

同種造血幹細胞移植成功患者における慢性腎不全

安藤 稔 中村裕也 鈴木一恵 澁谷あすか

Chronic renal failure in patients successfully treated with hematopoietic cell transplantation

Minoru ANDO, Yuya NAKAMURA, Hitoe SUZUKI, and Asuka SHIBUYA

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome General Hospital, Tokyo, Japan

要 旨

同種造血幹細胞移植は造血系悪性腫瘍の根治療法として画期的なものであり、患者の生命予後および生活の質を格段に向上させている。一方、造血幹細胞移植は、通常では致死的な用量の化学療法や放射線療法を施行する毒性の高い治療法でもあるため、それに関わる重篤な副作用や合併症に患者は曝される。欧米の報告では移植生存例の15~20%は慢性腎不全であるとしているが、本邦ではこの点に関するまとまった研究はなされていない。本稿では、同種造血幹細胞移植後の慢性腎不全に焦点を当て、その頻度、原因、病像の特徴などについて当院単一施設でのデータを報告する。

1986年から2001年の15年間に駒込病院血液内科で移植を施行され長期生存している成人同種造血幹細胞移植患者158例(男性98例、女性60例、平均年齢 32.0 ± 9.48 歳)を対象とし、血液内科のデータベースを中心にその後方視的に解析した。腎機能をestimated GFR (eGFR)で評価した後、eGFR 30 mL/min未満を慢性腎機能障害(CRF)と定義した。

CRFの有病率は調査時点で158例中27例(17.1%)、男性患者18例、女性患者9例だった。このうち慢性血液透析に導入が必要となった患者は7例(25.9% : 7/27例)であったが、1例は透析導入直前に腎移植を行った。CRF患者の平均年齢は 33.1 ± 8.87 歳で、平均eGFR値は 20.5 ± 9.5 mL/minであった。また、移植前全身放射線照射(TBI)を受けていた患者は15例(55.6% : 15/27例)、降圧剤治療が必要な患者は20例(74.1% : 20/27例)であった。CRFに至るまでの期間が1年未満の患者は5例(18.5%)、1年以上の患者は22例(81.5%)であった。CRF出現に関連のある臨床因子を多変量ロジスティック回帰分析で検討した結果、TBI、移植期腎障害、移植後新規高血圧が有意な関連因子であった。移植期腎障害のオッズ比が10.8と最も高値であり、これがCRF発現の最重要因子であることが統計的に示された。末期腎不全に至った7例のなかから代表的1例の臨床経過を呈示した。造血幹細胞移植件数の増加と成功率の上昇から、今後は移植後CRF患者および透析患者の増加が予想される。こうしたCRFの増加は将来的な腎不全医療上重要な問題点になると考えられる。

Recent development of hematopoietic cell transplantation (HCT) has greatly improved the quality of life in critical patients with hematological malignancies. On the other hand, it is a fact that some HCT survivors suffer from chronic renal failure (CRF). We attempted to examine the clinical characteristics of CRF in patients who were successfully treated with HCT in Japan.

A retrospective analysis of 158 long-term survivors receiving HCT at Komagome Hospital was undertaken. CRF was designated as less than 30 mL/min of estimated GFR (eGFR) calculated by the MDRD formula. We statistically analyzed the influences of total body irradiation (TBI), graft versus host diseases (GVHD), renal impairment during HCT, new incidence of hypertension after transplantation, age, and gender on CRF, using the multivariate logistic regression analysis.

Twenty-seven patients (17.1%) had CRF. Their mean ages were 33.1 ± 8.87 years and mean eGFR levels were 20.5 ± 9.50 mL/min/ 1.73 m^2 . Fifteen patients were recipients of TBI (55.6%). CRF became obvious

within one year after BMT in 5 patients (18.5 %) and later in 22 patients (81.5 %). Seven patients (25.9 %) finally reached end-stage renal disease (ESRD) at the time of over 10 years after HCT. Multivariate logistic regression analysis showed that TBI, renal impairment during HCT, and new incidence of hypertension after HCT were significantly associated with CRF. Considering that 12 patients without TBI (44.4 %) developed CRF, “renal impairment during HCT”, the odds ratio of which was the highest, might be the factor most closely associated with CRF. The clinical course of a representative patient who developed ESRD was described. An increase in ESRD patients receiving HCT should be anticipated and would constitute a new important issue in nephrology.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 122-126.

Key words : HCT, TBI, CRF, GVHD

はじめに

造血幹細胞移植は造血器悪性腫瘍の根治療法として画期的なものであり、患者の生命予後および生活の質を格段に向上させている。一方、造血幹細胞移植では、通常では致死的な用量の化学療法や放射線療法を施行する毒性の高い治療法でもあるため、それらに関わる重篤な副作用や合併症に患者は曝されることになる。これをいかに回避し管理できるかが移植医療のレベルであり、成功率の鍵を握っている。腎臓学の立場からこの移植治療を眺めると、患者は3つの時期で腎疾患の厳しい洗礼を受けることになる。移植後急性期には10%前後の頻度で急性腎不全が発症するが、これは移植患者の生命予後を直接左右する危急的なものである。その時期を切り抜けた生存例のうち数%が、数年以内に慢性移植片宿主病(GVHD)に関連したネフローゼ症候群に罹患することがある^{1,2)}。さらにそうした経過を潜り抜けた生存患者のうち15~20%が慢性腎機能障害(CRF)を合併し、やがては血液浄化療法が必要な末期腎不全(ESRD)に至る^{3,4)}。

本稿では、造血幹細胞移植後、特に同種造血細胞移植後の重大な長期合併症の一つであるCRFに焦点を当てる。同種造血細胞移植生存例におけるCRFの増加は将来的な腎不全医療上の重要な問題点になると考えられ、その病像とともに、頻度、原因、特徴などについて、当院単一施設でのデータを報告する。

対象と方法

対象は、1986年から2001年の15年間に当院血液内科において移植を施行された生存例で、データのフォローアップが可能であった成人同種造血幹細胞移植患者158例(男性98例、女性60例)である。移植時平均年齢は32.0±9.48歳であった。原疾患は慢性骨髄性白血病63例、急性骨髄性白血病32例、急性リンパ性白血病26例、再生不良性貧

血18例、骨髄異形成症候群12例、非ホジキンリンパ腫4例、骨髄線維症2例、多発性骨髄腫1例であった。移植法の内訳は、幹細胞の種類別では、非血縁間骨髄移植75例、血縁間骨髄移植28例、臍帯血移植18例、末梢血移植37例であり、方法別では、骨髄非破壊性移植146例、骨髄破壊性移植12例であった。

移植後CRFの診断基準に定まったものはない。本研究においては、腎機能を日本腎臓学会慢性腎臓病対策委員会の作成したGFR推算式: estimated GFR (eGFR) [eGFR (mL/min/1.73 m²) = 0.741 × 175 × Age^{-0.203} × Cr^{-1.154} (女性ではこれに×0.742)]で計算した後K/DOQIの慢性腎臓病(CKD) stage分類を適用し、stage 4以上(eGFR 30 mL/min未満)を慢性腎機能障害(CRF)と定義した。これらの患者のカルテ、データベースを中心に後方視的に調査、検討を加えた。データは平均値±標準偏差で表示し、統計処理はDr. SPSS II (SAS Institute)を用いて、多変量ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った。p<0.05を有意差ありとした。

結 果

2006年の調査時点でeGFRが60 mL/min未満の患者は158例中51例(32.3%)存在した。その内eGFRが30 mL/min未満であるCRFの有病率は158例中27例(17.1%)であった。Table 1にCRFに至った患者の概要を示した。全患者とも移植前に検尿異常はなく、腎機能は24時間クレアチニンクリアランスで80 mL/min以上であり、腎臓の形態異常、高血圧、心疾患、糖尿病の合併症がないことが確認されていた。男女別では、男性患者18例、女性患者9例だった。このうちESRDと判断された患者は7例(25.9%: 7/27例)であったが、1例は透析導入前に造血幹細胞移植のドナーでもあった母親をドナーとして腎移植を行い成功した。患者の平均年齢は33.1±8.87歳であった。CRF患者の平均eGFR値は20.5±9.5 mL/minであった。また、造血幹細胞移植後慢性腎機能障害の古典的原因⁵⁾とし

Table 1. Profiles of 27 CRF patients

Age(years) : Mean±SD	33.1±8.87
Gender : Male	18
Female	9
Number of ESRD : HD	6
Transplantation	1
eGFR(mL/min/1.73 m ²) : Mean±SD	20.5±9.50
TBI recipient : Recipient	15(55.6 %)
Non-recipient	12(44.4 %)
Hypertension : Hypertension(+)	20(74.1 %)
Hypertension(-)	7(25.9 %)
Time to reach CRF : Less than 1 year	5(18.5 %)
More than 1 year	22(81.5 %)

CRF : chronic renal failure, eGFR : estimated glomerular filtration rate calculated by MDRD formula, TBI : total body irradiation

て有名な移植前処置の一つである全身放射線照射(TBI)を受けていた患者は 15 例(55.6 % : 15/27 例), 降圧薬治療が必要な患者は 20 例(74.1 % : 20/27 例)であった。CRF に至るまでの期間が 1 年未満の患者は 5 例(18.5 %), 1 年以上経過した患者は 22 例(81.5 %)であった。

Table 2 に CRF 出現に関連のある臨床因子を多変量ロジスティック回帰分析で検討した結果を示す。有意な関連因子として, TBI, 移植期腎障害, 移植後新規高血圧が見出された。移植期腎障害の範疇には移植後 6 カ月以内に血清尿素窒素値および Cr 値の軽度上昇例から急性腎不全で治療を受けた例までが含まれる。移植後新規高血圧とは移植後に収縮期血圧が 140 mmHg 以上に持続上昇した患者である。患者の移植時年齢, 性別, 急性および慢性 GVHD 罹患の有無は有意な関連因子ではなかった。

Fig. に維持血液透析に至った 7 例の中から代表的 1 例の臨床経過と 1/Cr 値の変化を呈示した。42 歳男性で, 慢性骨髄性白血病の治療目的で 1990 年 6 月に同種骨髄移植

が行われた症例である。TBI の前処置はなかった。経過中にエンドキサン投与後の急性心不全, 出血性膀胱炎, シクロスポリン腎症, ウイルス性腸炎による高度脱水症により 3 回の急性腎機能障害を経験し, 慢性腎不全となった。その後は緩徐な経過で移植後 13 年目に維持透析導入となった。Table 3 に ESRD 7 例の概要を示した。7 例の ESRD 患者のうち TBI 歴ありは 3 例, TBI 歴なしは 4 例であった。移植時平均は 33.1±9.36 歳, 血液透析導入時平均年齢は 44.0±10.1 歳, 透析導入まで平均 10.9±3.72 年が経過していた。

考 察

造血幹細胞移植は致死的な造血系悪性腫瘍を根治する有力な治療法として発展を遂げてきた。先進国では年間造血幹細胞移植件数は腎臓移植件数よりも多く³⁾, 適用範囲は, 固形癌, 難治性膠原病などにも広がられている。本邦においても 1970 年代以降徐々に発展を続け, 平成 18 年度の骨髄移植推進財団のプレスリリースでは累積移植件数は 10,000 件を超え, 年間移植件数も 900 件以上となり, 毎年その件数は増加しつつある。一方で, 本治療は前処置において通常の用法・用量をはるかに超える大量の免疫抑制薬や細胞毒性を持つ抗癌剤が投与されるうえに, 移植後早期の骨髄枯渇期の感染症を予防するため, 抗生物質, 抗真菌薬, 抗ウイルス薬も同時に投与されることが多い。こうした背景が患者の腎臓機能に多大な負担をかけていることは十分に想像できることである。これに骨髄機能不全を背景とした敗血症など重篤な感染症, 出血や急性 GVHD による難治性水様性下痢などからくる循環不全, シクロスポリンを代表とするカルシニューリン阻害薬などの副作用が加わり, 血栓性微小血管症(TMA)などの病態を根底とする急性

Table 2. Related factors of CRF

Variables	OR	95 % CI	p value
TBI(+)	7.036	1.819~27.219	0.0047
Renal impairment during HCT(+)	10.819	2.775~42.176	0.0006
New incidence of HBP(+)	4.120	1.056~16.056	0.0415
Acute GVHD(+)	1.393	0.393~4.940	0.6076
Chronic GVHD(+)	1.114	0.307~4.039	0.8694
Age	0.984	0.927~1.044	0.5862
Gender	1.896	0.537~6.693	0.3198

TBI : total body irradiation, HCT : hematopoietic cell transplantation, HBP : high blood pressure (Hypertension), GVHD : graft versus host disease, OR : odds ratio, CI : confidence interval

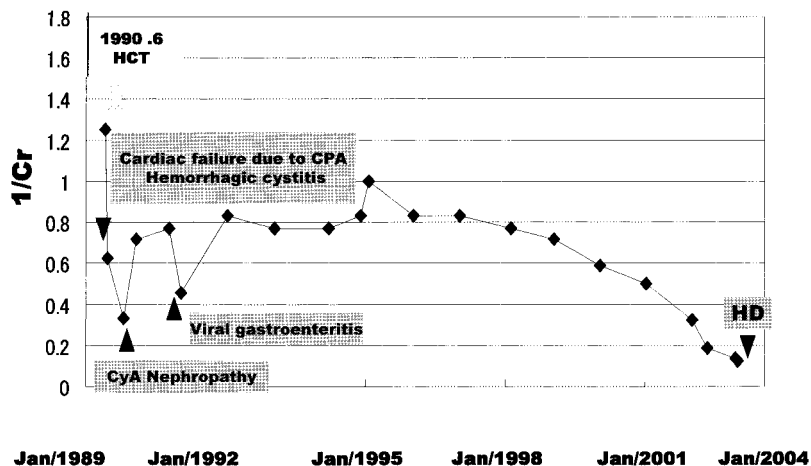


Fig. Clinical course and Cr/1 of a typical case

ESRD : end-stage renal disease, CML : chronic myelocytic leukemia, HCT : hematopoietic cell transplantation, CPA : cyclophosphamide, HD : hemodialysis

Table 3. Summary of ESRD patients after HCT

Gender	Genesis	Age on HCT (years)	Age on ESRD (years)	HCT to ESRD (years)	TBI
F	CML	39	55	16	+
M	CML	42	55	13	-
M	ALL	22	31	9	+
F	ALL	22	36	14	+
M	AML	31	40	9	-
M	AML	48	53	5	-
M	AA	28	38	10	-
		33.1±9.36	44.0±10.1	10.9±3.72	

CML : chronic myelocytic leukemia, ALL : acute lymphocytic leukemia, AML : acute myelocytic leukemia, AA : aplastic anemia

腎障害が発症すると推察されている^{3,4,6)}。重症の移植後急性腎障害は致死的である場合が多いことは報告¹⁾されているが、軽症急性腎障害が移植生存患者に carry-over されるかどうかは明確ではない^{3,4,7)}。

今回の研究により、当院での同種造血幹細胞移植後 CRF の有病率は 17.1 % であることがわかった。欧米では移植後 CRF の頻度は 15~20 % とされており^{3,7)}、今回の結果もほぼ一致していた。また、Cohen らの一連の報告^{5,8,9)}によれば、CRF 発現は治療レジメンのなかでも TBI による腎臓内皮障害が主要原因と考えられている。これがきっかけとなって、GVHD、感染、薬剤(カルシニューリン阻害薬)などの種々の要因が後発的に CRF 発症に関与してくると推察されている^{3~5)}。しかし、今回の統計的検討では、TBI は有意な CRF 関連因子ではあったが(Table 2)、Table 1 に示されたごとく、TBI を受けていない 12 例(44 %)の患者

においても慢性腎不全は発現していた。また、ESRD に至った 7 例のうち 4 例は TBI 歴がなかったことなどから、必ずしも TBI が CRF 発現の必須条件でないことが示されたと言えよう。むしろ、われわれは多くの臨床経験と移植期腎障害のオッズ比が 10.8 と最も高値であったことから(Table 2)、これが CRF 発現の最重要因子であると考えている。この点は、Noel ら⁶⁾が論文のなかで言及していたが、今回の結果により初めて「移植期腎障害」が carry-over されて CRF の原因になることが明確にされたと言えよう。移植後に新たに高血圧が発症してくることも統計的に CRF 関連因子とされたが、これは臨床とすり合わせてみればむしろ CRF 発症の結果を表わしている側面もあり、一概に CRF の原因とは考えにくい。もちろん、経過中の高血圧の持続が CRF 進展・増悪に関与している可能性は十分ありうる。従来からカルシニューリン阻害薬は TMA の危険因

子と認識されているが、当院ではすべての同種造血幹細胞移植患者がこれを投与されていたため、今回の統計的検討からは外した。

移植後 CRF は進行性であり、ほぼ Fig. に示したような緩徐な経過を辿りながら腎機能は廃絶していくことが多い。現時点で 7 例が ESRD に至ったが、現在外来通院中の残りの CRF 患者も徐々に Cr 値の上昇がみられており、いずれ ESRD になることは不可避であろう。Table 3 に示したように、患者は平均約 11 年で ESRD に至っていた。こうした CRF 患者の管理については、あらゆるタイプの腎疾患患者に推奨されているように、血圧コントロールを中心に据えた全身的な治療を行うべきである。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬は、動物モデルにおける放射線腎症の進行を遅延させることから¹⁰⁾、この目的のためにも推奨されている。最近本邦から、同種骨髄移植後の患者の腎機能低下抑制にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が有用であったとの報告¹¹⁾があり、期待が持たれる。当院では透析療法導入なしに、造血幹細胞移植と同じドナー(母親)から移植腎を提供された患者がいたが、経過は順調である。このパターンは、移植片への免疫寛容の面から生着しやすいとの報告¹²⁾があり、現在、経過を観察中である。

Table 3 に示した当院一施設での造血幹細胞移植後 CRF の ESRD 移行は、2000 年 3 月から 2004 年 12 月までの約 4 年間に集中しており 158 例中 7 例(平均年齢 44 歳)であった。これは単純計算では 0.011 人/患者・年であり、「移植患者 1 万人当たり年間 110 人」が ESRD に至る計算となる。2004 年時の日本人の総人口を 1 億 2 千万人と推定すると、2004 年度「わが国の慢性透析療法の現況¹³⁾」に記載のデータに基づいた年齢 40~49 歳での一般透析導入率の概算値が「人口 1 万人当たり年間 0.07~0.12 人」となることから、移植後生存例はかなり高率で ESRD になることが推測される。これは米国でも同様であり¹⁴⁾、今後こうした維持透析患者の増加が十分に予想される。

おわりに

造血幹細胞移植件数は本邦の統計でも年々増加の一途を辿り、その成功率も上昇している。したがって、今回の研究結果および当院での日常臨床の経験からも、今後は移植後 CRF 患者および透析患者の増加が予想される。こうした CRF の増加は将来的な腎不全医療上の重要な問題点になるかも知れない。

謝 辞

本研究全般にわたり多大なご協力をいただきました東京都立駒込病院血液内科 坂巻壽先生、秋山秀樹先生、大橋一輝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. 迫田邦裕, 澁谷あすか, 鈴木一恵, 齊藤 博, 根本哲生, 田部井 薫, 安藤 稔. 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—. *日腎会誌* : 2007 ; 49 : 999-1006
3. Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC. Renal failure associated with cancer and its treatment : an update. *Am J Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 151-161.
4. 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.
5. Cohen EP. Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 903-918.
6. Noel C, Hazzan M, Noel-Walter MP, Jouel JP. Renal failure and bone marrow transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2464-2466.
7. 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.
8. Lawton CA, Cohen EP, Murray KJ, Derus SW, Casper JT, Drobyski WR, Horowitz MM, Moulder JE. Long-term results of selective renal shielding in patients undergoing total body irradiation in preparation for bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997 ; 20 : 1069-1074.
9. Cohen EP. Renal failure after bone-marrow transplantation. *Lancet* 2001 ; 357 : 6-7.
10. Cohen EP, Moulder JE, Fish BL, Hill P. Prophylaxis of experimental bone marrow transplant nephropathy. *J Lab Clin Med* 1994 ; 124 : 371-380.
11. Ichida S, Okada K, Itoh M, Okada R, Katoh N, Kasai M, Yuzawa Y. Bone marrow transplant nephropathy successfully treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 78-81.
12. Sayegh MH, Fine NA, Smith JL, Rennke HG, Milford EL, Tilney NL. Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donors. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 954-955.
13. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2004 年 12 月 31 日現在). *透析会誌* 2006 ; 39 : 1-22.
14. Cohen EP, Drobyski WR, Moulder JE. Significant increase in end-stage renal disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 39 : 571-572.