#### 総説 腎移植シリーズ

# 腎移植と糸球体腎炎

東邦大学医学部腎臓学教室 酒井 謙 水入苑生 長谷川 昭

#### はじめに

移植腎は拒絶反応,薬剤性腎障害,ドナーからの持ち込み病変,腎炎の再発などの病変を多元的に有している。その解釈の難しさの一方で,腎炎発症のメカニズムと治療方法を解く有力な手がかりを与えてくれる。再発 IgA 腎症では,移植後の定期腎生検にて臨床的再発に先行する組織学的再発を確認することがある。また,巣状 糸球体硬化症のように臨床的再発が先行して,後になって組織学的再発を確認することもある。腎移植により明らかにされる疾患発症の自然歴を中心に,主な再発腎炎について述べる。

## 巢状糸球体硬化症(focal glomerular sclerosis: FGS)

腎移植が様々な情報を与えてくれる疾患として第一にあげられるのは巣状糸球体硬化症(focal glomerular sclerosis: FGS)であろう。移植後の臨床的再発が最も多い疾患であり、その再発率は15~50%に及ぶ。血流再開直後から nephrotic な蛋白尿が出現し、多くは1ヵ月以内に再発する。再発直後の腎生検は糸球体上皮細胞足突起の融合のみが唯一の所見である。数ヵ月後に典型的な光顕上の分節状硬化に進展し、再発症例の50%が graft loss に陥る。この組織変遷は、FGS の発症と進展を示している。すなわち、糸球体上皮細胞障害がその最初の変化であり、その後の上皮細胞の肥大や空胞化、基底膜からの脱落、減少(podocytopenia)が糸球体係蹄とボウマン嚢との癒着を引き起こし、糸球体硬化に進展するといわれるり。

図 1a~b はわれわれが 1991 年に経験した,移植直後からの再発例の電子顕微鏡写真であるが,術中の血流再開後 1 時間目生検ですでに local x foot process effacement (足突起の消失)が見られ,まさに発症の瞬間を示している。5 日目には foot process effacement は diffuse に進展している。しかし,光学顕微鏡で分節状病変が見られたのは術後 119 日目であった。この症例は移植後 2 日目より蛋白尿(3+)で 4 日目には 1 日 14g の蛋白尿を呈した。再発と診断し,conventional x 免疫抑制から cyclosporin A(CyA) に変更し,頻回の血漿交換による治療を行ったが,結局,6 年で graft loss に至った。

Salomon ら $^{3}$ は、最近、17人の小児腎移植における FGS o nephrotic な再発例に対して CyA o 静注療法を行った。その結果 14人(82%)が治療に反応し、そのうち 11 人が長期の寛解を得た。また Raafat ら $^{3}$ も同様に、原疾患 FGS o 移植後の再発 16 例中 13 例が CyA 静注( $6\sim25$ mg/kg, blood level  $200\sim1,000$ ng/mI)にて寛解した。CyA o 有効性は自己腎の FGS でも知られている $^{4}$ が、原疾患が FGS とわかっている移植腎の場合では、自己腎と違い移植術後の発症を適時迅速に判断できるため、発症ごく早期の CyA 治療が寛解を導く鍵になってい

酒井 謙 他2名

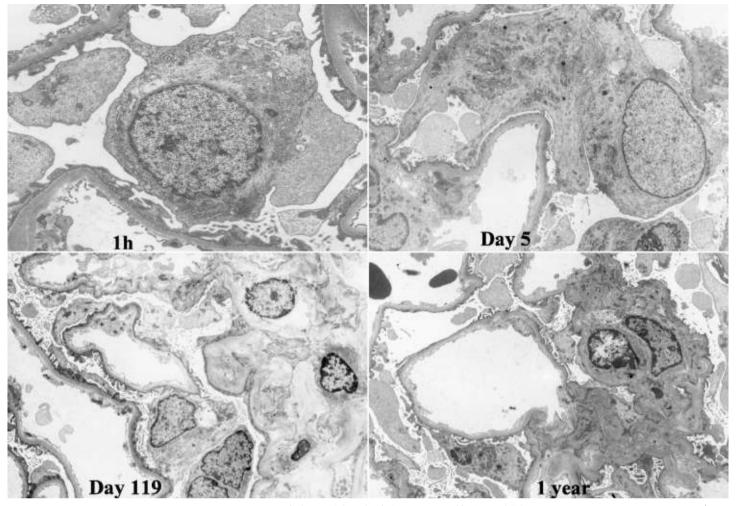


図 1 FGS 術直後再発症例の経時的な電子顕微鏡所見の変遷

a b c d

a:血流再開後 | 時間目,b:術後 5 日目,c:術後 | 19 日目,d:術後 | 年目 | 時間目生検ですでに local な foot process effacement が見られ,5 日目では diffuse な foot process effacement へ進展している。光学顕微鏡での分節状硬化病変は移植後 | 19 日目に初めて確認された。

る可能性がある。その機序として、糸球体基底膜の透過性を変える circulating factor を CyA が調節する<sup>5)</sup>と考えられている。

血漿交換もまた CyA と同じく単独で効果があり、このことからも、数々の糸球体基底膜の透過性を変える circulating factor の存在が示唆されている $^{\circ}$ 。われわれの施設では、原疾患が FGS(全 34 例)の症例では、1992 年以降は全例が術前の血漿交換および術後の高用量の CyA 治療を行っており、たとえ術直後から再発しても経過中完全寛解に至っている。1992 年以前の 5 例では血漿交換を術前に行っておらず、5 例(6 graft) は全例 9 カ月  $\sim$ 6 年で graft loss に陥った。このように、血漿交換とステロイドおよび CyA による combination therapy が術後の再発や進行を抑制している可能性がある。

## IgA 腎症

IgA 腎症の再発率は  $12\sim61$  %(平均 33 %)と報告者により様々である。これは、腎生検が episode(蛋白尿出現時や腎機能障害時)によるものか protocol(定期的腎生検)によるものかで違いがあり、明らかに protocol biopsy

での再発率が episode biopsy の再発率を上回っている"。すなわち、組織学的再発が蛋白尿血尿のない状態でも存在することを意味し、原疾患同様に潜行的な発症様式を示す。再発率の違いは生検の時期や再発 IgA 腎症の定義に依存し、原疾患の確認がとれている症例数にも影響される。Namba ら®は、440 例の腎移植総数のうち原疾患検索で 34 例(8 %)のみが移植前に腎生検にて確認できた IgA 腎症であったと報告し、再発の定義は蛍光抗体法によるメサンギウムの IgA 沈着で定義している。われわれの施設では、415 例の腎移植総数のうち移植前に腎生検にて確定している IgA 腎症は 55 例(13 %)で、腎生検の評価のない慢性糸球体腎炎としての分類は 125 例(30 %)に及んだ。腎臓内科医、透析医、移植医へ至るうちに原疾患確認は困難になる。再発腎炎や de novo 腎炎を考えるとき、原疾患確認は重要な腎移植の最初のステップであり、腎炎から移植まで腎専門医同士がしっかり連携をとることが肝要である。

原疾患が IgA 腎症の腎移植後の予後は,他の原疾患より良好であると以前は考えられていた"。腎移植後 10年以内では再発群,非再発群で生着率に差はない $^{10}$ が,経過の長い症例で再発した場合は,その予後は非再発群に比べて悪い $^{11}$ 。Namba  $6^{8}$ も,長い経過をたどるほど再発しやすく,再発例には 100 graft 101 loss が多く,また,再発の有無には 101 や免疫抑制剤(タクロリムスあるいは 102 CyA)は関係なく,ACE 阻害薬非投与群がより 103 graft 105 loss したと報告している。自己腎の 105 腎症と同様に,106 年以上の経過で考えるとその予後は楽観できない状況である。

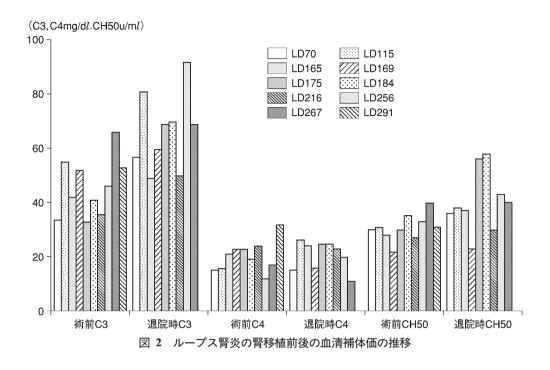
新しい免疫抑制剤 mycophenolate mofetil (MMF)の再発 IgA 腎症に対する効果が期待されている<sup>12)</sup>。MMF の 臨床応用は SLE では報告<sup>13)</sup>があるが、IgA 腎症ではまだ報告がない。

### 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)

ループス腎炎は再発が少ないことが特筆され、すべての再発腎炎のなかでも 2%以下とされる $^{14}$ 。われわれの施設でのループス腎炎の腎移植 11 症例(平均  $30.7\pm6.8$  歳、男女比 1:10) の臨床的検討を示す。計 12 回の腎移植(二次移植 1 例を含む) の平均移植後観察期間は 4.88 年、平均透析期間は  $3.98\pm3.68$  年であった。全例が生体腎移植であり、慢性拒絶反応による移植腎喪失が 1 例に、また、カリニ肺炎による死亡例が 1 例にみられた。移植腎喪失 2 症例を除いて、全例、現在、良好な移植腎機能を有しており、血清学的にも臨床的にも SLE の活動性はない。また全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus:SLE) に伴う選択的 1 IgA 欠損症の術後完全回復が 1 例に、ループスアンチコアグラントの陰性化が 1 例にみられ、ループス腎炎の再発はない。移植後の血清補体価の経過は、術後退院時にはさらに改善傾向にある (図 2)。 SLE は、通常、末期腎不全にてその活動性は消失するが、透析導入後も全く活動性がなくなるわけではない150。 Deegens らの 23 例の SLE の移植後成績150 でも 3 例の再発 150 ラループス腎炎再発は 1 例) があり、SLE という本質的な病態は、いかなる透析歴であっても移植後に完全に消失しない。そのうえでループス腎炎再発が少ないのは、腎移植が SLE そのものの治療を継続していると言える。

ループス腎炎の再発では数例の膜性腎症の再発が報告されている。なかでも Denton らは,再発膜性腎症に対して ACE 阻害薬や angiotensin 受容体拮抗薬が無効であったため,MMF を 1 日 1.5g から 3g へ増やしたところ 寛解した症例を報告 $^{13}$ している。MMF はプリン代謝を抑制し,T および B 細胞の増殖を抑え,抗体産生を低下 させる作用があり,新しい代謝拮抗剤としてループス腎炎への臨床応用も始まっており $^{17}$ ,広く糸球体腎炎の治療に使用できる可能性が拡がっている。

酒井 謙 他 2 名 801



### Alport 症候群

ドナーの正常な type IV collagen を非自己の抗原と認識して起こる,Alport 症候群の移植後の抗基底膜抗体型糸球体腎炎は,1976 年以来報告<sup>18)</sup>があり,Alport 症候群の 2~3 %に発症するといわれている<sup>19)</sup>。X-linked 以外の常染色体劣性 Alport 症候群でも同様の報告がある<sup>20)</sup>。この移植後に生じる抗基底膜抗体の対応抗原が実際どこにあるか,長らく注目されてきた。Brainwood ら<sup>21)</sup>は type IV collagen の  $\alpha$ 5 鎖の NC1 ドメインが対応抗原の主体であるとし,一方で  $\alpha$ 3 鎖の NC1 ドメインに強い affinity をもつという報告<sup>22)</sup>や, $\alpha$ 3,4,5 鎖のいずれにも抗体が反応するが,腎炎発症とは関係しないとする報告もある<sup>23)</sup>。いずれにしても,移植後の抗基底膜抗体型糸球体腎炎の存在が Alport 症候群の病態解明に寄与した意味は大きい。

Alport 症候群の移植腎生着率は他の原疾患と同様である。また、蛍光抗体法で糸球体基底膜に linear pattern を示した移植後の Alport 症候群のほとんどは腎炎そのものでなく、拒絶反応で graft loss になったという報告<sup>24)</sup>がある。したがって、抗基底膜抗体の産生と腎炎を発症するメカニズムは異なっている可能性がある。

最近、本邦でも清水らが生体腎移植後の壊死性糸球体腎炎を呈した Alport 症候群の 1 例(図 3) を報告している $^{25}$ )。 蛍光抗体法では糸球体係蹄に linear に IgG が沈着していたが、conventional な assay では抗基底膜抗体は検出されなかった。 Goodpasture disease における抗基底膜抗体の対応抗原は type IV collagen の  $\alpha$ 3 鎖の NC1 ドメインに対するものであり、このために、この症例では conventional な assay で抗基底膜抗体が検出されなかった可能性がある。

## 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症における腎移植の役割として、1989年の New England Journal of Medicine の記載20が有名である。I 型糖尿病において腎不全になった 12 症例に腎移植を行い、その後さらに膵臓移植を行った。腎移植後の

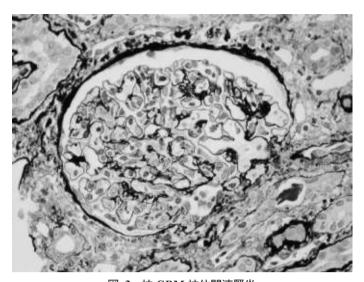


図 3 抗 GBM 抗体関連腎炎 糸球体毛細血管内に単核・多核球の浸潤と内皮の腫大増殖を認める。免疫組織学的染色では IgG の linear pattern を示している。 (戸田中央総合病院泌尿器科清水朋一先生のご厚意により借用)

経過年(8~10年)をマッチさせたインスリン治療のみの I 型糖尿病の腎移植例 13 例をコントロール群として、腎生検標本を比較した。その結果、膵臓移植群では mesangial volume に変化はないが、コントロール群では明らかに増大していた。コントロール群のなかの移植後 14 年の症例では、明らかな結節性病変も観察された。この mesangial expansion は糖尿病性腎症の初期病変として重要であり、腎機能や血圧コントロールに関して 2 群間で差異はなかったことより、血糖コントロールの重要性が改めて認識された。糖尿病性腎症の経時的腎生検は得られ難く、腎移植後の protocol biopsy は糖尿病性腎症の自然歴と治療を考えるうえで重要な示唆を与えてくれる。

### おわりに

移植後糸球体腎炎の個々を解説するのではなく、移植により明らかにされるその発症機序や治療への手がかりを中心に述べた。移植内科学と呼ばれるこの分野が腎臓内科学の発展に寄与するところは大きいと考える。

#### 文 献

- 1. Kriz w, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? Kidney Int 1998; 54: 687-697
- 2. Salomon R, Gagnadoux M, Niaudet P. Intravenous cyclosporine therapy in recurrent nephrotic syndrome after renal transplantation in children. Transplantation 2003; 75:810-814.
- 3. Raafat RH, Kalia A, Travis LB, Diven SC. High dose oral cyclosporin therapy for recurrent focal segmental glomerulo-sclerosis in children. Am J Kidney Dis 2004; 44: 50-56.
- 4. Ingulli E Singh A, Baqi N, Ahmad H, Moazami S, Tejani A. Aggressive long-term cyclosporine therapy for steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1820-1825.
- 5. Cattran D, Neogi T, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. Serial estimates of serum permeability activity and clinical correlates in patients with native kidney focal segmental sclerosis. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 541-543.
- 6. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003; 23:147-160.

酒井 謙 他2名

803

- 7. Ponticelli C, Traversi L, Banfi G. Renal transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. Pediatr Transplantation 2004; 8: 334-338.
- 8. Namba Y, Oka K, Moriyama T, Ichimaru N, Kyo M, Kokado Y, Ito T, Imai E, Aozasa K, Okuyama A, Takahara S. Risk factors for graft loss in patients with recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. Transplantation Proc 2004; 36: 1314–1316.
- 9. Lim EC, Chia D, Terasaki PI. Studies of sera from IgA nephropathy patients to explain high kidney graft survival. Hum Immunol 1991; 32:81-86.
- 10. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana B, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. Kidney Int 2001; 60: 1948–1954.
- 11. Choy BY, Chan TM, Lo SK, Lo WK, Lai KN. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2399-2404.
- 12. Julian B, Said M, Baker C. Allograft loss in IgA nephropathy. Am Soc Nephrol 1998; 9:91A.
- 13. Denton MD, Galvanek EG, Singh A, Sayegh MH. Membranous lupus nephrotis in a renal allogfaft: response to mycophenolate mofetil therapy. Am J Transplant 2001; 1:288-292.
- 14. Hariharan S, Adams MB, BrennanDC, Davis CL, First MR, Johnson CP, Ouseph R, Peddi VR, Pelz CJ, Roza AM, Vincenti F, George V. Recurrent and *de novo* glomerular disease after renal transplantation: a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). Transplantation 1999; 68:635-641.
- 15. Krane NK, Burjak K, Archie M, O'Donovan R. Persistent lupus activity in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999: 33:872-879.
- 16. Deegens J, Artz M, Hoitsma A, Wetzels J. Outcome of renal transplantation in patients with systemic lupus erythematosus. Transpl Int 2003; 16:411-418.
- 17. Karim M, Alba P, Cuadrado M, Abbs I, D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus refractory to other immunosuppressive agents. Rheumatol 2002; 41:876-882.
- 18. McCoy RC, Johnson HK, Stone WJ, Wilson CB. Variation in glomerular basement membrane antigens in hereditary nephritis. Lab Invest 1976; 34: 325.
- 19. ByrneMC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 769.
- 20. Ding J, Stitzel J, Berry P, Hawkins E, Kashtan CE. Autosomal recessive Alport syndrome: mutation in the COL4A3 gene in a woman with Alport syndrome and post transplant antiglomerular basement membrane nephritis. J Am Soc Nephrol 1995; 5: 1714.
- 21. Brainwood D, Kashtan C, Gubler MC, Yurner AN. Targets of alloantibodies in Alport anti-glomerular basement membrane disease after renal transplanatation. Kidney Int 1998; 53:872-766.
- 22. Rutgers A, Meyers K, Canziani G, Kalluri R, Lin J, Madaio P. High affinity of anti-GBM antibodies from Goodpasture and transplanted Alport patients to α3(IV) NC1 collagen. Kidney Int 2000; 58: 115–122.
- 23. Kalluri R, Torre A, Shield C, Zamborsky E, Werner M, Suchin E, Wolf G, Helmchen U, Heuvel L, Grossman R, Aradhye S, Neilson E. Identification of α3, α4, α5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. Transplantation 2000; 69: 679-683.
- 24. ByrneMC, Budisavljevic MN, Fan Z, Self SE, Ploth DW. Renal transplant in patients with Alport's syndrome. Am J Kidney Dis 2002; 39: 769.
- 25. 清水朋一,川口 洋,常盤俊士,小池淳樹,田邊一成,東間 紘,高橋公太,斎藤和英,山口 裕,北村博司,杉崎 祐一,酒井 謙:腎生検所見から何を学ぶか. 生体腎移植後に壊死性糸球体腎炎像を呈した Alport 症候群の 1 例. 腎と透析 2003;55:185-195.
- 26. Bilous R, Mauer S, Sutherland D, Najarian J, Goetz F, Steffes M. The effect of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1989; 321:80-85.