

# 同種造血幹細胞移植患者に発症するネフローゼ症候群 —自験 4 例から得られた臨床知見—

迫田 邦裕\*<sup>1</sup> 澁谷あすか 鈴木一恵 齊藤 博  
根本 哲生\*<sup>2</sup> 田部井 薫\*<sup>3</sup> 安藤 稔\*<sup>1</sup>

Nephrotic syndrome in patients after successful myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Clinical findings obtained from four transplanted patients

Kunihiro SAKODA\*<sup>1</sup>, Asuka SHIBUYA, Hitoe SUZUKI, Hiroshi SAITO, Tetsuo NEMOTO\*<sup>2</sup>,  
Kaoru Tabei\*<sup>3</sup>, and Minoru ANDO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Nephrology, \*<sup>2</sup>Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo,  
\*<sup>3</sup>Department of Nephrology, Ohmiya Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

## 要 旨

同種造血幹細胞移植後にネフローゼ症候群を発症し、病理診断を得た 4 例の治療経験から得られた臨床知見を報告する。症例は 1986 年 9 月から 2005 年 6 月までの約 19 年間に当院にて同種造血幹細胞移植を受けた 585 例のうちネフローゼ症候群を発症した 3 例と、他院で同種造血幹細胞移植後、当院で経過観察中にネフローゼ症候群を発症した 1 例である。原疾患は急性リンパ性白血病が 2 例、慢性骨髄性白血病 1 例、急性骨髄性白血病が 1 例で、男性 3 例、女性 1 例、ネフローゼ症候群発症時平均年齢は  $32.5 \pm 10.1$  歳であった。いずれの症例も移植後経過は順調であったが、移植後平均 20 カ月後にネフローゼ症候群を発症した。腎生検結果は 3 例が膜性腎症、1 例が微小変化群であった。すべての症例はネフローゼ症候群発症前に軽度の慢性移植片対宿主病 (graft-versus-host disease: GVHD) 症状を認めシクロスポリンを内服していたが、その減量もしくは中止後に蛋白尿の持続陽性が出現し、ネフローゼ症候群に至った。4 例中 3 例に抗核抗体が陽性 (1 例は未測定) であった。ネフローゼ症候群の診断後、いずれの症例もプレドニゾロンの単剤内服治療を開始された。1 例はシクロスポリンへの変更が必要であったが、いずれも治療への反応は比較的良好で、完全寛解 (2 例) または不完全寛解 I (2 例) の状態に至り、外来で経過観察できている。現在までに腎不全に至った症例はない。当院単一施設における骨髄移植後のネフローゼ症候群発症頻度は 0.51% (3/585 例) であった。また、4 症例とも免疫抑制薬の減量・中止を契機に慢性 GVHD 症状が再燃し、引き続きネフローゼ症候群が発症するという特徴的経過を持つことから、その発症機序の一部には慢性 GVHD に関連した免疫異常が関与している可能性が示唆された。

We experienced four patients who suffered from nephrotic syndrome after a successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). These cases were seen in the nineteen-year period from September, 1986 to June, 2005. Our data showed that the incidence of nephrotic syndrome was 0.51% (3 out of 585 HSCT patients) in our hospital. Pathological findings of their renal biopsy specimens revealed that 3 patients had membranous nephropathy and that one patient had minimal change disease. Three patients were positive for anti-nuclear antibody. Administration of prednisolone or cyclosporine improved the nephrotic syndrome, leading all patients to a complete or almost complete remission. The nephrotic syndrome occurred at 17 to 25 months after HSCT and accompanied the relapse of chronic graft-versus-

host disease (GVHD), possibly due to the termination or a decrease of immunosuppressant administration in all patients. This suggests that immunological abnormality associated with chronic GVHD may be partly involved.

Jpn J Nephrol 2007; 49: 999-1006.

**Key words** : hematopoietic stem cell transplantation, nephrotic syndrome, graft-versus-host disease

## はじめに

近年、同種造血幹細胞移植件数が増加するにつれ、移植後にさまざまな腎臓障害が発症することが判明してきた<sup>1)</sup>。同種造血幹細胞移植後の腎臓障害は、その発症時期によって大きく二つに分けられる。移植後早期(30日以内)には血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)や薬剤性尿細管・間質障害による急性腎不全が発症しやすく、それらは致死的な場合も少なくない<sup>1)</sup>。一方、移植後晚期(180日以降)にはネフローゼ症候群や移植早期に罹患した急性腎臓障害の慢性化、および移植前処置で施行される全身放射線照射(total body irradiation: TBI)を背景にした慢性腎臓障害(放射線腎症)が多く認められる<sup>2-5)</sup>。

本稿では、当施設で約19年間に経験した同種造血幹細胞移植患者(非骨髄破壊性移植は除く)に発症したネフローゼ症候群4症例の臨床病像と病理組織学的特徴から得られた知見を総括した。なお、症例4はすでに症例報告<sup>6)</sup>されているが、他3症例との比較検討のため原著者らの許可を

得てデータの一部を記載した。

## 症 例

### 〔症例1〕

42歳、女性。急性リンパ性白血病と診断され当院血液内科入院となり、化学療法にて完全寛解に達した。地固め療法計4回の後に、移植前処置としてTBIとシタラビン、シクロフォスファミドが投与され、HLA一致同胞をドナーとする同種骨髄移植が施行された。急性移植片対宿主病(graft-versus-host disease: GVHD)予防のため免疫抑制薬(シクロスポリン、メソトレキセート)の投与が開始され、徐々に減量された。急性GVHDとして移植後26~35日でgrade Iの紅斑、grade IIの下痢がみられたが退院し、以後外来通院していた。移植後5カ月目にシクロスポリンが中止され、それに伴い慢性GVHDの一症状として、軽度の口腔粘膜びらん、顔面紅斑を認めるようになった。シクロスポリン中止後9カ月目の検診にて初めて尿蛋白を指摘され、その後血清アルブミン値が徐々に低下、両

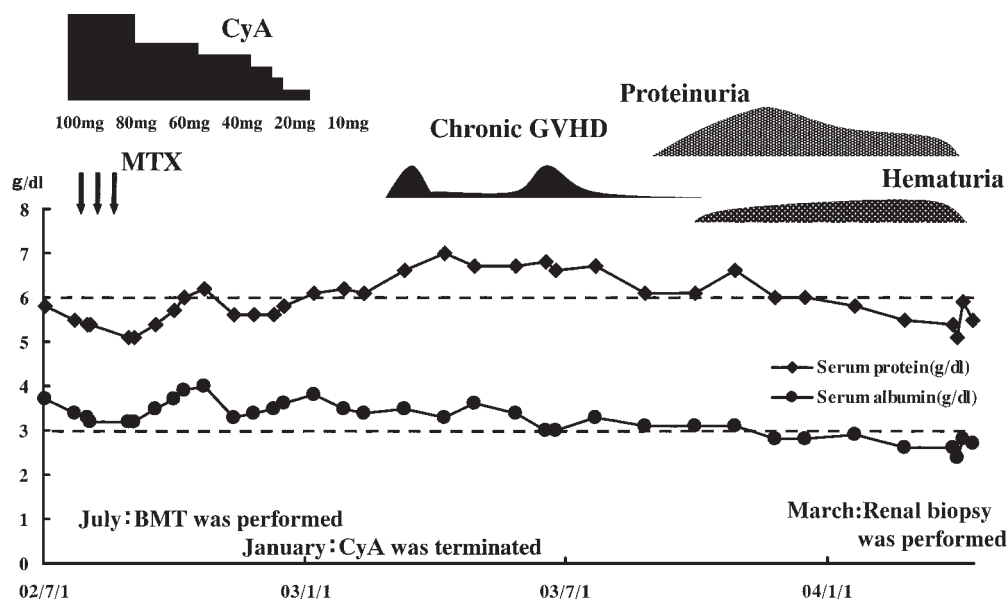


Fig. 1. Clinical course of patient 1

MTX : methotrexate, CyA : cyclosporine A

**Table 1. Laboratory data of patient 1**

<b>【CBC】</b>		AST	21 IU/L	ANA	(+)
WBC	7,900/ $\mu$ L	ALT	14 IU/L	<b>【Urinalysis】</b>	
RBC	$328 \times 10^3$ / $\mu$ L	ALP	211 IU/L	pH	6.0
Hb	10.1 g/dL	LDH	150 IU/L	SG	1.019
Ht	29.2 %	T-chol	295 mg/dL	Protein	(3+)
PLT	$30.7 \times 10^3$ / $\mu$ L	TG	232 mg/dL	Glucose	(-)
<b>【Chemistry】</b>		T-Bil	0.4 mg/dL	Occult blood	(2+)
Na	141 mEq/L	<b>【Serology】</b>		Ketone body	(-)
K	4.2 mEq/L	IgG	1,130 mg/dL	RBC	31~50/HPF
Cl	107 mEq/L	IgA	187 mg/dL	WBC	1~2/HPF
Ca	8.2 mg/dL	IgM	120 mg/dL	Protein	3.8 g/day
P	4.1 mg/dL	IgE	818 IU/mL	<b>【Renal function】</b>	
UN	22 mg/dL	C 3	106 mg/dL	24 h Ccr	46 mL/min
Cr	0.8 mg/dL	C 4	30.2 mg/dL	<b>【Infection】</b>	
TP	5.3 g/dL	CH 50	35.4 U/mL	HBV	(-)
Alb	2.4 g/dL	P-ANCA	(-)	HCV	(-)

下肢の浮腫も増悪したため、精査加療目的にて移植後 20 カ月目に当院腎臓内科入院となった (Fig. 1)。

**腎生検時検査所見** (Table 1) は血清アルブミン値 2.4 mg/dL, 1 日尿蛋白 3.8 g とネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。血清クレアチニン (Cr) 値は正常範囲内であったが、24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) は 46 mL/分と軽度腎機能低下を認めた。血清学的検査で補体は正常範囲内であったが、抗核抗体が 80 倍と陽性であった。

**腎生検所見** (Fig. 2a, b) : HE 染色, PAS 染色, PAM 染色でメサングウム細胞・基質, 基底膜に特異的な変化はなく, 半月体形成, 糸球体毛細血管の内皮傷害および血栓形成などは認められなかった。また尿細管に円柱は目立たず, 部分的に軽度の萎縮を認めたが, 細小血管に異常を認めなかった。しかし, 電子顕微鏡所見では基底膜上皮細胞下を主体とした electron dense deposit 沈着が認められ, 蛍光抗体法では基底膜に沿って, 顆粒状に IgG および C1q の沈着を認めた。

以上の所見から, 膜性腎症と診断した。治療としてプレドニゾロン 40 mg/日を開始され, 順調に漸減できた。尿蛋白は徐々に減少し血清蛋白は正常範囲内に復した。現在, プレドニゾロン 7.5 mg/日の内服治療により完全寛解状態で維持されている。

### 〔症例 2〕

24 歳, 男性。家族歴として妹が B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアであり, 自身も 13 歳時に HBV キャリアであることを指摘された。前医にて慢性骨髄性白血病と診断され, 4 カ月後に HLA 一致同胞をドナーとする同種骨

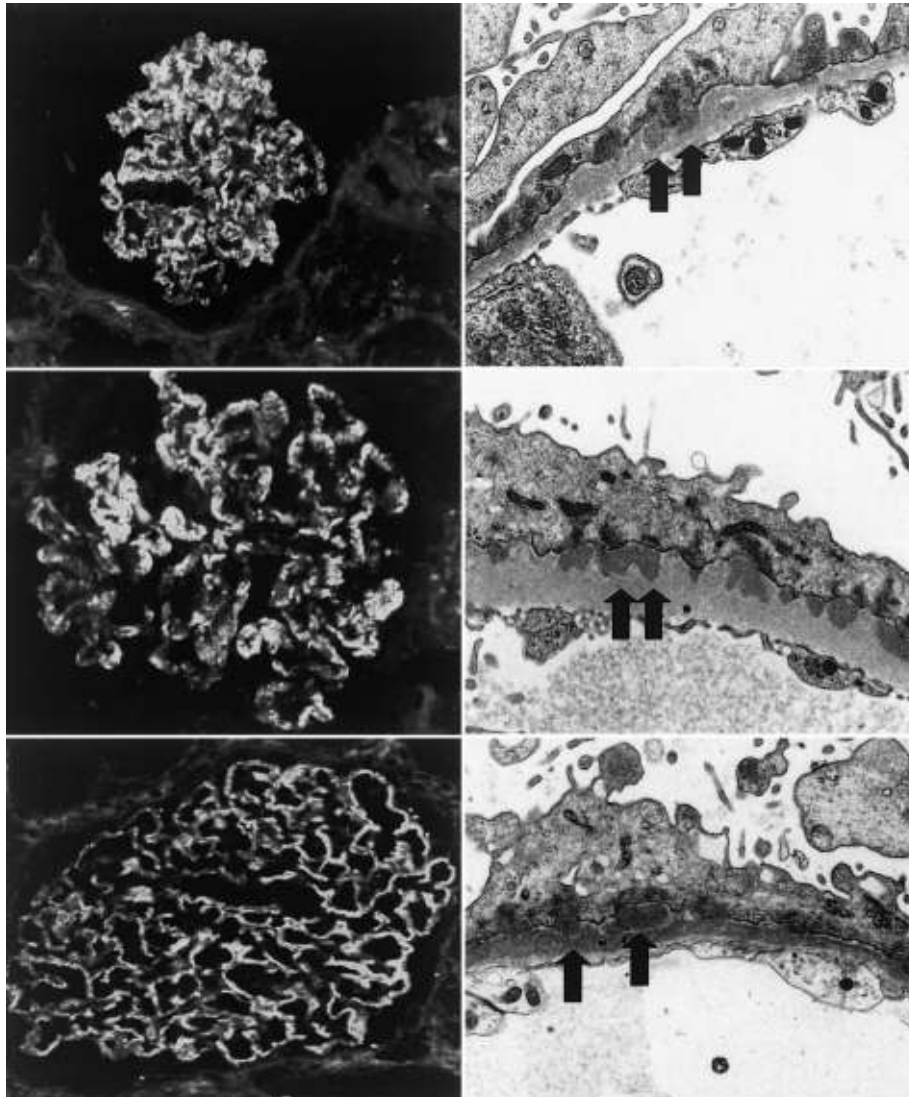
髄移植が施行された。前処置は, プスルファン, シクロスポリン, メソトレキセートが投与された。また, HBV キャリアであったことから, 予防投与としてラミブジンの内服も併用された。grade I の急性 GVHD を認めたが軽快し, 経過中も HBV-DNA は感度以下で肝機能障害も認められなかった。以降外来にてシクロスポリンを減量したところ, 慢性 GVHD による口腔粘膜びらんを認めたが, 軽症のため経過観察のみされていた。移植後 18 カ月目, 転居に伴い当院血液内科に転院したが, 転院時の検尿で尿蛋白が指摘された。シクロスポリンが転院後 3 カ月目 (移植後 21 カ月) で中止されたところ, 尿蛋白の増加があり, 血清アルブミン値も徐々に低下し, 浮腫も増悪したため, ネフローゼ症候群が疑われ (移植後 25 カ月), 当科へ入院となった。

**腎生検時検査所見** : 血清アルブミン値 2.0 g/dL, 1 日尿蛋白 4.75 g であり, ネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。腎機能は血清 Cr 0.6 mg/dL, Ccr 114 mL/分と正常であった。血清学的検査で抗核抗体は弱陽性であった。

**腎生検所見** (Fig. 2c, d) : HE 染色, PAS 染色では, 軽度のメサングウム基質, 細胞数の増加, 糸球壁の軽度な肥厚が認められた。PAM 染色で基底膜のスパイク様の変化が認められた。電子顕微鏡所見では基底膜上皮細胞下を主体とした electron dense deposit 沈着が認められ, 蛍光抗体法では基底膜に沿って顆粒状に IgG の沈着が認められたが C1q, C3, C4 の沈着は認められなかった。

以上の所見から, 膜性腎症と診断された。治療としてプ





a	b
c	d
e	f

**Fig. 2. Pathological findings of biopsy specimen in patients 1, 2, and 3**

- a : Immunofluorescence staining of a glomerulus in patient 1 : This shows granular depositions of IgG along capillary loops in the glomerulus.
- b : Electron microscopic findings of a glomerulus in patient 1 : Black arrows indicate subepithelial dense deposits.
- c : Immunofluorescence staining of a glomerulus in patient 2 : This shows granular depositions of IgG along capillary loops in the glomerulus.
- d : Electron microscopic findings of a glomerulus in patient 2 : Black arrows indicate subepithelial dense deposits.
- e : Immunofluorescence staining of a glomerulus in patient 3 : This shows fine granular depositions of IgG along capillary loops in the glomerulus.
- f : Electron microscopic findings of a glomerulus in patient 3 : Black arrow indicates subepithelial dense deposits.

レドニゾロン 50 mg/日が開始され、以降順調に漸減できた。現在、プレドニゾロン 15 mg/隔日内服治療にて完全寛解状態で外来通院している。

### 【症例 3】

41 歳，男性。近医にて急性骨髄性白血病と診断され、前医へ入院となった。化学療法で寛解導入されたが、地固め療法後に再発が疑われ、造血幹細胞移植目的で当院血液内科に入院となった。同種骨髄移植を施行し、GVHD の予防としてシクロスポリン、メソトレキセートが投与された。grade I の急性 GVHD 症状を認めたが経過観察のみで軽快した。移植後 7 カ月目にシクロスポリンが中止され、その後に慢性 GVHD による口腔粘膜びらんを認めていた。シクロスポリン中止後 4 カ月目から尿蛋白が出現し、血清アルブミン値も徐々に低下し、下腿浮腫が出現した。

当時通院中であった自治医科大学大宮医療センター血液内科から腎臓内科を紹介され、そこで腎生検が施行された(移植後 17 カ月)。

**腎生検時検査所見**：血清 Cr 値 0.83 mg/dL，血清アルブミン値 2.8 g/dL，1 日尿蛋白 3.64 g，Ccr 43.7 mL/min であり、ネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。抗核抗体については測定がなされていなかった。

**腎生検所見**(Fig. 2e, f)：HE 染色，PAS 染色で軽度のメサンギウム基質，細胞数の増加，糸球壁の軽度の肥厚が認められ，PAM 染色では基底膜のスパイク様の変化が認められた。電子顕微鏡所見では基底膜上皮細胞下を主体とした electron dense deposit 沈着が認められ，蛍光抗体法では基底膜に沿って，顆粒状に IgG の沈着を認めたが C1q，C3，C4 の沈着は認められなかった。

以上の所見から、膜性腎症と診断された。治療としてプ

**Table 2. Characteristics of 4 transplanted patients with nephrotic syndrome**

PN	Age/ gender	Diagnosis	Stem cells	Immuno- suppressant	GVHD	Onset of NS after SCT (months)	Renal biopsy	Renal failure	Treatment
1	42/F	ALL	BM	CyA	Skin, Oral cavity	14	MN	—	PSL
2	24/M	CML	BM	CyA	Oral cavity	21	MN	—	PSL
3	42/M	AML	BM	CyA	Oral cavity	16	MN	—	PSL
4	24/M	ALL	PB	CyA	Skin, Oral cavity	24	MC	—	PSL → CyA

Abbreviations are :

PN : patient number, ALL : acute lymphocytic leukemia, CML : chronic myelocytic leukemia, AML : acute myelocytic leukemia, BM : bone marrow, PB : peripheral blood, PSL : prednisolone, CyA : cyclosporine A, NS : nephrotic syndrome, SCT : stem cell transplantation, MC : minimal change, MN : membranous nephropathy

**Table 3. Laboratory data of 4 transplanted patients with nephrotic syndrome**

PN	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Cr (mg/dL)	T-chol (mg/dL)	Ccr (mL/min)	Urinary protein (g/day)	C 3/C 4	Antinuclear antibody
1	5.3	2.4	0.8	295	46	3.8	106/30	+
2	4.8	2.0	0.60	278	114	4.75	164/41	+
3	5.7	2.8	0.83	381	43.7	3.64	152/63	?
4	—	2.03	0.3	—	—	4.0	—	+

PN : patient number, Ccr : creatinine clearance

レドニゾロン 40 mg/日が開始され、以降順調に漸減された。尿蛋白は減少してきているが、現在、プレドニゾロン 15 mg/隔日投与で不完全寛解 I の状態で外来通院している。

**【症例 4】** (既報症例)<sup>9)</sup>

24 歳、男性。1996 年 7 月、急性リンパ性白血病を発症し、前医にて化学療法が施行された。1999 年 11 月、髄液中に芽球が出現し、再度化学療法が施行され、完全寛解が得られた。2000 年 7 月、骨髄移植目的にて当科へ入院し、8 月に同胞をドナーとし同種末梢血幹細胞移植が施行された。GVHD 予防としてシクロスポリン、メソトレキセートが投与された。その後、軽度の慢性 GVHD を認めたが軽快したため、2001 年 3 月にシクロスポリンの内服は中止された。2001 年暮れ頃から、血清アルブミン値が徐々に低下し、下肢浮腫と尿蛋白陽性を指摘されていた。2002 年 3 月に転居に伴い転院した宮崎大学病院腎臓内科にてネフローゼ症候群の診断を受け、腎生検が施行された(移植後 18 カ月)。検査所見は血清アルブミン値 2.03 g/dL、1 日尿蛋白 4.0 g とネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた。腎機能は Cr 0.5 mg/dL と正常で抗核抗体は陽性で

あった。腎生検所見は微小変化群であった<sup>9)</sup>。治療として当初プレドニゾロン 30 mg/日が開始されたが、ステロイド抵抗性であったため、シクロスポリン 100 mg/日に変更された以降尿蛋白は徐々に減少し不完全寛解 I に至った。

自験 4 症例のネフローゼ症候群に関する臨床病像、検査結果の要点を Table 2 および Table 3 に呈示した。腎病理組織は膜性腎症が 3 例、微小変化群が 1 例であった。発症時の尿蛋白量は 5 g/日未満で、膜性腎症例のプレドニゾロン反応性は比較的良好であった。免疫血清学的には補体値に変化はなく、抗核抗体陽性例が 3 例あり特徴的であった。現時点までに腎不全に至った症例はない。

**考 察**

同種造血幹細胞移植後早期にみられる急性腎不全は患者の生命予後を決定するものであり、特に透析治療が導入された症例の予後はきわめて不良である<sup>9)</sup>。これの原因には TMA とその類縁疾患である溶血性尿毒症症候群 (HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) のほか、薬剤、感染症、出血性膀胱炎などの関与が考えられ、多くはそれらの複合

Table 4. Summary of transplanted patients who developed nephrotic syndrome

PN	Year	Author	Diagnosis	Age (years)	Source of stem cells	Onset after SCT (months)	Antinuclear antibody	Renal biopsy
1	1988	Garcia <sup>7)</sup>	ALL	15	BM	7	+	MN
2	1988	Garcia <sup>7)</sup>	AML	12	BM	6	?	MN
3	1988	Hiesse <sup>8)</sup>	CML	44	BM	14	-	MN
4	1989	Muller <sup>9)</sup>	AA	20	BM	7	+	MN
5	1992	Barbara <sup>10)</sup>	CML	43	BM	24	+	MN
6	1995	Sato <sup>11)</sup>	ALL	43	BM	12	+	MN
7	1996	Haseyama <sup>12)</sup>	T-L	21	BM	27	-	MN
8	1997	Yabana <sup>13)</sup>	CML	17	BM	15	+	MN
9	1998	Yorioka <sup>14)</sup>	CML	27	BM	11	?	MN
10	1999	Oliveira <sup>15)</sup>	AA	39	BM	14	+	MC⇒FSGS
11	1999	Nergizoglu <sup>16)</sup>	CML	26	BM	12	-	MN
12	2000	Ohsawa <sup>17)</sup>	CML	30	BM	9	-	MN
13	2001	Rossi <sup>18)</sup>	MM	44	BM	22	?	MN
14	2001	Lin <sup>19)</sup>	CML	54	BM	24	-	MN
15	2001	Lin <sup>19)</sup>	CML	56	BM	18	-	MN
16	2004	Sando <sup>20)</sup>	ALL	23	BM	30	-	MN
17	2002	Akar <sup>28)</sup>	AML	15	PB	33	-	MC
18	2002	Suehiro <sup>21)</sup>	CML	15	BM	48	-	DPGN
19	2003	Seconi <sup>22)</sup>	AML	48	BM	12	?	MC
20	2003	Kimura <sup>23)</sup>	AML	34	BM	?	?	IgA
21	2004	Ikee <sup>24)</sup>	CML	52	PB	9	?	MC
22	2005	Panduragna <sup>25)</sup>	NHL	31	PB	12	?	MN
23	2005	Panduranga <sup>25)</sup>	MM	52	PB	14	?	MN
24	2005	Romagnani <sup>27)</sup>	ALL	31	BM	36	?	MC
25	2005	Stevenson <sup>26)</sup>	AML	41	BM	22	-	MN
26	2005	Stevenson <sup>26)</sup>	AML	31	BM	5	+	MC
27	2005	Stevenson <sup>26)</sup>	CML	32	BM	25	+	MN

Abbreviations are :

PN : patient number, ALL : acute lymphocytic leukemia, CML : chronic myelocytic leukemia, AML : acute myelocytic leukemia, AA : aplastic anemia, T-L : T cell acute lymphoblastic leukemia, MM : multiple myeloma, NHL : non-Hodgkin lymphoma, BM : bone marrow, PB : peripheral blood, MC : minimal change, MN : membranous nephropathy, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, DPGN : diffuse proliferative glomerulonephritis

である<sup>3,4)</sup>。一方、移植後期の腎臓障害の一つであるネフローゼ症候群は、1988年 Garciaらにより2症例が報告されたのが最初であり<sup>7)</sup>、われわれが調べた範囲では、これまでに27例が報告されている<sup>7-30)</sup>。これら27例では原疾患(造血腫瘍)に特別な偏りはなく、平均年齢は30±13.2歳(12~56歳)、移植後からの発症時期は平均18.0±10.6カ月(6~48カ月)である。腎生検所見は膜性腎症が最多で19例(70%)、微小変化群5例、巣状糸球体硬化症が1例、増殖性腎炎が1例、IgA腎症が1例であった。また、抗核抗体など自己抗体の陽性率は8/18例(44%)と比較的高頻度である。プレドニゾロンなど免疫抑制剤治療に対する反応も良好なものが多い。

Table 4に既報告例の要点をまとめた。これら文献報告

例と比較すると、自験4例では、発症時期は平均骨髄移植後20.0カ月、腎組織は膜性腎症が4例中3例(75%)、抗核抗体が4例中不明1例を除くすべてに陽性であり、きわめて類似した結果であった。しかし、一般に一次性膜性腎症ではC3が係蹄壁などに高頻度に沈着するが、呈示3症例では1例にC1qの沈着を認めたものの、C3の沈着は認められなかった。既報告例では補体の沈着について明記されているものは4報告5症例あり、C3の沈着を認めたものは4例<sup>17,19,26)</sup>、認めなかったものは1例<sup>16)</sup>であった(自験例を含めると合計4例)。したがって、C3沈着が骨髄移植関連膜性腎症の特徴であるか否かは今後の新規症例での累積結果を待つ必要がある。また、当院単一施設での1986年9月から2005年6月までに施行された同種造血



幹細胞移植 585 例のうち、ネフローゼ症候群を発症したのは 3 例でその発症率は 0.51%，症例 2 は他院での移植例であるがそれを含めても 0.68%と移植後の合併症としては低頻度であることも判明した。

同種骨髄移植後の慢性 GVHD は自己免疫疾患に類似した病態とされる。GVHD の標的臓器は口腔，皮膚，眼，消化管，肺，肝臓などの多臓器に及ぶが，これまで腎臓が標的となることは稀とされてきた。しかし，膜性腎症に関しては，慢性 GVHD に関連した免疫反応の異常が原因の一つとなる可能性を示す実験研究がなされてきている。例えば，慢性 GVHD マウスモデルを用いた実験において，産生された IgG 免疫複合体により，SLE 類似の免疫複合体腎炎(膜性腎症)が発症するとの報告<sup>29)</sup>や，慢性 GVHD により基底膜の肥厚，メサンギウム基質の増加，electron dense deposit が認められたとの報告がある<sup>30)</sup>。一方，微小変化群はその発症には，膜性腎症とは異なり，細胞性免疫異常による活性化 T 細胞により産生されたサイトカインなど，液性因子の関与が指摘されている。Seconi<sup>22)</sup>らは移植後微小変化型ネフローゼ症候群の発症時に T 細胞から産生された TNF- $\alpha$  と IFN- $\gamma$  の増加が関係していたことを real-time PCR 法により明らかにした。これは，この型のネフローゼ症候群の発症にも GVHD の関与がありうることを示唆する検討であろう。上記の知見は，呈示した 4 症例においても，骨髄移植に関係した免疫異常から新規に糸球体腎炎が惹起されネフローゼ症候群に至った可能性を推察させるものであろう。ただし，症例 2 に関しては慢性 HBV のキャリアであるため，ウイルス DNA 量が感度以下であっても HBV に関連した膜性腎症であった可能性は完全には否定できない。膜性腎症と微小変化群では本来発症機序は異なるはずであるが，いずれの 4 症例も，免疫抑制薬(シクロスポリン)の減量・中止に伴い，慢性 GVHD の悪化，再燃化による臨床所見が認められ，それに引き続きネフローゼ症候群が発症するという共通した臨床経過を持つこと，自己抗体(抗核抗体)が高率に陽性であること，また，すべての症例は十分量の免疫抑制薬治療に反応し，症状，データの改善が認められたことなどは，上記 GVHD の知見と合わせて考えれば，糸球体腎炎の発症に慢性 GVHD に関連した免疫機序が一部で関係していたことを十分に示唆していた。しかし，移植後にはほとんどの患者が程度の差はあるが慢性 GVHD を患うものであり，そのなかでネフローゼ症候群を発症するものは低頻度であることはすでに述べた通りである。したがって，発症の背景には GVHD の免疫機序以外に遺伝的素因などを含めた

より強い要因が潜んでいる可能性もあり，今後の更なる研究が必要である。

## 結 語

当院で経験した同種造血幹細胞移植後にネフローゼ症候群を発症した 4 症例を報告した。ネフローゼ症候群の発症頻度は 19 年間，585 例の経験のなかで 0.51~0.68%であった。4 症例とも免疫抑制薬の減量または中止を契機に慢性 GVHD が再燃，悪化しネフローゼ症候群が発症していたことは，発症には慢性 GVHD に関連した免疫反応が一部に関与している可能性を示唆していた。

## 謝 辞

症例 4 の臨床データのご提供および掲載許可をいただきました宮崎大学医学部附属病院腎臓内科 原 誠一郎先生に深謝致します。

## 文 献

1. Parikh CR, Coca SG. Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 430-435.
2. Imai H, Oyama Y, Miura AB, Endoh M, Sakai H. Hematopoietic cell transplantation-related nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 474-480.
3. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation : Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1995-2005.
4. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment : an update. *Am J Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 151-161.
5. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 903-918.
6. Sato Y, Hara S, Eto T. Minimal change nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intern Me* 2004 ; 43 : 512-515.
7. Gomez Garcia P, Herrera Arroyo C, Torres Gomez A, Gomez-Carrasco J, Aljama Garcia P, Lopez Rubio F, Martinez Guibelalde F, Fornes Torres G, Rojas Contreras R. Renal involvement in chronic graft-versus-host disease : a report of two cases. *Bone Marrow Transplant* 1988 ; 3 : 357-362.
8. Hiesse C, Goldschmidt E, Santelli G, Charpentier B, Marchover D, Fries D. Membranous nephropathy in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 188-191.
9. Muller GA, Muller CA, Markovic-Lipkowski J, Bross-Bach U, Schmidt H, Ehninger G, Bohle A, Risler T.

- Membranous nephropathy after bone marrow transplantation in cyclosporin treatment. *Nephron* 1989 ; 51 : 555-556.
10. Barbara JA, Thomas AC, Smith PS, Gillis D, Ho JO, Woodroffe AJ. Membranous nephropathy with graft-versus-host disease in a bone marrow transplant recipient. *Clin Nephrol* 1992 ; 37 : 115-118.
  11. Sato N, Kishi K, Yagisawa K, Kasama J, Karasawa R, Shimada H, Nishi S, Ueno M, Ito K, Koike T. Nephrotic syndrome in a bone marrow transplant recipient with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1995 ; 16 : 303-305.
  12. 長谷山圭司, 渡部潤子, 小田孝憲, 加藤静恵, 鈴木信寛, 工藤 亨, 千葉峻三. 同種骨髓移植後に慢性 GVHD の関与が疑われるネフローゼ症候群を呈した悪性リンパ腫. *臨床血液* 1996 ; 37 : 1383-1388.
  13. 矢花真知子, 高木信嘉, 木原 実, 武藤理恵, 田村功一, 前本智子, 南澤真弓, 中谷行雄, 石井當男. 同種骨髓移植後に発症したネフローゼ症候群の1例, *日腎会誌* 1997 ; 39 : 414-420.
  14. Yorioka N, Taniguchi Y, Shimote K, Komo T, Yamakido M, Hyodo H, Kimura A, Taguchi T. Membranous nephropathy with chronic graft-versus-host disease in a bone marrow transplant recipient. *Nephron* 1998 ; 80 : 371-372.
  15. Oliveira JS, Bahia D, Franco M, Balda C, Stella S, Kerbaux J. Nephrotic syndrome as a clinical manifestation of graft-versus-host disease (GVHD) in a marrow transplant recipient after cyclosporine withdrawal. *Bone Marrow Transplant* 1999 ; 23 : 99-101.
  16. Nergizoglu G, Keven K, Ates K, Ustun C, Tulunay O, Beksac M, Karatan O, Ertug AE. Chronic graft-versus-host disease complicated by membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2461-2463.
  17. Ohsawa I, Ohi H, Fujita T, Endo M, Ito T, Sawada U, Yamaguchi Y. Glomerular and extraglomerular immune complex deposits in a bone marrow transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : E3.
  18. Rossi L, Cardarelli F, Vampa ML, Buzio C, Olivetti G. Membranous glomerulonephritis after haematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Nephron* 2001 ; 88 : 260-263.
  19. Lin J, Markowitz GS, Nicolaidis M, Hesdorffer CS, Appel GB, D'Agati VD, Savage DG. Membranous glomerulopathy associated with graft-versus-host disease following allogeneic stem cell transplantation. Report of 2 cases and review of the literature. *Am J Nephrol* 2001 ; 21 : 351-356.
  20. 山藤陽子, 山本勝輔, 井上雅美, 河 敬世, 里村憲一. 同種末梢血幹細胞移植後に発症した膜性腎症の1例. *日小児会誌* 2004 ; 108 : 73-77.
  21. Suehiro T, Masutani K, Yokoyama M, Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Katafuchi R, Nagatoshi Y, Hirakata H. Diffuse proliferative glomerulonephritis after bone marrow transplantation. *Clin Nephrol* 2002 ; 58 : 231-237.
  22. Seconi J, Watt V, Ritchie DS. Nephrotic syndrome following allogeneic stem cell transplantation associated with increased production of TNF-alpha and interferon-gamma by donor T cells. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 32 : 447-450.
  23. Kimura S, Horie A, Hiki Y, Yamamoto C, Suzuki S, Kuroda J, Deguchi M, Kato G, Karasuno T, Hiraoka A, Yoshikawa T, Maekawa T. Nephrotic syndrome with crescent formation and massive IgA deposition following allogeneic bone marrow transplantation for natural killer cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2003 ; 101 : 4219-4221.
  24. Ikee R, Yamamoto K, Kushiyama T, Imakiire T, Suzuki S, Miura S. Recurrent nephrotic syndrome associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004 ; 34 : 1005-1006.
  25. Panduranga S Rao MD. Nephrotic syndrome in patients with peripheral blood stem cell transplant. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 780-785.
  26. Stevenson WS, Nankivell BJ, Hertzberg MS. Nephrotic syndrome after stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2005 ; 19 : 141-144.
  27. Romagnani P, Lazzeri E, Mazzinghi B, Lasagni L, Guidi S, Bosi A, Cirami C, Salvadori M. Nephrotic syndrome and renal failure after allogeneic stem cell transplantation : novel molecular diagnostic tools for a challenging differential diagnosis. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 46 : 550-556.
  28. Akar H, Keven K, Celebi H, Orhan D, Nergizoglu G, Erbay B, Tulunay O, Ozcan M, Erturk S, et al. Nephrotic syndrome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Nephrol* 2002 ; 15 : 79-82.
  29. 大谷方子. マウス慢性 Graft-Versus-Host Reaction (GVHR) における糸球体病変. *J Clin Electron Microscopy* 1990 ; 23 : 69-79.
  30. Brujin JA, Hogendoorn PC, Corver WE, van den Broek LJ, Hoedemaeker PJ, Fleuren GJ. Pathogenesis of experimental lupus nephritis : a role for anti-basement membrane and anti-tubular brush border antibodies in murine chronic graft-versus-host disease. *Clin Exp Immunol* 1990 ; 79 : 115-122.