移植後の再発性IgA腎症にde novoの膜性腎症を合併した1例

金沢医科大学腎臓内科

由利 健久◇ 立石 圭太 杉下 尚康
 福田 喜裕 谷 吉雄 栗原 怜
 北田 博久 石川 勲 篠田 晤

A CASE OF RECURRENT IGA NEPHROPATHY COMPLICATED WITH DE NOVO MEMBRANOUS NEPHROPATHY IN THE GRAFT

Takehisa YURI, MD, Keita TATEISHI, MD, Naoyasu SUGISHITA, MD,
 Yoshihiro FUKUDA, MD, Yoshio TANI, MD, Satoshi KURIHARA, MD,
 Hirohisa KITADA, MD, Isao ISHIKAWA, MD and Akira SHINODA, MD

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
 Kanazawa Medical University

概要 35才, 男. 26才よりたんぱく尿を認め, 30才のときにIgA腎症と診断された. 32才で慢性腎不全となり, 4ヵ月間の血液透析療法後, HLA one haploidenticalの23才の弟より腎臓の移植を受けた. 腎移植後6日目に急性拒絶反応があり, pulse療法と血液透析を行ない, 腎機能は安定した. しかし, 時々, 血尿を認め, 術後18ヵ月頃より尿たんぱくも徐々に増加したので, 33ヵ月目に移植腎生検を施行した. 光顕では, 糸球体係蹄壁の軽度の肥厚とメサンギウム細胞の軽度の増大がみられた. 間質の細胞浸潤はわずかで, 血管周囲には, ほとんど認めなかつた. 免疫蛍光染色では, メサンギウム領域にはIgAとC3が, 糸球体係蹄にはIgGがびまん性に微細顆粒状に認められた. 電顕でも, 糸球体基底膜の上皮細胞側とメサンギウムにdense depositを認めた. IgA腎症は約50%に移植後に再発するとされているが, 本例のごとく再発性IgA腎症に, de novoの膜性腎症を合併した報告はきわめて少なく, 腎炎の発症機序を考える上にも興味あると思われたので報告した.

結 言

腎移植後, 移植腎に認められる糸球体病変は, 1) 拒絶反応による移植糸球体症, 2) 再発性糸球体腎炎, 3) de novoの糸球体腎炎, 4) 移植時すでに提供腎に存在していた病変の四つが考えられる¹⁾²⁾. どのような病変がいつ生じてくるかは, 糸球体腎炎の発症機序を考えるうえに重要と思われる. われわれは, 移植腎に再発性IgA腎症とde novoの膜性腎症の二つの異なる糸球体病変が同時に存在した興味ある1例を経験したので, 若干

の考察を加えて報告する.

症 例

患者: 35才, 男性.

主訴: たんぱく尿, 血尿.

家族歴, 既往歴: 特記するものはない.

現病歴: 26才より持続性のたんぱく尿を認め, 28才頃より高血圧を伴い, 30才に金沢大学第一内科へ入院して検査を受けた. 検尿では尿たんぱく(+), 尿沈渣でも, 赤血球, 硝子様円柱, 顆粒円柱があり, 血清クレアチニンは, 1.8mg/dlで, GFRは49ml/分であつた. 腎生検で, 光顕所見は, 中等度のメサンギウム増殖性腎炎で(図1), 免疫

図 1. 原疾患の組織像(血液透析の2年前). 中等度のメサンギウム増殖を示す (PAS染色, $\times 250$).

蛍光染色ではIgA (++)、IgG (+)、IgM (+)、C3 (++)、fibrinogen (++)がメサンギウムに認められ、以後、IgA腎症として治療されていた。しかし、32才で慢性腎不全となり、血液透析療法が開始された。血液透析4ヵ月後の昭和55年10月15日、金沢医科大学で、23才の弟より腎臓の提供を受け、腎移植がされた。HLAはone haploidenticalでリンパ球混合培養試験のstimulation indexは2.1倍であった。腎移植後6日目に急性拒絶反応のため

pulse療法と血液透析を行なったが、その後はazathioprine 100mg/日、methylprednisolone 8mgの隔日投与で、腎機能は安定していた。しかし、移植後18ヵ月頃より、尿たんばくが増加し、血尿も持続するようになったため、33ヵ月目に移植腎の生検を施行した(図2)。

生検時の検査成績(表1): 検尿では尿たんばくは(++), 沈渣にて各視野赤血球24個, 白血球は4個あり, 血清総たんばくは6.7g/dl, 血清クレアチニン 2.1mg/dl , コレステロール 218mg/dl , IgG 1007mg/dl , IgA 196mg/dl , IgM 454mg/dl , C3 67mg/dl であった。

組織所見: 光顕では糸球体係蹄の軽度の肥厚とメサンギウム細胞の軽度の増殖が認められた。しかし、細胞浸潤は、間質にはわずかに認められたものの、血管周囲にはほとんどなかった(図3)。免疫蛍光染色では、IgAとfibrinogenは著明にC3は軽度メサンギウム領域にのみ沈着しており(図4)、IgGは糸球体血管係蹄にのみ、びまん性に微細顆粒状に沈着していた(図5)。IgM、C1q、C4は沈着していなかった(表2)。電顕では糸球体基底膜上皮細胞側にdense depositがびまん性に認められ(図6)、メサンギウム領域にもdense

図 2. 臨床経過

表1. 腎生検時検査成績(昭和58年7月28日)

Urinalysis		Na	143mEq/l	CRP	(-)	RPF	218ml/min
Protein	(++)	K	3.1mEq/l	RA	(-)	RBF	387ml/min
glucose	(-)	Cl	101mEq/l	ASLO	(-)	GFR	44ml/min
sediment		Ca	8.9mg/dl	HBsAg	(-)	PRA	5.6ng/ml/h
RBC	23-25vf	P	3.5mg/dl	HBsAb	(-)	p-Aldosterone	177pg/ml
WBC	3-5/vf	Creatinine	2.1mg/dl				
hyaline cast	1/3vf	BUN	26mg/dl	TSP	6.7g/dl	OKT3	35.1%
granular cast	(-)	Uric Acid	7.4mg/dl	Alb.	59.4%	OKT4	39.5%
		Cholesterol	218mg/dl	Glb.	α_1 3.0%	OKT8	39.9%
RBC	4.65×10^6	Glucose	98mg/dl		α_2 10.0%	OKT4/T8	0.99
Hct.	43.5%				β 11.6%	OKIA1	19%
Hb.	14.2g/dl	GOT	11U/l		γ 15.8%		
Plats	210×10^3	GPT	16U/l	IgG	1007mg/dl	Virus titer	
WBC	7.48×10^3	γ GTP	10U/l	IgA	196mg/dl	mycoplasma	<4
neutro 71%	mono 5%	LDH	171U/l	IgM	454mg/dl	cytomegalo	<4
lymph 21%	eosino 2%	Al-pase	52U/l	C3	67mg/dl	herpes simplex $\times 64$	
baso 1%		ZTT	4.6U	C4	35mg/dl	herpes zoster	<4
ESR	15(1h) 43(2hs)	TTT	4.6U			adeno	<4

図3. 移植後33カ月目の腎生検像。糸球体係蹄の軽度の肥厚とメサンギウムの増大がある (HE, $\times 250$).

depositが認められた (図7).

考 案

移植時、提供腎の生検は施行されていないものの、本例は腎不全に至った原疾患がIgA腎症であり、移植後33カ月目の移植腎生検では、IgAがメサンギウムに沈着していたので、IgA腎症の再発によるものと考えられる。

IgA腎症に腎移植した時の再発例の発症について、Bergerら³⁾は24例中14例に認めており、多くは血尿を伴っていた。Cameron⁴⁾の文献も加えての

図4. 免疫蛍光染色所見. IgAはメサンギウム領域にのみ沈着している ($\times 400$). 図5. 免疫蛍光染色所見. IgGは糸球体係蹄にのみ、びまん性で微細顆粒状に沈着している ($\times 400$).

表 2. 免疫蛍光染色所見

沈着部位	IgG	IgA	IgM	C ₁ q	C ₄	C ₃	Fib
糸球体血管係蹄	+	-	-	-	-	-	-
メサンギウム領域	-	+	-	-	-	+	+

図 6. 電子顕微鏡所見。糸球体基底膜の上皮細胞側に dense deposit を認める (×4000)。

図 7. 電子顕微鏡所見。メサンギウム領域にも dense deposit を認める (×3000)。

集計では34例のIgA腎症に腎移植がなされ、そのうちの53%にIgA腎症が再発した。しかし、graft lossに陥いつたのは3%であつた。われわれの昭和50年3月から昭和58年9月までの70例の生体腎移植症例では、再発性腎炎と思われる症例は、本例も含めて3例あり、他の2例もいずれもIgA腎症であつた⁵⁾。その1例は30才の男、他の1例は25才の男で、いずれも原疾患について免疫蛍光染色

での検索はなされていなかったが、それぞれ、移植後2年目と1年目に上気道感染後に血尿とたんばく尿が持続したので移植腎生検をしたところ、IgAのメサンギウムへの沈着が認められた。また、他の1例では、IgA腎症で腎不全になつた29才の男に、父親の腎臓を移植し、1時間後の生検でメサンギウムにIgAの沈着をみた。これは、恐らく提供腎がIgA腎症であつたと思われる。腎移植1年後に慢性拒絶反応で生検したときには、IgAメサンギウムの沈着は消失していた。Cameron⁶⁾も提供腎にIgA腎症があつた症例では2週間から数カ月でIgAの沈着は消失するとしている。

本邦では、原発性糸球体腎炎の中の約半数がIgA腎症であり、その5~20%が腎不全に至るとされている。今後、腎移植例の増加とともに、IgA腎症の再発例も増加すると思われる。

本症例でとくに興味深い点は、IgA腎症と同時に膜性腎症が合併していたことにある。移植腎のde novoの腎炎としては、膜性腎症が最も多く、Charpentier⁶⁾は、1550の腎移植で1000の腎生検が行なわれ、19例のde novoの膜性腎症を認めており、その発症まで平均は1.9年間であつたとしている。Berger⁷⁾は930例の腎移植例で6例、Cosyns⁸⁾は851例の腎移植で9例のde novoの膜性腎症が発症したと報告している。本例の原疾患はIgA腎症であり、移植後1年6カ月目より徐々に尿たんばくが加わつたことより、この膜性腎症はde novoの腎炎と思われる。しかし、同一個体の二つの腎症の抗原には、なんらかの関係がある可能性も考えられる。

非腎移植症例では、Doi⁹⁾が報告したメサンギウムのIgA沈着と上皮細胞下のIgGの沈着が同時に認められた3例が、原発性糸球体腎炎では最初の報告であるとしている。移植腎については本例と同様なIgA腎症再発例にde novoの膜性腎症の発生は、Charpentier⁶⁾の報告にみられる。

本例では、血尿は初めの頃より時々認められており、尿たんばくが徐々に増加してきたのは18カ月目で、今後はネフローゼ症候群を呈するおそれがある。IgA腎症もネフローゼ症候群を呈しうる

が、膜性腎症の方が高頻度にネフローゼ症候群を呈するので、de novoの膜性腎症は、再発性IgA腎症のあとに発症した可能性が強いが、経時的な組織学的検索がなされていないので断定はできない。

本例で尿たんばくは徐々に増加し、血尿も持続しているにもかかわらず、腎機能が比較的保たれているのは、組織学的に糸球体に半月体や間質、血管周囲の拒絶反応を思わせる細胞浸潤も認められないためと考えられる。また、再発性のIgA腎症の予後は良好でgraft lossの原因となることも少ないとされているが、腎移植後の膜性腎症の予後は不良となることが多いとする報告が多い。Veraniら¹⁰⁾は、腎移植後のde novoの膜性腎症15例、再発性7例の予後について、7例は拒絶反応、腎機能低下は1例、graft lossは2例であつたと報告している。さらにCosynsら⁸⁾のde novoの膜性腎症9例は、一度ネフローゼ症候群を呈すると、腎機能は徐々に低下し、5例は短期間で血液透析にもどつたとしており、特発性の膜性腎症の予後が比較的よいのと著しくおもむきを異にしているのは、糸球体や間質に慢性拒絶反応の変化が加わるからであるとしている。Bergerら⁷⁾は、6例のde novoの膜性腎症を報告しており、そのうち5例は診断がなされたあと、副腎皮質ホルモンの投与量を増加したが、腎機能も尿たんばく量も改善しなかつたとしている。われわれの症例も尿たんばくが増加し、ネフローゼ症候群を呈する可能性が高まつており、腎機能の低下をきたすおそれがある。

結 語

IgA腎症で慢性腎不全となり、血液透析療法4ヵ月間行なつたあとに腎移植を受けたが、移植後

33ヵ月目の腎生検で、IgA腎症と膜性腎症が同時に認められた症例を報告した。腎移植後のIgA腎症の再発は約53%に起こり、de novoの腎炎として膜性腎症は最も発症し易いものとされているが、両方の合併についての報告は少なく、腎炎の発症機序を考えるうえにも興味あると思われるので報告した。

文 献

- 1) Glasscock RJ, et al: Human renal isografts: A clinical and pathologic analysis. *Medicine* (Baltimore) 47: 411, 1968.
- 2) Hamburger J, et al: Observations in patients with a well tolerated homotransplanted kidney. *Ann NY Acad Sci* 120: 558, 1964.
- 3) Berger J, et al: Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Intern* 7: 232, 1975.
- 4) Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 34: 237, 1982.
- 5) 篠田 晤, 他: 移植腎における糸球体病変. *日医大誌* 50: 890, 1983.
- 6) Charpentier B, et al: Etude cooperative des glomerulonéphrites extra-membranouses "de novo" sur allografte rénale humaine; rapport de 19 nouveaux cas sur 1550 transplantés renaux du groupe de transplantation de l'Isle de France (GCIF). *Nephrologie* 3: 158, 1983.
- 7) Berger BE, et al: De novo and recurrent membranous glomerulopathy following kidney transplantation. *Transplantation* 35: 315, 1983.
- 8) Cosyns J-P, et al: De novo membranous nephropathy in human renal allografts: Report of nine patients. *Kidney Intern* 22: 177, 1982.
- 9) Doi T, et al: An overlapping syndrome of IgA nephropathy. *Nephron* 35: 24, 1983.
- 10) Verani RR, et al: Membranous glomerulonephritis in renal transplant. *Amer J Nephrol* 2: 316, 1982.