

## 腎移植後に発生した膜性腎症の1例

公立豊岡病院泌尿器科 (部長: 瀧 洋二)

寒野 徹, 伊藤 将彰, 河瀬 紀夫, 瀧 洋二

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 (泌尿器病態学) (主任: 小川 修教授)

吉田 浩士, 奥野 博, 小川 修

A CASE OF MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS  
IN RENAL ALLOGRAFT

Toru KANNO, Masaaki ITO, Norio KAWASE and Yoji TAKI

*From the Department of Urology, Toyooka Public Hospital*

Hiroshi YOSHIDA, Hiroshi OKUNO and Osamu OGAWA

*From the Department of Urology, Granduateschool of Medicine, Kyoto University*

A 39-year-old man who had been diagnosed with immunoglobulin A (IgA) nephropathy underwent renal transplant from his father. The operation was performed under cyclosporine, prednisolone and mizoribine treatment. Renal function was stable following transplantation, but proteinuria ranged between 1 g/day and 3 g/day. Protocol biopsy 1 year after transplantation revealed membranous glomerulonephritis, with IgG and C3 deposits under immunofluorescence, and subepithelial deposits detected on electron microscopy. The patient was treated by limiting protein intake, controlling blood pressure and administering candesartan. Proteinuria decreased from 5.6 g/day to 1 g/day, but a graft biopsy was performed 2 years after transplantation because of a slightly increasing creatinine level. There was no sign of rejection, and IgG and C3 deposits observed under immunofluorescence had decreased. After the graft biopsy, the creatinine level was stable and proteinuria decreased to 0.7 g/day.

In conclusion, de novo nephropathy such as membranous glomerulonephritis should also be considered a possible cause of proteinuria following renal transplantation.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 379-382, 2002)

**Key words:** Renal transplantation, Membranous glomerulonephritis

## 緒 言

シクロスポリンやタクロリムスの登場以来, 拒絶反応は以前に比べ明らかに減少してきた。それに伴って, 長期における移植腎機能を良好に保つためには移植後腎炎は大きな問題となっている。今回われわれは腎移植後に蛋白尿が出現, 生検にて膜性腎症と診断され, ATII 受容体拮抗剤などにて蛋白尿の減少, およびその後の生検で膜性腎症の軽快を認めた1例を経験したので若干の文献的考察を加えてこれを報告する。

## 症 例

患者: 39歳, 男性

既往歴: 24歳時より IgA 腎症

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1982年蛋白尿, 顕微鏡的血尿を指摘され, 1984年 IgA 腎症と診断された。1990年頃より徐々に腎機能悪化し, 1998年 end stage renal failure なり腹

膜透析 (CAPD) 導入。1999年2月父親 (64歳) をドナーに ABO 適合生体腎移植術施行。免疫抑制剤はシクロスポリン, プレドニン (Pred), ミゾリビン (MZ) の3剤を用いた。術後3カ月目に腎機能の悪化 (Cr 1.4 mg/dl), 蛋白尿の出現を認め, 腎生検にて急性拒絶反応の所見あり (Banff 分類 IIa) ステロイドパルス療法 (総投与量ソルメドロール 1,455 mg) で改善をみた (Fig. 1), その後腎機能は Cr 1.1~1.3 mg/dl と安定していたが, 1日尿蛋白が術後5カ月目頃より徐々に増加し 1~3 g/day となった。2000年2月に1年目のプロトコール生検を施行した。

1年目腎生検時の理学検査所見: 身長 164 cm, 体重 49.5 kg, 体型は中等度。1日尿量は 1,590 ml で, 腎機能は Cr 1.2 mg/dl, BUN 20 mg/dl, Ccr 69.9 ml/s と安定していた。1日尿蛋白は 3.84 g 認め, TP 6.7 g/dl, ALB 4.4 g/dl, TC 224 mg とネフローゼ症候群はみられなかった。CYA 血中濃度はトラフ

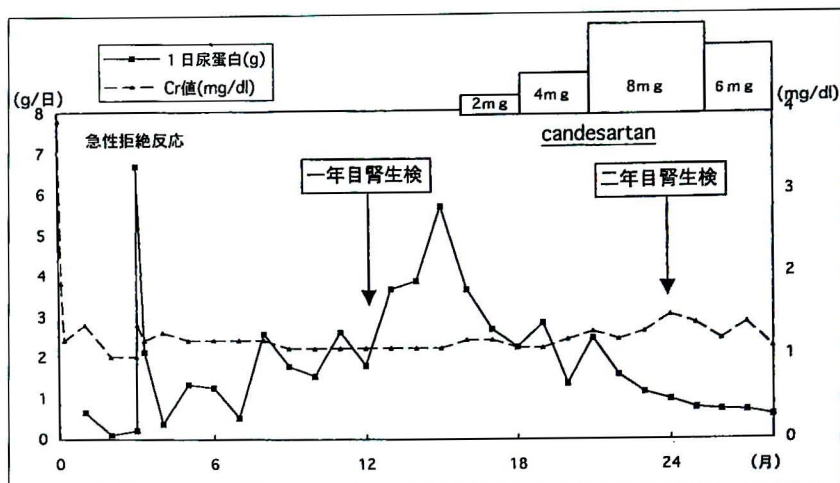
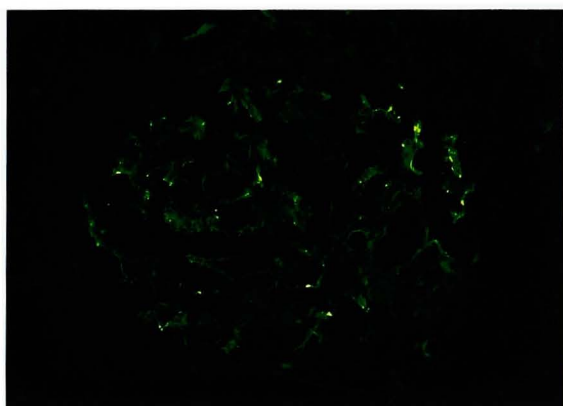


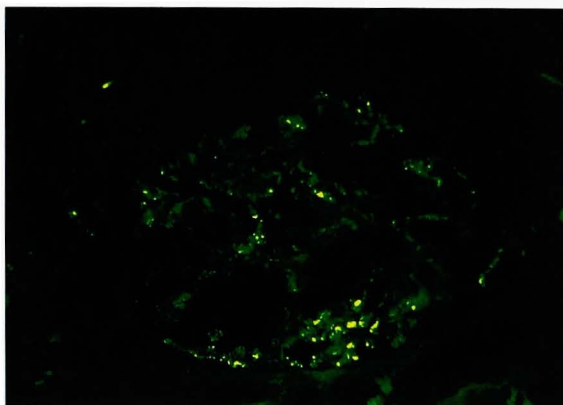
Fig. 1. Clinical course.

で 78.6 ng/dl, 血圧は朝夕は 120/80 mmHg 前後と良好なコントロールであったが, 日中は 160/95 mmHg と高かった。

腎生検の病理所見: 光顕所見ではメサングウム, 基質の増殖はみられず, また膜の肥厚やスパイクの形成もみられなかった。免疫染色では IgA の沈着はみられなかったが, IgG, C3 の deposit がみられたので



(A)



(B)

Fig. 2. Immunofluorescence shows granular deposit of IgG (A) and C3 (B) along basement membranes.

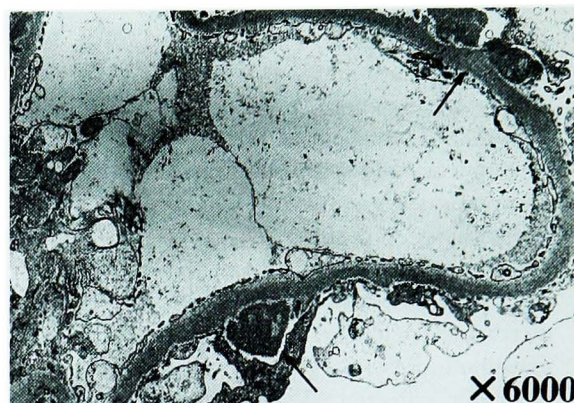


Fig. 3. Electron microscopy shows small dense deposits in many subepithelial areas.

(Fig. 2) 膜性腎症を疑い電顕を施行, 上皮下に dense deposit を認め (Fig. 3), de novo に発症した膜性腎症 I 期と診断した。特発性の膜性腎症の治療に用いられるステロイド, 免疫抑制剤ともすでに投薬している状態なので, 特に投薬の変更は行わず, 食事による蛋白制限 (60 g/日) 降圧剤追加により 130/80 を目標に血圧のコントロールを行った。それに加えてレノグラム, カラー Doppler 施行し腎動脈の狭窄を認めないことを確認し ATII 受容体拮抗剤カンデサルタンを 2 mg より投薬開始し, 腎機能の悪化のないことを確認しながら 8 mg まで増量した。その結果徐々に蛋白尿減少し最高 5.6 g あった蛋白尿が 1 g 程度まで減少した。また血圧も 1 日を通して 125/80 前後で落ち着き, 腎機能の変動もほとんどみられなかった。しかし術後 24 カ月目に Cr が 1.5 mg/dl と軽度上昇したため, 膜性腎症の状態を確認する必要性もあり腎生検を施行した (Fig. 1)。

2 年目腎生検時の検査所見: Cr 1.5 mg/dl, BUN 22 mg/dl, Ccr 66.5 ml/s と軽度の腎機能悪化を認めた。Hb 11.4 g/dl, Ht 36.7% と軽度貧血を認めた。1 日尿蛋白は 0.96 g と 1 年目生検時と比べ著明に減少

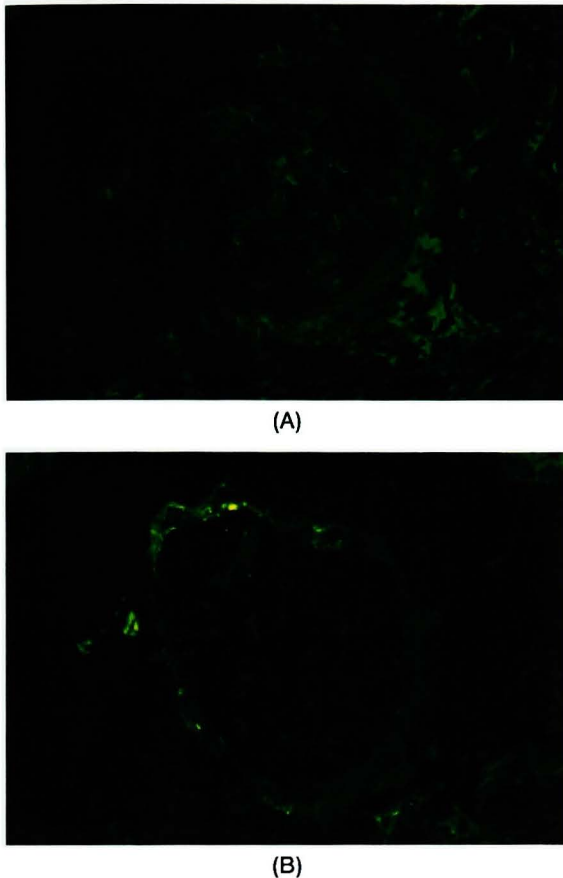


Fig. 4. IgG (A) and C3 (B) deposits decreased on immunofluorescence in the biopsy 2 years after renal transplantation.

していた。

病理所見：光顕所見ではメサングウム、基質の増殖や膜の肥厚、スパイクの形成などの所見はなく、免疫染色では1年目生検時に比べIgG、C3沈着の軽減を認めた (Fig. 2B)。蛋白尿の減少などの臨床経過もあわせ、膜性腎症は軽快していると考えられた。Crの軽度上昇はATII受容体拮抗剤カンデサルタンによるものである可能性を考え、投薬を6mgに減量した。現在Crは1.1~1.4mg/dlと多少増減があるが、蛋白尿は0.7g/dayとさらに減少している。Hb 11.1g/dl, Ht 35.6%と貧血の悪化を認めていない。

## 考 察

移植後免疫抑制剤の進歩により移植後拒絶反応は出現頻度も重症度も軽快したが、移植後腎炎の頻度は減少しなかったとの報告が多く、移植例の約10%に糸球体腎炎が出現すると言われている<sup>1)</sup>。移植腎の糸球体腎炎の発症には、①拒絶反応により腎組織が傷害され、腎由来抗原が出現する可能性がある、②糸球体腎炎を発症しやすい遺伝的素因や環境を有している、③免疫抑制療法が糸球体腎炎の発症に抑制的に作用する可能性がある、などの複雑な背景が存在する。

移植腎に発生する糸球体腎炎として再発性 (recurrence), de novo, ドナーからの持ち込み型 (transmission) に分類される<sup>2)</sup>。移植後再発性腎炎の頻度は組織病型によって大きく異なるが、全体として8~18%と言われている<sup>1)</sup>。巣状糸球状硬化症 (FSGS), 膜性増殖性糸球体腎炎II型 (MPGNII), IgA腎症, Goodpasture症候群で再発率が高い。しかし、移植腎に病理学的に再発を認めても、移植腎機能予後への影響は各糸球体腎炎により大きく異なる。そのなかでも小児腎不全の原疾患として多いFSGSは再発頻度が高く、また予後不良であるため、手術適応を決定するうえで大きな問題となっている。

移植後に新たに発現するde novo腎炎のなかで最も多いのは膜性腎症と言われている。この頻度は原発性糸球体腎炎に発症する膜性腎症の割合より高いと言われており、また移植全症例の1~2%に存在すると言われている。腎移植後の中等度以上の蛋白尿の約10%は膜性腎症に起因するとの報告もあり注意を要する疾患である。

移植後膜性腎症が多い原因として、①免疫抑制療法下でウイルス、細菌感染の増加による外来抗原の増加、抗体産生能の低下を認め、抗原過剰状態が持続するため、②拒絶反応によりドナー腎由来の抗原が出現し、抗体産生や免疫複体の形成を促すためなどが考えられている。Trouwら<sup>4)</sup>は拒絶反応との関連として5例中2例に抗尿管あるいは刷子縁抗体を認めたと報告しており、移植後膜性腎症の発症に拒絶反応が起因する可能性を示唆している。自験例の場合も拒絶反応後に蛋白尿の出現をみている。

予後については腎移植後膜性腎症は予後不良で機能廃絶につながるとの報告、逆に移植腎の予後に影響しないという報告など様々であるが、予後不良とする報告<sup>4,5)</sup>ではその原因を合併する拒絶反応によるものであると述べている。一方で、山口ら<sup>3)</sup>、Habibら<sup>6)</sup>は約半数で膜性腎症の自然寛解がみられたと述べている。特発性の膜性腎症では自然寛解が14~23%と高頻度に見られるのは有名な事実であり、その関連がいかなるものか興味深い。山口ら、Habibらの報告では、腎機能悪化やネフローゼ症候群などの臨床症状を認めず計画的生検などで膜性腎症と診断された症例で自然寛解が多かった。このことから計画的な生検による早期の診断が重要であると思われる。

近年、アンギオテンシン(AT)II受容体拮抗剤の臓器保護作用が注目されており、とりわけ腎における蛋白尿減少作用、腎機能保持作用についてその効果が期待されている。ATIIの腎への作用として、①糸球体内圧を上昇させる、②糸球体における細胞増殖や細胞外基質産生を促進するという2つの作用で糸球体硬化を誘発する。ATII受容体拮抗剤はこれらを抑制す

ることで腎を保護すると考えられている。ATII 受容体拮抗剤の移植腎への効果は Calvino J らが報告している<sup>7)</sup> 十分な降圧効果と蛋白尿の減少を認め、重篤な副作用もなく腎移植後の高血圧、蛋白尿に対し有用であると述べており、今後さらなる研究が期待される。

## 結 語

腎移植後に発生した膜性腎症の1例を経験した。  
腎移植後に蛋白尿を認めれば膜性腎症などの de novo 腎炎も念頭に置く必要がある。

移植後の蛋白尿に対しては ATII 受容体拮抗剤が有効と考えられた。

本論文の要旨は第174回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) 両角國男：再発性、de novo 腎炎の発生機序。腎と透析 **41**：321-326, 1996
- 2) 両角國男, 京 昌弘, 山口 裕, ほか：移植後糸球体腎炎。ヒト移植臓器拒絶反応の病理組織診断基準。日本移植学会 日本病理学会編。第1版, pp. 36-37, 金原出版, 東京, 1998
- 3) 山口 裕, Mihatsch MJ：移植後膜性腎症。腎と透析 **41**：347-352, 1996
- 4) Troug L, Geifand J, VDAgati V, et al.：De novo Membranous glomerulonephropathy in renal allografts: a report of ten cases and review of the literature. *Am J Kidney Dis* **14**：131-144, 1989
- 5) Monga G, Mazzucco G, Basolo B, et al.：Membranous glomerulonephritis in transplanted kidneys: morphologic investigation on 256 renal allografts. *Mod Pathol* **6**：249-258, 1993
- 6) Habib R, Antignac C, Hinglais N, et al.：Glomerular lesions in the transplanted kidney in children. *Am J Kidney Dis* **10**：198-207, 1987
- 7) Calvino J, Lens XM, Romero R, et al.：Long-term anti-proteinuric effect of Losartan in renal transplant recipients treated for hypertension. *Nephrol Dial Transplant* **15**：82-86, 2000

(Received on December 5, 2001)  
(Accepted on March 12, 2002)