

急性拒絶反応の診断

金沢医科大学泌尿器科学教室 (主任: 津川龍三教授)

田 中 達 朗

DIAGNOSIS OF THE ACUTE REJECTION

Tatsuro Tanaka

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University

A questionnaire survey, concerning the immunosuppressive treatment and criteria of diagnosis in acute rejection of renal allografts, was done at 22 institutes. In 15 institutes, 3 immunosuppressive agents were used. Those agents were as follow: prednisolone (Pr.) or methyl-prednisolone (M-Pr.), cyclosporin (CsA) and azathioprine (Az.) or mizoribine (Mz.) or antilymphocytoglobulin (ALG). A combination of 4 drugs (Pr. or M-Pr. +CsA +Az. or Mz. +ALG) was used at 4 institutes and a combination of 2 drugs (Pr. or M-Pr. +CsA) at the remaining 3 institutes. Acute rejection episodes were diagnosed by conventional criteria in all institutes. Conventional criteria were as follow: physical findings, rising serum creatinine, response to pulse therapy, rising urinary FDP, decreasing urinary Na/K ratio and radionuclide findings.

In our cases, there was no significant difference between the number of acute rejection episodes by the 25 patients who underwent conventional immunosuppressive therapy (C group: M-Pr.+Az.) and the 25 patients with triple immunosuppressive therapy (T group: M-Pr. +CsA+Az.). Conventional methods were sufficient in most cases of the T as well as C group to diagnose acute rejection episodes.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1147-1152, 1991)

Key words: Renal transplantation, Immunosuppressive treatment, Acute rejection, Cyclosporin
Radionuclide evaluation

結 言

腎移植後の免疫抑制に cyclosporin (以下 CsA と略) が使用されるようになり, 典型的な急性拒絶反応が減少し, 診断が困難になったといわれている¹⁾. 今回腎移植を行っている中部地区の諸施設での免疫抑制法と, CsA を使用した場合の急性拒絶反応の診断方法の現況についてアンケート調査を行ったので報告する. また当施設で経験した生体腎移植症例について, CsA を使用した群と使用しない群に分け, 急性拒絶反応の発生頻度および当施設の診断基準である移植腎の圧痛や腫脹, 発熱, 乏尿や体重増加, 血清クレアチニンの上昇, pulse therapy に対する反応などの有無および尿中 FDP 値, 尿中 Na/K 値, RI 検査の指標などが診断に有用であったかを retrospective に比較検討した. これらをもとに, CsA を使用した場合の急性拒絶反応の診断方法について考察した.

1. アンケート結果について

対象および方法

腎移植を行い日本移植学会に登録されている中部地区の33施設にアンケート用紙を郵送して行った.

質問の内容はつぎのとおりである.

①貴施設での免疫抑制は現在どのように行われているかをお教えてください.

②貴施設での急性拒絶反応の診断基準をお教えてください.

③急性拒絶反応の診断につきまして, 貴施設での特別な検査方法などがありましたら教えてください.

④免疫抑制法としてシクロスポリンを使用する前後で, 急性拒絶反応の発生頻度や重症度, 診断方法などに変化がありましたら教えてください.

結 果

①免疫抑制方法については, 22施設から回答があった. 結果は Table 1 のごとく全施設が prednisolone (Pr.) または methyl-prednisolone (M-Pr.) のステ

ロイドと CsA を使用した 2 者から 4 者併用であった。CsA の初期投与量については、15 施設から回答があった。8 mg/kg が 5 施設、6 mg/kg が 5 施設、6 ~ 8 mg/kg が 1 施設、12 mg/kg が 2 施設、10 mg/kg が 2 施設であった。死体腎移植について記載のあった施設では、Antilymphocyte globulin (ALG) の追加や、Mizoribine (Mz.) から ALG への変更、2 者併用から Azathioprine (Az.) を加えた 3 者併用への変更、CsA 用量の減量などの方法をとっていた。

②③急性拒絶反応の診断基準については、22 施設から回答があった。血清 creatinine (Cr) の上昇は全施設で診断基準としていた。ほかは Table 2 のごとくで、現症、移植腎生検による病理学的検査、尿中 FDP 値、尿中 Na/K 値、RI 検査などを参考としている施設が多かった。施設数は少ないが、カラード

プラーによる血流量の測定や MRI 検査なども試みられていた。

④ CsA を使用する前後での急性拒絶反応の発生頻度については、22 施設から回答があった。11 施設で CsA を使用していない群 (conventional group)

Table 2. Result of questionnaire survey on the criteria of acute rejection at 22 institutions

Rising creatinine of approximately 20% or more than 0.2mg/dl	22 (100%)
Physical finding (pyrexia, graft swelling or tenderness, oliguria, hypertension, weight gain, etc.)	18 (82%)
Pathological finding (biopsy)	16 (73%)
Increasing urine FDP level	11 (50%)
Decreasing urine Na/K ratio	9 (41%)
Radionuclide evaluation (DTPA, RI angiography)	9 (41%)

Table 1. Result of questionnaire survey on the immunosuppressive treatment at 22 institutions

Pr.or M-Pr.+Az.+CsA	8 (36%)
Pr.or M-Pr.+Mz.+CsA	4 (18%)
Pr.or M-Pr.+ALG+CsA	3 (14%)
Pr.or M-Pr.+CsA	3 (14%)
Pr.or M-Pr.+Az.+ALG+CsA	2 (9%)
Pr.or M-Pr.+Az.+Mz.+CsA	1 (5%)
Pr.or M-Pr.+Mz.+ALG+CsA	1 (5%)
Total	22
Pr.:Prednisolone	M-Pr.:Methylprednisolone
Az.:Azathioprine	Mz.:Mizoribine
ALG:Antilymphocyte globulin	
CsA:Cyclosporin	

Table 3. Result of questionnaire survey on the frequency of acute rejection at 22 institutions

Conventional > Cyclosporin	11 (50%)
Conventional = Cyclosporin	2 (9%)
Unknown	9 (41%)
Total	22

Table 4. Protocol of conventional treatment

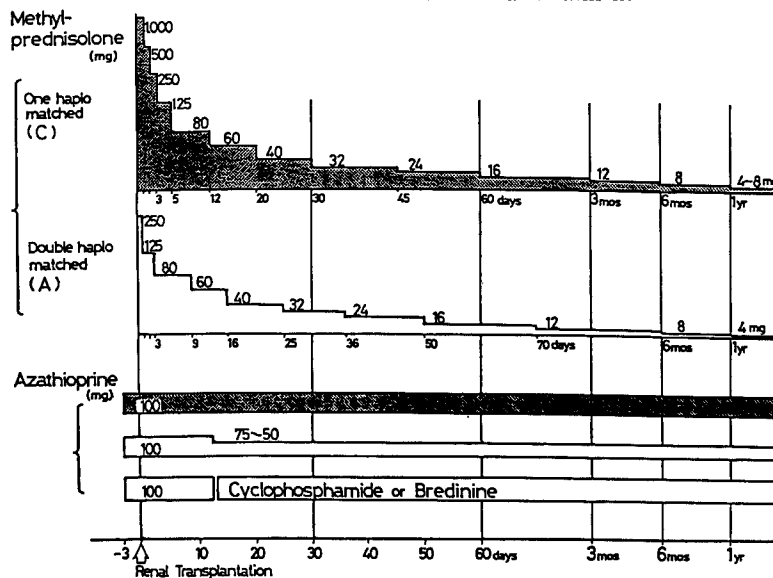
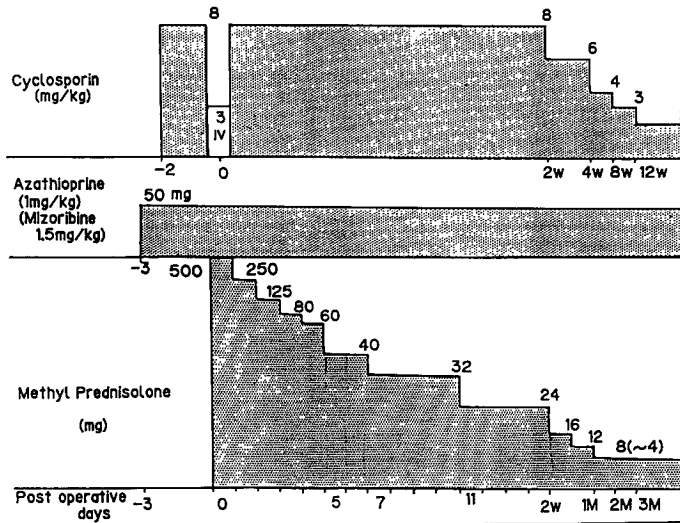


Table 5. Protocol of triple treatment



に比して CsA を使用している群 (Cyclosporin group) で、発生頻度が減少していた (Table 3). また重症度については、10施設で軽症となった印象を持っているという結果であった。

II. 当施設症例の検討

対 象

当施設で施行した生体腎移植のうち HLA matching が one haplo identical で、免疫抑制法として、M-Pr. と Az. を使用した conventional therapy group (C群, Table 4) 25例と、CsA との3剤併用 group (triple therapy group: T群, Table 5) 25例を対象とした。T群では CsA through level の測定を週3回行い、目標値を移植後4週間が 100~170 ng/ml, つぎの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 とし投与量を適宜増減した。

方 法

①術後3カ月間に M-Pr. による pulse therapy (C群は 1g 3日間, T群は 0.5g 3日間) を施行したうち、当施設の診断基準 (Table 6) にあてはまるものを急性拒絶反応と診断した。pulse therapy は移植直後で Cr の低下が鈍ったとき、Cr が 0.2 mg/dl または 20% 以上上昇し Na 排泄減少、体重増加を伴った時に行った。

②急性拒絶反応と診断された場合の診断基準5項目の陽性率と、各項目を1点として加算した rejection

Table 6. Definition of acute rejection episode

1. Graft tenderness or swelling
 2. Pyrexia
 3. Oliguria, decreasing urine output and Na excretion or weight gain > 0.5kg
 4. Rising creatinine of approximately 20% or more than 0.2mg/dl
 5. Response to course of i. v. methylprednisolone
- at least 3 positive criteria

score をもとめ、両群間での比較検討を行った。

③今回のアンケート結果から、約半数の施設で診断に利用されている尿中 FDP 値の上昇、尿中 Na/K 値の低下 (2未満) についてその陽性率を求め、両群間での比較検討を行った。

④RI 検査のうちフリーの ^{99m}Tc を使用した RI-angiography については、mean transit time (M.T.T.), seconds between peak of renal allograft curve and peak of external iliac artery curve (PK-PI), peak-to-plateau ratio (PK/PL), washout time (T1/2) を (Fig. 1), ^{99m}Tc -DTPA については bladder appearing time を指標として算出し、機能良好時と急性拒絶反応時の値を比較検討した。また両群間での比較検討も行った。

結 果

C群の年齢は16から38歳、平均28歳、提供者の年齢

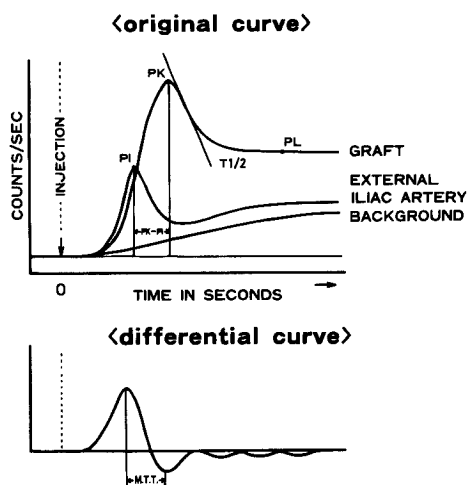


Fig. 1. Normal schematic RI-angiography dynamic curve. Mean transit time (M.T.T.): the time interval between the positive and negative peaks in the first order differential curve. PK-PI: interval between peak of renal allograft curve and peak of external iliac artery curve. Peak-to-plateau ratio (PK/PL): ratio of counts at PK divided by PL. Washout time (T1/2): interval for declining counts to reach one-half their peak value.

Table 7. Clinical characteristics of 25 recipients with conventional treatment and 25 recipients with triple treatment

	Conventional Therapy Group		Triple Therapy Group
No. pts.	25		25
Mean age (range)	28 (16-38)	(N.S.)	28 (12-49)
Donor mean age (range)	53 (43-65)	(N.S.)	54 (39-65)
No. pulse therapy (/ No. pts. with pulse therapy)	38 / 18	(N.S.)	40 / 23
No. acute rejection (/ No. pts. with acute rejection)	35 / 18	(N.S.)	32 / 22

は43から65歳、平均53歳であった。T群の年齢は12から49歳、平均28歳、提供者の年齢は39から65歳、平均54歳であり、両者間に有意差はなかった。腎移植術後3ヵ月間に pulse therapy を行った回数は、C群で18例に38回、T群で23例に40回であり、症例数、回数とも両群間に有意差を認めなかった。これらのうち診断基準から急性拒絶反応と診断されたものは、C群で18例に35回、T群で22例に32回であった。急性拒絶反応発生数にも両者間に有意差を認めなかった (Table

Table 8. Diagnostic findings (1)

	Conventional Therapy Group (n=35)		Triple Therapy Group (n=32)
Graft tenderness or swelling	9 (26%)	(N.S.)	9 (28%)
Pyrexia	27 (77%)	(N.S.)	18 (56%)
Oliguria etc.	33 (94%)	(N.S.)	31 (97%)
Creatinine	29 (83%)	(N.S.)	25 (78%)
Response to M-Pr.	32 (91%)	(N.S.)	28 (88%)
Rejection score (mean±SD)	3.8±0.7	(N.S.)	3.7±0.7

Table 9. Diagnostic findings (2)

	Conventional Therapy Group		Triple Therapy Group
Urine FDP level	17 / 29 (59%)	(p<0.05)	9 / 32 (28%)
Urine Na / K ratio (<2)	24 / 33 (73%)	(N.S.)	20 / 32 (63%)

Table 10. Radionuclide findings

Conventional Therapy Group				Triple Therapy Group	
	Normal Function			Acute Rejection	
M.T.T. (sec)	—			—	
PK-PI (sec)	2.6 ± 0.8 (n=25)	(C)		4.1 ± 1.8 (n=5)	
PK/PL	1.54 ± 0.18 (n=25)	(#)		1.26 ± 0.13 (n=5)	
T1/2 (sec)	11.5 ± 6.9 (n=25)			∞	
Bladder appearing time (min)	4.2 ± 1.1 (n=31)	(#)		6.3 ± 2.1 (n=6)	
Triple Therapy Group					
M.T.T. (sec)	8.3 ± 1.5 (n=25)	(C)		9.8 ± 1.5 (n=9)	
PK-PI (sec)	2.6 ± 1.0 (n=35)	(C)		4.9 ± 3.7 (n=11)	
PK/PL	1.45 ± 0.26 (n=35)	(@)		1.27 ± 0.14 (n=11)	
T1/2 (sec)	13.9 ± 4.6 (n=32)			∞	
Bladder appearing time (min)	4.3 ± 0.9 (n=11)	(C)		5.6 ± 1.7 (n=9)	
(mean±SD)					
(C): p<0.05 (@): p<0.01 (#): p<0.001					

7). C群35回、T群32回の急性拒絶反応で診断基準の5項目の陽性率を示したのが Table 8 である。5項目とも両群間で陽性率に有意差を認めなかった。また rejection score にも有意差を認めなかった。急性拒絶反応時の尿中 FDP 値の上昇と Na/K の低下 (2未満) は Table 9 のとおりで、T群で FDP 値の上昇が有意に少なかった (p<0.05)。RI 検査についてはC群で PK-PI (P<0.05), PK/PL (P<0.001), bladder appearing time (p<0.001) が急性拒絶反応の良い指標となった。T群では M.T.T. (p<0.05), PK-PI (P<0.05), PK/PL (P<0.01), 膀胱出現時間 (p<0.05) が良い指標となった。T1/2 は両群とも急性拒絶反応で無限大となり良い指標であった (Table 10)。両群の機能正常間、急性拒絶反応間の検討ではいずれの項目にも有意差はなかった。

graft survival は、3 カ月、1 年の順に C 群が 96%、96%、T 群が 96%、88% であった。いずれも有意の差はなかった。

考 察

CsA を使用した腎移植に対する免疫抑制療法は、1971 年 Calne ら²⁾ の死体腎移植に対する単独療法から始まった。現在では CsA の腎毒性を軽減させるためにステロイドとの 2 剤併用療法³⁾や、さらに CsA の投与量を減らした 3 剤併用療法⁴⁾ (CsA+ステロイド+Az. または Mz. または ALG) の報告が多い。また強力な免疫抑制を必要とする場合には、4 剤併用療法⁵⁾ (CsA+ステロイド+Az. または Mz.+ALG) も行われている。今回のアンケート結果では 2 剤併用が少なく、22 施設中 15 施設 (68%) が 3 剤併用療法であった。CsA を使用した場合の急性拒絶反応は、移植腎の圧痛・腫脹、発熱、乏尿などの臨床症状発現が少ない¹⁾と報告され、またアンケートの結果からも軽症になったとする回答が多かった。このため診断も困難になり、新しい診断方法の開発も必要と思われるが、実際に行われている診断方法は以前とほとんど変わりがなかった。ただし従来より行っておりさらに重要視している検査として、生検による組織学的検査での CsA 腎毒性との鑑別、尿中 FDP 値、RI 検査 (RI-angiography, DTPA) などをあげた施設が多かった。新しい方法としては、カラードップラーによる移植腎血流量の測定や MRI 検査のほか、開発研究中とする回答がみられた。急性拒絶反応の頻度については、シクロスリン研究会⁶⁾が、CsA を使用することで頻度が減少したと報告しているのと同様にアンケートでも 50% の施設で減少したと答えており、増加した施設はなかった。今回のアンケート結果から現在の生体腎移植は、免疫抑制療法については 3 剤併用療法で CsA の初期用量は 6~8 mg/kg が多いこと、急性拒絶反応の診断は従来の診断方法が主流で新しい診断方法はいまだ研究段階であること、CsA の使用で急性拒絶反応の頻度が減少したことなどが明らかになった。

当施設症例の検討は、conventional therapy を行った例がすべて生体腎移植であったことから、急性拒絶反応の頻度や検査成績を比較するにあたり両群の背景因子を等しくするため、両群とも生体腎移植のみを対象とした。T 群の免疫抑制法はアンケートでも最も多かったステロイドと CsA と Az. の 3 剤併用で、CsA の初期投与量も同じく最も多かった。8 mg/kg であった。比較検討の結果、C 群に比し T 群で pulse therapy に対する急性拒絶反応の割合が少ない傾向に

あったが、有意の差ではなかった。この結果から T 群において急性拒絶反応の診断がやや困難になったものと考えられた。急性拒絶反応の発生頻度について、シクロスリン研究会⁶⁾は、CsA 未使用群で 199 例に 259 回、CsA 使用群で 145 例に 75 回と有意の差を報告しているが、当施設の発生頻度には有意差を認めなかった。CsA の初期投与量が 8 mg/kg と少ないこと、血清 through level を導入時期でも 100~170 ng/ml と低い値を目標にしていることなどから、CsA の免疫抑制効果が小さく、発生頻度の減少には効果がなかったのではないかと考えられた。尿中 FDP については石橋ら⁷⁾が、Cr と尿中 FDP が同時に上昇する場合は急性拒絶反応で、尿中 FDP の上昇のみの場合は CsA 腎毒性の可能性があると報告している。しかし今回の検討では、CsA through level が 200 ng/ml 以下で、急性拒絶反応と診断された場合でも 28% しか上昇していなかった。尿中 FDP 上昇の陽性率が低いことが単に急性拒絶反応の軽症化を意味するのか、軽度の CsA 腎毒性の合併を意味するのかはさらに検討を行う必要があると思われる。尿中 Na/K 値については両群とも陽性率が高く従来どうり急性拒絶反応のよい指標になると考えられた。RI 検査については、佐川ら⁸⁾、McConnell ら⁹⁾が ^{99m}Tc-DTPA の血流相の activity curve から blood perfusion に関する種々の指標を算出し、急性拒絶反応の診断に有用であったと報告している。当施設での今回の検討は、同じく blood perfusion の指標である RI-angiography での M.T.T., PK-PI, PK/PL, TI/2 と、腎機能の指標である ^{99m}Tc-DTPA での bladder appearing time について行った。その結果、両群ともすべての指標 (C 群は M.T.T. 未施行) で急性拒絶反応時に異常値となる傾向にあり診断に有用と考えられた。さらに手技が非侵襲的で簡便であることを考えると、RI 検査は今後も積極的に行われるべき方法であると考えられた。また C 群に比し T 群で機能正常時と急性拒絶反応時の各指標の値の差が小さい傾向にあることは、T 群の拒絶反応が軽症であったことを示唆するものと思われた。

以上より CsA を使用した場合でも 3 剤併用で CsA の投与量を少なくし、through level を低く保てば、急性拒絶反応を従来の方法で診断可能で、従来より軽症となりうると思われた。

結 語

1. 中部地区の腎移植施設の免疫抑制法および CsA 使用後の急性拒絶反応の診断方法と発生率についてア

ンケートを行いつぎの結果を得た.

(1) 免疫抑制法は3剤併用 (CsA+ステロイド+Az. または Mz. または ALG) が多かった (68%).

(2) CsA 使用後の急性拒絶反応の診断方法は従来とほぼ同様であった. 発生率は50%の施設で減少していた.

Ⅱ. 当施設の生体腎移植症例を CsA の未使用, 使用の2群に分け, 急性拒絶反応の発生頻度と診断方法について検討した.

(1) 両群間で急性拒絶反応の発生頻度に差はなかった.

(2) CsA を使用したときの急性拒絶反応の診断は, やや困難にはなったが従来の方法で十分可能と思われた.

稿を終えるに当たり, アンケートに御協力いただいた中部地区の諸施設の生先方に深謝いたします.

文 献

- 1) Land W, Castro LA, Günther K, et al.: Cadaveric renal transplantation with cyclosporin: Experiences in 148 patients at a single institution. *Transpl Proc* 15: 2517-2522, 1983
- 2) Calne RY, Rollers K, White DJG, et al.: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 2: 1033-1036, 1979
- 3) Kahan DM, Flechner SM, Lorber MI, et al.: Complication of cyclosporin-prednisolone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for one to five years. *Transplantation* 43: 197-204, 1987
- 4) Fries D, Hiesse C, Charpentier B, et al.: Triple combination of low-dose cyclosporin, Azathioprine and steroid in first cadaver donor renal allografts. *Transpl Proc* 19: 1911-1914, 1987
- 5) Deiehor MH, Sollinger HW, Kalayoglu M, et al.: Quadruple therapy for cadaver renal transplantation. *Transpl Proc* 19: 1917-1919, 1987
- 6) シクロスポリン研究会: 多施設共同研究による腎移植におけるシクロスポリンの臨床評価に関する研究. *移植* 20: 399-421, 1985
- 7) 石橋道男, 市川靖二, 佐川史郎, ほか: 血清クレアチニン, 尿中蛋白, 尿中 FDP を指標にしたシクロスポリン投与症例の拒否反応と腎毒性の臨床像. *移植* 20: 460-467, 1985
- 8) 佐川史郎: 腎移植における核医学的診断法の研究— ^{99m}Tc -DTPA (Diethyl triamine pentaacetic acid) による動態計測—. *日泌尿会誌* 71: 330-343, 1980
- 9) McConnell JD, Sagalowsky AI, Lewis SE, et al.: Prospective evaluation of renal allograft dysfunction with ^{99m}Tc -Diethylenetriaminepentaacetic Acid renal scan. *J Urol* 131: 875-879, 1984

(Received on March 1, 1991)
(Accepted on April 22, 1991)