造血幹細胞移植後に検尿異常と腎機能障害で発症し 腎生検で診断された放射線性腎症の 1 例

永江 洋¹⁾ 佐藤 由佳¹⁾ 吉富 亮太¹⁾ 吾郷 哲朗¹⁾
谷口 正智¹⁾ 升谷 耕介¹⁾ 宮本 敏浩²⁾ 鶴屋 和彦¹⁾
飯田 三雄¹⁾

要旨 造血幹細胞移植 (stem cell transplantation; SCT) 後の慢性期における腎機能障害は決して稀な合併症ではない. その原因は多岐にわたるが, 移植前処置の放射線全身照射 (total body irradiation; TBI) による腎機能障害である放射線性腎症も鑑別に挙げられる. 放射線性腎症は腎機能障害の他に蛋白尿, 高血圧, 貧血などの症候に加え, 組織学的にはメサングウム融解像や基底膜の二重化, 内皮下腔の拡大などの特徴的な所見を呈するため, その診断には腎生検が有用である.

[日内会誌 99:1907~1909, 2010]

Key words : 放射線性腎症, 造血幹細胞移植, 放射線全身照射

症 例

患者: 57 歳, 女性. 主訴: なし. 既往歴: 49 歳時に胆嚢摘出術施行. 家族歴: 特記事項なし. 現病歴: 1997 年に節外性NK/T細胞リンパ腫 (鼻型) を発症し, 局所放射線照射とCHOP療法 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) で寛解した. 2004 年に再発したため, DeVIC療法 (dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin) を行い寛解した後に 2005 年 3 月 TBI 及び cyclophosphamide 投与を前処置とした同種骨髄移植を施行した. 慢性GVHD (graft versus host disease) による肝障害に対し tacrolimus を内服した. 移植 5 カ月後より尿蛋白, 尿潜血を伴って腎機能障害が出現した. tacrolimus による腎障害が疑われ, 漸減, 中止さ

れたが, 以後も腎機能障害は改善せず, 精査目的で 2009 年 1 月入院となった. 入院時現症: 身長 156 cm, 体重 46 kg, 血圧 98/66 mmHg, 脈拍 98/分. 頭頸部, 胸腹部に特記すべき所見なく, 下肢浮腫も認められなかった. 神経学的に特記所見なし. 入院時検査所見: 検尿: 蛋白 (3+), 潜血 (+), 顆粒円柱 1/1~2 HPF, 尿蛋白は 3.0 g/日. Hb 10.7 g/dl, BUN 32 mg/dl, Cr 1.86 mg/dl, 24 時間CCr 27.3 ml/min, 抗核抗体陰性, 補体低下なし. エコー上, 腎サイズは正常であった.

臨床経過

入院 5 日目に経皮的腎生検を行った. 光顕所見 (図 2) ではメサングウム融解像と基底膜の二重化, 高度の間質線維化, 尿細管萎縮, 血管の

[第 285 回九州地方会 (2009/05/30) 推薦][受稿 2010/01/28, 採用 2010/04/14]

¹⁾ 九州大学病態機能内科学, ²⁾ 九州大学病態修復内科学

A case of radiation nephropathy after stem cell transplantation.

Hiroshi Nagae¹⁾, Yuka Sato¹⁾, Ryota Yoshitomi¹⁾, Tetsuro Ago¹⁾, Masatomo Taniguchi¹⁾, Kosuke Masutani¹⁾, Toshihiro Miyamoto²⁾, Kazuhiko Tsuruya¹⁾ and Mitsuo Iida¹⁾ : ¹⁾Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka and ²⁾Department of Medicine and Biosystemic Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.

図 1. 同種骨髄移植 5 カ月後より尿蛋白, 尿潜血を伴って腎機能障害が出現した. tacrolimus を中止した後も腎機能は改善しなかった. 経皮的腎生検を行った結果, 放射線性腎症と診断した.

図 2

- (A) Masson-trichrome 染色 (100 倍). 尿細管萎縮と間質線維化を高度に認める.
 (B) PAS 染色 (400 倍). メサンギウム融解像, 基底膜の二重化を認める.
 (C) PAM 染色 (1,000 倍). 内皮下腔の拡大を認める.
 (D) 電顕所見. 内皮下腔の拡大 (矢印) を認める. 明らかな免疫沈着物は認めない. (R: 赤血球, E: 内皮細胞)

線維性内膜肥厚が認められた. 蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の特異的な沈着は認められず, 電顕所見では内皮下腔の拡大が認められ

たが, 同部位に明らかな沈着物は認められなかった. 臨床経過と組織学的所見から放射線腎症による慢性腎不全と診断した. レニン・アンジオ

テンシン系 (RAS) 阻害薬の投与を検討したが、血圧が低かったため施行せず、食事療法、エリスロポエチン投与、クレメジンの投与で経過観察中である。

考 察

放射線による腎障害はレントゲンが発見された10年後には報告されていた¹⁾。以前はWilms腫瘍、神経芽腫²⁾や精上皮腫³⁾に対する放射線治療後に検尿異常や腎機能低下、高血圧がみられることがあり、これらが放射線性腎症として知られていた。現在は主にTBIを前処置に含むSCTの晩期の合併症として認めるようになった。臨床的には移植後数カ月以上経過して発症する腎機能障害、貧血、高血圧を特徴としており、溶血性尿毒症症候群 (HUS) に類似した臨床像を呈することもある⁴⁾。SCTの長期生存例の腎機能障害の発症頻度は16.6%といわれており、その危険因子にはTBIの他にcalcineurin inhibitor (CNI) の長期使用、慢性GVHDの合併など複数の因子が挙げられる⁵⁾。特にCNIを減量、中止後も腎機能が改善しない場合は、放射線による腎障害も鑑別に挙げる必要がある。放射線性腎症は組織学的には糸球体におけるメサングウム融解像や基底膜の二重化、内皮下腔の拡大、内皮細胞の腫大、係蹄内血栓形成など特徴的な所見がみられる⁴⁾。一方、CNIによる慢性毒性は血管間質障害で、髄放線部を中心とする縞状線維化と中膜から始まる細動脈の硝子様変化が特徴的である。高用量で治療した場合、急性毒性として尿細管上皮の空胞変性、さらにはTMA (thrombotic microangiopathy) を呈する可能性があるが、本症例の投与量でこれらの病変を起こす可

能性は極めて低い。よって本症例の多彩な糸球体病変は放射線性腎症を示唆すると考えられる。

治療としてはRAS阻害薬の有効性が指摘されており⁶⁾、それらを使用した血圧管理が重要である。また、貧血が高度な場合はエリスロポエチン製剤の投与も考慮すべきである。また、照射線量が増えるに従って腎機能障害の発症率が増加する⁷⁾ことが知られており、予め照射線量を必要最低限にすることで発症率を下げるができる。

本症例の組織所見は放射線性腎症に典型的な所見であり、腎生検を行うことにより腎機能障害の原因を特定することができた。造血幹細胞移植後の腎機能障害の原因を確定するための精査として腎生検を積極的に考慮し、個々の病態に応じた治療法を決定していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Edsall DL: The attitude of the clinician in regard to exposing patients to the x-rays. JAMA 47: 1425-1429, 1906.
- 2) Zuelzer WW, et al: Unusual glomerulonephritis in young children, probably radiation nephritis. Am J Pathol 26: 1019-1039, 1950.
- 3) Luxton RW: Radiation nephritis. Q J Med 22: 215, 1953.
- 4) Cohen EP: Radiation nephropathy after bone marrow transplantation. Kiney Int 58: 903-918, 2000.
- 5) Ellis MJ, et al: Chronic kidney disease after hematopoietic cell transplantation: a systematic review. Am J Transplant 8: 2378-2390, 2008.
- 6) Cohen EP, et al: Successful treatment of radiation nephropathy with angiotensin II blockade. Int J Radiat Oncol Biol Phys 55: 190-193, 2003.
- 7) Mirabell R, et al: Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total body irradiation and graft-versus-host disease. J Clin Oncol 14: 579-585, 1996.