療効果をあげている可能性が考えられる。このことから、治療効果をあげるにはステロイドの大量療法の限界を早期に判断し他の薬剤の投与を行うのが有効と考えられた。その場合の第一選択は、OKT3 や ATG の副作用が強いことを考えると、比較的副作用が少なく同等の治療効果が期待できる DSG⁷⁾ が良いと思われた。

Banff 分類と治療効果については、9例と症例数が少なく、統計学的解析はできなかった。個々の症例をみると、boderline と診断された5例のうちの2例と grade II の1例で MP の治療が有効であった。Gaber ら¹¹⁾ によると boderline, grade I, grade II のうち46%でステロイド大量療法が有効であったとしており、われわれの結果 (8例中3例, 37.5%) とほぼ同等であった。Gaber らはまたステロイドの効果は、血管病変が強いほど少ないと報告している。一方 boderline であっても ATG を使用したが graft loss になった例もあった。Schweitzer ら¹²⁾ も、boderline であっても治療に反応しない例があることを報告しており、注意を要すると思われた。われわれは MP 投与後に生検を行ったが、急性拒絶反応を疑った時点で生検を行うことにより、high grade の例には積極的に DSG、OKT3 などの使用を考慮することができると考えられた。

副作用は、免疫抑制法として CYA、AZ、MP の3剤を使用しているため、すべてが MP の副作用とは考えられない。しかし精神疾患4例のうち1例は、MP の pulse therapy を開始するとともに発症したため明らかに MP の副作用と考えられた。ほかは長期に MP を使用したことによる副作用が多く、コントロール可能であった。

結 語

103例の内20例19.4%に SRR を認め、生着率は有意に低率であった。SRR に対するステロイド治療の効果は少なかった。急性拒絶反応に対する治療は、MP に固執せず生検の結果から、より良い薬剤を選択すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Norman DJ, Barry JM and Bennet WM: The use of OKT3 in cadaveric renal transplantation for rejection that is unresponsive to conventional anti-rejection therapy. *Am J Kidney Dis* **11**: 90-93, 1988
- 2) Petrie JJB, Rigby RJ, Hawley CM, et al.: Effect of OKT3 in steroid-resistant renal transplantation. *Transplantation* **15**: 347-352, 1995
- 3) Kehinde EO, Feehally J, Scriven SD, et al.: Treatment of steroid resistant rejection following renal transplantation: benefits and risks of OKT3 therapy. *Transplant Proc* **28**: 1449-1450, 1996
- 4) 田中達朗: 急性拒絶反応の診断. *泌尿紀要* **37**: 1147-1152, 1991
- 5) Hchberger C, Nussbaumer W, Rosmanith P, et al.: Plasmapheresis for the treatment of acute vascular rejection in renal transplantation. *Transplant Proc* **29**: 169-170, 1997
- 6) Oh CK, Kim YS, Kim MS, et al.: Treatment of steroid resistant acute rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* **28**: 1453-1454, 1996
- 7) Okubo M, Tamura K, Kamata K, et al.: 15-deoxyspergualin "rescue therapy" for methylprednisolone-resistant rejection of renal transplants as compared with anti-T cell monoclonal antibody (OKT3). *Transplantation* **55**: 505-508, 1993
- 8) Jordan ML, Shapiro R and Vivas CA: FK506 "Rescue" for resistant rejection of renal allografts under primary cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* **57**: 860-865, 1994
- 9) Margreiter R, Lang A, Konig P, et al.: Cyclosporin in the treatment of acute allograft rejection refractory to high-dose methylprednisolone: results of a prospectively randomized trial. *Transplant Proc* **16**: 1202-1204, 1984
- 10) Hoyer PF, Offner G, Brodehl J, et al.: Steroid-resistant rejection after renal transplantation. *Transplant Proc* **26**: 67-68, 1994
- 11) Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, et al.: Correlation between Banff classification, acute renal rejection scores and reversal of rejection. *Kidney Int* **49**: 481-487, 1996
- 12) Schweitzer EJ, Drachenberg CB, Anderson L, et al.: Significance of the Banff borderline biopsy. *Am J Kidney Dis* **28**: 585-588, 1996

(Received on March 13, 1998)
(Accepted on March 19, 1998)