腎移植術後5年以上経過例の副腎皮質機能

防衛医科大学校泌尿器科学講座 (主任: 中村 宏教授)

中村 宏 村井 勝 長倉 和彦 小田島邦男
浅野 友彦 高尾 雅也 辻 明 田付 二郎
相原 正弘 松崎 章二

ADRENOCORTICAL FUNCTION IN RENAL ALLOGRAFT RECIPIENTS FOLLOWED FOR MORE THAN FIVE YEARS

Hiroshi Nakamura, Masaru Murai, Kazuhiko Nagakura, Kunio Odajima,
Tomohiko Asano, Masaya Takao, Akira Tsuji, Jiro Tatsuki,
Masahiro Aihara and Shoji Matsuzaki

Department of Urology, National Defense Medical College
(Director: Prof. Hiroshi Nakamura)

In order to evaluate the long-term integrity of adrenocortical function, a study has been carried out in nine renal transplant recipients followed for 5 to 17 years after surgery. Their age was 24.3 years (range 10 to 32 years). Conventional immunosuppression with steroids and azathioprine was applied in all instances. At the end of the 2nd year, steroids were completely stopped if renal function was normal and if no alterations were seen on renal biopsy. Adrenocortical function tests were repeated serially at 1-year intervals after transplantation. The mean serum 11-hydroxycorticosteroid (11-OHCS) was $23.0 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$ in 3 patients without steroids and $6.3 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ in 6 patients on steroids ($p < 0.003$). A positive increase in serum 11-OHCS was produced by a standard 8 hour intravenous corticotropin (ACTH) test in 2 out of 3 patients without steroids and in 3 out of 6 patients with steroids. In all 3 patients with normal graft function ($\text{GFR} > 70 \text{ ml/min}$) serum cortisol and 11-OHCS, and urinary 17-hydroxycorticosteroid and 17-ketosteroid (17-KS) were within normal limits. However, only 1 out of 6 patients with renal dysfunction ($\text{GFR} < 70 \text{ ml/min}$) had normal serum 11-OHCS and urinary 17-KS. The results observed in this clinical study indicate that adrenocortical function was significantly suppressed in the patients on long-term steroid therapy.

要旨: 腎移植患者はステロイドを長期間内服するため, 長期生存者の副腎皮質機能を知ることは重要で, 移植後5~17年の腎移植患者の9名において追跡調査を行った。移植時の平均年齢は24.3歳(10~32歳)だった。免疫抑制剤はすべての患者でステロイドとアザチオプリンを用いた。移植後2年目で, 腎機能が正常で腎生検所見に変化がない場合にはステロイドの投与を漸減中止した。副腎機能検査を行う3日前からステロイドの投与を中止し, 検査は1年間隔で毎年施行した。

血清11-OHCSの平均値は, ステロイドを内服していない3名では $23.0 \pm 2.3 \mu\text{g/dl}$, ステロイドを内服している6名では, $6.3 \pm 1.8 \mu\text{g/dl}$ で, 後者は有意に低値を示した($p < 0.03$)。8時間点滴静注法によるACTH刺激試験では, ステロイドを内服していない3名のうち2名が, またステロイドを内服している6名中3名が, 血清11-OHCSが刺激後3倍以上の上昇を示した。GFR 70ml/min以上の腎機能が正常な3名の全例で, 血清コルチゾール, 11-OHCS, 尿中17-OHCS, 17-KSは正常範囲内にあった。しかしGFR 70ml/min以下では, 6名中1名のみが血清11-OHCSと尿中17-KSが正常値を示したに過ぎなかった。以上の結果から, ステロイドを内服していない患者と移植腎機能が正常な患者では副腎皮質機能は正常だが, ステロイドを内服している患者では, 副腎皮質機能は有意に低下していることが判った。

結 言

副腎皮質ステロイドは腎同種移植における免疫抑制剤として広く用いられている。一方 Ingle と Kendall¹⁾ の歴史的に有名な実験的研究以来、副腎糖質コルチコイドの長期間にわたる投与は、副腎皮質の萎縮を来すこともよく知られている。

我々は腎移植後 5 年目までのステロイド内服中の腎移植患者の副腎皮質機能について詳細に調べ、第 7 回国際腎臓学会において報告したが²⁾、今回は長期間の副腎皮質ステロイドの投与が、腎同種移植者の副腎皮質機能にどの程度影響を及ぼすかをみるために、5 年以上移植腎の生着をみている患者で、副腎皮質機能を検査したので報告する。

対 象

1970 年 7 月から 1982 年 4 月までの間に、防衛医大病院、及び著者の 1 人中村が在職していた東京電力病院、北里研究所付属病院で腎同種移植を行った 9 名の患者を対象とし、追跡調査期間は 5 年から 17 年だった。移植時の年齢分布は 10 歳から 32 歳で平均 24.3 歳で、男性 8 名、女性 1 名だった。移植後 5 年目以降の免疫抑制剤は azathioprine を基本とし、これにステロイド (prednisolone 又は betamethasone) を併用した者 (ステロイド内服群) が 6 名、併用しなかった者 (非ステロイド内服群) が 3 名だった。ステロイド併用の有無の選択は、移植後 2 年目で、腎機能が正常で腎生検所見に変化がない場合にはステロイドの投与を漸減中止した³⁾。

方 法

副腎皮質機能検査としては、血清 11-OHCS、コーチゾル、尿中 17-OHCS、17-KS、8 時間点滴静注法による ACTH 刺激試験を行った。正常範囲は血清 11-OHCS は 10~20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、コーチゾルは 6.3~11.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、尿中 17-OHCS は 3.1~8.7 $\text{mg}/24\text{h}$ 、17-KS は 4.2~12.4 $\text{mg}/24\text{h}$ 、ACTH 刺激試験は血清 11-OHCS が刺激後前値の 3 倍以上に上昇したものを正常とした。ステロイドを内服中の患者では、副腎皮質機能検査を施行する

3 日前からステロイドの投与を中止した。腎機能は内因性クレアチニン・クリアランスによる GFR を指標とし、GFR 70 ml/min 以上を腎機能正常群、70 ml/min 以下を腎機能低下群とした。

我々のところでは腎移植後の患者は 1 年毎短期入院の上精査を行っているが、この期間中に 1 年間隔で副腎機能検査も行った。

結 果

1. 血清 11-OHCS

各患者の最新の検査値をとってみると、血清 11-OHCS の平均値は非ステロイド内服群では、23.0 $\pm$ 2.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (mean $\pm$ SE)、ステロイド内服群では 6.3 $\pm$ 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で、後者は有意に低値を示していた ($p < 0.003$) (Table 1)。

2. 尿中 17-OHCS 及び 17-KS

尿中 17-OHCS 及び 17-KS の排泄量は非ステロイド内服群では 5.2 $\pm$ 0.6 $\text{mg}/24\text{h}$ 及び 5.6 $\pm$ 0.9 $\text{mg}/24\text{h}$ でいずれも正常範囲内にあったが、ステロイド内服群では 2.8 $\pm$ 1.0 $\text{mg}/24\text{h}$ 及び 2.5 $\pm$ 0.7 $\text{mg}/24\text{h}$ でいずれも正常範囲以下にあり、前者よりも有意に低かった ($p < 0.05$ 及び $p < 0.01$) (Table 1)。

3. ACTH 刺激試験

非ステロイド内服群の 3 名中 2 名、またステロイド内服群の 6 名中 3 名において血清 11-OHCS が刺激後 3 倍以上の上昇を示し、正常に反応していた (Fig. 1)。

4. 腎機能と副腎皮質機能との関係

腎機能正常群では血清 コーチゾル 15.6 $\pm$ 3.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、11-OHCS 17.9 $\pm$ 2.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、尿中 11-OHCS 5.2 $\pm$ 0.6 $\text{mg}/24\text{h}$ 、17-KS 5.6 $\pm$ 0.9 $\text{mg}/24\text{h}$ でいずれも正常範囲内にあった (Table 2)。しかし腎機能低下群では血清 コーチゾル 8.1 $\pm$ 0.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、11-OHCS 7.2 $\pm$ 1.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、尿中 17-OHCS 3.0 $\pm$ 0.9 $\text{mg}/24\text{h}$ 、17-KS 2.6 $\pm$ 0.7 $\text{mg}/24\text{h}$ で腎機能正常群と比べていずれも有意に低値を示し、血清 コーチゾル以外はいずれも正常範囲以下の値を示していた (Table 2)。

5. 副腎皮質機能の年次的推移

Table 1 副腎皮質機能

		非ステロイド群	ステロイド群	P
患 者 数		3	6	
血 清	11-OHCS ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	23.0 $\pm$ 2.3	6.3 $\pm$ 1.8	<0.003
	17-OHCS ($\text{mg}/24\text{h}$)	5.2 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 1.0	<0.05
	17-KS ($\text{mg}/24\text{h}$)	5.6 $\pm$ 0.9	2.5 $\pm$ 0.7	<0.01

Table 2 腎機能と副腎皮質機能

		GFR>70ml/ml	GFR<70ml/min	P
患 者 数		3	6	
血 清	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	15.6 ± 3.0	8.1 ± 0.0	<0.01
	11-OHCS ($\mu\text{g/dl}$)	17.9 ± 2.9	7.2 ± 1.9	<0.003
尿 中	17-OHCS (mg/24h)	5.2 ± 0.6	3.0 ± 0.9	<0.5
	17-KS (mg/24h)	5.6 ± 0.9	2.6 ± 0.7	<0.01

Fig. 1 8時間点滴静注法による ACTH 刺激試験

Fig. 2 副腎皮質機能の年次的推移

Fig. 3 腎移植後17年経過例の副腎皮質機能の経時的変化

移植後5年目から11年目までの全患者の血清11-OHCS, 尿中17-OHCS, 17-KS, ACTH 刺激試験の年次的推移をまとめてみると Fig. 2 のようになり, 血清11-OHCS と ACTH 刺激試験は年次経過と共に低下しているが, 尿中17-OHCS と17-KS とは一定の傾向がみられなかった。

6. 腎移植術17年経過例

われわれは腎移植後17年を経過し, 腎機能がまったく正常という貴重な生体腎移植患者を経験しているが⁴⁾, この患者の副腎皮質機能の経時的変化を Fig. 3 に示す。この患者では移植後6年目まで prednisolone 5mg を隔日投与していたが, それ以後は azathioprine のみを免疫抑制剤として投与している。尿中17-OHCS, 17-KS はほぼ安定しているが, 血清11-OHCS の値はかなり変動している。

考 察

腎同種移植では免疫抑制法の一つとして、ほとんどの患者で副腎皮質ステロイドが使用され、その用量も他の疾患の場合よりも多量にしかも長期間投与され、副腎皮質に及ぼす影響が大きいにもかかわらず、腎同種移植患者の副腎皮質機能に関する臨床研究は皆無に近い。われわれは腎同種移植患者の副腎皮質機能の重要性に以前から着目し、1978年に Montreal で開かれた第7回国際腎臓学会において腎移植後5年目までの副腎皮質機能の詳細について報告した²⁾。その要旨は、(1) 腎移植後4年及至4年半の間は副腎皮質機能は抑制されるが、外因性の ACTH に対しては移植後の期間にかかわらず正常に反応する。(2) ステロイドの1日の用量と ACTH に対する副腎皮質の反応性との間には相関関係がない。

又われわれは同種移植腎機能と副腎皮質機能との関係について調べ、第2回アジア太平洋腎臓学会(1983)で報告した⁵⁾。長期間ステロイドを内服している患者で移植腎機能が低下していても血清11-OHCSは正常で、ACTHの刺激に対しても正常に反応した。尿中17-OHCSと17-KSとは移植腎機能と比例して低下し、腎機能低下例では尿中17-OHCSと17-KSとは副腎皮質機能の指標として適切でなかった。

われわれの腎移植における副腎皮質機能に関する報告以外のものでは、Kozaki ら⁶⁾は腎同種移植患者において副腎機能を糖質コルチコイドの免疫抑制能の指標としてみる研究が報告されている。

今回のわれわれの臨床研究の結果では、5年以上長期間ステロイドの投与を受けている患者では、非ステロイド内服群に比べて、副腎皮質機能が有意に抑制されていることが判る。しかし ACTH 刺激試験の結果をみると、ステロイド内服群でも、半数は ACTH の刺激に対して正常に反応しており、見かけ上副腎皮質機能の低下がみられても、予備能力は十分に残っている場合もある。

腎機能低下例で副腎皮質機能の低下している場合が多かったのは、長期生存者の腎機能低下の原因が慢性拒否反応によることが多く、そのためステロイドが長期間投与されていたことに基く2次的なものと考えられる。

移植後17年を経過し腎機能が正常な例では、尿中17-OHCS、17-KSの値は経時的にはほぼ安定していたが、血清11-OHCSの値はかなり変動していた。採血は朝食前のほぼ一定した時間に行っていたが、11-OHCS

は日内変動が大きいために、一定しなかったのではないと思われる。移植腎機能が正常な場合には経時の変化をみるには、24時間蓄尿の17-OHCS、17-KSの方がより安定した値が得られ、より適切のように思われる。

腎移植後には種々の合併症が起こるが、ステロイドの投与を受けている腎移植患者は、合併症がストレスとなって副腎皮質機能不全に陥り易い状態にあるという点で重要である。順調に経過している腎移植長期生存患者が、一寸した合併症が契機となって急変し、患者を失うという例が時に報告されているが、このような場合副腎皮質機能不全が起こっている可能性も高いと推測されるので、ステロイド内服中の腎移植患者では副腎皮質機能のことを念頭に置いて治療に当たることが肝要である。従来腎移植患者では副腎機能のことには余り注意が払われていなかったために、このようなことが起こった例も決して少なくなかったのではないと思われる。従って移植患者一人一人の副腎皮質機能、及びその予備能について時々チェックして知っておくことが重要であると思われる。

本邦では腎移植患者では永久にステロイドを投与するのがルーチン化しているが、外国、とくにヨーロッパでは一定期間経過して腎機能が正常で、組織学的にも腎組織が正常な場合、あるいは HLA identical の同胞間では最初からステロイドを使用しない施設もある³⁾。cyclosporine A 単独でも、これにステロイドを併用しても1年生着率に差はみられず、又ステロイドを使用しない場合の方が合併症の発現率が低かったという報告もある⁷⁾。今回のわれわれの結果をみても、非ステロイド使用群の方が副腎皮質機能が正常に保たれているという点からも、不必要に長期間ステロイドを投与し続けることは再考を要するものと思われる。

結 語

腎移植後長期生存者の副腎皮質機能を調べ、ステロイド内服群は非ステロイド内服群に比べて、有意に副腎皮質機能が低下していた。

本文の要旨は第23回日本移植学会総会(横浜)のシンポジウム「腎移植術後5年以上経過例の現況と問題点」において発表した。

文 献

- 1) Ingle, G. and Kendall, E.C.: Atrophy of adrenal cortex of rat produced by administration of large amounts of cortin. Science, 86, 245, 1937.
- 2) Nakamura, H., Matsushita, K. and Baba, S.:

- Adrencortical function in kidney recipients. Abstracts of the 7th International Congress of Nephrology, 1978, p. J-3.
- 3) Hamburger, J., Crosnier, J., Bach, J.F. and Kreis, H.: Renal transplantation: Theory and practice, 2nd ed., p. 160, Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1981.
 - 4) 中村 宏: 東電病院における第1例目の腎同種移植. 東電医報, 1, 73-78, 1971.
 - 5) Nakamura, H., Odajima, K., Hata, M., Baba, S. and Fujioka, T.: Renal allograft function and adrencortical function. Abstracts of 2nd Asian Pacific Congress of Nephrology, 1983, p. 56.
 - 6) Kozaki, M., Hirano, T. and Oka, K.: Adrenal function as an indicator for immunosuppressive activity of glucocorticoid (prednisolone) in renal allografts. Transplant. Proc., 19, 2237-2239, 1987.
 - 7) Griffin, P.J.A., Gomes Da Costa, C.A. and Salman, J.R.: Renal transplantation without steroids: A controlled clinical trial. Transplant. Proc., 18, 799-801, 1986.

(1988年3月16日受理)