同種骨髄移植後に腎障害をきたした急性骨髄性白血病の1例

中林 佳信^{*1}・清水 次子^{*2}・納谷真由美^{*2}・北 條 誠^{*2}
川勝 秀一^{*2}・館石 捷二^{*2}・今宿 晋作^{*3}

要 旨

急性骨髄性白血病に対しHLA一致の妹をドナーとして同種骨髄移植(BMT)を行い、BMT 10ヵ月後に腎機能障害を呈した1男児例を経験した。骨髄移植後の腎障害は、移植成功例の増加に伴い近年問題となってきた。その原因として薬剤、放射線、感染、溶血性尿毒症症候群(HUS)、移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)などが報告されている。本例は臨床経過、腎組織所見などからCohenらによって提唱されたBMT nephropathyと診断し、その原因として免疫抑制剤(シクロスポリンA、タクロリムス)、放射線全身照射、GVHDなどの関与が考えられた。

BMTは腎障害を起しうる要因が多く、今後BMT後無病生存率上昇のために腎障害に対する対策の検討が必要と思われた。

序 言

血液、悪性腫瘍患者における骨髄移植(BMT)は、現在確立された治療法として数多く施行されるようになり、その成功例も増加している。しかしそれに伴い多種

多彩な合併症が報告されており、腎障害もそのひとつとして問題となってきた。その原因としては、薬剤、放射線、感染、溶血性尿毒症症候群(HUS)、移植片対宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)など様々なものが報告されているが¹⁾、Cohenらは主にBMT 6~12ヵ月後に起る腎障害をBMT nephropathyと命名し、その頻度は2年生存者の25%と報告している²⁾。今回われわれは急性骨髄性白血病に対する同種骨髄移植後に腎機能障害をきたし、臨床経過、腎組織所見からBMT nephropathyと診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：14歳男児

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1995年9月に急性骨髄性白血病(Ph⁺陽性)を発症した。白血球増多(474,000/ μ l)に対し交換輸血を施行後に化学療法を開始したが、寛解導入不能のためBMT目的で1996年1月に当科転院となった。

入院時現症：身長171.5 cm。体重47.0 kg。血圧108/70 mmHg。眼瞼結膜に貧血を認める以外は、胸部、腹部に異常所見なく、浮腫も認めなかった。

入院時検査所見(表1)：血液検査では化学療法後のため白血球800/ μ l、ヘモグロビン7.3 g/dl、血小板5万/ μ lと汎血球減少を認めた。総蛋白(TP)6.4 g/dlとやや低値であったが、アルブミン(Alb)4.4 g/dl、総コレステロール(T. chol)145 mg/dlと正常であった。尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cr)、尿酸(UA)、電解質も正常であった。免疫グロブリンG(IgG)は779 mg/dlとやや低値を示したが、免疫グロブリンA(IgA)125

Key words：骨髄移植

腎機能障害

graft-versus-host disease

放射線全身照射(TBI)

シクロスポリンA

*1京都府立医科大学 小児科

(〒602-0841 京都市上京区河原町通り広小路の梶井町 465)

*2京都市立病院 小児科

*3京都市衛生公害研究所

Renal dysfunction in a patient with acute myeloblastic leukemia following allogeneic bone marrow transplantation

Yoshinobu Nakabayashi^{*1}, Tsugiko Shimizu^{*2}

Mayumi Naya^{*2}, Makoto Hojo^{*2}, Hidekazu Kawakatsu^{*2}

Shoji Tateishi^{*2}, Shinsaku Imajyuku^{*3}

*1Department of Pediatrics, St. Barnabas' Hospital

*2Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

*3Kyoto City Institute of Health and Environmental Sciences

表1 入院時検査所見

<血液学検査>		<生化学検査>		GOT	30 IU/l
WBC	800 / μ l	BUN	12 mg/dl	GPT	53 IU/l
Hb	7.3 g/dl	Cr	0.6 mg/dl	T-bil	0.5 mg/dl
Plt	5万 / μ l	UA	4.8 mg/dl	<血清学検査>	
<尿検査>		β_2 MG	1.2 mg/dl	CRP	0.52 mg/dl
比重	1.014	Na	138 mEq/l	IgG	779 mg/dl
pH	7.0	K	3.9 mEq/l	IgA	125 mg/dl
蛋白	(-)	Cl	100 mEq/l	IgM	155 mg/dl
糖	(-)	Ca	9.0 mg/dl	IgE	2024 IU/l
赤血球	<1HPF	TP	6.4 g/dl	C3	97 mg/dl
β_2 MG	0.1 μ g/mg $\cdot$ Cr	Alb	4.4 g/dl	抗核抗体	(-)
NAG	5.9 U/g $\cdot$ Cr	T.chol	145 mg/dl	HBs抗原	(-)
<腎機能検査>					
24時間Ccr		106 ml/min/1.48m ²

図1 経過表

mg/dl および免疫グロブリン M (IgM) 155 mg/dl は正常範囲内であった。免疫グロブリン (IgE) は 2,024 IU/l と高値であったが、本例は血小板輸血で蕁麻疹が出現するエピソードがたびたびあり、その影響と思われた。補体は正常で、抗核抗体、HBs 抗原は陰性であった。尿所見では異常を認めず、 β_2 ミクログロブリン (β MG)、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) も正常範囲内であった。24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) は 124 ml/min/1.73 m² であった。

臨床経過 (図 1) : 1996 年 3 月 7 日に HLA 一致の妹をドナーとして BMT を施行した。BMT プロトコルを表 2 にしめす。前処置は、放射線全身照射 (TBI)、ブスルファン、メルファランで行い、GVHD 予防は、短期メソトレキセート、シクロスポリン A (CsA)、メチルプレドニゾロン (mPSL) を使用した。BMT 後の経過は順

表2 骨髄移植プロトコール

- 1) ドナー
HLA 一致同胞 (妹)
- 2) 前処置
放射線全身照射 計 12Gy
ブスルファン (BU) 4mg/kg/日 x 2 日
メルファラン (L-PAM) 70mg/m²/日 x 3 日
髄腔内注射
- 3) GVHD 予防
短期メソトレキセート (MTX)
シクロスポリン A (CsA) 1.5mg/kg/day, 2 時間法
メチルプレドニゾロン (mPSL)

調であったが、白血病の微小残存病変が検出されたため、同年 5 月 15 日にドナーリンパ球輸注を施行した。その後口腔内および眼の乾燥症状が出現し慢性 GVHD による

表3 腎生検時検査所見(1)

＜血液学検査＞	Na	134	mEq/l	＜血清学検査＞
WBC 9900 / μ l	K	4.3	mEq/l	IgG 984 mg/dl
Hb 13.0 g/dl	Cl	97	mEq/l	IgA 33 mg/dl
Plt 21.3万 / μ l	Ca	8.7	mg/dl	IgM 586 mg/dl
＜生化学検査＞	TP	6.5	g/dl	IgE 51 IU/l
BUN 25 mg/dl	Alb	4.2	g/dl	CH50 36 U/l
Cr 0.6 mg/dl	T.chol	185	mg/dl	C3 61 mg/dl
UA 5.6 mg/dl	GOT	26	IU/l	C4 25 mg/dl
β_2 MG 1.4 mg/dl	GPT	121	IU/l	抗核抗体 20 倍
	T-bil	0.5	mg/dl	RF 6>IU/l

表4 腎生検時検査所見(2)

＜尿検査＞	＜腎機能検査＞
比重 1.012	24時間Ccr 73 ml/min/1.48m ²
pH 6.5	Fishberg 濃縮能試験
蛋白 (-)	比重 浸透圧(mOsm/kg)
糖 (-)	1) 1.034 1090
赤血球 <1/HPF	2) 1.036 1137
白血球 <1/HPF	3) 1.033 1109
β_2 MG 11.2 μ g/mg・Cr	PSP 試験
NAG 11.4 U/g・Cr	15分 29.1%
FENa 0.80	30分 41.6%
FEK 18.5	60分 54.0%
Ca/Cr 0.006	120分 63.5%

sicca syndrome と考え、CsA を増量し症状は改善傾向となった。しかし同年12月ごろより咳嗽が出現増悪した。肺生検にてGVHDによる器質化肺炎を伴った閉塞性細気管支炎(Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP)と診断し、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を開始、CsAをタクロリムス(FK-506)に変更した。その後BOOPは改善が認められたが、1997年1月27日下痢、嘔吐の出現に伴いCr 1.2 mg/dl、BUN 37 mg/dlと上昇した。輸液、FK-506の中止にてすみやかに改善したため、FK-506を再開した。しかし同年10月にBOOPが再燃し再びCr 1.1 mg/dl、BUN 29 mg/dlと上昇を認めた。そのため同年11月4日にエコーガイド下経皮的腎生検を施行した。なお経過中CsAのトラフレベルは25~140 ng/ml、FK-506は4.5~14.0 ng/mlであった。また腎機能悪化時のFK-506のトラフレベルは10 ng/ml前後であった。

腎生検時検査所見(表3, 4): 血液検査では血算は正常で、TP 6.5 g/dlとやや低値であったが、Alb, T. chol, UA, 電解質は正常であった。Crは0.6 mg/dl、BUNは25 mg/dlまで改善していた。またGPT 121 IU/lと肝機能異常を認めたが、以前と同程度のものであった。IgG

は984 mg/dlと正常範囲であったが、IgAは33 mg/dlと低くIgMは586 mg/dlと高値であった。補体は正常でHBs抗原も陰性であったが、移植前には認められなかった抗核抗体が20倍であった。尿検査では蛋白(-)、潜血(-)で沈渣にも異常はなかったが、 β_2 MG 11.2 μ g/mg・Crと高値を示した。NAGは正常範囲であった。Ccrは85 ml/min/1.73 m²とやや低下していたが、PSP試験、Fishberg濃縮能試験は正常であった。

腎組織所見: 光頭では30個の糸球体が観察され、個々の糸球体によって変化の程度は様々であったが、ほぼ瀰漫性に糸球壁の肥厚、メザンギウム基質の増加を認め、7個の糸球体に硬化像も認められた(図2)。またメザンギウム融解を1カ所認めた(図3)。間質では縞状の尿細管萎縮、線維化が認められた(図4)。蛍光抗体法では糸球体毛細血管壁の一部に軽度のIgMとC3の沈着を認めた。電頭では電子密度が基質と同程度の物質が基底膜下に、場所によっては多量に沈着していた(図5)。

考 案

BMT後の腎障害の原因は多岐にわたり、Tumor lysis Syndrome、薬剤(CsA, FK-506, アンフォテリシンB、

図2 光顕所見：ほぼ瀰漫性に糸球壁の肥厚，メサンギウム基質の増加を認める。(PAS, ×400)

図3 光顕所見：メサンギウム融解を認める。(PAS, ×800)

図4 光顕所見：間質では縞状の尿細管萎縮，線維化が認められる。(PAS, ×200)

図5 電顕所見：基質と同程度の電子密度の物質が基底膜下へ沈着している。

アミノ配糖体，抗癌剤など），放射線，感染（敗血症，出血性膀胱炎など），溶血性尿毒症症候群（HUS），血栓性血小板減少性紫斑病（TTP），GVHDなどが報告されている^{1)3)~8)}。またCohenらは主にBMT 6~12ヵ月後に起こる腎障害をBMT nephropathyと命名し，その頻度はBMT後2年生存症例の25%であると報告している²⁾⁹⁾。その臨床像は腎障害に加え，高血圧，貧血を伴い，急速に進行するものからほとんど進行しないものまで様々であると述べている。急速に進行する症例は血小板減少，LDHの上昇を認めHUSと非常に類似していたが，その他の症例は，明らかな溶血は認めず，組織所見で糸球体あるいは小動脈内のフィブリンが著明な所見でないこと，進行が緩徐であることからHUSとは異なった病態とした。その組織所見は光顕では糸球壁の肥厚，メサンギウム融解，内皮細胞の脱落を認め，電顕では内皮細胞障害と基底膜下に沈着物を認めることが特徴であると述べている。Cohenらは組織所見がradiation nephritisに似ていること，またTBIを受けていなかった患者では

BMT nephropathyは発症しなかったことからTBIがその主な原因とした。

本症例は高血圧，貧血は認められなかったが，組織所見では光顕でメサンギウム融解を電顕で基底膜下に沈着物を認め，Cohenらの提唱したBMT nephropathyと一致すると考えられた。一般にメサンギウム融解はHUSとradiation nephritisで認められる所見であるが，本例では臨床的にHUSの発症はなくメサンギウム融解はTBIの影響と思われた。一般にradiation nephritisは23~25 Gy以上の照射で発症するが，化学療法との併用では15~20 Gyでも発症すると言われている^{6)~9)}。本例では12 Gyの照射であるが，組織所見からは，やはりradiationの影響は大きいと考えられた。また輸入細動脈のあきらかな変化は認めなかったが，間質で縞状の尿細管萎縮を認めており，CsA，FK-506の影響も疑われる。

さらにGVHDもBMT後腎障害の原因とされ蛋白尿が高度でネフローゼ症候群を発症すること，自己抗体の出現を認めることが報告されている³⁾⁵⁾⁷⁾。組織所見は膜

性腎症に類似するが、基底膜肥厚に加えメサングウムの増殖、糸球体硬化などの糸球体病変も認められるとされている。

京都市立病院では1993年から1997年の5年間に21例のBMTを施行したが、その半数に腎機能障害を認めた。その原因は様々であったが、GVHDの強い症例で有意に腎機能障害が多いという結果を得た。本例は高度の蛋白尿は認められなかったが、腎機能悪化を示した時期が、肺のGVHDと考えられたBOOPの増悪時に一致していること、抗核抗体が陽性であったことは、慢性GVHDの関与を示唆すると思われる。

本例はBMT nephropathyと診断したがその原因は1つではなく、TBI, GVHD, CsA, FK-506等の複数の要因が関与していると考えられた。

Cohenらの報告ではBMT nephropathyの予後は急激に進行し腎不全にいたるものから緩徐に進行しあるところで定常状態になるものまでさまざまであるが、長期的予後に関してはまだ不明な点も多く本例も今後の経過に十分な注意が必要と思われた。今後BMTの成功例の増加に伴いBMT後の腎障害が問題となってくることが考えられる。BMT後無病生存率上昇のために腎障害に対する対策の検討が必要と思われた。

結 語

1. 同種骨髄移植後に腎障害をきたした急性骨髄性白血病の1男児例を報告した。

2. 本例はBMT nephropathyと診断し、その原因としてTBI, 慢性GVHD, 免疫抑制剤(CsA, FK-506)の関与が考えられた。

腎組織所見につき御指導いただきました石部医療センター 野村 康之先生に深謝致します。

文 献

- 1) 浅見 直：骨髄移植後にみられる腎障害特に溶血性尿毒症症候群(HUS), 小児科診療 59: 997-1002, 1996.
- 2) Cohen EP, Lawton CA, Moulder JE, Becker CG, Ash RC : Clinical course of late-onset bone marrow transplant nephropathy, Nephron 64: 626-635, 1993.
- 3) 矢花真知子, 高木信嘉, 木原 実, 武藤理恵, 田村功一, 前本智子, 南澤真弓, 中谷行雄, 石井當男：同種骨髄移植後に発症したネフローゼ症候群の1例, 日腎会誌 39: 414-420, 1997.
- 4) Mark S.Paller: Bone marrow transplantation nephropathy, J Lab Clin Med 124: 315-7, 1994.
- 5) Sato N., Kishi K., Yagisawa K., Kasama J., Karasawa R., Shimada H., Nishi S., Ueno M., Ito K., Koike T., Takahashi H., Moriyama Y., Arakawa M., Shibata A.: Nephrotic Syndrome in a bone marrow transplant recipient with chronic graft-versus-host disease, Bone Marrow Transplantation 16: 303-305, 1995.
- 6) Patzer L., Hempel L., Ringelmann F., Misselwitz J., Fuchs D., Zintl F., Brandis M., E. deBroe M., B. Zimmerhackl L.: Renal Function after Conditioning Therapy for Bone Marrow Transplantation in Childhood, Medical and Pediatric Oncology 28: 274-283, 1997.
- 7) Miralbell R., Bieri S., Mermillod B., Helg C., Sancho G., Pastoor B., Keller A., Kurtz J., Chapuis B.: Renal Toxicity After Allogeneic Bone Marrow Transplantation: The Combined Effects of Total-Body Irradiation and Graft-Versus-Host Disease, Journal of Clinical Oncology, 14: 579-585, 1996.
- 8) A. Safwat, O.S. Nielsen, S.El-Badawy, J. Overgaard: Late Renal Damage After Total Body Irradiation and Bone Marrow Transplantation in a Mouse Model: Effect of Radiation Fractionation, European Journal of Cancer 31: 987-992, 1995.
- 9) Oyama Y., Komatsuda A., Imai H., Ohtani H., Hamai K., Wakui H., Miura A., Nakamoto Y.: Late onset bone marrow transplant nephropathy: Internal Medicine 35: 489-493, 1996.
- 10) Tamura H., Mitarai T., Niimi Y., Kato H., Matsumura O., Isoda K.: Late-onset renal dysfunction in a patient with non-Hodgkins lymphoma following an autologous bone marrow transplantation, Jpn J Nephrol 37: 474-480, 1995.