

シクロスポリンと小児腎移植

都築一夫, 伊東重光

社会保険中京病院小児科

I. 序言

腎移植は末期腎不全に苦しむ小児の第一治療法としての地位を確立した^{1,2)}しかし、その成績は完璧とはいえず、今後に残された課題も多い。近年、新しい免疫抑制剤シクロスポリン (CYA) による移植腎生着率の改善が報告され^{3,9)} 私共も小児腎移植にCYAを用いる機会に恵まれた¹⁰⁾ので、その成績を述べる。

II. 対象. 方法

対象(表1)は当施設で腎移植を受けた小児8症例(男児1例, 女児7例)で、移植時の年齢は7~13歳(mean±SD=10.0±2.1歳)で、すべて両親のいずれか(父親2例, 母親6例)をdonorとした。全例、5単位以上の術前輸血を受け、リンパ球クロスマッチは陰性で、Rh不適合もなかった。観察期間は1~22カ月(mean±SD=9.4±7.3カ月)であった。

免疫抑制法としては、CYAとプレドニゾロン(Pr)を原則として表2に準じ投与した。ただし、初期の症例(LD80と82)ではPrの投与量およびCYAの維持量は同じであるが、CYAの投与開始量を17.5mg/kg/日としていた。尚、移植腎機能の安定している症例ではPrを隔日投与に切り換えた症例もある。

急性拒絶反応の治療は、まずメチルプレドニゾロン500mgの点滴静注を行い、Prを一旦5mg/kg/日に増量した後、急速に減量した。

CYAの血清濃度はradio-immunoassayにより測定した。

III. 成績

観察期間中にCYAの中止を余儀なくされた症例、死亡例、移植腎機能喪失例はなく、従来の免疫抑制療法の症例とは際立った対照をなしている(表3)。

また、併用するPrの体重当たりの服用量をみると、図1のごとく、アザチオプリン(Az)群や抗リンパ球グロブリン(ALG)・Az併用群に比べCYA群で少なくなっていることがわかる。

急性拒絶反応はLD82とLD98において、各々移植から15カ月後と11カ月後に認められた。前者は治療に反応し、血清クレアチニン値(S-Cr)が少し上昇した(1.5mg/dl)のみであったが、後者はS-Crが5.8mg/dlと高度に移植腎機能が低下した。

なお、LD89は、当初、AzとPrにALG点滴静注を併用していたが、肝障害のためAzをミゾリピンに変更した。移植4カ月後に急性拒絶反応がおこり、メチルプレドニゾロンのパルス療法とそれに続くPrの一過性増量と共に、ミゾリピンをCYAに変更した。その後、拒絶反応は経験しておらず、S-Crも0.9mg/dlと良好である。

副作用(表4)に関しては、多毛が必発であるが、症例によっては軽微な場合もあり、CYAの減量に応じて軽減していく傾向が認められた。CYAの粘膜刺激性による服用困難も報告されているが、自験例では問題とはならなかった。白血球減少、血小板減少、皮疹、驚口瘡、歯肉過形成、消化管出血を認めた症例はなかった。LD82でCYAの腎毒性を認めたが、CYAの減量に反応した。創部感染を2例に認めたがいずれも軽症で、重症感染はなかった。貧血を2症例(LD89と102)に認めたが、クームス反

PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION TREATED WITH CYCLOSPORINE (CsA) AND PREDNISOLONE

case	name	age (years)	sex	original disease	donor	the day of RIX	follow up	rejection	outcome	S-Cr mg/dl
LD 80	S.G.	10	F	HSPN	father	'83. 1.20.	29 months	no	good (0.7)	
LD 82	M.I.	13	F	RPGN	mother	'83. 4.14.	26	yes (once)	good (1.5)	
LD 95	A.I.	11	F	RPGN	mother	'84. 3.22.	14	yes (once)	poor (5.8)	
LD 95	Y.O.	12	F	trauma	mother	'84. 4.12.	13	no	good (0.9)	
LD 99	T.Y.	7	M	CIN	mother	'84. 6. 7.	11	no	good (0.5)	
LD 102	T.U.	10	F	MPGN	mother	'84. 9.13.	8	no	good (0.6)	
LD 108	E.Y.	10	F	FSGS?	father (2nd graft)	'85. 1.31.	4	no	good (0.5)	
LD 89	Y.N.	7	F	FSGS	mother	'85.11.24.*	14(19)	yes (before CsA)	good (0.9)	

* CsA was switched from Mizoribine at 13. April, '84, during acute rejection.
 HSPN: Henoch-Schönlein purpura nephritis
 RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis
 CIN: chronic interstitial nephritis
 MPGN: Membranoproliferative glomerulonephritis
 FSGS: focal segmental glomerulosclerosis

表 1

IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT

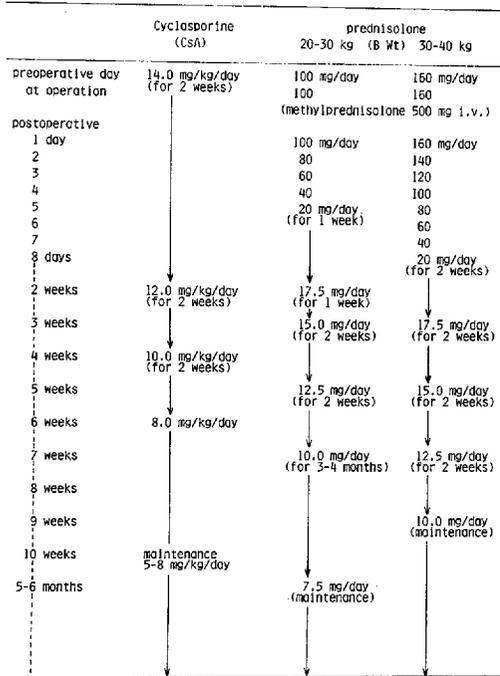


表 2

応は陰性で、LD89は鉄剤の内服と抗潰瘍剤の減量により回復し、LD102は抗潰瘍剤の減量に反応した。

又、CYAの内服量とCYAの血清濃度との相関(図2)をみたが、両者の間には回帰曲線

GRAFT FUNCTION AND ACUTE REJECTION IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

(Chukyo Hosp., May, 1985¹)

Immunosuppression	group A	group B	group C
	Az + Pr	ALG + Az + Pr	CsA + Pr
total number	8	7	8
male / female	6 / 2	3 / 4	1 / 7
age (years)	12.5 ± 2.8	11.1 ± 4.0	10.0 ± 2.1
follow up (months)	56.1 ± 44.7 (14 ~ 140)	53.6 ± 21.1 (15 ~ 84)	14.9 ± 8.5 (4 ~ 29)
no rejection	1 (13%) 2* (25%)*	1 (14%) 1* (14%)*	6 (75%) 6* (86%)*
acute rejection (/ patient)	10 (1.25) 9* (1.13)*	9 (1.29) 8* (1.14)*	2 (0.25) 1* (0.14)*
graft loss	3 (37%) 2* (25%)*	3 (43%) 1* (14%)*	0 (0%) 0* (0%)*
good function (S-Cr < 2.0 mg/dl)	3 (38%) 6* (75%)*	3 (43%) 6* (86%)*	7 (87.5%) 7* (100%)*

! This table excludes cadaveric renal transplantation and cases treated with TDD (thoracic duct drainage).
 * Outcome of first 12 months after the transplantation
 Az: azathioprine, Pr: prednisolone, CsA: cyclosporine, ALG: anti-lymphocyte globulin

表 3

を求められるようなよい相関は得られなかった。

IV. 考察

腎移植は小児においてもその地位を確立したが、①donor source, ②拒絶反応の制御, ③免疫抑制剤(ことにステロイド剤)の副作用などの問題が残されている。このうち②と③を解決するとの期待を担ってCYAが登場してからすでに9年がすぎた。¹¹⁾ この間、いくつかの臨床報告^{3, 9)}がその有用性を述べているが、私共もCYAを小児の生体腎移植に使用する機会を得たのでその結果を報告した。

自験例では、観察期間が短いものの、拒絶反

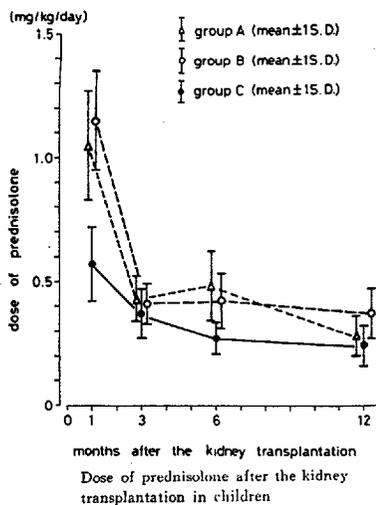


図 1

Complications of RTX children treated with CsA and Pred.

Hirsutism	8 / 8
Wound infection	2 / 8
Sepsis	0 / 8
Pneumonia / Pneumonitis	0 / 8
Hepatitis	3 / 8
CMV infection	0 / 8
Varicella-Zoster Infection	1 / 8
Thrush	1 / 8
Furuncle	1 / 8
Skin rash	0 / 8
Anemia	2 / 8
Thrombocytopenia	0 / 8
Leucopenia	0 / 8
Lymphocytosis	0 / 8
Gingival hyperplasia	0 / 8
G.I. bleeding	0 / 8
Hypokalaemia	0 / 8
Neuropathy	0 / 8

表 4

応の制御においてCYAが従来の免疫抑制剤に比べて優位にあることは明らかである。Pr服用量の減少(図1)もこの事情を裏付けるとともに従来、長期生着例で問題となりがちであった、ステロイド剤が主因と思われる副作用に対し好

Correlation of oral dosage and plasma level of cyclosporin in pediatric renal transplantation

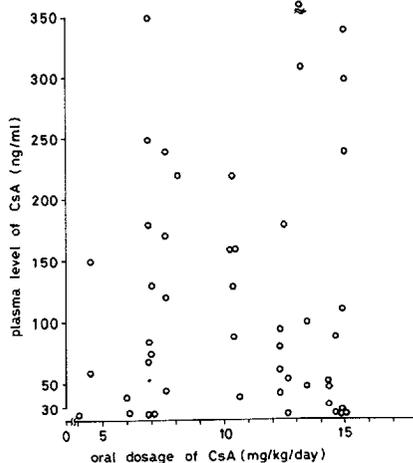


図 2

影響が期待され、長期観察の結果が待たれる。

CYA 使用上の最大の問題はその腎毒性であり、自験例では1例で可逆的なものを経験している。一般にCYAの毒性はdose dependentで可逆性^{12, 16)}と言われるが、長期生着例では、従来の免疫抑制療法に比べてS-Cr^{7, 9)}や血清カリウム値¹⁴⁾にあるとも言われ、慢性の腎毒性についてはさらに検討する必要がある。又、CYA症例での拒絶反応は、従来の免疫抑制療法下でのそれとは、臨床症状が若干異なるように思われ、CYAの使用経験が浅いこともあって、腎毒性との鑑別に苦慮することも少なくない。更に、CYAは水に難溶性であり、内服した本剤の消化管からの吸収に個人差やバラツキが多い。このため、CYAの血中濃度を測定しているが、測定法の問題とも絡んで、CYAの至適血中濃度も一律には決め難い場合もある。

他にCYAの副作用として多毛症¹⁶⁾が全例に認められたが、CYAの減量に応じ軽減するものであった。主にEBウイルスが原因とされる全身のリンパ節腫大ないしリンパ球増多症の報告¹⁵⁾もあるが、私共は経験していない。その他

重症感染(ことにウイルス, 原虫, 真菌症)や
 歯肉過形成, 手指振戦が報告されている。¹⁶⁾自験
 例では1例に限局性の帯状疱疹を経験したのみ
 であった。CYAによる肝障害^{16, 17)}も知られ
 ており, 私共も2症例に肝障害をみたが, 一過
 性の肝障害で, 非A非B肝炎と考えている。

V. 結 論

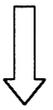
小児の生体腎移植8例にCYAとPrの併用に
 よる免疫抑制療法を行い好結果を得た。今後さ
 らに経験を積み検討を加える必要はあるが, C
 YAは小児腎移植の免疫抑制剤としての従来の
 薬剤よりも有用と考えられる。

参 考 文 献

- 1) 都築一夫 ほか: 日児誌, 84:1078~1084,
1982.
- 2) 都築一夫 ほか: 移植, 17:20-24, 1982.
- 3) Calne, R. Y., et al.: Lancet, 2:
1033~1036, 1976.
- 4) Starzl, T. E., et al.: Surg.
Gynecol. & Obstet., 151:17~26,
1980.
- 5) Preliminary of a European
multicentre trial: Lancet, 2:57
~ 60, 1982.
- 6) Starzl, T. E., et al.: J. Pediatr.
100:681~686, 1982.
- 7) The canadian multicenter
transplant study group: N. Engl.
J. Med., 309:809~815, 1983.
- 8) European multicentre trial
group: Lancet, 2:986~989, 1983.
- 9) Merion, R. M., et al.: N. Engl. J.
Med., 310:148~154, 1984.
- 10) 都築一夫 ほか: 移植, 20(Supple):
433~438, 1985.
- 11) Borel, J. F., et al.: Agents
Actions, 6:468~475, 1976.
- 12) Keown, P. A., et al.: Lancet, 1:686
~ 689, 1981.
- 13) von Willebrand, E., et al.: Lancet,
2:189~192, 1983.
- 14) Adu, D., et al.: Lancet, 2:370~371,
1983.
- 15) Starzl, T. E. et al.: Lancet, 1:583~
587, 1984.
- 16) 小野佳成 ほか: 移植, 18:218~226,
1983.
- 17) Klintman, G. B. G., et al.:
Transplantation, 32:488~489, 1981.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



V. 結論

小児の生体腎移植 8 例に CYA と Pr の併用による免疫抑制療法を行い好結果を得た。今後さらに経験を積み検討を加える必要はあるが, CYA は小児腎移植の免疫抑制剤としての従来の薬剤よりも有用と考えられる。