

特集：腎移植

腎移植と再発性腎疾患

伊藤洋輔

はじめに

近年の免疫抑制療法の進歩に伴い、以前のような超急性拒絶、薬剤性腎障害などをみることはほとんどなくなり、生体腎移植においては、2006年度の統計で¹⁾1年生着率は95%、5年生着率で90%にまで向上している。今後、更なる長期正着率の向上のためには、慢性拒絶の克服、生活習慣病の予防などに加え、原疾患の再発に対する対応も重要であり、本稿では再発性腎炎を中心に、現状の問題点を踏まえて概説する。

現状の問題

“再発”を論ずるにあたり、問題となってくるのは、原疾患自体が不明であることがいまだに多いことである。レシピエントの原疾患(表1)²⁾のうち糸球体腎炎は約半数を占めるが、腎生検が施行されているのは474例中255例(54%)であり、それ以外の患者では移植後に腎炎が出現してもそれが“再発”であるか否かの確証を得ることはできないことになる。また、どの時点で再発とするかも定まった見解はない。例えばIgA腎症であれば、プロトコール生検の蛍光抗体法にてIgAの沈着を認めた時点か、尿蛋白が定性で陽性となった時点か、定量で0.5~1g/日を超えた時点か、など、報告によりさまざまであるのが現状である。

本邦で再発に関する統計はなく、移植腎喪失原因の統計と各施設の成績の報告が頼りである。治療に対しても施設間の免疫抑制療法が異なり、各施設単独では症例数もさほど多くはないため、ランダム化比較試験が組めず、エビデンスと呼べるものは皆無である。すべてが直ちに解消可能な問題ではないが、まずは標準的な治療方針の策定を目指

すべきところであろう。

再発性腎炎

表2³⁾はChoyらが再発性腎炎についてまとめたものであるが、本邦からのデータはIgA腎症と巣状糸球体硬化症(FSGS)のみであり、海外とは使用されている免疫抑制療法の違い、導入原疾患の違いなどがあり、これらをすべて本邦に当てはめることは難しい。

バジリキシマブ+ステロイド(PSL)+カルシニューニン阻害薬(CNI)+ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の4剤併用免疫抑制レジメが標準となってきた2002年以降、本邦で報告された再発性腎炎はFSGS、IgA腎症以外に、微小変化型ネフローゼ症候群、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、混合性結合織病、ANCA関連血管炎である。学会での症例報告のものも多く、これらすべてについて詳述することはできないが、各疾患について最近の見解と本邦報告を中心に述べる。

1. 巣状糸球体硬化症

小児では末期腎不全となる原疾患としてFSGSの割合が高いこともあり⁴⁾、再発報告が多く、その再発率は30~40%程度とされている。再発は移植後24時間以内に蛋白尿が出現することが多いが、臨床的な再発としては移植後1年以降に報告されていることが多い。Bertelliら⁵⁾は遺伝性FSGSの再発とpodocin異常との関連性を報告したが、本邦ではFurueら⁶⁾が11例について解析し、その関連性は認められなかったと報告している。

再発時は移植直後から蛋白尿をきたすことが多いため、移植前に血漿交換(PEX)と免疫抑制薬の投与が行われるようになり、再発率の低下が報告⁷⁾されてきている。成人では本邦での報告は少なく、海外ではPardonら⁸⁾が成人33例を検討し再発率は34%、移植前にシクロスポリン使用例

表 1 レシピエントの原疾患

	生体腎 (n=923)	献腎・脳死体腎 (n=191)		生体腎 (n=923)	献腎・脳死体腎 (n=191)
糸球体腎炎	474(51.4%)	135(70.7%)	抗糸球体基底膜腎炎	1	0
微小変化型	4	1	紫斑病性腎炎	5	0
IgA 腎症	174	18	(アレルギー性腎炎)		
メサンギウム増殖性腎炎	6	1	溶血性尿毒症性症候群	1	1
膜性腎炎	4	3	その他	1	0
膜性増殖性腎炎	12	6	遺伝性疾患・先天性代謝異常	63(6.8%)	14(7.3%)
巣状糸球体硬化症	38	6	多発性嚢胞腎	37	3
半月体形成性腎炎	6	0	ネフロン瘻	4	2
管内増殖性腎炎	2	0	アルポート症候群	13	4
分類不能の腎炎	9	10	Fabry 病	1	1
腎生検未施行	219	90	その他	8	4
間質性腎炎	18(2.0%)	0(0.0%)	高血圧	28(3.0%)	3(1.6%)
感染性	1	0	腎硬化症	25	2
薬剤性	7	0	悪性高血圧	3	1
自己免疫性	1	0	腎・尿路疾患	79(8.6%)	5(2.6%)
その他	9	0	低形成腎	50	1
全身性疾患	119(12.9%)	11(5.8%)	逆流性腎症	17	2
糖尿病性腎症-IIDM	22	8	閉塞性尿路疾患	3	1
糖尿病性腎症-NIDDM	85	0	腎・尿路結核	1	0
痛風腎	3	0	腎・尿路悪性腫瘍	3	0
アミロイド腎	2	0	その他	5	1
妊娠腎	6	3	その他	109(11.8%)	15(7.9%)
その他	1	0	急性腎不全	1	1
血管性, 血管炎腎症(自己免疫 疾患を含む)	17(1.8%)	5(2.6%)	腎外傷	2	0
SLE	9	4	その他	106	14
			記入なし	16(1.7%)	3(1.6%)

が多く、再発例での移植腎 5 年生着率は 57%であった。再発後の治療としては PEX, LDL 吸着が有効であったと報告されている。抗 CD-20 抗体であるリツキシマブは有用であったとする報告も多いが、Yabu ら⁹⁾は成人再発例の連続 4 例に使用し、全く蛋白尿減少効果がなかったとしている。

2. IgA 腎症

IgA 腎症の再発率は 13~50%と報告によってかなり異なる³⁾。この理由としては前述の通り、再発の定義が異なること、追跡期間が異なることなどが考えられる。再発性 IgA 腎症による移植腎の予後は当初は良好と考えられていたが、追跡期間が長くなるに従い、さほど良好なものではないことが明らかになってきている。その移植腎喪失率は 1.3~16%, 10 年では 9.7% (95%信頼区間 4.7-19.5%)とされている¹⁰⁾。

Chandrakantan ら¹¹⁾は免疫抑制療法のレジメをアザチオプリンから MMF に変更しても再発率に変化はなかったと報告しており、また、CNI の変更、シロリムスの使用、ス

テロイドの早期漸減なども IgA 腎症の再発率を減じることとはできていない。再発性 IgA 腎症に対し、Fish oil, ACE 阻害薬, ARB は蛋白尿減少に効果はあるとされるが、完全寛解導入に至るところではない。

薬物療法のみでは有用な治療が見出せない状況であるが、近年本邦では、native の IgA 腎症と同様に再発性 IgA 腎症に対しても扁桃腺摘出+PSL パルス療法が有用であったという症例が 7 施設より報告されており、今後の症例の蓄積が待たれるところである。

3. 膜性腎症

膜性腎症の再発は報告が少なく、また再発か *de novo* かの鑑別が非常に難しい。これは、膜性腎症が移植後にもみられる悪性腫瘍、B・C 型肝炎などを主因として二次性に生じてくるケースが多々あるためである。再発か *de novo* かを判断する材料としては、再発例は比較的早期に(移植後平均 10 カ月前後)再発すること、ネフローゼレベルの蛋白尿をきたすことがあげられていた。近年 Dabede ら¹²⁾は、19

表 2 再発性糸球体腎炎の種類とその再発率, グラフト喪失の危険率, 治療戦略

	臨床的再発率*1	移植後 5~10 年の 再発による グラフト喪失危険率*2	予防法, 治療戦略
IgAGN	13~46 %	2~16 %	ACE 阻害薬 and/or ARB の使用
FSGS	20~50 %	13~20 %	再発しグラフト喪失に至ったことのあるレシピエントには生体腎を避ける。 再発のリスクが高いレシピエントには術前に血漿交換を施行する。 血漿交換を繰り返す。 シロリムスをベースにした免疫抑制のレジメからカルシニューリン阻害薬を省略しない。 導入療法を避ける。
MPGN			
type I	20~25 %	~0.15 %	有効な方法はなく, 二次的な病因を除外する。
type II	80~100 %	15~30 %	有効な方法はなく, 二次的な病因を除外する。
MN	10~30 %	10~15 %	有効な方法はなく, 二次的な病因を除外する。
ANCA	~17 %	6~8 %	原病の活動性がなくなるまで移植を延期する。 再発時にはシクロホスファミドを使用する。 再発時に ANCA の titer が高く, 腎生検で細胞性半月体形成が認められた場合は血漿交換とシクロホスファミド±IVIg を行う。
SLE	2~9 %	2~4 %	原病の活動性がなくなるまで移植を延期する。 再発時には MMF の使用を考慮する。
Anti-GBM	Rare	Rare	原病の活動性がなくなるまで移植を延期する。 再発時に抗 GBM 抗体の titer が高く, 腎生検で細胞性半月体形成が認められた場合は血漿交換とシクロホスファミド±IVIg を行う。

*1 臨床的に蛋白尿・血尿・腎機能障害が出現した時点で再発と診断

(文献 3 より引用, 改変)

*2 すべての腎移植患者に対する割合

例の検討で 8 例(42%)が再発したとしている。再発時の組織像としては光顕ではほぼ所見がなく, 蛍光抗体法では IgG が基底膜に顆粒状に沈着するが, C3 はほとんど認めず, 電顕では全例に上皮下の deposit を認めた。再発時の尿蛋白は 825±959(64~2,286)mg/日とさほど多くはなく, 3 例は尿蛋白が陰性であったが, その後の経過で 8 例中 3 例がネフローゼレベルまで蛋白尿が増加したとしている。このことから, プロトコール生検で再発が診断された場合は, その時点の尿蛋白の量にかかわらず, その後の経過で増悪する可能性が示唆される。

現在のところは再発時の有用な治療方法は確立されておらず, 再発 10 年後の移植腎喪失率は 10~15%と¹⁰⁾されている。

4. 膜性増殖性糸球体腎炎

Braun ら¹³⁾は, II 型 MPGN では 18 例中 12 例(67%)に再発が認められるとしているが, 本邦では I, III 型に比べ II 型 MPGN が極端に少ないこともあり, Aita ら¹⁴⁾が 2 例について報告しているのみである。1 例は 16 日目のプロトコール生検で再発を認め, 50 日目から顕性の蛋白尿が出現し, もう 1 例では 42 日目のプロトコール生検で再発を認

め, 108 日目から顕性の蛋白尿が出現している。いずれも移植後早期の再発であるが, 両症例とも術前より低補体血症を認め, 原病の活動性が示唆されるころではあるが, 補体価と再発率に相関は認められなかったとしており¹³⁾, 真偽は不明である。

I 型の再発率は 20~50%で, リスクとしては HLA-B8DR3, 生体ドナー, 以前の再発による移植腎喪失などがあげられている¹⁵⁾。再発 10 年後の移植腎喪失率は 15%程度とされている。現在のところ再発時の有効な治療方法は確立されていない。

5. ANCA 関連血管炎(AAV)

Nachman らは再発率は約 17%で, MPO-ANCA 陽性と PR3-ANCA 陽性例とでは差がない¹⁶⁾としている。また, 臨床的に病勢が落ち着いている場合は ANCA の力価によって再発率に差はないとしているが, これは施設間で ANCA の測定方法が異なり, いまだに世界共通の測定方法が確立されていない影響もある。ほかにも罹病期間, ドナーの種類についても再発率は変わらなかったと報告されている。

native の ANCA 関連血管炎に対しては MMF が有用である, という報告¹⁷⁾が散見されているが, 移植に関しては

Gera ら¹⁸⁾が PSL+タクロリムス+MMF の免疫抑制療法で 35 例中 3 例に腎外病変の再発をみたが、腎病変の再発はなかったとしている。ただし、28 例には induction therapy に ATG が用いられており、この影響も否定しきれないところである。

再発例に関してはシクロホスファミドで 16 例中 11 例が寛解をみていると報告されたが¹⁶⁾、native のウェゲナー肉芽腫(WG)の患者でシクロホスファミド治療を受けた 128 例中、44%が出血性膀胱炎、膀胱癌、骨髄形成異常に罹患し、女性の 54%が不妊に至った¹⁹⁾としており、長期の連用は慎むべきである。

native の AAV に対してリツキシマブの有用性が報告されるようになり、Hermle ら²⁰⁾は移植後の WG に対しても有用であったとしている。今後期待しうる治療法ではあるが寛解は一過性で、繰り返しリツキシマブの投与を必要とする場合もあり、本邦で使用するにはまだ問題が残っている。

おわりに

移植腎の長期成績が向上するにつれ、移植腎の生着に関して急性・慢性拒絶のみではなく再発性腎炎が影響を与える比重が高くなっていくことが予想される。再発性腎炎は移植後の免疫抑制下という状況にもかかわらず発症し、われわれがこれまで持ちうる手法では制御しきれないのが現状である。再発により知りうる知見が、native な腎炎についてのブレイクスルーとなり、新たな治療法が見出されることが望まれる。

文 献

- 臓器移植ファクトブック 2007, 日本移植学会広報委員会編
- 腎移植臨床登録集計報告(2007)-2 2006 年実施症例の集計報告(2). 移植 2007; 10: 414-422.
- Choy BY, Chan TM, Lai KN. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2535-2542.
- NAPRTCS 2004 Annual Report. Available online at <https://web.emmes.com/study/ped/annrept/annrept2004.pdf>
- Bertelli R, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am J Kidney Dis* 2003 41: 1314-1321.
- Furue T, et al. Clinical features and mutational survey of NPHS2 (podocin) in Japanese children with focal segmental glomerulosclerosis who underwent renal transplantation. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 341-346.
- Otsubo S, et al. Effect of post-transplant double filtration plasmapheresis on recurrent focal and segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients. *Ther Apher Dial* 2004 8: 299-304.
- Pardon A, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1053-1059.
- Yabu JM, et al. Rituximab failed to improve nephrotic syndrome in renal transplant patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2008; 8: 222-227.
- Briganti EM, et al. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 103-109.
- Chandrakantan A, Ratanapanickich P, Said M, Barker CV, Julian BA. Recurrent IgA nephropathy after renal transplantation despite immunosuppressive regimens with mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1214-1221.
- Dabede TS, et al. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. *Am J Transplant* 2008; 8: 1318-1322.
- Braun MC, et al. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis type II in renal allografts: The North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study experience. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2225-2233.
- Aita K, et al. Early recurrence of dense deposit disease with marked endocapillary proliferation after renal transplantation. *Pathol Int* 2006; 56: 101-109.
- Andresdottir MB, et al. Recurrence of type I membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation: analysis of the incidence, risk factors, and impact on graft survival. *Transplantation* 1997; 63: 1628-1633.
- Nachman PH, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1544-1550.
- Stassen PM, et al. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 798-802.
- Gera M, et al. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; 71: 1296-1301.
- Hoffman GS, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-498.
- Hermle T, et al. Successful therapeutic use of rituximab in refractory Wegener's granulomatosis after renal transplantation. *Clin Nephrol* 2007; 68: 322-326.