●原 著●

骨髄移植後ネフローゼ症候群を呈した Hurler 症候群の 1 男児例

月館千寿子・日高 啓量・加藤 剛二

要 旨

2 回目の同種骨髄移植 (allogenic BMT) の 7 カ月後、ネフローゼ症候群を発症したムコ多糖症 I 型 (Hurler 症候群) を経験した。BMT 5 カ月後から自己免疫性溶血性貧血と血小板減少性紫斑病を発症しており、ステロイド減量過程で急激な低蛋白血症と乏尿をきたした。臨床所見と検査所見からは病因の特定は困難であったが、腎生検にて骨髄移植後の血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) と診断した。細動脈の中膜変性は主にタクロリムスの細胞毒性によると考え、同薬を中止した。メチルプレドニゾロンのパルス療法とステロイド経口が著効し 2 週間で蛋白尿は消失し、6 カ月後ステロイドを離脱できた。糸球体病変については全身放射線照射や、慢性移植片対宿主病 (chronic graft-versus-host disease, chronic GVHD) も関与していると思われる。

はじめに

ハーラー症候群は、ライソゾーム酵素の 1 つである α -L-Iduronidase 活性の低下により、不完全に分解された酸性ムコ多糖が皮膚、腱、心弁膜、脳、肝などに蓄積し、種々の臨床症状を呈する代謝疾患で、治療されなければ 10 歳前後で死亡するとされている¹⁾。

我々は 2 回目の骨髄移植の 7 カ月後、ネフローゼ症候

群を発症した Hurler 症候群を経験したので報告する。

症 例

既往歴：症例は、1 歳半健診にて頭囲拡大を指摘され、他院にて α -Iduronidase 活性低下により、Hurler 症候群と診断されている。2000 年 3 月 13 日 (2 歳 3 カ月) 1 回目の非血縁骨髄移植 (allogenic bone marrow transplantation, allo BMT) を受けたが、生着せず免疫抑制剤 tacrolimus (FK 506) も 100 日で中止した。2000 年 10 月 18 日 (2 歳 10 カ月) 2 回目の非血縁骨髄移植を受けた。今回は 30 日後に酵素活性の正常化が確認され、FK は 40 日間静注し、以後 0.06 mg/kg/day の内服を続けながら外来フォローされていた。

なお、1 回目の骨髄移植の前処置は total lymphoid irradiation (TLI) 7.5 Gy, busulfan 35 mg/m², cyclophosphamide (CY) 50 mg/kg, anti-thymocyte globulin (ATG) 2.5 mg/kg で行い、2 回目の骨髄移植は、TLI に替えて total body irradiation (TBI) 10 Gy でおこなった。2 回の BMT とも急性移植片対宿主病 (acute graft-versus-host disease, acute GVHD) は認めなかった。

臨床経過：2 回目の骨髄移植後は順調に経過し 2001 年 3 月 21 日 Hb 10.4 g/dl, Plt 12.5 × 10⁴/mm³ であったが、3 月下旬、軽い感冒症状後、顔面、下肢に点状出血が出現し、4 月 2 日外来受診時、WBC 3900/mm³, Hb 8.9

名古屋第一赤十字病院 小児医療センター
(〒453-8511 名古屋市中村区道下町 3 丁目 35 番地)
A case of nephrotic syndrome following second allogenic bone marrow transplantation for Hurler syndrome

Chizuko Tsukidate, Hirokazu Hidaka, Koji Kato

Department of pediatrics, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Key words : ハーラー症候群 (Hurler syndrome, Mucopolysaccharidosis I H)

骨髄移植後ネフローゼ症候群

タクロリムス (tacrolimus, FK 506)

血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA)

移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)

表1 LABORATORY DATA (2001.6.1)

Urinalysis		T.P	3.5 g/dl	RBC	$434 \times 10^4 / \text{mm}^3$
S.G	1.055	Alb	1.5 g/dl	Hb	14.6 g/dl
PH	6.5	A/G	=0.75	Ht	32.8%
Protein	1000 mg/dl	BUN	21 mg/dl	WBC	$5700 / \text{mm}^3$
	20 g/day	Cr	0.5 mg/dl	N/L	= 75/16
OB	++	T.C	499 mg/dl	Plt	$6.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$
Sediment				ret.	24.9%
RBC	10~19 /HPF	Na	125 mEq/dl	PT	10.6 sec
Cast	+	K	3.1 mEq/dl	APTT	33.8 sec
		Cl	93 mEq/dl	Fib	503 mg/dl
S.I	<0.1	Ca	7.7 mEq/dl	ATIII	39%
NAG	71 u/L	IgG	300 mg/dl	PLG	85%
uBMG	830 μ g/L	IgA	94 mg/dl	α 2PI	91%
sBMG	1.6 mg/L	IgM	89 mg/dl		
		IgE	18 IU/ml	D-dimer	1.93 μ g/ml
C3	164 mg/dl			α 2PI-PM	0.7 μ g/ml
C4	49 mg/dl	ANA	$\times 640$	TAT	3 ng/ml
CH50	27.7 IU/ml	ADNA	—	血中 FDP	6 μ g/ml
		PR3-ANCA	—		
Hp	5 $\downarrow$ mg/dl	MPO-ANCA	—	OKT4/8	0.37

g/dl, Plt $1.000 / \text{mm}^3$ と貧血, 血小板減少著明にて入院となった。その他の入院時検査は, T.P 5.8 g/dl, Alb 4.2 g/dl, T.Bil 0.6 mg/dl, GOT 26 IU/L, GPT 24 IU/L, LDH 643 IU/L, BUN 15 mg/dl, Cr 0.4 mg/dl と, 溶血は激しくないものの, 網状赤血球著増, ハプトグロビン (Hp) 14 mg/dl と低値, 間接クームス, 直接クームスとも陽性, 抗核抗体 (ANA) $\times 320$ であり, また経過中しばしば T.Bil 1 mg/dl 以上, LDH 1000 IU/L 以上と自己免疫性溶血性貧血の所見であった。骨髓検査では, 有核細胞数 $20.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と正常で, 網状赤血球は 15.6% と著増し, 染色体は 46 XX とドナーの核型であった。骨髓巨核球は, $16 / \text{mm}^3$ と増加がない点是非典型的ではあるが, 自己免疫性溶血性貧血および血小板減少症 (Evans 症候群) と診断された。

治療として, γ -globulin 400 mg/kg/day を 3 日間投与したが, 血小板の回復はなく, 4 月 5 日から prednisolone 2 mg/kg 静注を 14 日間, その後 prednisolone 1 mg/kg/day の経口に切り替え漸減した。この頃から高血圧に対し降圧剤を要したが, 徐々に Hb, Plt は増加し, 5 月中旬には輸血なしで Hb 12 g/dl, Plt $10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ を保てるようになった。5 月 23 日から prednisolone 2.5 mg に減量したところ, 徐々に血小板数が減少し, 5 月 29 日には Plt $3 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 13.7 g/dl,

T.P 4.3 g/dl, Alb 2.3 g/dl となった。5 月 30 日から嘔吐の頻度が増え輸液を開始するが, 6 月 1 日には全身浮腫, 乏尿が著明となり, hypovolemic shock をきたした。当日の検査データは表 1 に示したが, Hp, ANA を除き, 特発性ネフローゼ症候群と変わった所見は認めなかった。凝固, 線溶系や, LDH, T.Bil などのデータも, DIC や, 激しい溶血を示唆する所見は認めず, むしろ血小板数は 3 日前より増加していた。レノグラムでは, 排泄遅延のパターンを示し, FK 506 の血中濃度が 11.2 ng/ml (トラフ) と前回の 2 倍以上の高値であったので, 当日から半減した。

アルブミン製剤, prednisolone 2 mg/kg 静注にて全身状態の改善の後, 6 月 4 日から methylprednisolone 25 mg/kg のパルス療法を行い, 6 月 7 日 エコー下腎生検を施行した。

腎生検所見: 光顕 (図 1) では 24 個の gl の 1 個に細胞性半月体を認めるが, 他は軽度なメサンギウム細胞と基質の増加, 上皮細胞の腫大, 増加をみとめる。ポウマン嚢との癒着を示す糸球体, 血清成分が尿腔に滲出した糸球体, capillary lumen にフィブリンがつまった糸球体血栓症 (図 2) も認める。尿細管の萎縮, 間質の縞状線維化も認める。

輸入細動脈や小葉間動脈の中膜細胞の腫大が著明で,

図1 光顕 (PAS×100)

小葉間動脈 (上部), 輸入細動脈 (左中) の中膜細胞の腫大
細胞性半月体 (中央), 尿細管萎縮, 間質の線維化

図2 光顕 (Masson-Trichrome×100)

糸球体血栓症 (glomerular thrombosis) (左方)

図3 光顕 (PAS×200)

輸入細動脈の中膜細胞の傍核空胞変性 (myolysis)

図4 電顕

内皮細胞の腫大, 変性

図5 電顕

左 peritubular capillary 内皮細胞の変性, 剝離
右 上皮細胞の腫大, 変性

強拡大にて傍核空胞変性を認める中膜細胞 (図3) も多い。内膜下や中膜の hyalinosis は認めなかった。

電顕では糸球体内皮細胞の腫大と変性が強く、内腔は狭小化している (図4)。一部に内皮細胞が糸球体基底膜 (GBM) から剝離する像をみとめ、血小板付着や内皮下腔に血清成分も見る。尿細管間質の毛細血管にも同様の

内皮細胞障害を認める (図5)。Electron dense deposit は認めない。上皮細胞は腫大や空胞変性を認めるが、足突起の癒合は軽度 (図5) であった。

以上の所見から血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy, TMA) と診断した。

治療経過：細動脈病変については FK 506 の慢性器質的障害と考え、FK を中止した (6月11日)。

パルス療法後、経口 prednisolone 2 mg/day と dipyridamole を投与し、6月13日には尿蛋白は陰性化し、血清蛋白、血小板とも順調に増加した。経口ステロイド剤 (STH) は、特発性ネフローゼ症候群に準じておこなった。STH の減量過程で血小板減少の再燃をみたが漢方薬追加で回復した。約8カ月後 STH を中止したがその後も完全寛解を維持している。

考 察

近年種々の疾患に対し骨髓移植が数多く施行されるようになり、本症のような代謝疾患も対象になっている²⁾。一方その成功例とともに、多種の合併症が問題になってきている。腎障害³⁾、ネフローゼ症候群^{4)~7)} もその1つで

表2 BMT後のTMA 病型分類

1. multifactorial fulminant TMA
 2. conditioning-associated hemolytic-uremic syndrome
 3. CyA-associated nephrotoxicity with microangiopathic hemolytic anemia
 4. CyA-associated neurotoxicity with MAHA

	1	2	3	4
MAHA, thrombocytopenia	++	++	++	++
Onset 3 month<	+	-	+	+
Renal impairment	++	++	++	0
Seizure	++	-	-	++
CsA	+	0	++	++
GVHD	+	0	0	+
Prior TBI	+	+	0	0

+ + : essential to the diagnosis

0 : neutral

+ : contributes to the diagnosis

- : detracts from the diagnosis

文献8を改変

ある。骨髓移植後ネフローゼ症候群の報告の多くは、慢性移植片対宿主病 (chronic GVHD) によると考えられ、抗核抗体が陽性であったり、他の臓器の chronic GVHD と同時に起きたりすることが多く、組織学的には膜性腎症の報告が殆どである。

我々の症例は、臨床的には chronic GVHD によると思われる Evans 症候群の経過中に発症したが、組織学的には血栓性微小血栓症 (thrombotic microangiopathy, TMA) の所見であった。

骨髓移植関連血栓性微小血栓症 (BMT-TMA) は移植に伴う重篤な合併症として認識され、その発症機序、病態生理、診断などに検討がなされてきている。BMT-TMA の発症には移植前処置としての抗がん剤、全身放射線照射 (TBI)、シクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤、GVHD、感染、種々の薬剤など複数の因子が関与すると考えられている。血管内皮障害による血小板血栓形成という病態に基づく疾患であるため、TMA 特異的な診断は病理診断によるが、臨床症状と検査データを勘案して早期診断と分類の努力がされている。

本症例のネフローゼ症候群は、臨床経過からは chronic GVHD によると考えられる自己免疫的な機序が予測され、尿所見やその他の検査データからもその病因を鑑別することが困難であり、腎生検にて TMA と診断しえた。

1994 年 Pettit⁸⁾ らは、骨髓移植後の TMA について、表2のように分類した。本症例はタイプ3の CyA-associated nephrotoxicity with microangiopathic hemolytic anemia に該当すると考えられる。

また、1993 年 Cohen ら⁹⁾ は、“Clinical Course of Late-Onset Bone Marrow Transplant Nephropathy”

文献13より改変

図6 Tacrolimusの腎障害

で、BMT 後6~12カ月に高窒素血症、高血圧、貧血を特徴とする腎障害について、糸球体内膜障害が acute radiation nephritis と似ているとしている。

これらの2つの文献は、BMT 後腎症の病因について、シクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤を主とするか、全身放射線照射 (TBI) を主とするかの違いと考えられる。

FK とサイクロスポリン (CyA) は calcineurin inhibitor として同一の作用機序を有する免疫抑制剤で、腎への副作用も同じように、尿細管と血管 (糸球体) に機能的変化と、より高度な障害をもたらす構造的変化をきたす。図6に示すように、FK により血管内皮障害がおきると血管壁の損傷により平滑筋細胞が変性し、進行すれば細動脈閉塞、血栓形成、糸球体硬化 (FGS)、微小血栓性糸球体症 (TMA) をきたすとされる^{10~14)}。

本症例においては、細動脈病変、尿細管・間質の病変については FK の cytotoxicity が主と考えられるが、糸球体内膜障害については、chronic GVHD や、前処置の1つとしての TBI も関与していると思われる。

結 語

2回目の allo-BMT の7カ月後、ネフローゼ症候群を発症し、Hypovolemic shock を呈した Hurler 症候群の3歳男児例を経験した。

1. 腎生検所見から、BMT 後の Thrombotic microangiopathy (TMA) と診断した。
2. 細動脈病変については、FK の cytotoxicity が主と考えられるが、他の病変については、radiation, chronic GVHD も関与していると考えられる。
3. MPL のパルスと STH 経口、FK の中止により約2

週間で尿蛋白は消失した。

なお本論文の要旨は第37回小児腎臓病学会および第10回中部小児腎臓病研究会にて発表した。

文 献

- 1) ムコ多糖症. 新先天奇型症候群アトラス, 梶井正, 黒木良和, 新川詔夫, 福嶋義光編集, 南江堂, 東京, 128-131, 2000.
- 2) CA Mullen, JN Thompson, LA Richard and KW Chan : Unrelated umbilical cord blood transplantation in infancy for mucopolysaccharidosis type II B (Hunter syndrome) complicated by autoimmune hemolytic anemia. Bone Marrow Transplantation, 25 : 1093-1099, 2000.
- 3) 中林佳信, 清水次子, 納谷真由美, 北条誠, 川勝秀一, 館石捷二, 今宿晋作 : 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. 日児腎誌, 12 : 159-163, 1999.
- 4) 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. Jpn J Nephrol. 39 : 414-420, 1997.
- 5) N. Sato, K. Yagisawa, J. Kasama, R. Karasawa, H. Shimada, S. Nisi, M. Ueno, K. Ito, H. Takahashi, Y. Moriyama, M. Arakawa and A. Shibata : Nephrotic syndrome in a bone marrow transplant recipient with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplantation, 16 : 303-305, 1995.
- 6) JSR Oliveira, D. Bahia, M. Franco, C. Balda, S. Stella and J. Kerbuy : Nephrotic syndrome as a clinical manifestation of graft-versus-host disease (GVHD) in a marrow transplant recipient after cyclosporine withdrawal. Bone Marrow Transplantation, 23 : 99-101, 1999.
- 7) 骨髄移植後に慢性GVHDの関与が疑われるネフローゼ症候群を呈した悪性リンパ腫. 長谷山圭司, 渡部潤子, 小田孝憲, 加藤静恵, 鈴木信寛, 工藤 亨, 千葉俊三 : 臨牀血液, 37 : 1383-1388, 1996.
- 8) A.R. Pettitt & R.E. Clark : Thrombotic microangiopathy following bone marrow transplantation, Bone Marrow Transplantation, 14 : 495-504, 1994.
- 9) E.P. Cohen, C.a. Lawton, J.E. Moulder, C.G. Becker, R. C. Ash : Clinical Course of Late-Onset bone Marrow Transplant Nephropathy. Nephron 64 : 626-635, 1993.
- 10) Japanese FK 506 Study Group : Morphopathological findings of renal allografts under FK 506 therapy. Transplant Proc, 26 : 1933-1936, 1994.
- 11) Takeshi F. Andoh, Emmanuel A. Burdmann, and William M. Bennett : Nephrotoxicity of Immunosuppressive Drugs : Experimental and Clinical Observations. Semin. Nephrol. 17 : 34-45, 1997.
- 12) M. Woo, D. Przepiorka, C. Ippoliti, D. Warkentin, I. Khouri, H. Fritsche and M. Korbling : Toxicities of tacrolimus and cyclosporin A after allogeneic blood stem cell transplantation, Bone Marrow Transplantation, 20 : 1095-1098, 1997.
- 13) M.J. Mihatsch, M. Kyo, K. Morozumi, Y. Yamaguchi, V. Nickeleit and B. Ryffel : The side-effects of ciclosporine-A and tacrolimus. Clinical Nephrology, 49 : 356-363, 1998.
- 14) Raymond Miralbell, Sabine Bieri, Bernadette Mermillod, Claudine Helg, Gemma Sancho, Bert Pastoors, Alain Keller, John M. Kurtz, and Bernard Chapuis : 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.

A case of nephrotic syndrome following second allogeneic bone marrow transplantation for Hurler syndrome

Department of pediatrics, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Chizuko Tsukidate, Hirokazu Hidaka, Koji Kato

Abstract

We reported a case of 3 year-old-boy Hurler syndrome, who developed nephrotic syndrome 7 months after the second allogeneic bone marrow transplantation (BMT). After BMT he had been treated by immunosuppressive drug (Tacrolimus) for prophylaxis of graft-versus-host disease. He had been suffered from autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura at 5 months later from second BMT, which had been treated with steroid hormone. While the steroid hormone dosage was decreasing, he showed severe hypoproteinemia and oliguria abruptly.

Renal biopsy revealed one cellular crescent and one glomerular thrombosis, several mild mesangial cell proliferation, increase of mesangial matrix and swelling of epithelial cells among 24 glomeruli. Vacuolization of medial smooth muscle cells of afferent arterioles was prominent. Electron microscopic findings showed severe swelling and degeneration of subendothelial cell and no electron dense deposits. These findings suggested thrombotic microangiopathy (TMA) after BMT.

Because the arteriopathy of this case was considered to be induced by cell toxicity of tacrolimus, this drug was discontinued. Instead, methylprednisolone pulse therapy, oral prednisolone with dipyridamole therapy were employed. Proteinuria disappeared in two weeks, and prednisolone therapy discontinued at 8 months later without any recurrence.

The glomerulopathy is suspected to be attributed to not only tacrolimus but also total body irradiation and chronic graft-versus-host disease

Key words : Hurler syndrome (Mucopolysaccharidosis I H), Nephrotic syndrome, Tacrolimus (FK 506), Thrombotic microangiopathy (TMA), Graft-Versus-Host disease (GVHD)