透析導入前に腎移植を行い良好な身体発育が得られた 先天性ネフローゼ症候群の女児例

小松 康宏*¹・川口 洋*¹・武田優美子*¹
伊藤 克己*¹・高橋 公太*²・太田 和夫*³

要 旨

先天性ネフローゼ症候群フィンランド型 (CNF) は、その大半が3歳までに死亡するといわれた予後不良の疾患である。近年の透析、移植医療の発展に伴って予後の改善が得られつつあるものの、その治療管理はいまなお困難である。さらに、発達障害は小児末期腎不全の最大の合併症であり、小児期の腎不全治療は、発達、成長を考慮したものではなくてはならない。こうしたことから、透析導入前に移植を行うこと (preemptive renal transplantation) は、長期透析療法の合併症をきたすことなく末期腎不全を治療する手段となることが期待される。我々は、透析導入直前に生体腎移植を施行し、その後良好な移植腎機能、身体発育が得られた CNF の女児例を経験したので報告する。

結 言

小児の末期腎不全は身体発育遅延、骨障害をはじめとする重篤な合併症をひきおこし、尿毒症はさらに発達期にある脳に悪影響をおよぼす¹⁾²⁾。透析療法はこれら合併症を解決するものではなく、さらに透析の時間的、物理的制約は患児の教育、社会的活動を大きく制限する。腎移植は末期腎不全に対する唯一の根本的治療法であり、末期腎不全にいたることがほぼ確実と予想される小児に対しては、腎不全の合併症が出現する前にできるだけ早く腎移植を行うことが望まれる。我々は先天性ネフローゼ症候群の4歳女児に対して透析を経ることなく腎移植を行い、その後移植腎機能、身体発育とも良好な経過を得ているのでここに報告する。

症 例

〔症例〕 4歳、女児。

〔既往歴〕 在胎週数35週0日、切迫早産にて出生。新生児仮死なく経膈分娩で出生。出生時体重2,200g、胎盤重量1,030gと巨大胎盤。

〔現病歴〕 生直後より大量の蛋白尿が認められ

*¹東京女子医科大学腎臓小児科
(〒162 東京都新宿区河田町8-1)

*²同 第三外科

*³同 泌尿器科

Successful renal transplantation without prior dialysis for a case of congenital nephrotic syndrome

Yasuhiro Komatsu, Hiroshi Kawaguchi, Yumiko Takeda, Katsumi Ito, Kota Takahashi, Kazuo Ota

Dept. of Pediatric Nephrology, Dept. of Urology and Surgery, Tokyo Women's Medical College, Tokyo

Key Words : 先天性ネフローゼ症候群

腎臓移植

慢性腎不全

発育障害

pre-emptive renal transplantation

図1 患児の身長の変化
矢印は腎移植を施行した時点を示す

先天性ネフローゼと診断された。以後2週間に1度の定期的なアルブミン、ガンマグロブリン製剤の補充を必要とした。その後徐々に腎機能が低下し末期腎不全に至った。1987年9月腎置換療法 (renal replacement therapy) が不可避となり、透析導入前に生体腎移植を予定し当科入院となった。

〔家族歴〕姉も先天性ネフローゼ症候群で2カ月時、肺炎により死亡している。

〔入院時身体所見〕全身状態は比較的良好であるが、身長は84.5cm (−4.7SD)、体重は11.6kg (−2.0SD)と低身長である。胸腹部理学所見、神経学的所見に異常を認めない。

〔入院時検査所見〕TP 4.4g/dl, ALb 2.1g/dl, BUN 81mg/dl, Cr 4.2mg/dl, Na 141mEq/l, K 4.7mEq/l, Cl 113mEq/l, HCO 39.4mEq/l, Ca 7.8mg/dl, P 10.8mg/dl, 24hr Ccr 9 ml/min/1.73m²

1日尿量 500~800ml, 尿蛋白 2.5g/日, 尿糖 2.3g/日。

〔移植後経過〕1987年9月22日父をdonorとする生体腎移植を施行した。同時に自己腎摘出を行

a

b

図2 移植術中に施行した自己腎生検の組織所見
(説明は本文参照)

ったが腎長径は45mmと著明に萎縮しており組織所見も先天性ネフローゼ症候群 (フィンランド型) に一致する。免疫抑制療法はCiclosporin 110mg/日, Azathioprine 25mg/日, methylpredonisolone (MPSL) 125mg/日で開始した。術後経過は良好で移植翌日の血清クレアチニン値は0.4mg/dlまで低下した。急性拒絶反応を術後13日目および33日目に経験したが MPSL パルス療法および ALG 500mg/日にて治療した。一過性に GOT, GPT が上昇したため azathioprine を中止し Mizoribine に変更した。その後は特別な合併症もなく11月22日、移植後約2カ月で退院となった。退院後の身体発育の推移を図1に示した。移植後2年間で約20cmの身長増加があり、−2 SD 以内に達した。そ

の後も catch up growth が認められ、9歳4カ月時の身長は124.8cm(-1.1 SD)であり、年齢相当の身長を示している。現在、移植後5年以上を経過しているが移植腎機能は良好である。

〔自己腎組織所見〕移植術中に摘出した自己腎の組織所見を図2に示した。弱拡大では広範な腎糸球体萎縮、硬化と散在性の尿細管の拡張がみられる。mesangial proliferation も所々に散見される。尿細管拡張は髄質にも目立ち上皮細胞は比較的 intact で一部は屈曲している。これらの所見は先天性ネフローゼ症候群フィンランド型に一致する。

考 察

本症例は生直後より多量の蛋白尿が出現し先天性ネフローゼと診断されたものである。巨大胎盤や自己腎の病理組織所見も先天性ネフローゼ症候群フィンランド型に一致する¹⁾。

先天性ネフローゼ症候群フィンランド型は、出生時より大量の蛋白尿を呈し、腹水、全身浮腫や低蛋白血症による低栄養、身体発育遅延を特徴とする常染色体劣性遺伝形式の家族性の疾患である。北欧のフィンランドに高率に発生することからフィンランド型といわれる。在胎週数に比較して出生時体重は低体重であり、体重の25%以上の巨大胎盤が見られることが多い。腎組織所見は近位尿細管が拡張したと考えられる微小嚢胞形成が目立ち、また硬化した糸球体が認められる³⁾。予後は不良であり、感染などのネフローゼ症候群の合併症や腎不全のために大多数は1歳未満で死亡するといわれている。そのため、腎移植が可能になるまで生存する症例は少ないが、移植後には身体精神発育は著明に改善し移植後のネフローゼ症候群再発の報告はない³⁾⁻⁸⁾。本症例は家族歴、出生時所見、臨床症状、腎組織所見とも先天性ネフローゼ症候群フィンランド型に一致する。

先天性ネフローゼ症候群フィンランド型の予後を考えるならば、末期腎不全に達した場合に透析ないし腎移植などの腎置換療法 (renal replacement therapy) が必要であるし、大量の尿蛋白による低蛋白血症とその合併症を防ぐため、腎機能

が正常であっても腎摘出が選択されることもある。年齢、体重を考慮した場合、透析方法として CAPD などの腹膜透析が第一選択となることが多いが、本症例のように腎摘せずに低蛋白血症の管理が可能な症例では、透析を経ずに移植を行うことも選択肢のひとつになりうるであろう。

維持透析を経ない移植 (preemptive renal transplantation) の利点としては、社会復帰が容易であり、食生活も含め日常生活上の種々の制限が緩和されること、治療に要する物理的、時間的、精神的負担が軽減すること、手術の回数が減少すること、長期的な医療費軽減などが指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。本症例のように末期腎不全に進行することが避けられない先天性腎疾患の小児に対しては、技術的な問題がなければできるだけ早期に移植を行うことが望ましいであろう。

一方、azathioprine-prednisone 療法が主体であった時期には、長期間の尿毒症の持続や透析療法は移植成績を向上させるともいわれていた¹¹⁾。尿毒症患者では mixed lymphocyte reaction や mitogen に対する反応が低下すること、common antigen に対する skin test が抑制されること¹²⁾、皮膚移植片の生着期間が延長することなど¹³⁾が報告されている。さらに透析期間が長いほど腎移植成績も向上するとの報告もある¹⁴⁾¹⁵⁾。これに対し Katz ら、Migliori らはそれぞれ85例、132例の透析前腎移植患者の成績を検討し、ciclosporine 使用例では透析を経なくても移植成績には影響ないことを報告している⁹⁾。

小児腎移植患者でも欧米では透析導入前移植が広く行われるようになってきた。北米の小児腎移植共同研究の報告では1987年から1989年の間に行われた腎移植の20%以上が透析導入前に行われたという¹⁶⁾。さらに、Flom らは透析導入前の腎移植の自験例26症例の成績を、透析導入後の移植例40症例と比較し、両者に差がないことを明らかにし、末期腎不全に至ることが明らかな症例では、透析導入前の移植も適切な治療法として考慮されるべきであると述べている¹⁷⁾。同様に、Fitzwater ら¹⁸⁾、Nevins, Danielson¹⁹⁾も透析の有無と移植後の成績に差を認めないと報告しており、

preemptive renal transplantation の正当性を述べている。もっとも、すべての末期腎不全患者が透析導入前の移植適応となるわけではなく、前述したように高度の蛋白尿のため低蛋白血症の管理が困難な場合や、重度の腎性、腎血管性高血圧症例では腎摘出が必要となることはいうまでもない。

本症例でも透析療法を行わずに移植を行ったが、これまで約5年間の経過を観察すると、移植腎機能は良好に維持されており、透析療法を行わなかったことによる問題はないと考えられる。

小児の末期腎不全の合併症の中で最も問題となるのは身体、精神発育障害である。

尿毒症自体や、透析療法が発達期の脳、精神、知的発達に影響を与えることが知られており、Rotundo らは乳児期より末期腎不全にある23例の患者中20例で中枢神経系の機能障害を有することを²⁾、また McGraw らは12例中8例の患者が正常以下の発達を示していることを報告している¹⁾。出生後の脳の発育の50%以上は生後1年以内に行われるため、この critical stage での傷害は不可逆的な障害を残す可能性がある。原因は多様であるが、尿毒症自体の影響、低栄養状態、長期入院に伴う社会的精神的隔離状態などが関与していると考えられる。

同様に、身体発育遅延は腎不全の重大な合併症であるが、移植が思春期早期、遅くとも11歳以前に行われるならば身体発育が改善することは川口らにより報告されている²⁰⁾。本症例の身体発育曲線をみると移植後に順調な発育が得られたことがわかる。一方、慢性腎不全による身体発育遅延は思春期以降では、かりに移植を行っても良好な改善は期待できないことが多い。このため、先天性腎疾患では腎障害の早期発見と適切な管理、そして腎不全の進行が避けられない場合には可能な限り早期に、条件が許すならば透析導入前に腎移植を行うことが望ましいと考えられる。

結 語

透析導入前に腎移植を行い移植腎機能、身体発育とも良好な経過が得られた先天性ネフローゼ症

候群の9歳女児例を報告した。小児末期腎不全の最大の合併症の一つは発育障害であり、その改善のためには可及的早期に腎移植を行うことが望ましいと考えられる。

文 献

- 1) McGraw M E, Haka-Ikse Katerina: Neurologic-developmental sequelae of chronic renal failure in infancy. *J Pediatr* 106 : 579~583, 1985
- 2) Rotundo A, Nevins T E, Lipton M: Progressive encephalopathy in children with chronic renal insufficiency in infancy. *Kidney Int* 21 : 486, 1982
- 3) Rapola J, Huttunen N, Hallman: Congenital and Infantile Nephrotic Syndrome. In Edelman C M, Bernsterin J, Meadow S R, Spitzer A, and Travis LB (eds): *Pediatric kidney disease*. Little, Brown and Co. *Pediatric kidney disease*, p1291, 1992
- 4) Mahan J D, Mauer S M, and Sibley R K: Congenital N S: Evolution of medical management and results of renal transplantation. *J Pediatr* 105 : 549, 1984
- 5) Hoyer J R, Anderson C E: Congenital nephrotic syndrome. *Clin Perinatol* 8 : 333, 1981
- 6) Norio R: Heredity in the congenital nephrotic syndrome: A genetic study of 57 Finnish families with a review of reported cases. *Ann Pediatr Finn* 9 (Suppl. 27) : 94, 1966
- 7) Hallmann N, Norio R, Kouvalainen K: Main features of the congenital nephrotic syndrome. *Acta Pediatr Scand* ; 172 (Suppl.) : 75, 1986
- 8) Sibley R, Mahan J, Mauer S: A clinicopathologic study of forty-eight infants with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 27 : 544, 1985
- 9) Migliori R J, Simmons R L, Payne W D: Renal transplantation done safely without prior chronic dialysis therapy. *Transplantation* 43 : 51~55, 1987
- 10) Katz S M, Kerman R H, Golden D: Preemptive transplantation an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 51 : 351~355, 1991
- 11) Kramer P, Broyer M, Brummer E P: Combined report on regular dialysis in Europe 1981. *Proc Eur Dial Trnsplant Assoc* 19 ; 4, 1982
- 12) Biirkelond S A: Uremia as a state of immunodeficiency. *Scand J Immunol* 5 : 107, 1976
- 13) Dammin G J, Couch N P, Murray J E: Prolonged survival of skin homografts in uremic patients. *Ann NY Acad Sci* 64 : 967, 1957
- 14) Fehman I, Groth C G, Lundgren G: Pretransplant dialysis and blood transplantation: correlation with cadaveric kidney graft survival. *Transplant Proc* 11 : 152, 1979
- 15) Ferman I, Ferman J, Lundgren G: Cadaveric graft survival: the bearing of the number of blood trans-

- fusions and dialysis treatment. Scand J Urol Nephrol 54 : 49, 1980
- 16) Alexander S R, Arbus G S, Butt K M H: The 1989 report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Nephrol 4 : 542~553, 1990
- 17) Flom S L, Reisman M E, Donovan M J: Favorable experience with pre-emptive renal transplantation in children. Pediatr Nephrol 6 : 258~261, 1992
- 18) Fitzwater D S, Brouhard B H, Garred D: The outcome of renal transplantation in children without prolonged pretransplant dialysis. Clin Pediatr (Phila) 30 : 148~152, 1991
- 19) Nevins T E, Danielson G: Prior dialysis does not affect the outcome of pediatric renal transplantation. Pediatr nephrol 5 : 211~214, 1991
- 20) 川口 洋, 服部元史, 小松康宏, 伊藤克己: Cyclosporinを使用した小児腎移植例における移植後身長発育について (第2報). 移植 25 : 368~375, 1990