

# 骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後に発症し、治療後再発を繰り返したが、免疫抑制薬強化により寛解した膜性腎症ネフローゼ症候群の 1 例

松浦友一\*<sup>1</sup> 平本展大\*<sup>2</sup> 岩佐健史\*<sup>1</sup> 庄司正昭\*<sup>1</sup>  
大橋 健\*<sup>1</sup>

Complete remission of repeated recurrent membranous nephropathy after non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation

Tomokazu MATSUURA \*<sup>1</sup>, Nobuhiro HIRAMOTO \*<sup>2</sup>, Takeshi IWASA \*<sup>1</sup>, Masaaki SHOJI \*<sup>1</sup>, and Ken OHASHI \*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, \*<sup>2</sup>Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

## 要 旨

症例は 64 歳，男性。治療関連骨髄異形成症候群に対して，骨髄非破壊的血縁者間末梢血幹細胞移植を行った。移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD) 予防目的にて投与していたタクロリムス (TAC) を 0.6 mg/日から 0.3 mg/日まで減量した半月後 (移植 7 カ月後) に，ネフローゼ症候群 (蛋白尿 16.67 g/日) を発症した。腎生検では膜性腎症 (Stage I) の所見であった。ステロイド大量投与 (プレドニゾン (PSL) 50 mg/日) により一旦は不完全寛解 I 型まで改善したが，維持量 (PSL 5 mg/日) に減量した後ネフローゼ症候群の再発 (蛋白尿 7.81 g/日) を認めた (移植 18 カ月後)。再び PSL を 50 mg/日まで増量したところ蛋白尿は減少に転じたが，腎障害の副作用を考慮して TAC を中止すると，蛋白尿は 6.37 g/日にまで再度増悪した (移植 21.5 カ月後)。TAC の代わりにシクロスポリン A (CsA) (30 mg/日) の投与を開始したところ，蛋白尿は再び順調に改善し完全寛解となった。本例は，免疫抑制薬の減量や中止に伴って 2 度の再発を認めた末梢血幹細胞移植後膜性腎症ネフローゼ症候群であり，いずれも免疫抑制薬の強化により改善し，最終的に完全寛解に至った。世界的に造血幹細胞移植の症例が増加するなかで，移植後のネフローゼ症候群に遭遇する機会が増えている。造血幹細胞移植後ネフローゼ症候群再発に対する治療を行った貴重な症例と考えたので報告する。

A 64-year-old man with treatment-related myelodysplastic syndrome (MDS) underwent non-myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation from a fully HLA-matched sibling. Seven months after transplantation, he suffered from nephrotic syndrome (proteinuria 16.67 g/day) around two weeks after tapering tacrolimus (TAC) for the prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD). A renal biopsy revealed membranous nephropathy (Stage I). Treatment with prednisolone (PSL), starting with 50 mg daily, resulted in incomplete remission type I. Although remission was maintained for 7 months, nephrotic syndrome recurred (proteinuria 7.81 g/day) after tapering PSL (5 mg/day) (18 months after transplantation). His PSL dose was increased again to 50 mg daily, and proteinuria improved again. Two weeks after discontinuation of TAC as it was suspected of worsening his renal function, proteinuria increased again to 6.37 g/day (21.5 months after transplantation). After administration of cyclosporin A (CsA) (30 mg/day) instead of TAC, proteinuria re-improved and complete remission of nephrotic syndrome was achieved. In this case, nephrotic syndrome worsened twice just after taper-

ing or discontinuing immunosuppressive medication, and reinforcement of immunosuppression was effective in improving proteinuria. As hematopoietic cell transplantation (HCT) is an increasingly common treatment worldwide, the opportunities to see patients with nephrotic syndrome after HCT are also increasing. Our case serves as a reference to manage the recurrence of nephrotic syndrome after HCT.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 1327-1334.

**Key words :** hematopoietic stem cell transplantation, peripheral blood stem cell transplantation, non-myeloablative conditioning, nephrotic syndrome, membranous nephropathy

## 緒 言

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HCT) は、急性白血病や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍をはじめとする悪性疾患の根治を目標として行われる治療であり、全世界で年約 2 万人の患者がこの治療を受けている<sup>1)</sup>。日本造血細胞移植学会の全国調査報告によると、本邦では 2010 年に約 4,000 例の造血幹細胞移植が実施されている。多くの患者が治療の恩恵にあずかれるようになったため、その合併症についての知見も蓄積してきた。HCT 後に特徴的な腎障害の存在も知られるようになり、その発症時期や検査所見・投薬内容により、腎障害の原因が推定できるようになってきた。

例えば、HCT 後急性期の腎障害をきたす主な原因として、抗癌薬や抗生物質、免疫抑制薬であるカルシニューリン阻害薬などによる薬剤性腎障害、腫瘍崩壊症候群、hypovolemia による腎虚血、敗血症などの感染症があげられるが、そのほかに特徴的な病態として、静脈閉塞性肝疾患 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome : hepatic SOS) に伴う腎障害がある<sup>2)</sup>。HCT 後亜急性期～慢性期の特徴的な腎障害としては、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA)、カルシニューリン阻害薬による腎障害、移植前処置として施行される全身放射線照射 (total body irradiation : TBI) に伴う放射線腎症、ネフローゼ症候群 (nephrotic syndrome : NS) があげられる<sup>1)</sup>。

HCT 後 NS に対する症例報告やそれまでの報告をまとめた論文が散見されるようになってきた<sup>3~8)</sup>。HCT 後 NS の発症頻度は 0.3~8% と各報告によりばらつきがあるが<sup>9)</sup>、HCT を受ける患者数が世界的に増加している現状を踏まえると、HCT 後の NS に遭遇する機会も増えてくるはずであり、腎臓内科医も今後、この病態に対する認識や対策が必要になってくるであろう。

今回われわれは、HCT 後に膜性腎症 NS を発症し、ステロイド投与にて一旦寛解に至ったものの再発した症例を経

験した。HCT 後 NS の治療に対する理解を深めるうえで貴重な症例と考え、文献的な考察を加えつつ報告をする。

## 症 例

**患 者 :** 64 歳, 男性

**主 訴 :** 下腿浮腫

**現病歴 :** 2004 年 3 月 Hodgkin リンパ腫 (混合細胞型, Stage IVB) を発症した。ABVD 療法 (ドキシソルビシン, プレオマイシン, ビンブラスチン, ダカルバジン) を 8 コース施行したところ完全寛解に至ったため、12 月に治療を終了した。その後、2005 年 3 月頃から LDH 上昇、汎血球減少が進行したため骨髄検査を行ったところ、治療関連骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) 不応性貧血 (refractory anemia : RA) と診断された。当時は低リスク群 (Low) であり経過観察のみでしばらく著変を認めなかったが、2009 年 2 月頃より血球減少が進行するようになった。同年 12 月に MDS の治療のため、蛋白同化ステロイド薬メテノロン、免疫抑制療法として抗胸腺グロブリン (anti-thymocyte globulin : ATG) とシクロスポリン (cyclosporine A : CsA) の投与を行ったが、いずれも投与後に肝機能の一過性の増悪を認めたため中止となった。なお、当時より採血で B 型肝炎ウイルスの既感染パターンであったが、HBV-DNA が陰性であるため関与は否定的で、薬剤性肝障害との評価になった。その後は、高齢のため保的に経過をみていたが、2010 年 5 月には血球減少がさらに悪化し、WBC 300/ $\mu$ L、Hgb 5~6 g/dL、PLT 0.5~1 万/ $\mu$ L にまで減少した。高齢でリスクは高かったが、造血幹細胞移植を行わなければ改善が望めないとの判断のもと当院紹介となった。2010 年 (62 歳時) 7 月初旬に長男 (HLA 6/6 一致) をドナーとして同種末梢血幹細胞移植 (peripheral blood stem cell transplantation : PBSCT) を施行した (輸注細胞数 : CD34 陽性細胞  $5.1 \times 10^6$  個/kg)。高齢のため、移植前処置の毒性を軽減したミニ移植 (骨髄非破壊的移植 : non-myeloablative

Table 1. Laboratory findings on the first admission

Urinalysis		Blood chemistry		Coagulation system	
S. G.	1.024	TP	4.4 g/dL	PT-INR	0.97
pH	5.5	ALB	2.0 g/dL	Others	
Protein	(3+)	TB	0.3 mg/dL	RPR	(-)
	16.67 g/day	T-Chol	250 mg/dL	TPHA	(-)
Glucose	(-)	BS	102 mg/dL	HTLV-Ab	(-)
Occult blood	(+)	BUN	20 mg/dL	HIV-Ab	(-)
Urinary sediment		Cr	0.8 mg/dL	HCV-Ab	(-)
RBC	5~9/HPF	UA	7.4 mg/dL	HBs-Ag	(-)
WBC	1~4/HPF	Na	140 mEq/L	HBs-Ab	(-)
Peripheral blood		K	4.3 mEq/L	HBc-Ab	(+)
WBC	6,200/ $\mu$ L	Cl	105 mEq/L	HBV-DNA	(-)
Neutro	78.0 %	Ca	8.1 mg/dL	RF	80x
Lymph	12.0 %	IP	4.4 mg/dL	ANA	<40x
Mono	4.0 %	GOT	18 IU/L	CH50	63 U/mL
Baso	0.0 %	GPT	10 IU/L	C3	99 mg/dL
Eosino	6.0 %	LDH	183 IU/L	C4	24.8 mg/dL
RBC	$312 \times 10^4 / \mu$ L	CRP	0.12 mg/dL	ASO	13 IU/mL
Hgb	10.9 g/dL	HbA1c	5.7 %	PR3-ANCA	(-)
PLT	$17.3 \times 10^4 / \mu$ L			MPO-ANCA	(-)

PT-INR : prothrombin time-international normalized ratio, ANA : anti-nuclear antibody, ASO : anti-streptolysin O antibody

conditioning)を選択した。移植前処置のレジメンは、フルダラビン(30 mg/m<sup>2</sup>×6 日間)・ブスルファン(3.2 mg/kg×2 日間)・全身放射線照射(total body irradiation : TBI)(2 Gy)であり、移植片対宿主病(graft-versus-host disease : GVHD)予防のため免疫抑制薬として移植後からタクロリムス(TAC)を継続使用した。移植後 13 日目に生着し、以後は比較的順調な経過であった。TAC を 2010 年 10 月下旬までに 0.2 mg/日に減量したところ、急性 GVHD による皮疹が出現したため 11 月より 0.6 mg/日に増量した。その後皮疹が軽快したため TAC を再び漸減し、2011 年 1 月下旬からは 0.3 mg/日にまで減量した。2011 年 2 月中旬(移植 7 カ月後)より下腿浮腫が出現し以後増悪した。蓄尿検査を行ったところ、10.37 g/日と著明な蛋白尿を認めたため、NS 疑いで精査加療目的にて 2011 年 3 月に入院となった。入院時に、慢性 GVHD の明らかな所見は認めなかった。

**既往歴** : 25 歳頃 ; 帯状疱疹, 45 歳 ; 虫垂炎手術, 50 歳 ; 癒着性イレウス(手術 2 回), 57 歳 ; 帯状疱疹

**家族歴** : 長男 ; 川崎病

**過敏症** : なし

**生活歴** : 喫煙歴 ; なし, 飲酒 ; 機会飲酒程度

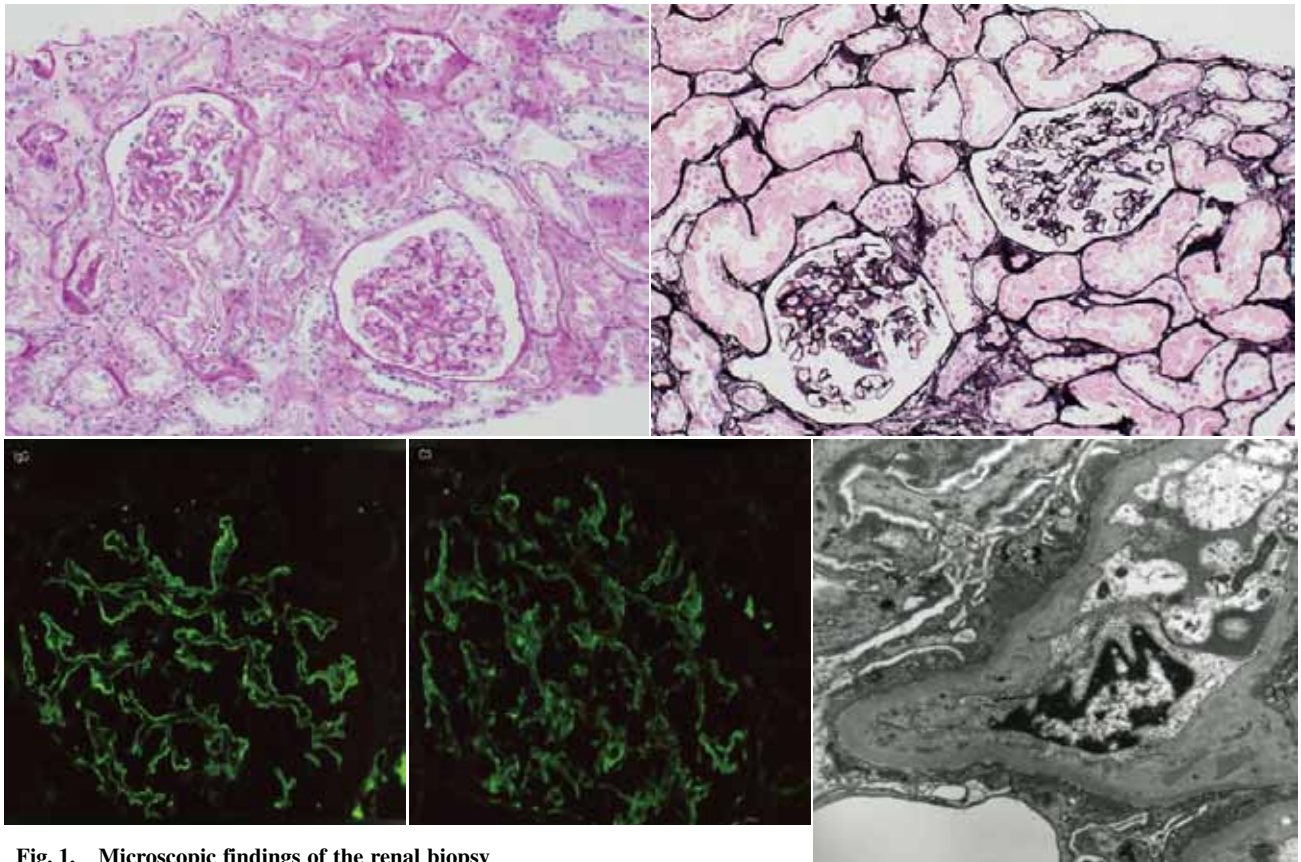
**1 回目入院時現症** : 身長 167.2 cm, 体重 56.8 kg(前回退院時(2010 年 8 月下旬 ; 47.9 kg), 体温 36.8 度, 血圧 125/86 mmHg, 脈拍 84 回/分・整, SpO<sub>2</sub> 98 %(room air), 意識

清明, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 胸部ラ音なし, 心雑音なし, 腹部は平坦かつ軟・圧痛なし, 下腿浮腫著明, 皮膚異常なし

**1 回目入院時検査所見**(Table 1) : TP 4.4 g/dL, ALB 2.0 g/dL と著明な低蛋白血症を認めた。BUN 20 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, CCr 100.7 mL/min と腎機能は正常であった。1 日蓄尿蛋白は 16.67 g/日であった。血清免疫学的検査では、抗核抗体や ANCA はいずれも陰性であり、補体価の低下も認めなかった。胸部 X 線では、心胸比 40.0 %で肺うっ血像は認めなかった。腹部超音波では、右腎嚢胞と多発性肝嚢胞を認めるのみであった。

**腎生検所見**(Fig. 1) : 20 個の糸球体を採取したが、硬化糸球体を認めなかった。HE 染色, PAS 染色, PAM 染色では、メサンギウム細胞・基質, 基底膜に特異的な変化は指摘できなかった。半月体の形成や尿細管間質障害も認めなかった。蛍光抗体法では基底膜に沿って、IgG, C3, C4 の顆粒状沈着を認めた。電子顕微鏡所見では、糸球体基底膜上皮側に electron dense deposit の沈着が認められた。以上より、膜性腎症(Ehrendreich-Chug の分類 Stage I)と組織的に診断した。

**経過**(Fig. 2) : 3 月初旬より、プレドニゾロン(prednisolone : PSL)50 mg/日で内服を開始したところ蛋白尿は速やかに減少し、5 月以降は尿蛋白 0.3~0.6 g/日と不完全寛解



a | b  
c | d  
e

Fig. 1. Microscopic findings of the renal biopsy

a, b : Light microscopic findings. (a : PAS stain, ×200, b : PAM stain, ×200)  
 c, d : Immunofluorescent microscopic findings show granular depositions of IgG(c) and C3(d) along the capillary loops.  
 e : Electron microscopic findings show electron-dense deposits in the subepithelial region.

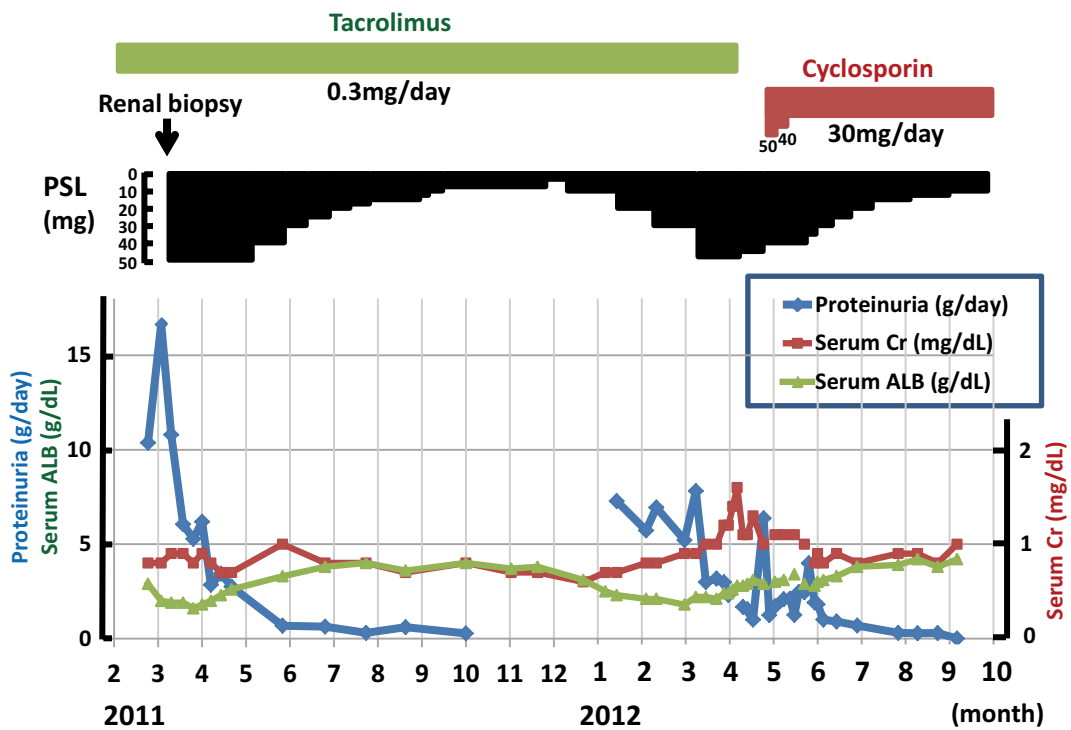


Fig. 2. Clinical course

Table 2. The variety of the patients of hematopoietic stem cell transplantation

Type of disease	leukemia, malignant lymphoma, myelodysplastic syndrome, multiple myeloma, solid tumor, aplastic anemia, other disease
Age	young, old
Sex	male, female
The source of hematopoietic progenitor cells	bone marrow transplantation (BMT), peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT), cord blood transplantation (CBT)
Donor type	autologous transplantation, allogeneic transplantation (sibling, relative, unrelated)
Preparative regimen	myeloablative conditioning, non-myeloablative conditioning (reduced intensity)
Radiation	with, without

I型まで改善した。経過良好のため PSL を漸減し、9月中旬から 7.5 mg/日の維持量とした。なお、TAC は 0.3 mg/日のまま継続投与していた。2011 年 11 月に交通事故を起こし、腰椎粉碎骨折との診断にて他院整形外科に安静加療目的で入院となった。その後も NS の経過は良好であったため、11 月下旬から PSL 5 mg/日にさらに減量となった。そのまま他院入院を続行していたが 12 月下旬に血清 ALB 2.9 g/dL まで低下し、2012 年 1 月中旬の蓄尿で 7.28 g/日と著明な蛋白尿を認め、NS の再発と診断された。2 月初旬より PSL 30 mg/日まで増量されたが、全身浮腫・胸水が増悪し蛋白尿のコントロールが不良であったため、加療目的にて 2012 年 2 月下旬に当院転院となった。

**2 回目入院時現症：**身長 167.2 cm, 体重 61.0 kg, 体温 36.9 度, 血圧 128/70 mmHg, 脈拍 89 回/分・整, SpO<sub>2</sub> 98 % (O<sub>2</sub> 2 L/min カメラ), 意識清明, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 胸部：両側下肺野に coarse crackles, 心雑音なし, 腹部は平坦かつ軟・圧痛なし, 下腿浮腫著明, 皮膚異常なし

**2 回目入院時検査所見：**TP 3.4 g/dL, ALB 1.4 g/dL と著明な低蛋白血症を認めた。BUN 29 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL であった。胸部 X 線では両側胸水を認めた。

**経 過 (Fig. 2)：**両側胸水による低酸素血症と全身の浮腫を認めたため、利尿薬を使用して体液のコントロールを図った。入院後の蓄尿蛋白でも 7.81 g/日と著明な蛋白尿であり、腎生検での再評価を考慮したが、患者の希望により生検を行わず HCT 後膜性腎症 NS の再発として治療を開始することになった。引き続き PSL 30 mg/日の投与を継続していたが、蛋白尿の改善を認めなかったため、3 月初旬

より PSL 50 mg/日に増量とした。その後蛋白尿は順調に減少するようになった。血清 Cr が 1.6 mg/dL にまで上昇したため腎障害の副作用を懸念して 4 月上旬に TAC を中止したところ、腎機能は数日で正常値に戻った。蛋白尿は 4 月中旬には 1.00 g/日にまで改善した。しかしながら、4 月下旬の蓄尿で 6.37 g/日と再度増悪を認めたため、翌日より TAC の代わりに CsA を PSL と併用する方針とした。前医にて CsA を投与された際に肝障害が発症した既往があったので、CsA 50 mg/日から慎重に投与を開始したが、予想以上に CsA の血中濃度が上昇したため(トラフ濃度 114 ng/mL), 維持量は 30 mg/日とした。CsA 開始後、特に肝障害を認めることはなかった。その後、蛋白尿は再度減少し、完全寛解に至った。現在、PSL 10 mg/日の維持量で経過観察しているが、NS 再発の所見は認めていない。また、原疾患の再発や慢性 GVHD の所見も認めない。

## 考 察

造血幹細胞移植の患者は多様である。Table 2 に示すような条件の違いによって、合併症の発症頻度に差がつくことは容易に想像がつく。HCT 後 NS の発症頻度が 0.3~8 % と各報告によりばらつきを認める<sup>9)</sup>のは、こういった患者背景の違いによるところが大きい。そのなかでも特に発症頻度が高い論文が 2 つある<sup>6,7)</sup>。1 つは Colombo らの論文で、同種幹細胞移植 (allogeneic-HCT) 後の NS 発症は全体の 8 %<sup>6)</sup>、さらにそのなかでも PBSCT の症例では 24 % (BMT は 3 %) と特に高頻度であった。もう 1 つは Srinivasan らの論文で、前処置としてミニ移植 (non-myeloabla-

**Table 3. Comparative summary of patients with NS and associated MGN and MCD after allogeneic HCT proposed by Brukamp et al.**

	Membranous glomerulonephritis (MGN)	Minimal change disease (MCD)
Proportion of all cases	61 %	22 %
Prognosis after treatment	Complete remission : 27 % Partial remission : 62 %	Complete remission : 90 %
NS onset within 9 months after cessation or tapering of immunosuppressant	61 %	70 % (All cases were within 2 months.)
Concomitant diagnosis of NS and GVHD	50 %	30 %
NS onset within 5 months after extrarenal GVHD	64 %	50 %

(文献 10 より引用)

tive conditioning)を行った患者のみを集めた特徴ある研究だが、こちらも4.3%と高い発症頻度であった<sup>7)</sup>。これらの論文から、患者背景として、PBSCTもしくはミニ移植の患者では、NSの発症頻度が高い可能性が推察されている。今回われわれが経験した症例はPBSCTかつミニ移植であり、この両者を満たしていた。

PBSCTはBMTに比べて慢性GVHDの発症率が高いことがよく知られている<sup>11)</sup>。慢性GVHDではドナーのTリンパ球が患者臓器を攻撃することが本態だと認識されており、PBSCTの移植片がBMTの移植片よりもT細胞をより多く含むことが、慢性GVHDの発症率がより高い原因だと考えられている<sup>12)</sup>。HCT後のNSを慢性GVHDの一症状と考えてよいか否かは議論の分かれるところだが、慢性GVHDと何らかの関連があり合併する率が高いと主張する論文は多い<sup>4,10,13)</sup>。これらの主張に基づいて、Colomboらの論文では、PBSCTでは慢性GVHDの発症率が高いので、慢性GVHDと関連が深いNSの発症確率も高くなったのだと考察している<sup>6)</sup>。以前に比べて造血幹細胞移植での治療選択としてPBSCTの割合が高くなっている現状から、HCT後のNSの患者も増えていくのではないかという議論はある。この推論が正しいか否かは今後の検討を要する。わが国では、2010年10月に非血縁者(骨髄バンク)からのPBSCTが許可された。今後、PBSCTの件数がわが国でさらに増加する可能性があり、NSの発症に特に注意が必要である。

ミニ移植の研究でNSの発症頻度が高かった理由につき、Srinivasanらは、1)移植片対腫瘍(graft-versus-tumor :

GVT)効果を期待して免疫抑制薬を特に積極的に減量する、2)hostのB細胞や形質細胞が移植後も残存する、というミニ移植の免疫における特徴が、NS発症に何らかの役割を果たすからだと推察している<sup>7)</sup>。そもそもミニ移植は、原則的にフル移植では毒性が強すぎて耐えられない高齢者などを対象に行うものであり、患者のselection biasもNS発症が多い原因であるとわれわれは考えている。今回の症例も、ミニ移植を採用した理由は患者が高齢だからであった。わが国で2000年に発表された、HCT後の腎障害に対するアンケート調査の結果をまとめた論文では、HCT後NSの発症頻度は0.3%であり、他の論文の報告と比べると比較的低率であった<sup>14)</sup>。この論文では患者の登録年齢を40歳以下の比較的若い年齢に限定しており、やはり患者のselection biasが結果に影響した可能性がある。今後は、患者年齢などのリスク因子とNSの発症率との関連など、異なった観点からの検討が期待される。

HCT後NSの腎生検組織型として、最も多いのは膜性腎症であり、次に微小変化型である<sup>3,5,9,10)</sup>。Brukampらの論文では、それまで報告されたHCT後NS46例についてまとめており<sup>10)</sup>、その結果をTable3に示すが、組織型は約2/3(61%)が膜性腎症で、約1/4(22%)が微小変化型であった。また、治療後の予後は、90%が完全寛解を達成した微小変化型が特に良好であった。

前述したが、HCT後NSが慢性GVHDと関連が深いと主張する論文は多い<sup>4,10,13)</sup>。その根拠として、GVHD予防として使用されている免疫抑制薬の中止・減量後にNSが発症する確率が高いこと、実際に慢性GVHDが起きると、同

時か数カ月後のタイミングで NS が発症する確率が高いことがあげられている。Bruckamp らの結果 (Table 3) でも同様の傾向であった。今回の症例も、TAC を減量したタイミングで NS が初回発症し、PSL 減量後に再発。その後 TAC を中止した際に蛋白尿が再増悪しており、免疫抑制薬の減量や中止が蛋白尿増悪の契機となっていた。一方で、他臓器における慢性 GVHD の所見は特に認めなかった。

HCT 後 NS の治療で最も多く用いられ有効性が報告されている薬剤は、腎病理組織が膜性腎症、微小変化型のいずれもステロイド (PSL など) と CsA であり、これらを第一選択とする論文が多い<sup>4,6,8,10,15</sup>)。この両者が不応の場合、治療の選択は難しくなるが、その他の免疫抑制薬として使用されているのは、MMF、シクロホスファミド、アザチオプリン、TAC、リツキシマブなどである<sup>3,4,6,10</sup>)。同じカルシニューリン阻害薬で、CsA の使用経験が圧倒的に多いのに対して、TAC を使用した症例は少数に限られているが、その理由は不明である。また、その両者の HCT 後 NS に対する治療効果を比較した論文は、われわれが知りうる限りでは存在しない。今後、長期にわたり HCT 後 NS の経過を観察する症例の報告が増えてくるのであれば、second および third line の治療をどう選択するかという議論が重要になってくる。

HCT 後の NS が、慢性 GVHD による異常免疫に伴って発症したものなのか、*do novo* の NS が偶然 HCT 後に発症したものかを区別することは難しい。Romagnani らの論文では、HCT 後微小変化型 NS の組織所見にて interstitium と periglomerular area にドナー由来の T 細胞の浸潤を大量に認めたことを報告し、これが組織学的に GVHD の所見を表わしている可能性がある」と主張している<sup>16</sup>)。その他、Kaminska らの 2 例の報告のうち、HCT 後微小変化型 NS の症例では、やはり間質 (特に periglomerular area) に T 細胞浸潤の所見を認めていた<sup>13</sup>)。しかしながら、HCT 後 NS の他の論文での腎生検組織結果を見ると、間質の細胞浸潤の記載がないか軽度のみであったとの報告がほとんどであり<sup>3,5~8,15</sup>)、必ずしも HCT 後 NS における慢性 GVHD の関与を T 細胞浸潤の有無のみで説明することは難しいのではないかと考える。今回われわれが経験した症例でも間質への細胞浸潤を認めなかったが、T 細胞の浸潤を認める例とそうではない例で、臨床的な特徴の差があるか否か今後検討する必要があるだろう。Gupta らの論文では、HCT 後の膜性腎症 NS の症例で、慢性 GVHD の所見を認めなかったことから免疫異常の関与がないとみなして、その治療に免疫抑制薬を使用せず、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (テル

ミサルタン) と ACE 阻害薬 (ラミプリル) の併用を行ったところ、NS が完全寛解に至った例を報告している<sup>17</sup>)。また Osugi らは、免疫抑制薬 (ステロイド、TAC) 不応であった HCT 後膜性腎症 NS の症例に対して、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (カンデサルタンシレキセチル) と ACE 阻害薬 (エナラプリル) の併用を行ったところ、完全寛解に至った例を報告している<sup>18</sup>)。これらの症例報告をみる限り、HCT 後 NS のなかに免疫異常が関与していない一群が含まれていることが示唆される。なお今回の症例では、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (カンデサルタンシレキセチル) を 2011 年 4 月初旬から継続投与しており、NS の再発や寛解には大きな影響を及ぼしていない印象であった。

## 結 語

骨髄非破壊的同種末梢血幹細胞移植後に発症した膜性腎症 NS で、免疫抑制療法を減量または中止したところ、2 度増悪した症例を経験した。いずれも免疫抑制療法の強化により改善し、最終的には完全寛解に至った。HCT の症例数が増し生存期間が延長するに伴い、長期の経過で再発する例も今後増えてくると予想される。今回の症例は HCT 後 NS の再発例に対する治療を考えるうえで貴重な症例である。なお、PBSCT もしくは骨髄非破壊的移植 (ミニ移植) にて HCT 後 NS の発症が多いという報告があるが、今回の症例も、この両者を満たしていた。その関連については、今後の検討を要する。

## 謝 辞

本症例全般にわたり多大なご協力をいただきました国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科 福田隆浩先生、沖中敬二先生、橋本尚佳先生、研究所分子病理分野 新井恵更先生に深謝致します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. 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.
2. Troxell ML, Pilapil M, Miklos DB, Higgins JP, Kambham N. Renal pathology in hematopoietic cell transplantation recipients. *Mod Pathol* 2008 ; 21 : 396-406.
3. Reddy P, Johnson K, Uberti JP, Reynolds C, Silver S, Ayash L, Braun TM, Ratanatharathorn V. Nephrotic syndrome associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006 ; 38 : 351-357.

4. Terrier B, Delmas Y, Hummel A, Presne C, Glowacki F, Knebelmann B, Combe C, Lesavre P, Maillard N, Noel LH, Patey-Mariaud de Serre N, Nusbaum S, Radford I, Buzyn A, Fakhouri F. Post-allogeneic haematopoietic stem cell transplantation membranous nephropathy : clinical presentation, outcome and pathogenic aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 1369-1376.
5. 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.
6. Colombo AA, Rusconi C, Esposito C, Bernasconi P, Caldera D, Lazzarino M, Alessandrino EP. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as a late complication of chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006 ; 81 : 1087-1092.
7. Srinivasan R, Balow JE, Sabnis S, Lundqvist A, Igarashi T, Takahashi Y, Austin H, Tisdale J, Barrett J, Geller N, Childs R. Nephrotic syndrome : an under-recognised immune-mediated complication of non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* 2005 ; 131 : 74-79.
8. Kemper MJ, Gungor T, Halter J, Schanz U, Neuhaus TJ. Favorable long-term outcome of nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Nephrol* 2007 ; 67 : 5-11.
9. Hu SL. The role of graft-versus-host disease in haematopoietic cell transplantation-associated glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 2025-2031.
10. Brukamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B. Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation : do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 685-694.
11. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies : an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5074-5087.
12. Storek J, Gooley T, Siadak M, Bensinger WI, Maloney DG, Chauncey TR, Flowers M, Sullivan KM, Witherspoon RP, Rowley SD, Hansen JA, Storb R, Appelbaum FR. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1997 ; 90 : 4705-4709.
13. Kaminska D, Bernat B, Vakulenko O, Kuzniar J, Tyran B, Suchnicki K, Lange A, Mazanowska O, Halon A, Klinger M. Glomerular lesion and increased cytokine gene expression in renal tissue in patients with decompensated nephrotic syndrome due to chronic GvHD. *Ren Fail* 2010 ; 32 : 510-514.
14. 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.
15. Luo XD, Liu QF, Zhang Y, Sun J, Wang GB, Fan ZP, Yi ZS, Ling YW, Wei YQ, Liu XL, Xu B. Nephrotic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation : etiology and pathogenesis. *Blood Cells Mol Dis* 2011 ; 46 : 182-187.
16. 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.
17. Gupta A, Lal C, Bhowmik D. *De novo* membranous nephropathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011 ; 22 : 1035-1036.
18. Osugi Y, Yamada H, Hosoi G, Noma H, Ikemiya M, Ishii T, Sako M. Treatment with candesartan combined with angiotensin-converting enzyme inhibitor for immunosuppressive treatment-resistant nephrotic syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2006 ; 83 : 454-458.