生体腎移植における pretreatment としての胸管ドレナージ法の検討

少量ステロイドとアザチオプリン免疫抑制療法の長期成績

小牧市民病院泌尿器科 (部長: 小野佳成)

小野 佳成 平林 聡 山田 伸

社会保険中京病院泌尿器科 (部長: 大島伸一)

大島 伸一 絹川 常郎 松浦 治

竹内 宣久 服部 良平

THORACIC DUCT DRAINAGE PRETREATMENT IN LIVING RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION

—Long Term Results of Low Dose Steroid and Azathioprine Immunosuppression—

Yoshinari Ono, Satoshi Hirabayashi and Shin Yamada

Department of Urology, Komaki Shimin Hospital

(Director: Yoshinari Ono)

Shinichi Ohshima, Tsuneo Kinukawa, Osamu Matsuura,

Norihisa Takeuchi and Ryohei Hattori

Department of Urology, Shyakai Hoken Chukyo Hospital

(Director: Shinichi Ohshima)

The long term results of 28 HLA 1-haploidentical donor kidney transplant recipients receiving preoperative lymphocyte deletion through thoracic duct drainage and low dose of steroid and azathioprine immunosuppressive treatment were presented. The number of removed lymphocytes was $129.9 \pm 38.1 \times 10^9$ (mean $\pm$ SD) and the duration of thoracic duct drainage pretreatment was 35 ± 4 days. Graft survival was 96% at 3 months through 2 years, 89% at 3 years and 84% at 5 years. Patient survival was 100% at 3 months through 2 years and 96% at 3 years through 5 years. Fifteen acute rejection crises were observed in 13 patients within the first 3 months postoperatively. There was no irreversible rejection in the first 3 months. Four chronic rejections were observed in 4 patients. Life-threatening infectious disease was observed in 5 patients, diabetes mellitus in 2 and cataract in 4. These results indicated that the reduction of the dose of steroid in post transplant period might have beneficial effects on the long term graft survival of HLA 1-haploidentical kidney transplant patients receiving TDD pretreatment and the conventional immunosuppressive treatment.

Key words: thoracic duct drainage, living related transplantation

要旨: 1982年4月より1986年7月までに社会保険中京病院泌尿器科と小牧市民病院泌尿器科で Thoracic duct drainage からのリンパ球除去による pretreatment を行い, 少量の steroid と azathioprine にて免疫抑制を施行した HLA 1 haploidentical donor からの生体腎移植症例28例の成績を報告した. TDD による除去リンパ球数は平均 $\pm$ S.D.; $129.9 \pm 38.1 \times 10^9$, 除去期間は平均 $\pm$ S.D.; 35 ± 4 日であった. 移植腎生着率は腎移植後3ヵ月から2年までは96%, 3年89%, 5年84%であり, 移植患者生存率は3ヵ月から2年まで100%, 3年から5年までは96%であった. 腎移植後早期の急性拒絶反応は13例(46.4%)に15回みられ, 不可逆性拒絶反応はみられなかった. 慢性拒絶反応は, 4例(14.3%)に4回みられ, 移植腎機能は廃絶した. 合併症は, 重症感染症が5例5回, 糖尿病が2例に, 白内障が4例にみられた. 以上の結果より, TDD pretreatment と conventional 免疫抑制療法を施行した HLA 1 haploidentical donor からの生体腎移植患者では, steroid 投与量の減量により, 移植腎生着率は低下する

ことなく、むしろ移植後3年から5年では、良好な成績を示すことが知られた。

キーワード：生体腎移植、胸管ドレナージ

緒 言

私共は、1980年7月より予定手術が可能な HLA one haploidentical donor からの生体腎移植例に対して pretreatment として thoracic duct drainage (以下 TDD) によるリンパ球除去を施行し、その良好な成績と TDD pretreatment のもつ移植腎生着延長効果をもたらすメカニズムについて報告してきた¹⁾²⁾。今回は、TDD pretreatment を施行し、移植後の免疫抑制を少量の steroid と azathioprine にて施行した腎移植例について長期の成績を報告するとともに、TDD pretreatment を施行し、移植後に通常量の steroid と azathioprine で免疫抑制を施行した腎移植例との成績を比較検討したので報告する。

対 象

社会保険中京病院泌尿器科と小牧市民病院泌尿器科にて1982年4月より1986年7月までに TDD pretreatment を施行し、腎移植後少量 steroid と azathioprine で免疫抑制を施行した HLA one haploidentical donor からの生体腎移植例のうち2次移植例を除いた28症例である。患者の年齢は13歳から52歳、平均±S.D.; 29±9歳、男性20例、女性8例である。慢性腎不全に至った原疾患は、糸球体腎炎26例、腎盂腎炎1例、糖尿病性腎症1例であった。術前輸血圧は24例(86.3%)にあった。donor は、年齢27歳から71歳、平均±S.D.; 54±10歳、男性14例、女性14例であった。両親25例、兄弟姉妹3例であった。donor との direct cross match は全例とも陰性であり、組織適合度は HLA one haploidentical であった。

なお、TDD pretreatment を施行し通常量の steroid と azathioprine で免疫抑制を施行した HLA one haploidentical donor からの生体腎移植16例(以下 high dose 群)の詳細については表1に示した。

方 法

(1) TDD pretreatment

TDD の造設及び TDD によるリンパ球の除去方法については既に報告した方法で施行した³⁾。TDD によるリンパ球除去施行期間は原則として腎移植手術までの4～6週間である。実際の除去リンパ球数は 56.5×10^9 から 214.6×10^9 、平均±S.D.; $129.9 \times 10^9 \pm 38.1 \times 10^9$ あり、除去期間は30日から49日、平均±S.D.; 35±4日であった(表2)。

表1 Patient Characteristics

	Low Dose 群	High Dose 群
症例数	28	16
年齢(歳)	13-52, 29±9* ¹	20-41, 32±6* ¹
性(男/女)	20/8	16/0
原疾患		
糸球体腎炎	26	15
腎盂腎炎	1	0
糖尿病性腎症	1	0
ネフローゼ症候群	0	1
輸血歴(+/-)	24/4(86%)* ²	14/2(88%)* ²

*¹ 平均±S.D.

*² 輸血歴を有する症例の頻度

表2 除去リンパ球数、除去期間

	症例数	TDD 施行期間 (日)	除去 リンパ球数
High Dose 群	28	35±4	$129.9 \times 10^9 \pm 38.1 \times 10^9$
Low Dose 群	16	35±5 N.S.	$117.6 \times 10^9 \pm 42.8 \times 10^9$ N.S.

(2) 免疫抑制方法

腎移植後の免疫抑制の詳細については既に報告した方法で施行した⁴⁾。すなわち、prednisolone は腎移植前日より200～250mg/日で3日間、2術後日より30mg/日で4週間、次いで25mg/日で4週間、次いで20mg/日で投与し初期維持量とした。腎移植日に methylprednisolone 1g を投与した。azathioprine は、腎移植4日前より2～3mg/kg/日で投与し、末梢血白血球数を参考に投与量を調整した。

拒絶反応の治療は methylprednisolone 1g、その後、prednisolone を200mg まで増量し、3日ごとに40mg ずつ減量投与する方法で行なった。

high dose 群の腎移植後の免疫抑制の詳細については既に報告した方法で施行した⁵⁾。

(3) 検討方法

以下の項目について low dose 群の成績を報告し、high dose 群の成績と比較した。

- ① 移植腎生着率と移植腎廃絶の原因
- ② 患者生存率と死亡例の原因
- ③ 早期急性拒絶反応の頻度
- ④ 慢性拒絶反応の頻度

図 1

図 2

⑤ 合併症の種類と頻度

結 果

(1) 移植腎生着率と移植腎喪失原因

移植腎生着率は、3 カ月96%、6 カ月96%、1 年96%、2 年96%、3 年89%、4 年84%、5 年84%であり、high dose 群の生着率に比較して、移植後3 年を越えた時期では、統計学的有意差は認められないものの約20%の差が認められた (図1)。

移植腎廃絶は5 例に腎移植後3 カ月、28 カ月、31 カ月、40 カ月、60 カ月でみられた。1 例は azathioprine, mizoribin, ciclosporin の全ての薬剤に骨髓抑制を示し免疫抑制剤の投与が不可能となり移植腎機能が廃絶し、他の4 例は慢性拒絶反応であった。high dose 群に高頻度でみられた腎移植後24 カ月から48 カ月かけての慢性拒絶反応による移植腎機能廃絶は、low dose 群では前述の3 例であり high dose 群に比較し、その頻度は低かった。

(2) 患者生存率と死亡原因

患者生存率は、3 カ月から2 年まで100%、3 年から5 年は96%であった。high dose 群に比較し、良好ではあったが、有意差はなかった。死亡は移植後32 カ月に1 例にみられ、慢性拒絶反応による機能廃絶後、再透析拒否中に脳内出血を合併し死に至っている (図2)。

(3) 移植後早期 (3 カ月以内) の急性拒絶反応

移植後3 カ月間にみられた移植後早期の急性拒絶反応は、13 例 (46.4%) に15 回みられた。2 例のみ2 回の急性拒絶反応を合併した。全例とも移植腎機能の完全回復をみている。1 回目の急性拒絶反応の発症は、平均±S.D.; 11±6 術後日であった。high dose 群の発症頻度 5 例 5 回 (31.3%)、発症時期25±19 日に比べ、有意差は認められなかったものの、発症頻度も高く、

表 3 合併症

	Low Dose 群	High Dose 群	
重症感染症*1	5 例 5 回 0.0035*3	4 例 4 回 0.0044*3	N.S.
糖尿病*2	2 例 2 回	0 例 0 回	
Aseptic Necrosis	0 例 0 回 0*3	2 例 2 回 0.0022*3	N.S.
白内障	4 例 4 回 0.0028*3	0 例 0 回 0	N.S.

*1 38℃ 以上 2 日間以上持続し入院加療を要した感染症

*2 インスリンの使用を必要とした糖尿病

*3 1 例、1 カ月あたりの発症頻度

また、早期に発症する傾向を認めた。

(4) 慢性拒絶反応

慢性拒絶反応は4 例に4 回みられ、1 例1 カ月当たりの頻度は0.0037であった。high dose 群の5 例 5 回、1 例1 カ月当たりの頻度は0.0055であり、high dose 群の2/3の頻度であった。

(5) 合併症

重症感染症は、5 例 5 回にみられ、1 例1 カ月当たりの頻度は0.0035であった。high dose 群の3 例 3 回 0.0044に比較して頻度が低い傾向はみられたが、有意差は認められなかった。インスリン投与が必要であった糖尿は糖尿病性腎症で腎不全に至った1 例を含めて2 例に認められた。high dose 群ではみられなかった。その他、白内障が4 例にみられた。大腿骨頭壊死はみられなかった。high dose 群では、大腿骨頭壊死が2 例にみられたが、白内障はみられていない (表3)。

考 察

私共は、1980年7 月より1982年3 月までに10例の HLA one haploidentical donor からの生体腎移植患者に TDD pretreatment 及び腎移植後通常量の ster-

oid と azathioprine で免疫抑制を行い、その間全例で1年以上の移植腎の生着をみるという成績を得た⁵⁾。これらの結果をふまえた上で、合併症を減少させる目的で TDD pretreatment を施行した患者に今回報告したように腎移植直後より極めて少量の steroid 30 mg/日の prednisolone と azathioprine で開始する免疫抑制療法を行った⁴⁾。

既に述べたように low dose 群の移植腎の生着は、腎移植後5年までの全時期をとおり、high dose 群の生着率を上回っており、特に腎移植後3年を過ぎた時期では良好であった。これは、high dose 群同様に移植腎廃絶に至るはげしい急性拒絶反応や急性拒絶反応を繰り返す症例がみられなかったこと、また、慢性拒絶反応が high dose 群に比較して低頻度であったことに因る。しかし、急性拒絶反応については、low dose 群でのその頻度は high dose 群の約1.5倍であったこと、また、2回の急性拒絶反応を合併した症例が少数であるが観察されており、これらは、steroid の投与量が少ないことに起因していると考えられる。だが、急性拒絶反応の頻度の高さにもかかわらず移植腎機能の廃絶はなく、HLA one haploidentical の組合せでの TDD pretreatment 施行患者では今回私共が行った程度の steroid の減量ならば移植腎の生着には悪い影響を与えないことが示唆された。ついで、low dose 群でみられた慢性拒絶反応の頻度の低下については、既に報告したように⁶⁾TDD pretreatment を施行した各症例毎の検討から急性拒絶反応の合併症例に慢性拒絶反応の発症がないことを観察した。これについて私共は急性拒絶反応の治療により clonal deletion に近い状態が生じ、その結果、慢性拒絶反応が生じないのではないかと考えているが、その詳細は不明であり、今後の検討を要する問題であろう。

合併症について主なものは感染症、糖尿病、白内障が観察されたのみであり、また、その頻度も低く、従

来、移植後の合併症として報告されてきた消化管出血、大腿骨頭壊死は全く観察されなかった。これは、high dose 群でも感染症、大腿骨頭壊死と内容は異なる部分はあるもののその頻度は低く、TDD pretreatment を行なった症例で steroid の多少が移植後の合併症に有意な影響を与えることを明らかに出来なかった。

文 献

- 1) Ohshima, S., Ono, Y., Kinukawa, T., Matsuura, M., Takeuchi, N. and Hattori, R.: The beneficial effects of thoracic duct drainage in HLA-1 haploidentical kidney transplantation. *J. Urol.*, 138, 33—35, 1987.
- 2) Ono, Y., Ohshima, S., Kinukawa, T., Matsuura, O. and Hirabayashi, S.: MLR suppression and MLR suppressor activity induced by thoracic duct drainage prior to transplantation. *Transplant. Proc.*, 19, 1985—1987, 1987.
- 3) 加納忠行, 大島伸一, 小野佳成, 打田和治, 藤田民夫, 高木 弘: 腎移植における胸管ドレナージ—長期胸管ドレナージの術式, 術後管理及び合併症—。移植, 18, 538—543, 1983.
- 4) 小野佳成, 絹川常郎, 松浦 治, 平林 聡, 竹内宣久, 服部良平, 大島伸一: 腎移植における pretreatment としての胸管ドレナージ法の検討: Low dose steroid 療法の試み, 日泌尿会誌, 76, 695—699, 1985.
- 5) 大島伸一, 小野佳成, 絹川常郎, 松浦 治, 竹内宣久, 服部良平, 平林 聡, 杉山 敏, 加納忠行: 腎移植における pretreatment としての胸管ドレナージ法の検討。移植, 18, 484, 1983.
- 6) Kinukawa, T., Ohshima, S., Ono, Y., Matsuura, O., Takeuchi, N., Hattori, R., Hasegawa, S., Sugiyama, S. and Tsuzuki, K.: Paradoxy effects of acute rejection in long term kidney allografts after pretreatment with thoracic duct drainage. *Transpl. Proc.* In press.

(1989年9月20日受理)