

同種造血幹細胞移植後の CKD 患者に腎生検を行い 移植関連血栓性微小血管症 (TA-TMA) と診断した 2 例

赤嶺 綸子 古賀 健一 井上 唯衣 有里 哲哉
岩田 恵 杉岡 清香 土井 洋平 西岡 敬祐
菅原 照

Two cases of hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy
that developed chronic kidney disease long after transplantation

Rinko AKAMINE, Kenichi KOGA, Yui INOUE, Tetsuya ARISATO, Megumi IWATA,
Sayaka SUGIOKA, Yohei DOI, Keisuke NISHIOKA, and Akira SUGAWARA

Department of Nephrology, Osaka Red Cross Osaka Hospital, Osaka, Japan

要 旨

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) の代表的疾患として TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura), HUS (hemolytic-uremic syndrome) があるが, 造血幹細胞移植後にも TA-TMA (transplant-associated TMA) が発症することが知られている。TA-TMA は移植後早期に発症する致死率の高い疾患であるが, 移植後徐々に腎機能が悪化した TA-TMA 症例における病理学的な検討は少ない。造血幹細胞移植後の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) 患者に腎生検を行い, TA-TMA と診断した 2 例を経験した。

症例 1 は 24 歳, 男性。アグレッシブ NK 細胞白血病の治療のために同種臍帯血幹細胞移植が施行された。腎障害や尿蛋白が徐々に増悪したため, 移植 13 カ月後に腎生検を施行し TA-TMA と診断した。

症例 2 は 61 歳, 男性。急性骨髄性白血病の加療のため同種末梢血幹細胞移植が施行された。移植 3 カ月後頃より腎機能障害や尿蛋白が出現し徐々に進行したため, 移植約 5 年後に腎生検を施行し TA-TMA と診断した。

いずれの腎組織でも糸球体係蹄と細動脈の内皮下浮腫, メサンギウム融解など内皮障害の所見を認め TMA の所見に合致していた。免疫染色では糸球体係蹄内や細動脈の内皮に C4d が陽性となり, T リンパ球のマーカーである CD3, CD8 染色陽性の細胞が係蹄内や間質に認められた。また, 腎移植後の拒絶反応で認められるような PTC (peritubular capillary) 内の炎症細胞浸潤も認められた。骨髄移植後, 時間の経過した CKD 症例のなかにも TA-TMA 患者が存在する可能性が示された。TA-TMA に特異的な治療はなく, RAS 阻害薬を用いた降圧療法など, CKD に対する支持療法を行っているが, 2 症例とも腎機能の緩やかな増悪を認めている。

TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) and HUS (hemolytic-uremic syndrome) are the major types of TMA (thrombotic microangiopathy), and TA-TMA (transplant-associated TMA) is also a well-recognized severe complication of hematopoietic stem cell transplantation (HCT). TA-TMA has been reported as a fatal disorder usually occurring within 100 days post-transplantation, but pathological studies in patients with TA-TMA diagnosed long after HCT have rarely been reported. We report two CKD patients diagnosed with TA-TMA long after HCT. Patient 1 was a 24-year-old male. He received allogeneic umbilical cord blood stem cell transplantation for the treatment of aggressive NK cell leukemia. He exhibited gradual deterioration of his renal function and proteinuria, and a renal biopsy was performed 13 months after HCT. Patient 2 was a 61-year-old male. He received allogeneic

peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of acute myeloid leukemia. His renal function and proteinuria also deteriorated gradually 3 months after HCT, and a renal biopsy was performed 5 years after HCT. Both patients were diagnosed with TA-TMA by renal biopsy, which revealed subendothelial edema in the glomeruli and small arterioles, and mesangiolysis indicating severe endothelial injury. Immunohistochemical studies demonstrated C4d deposition in glomerular capillaries and small arterioles, and infiltration of CD3⁺ cells and CD8⁺ cells was observed in the glomeruli and the interstitium. In addition, inflammatory cell infiltration was observed in peritubular capillaries (PTCs), similar to renal transplant rejection. There is no specific treatment for TA-TMA, therefore these patients received supportive care of CKD (e.g. antihypertensive therapy with RAS inhibitors), but their renal function gradually declined.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 1023-1031.

Key words : hematopoietic stem cell transplantation (HCT), transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA), chronic kidney disease (CKD), calcineurin inhibitor (CNI), graft-versus-host disease (GVHD)

緒 言

血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy : TMA)は血小板減少と溶血性貧血に腎障害などの臓器障害を伴う疾患群であり、一次性と二次性に分けられる。一次性 TMA には TTP(thrombotic thrombocytopenic purpura), HUS(hemolytic-uremic syndrome), aHUS(atypical HUS)があり、二次性 TMA の原因として膠原病, 薬剤, 骨髄移植関連などが知られている^{1,2)}。TA-TMA(transplant-associated TMA)は骨髄移植後に発症する, 後天性 TTP に類似する疾患として 1980 年代より報告されるようになったが, 血漿交換に対する反応性が乏しいなど TTP と異なる点も多く, 他の TMA とは区別して扱われている³⁾。TA-TMA の病態はいまだ不明な点も多いが, GVHD(graft-versus-host disease), 全身放射線照射, ウイルス感染, CNI(calcineurin inhibitor)などさまざまな要因による内皮障害が提唱されている⁴⁾。従来骨髄移植関連 TMA に加え, 最近造血幹細胞移植症例でも TMA 発症が報告されてきているが, 幹細胞生着後時間が経過した TMA 発症に関する報告は少ない。今回われわれは造血幹細胞移植後に慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)に至り, 腎生検にて TA-TMA と診断した 2 例を報告する。

症 例 1

患 者 : 24 歳, 男性

現病歴 : X-1 年 10 月に学校健診で肝障害を指摘され当院を受診した。肝脾腫および血小板減少を認め, 血液内科でアグレッシブ NK 細胞白血病と診断された。抗癌化学療法に治療抵抗性であり, X 年 1 月 TBI(total body irradiation),

エトポシド, シクロホスファミドの前処置後に同種臍帯血幹細胞移植が施行され, 同年 8 月には完全寛解に至った。GVHD の予防にはタクロリムスが使用されたが, 明らかな GVHD を認めなかったため X 年 11 月に中止された。しかし, X+1 年 2 月に皮膚 GVHD を認め, 一時的に PSL(prednisolone)が 10 mg に増量された。移植時の血清 Cr は 0.35 mg/dL, 尿蛋白 0.45 g/gCr であったが, 移植後に腎機能と尿蛋白が徐々に増悪。X+1 年 4 月の腎機能は Cr 1.72 mg/dL と増悪し, 尿蛋白も持続していたため, 腎生検目的に入院となった。

既往歴 : X 年 1 月 ; 薬剤性出血性膀胱炎, X 年 7 月 ; 気管支炎(緑膿菌感染), 左 Bell 麻痺

家族歴 : 父 ; 胃癌

入院時現症 : 身長 165.5 cm, 体重 47.5 kg, 血圧 120/74 mmHg, 脈拍 103/分・整, 体温 36.7°C, 眼結膜やや蒼白。眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節触知せず。胸部聴診に特記すべき異常なし。腹部は平坦, 軟, 圧痛なく肝脾を触れず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table) : 血清 Cr は 1.72 mg/dL と腎障害を認め, 尿所見は尿蛋白 0.52 g/gCr, 尿潜血は陰性であった。Hb 8.8 g/dL, Plt 9.7 万/ μ L と貧血と血小板減少を認めたが, ハプトグロビンの低下を認めず, 破碎赤血球も認められなかった。免疫グロブリンおよび補体値に異常を認めず, 抗核抗体も陰性であった。

病理所見 (Fig. 1a~i) : 糸球体数は 58 個で完全硬化糸球体を 1 個認めた。糸球体は正常~腫大傾向を示し, 多くの糸球体で内皮下の浮腫や染み込み病変, メサンギウム融解, 微小動脈瘤様変化などの内皮障害の所見を認めた (Fig. 1a, b)。また, 尿細管は巢状に萎縮を認め, 間質に巢状単核球浸潤を認めた (Fig. 1c)。PTC(peritubular capillary)内に

Table. Laboratory findings

	Patient 1	Patient 2		Patient 1	Patient 2
Urinalysis			BUN (mg/dL)	25.7	37.5
Protein	(2+)	(2+)	Cr (mg/dL)	1.72	1.86
(g/gCr)	0.52	1.54	UA (mg/dL)	10.0	4.9
Occult blood	(-)	(±)	Na (mEq/L)	139	139
—Sediments—			K (mEq/L)	4.2	4.4
RBC (/HPF)	1 ~ 5	<1	Cl (mEq/L)	107	108
NAG (U/L)	10.3	8.9	Serology		
β 2MG (μ g/L)	745	2,598	CRP (mg/dL)	2.1	0.2
Peripheral blood			IgG (mg/dL)	1,038	683
WBC (/ μ L)	6,720	7,110	IgA (mg/dL)	256	159
RBC ($\times 10^4$ / μ L)	266	305	IgM (mg/dL)	105	107
Hb (g/dL)	8.8	9.4	C3 (mg/dL)	108	119
Schistocyte	(-)	(-)	C4 (mg/dL)	32.6	27.0
Plt ($\times 10^4$ / μ L)	9.7	23.6	CH50 (U/mL)	63.0	
Haptoglobin (mg/dL)	211	46	ANA	<40	<40
Blood chemistry			RF (IU/mL)		4
TP (g/dL)	5.6	5.6	HbsAg	(-)	(-)
Alb (g/dL)	3.5	3.7	HCV	(-)	(-)
AST (U/L)	16	23	Coagulation		
ALT (U/L)	16	19	PT (sec)	12.6	12.1
LDH (U/L)	181	194	APTT (sec)	27.0	27.5
T-bil (mg/dL)	0.7	0.2	Fib (mg/dL)		408
			d-dimer (μ g/mL)		0.9

単核球や好中球などの炎症細胞浸潤が散見された (Fig. 1d)。免疫染色では、補体活性化の指標である C4d が糸球体係蹄や細動脈の内皮の一部に陽性となった (Fig. 1e, f)。T 細胞のマーカーである CD3 陽性細胞や CD8 陽性細胞が一部の糸球体係蹄内に認められ、間質に巣状な浸潤を認めた (Fig. 1g, h)。血栓の有無を評価するために、CD61 や PTAH に対する免疫染色を行ったが陰性であった。蛍光抗体法では複数の補体やグロブリンが内皮下にごくわずかな沈着を認めたが、染み込み病変と考えられた。電子顕微鏡では dense deposit を認めなかったが、糸球体係蹄に著しい内皮下浮腫を認めた (Fig. 1i)。

臨床経過 (Fig. 2)：臨床経過および病理所見より当症例を TA-TMA と診断した。当症例は明らかな慢性 GVHD を認めなかったため、腎生検の 4 カ月前よりタクロリムスが中止されていた。腎生検の 2 カ月前に皮膚 GVHD と診断されてはいたが、すでに尿蛋白や腎機能障害を認めていたため、タクロリムスは再開せず PSL を 5 mg から 10 mg に増量し対応されていた。TA-TMA 診断後の X+1 年 6 月には慢性 GVHD の一症状である LONIPC (late-onset non-infectious pulmonary complication) を発症したが、これもステロイド増

量で軽快した。腎生検により TA-TMA と診断した後も、TA-TMA に対する特異的な治療法がないため、RAS 阻害薬を用いた降圧療法や減塩指導など、一般的な CKD に対する加療を継続することとしたが、尿蛋白や腎機能は徐々に増悪傾向にある。

症 例 2

患 者：61 歳，男性

現病歴：Y-1 年 7 月より感冒様症状と歯肉腫脹が出現し、近医で白血球増多を指摘され当院血液内科を紹介受診した。急性骨髄性白血病と診断されイダルビシンとシタラビンで寛解導入療法が行われたが、地固め療法中に再発した。再寛解導入療法の施行後の Y 年 2 月、症例 1 と同様の前処置施行後に HLA 完全一致の同胞より同種末梢血幹細胞移植が施行され、同年 6 月には完全寛解に至った。移植後、GVHD 予防目的にシクロスポリンが使用されていたが、皮膚や消化管の急性 GVHD を認めステロイドで加療された。シクロスポリン減量中に慢性 GVHD による肝障害、関節痛、肺障害などを認めたため、シクロスポリンは 20

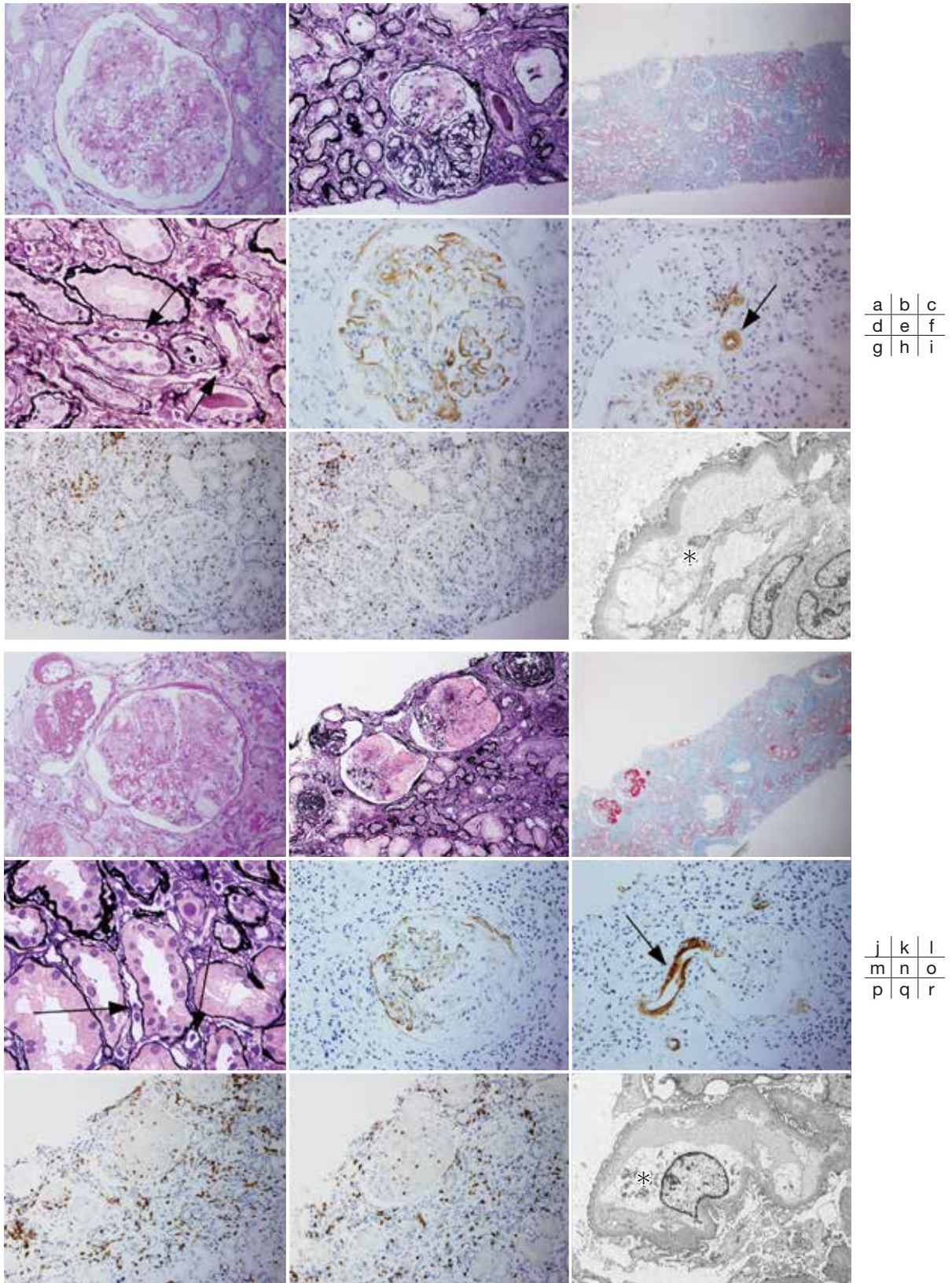


Fig. 1. Renal biopsy findings (a~i : Case 1, j~r : Case 2)

- a, b, j, k : Glomeruli exhibited subendothelial edema, mesangiolysis and microaneurysm. (a, j : PAS, $\times 200$, b, k : PAM, $\times 100$)
 c, l : Tubular atrophy and interstitial fibrosis were observed. (MT, $\times 40$)
 d, m : Infiltration of inflammatory cells was detected in PTCs (arrows). (PAM, $\times 400$)
 e, f, n, o : C4d staining was positive in glomerular capillaries (e, n) and small arteries (arrows in f and o). ($\times 200$)
 g, h, p, q : Infiltration of CD3⁺ (g, p) and CD8⁺ (h, q) cells were observed in the glomeruli and the interstitium. ($\times 200$)
 i, r : Electron microscopy showed severe subendothelial edema (*) in the glomeruli. (i : $\times 6,200$, r : $\times 8,800$)

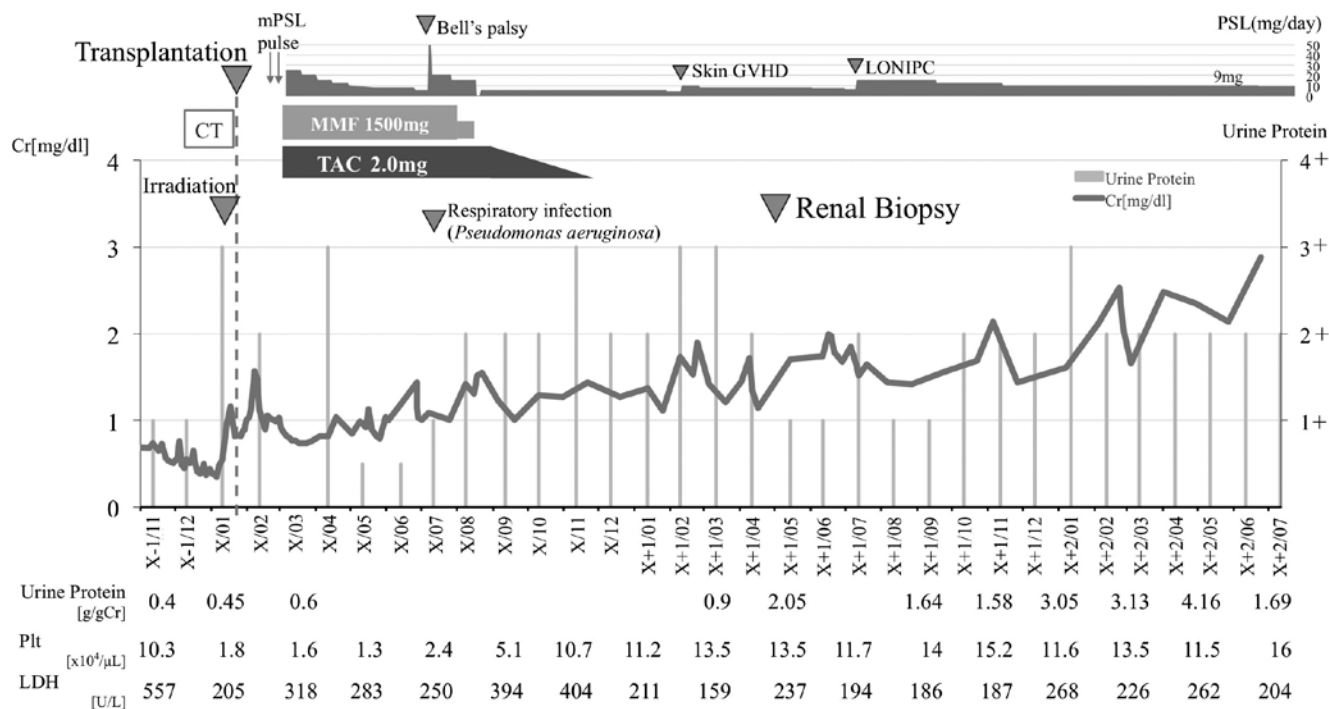


Fig. 2. Clinical course of Patient 1

CT : chemotherapy, PSL : prednisolone, MMF : mycophenolate mofetil, TAC : tacrolimus, GVHD : graft-versus-host disease, LONIPC : late-onset non-infectious pulmonary complication

mg 程度の少量で継続されていた。移植時の血清 Cr は 0.56 mg/dL で、尿蛋白は陰性であったが、徐々に腎機能の悪化や尿蛋白の増加を認めるようになった。Y+5 年 5 月には Cr 1.49 mg/dL, 尿蛋白 1.5 g/gCr となったため、腎生検目的にて入院となった。

既往歴 : Y+1 年 7 月 ; 器質化肺炎 (LONIPC), Y+1 年 9 月 ; ステロイド糖尿病, Y+2 年 4 月 ; 肺動脈冠動脈瘤, Y+2 年 5 月 ; 肺胞蛋白症, Y+3 年 1 月 ; 両眼白内障

家族歴 : 母 ; 膵臓癌, 父 ; くも膜下出血

入院時現症 : 身長 165.2 cm, 体重 58.5 kg, 血圧 120/70 mmHg, 脈拍 82/分・整, 体温 36.4°C, 眼瞼結膜蒼白。眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節触知せず。胸部聴診に特記すべき異常なし。腹部は平坦, 軟, 圧痛なく肝脾を触れず。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table) : 血清 Cr 1.86 mg/dL と腎機能障害あり, 尿所見は尿蛋白 1.5 g/gCr, 尿潜血は陰性であった。また, Hb 9.4 g/dL と貧血を認めたが, Plt 23.6 万/μL と低下を認めなかった。ハプトグロビンの低下を認めず, 破砕赤血球も認められなかった。免疫グロブリンおよび補体値に異常を認めず, 抗核抗体も陰性であった。

腎生検所見 (Fig. 1j~r) : 糸球体数は 52 個で完全硬化糸球体を 22 個, 分節性硬化を 4 個認め, 虚脱傾向の糸球体が散見された。12 個程度の糸球体で内皮細胞の腫大, 内皮化浮腫, 微小動脈瘤様変化やメサングウム融解など内皮障害の所見を認め, TMA に合致する所見であった (Fig.1 j, k)。皮質の 40% 程度の領域で線維化と尿管管萎縮を認め, PTC 内に炎症細胞が散見された (Fig.1 l, m)。免疫染色 (Fig.1 n~q) や蛍光抗体所見, 電顕所見 (Fig.1 r) は症例 1 と同様であった。

臨床経過 (Fig. 3) : 臨床経過および病理所見より当症例を TA-TMA と診断した。当症例は少量のシクロスポリンを内服していたため, GVHD の増悪に注意ながら漸減中止した。シクロスポリンの中止後に GVHD の増悪を認めなかったが, 尿蛋白や血清 Cr 値の改善を認めていない。

考 察

造血幹細胞移植は造血器腫瘍の根本的な治療であり, 移植技術の向上などを背景にその件数は増加の一途をたどっている⁵⁾。造血幹細胞移植に伴う腎障害の頻度は高く, 急

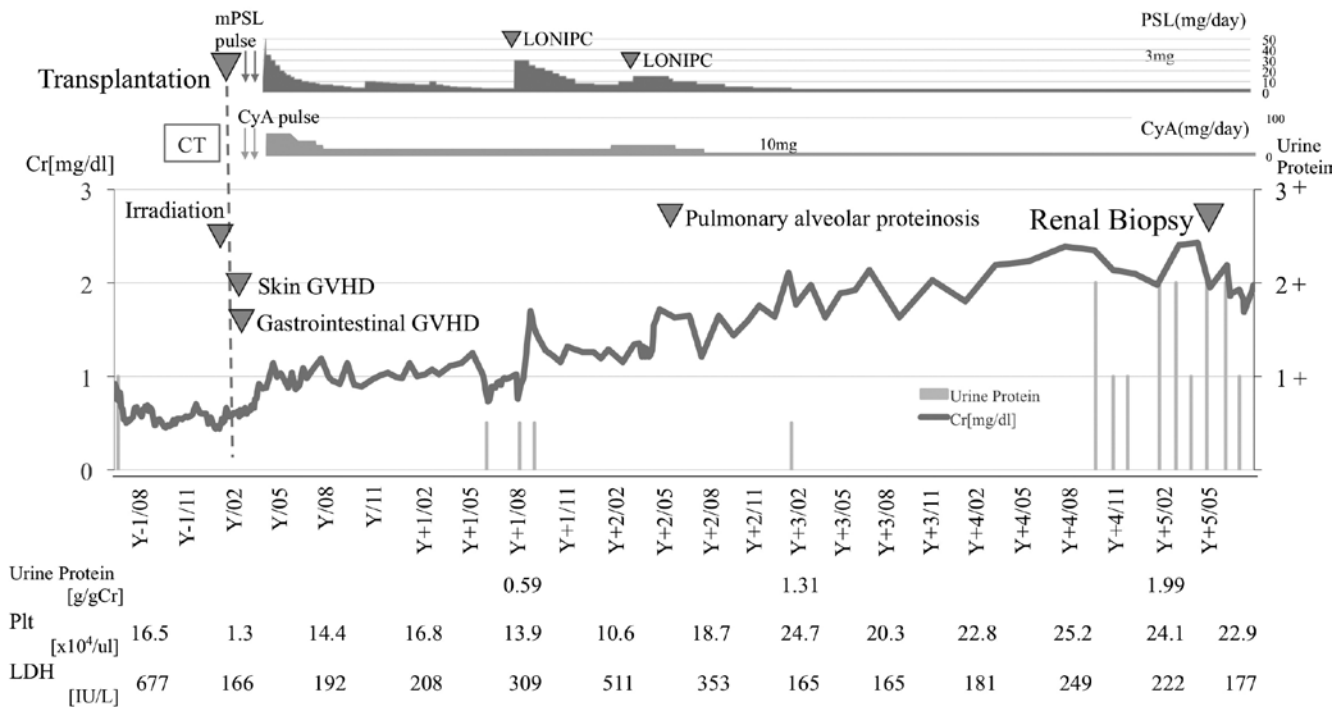


Fig. 3. Clinical course of Patient 2

PSL : prednisolone, CyA : cyclosporine A, GVHD : graft-versus-host disease, LONIPC : late-onset non-infectious pulmonary complication

性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の頻度は時期や治療内容により異なるが 10 ~ 70% と報告されている。また、移植患者の 15% 程度が CKD を生じるという報告や、末期腎不全 (end-stage renal disease : ESRD) の頻度は一般集団と比較して 16 倍高いという報告がある^{4,6~9)}。TA-TMA の 92.3% は移植後 100 日以内に発症したという報告があり、TA-TMA は移植後 AKI の原因として重要である¹⁰⁾。その発症率は同種幹細胞移植患者の 20 ~ 30% と頻度は高く¹¹⁾、致死率 60% 以上との報告もある重篤な疾患である¹²⁾。移植後早期に TA-TMA を発症した症例をフォローアップした報告はあるが、移植後 CKD 患者における TA-TMA の頻度や病態に関してはほとんど知られていない。本検討では、症例 1 は骨髄移植 15 カ月後、症例 2 は 63 カ月後の腎生検であり、移植後これほど長期に経過した TA-TMA の腎病理所見は、剖検例を除くとほとんど報告されていないため本検討を行った。

Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network (BMT CTN) や、European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) と European Leukemia Net の合同研究グループが作成した TA-TMA の診断基準^{13,14)}には、破碎赤血球、

LDH の上昇、Cr の上昇などの検査所見が診断基準に含まれているが、いずれも疾患特異的な検査所見ではないため TA-TMA の診断が難しい場合もあると思われる。今回の症例でも移植後早期に貧血、血小板低値、LDH 上昇などがみられていた時期があり、これまでの TA-TMA の報告と同様に、このときすでに血管内皮障害を生じていた可能性がある。しかし、移植後早期では感染症の合併や骨髄生着不全、多数の併用薬剤などによっても、これらの検査所見を認めることがある。加えて腎障害が著明でなかったことも、今回の 2 症例が移植後早期に TA-TMA と診断されなかった背景として考えられる。腎生検施行時においても、破碎赤血球は陰性でハプトグロビンの低下も認められず、LDH の上昇など溶血の所見にも乏しかった。慢性期の TA-TMA を検査所見のみで TMA と診断することは、急性期よりもさらに難しい可能性がある。これまでも、血小板減少が目立たなかった TMA の報告があり¹⁵⁾、TMA の原因や発症時期によっては TMA に特徴的な検査所見を示さない症例が存在すると考えられる。そのような症例では腎生検による診断が有用であろう。今回の 2 症例の腎生検では慢性期 TMA の像を呈しており、移植後早期に生じた内皮障害の病勢

が、例えば感染や GVHD などのイベントや CNI の影響を受けながら、寛解や増悪を繰り返しつつ徐々に CKD が進行した可能性がある。免疫染色を用いた検討において糸球体内や細動脈内に血栓を認めなかったが、これも慢性期であることを反映している可能性がある。このように血栓を伴わない病理上の糸球体内皮障害を TMA、すなわち血栓症と呼ぶかは見解が一定していないが、便宜上 TMA と呼ぶことが多い¹⁶⁾。本 2 症例も、これまで報告されてきた TA-TMA の病態を移植後早期に発症し、腎生検時まで病態が持続したものと考えたため、TA-TMA と診断した。また最近、補体系の評価を上記項目に追加することで TA-TMA の診断に役立てようとする試みが報告されている。後述するように TA-TMA の病態に補体系の関与が想定されており、Jodele らは終末補体複合体 C5b-9 を診断や予後判定、エクリズマブの治療適応の判断に用いることを提唱している^{3,10)}。

TA-TMA の病態の中心は血管内皮障害であるが、骨髄移植患者では移植前後の化学療法、全身放射線照射、感染症、CNI などにより血管内皮障害が生じるとされている¹²⁾。本検討で認められた内皮下浮腫やメサンギウム融解などの内皮障害の所見は、これまで報告されてきた TA-TMA の所見と同様であったが、移植後時間が経過した症例でも内皮障害が完全には修復されず、chronic active な状態で持続する例があることが示された。前述のように TA-TMA の病態は multifactorial な危険因子の関与が示されており、特に慢性期では、慢性 GVHD に伴う内皮障害、慢性 GVHD に対する CNI の使用、慢性期の感染症などの因子があげられるだろう。今回の 2 症例の腎病理では、CNI による腎障害に特徴的な尿細管の空胞変性、間質のストライプ状線維化、細動脈中膜の硝子化を認めなかった。CNI 毒性単独による腎障害では説明がつかず、複数の危険因子が関与して発症した TA-TMA 症例と考えた。

GVHD と TA-TMA の関連が指摘されている一方、感染症も TA-TMA の増悪因子と考えられている。特に症例 1 では気管支炎のほかにも、軽微な上気道炎や感染性腸炎症なども含めると、たびたび感染症に罹患しており、GVHD と感染症の両方に注意して免疫抑制薬を調整することは容易ではない。

症例 1 は移植後早期に急性 GVHD を認めなかったが、移植 13 カ月後に皮膚 GVHD、18 カ月後に LONIPC と診断されている。症例 2 は移植後早期に皮膚や消化管に急性 GVHD を発症し、移植 12 カ月後に LONIPC と診断されている。骨髄移植後の GVHD は古典的には皮膚、肝臓、消化管に多く、腎における GVHD は稀とされていたが、最近で

は GVHD と腎障害の関連についての検討もある¹⁷⁾。しかし、病態については不明な点が多く、腎 GVHD と TA-TMA の関係性についてはまだ十分に整理されていない。TA-TMA における GVHD の病態は、腎移植における拒絶反応と類似した病態ではないかという仮説に基づき、免疫染色を用いて検討した報告がある^{18,19)}。そのなかで、補体活性化を示す C4d、T 細胞マーカーである CD3、CD8 などを用いた検討が行われ、それぞれ腎移植における抗体関連拒絶、T 細胞性拒絶に類似した病態を反映していると考察されている。本検討でも C4d が糸球体係蹄や細動脈に陽性となり、CD3 や CD8 陽性の細胞が間質や糸球体係蹄内に認められており、慢性期の TA-TMA においても同様の病態が持続している可能性がある。また、PTC 内に炎症細胞浸潤が認められることも報告されている。これも移植腎で認められると拒絶反応の所見であるが、今回の 2 症例でも認められた。

一方、C4d は補体活性化のマーカーでもあり、TA-TMA における C4d 沈着は補体活性を反映しているとも考えられている^{9,20)}。aHUS は補体制御因子の異常で内皮障害が生じるが、これ以外のさまざまな原因の TMA においても C4d が陽性になるという報告があり、TMA の病態自体に補体活性化が関与していると考察されている²¹⁾。

TA-TMA の治療に特異的なものではなく、まず CNI の減量や中止、あるいは他の免疫抑制薬への変更が行われることが多い^{14,22)}。TTP と異なり血漿交換の明らかな有効性は示されていない²³⁾。症例 1 では腎生検の 6 カ月前にタクロリムスが中止されていた。腎生検による TMA 診断後は、RAS 阻害薬を含む降圧薬による治療を行ったものの、尿蛋白は持続し腎機能は緩やかに増悪している。症例 2 も同様で、CNI の中止や降圧療法などの支持療法のみでは病勢がコントロールできない可能性がある。他に有効性が報告されているものとして、遺伝子組み換えトロンボモジュリン、リツキシマブ、エクリズマブなどがあるが、いずれも TA-TMA に保険適用がない²³⁾。特にエクリズマブは、既報や本検討からも病態に補体系の関与が疑われるため期待される治療法ではあるが^{24,25)}、本邦において aHUS 以外に TA-TMA などにも適応外使用され問題となった経緯がある²⁶⁾。今後、TA-TMA における補体系の役割がさらに検討され、エクリズマブの効果が臨床治験で検証される必要があると思われる。

結 語

同種幹細胞移植後の CKD 患者に腎生検を行い, TA-TMA と診断した 2 症例を経験した。病理学的な所見はこれまで報告されている所見と同様であったが, 移植後早期に TA-TMA と診断されなかった CKD 症例のなかにも TA-TMA が含まれていることや, 移植後長期にわたって病態が持続する可能性が示された。造血幹細胞移植後の CKD 患者における TA-TMA の頻度や病態, 治療法について更なる検討が必要である。

謝 辞

本症例に関する病理診断にご協力いただいた, 大阪赤十字病院病理診断科の柴山隆弘先生, 嶋田俊秀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. Masias C, Vasu S, Cataland SR. None of the above : thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. *Blood* 2017 ; 129 (21) : 2857-2863.
2. International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic, Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017 ; 15(2) : 312-322.
3. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, Goebel J, Dixon BP. A new paradigm : Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015 ; 29(3) : 191-204.
4. Hingorani S. Renal complications of hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2016 ; 374(23) : 2256-2267.
5. 日本造血細胞移植データセンター. 2016 年度 日本における造血幹細胞移植の実績.
6. Hingorani S. Chronic kidney disease in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation : epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17(7) : 1995-2005.
7. 安藤 稔, 中村裕也, 鈴木一恵, 澁谷あすか. 同種造血幹細胞移植成功患者における慢性腎不全. *日腎会誌* 2008 ; 50(2) : 122-126.
8. Cohen EP, Pais P, Moulder JE. Chronic kidney disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Nephrol* 2010 ; 30(6) : 627-634.
9. Laskin BL, Maisel J, Goebel J, Yin HJ, Luo G, Khoury JC, Davies SM, Jodele S. Renal arteriolar C4d deposition : a novel characteristic of hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transplantation* 2013 ; 96(2) : 217.
10. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, Myers K, Grimley M, Blesing J, El-Bietar J, Wallace G, Chima RS, Paff Z, Laskin BL. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy : a study in children and young adults. *Blood* 2014 ; 124(4) : 645-653.
11. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond : hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011 ; 118(6) : 1452-1462.
12. Batts ED, Lazarus HM. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy : real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplant* 2007 ; 40(8) : 709-719.
13. 日本造血幹細胞移植ガイドライン委員会. GVHD(第 3 版). 2014.
14. Elsallabi O, Bhatt VR, Dhakal P, Foster KW, Tendulkar KK. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016 ; 22(1) : 12-20.
15. Ryu H, Kang E, Park S, Park S, Lee K, Joo KW, Lee H. A case of gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy in a urothelial tumor patient with a single kidney. *Kidney Res Clin Pract* 2015 ; 34(4) : 237-240.
16. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. *Kidney Int* 2017 ; 91(3) : 691-698.
17. Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, Batsis I, Apostolou C, Karpouza A, Yannaki E, Smias C, Sombolos K, Anagnostopoulos A. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2013 ; 48(10) : 1329-1334.
18. Mii A, Shimizu A, Kaneko T, Fujita E, Fukui M, Fujino T, Utsumi K, Yamaguchi H, Tajika K, Tsuchiya S, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pathol Int* 2011 ; 61(9) : 518-527.
19. Motoyoshi Y, Endo A, Takagi M, Morio T, Ito E, Nagata M, Mizutani S. Graft versus host disease-dependent renal dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation. *CEN Case Rep* 2014 ; 3(2) : 202-205.
20. Sakamoto K, Imamura T, Osone S, Nishimura A, Nishida M, Ishida H. Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy accompanied by renal arteriolar C4d deposition. *Pediatr Transplant* 2015 ; 19(4) : E97-100.
21. Chua JS, Baelde HJ, Zandbergen M, Wilhelmus S, van Es LA, de Fijter JW, Bruijn JA, Bajema IM, Cohen D. Complement factor C4d is a common denominator in thrombotic microangiopathy. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26(9) : 2239-2247.
22. Sahin U, Ataca Atilla P, Atilla E, Toprak SK, Demirer T. An overview of hematopoietic stem cell transplantation related thrombotic complications. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016 ; 107 : 149-

- 155.
23. 松本雅則. 造血幹細胞移植後 TMA の診断と治療. 日本造血幹細胞移植学会誌 2016 ; 5(3) : 74-80.
24. Jodele S, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Nelson A, Wallace G, Laskin BL. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Transfus Apher Sci* 2016 ; 54(2) : 181-190.
25. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017 ; 23(2) : 175-180.
26. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準改訂委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)診療ガイド 2015. 日腎会誌 2016 ; 58(2) : 62-75.