

腎移植後良好な経過を辿っている Collagenofibrotic Glomerulopathy の 1 例

—アンケートによる予後調査の結果とともに—

鈴木俊明*¹ 大久保総一郎 池住洋平 上野光博*²
西 慎一 斎藤和英*³ 高橋公太 内山 聖*¹

A favorable course of collagenofibrotic glomerulopathy after kidney transplantation
—and questionnaire survey about the prognosis of collagenofibrotic glomerulopathy—

Toshiaki SUZUKI*¹, Soichiro OKUBO, Yohei IKEZUMI, Mitsuhiro UENO*², Shinichi NISHI,
Kazuhide SAITO*³, Kouta TAKAHASHI, and Makoto UCHIYAMA

*¹Division of Pediatrics, *²Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, *³Division of Urology,
Niigata University Graduate School of Medicine and Dental Sciences, Niigata, Japan

Collagenofibrotic glomerulopathy is a recently recognized entity that is characterized by massive accumulation of collagen fibrils in the mesangial and subendothelial areas, and an elevated serum level of procollagen III peptide (PIIIp). We report the first case of a collagenofibrotic glomerulopathy patient who received a kidney transplantation. She received the kidney transplantation at the age of 18 years and the post-operative course was uneventful with good renal function on immunosuppression, which consisted of methylprednisolone, tacrolimus and basiliximab. Although urinary protein was negative, the serum level of PIIIp gradually elevated which suggests new collagen production in the graft. These findings indicate that the recipient had a systemic factor that stimulated collagen production.

To investigate the prognosis of collagenofibrotic glomerulopathy, we carried out a questionnaire survey on 14 patients at 9 hospitals. None of these patients had received a kidney transplantation. However, 7 already had end-stage renal failure. Ten years after diagnosis, the renal survival rate was 49 %. This rate is lower than cited in previous reports.

Jpn J Nephrol 2004 ; 46 : 360-364.

Key words : collagenofibrotic glomerulopathy, procollagen III peptide, kidney transplantation, questionnaire survey

はじめに

Collagenofibrotic glomerulopathy は糸球体内に多量の膠原線維が沈着することを特徴とする疾患で、わが国を中心に 30 数例が報告されているが、成因や予後については未解明な点が多く、腎移植を行った報告もない。今回われわれは、本疾患から腎不全に至った 19 歳、女性に対し腎

移植を施行したので、その経過と、同時に行った予後に関するアンケート調査の結果について報告する。

症 例

患 者：19 歳、女性

家族歴：両親は近親結婚ではない。血縁内に腎、爪、骨

*¹ 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野, *² 同 腎臓膠原病内科学分野, *³ 同 泌尿器科学分野

(平成 16 年 2 月 5 日受理)

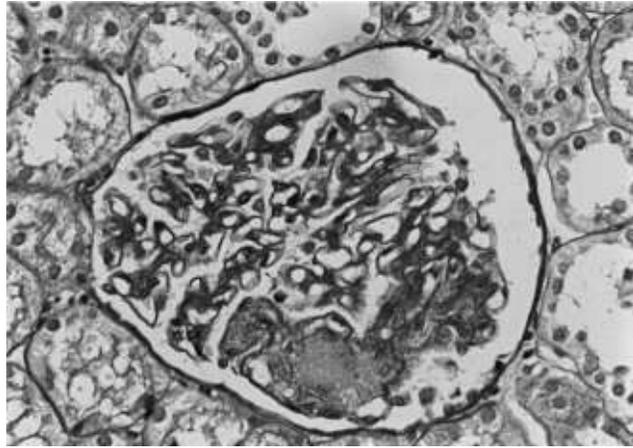


Fig. 1. Light micrograph of a biopsy specimen from the kidney (PAS, ×400)

A massive accumulation of weakly PAS-positive homogenous material can be seen in the mesangial area.

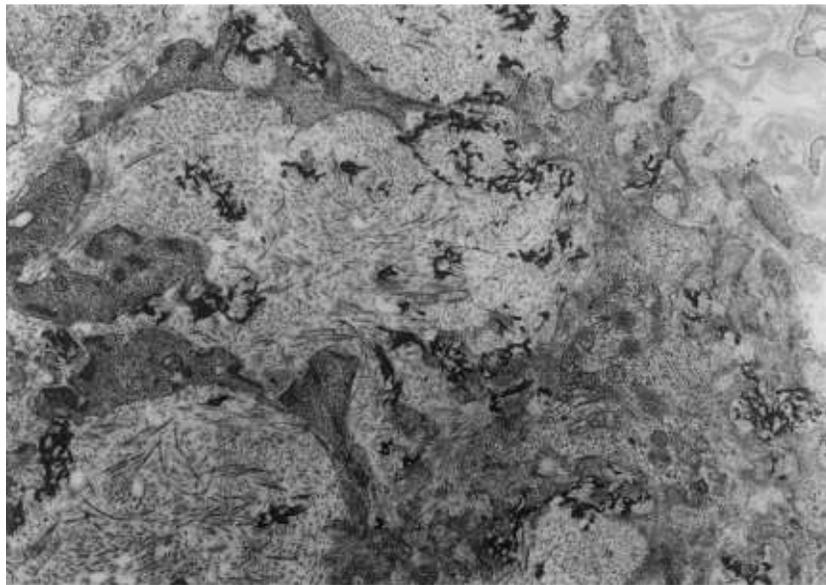


Fig. 2. Electron micrograph of a biopsy specimen from the kidney (×10,000)

Abundant fibers can be seen in the mesangial area.

の異常を認める者はいない。

既往歴：3歳時、精神発達遅滞と診断された(原因不明)。爪、骨の異常を指摘されたことはない。

現病歴：1990年5月(6歳)、学校検尿で初めて血尿、蛋白尿を指摘され、当科を受診した。高度の尿蛋白を認め(3~4g/day)、ステロイド抵抗性であったため、同年、当科で腎生検を施行した。

腎生検組織：光顕(Fig. 1)では80個の糸球体を観察した。12個の糸球体にはメサンギウム領域を中心に、PAS

染色に淡染性の均一な無構造物質を認めた。毛細血管腔の狭小化をきたすとともに一部の糸球体基底膜の二重化も伴っていたが、細胞増殖は軽度に認めるのみであり、他の糸球体はほぼ正常であった。電顕(Fig. 2)では、メサンギウム領域を中心に多量の線維の蓄積を認め、この線維は無秩序に配列し、カールしたような特異な形態を示していた。蛍光抗体法では、糸球体によってはIgM, C1q, C4が染まったが、陰性の糸球体もあった。

以上の所見から、collagenofibrotic glomerulopathy と診

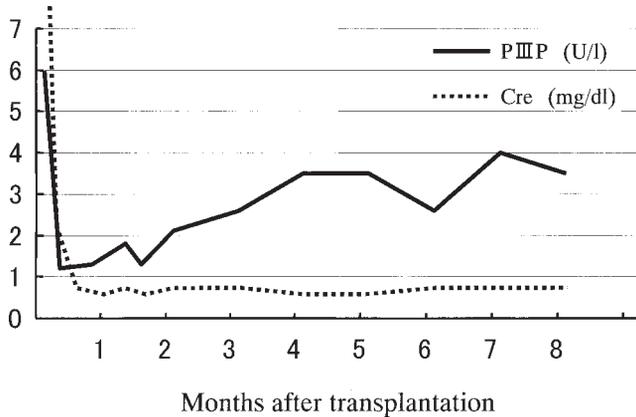


Fig. 3. The clinical course after transplantation

断した。各種治療に抵抗性で高度の蛋白尿が持続し、1997年1月(13歳)、尿毒症症状が出現したため腹膜透析に導入した。透析導入後5年が経過し、除水不良、透析不足も目立つようになってきたため、腎移植のメリットとデメリットについて移植後の再発の可能性を含め、家族と十分話し合いを行った後、2002年10月(18歳)に父をドナーとして生体腎移植を施行した。

術後経過(Fig. 3)：ABO血液型一致で、導入時の免疫抑制は、tacrolimus, methylprednisolone に basiliximab を加えて行った。明らかな拒絶反応を認めず、血清クレアチニン値は0.7 mg/dl 前後で安定した。体内でのコラーゲン産生亢進の指標として経過をみていた血中のタイプⅢプロコラーゲン-N-ペプチド(PⅢP)は、移植後いったん1.2 U/l まで低下した後は徐々に上昇し、4.0 U/l 前後と高値で持続しているが、移植後10カ月の時点では、尿蛋白も認めず、移植腎機能は良好である。

アンケート方法と結果

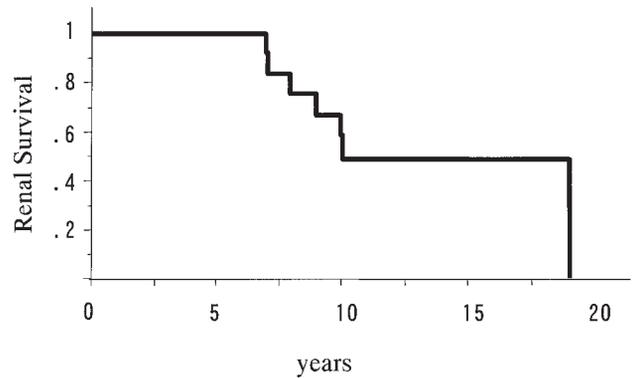
1. 方法

Collagenofibrotic glomerulopathy として論文、学会発表されたわが国の20症例¹⁷⁾を管理中の13施設にアンケート調査を行った。調査項目は、患者の発症時年齢、性別、最終観察時の腎機能、腎移植施行の有無とした。

2. 結果

13施設中9施設から回答を得た(回収率69%)。文献上のデータに今回のアンケートで得られたデータを加え、次のような結果となった。

診断時年齢は5~65歳(中央値43.5歳)で、15歳以下の小児期の発症は本症例を含めて2例のみであり、男性9



years	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
N	20	14	14	14	11	9	6	4	1	1	0

Fig. 4. Cumulative renal survival for all patients with collagenofibrotic glomerulopathy

The number of patients being followed at each time point is listed in the table under the figure.

例、女性11例と男女差はなかった。経過の追えた14例中、平均観察期間7.2年(2~19年)の間に、末期腎不全に至り透析導入されたのは7例。透析導入の時期は発症(尿蛋白指摘)から7~10年に集中しており、10年腎生存率は49%(Kaplan Meier法)であった(Fig. 4)。さらに、透析導入されていない7例中、正常腎機能を保っているのは2例のみであった。腎移植施行例はなかった。

考 察

Collagenofibrotic glomerulopathy は、糸球体内に多量の膠原線維が沈着することを最大の特徴とする疾患であり、1979年に荒川らにより初めて報告された¹⁾。その後、わが国を中心に30例ほどが報告されている。本疾患は、1995年に改訂された糸球体疾患のWHO分類に組み込まれ、新しい糸球体疾患としての認識が高まってきているが、成因や予後については未解明な点が多い。

今回われわれは、本症例に対する腎移植を施行するに先立ち、本疾患の予後をより明らかにすることを目的として、アンケート調査を行った。その結果、発症(蛋白尿指摘)から約10年の経過で透析導入となる症例が多く、10年腎生存率は49%と予後不良な疾患であることが明らかになった。Gublerら¹⁸⁾による本疾患10例のまとめでは、すべて小児例で、最終観察時死亡2例、腎不全4例と報告されているのに対し、これまでわが国の症例は成人発症例が多く、腎機能障害の進行は緩やか、もしくは腎機能は

stableなものが多いとされてきた^{2,18)}。今回の結果と異なるのは観察期間が短かったためと思われる。観察期間を延ばすことにより透析導入例が増えるため、腎機能予後については不良とされてきた海外の症例と変わりがなかった。末期腎不全に陥り透析を受けている症例は多く、今後、腎移植が必要とされる機会が多くなることと推測されるが、これまでに腎移植を受けた症例はなかった。腎移植を行うにあたっては、移植腎に再びコラーゲンが沈着するのかが最大の問題点だと思われ、本疾患の成因の解明が期待される。

成因に関して、Tamuraら³⁾はわが国で初めての姉妹例を報告し、常染色体劣性遺伝の可能性を指摘している。また、この姉妹は二人ともPⅢPが上昇していたが、家族内で腎機能および尿所見が正常な者のPⅢPは正常値であったと述べている。PⅢPは、タイプⅢコラーゲンの前駆物質であるプロコラーゲンのN末端付近から切り出されるペプチドであり、PⅢPの上昇は、体内でのコラーゲン産生が亢進している病態を表すとされている¹⁹⁾。したがって、遺伝性の機序によりタイプⅢコラーゲンの産生が亢進し、本疾患の発症にかかわっている可能性が示唆される。このコラーゲンがメサングウム細胞から産生されるのか、あるいは他の臓器で産生されたものが糸球体に沈着するののかについては現在でも結論が出されていないが、Mizuriら⁴⁾は本疾患患者の肝臓に糸球体と同様のタイプⅢコラーゲンの沈着を認めており、Yasudaら⁵⁾も、脾臓に多量のタイプⅢコラーゲンを認め、さらに肝臓、心筋、肺にも少量ながら認めたと報告している。腎臓のみならず、全身の臓器でコラーゲン合成が進む全身性疾患である可能性が考えられるが、いずれの報告も腎臓に最も強い沈着を認めている。

本症例の移植後の経過(Fig. 3)において、血中PⅢPは次の2点で特徴的な変化を示した。第1にPⅢPは移植後、いったんは正常値の2倍程度まで低下した。これには、ステロイドを使用したこと、自己腎への血流が減少したことなども関与している可能性もあるが、一般に、本疾患に対するステロイドの効果は低いこと、また、移植翌日にはすでに顕著に低下していたことから、術後正常腎機能を獲得し、PⅢPのクリアランスが増加したためと考えられた。

第2に、PⅢPは、腎機能が正常にもかかわらずその後徐々に増加した。これには免疫抑制薬、特にtacrolimusの使用や免疫反応の影響による線維化の関与が考えられるため、解釈には注意が必要であるが、通常の腎移植後の

PⅢPは1.0 U/l程度までの上昇であると報告されており²⁰⁾、それに比べると明らかに高値である。成長途上の小児腎移植例においてどうなのかは報告されていないが、これほどの顕著な上昇を説明できるような骨代謝の異常も認められず、また、肝機能異常もなかったことから、術後のPⅢPの上昇は、移植腎における新たなコラーゲン産生の増加を示している可能性も考えられた。ドナーである父は、移植前に腎機能、PⅢPの正常を確認されており、また、術中の0時間腎生検でも光顕所見、電顕所見ともに異常を認めなかった。その腎臓を移植した後に、新たにコラーゲン産生が増加したとすれば、全身性にコラーゲン産生を刺激する因子がレシピエント側に存在し、移植腎を刺激したことも示唆される。

よって、本症例においては移植腎に再びコラーゲンが沈着する可能性は十分にあると思われ、今後の尿所見、腎機能の推移、および移植腎生検の所見から再度検討を行う予定である。しかし、少なくとも短期的には移植後経過は良好であり、本疾患に対する移植が禁忌であるとは考えられない。移植時の血漿交換や自己腎摘出の適応については今後の研究課題と思われる。

結 語

本疾患の予後は、過去に報告されていた以上に不良である。

本疾患に対する初めての生体腎移植例を報告した。移植後の再発が問題であるが、短期的には良好な経過であり、移植が禁忌とは考えられない。

本疾患の成因としては、全身性のコラーゲン代謝異常が示唆された。

謝 辞

今回アンケート調査にご協力いただきました全国の諸先生に深謝申し上げます。

文 献

1. 荒川正昭, 苗木久雄, 平野 宏, 佐藤昌志, 山岸 剛, 松田仁伸, 上村伸一郎, 鈴木 学, 山岸裕子, 山下貢司, 中川定明. Idiopathic mesangio-degenerative glomerulonephropathy. 日腎会誌 1979; 21: 914-915.
2. Hisakawa N, Yasuoka N, Nishiya K, Kumon Y, Okamoto K, Itoh H, Hashimoto K, Moriki T. Collagenofibrotic glomerulonephropathy associated with immune complex deposits. Am J Nephrol 1998; 18: 134-141.

3. Tamura H, Matsuda A, Kidoguchi N, Matsumura O, Mitarai T, Isoda K. A family with two sisters with collagenofibrotic glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 588-595.
4. Mizuiri S, Hasegawa A, Kikuchi A, Amagasaki Y, Nakamura N, Sakaguchi H. A case of collagenofibrotic glomerulopathy associated with hepatic perisinusoidal fibrosis. *Nephron* 1993 ; 63 : 183-187.
5. Yasuda T, Imai H, Nakamoto Y, Ohtani H, Komatsuda A, Wakui H, Miura A. Collagenofibrotic glomerulopathy. A systemic disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 123-127.
6. Ikeda K, Yokoyama H, Tomosugi N, Kida H, Ooshima A, Kobayashi K. Primary glomerular fibrosis : a new nephropathy caused by diffuse intra-glomerular increase in atypical type III collagen fibers. *Clin Nephrol* 1990 ; 33 : 155-159.
7. 黒沢孝成, 京極芳夫, 齊藤喬雄, 山陰 敬, 佐藤 博, 古山 隆, 吉永 馨. 糸球体に多量の膠原線維の産生を認め特異な組織像を呈したネフローゼ症候群の1例. *腎と透析* 1984 ; 16 : 241-249.
8. 寺嶋隆則, 服部新三郎, 牛嶋 正, 吉岡英克, 宮竹聖彦, 北岡光彦, 村上幹彦, 宇宿源太郎, 松田一郎. 腎糸球体にI型, III型膠原線維がみられた膜性増殖性糸球体腎炎の1例. *腎と透析* 1988 ; 25 : 527-530.
9. 石山 剛, 三浦義昭, 青柳竜治, 猪俣 彰, 丸山佳重. III型膠原線維増生性腎症の1例. *腎と透析* 1992 ; 32 : 1043-1048.
10. Yoshida F, Yuzawa Y, Shigematsu H, Ito A, Yamazaki C, Yoshioka K, Ooshima A, Matsuo S. Nephrotic syndrome with massive accumulation of type I and type III collagen in the glomeruli. *Internal Medicine* 1993 ; 32 : 171-176.
11. Ozu H, Nitta K, Yumura W, Horita S, Honda K, Nihei H. A case of primary glomerular fibrosis associated with the accumulation of type I and type III collagen. *Jpn J Nephrol* 1994 ; 36 : 1315-1319.
12. Naruse K, Ito H, Moriki T, Miyazaki E, Hayashi Y, Nakayama H, Kiyoku H, Hiroi M, Kurashige T, Enzan H. Mesangial cell activation in the collagenofibrotic glomerulonephropathy. *Virchows Arch* 1998 ; 433 : 183-188.
13. 平野 宏, 進藤 亨, 岡本満夫, 新開洋一, 木會典一, 山岸 剛, 大沢源吾. Mesangiumの膠原線維増加を認めた糸球体障害の2症例. *日腎会誌* 1982 ; 24 : 1404.
14. Saito T, Sato H, Akiu N, Kurosawa K, Soma J, Kyogoku Y, Shimizu K, Komada M, Yamakage K, Furuyama T, Yoshinaga K. Two cases of collagenofibrotic glomerulonephropathy with abundant type 3 collagen production. In : Arakawa M, Yamanaka N (eds) *Collagenofibrotic glomerulonephropathy*. Niigata : Nishimura, London : Smith-Gordon, 1991 : 21-27.
15. Sugiyama N, Shimizu J, Nakamura M, Matsuoka K, Fukuta K, Monden H. A case of collagenofibrotic glomerulonephropathy. In : Arakawa M, Yamanaka N (eds) *Collagenofibrotic glomerulonephropathy*. Niigata : Nishimura, London : Smith-Gordon, 1991 : 41-49.
16. Sanaka T, Nakao H, Matsumura O, Sugino N. A cases of nephritic syndrome with collagenofibrinogen glomerulopathy. In : Arakawa M, Yamanaka N (eds) *Collagenofibrotic glomerulonephropathy*. Niigata : Nishimura, London : Smith-Gordon, 1991 : 51-59.
17. Yamanaka N, Sugisaki Y, Wakamatsu R, Ono K, Naruse T. A glomerular disease with a large amount of collagen deposition in the mesangium and the subendothelial space. In : Arakawa M, Yamanaka N (eds) *Collagenofibrotic glomerulonephropathy*. Niigata : Nishimura, London : Smith-Gordon, 1991 : 69-81.
18. Gubler MC, Dommergues JP, Foulard M, Bensman A, Leroy JP, Broyer M, Habib R. Collagen type III glomerulopathy : a new type of hereditary nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 354-360.
19. 谷川久一, 上野隆登. タイプIIIプロコラーゲン-N-ペプチド(PⅢP). *日本臨牀* 1999 ; 57 : 303-306.
20. Heickendorff L, Frost L, Madsen JK, Pedersen EB. Serum propeptides of type I and type III procollagens in renal transplant recipients. *Nephron* 1994 ; 67 : 203-208.