

2015/2/6 腎移植認定医第8回集中教育セミナー2
第48回日本臨床腎移植学会@名古屋

再発腎炎の予防と対応

香川大学医学部附属病院 腎臓内科 祖父江 理



Division of Nephrology and Dialysis,
Department of CardioRenal and CerebroVascular Medicine,
Faculty of Medicine



ガイドライン

➢ 我が国には再発腎炎のガイドラインは現在のところ存在しない

KDIGOガイドライン(Chapter 10; Recurrent Kidney Disease)



Table 8: Screening for recurrent diseases KDIGO Transplant Work Group, Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3: S33-37.

Disease	Screening (in addition to serum creatinine)	Minimum screening frequency	Diagnostic tests (in addition to kidney biopsy)	Potential treatment
FSGS	Proteinuria	Daily for 1 week, weekly for 4 weeks, every 3 months for 1 year, then annually		Plasmapheresis
IgA nephropathy	Proteinuria, microhematuria			ACEI/ARB
MPGN	Proteinuria, microhematuria	Once in the first month, every 3 months in the first year, then annually	Serum complement levels	
Anti-GBM disease	Proteinuria, microhematuria		Anti-GBM antibodies	Plasmapheresis
Pauci-immune vasculitis	Proteinuria, microhematuria		ANCA	Cyclophosphamide and corticosteroids
HUS	Proteinuria, platelet count	During episodes of graft dysfunction	Platelet count, peripheral blood smear, LDH	Plasmapheresis

- 原疾患に合わせてスクリーニングを行うこと(2C)
- 必要であれば移植腎生検を行うこと(2C)
- FSGS: 血漿交換(2D)、血管炎(GBM/MPA/GPA): CS+CPA (2D)
- 再発性糸球体腎炎 or 蛋白尿: ACE-IまたはARBの投与が望ましい(2C)

アウトライン (各種腎疾患の移植後再発率と予後)

	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次性系球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小変化型	3-30%		~30%	×
	MPGN-type 1	25-65%		~33%	×
	PGNMID(二次性疾患)	<50%	3か月頃	不明	×
	DDD(MPGN-II)	~90%	数か月	10-20%	×
二次性系球体疾患	Atypical-HUS	20-50%	移植直後	40-60%	△
	血管炎(MPA/GPA)	40~50%		<10%	×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
その他腎症	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10, Hariharan S, et al. Transplantation 1999;68(5):635-41より一部改変

移植腎生検

> エピソード生検

- Cr上昇、検尿異常の出現、ウイルス腎症を疑った際など適宜
- 適応: Crの30%以上の上昇、尿蛋白>0.5g/gCr以上、血尿の出現など



> プロトコール生検

- 症状や検査値に異常がなくとも決められた時期に行う検査
- 当院(香川大学)では3か月、1年、3年に行っている。
- 欧米ではほとんどの施設で施行されていない。
- 原疾患別にプロトコール生検のタイミングを変える試みはない。

プロトコール生検の目的

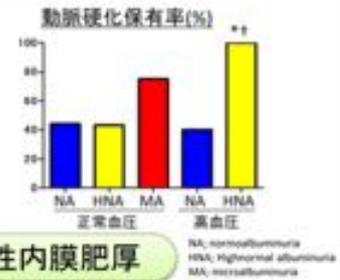
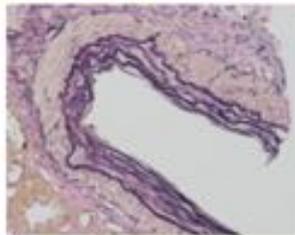
以下の各病変を早期に検出する

- 拒絶反応(急性/抗体関連)
- 再発腎炎
- CNI毒性
- ウイルス感染症

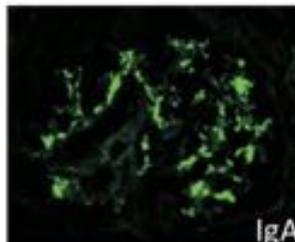
可能であれば
蛍光・電顕も提出を!

ベースライン腎生検の重要性

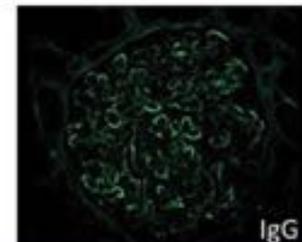
- ドナーからの持ち込みの沈着症や動脈硬化の状態を確認するために行う
- 献腎移植では摘出腎腎生検で却下することも
- 0h(灌流前) 1h(灌流後)



小葉間動脈の線維性内膜肥厚



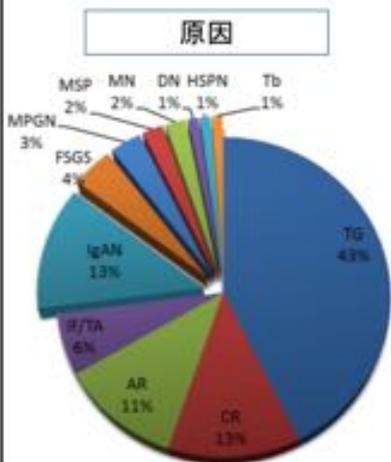
IgA沈着症



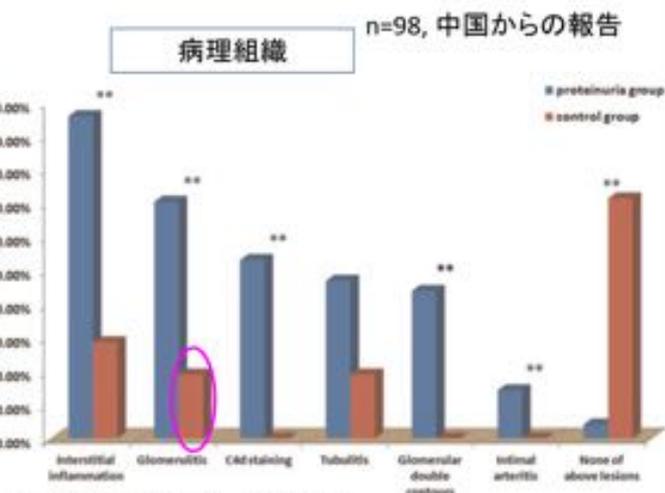
無症候性膜性腎症

Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2012;36:127-135. Sofue T, et al. Transplantation. 2014; 97(1):104-110.
Hara S, et al. Clin Transplant. 2005;19 S14:32-40. Mirza MK, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(12):2343-7.

移植腎における蛋白尿の原因疾患/病変



約75%は腎炎以外による蛋白尿



- 蛋白尿の原因: 一番はIF/TA
- 腎炎が存在しても蛋白尿陰性例も多い(subclinical)

移植後蛋白尿をきたす原因は腎炎だけではない

Sun Q, et al. PLoS One. 2012;7(5):e36654より一部改変

各種腎疾患の移植後再発率と予後

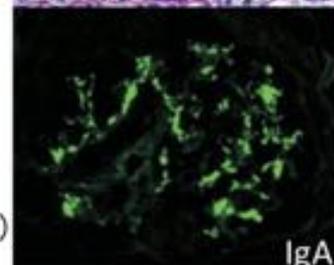
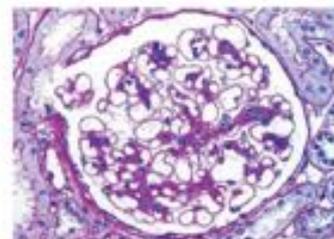
	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
一次系球体疾患	FSGS				△~○
	微小				×
	MPC				×
	PG				×
	DDD				×
二次系球体疾患	Atyp				△
	血管				×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
その他腎症	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

> 最も頻度の高い再発腎炎
 > 原疾患としても頻度が高い
 > 再発率は高い
 > 再発により腎生着率が低下する(?)
 > 原腎疾患の治療: 扁桃摘+mPSL/パルス療法(?)
 > 再発時の治療: ACEi/ARB(?)
 > 予防法は(?)

Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10, Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

IgA腎症(自己腎)

原因	遺伝素因、家族性、粘膜感染(扁桃腺炎) 系球体沈着性のIgA1が血液中に増加
有病率	10万人当たり4人程度
臨床像	緩徐に進行する慢性腎炎症候群 上気道感染に伴う肉眼的血尿
病理像	メサンギウム領域の増殖、IgA沈着 半月体を伴うこともある
治療	ステロイド単独療法、免疫抑制剤 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法 補助療法(ACEi/ARB, 抗血小板剤, 魚油等) 確立された治療法はない
予後	20年腎生存率60%

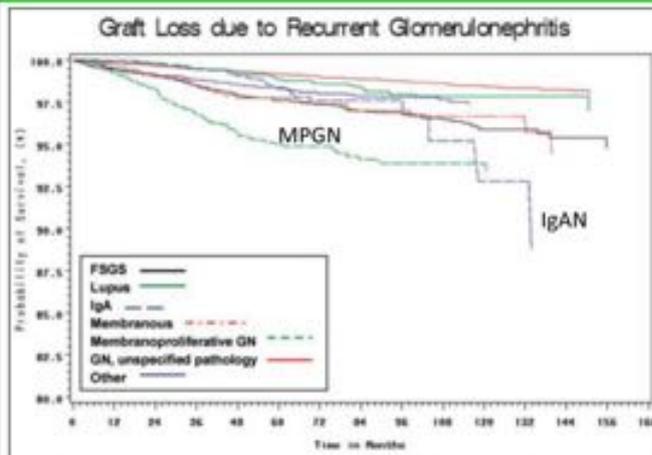


エビデンスに基づく
IgA腎症診療ガイドライン 2014

日本腎臓学会誌 2014;57(1)

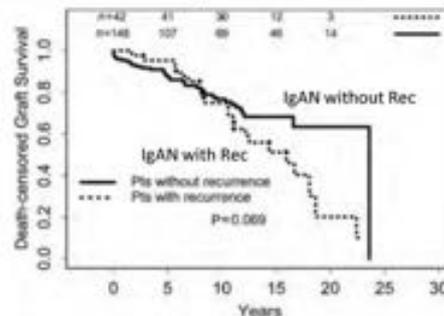
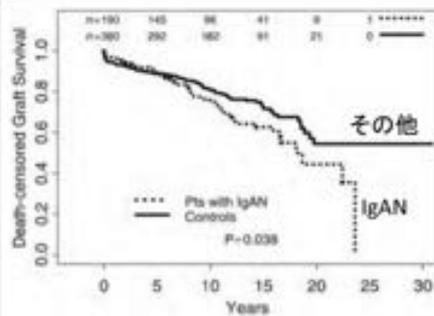
「再発腎炎の予防と対応」

IgA腎症を原疾患とするレシピエントの移植腎予後



IgA腎症を原疾患とするレシピエントの移植腎予後は長期的には不良

Mulay AV, et al. Am J Transplant. 2009;9(4):804-11.



Italy, n = 380

再発による移植腎喪失は多い
10年生着率60%

Moroni G, et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(5):1305-14.

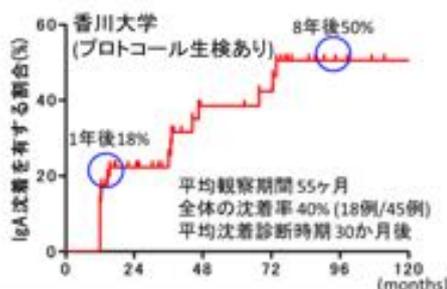
IgA腎症の再発率と再発時期

エピソード生検での検討

	再発率	症例数	観察期間(M)	再発時期(M)
Bumgarder G, 1998	33%	61	61±37	31
Ponticelli C, 2001	35%	106	74±38	52
Moriyama T, 2005	27%	49	68±20	67

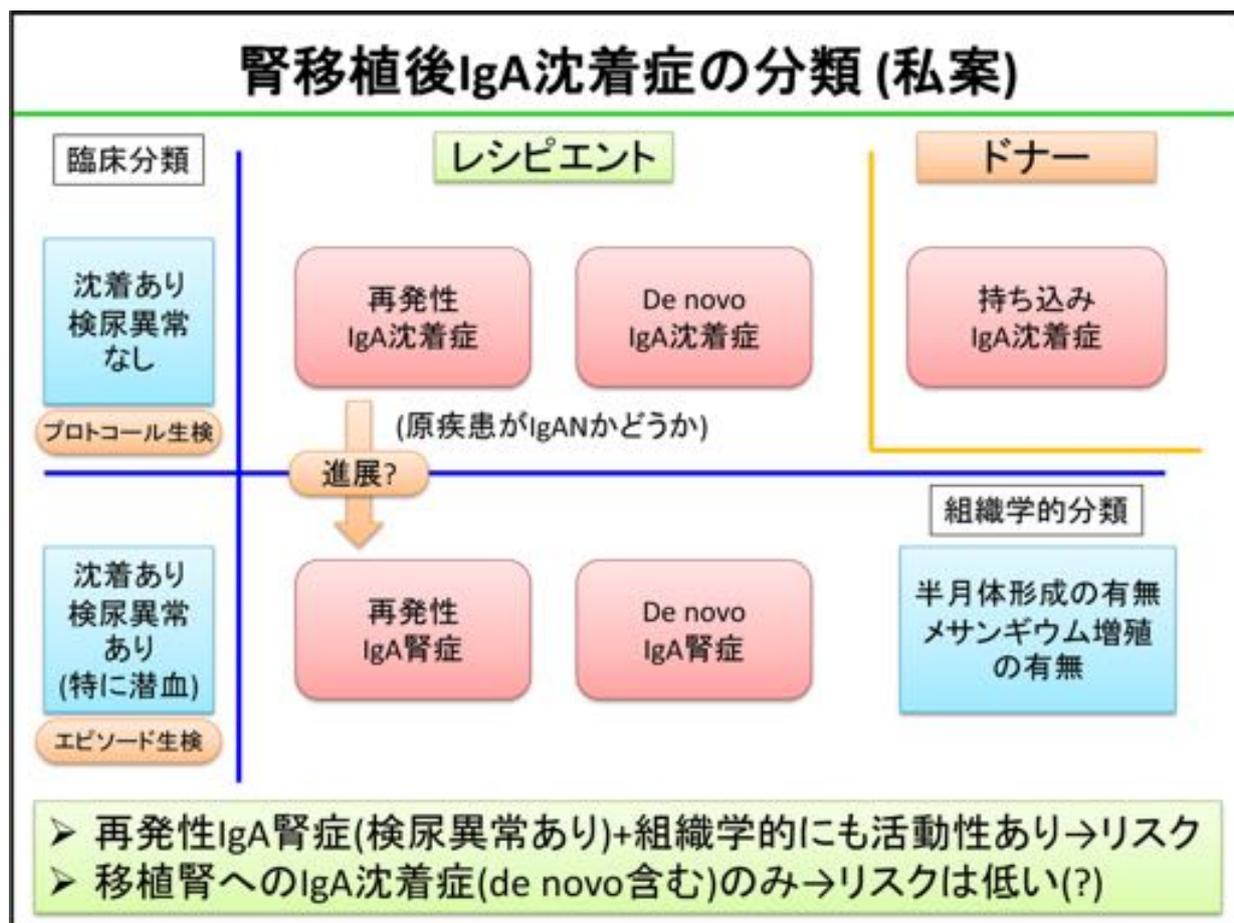
プロトコール生検での検討

	再発率	症例数	観察期間(M)	再発時期(M)
Odum J, 1994	59%	29	3-183	46±10
Coppo R, 2007	49%	61	60	62
Ortiz F, 2012	32%	65	56	6-12



プロトコール生検を行うかどうかによって再発時期・再発率は異なる

祖父江ら、臨床腎移植学会誌2013;1(2):186-189.

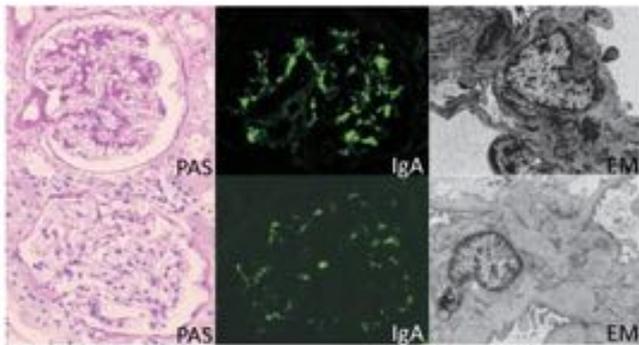


持ち込みIgA沈着症

- 持ち込みIgA沈着症は摘出腎腎生検において16%の提供腎に認められる。
Suzuki K, et al. Kidney Int. 2003;63(6):2286-94.
- IgA沈着症はIgAのメサンギウム領域への沈着は認めるが、血尿、蛋白尿などの腎症を呈していないものと定義される。
Silva FG, et al. Transplantation. 1982;33(2):241-6.

IgA deposition with mesangial proliferation

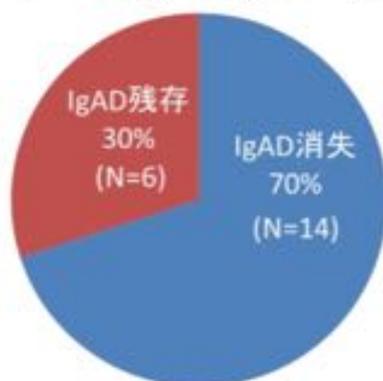
IgA deposition without mesangial proliferation



Hara S, et al. Clin Transplant. 2005;19 S14:32-40.

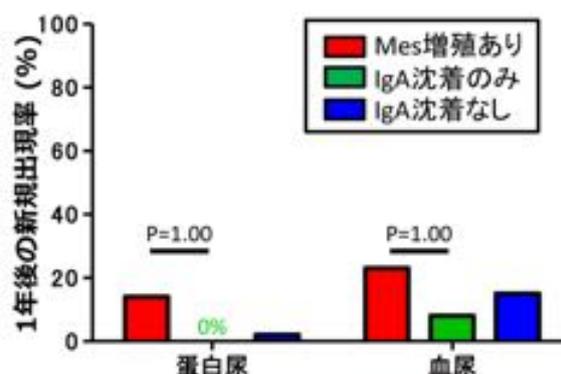
持ち込みIgA沈着症の消失

1年後のプロトコール移植腎生検 におけるIgA沈着症の転帰



➢ 70%の症例で1年後に消失

ドナー 提供1年後の検尿異常



➢ メサンギウム増殖のあるドナーも
提供後の検尿異常出現頻度の上昇なし

メサンギウム領域に沈着したIgAのクリアランスの詳細は不明

Sofue T, et al. Clin Transplant. 2013;27 S26:14-21.

再発の予測因子

- 30歳以下のレシピエント
- 移植腎機能低値
Ponticelli C, et al. Kidney Int. 2001;60(5):1948-54.
- 血清IgA濃度が高い(>400 mg/dl)
Wang AY, et al. Am J Kidney Dis. 2001;38(3):588-96.
- ドナーからの持ち込みIgA沈着症
Moriyama T, et al. Clin Transplant. 2005;19(S14):41-48.
- (血縁)生体ドナー,発症から末期腎不全の期間
Freese P, et al. Clin Transplant. 1999;13(4):313-7.
- HLA-B35/B8/DR3/DR4の保有

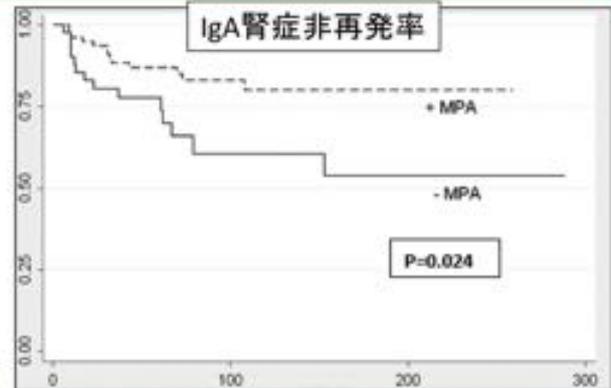
「再発腎炎の予防と対応」

再発性IgA腎症の予防:免疫抑制剤



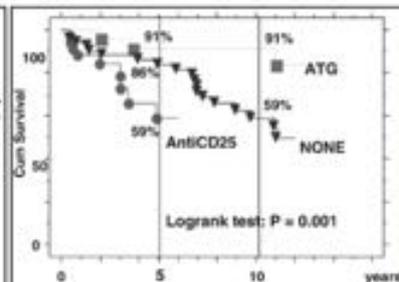
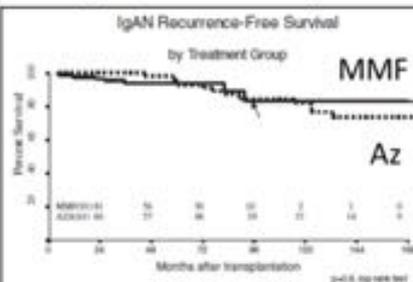
移植後1年でステロイドを中止した群では再発による移植腎廃絶率が高い

Clayton P, et al. Am J Transplant. 2011; 11(8):1645-9.



MMF使用群ではIgA腎症再発率が低い (HR = 0.42 [95%CI; 0.19-0.95])

Von Visger JR, et al. Clin Transplant. 2014;28(8):845-54.



- MMFはAzと比較すると再発予防に差はない
Chandrakantan A, et al. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(6):1214-21.
- ATGで導入した群では再発率は低い
Berthoux F, et al. Transplantation. 2008;85(10):1505-7.

再発性IgA腎症の治療:補助療法(ACEi/ARB)

4 補助, 支持療法(成人)のCQ

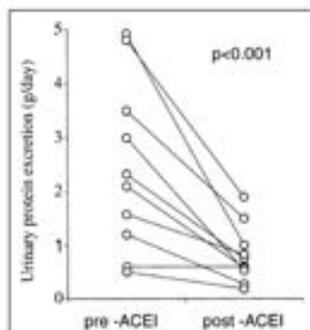
CQ 7 RA系阻害薬はIgA腎症に推奨されるか?

推奨グレードA RA系阻害薬は、尿蛋白≧1.0g/日かつCKDステージ1~3aのIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、その使用を推奨する。

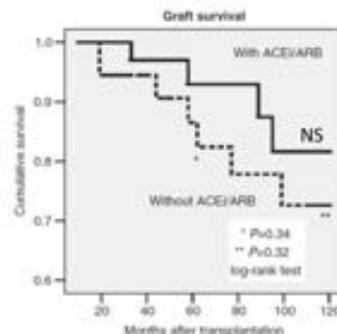
推奨グレードC RA系阻害薬は、尿蛋白0.5~1.0g/日のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。



日本腎臓学会誌 2014; 57(1)



Oka K, et al. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(5):689-95.



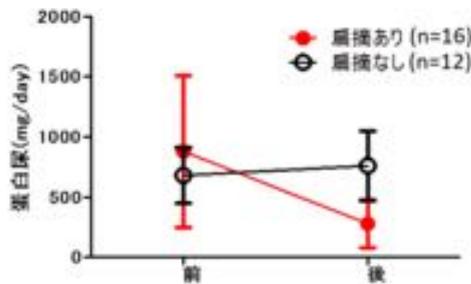
Courtney AE, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(12):3550-4.

- RA系阻害薬使用は自己腎においては推奨グレードA
- KDIGO GLでは推奨グレード2C
- 蛋白尿減少効果、移植腎保護効果は明確ではない



「再発腎炎の予防と対応」

再発性IgA腎症への対策:扁桃摘(+パルス)の有用性

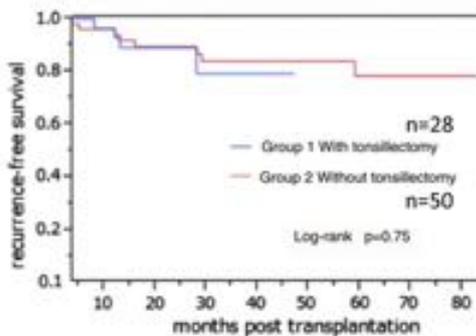


扁桃摘のみで十分な蛋白尿減少効果あり

Kennoki T, et al. Transplantation. 2009;88(7):935-941より作図

扁桃摘+ステロイドパルスが有用であった(2例)

Tsuchiya T, et al. Clin Nephrol. 2010;73(1):68-71.



移植前の扁桃摘は再発予防効果を認めなかった

Sato Y, et al. Transpl Immunol. 2014;30(1):12-7.

自己腎IgA腎症における扁桃摘パルス療法の位置づけ

② 免疫抑制療法(成人)のCQ

CQ 1 新腎皮質ステロイド薬はIgA腎症に推奨されるか?

推奨グレードB 尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1-2のIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、短期間高用量経口ステロイド療法(プレドニゾン0.8-1.0 mg/kgを約2カ月、その後漸減して約6カ月間投与)を推奨する。

推奨グレードB 尿蛋白 ≥ 1.0 g/日かつCKDステージG1-2のIgA腎症の腎機能障害の進行を抑制するため、ステロイドパルス療法[メチルプレドニゾン1g 3日間点滴静注(あるいは静脈内投与)を隔月で3回+プレドニゾン0.5 mg/kg 隔日を6カ月間投与]を推奨する。

推奨グレードC1 ステロイド療法は、尿蛋白0.5-1.0 g/日かつCKDステージG1-2のIgA腎症の尿蛋白を減少させる可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 2 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法は推奨されるか?

推奨グレードC1 口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法はIgA腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 3 口蓋扁桃摘出術(単独)は推奨されるか?

推奨グレードC1 口蓋扁桃摘出術はIgA腎症の尿所見を改善し、腎機能障害の進行を抑制する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい。

CQ 4 免疫抑制薬は推奨されるか?

推奨グレードC1 シクロホスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェテル、ミゾリピンは、IgA腎症の腎予後を改善する可能性があり、治療選択肢として検討してもよい(保険適用外)。



日本腎臓学会誌 2014; 57(1)

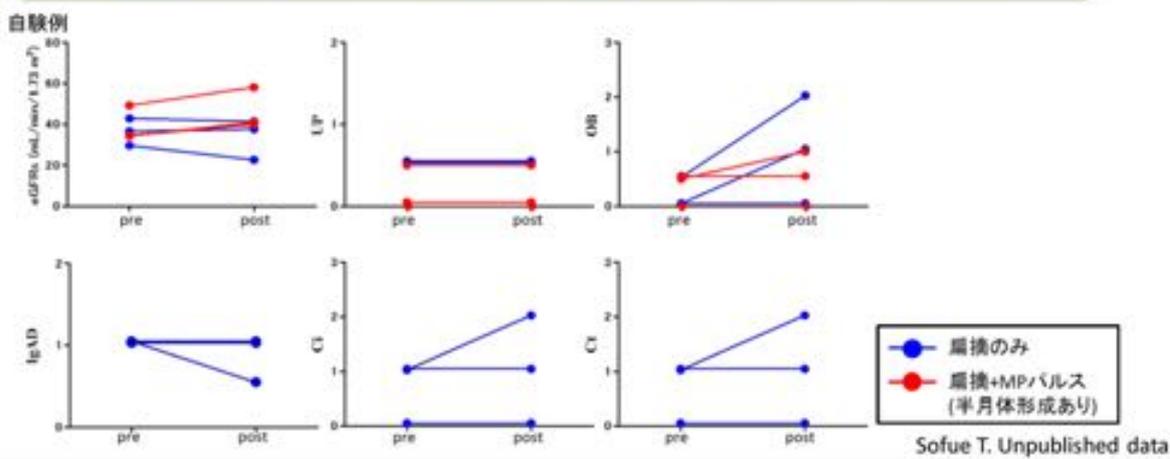
再発性IgA腎症への対策:扁桃摘(+パルス)の有用性

扁桃摘にて検尿異常消失後もIF/TAは進行する

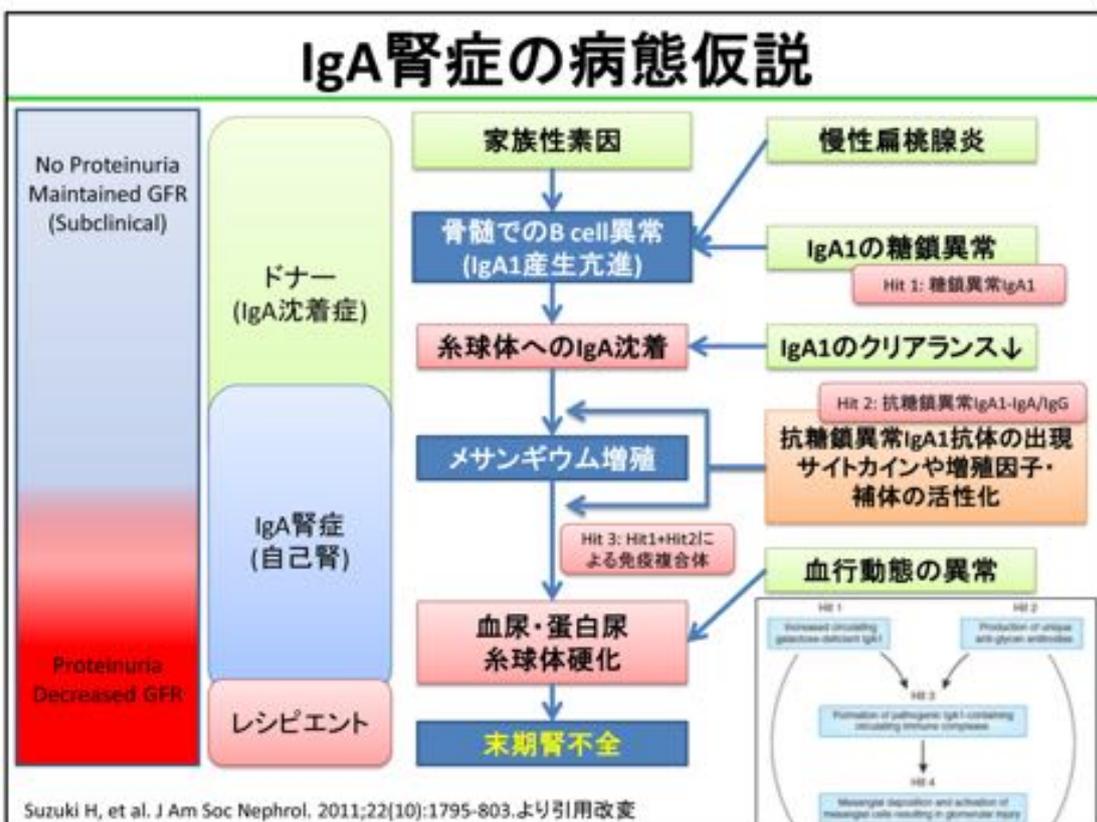
Sakai K, et al. Clin Transplant. 2009 ;23 S20:44-8.

当院における治療適応

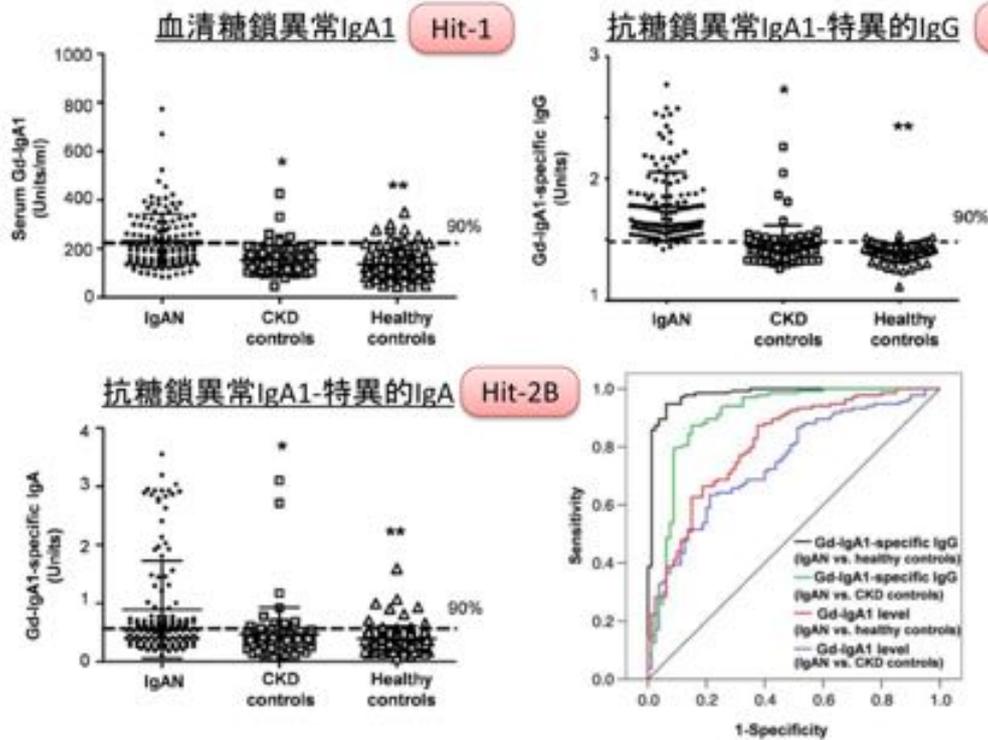
- 再発性IgA沈着症(検尿異常なし)→扁桃摘単独治療の適応
- 再発性IgA腎症+半月体形成あり→扁桃摘+ステロイドパルスの適応



IgA腎症の病態仮説



血清学的IgA活動性による非侵襲的IgA腎症検出(自己腎)



Yanagawa H, and Suzuki H, et al. PLoS One. 2014;9(5):e98081.

小括:再発性IgA沈着症/腎症の予防と対策

- 沈着症/腎症、再発/de novoに分類され、それぞれ予後が異なる可能性がある。
- 30歳以下、血清IgA高値などの高リスク群ではステロイド離脱は避けるべきと考えられる。
- 扁桃摘(+)パルス療法)が有効との報告もあるが、治療法は確立していない。



各種腎疾患の移植後再発率と予後

	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次性系球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小				×
	MPC				×
	PGI				×
二次性系球体疾患	DDD				×
	Atypical-HUS	20-50%	移植直後	40-60%	△
	血管炎(MPA/GPA)	40~50%		<10%	×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
その他腎症	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

> 原疾患として比較的頻度が高い
 > 再発率も高く、早期から問題となる
 > 再発により腎生着率が低下する
 > 再発時に血漿交換を行う疾患の代表

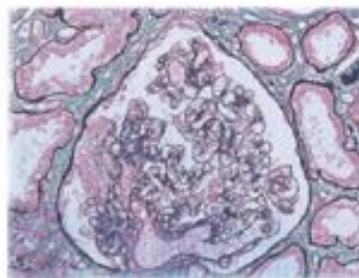
Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10, Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

巣状系球体硬化症(FSGS)

原因 特発性、家族性(スリット膜、細胞骨格関連分子の異常)、
二次性(肥満関連腎症、逆流性腎症、HIV腎症など)

> **Permeability factor**

(30-50kDaの糖蛋白、詳細不明の液性因子)
による発症と考えられている



臨床像 特発性の場合、小児~若年成人に
ネフローゼ症候群として発症、
時に慢性系球体腎炎様の経過

治療 ステロイド、シクロスポリン、
LDLアフェレーシス、血漿交換
(以上保険適応)

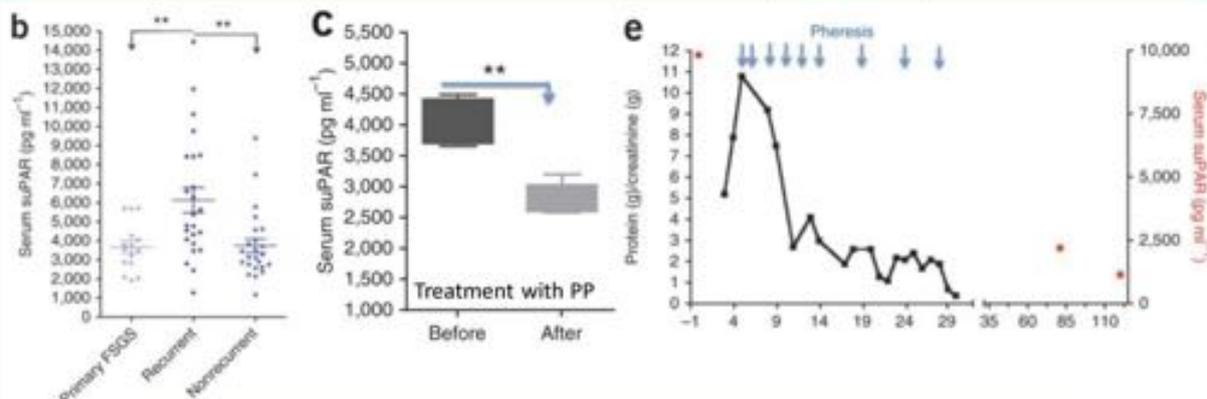
MMF, リツキシマブ(保険適応外)

予後 20年腎生存率33.5% (S50~H5年国内症例)

※今日の治療では半数が完全/不完全寛解→予後改善に期待

「再発腎炎の予防と対応」

可溶性ウロキナーゼ受容体(suPAR)とFSGS



- 特発性FSGSの70%に可溶性ウロキナーゼ受容体(suPAR)が陽性
→β3 integrin活性化によるpodocyte障害
- 移植前のsuPARが高いと移植後再発しやすい
- 血漿交換により除去可能
- 除去可能であった症例では再発は寛解に至った。

と、報告されたが、、、

Wei C, et al. Nat Med. 2011;17(8):952-60.

The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis

Rajen Meijers^{1,2}, Rutger J.H. Maas¹, Ben Sprangers^{1,2}, Kathleen Claes^{1,2}, Ruben Paesens¹, Bert Bammens^{1,2}, Maarten Naeyaert^{1,2}, Jansen K.J. Obergans¹, Ruth Detsch¹, Markus Stein¹, Jack F.M. Wetzels¹, Floris Everspoel¹ and Dirk Kuypers^{1,2}

Serum-soluble urokinase receptor levels do not distinguish focal segmental glomerulosclerosis from other causes of nephrotic syndrome in children

Aditi Sinha¹, Jaya Bagga¹, Savita Sami¹, Divya Bharati¹, Anil Gupta¹, Manita Purwarani¹, Anil K. Dinda¹, Sanjay K. Agarwal¹, Shalaja Sapkota¹, Ravindra M. Pandey¹, Pankaj Hazi¹ and Anand Bagga¹

A multicenter cross-sectional study of circulating soluble urokinase receptor in Japanese patients with glomerular disease

Takahiko Wata¹, Masaru Nangaku¹, Shuichi Matsuyama¹, Eryu Imai¹, Kumi Shoji¹, Satoru Kato¹, Tomomi Endo¹, Ei Muro¹, Kiyu Kamata¹, Hiroshi Yokoyama¹, Ryo Fujimoto¹, Yoko Ohta¹, Tomoya Nakano¹, Hisaki Kato¹, Shunya Uchida¹, Yoshie Sasakura¹, Takao Sato¹ and Seichi Matsuo¹

2014年3月号のKidney Intにこれを否定する論文が3本掲載された。

	Any FSGS (AR Candidates)	Recurrent FSGS (AR Candidates)	Recurrent FSGS (FSGS cases only)
Univariate			
suPAR (pg/ml)	1.27 [0.93-1.75, 0.139]	2.67 [1.23-5.77, 0.013]	6.36 [0.77-52.36, 0.085]
Total Proteinuria (g/g)	1.05 [0.98-1.12, 0.183]	1.12 [1.01-1.24, 0.026]	*
Albuminuria (g/g)	1.06 [0.94-1.18, 0.353]	1.12 [0.98-1.28, 0.089]	5.29 [0.68-46.34, 0.133]
Multivariate			
suPAR (pg/ml)		2.37 [0.95-5.91, 0.065]	
Total Proteinuria (g/g)		1.02 [0.92-1.14, 0.674]	

移植後再発とも有意な関連はないことが報告された。

Franco Palacios CR, et al. Transplantation. 2013;96(4):394-9.

Primary FSGS の腎移植後再発

再発率	成人 ~30%、小児 >50% 家族性、二次性の再発率は低い
三大危険因子	原腎FSGSの進行速度 初回移植が再発FSGSで廃絶 小児レシピエント
再発例の予後	移植腎喪失のリスク比 2.25 (vs. 非再発) 5年生着率57% vs. 82%(再発 vs. 非再発)
再発時の治療	血漿交換が主に行われている(70-80%が完全/不完全寛解) 併用療法として免疫吸着療法、高用量ステロイド、 シクロスポリン、シクロフォスファミド、リツキシマブなど 二重濾過膜血漿交換の有用性も報告されている。

しかし、いずれも症例報告か症例集積研究で、どの方法が優れるかは未解決

Dantal J, et al. N Engl J Med. 1994;330(1):7-14.
Belson A, et al. Pediatr Nephrol. 2001;16(12):985-9.
Otsubo S, et al. Ther Apher Dial. 2004;8(4):299-304.

Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41.
Pardon A et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21(4):1053-9.
Zimmerman SW, et al. Nephron. 1985;40(2):241-5.

血漿交換による再発FSGSの治療

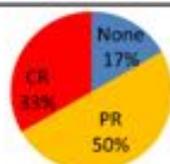
原発性腎疾患として原発性FSGSを有する患者において生検により微小変化群またはFSGSが認められる場合は、血漿交換療法の実施が望ましい(2D)。



- 再発率 12/52 (23%)
- 治療はACEIで開始し、抵抗性の場合血漿交換を追加(5例)
- 初回移植腎を再発FSGSで喪失した⑧の2次移植は予防的に血漿交換にて治療

Table 3. Patients with recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal transplantation.

Patients	Donor	Gender	Time of recurrence	Time of biopsy (days)	S.creat mg/dl	U.Prot g/24 h	Outcome after therapy			At last observation			
							Therapy	PLX-months	S.creat mg/dl	U.Prot g/24 h	Follow-up months	S.Creat mg/dl	U.prot g/24 h
1 I	Living	M	3 Days	19	2	4.42	PLX+ACE	40	1.5	1.1	93	ESRD	4.38
4 I	Deceased	M	2 Days	28	9.5	5.8	PLX+ACE	3	3.1	14	6	ESRD	
5 II	Deceased	M	30 Days	3	2	4.5	MP+ PLX+Cy	3	2.5	2	10	ESRD	
6 II	Deceased	M	2 Days	6	1.1	4.75	PLX+ACE	9	1	1.29	73	2	0.29
7 II	Deceased	M	11 Months	6	1.46	4.32	PLX+ACE	10	1.1	0	199	1.26	0.04
8 I 初回	Living	M	4 Days	2	1.6	7.72	MP	0	5.2	24	1	ESRD	
8 II 2次	Deceased	M	9 Days	7	2.2	7.57	PLX+ACE	19	1.1	0.154	59	1	0.02



- 蛋白尿減少効果を認める症例もある。
- それでも半数は移植腎機能廃絶に至った。

Moroni G, et al. Transpl Int. 2010;23(2):208-16.

先行的血漿交換による再発予防 (1)

- 3編の症例集積研究のまとめ
- FSGS再発のハイリスク症例において、術前に血漿交換を行うと再発率が低い

Table 3: Outcomes in high-risk patients

Reference	Pre-treatment	P _{alb}	No. of patients	No. of recurrences	% recurrences
Dall'Amico	None	Palb < 0.5	12	4	33
		Palb > 0.5	13	11	85
Ohta	None	NA	6	4	67
TOTAL	None		31	19	61
Ohta	2-3 PP	NA	15	5	33
Gohh	8 PP	Palb < 0.5	1	1	100
		Palb > 0.5	9	2	22
TOTAL	2-8 PP		25	8	32

先行的血漿交換非施行例の再発率61%に対し、
施行例では32% (有効?)

Gohh RY, et al. Am J Transplant. 2005;5(12):2907-12.
Dall'Amico R, et al. Am J Kidney Dis. 1999;34(6):1048-55.
Ohta T, et al. Transplantation. 2001;71(5):628-33.

先行的血漿交換による再発予防 (2)

- FSGS を原疾患とする小児腎移植34例 (13±5歳)
- 再発率 56% (19/34)
- 献腎移植では先行的血漿交換を施行できないことも多いが、
先行的血漿交換の有無と回数は再発と関連がなかった

Table 1. Risk of recurrence in patients with an LD renal transplantation

15 LD patients	Recurrence (%)	No recurrence (%)
Tacrolimus	5 (50)	5 (50)
CsA	2 (40)	3 (60)
≤ 5 sessions of preemptive PP	2 (50)	2 (50)
>5 sessions of preemptive PP	4 (44)	5 (56)
No preemptive PP	1 (50)	1 (50)

Table 2. Risk of recurrence in patients with a DD renal transplantation

19 DD patients	Recurrence (%)	No recurrence (%)
Tacrolimus	3 (75)	1 (25)
CsA	8 (57)	6 (43)
≤ 5 sessions of preemptive PP	3 (100)	0 (0)
>5 sessions of preemptive PP	0 (0)	1 (100)
No preemptive PP	9 (60)	6 (40)

比較対照研究による再発抑制効果の検討が必要

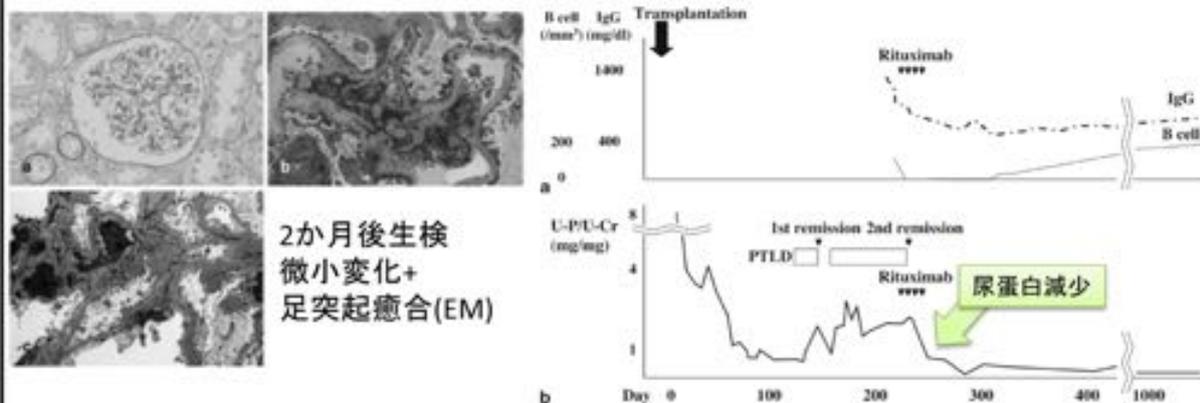
Gonzalez E, et al. Pediatr Transplant. 2011;15(5):495-501.

FSGSに対するリツキシマブ治療の可能性

➤ Rituximab: 抗CD20モノクローナル抗体

最初の症例報告

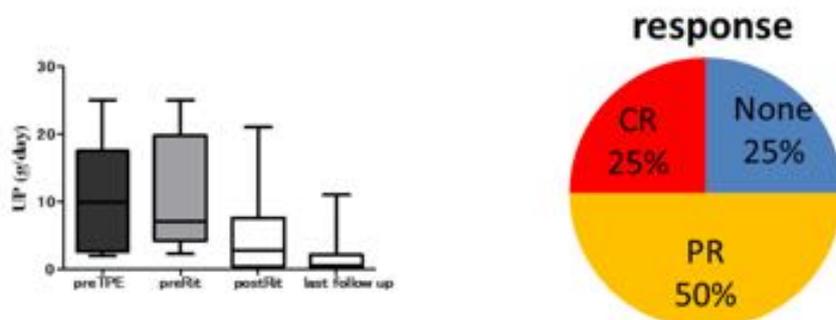
- 12歳男性、原疾患FSGS
- 腎移植後早期より尿蛋白が出現
- 移植4か月後に大腸PTLDを発症
- 免疫抑制薬減量により1か月で改善、2か月後に再発
- **PTLD治療のため** Rituximab 375mg/m²週1回、4回投与
- PTLDの改善と同時に尿蛋白も減少、再発なし



Nozu K, et al. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(11):1660-3.

リツキシマブと血漿交換による再発FSGSの治療

- Rituximabを投与した再発FSGSの8例(平均年齢12.6才[5-17])の症例集積報告
- 血漿交換とRAS抑制薬で治療後 Rituximab 375mg/m²を週1回 [計1-10回]投与
- 平均投与時期 移植後21か月後 [3日-61か月後]
- 投与後平均19か月[1-41か月]で、さらに尿蛋白減少効果あり



Kumar J, et al. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):333-8より作図

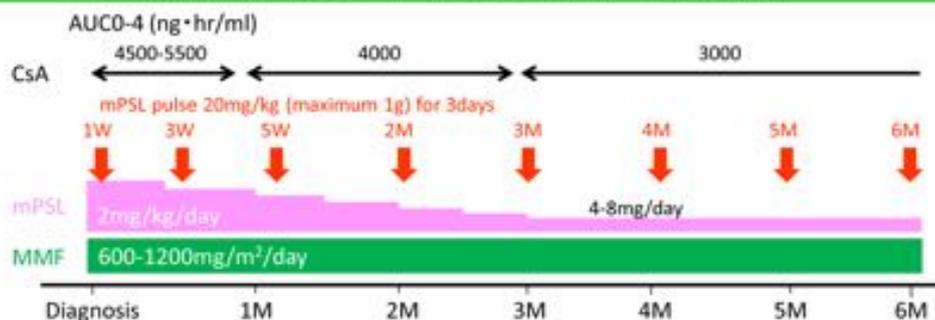
リツキシマブによるFSGS再発予防

- 初回の移植腎を血漿交換治療に反応しない再発FSGSにて喪失した4症例
- 移植当日(+Day7)に予防的にRituximab投与(血漿交換施行せず)
- 4症例とも、12-54か月の観察期間に再発を認めなかった

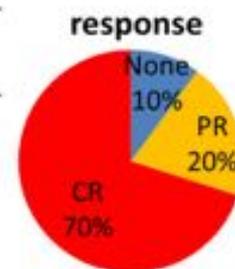
Characteristics	P1	P2	P3	P4
Recipient age (years)	33	43	28	40
Donor age	33	35	55	49
Origin of the graft	Deceased donor	Deceased donor	Living donor (father)	Deceased donor
Dose and time points of Rituximab therapy	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²	375 mg/m ²
Follow-up (months)	D0	D0	D0 and D7	D0 and D7
ACE-inhibitor or AT1-receptor blocker therapy	No	No	No	Yes (M7)
Creatinine level at the end of the follow-up (μmol/l)	70	118	80	219
Proteinuria level at the end of the follow-up (g/day)	0.04	0.12	0.3	0.08
Circulating CD20 ⁺ B cells	0.8% (7/mm ³)	2% (21/mm ³)	1% (13/mm ³)	0.4% (5/mm ³)

Audard V, et al. Transpl Int. 2012;25(5):e62-6.

小児再発FSGSに対する高用量シクロスポリン 十月1回ステロイドパルス療法の有用性



Patient No.	Days to recurrence	Response to the treatment	Time to achieve remission (months)		Status of the grafts at 2 yr post-transplant (ng/dL)	Current status of the grafts (ng/dL)
			Partial	Complete		
#1	1	CR	14	24	CR, SCr 0.6	CR, SCr 0.9
#2	1	CR	1	1	CR, SCr 0.8	CR, SCr 1.1
#3	6.4 yr	CR	4	18	CR, SCr 1.6	Graft loss due to chronic rejection
#4	1	CR	1.1	1.2	CR, SCr 0.7	CR, SCr 0.9
#5	1	PR	3	41	CR, SCr 1.5	CR, SCr 1.5
#6	7 yr	CR	1	4	CR, SCr 1.0	CR, SCr 1.1
#7	5	PR	12	44	PR, SCr 2.6	PR, SCr 3.7
#8	1	CR	1.2	2	CR, SCr 0.7	CR, SCr 1.0
#9	1	No response	-	-	Graft loss	Graft loss
#10	1	CR	1.5	2	CR, SCr 0.8	CR, SCr 0.8



Shishido S, et al. Clin Transplant. 2013;27(2):E143-50.

小括: Primary FSGS再発の予防と対策

- 血中Permeability factorの存在が示唆され、再発後早期の血漿交換によりネフローゼ症候群の寛解が期待できる。
- 血漿交換のみでは寛解維持や移植腎長期成績に対しては不十分である。
- 再発予防のための術前血漿交換やその他のアファレーシス療法の有効性については比較対照研究がないため明らかではない。
- FSGSに対するリツキシマブの有効性が報告され、血漿交換や高用量ステロイドとの併用など、新しい治療・予防レジメンが提案されている。



Division of Nephrology and Dialysis,
Department of CardioRenal and CerebroVascular Medicine,
Faculty of Medicine



各種腎疾患の移植後再発率と予後

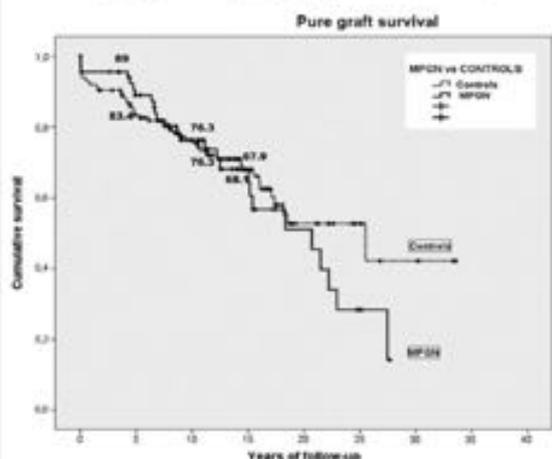
	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次系球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小変化型	3-30%		~30%	×
	MPGN-type 1	25-65%		~33%	×
	PGNMID(二次性疾患)	<50%	3か月頃	不明	×
二次系球体疾患	DDD			0-20%	×
	Atyp			0-60%	△
	血管			10%	×
	抗G			<5%	×
	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
その他腎症	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

- 原疾患としての頻度は低い
- 再発率は高め
- 自己腎も再発時も治療抵抗性
- Graft lossに与えるインパクトは不明

Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10. Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

膜性増殖性糸球体腎炎 I 型の再発 (1)

- 再発率24% 16/68 (3~75か月後)
- ネフローゼ症候群での再発 10/16 (38%)
- 再発リスク: 若年発症、低補体血症
- 再発がGraft lossの原因: 56%
- 治療: ACE阻害薬±ステロイドパルス療法、一部無治療、予後は?



Patients	Recurrence			Outcome after recurrence			
	Time of recurrence (mo)	Serum creatinine (mg/dL)	Urinary protein (g/24 hr)	Nephrotic syndrome	Follow-up (mo)	Serum creatinine (mg/dL)	Urinary protein (g/24 hr)
1 (BG)	3.4	2.1	1.4	Yes	184	ESRD	4.2
2 (PF)	36.5	1	1.3	Yes	77	ESRD	6.6
3 (ZL)	69.6	2.1	1.5	Yes	107.5	ESRD	1.9
4 (G E)	105	3	6.3	Yes	146.5	ESRD	1.6
5 (G A)	31	2.1	2.1	Yes	58.7	ESRD	4.2
6 (G M)	17.3	1.5	1.2	Yes	76	ESRD	11.7
7 (FC)	53.8	0.9	1.8	Yes	150	ESRD	0.3
8 (DBE)	44.5	0.9	1	Yes	79.3	ESRD	2.5
9 (F P)	52	2.5	1.6	No	57	ESRD	1.2
10 (L P)	73.6	1.4	0.9	Yes	169	1.4 Died	5.4
11 (T M)	6	1.7	0.97	Yes	104	3.2 Died	2.8
12 (F G)	64	1.1	2.4	No	79	1.4 died	0.5
13 (C E)	6	1.1	0.3	No	206	2.1	1.3
14 (F L)	7.6	1.1	0.22	No	187.5	1.5	0
15 (P G)	54.5	1.4	1.27	No	125.8	1.9	0.9
16 (T E)	75.3	1.2	1.15	No	107	1.2	1.4

Moroni G, et al. Transplantation 2011;91(11):1233-9.

膜性増殖性糸球体腎炎 I 型の再発 (2)

- 再発率19% 8/43 (平均再発期間 15か月)
- 再発→Graft loss 88% (平均再発後12か月)
- 再発リスク: HLA B49, DR4
- 治療: ACE阻害薬±ステロイドパルス療法、PE追加、予後は厳しい

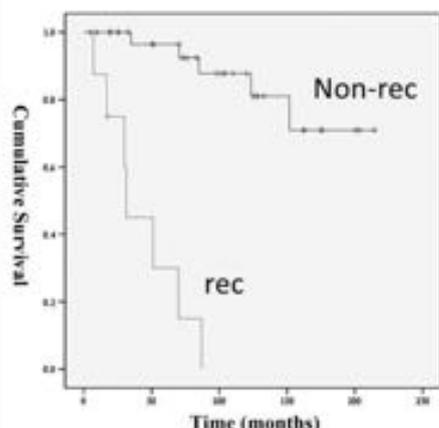


TABLE 2. Patients with recurrent MPGN

Patient	Age at transplantation, yr	Diagnosis of recurrence, mo	Serum creatinine at recurrence, mg/dL	Treatment	Outcome
1	17	30	2.7	None	Graft loss
2	31	32.4	2.2	PE, ACE inhibitors	Graft loss
3	22	4.4	2.1	None	Graft loss
4	25	30.7	2.0	None	Graft loss
5	9	70	2.1	Steroids, ACE inhibitors	Graft loss
6	68	4.7	2.2	Steroids, ACE inhibitors	Died with functioning
7	17	5.4	1.7	PE, ACE inhibitors	Graft loss
8	31	15.4	1.2	None	Graft loss

治療抵抗性のことが多い

1年後に再発のない群の予後はよい

Green H, et al. Transplantation. 2014 [Epub ahead of print, PMID 25340602]

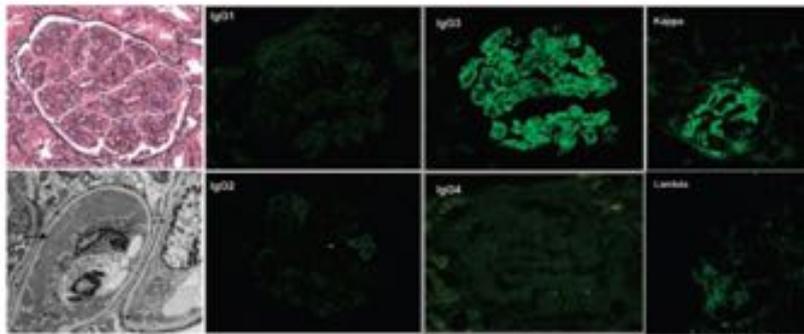
PGNMID (proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits)

➢ 2004年にNasrらによって概念が確立された以下の項目を満たす病態

1. IgG単独陽性 (単一IgGサブクラス)
2. κもしくはλのいずれかが単独陽性 (多くはIgG3κ)
3. 電顕で微細顆粒状deposit
4. クリオグロブリン陰性

➢ 移植後平均3.8か月で再発

➢ 多くは膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)の像を取る



単クローン性免疫グロブリン沈着症におけるPGNMIDの位置づけ



城謙輔, 腎と透析 2014; 76(1): 18-24

Nasr SH, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(1):122-32.

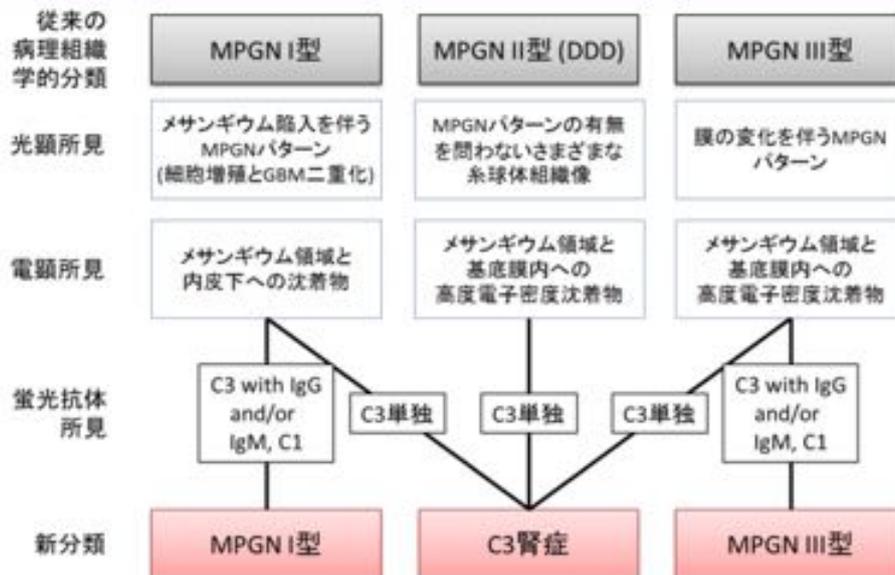
各種腎疾患の移植後再発率と予後

	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次性糸球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小変化型	3-30%		~30%	×
	MPGN-type 1	25-65%		~33%	×
	C3腎症	<50%	3か月頃	不明	×
	DDD(MPGN-II)	~90%	数か月	10-20%	×
二次性糸球体疾患	Atypical-HUS	20-50%	移植直後	40-60%	△
	血管炎				
	抗G				
その他腎症	SLE				
	抗リ				
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△	

- 補体関連疾患(病因として補体制御の異常が示唆されている)
- 末期腎不全の原疾患としては稀
- 再発率が極めて高い
- 再発によりGraft lossの頻度が上昇するという報告あり

Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10. Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

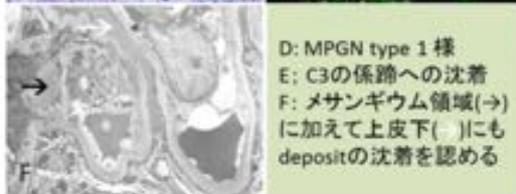
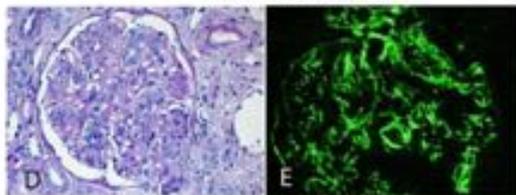
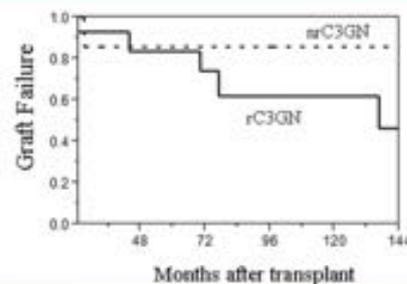
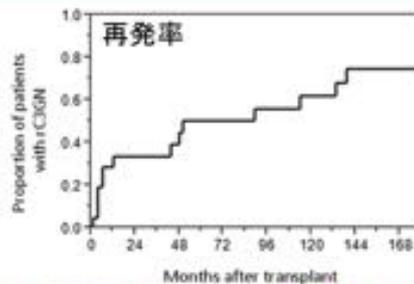
C3腎症とDense deposit disease (DDD) (疾患概念)



旧分類のII型(いわゆるDDD)以外にもI型、III型の一部にもC3腎症に分類される症例が存在する。
C3腎症=補体制御異常症

D'Agati VD, et al. Kidney Int. 2012;82(4):379-81.

C3腎症に対する腎移植



D: MPGN type 1 様
E: C3の係蹄への沈着
F: メサンギウム領域(→)に加えて上皮下()にも depositの沈着を認める

C3腎症を原疾患とする腎移植21例の報告

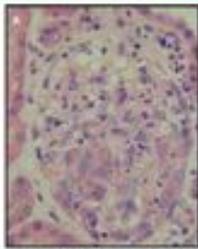
- 平均年齢 36歳
- 再発率 67% (14/21)
- 再発まで平均28か月
- 再発後50%の症例が graft loss

治療

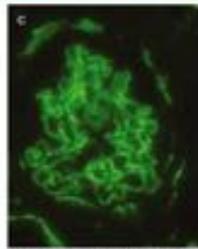
- 血漿交換、リツキシマブ、エクリズマブによる治療が試みられているが確立した治療はない

Zand L, et al. J Am Soc Nephrol. 2014;25(5):1110-7.

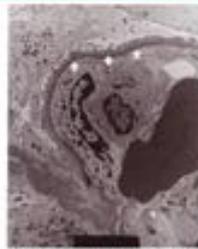
DDD再発に対するエクリズマブ(抗ヒトC5抗体)の応用



管内増殖性糸球体腎炎
+係蹄への沈着物



C3のメサンギウム領域
+係蹄への沈着

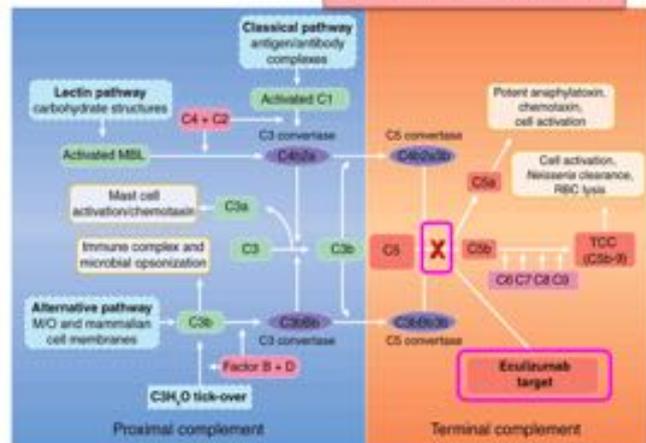
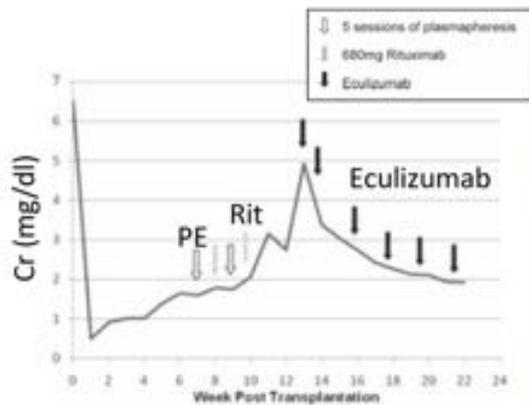


GBMに沿った電子沈着物

DDD症例の60-80%にC3
Nephritic factor(C3NeF)が陽性

Smith RJ, et al. Mol Immunol 2011;48(14):1604-10.

エクリズマブは
終末補体活性を抑制



McCaughan JA, et al. Am J Transplant. 2012;12(4):1046-51.

非典型的HUS (atypical-HUS, aHUS)

- 志賀毒素によるHUSとADAMTS13低下によるTTPを除外した血栓性微小血管障害(TMA)

3主徴:

- 溶血性貧血
- 血小板減少
- 急性腎傷害(AKI)

- 薬剤性(特に移植後はCNI)
- 抗体関連型拒絶反応(AMR)
- 妊娠 (HELLP症候群)
- 感染症: 肺炎球菌/HIV
- SLE/APS
- コバラミン代謝異常
- 補体制御異常関連aHUS

		TMA							
日本の診断基準 (2013年)	HUS	TTP	aHUS						
			種別・遺伝関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患	移植
Scullyらの分類	HUS	TTP	aHUS	二次性TMA					
			種別・遺伝関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患	移植

溶血性尿毒症症候群の
診断・治療ガイドライン

Scully M, et al. Br J Haematol. 2014;164(6):759-66.

加藤秀樹ら、日腎会誌 2014;56(7):1058-1066.

非典型的HUS (atypical-HUS, aHUS)

- 志賀毒素によるHUSとADAMTS13低下によるTTPを除外した血栓性微小血管障害(TMA)

3主徴:

- 溶血性貧血
- 血小板減少
- 急性腎傷害(AKI)

- 薬剤性(特に移植後はCNI)
- 抗体関連型拒絶反応(AMR)
- 妊娠(HELLP症候群)
- 感染症:肺炎球菌/HIV
- SLE/APS
- コバラミン代謝異常
- 補体制御異常関連aHUS**

	TMA							
日本の診断基準(2013年)	HUS	TTP	aHUS					
			補体・凝固関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患
Scullyらの分類	HUS	TTP	aHUS	二次性TMA				
			補体・凝固関連	代謝関連	薬剤	感染	妊娠	疾患

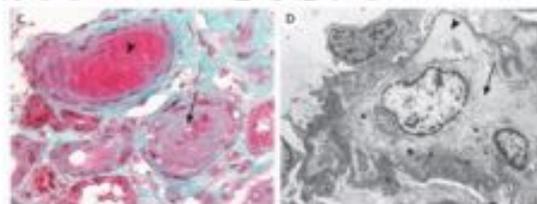
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

Scully M, et al. Br J Haematol. 2014;164(6):759-66.
加藤秀樹ら、日腎会誌 2014;56(7):1058-1066.

aHUS

- 原因** 遺伝子異常(常染色体優性遺伝が多い)
後天性(インヒビター産生)
- 患者数** 日本で100人程度? 100万人に1-2人
- 臨床像** HUSのうち、以下の病態にあるものはaHUSを考慮する
(下痢を有していても)

- 生後6か月未満
- 潜在発症例
- HUS再発症例
- 腎移植後の再発症例
- HUSの家族歴



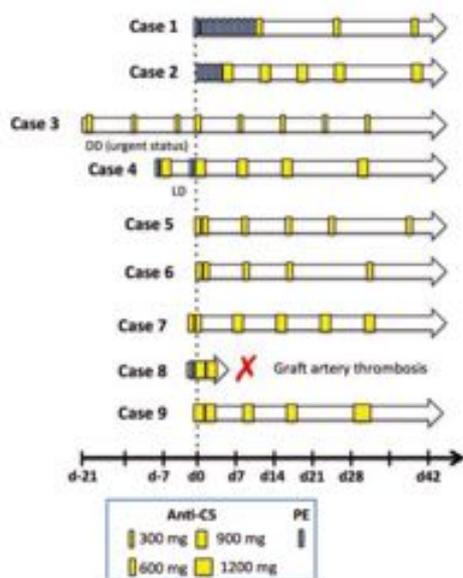
Noris M, et al. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-87.

- (特に妊娠やインフルエンザを契機に急性増悪する腎不全)
- 診断** 遺伝子診断: 現在は東京大学腎臓内分泌内科
加藤秀樹先生/南学正臣先生が窓口 ahusoffice@umin.ac.jp
- 治療** 血漿交換や血漿輸注、エクリズマブ(保険適応)
- 予後** 半数が末期腎不全に至る。
2015年1月より特定疾患(難病指定)

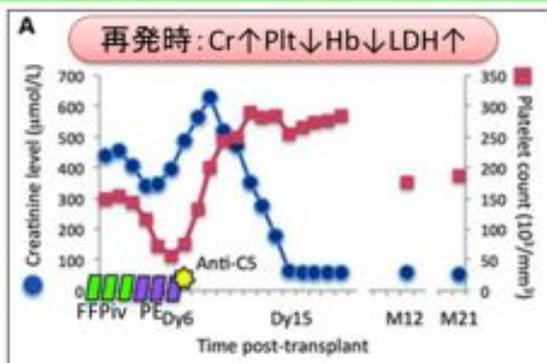
溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン

加藤秀樹ら、日腎会誌2014;56(7):1058-1066.

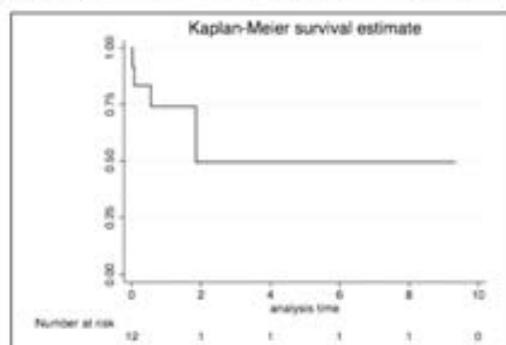
aHUSに対する腎移植の方策



- 再発時には直ちに血漿交換+エクリズマブ
- 原疾患が判明していれば、予防的治療



Zuber J, et al. Am J Transplant. 2012;12(12):3337-54.



Matar D, et al. Transplantation. 2014;98(11):1205-12.

各種腎疾患の移植後再発率と予後

	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次性系球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小変化型	3-30%		~30%	×
	MPGN-ty			~33%	×
	PGNMID			不明	×
	DDD(MPGN)			10-20%	×
二次性系球体疾患	Atypical-I			40-60%	△
	血管炎(MPA/GPA)	40~50%		<10%	×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
その他腎症	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

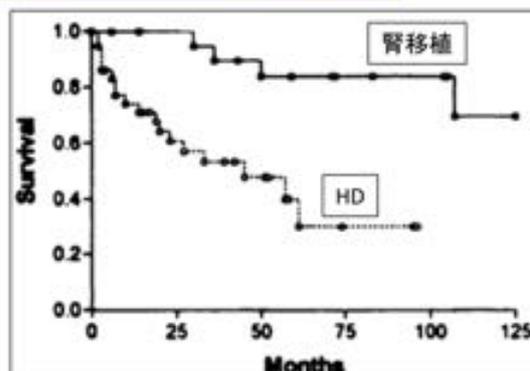
Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10. Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

血管炎への腎移植

- MPA(顕微鏡的多発血管炎)
- GPA(多発血管炎性肉芽腫症:旧名ウェゲナー肉芽腫症)

Table 3. Relapse rate during renal replacement therapy in AASV patients

Data Source	No. of Patients	Relapse Rate on Dialysis (relapses/patient per yr)	Relapse Rate after Transplantation (relapses/patient per yr)
Hammersmith series [1974 to 1997]	59	0.09	0.02 (n=22)
Haubitz <i>et al.</i> [1980 to 1995] (11)	18	0.24	0.06
Schmitt <i>et al.</i> [1982 to 1993] (21)	18	0.3	0.1



血管炎の再発率 40~50%

Allen A, et al. J Am Soc Nephrol. 1998;9(7):1258-63.

- 抗GBM抗体型腎炎:再発は維持期(1年~12年)で、再発率は高くない。抗体価陰性を確認してからの移植が推奨される。 Sauter M, et al. Clin Transplant. 2009;23(1):132-6.
- 血管炎症候群への腎移植は寛解後12カ月以上経過してから施行する方が死亡率が低い。 Little MA, et al. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(10):3219-25.

SLEへの腎移植

- プロトコール生検での組織学的再発は30-50% (おもにclass I/II)と高率
- しかし、検尿異常を伴う臨床的再発は2~9%と低率である。 Norby GE, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69(8):1484-7.
- 再発はグラフトロスリスク因子ではない(HR 1.76 [95%CI 0.78-4.00], p = 0.18) Burgos PI, et al. Arthritis Rheum. 2009;60(9):2757-66.
- 10年移植腎生着率は85%と他疾患とそん色ない Oliveira CS, et al. Lupus. 2012;21(5):570-4.

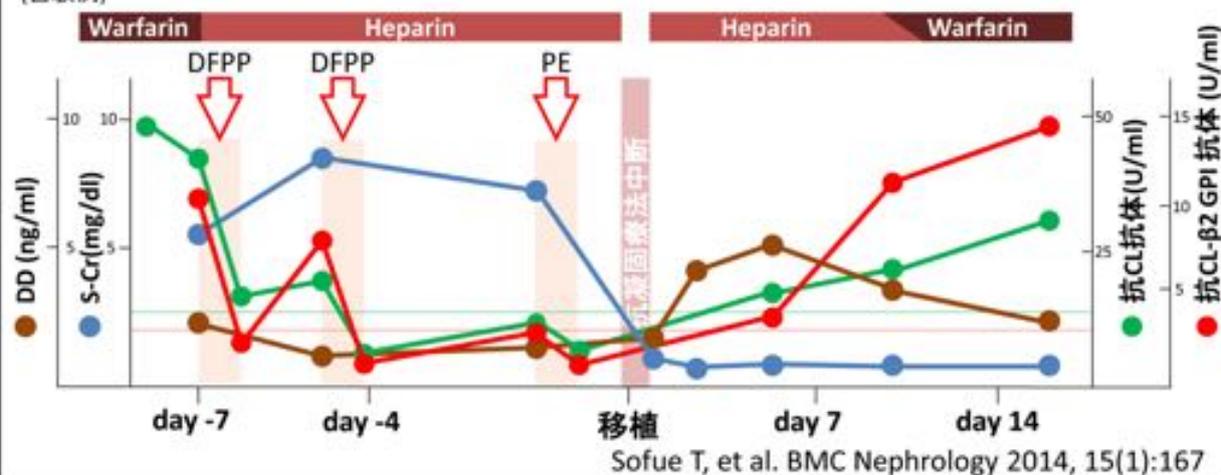
ループス腎炎患者への腎移植の要件

- 慢性経過にて腎不全へ経過し、透析離脱可能性のない末期腎不全 (導入後少なくとも3~6か月の経過観察後の移植が推奨される)
- SLE免疫学的活動性が低い(BURN OUT):CRP、補体、ds-DNA抗体
- ステロイドホルモン維持投与量が少ない

抗リン脂質抗体症候群(APS)に対する 生体腎移植術前血漿交換による血栓予防

- 移植後早期の移植腎静脈血栓はAPS患者に対する腎移植の際に最も注意すべき移植腎機能喪失原因である。 Knight RJ, et al. Transplantation. 1995;60(6):614-5.
- 抗凝固療法を行っていても移植腎を血栓形成もしくは出血にて喪失するリスクは高い。 Vaidya S, et al. Transplantation. 2004;77(7):1046-9.

(自験例)



各種腎疾患の移植後再発率と予後

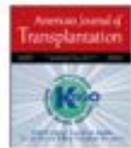
	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次性系球体疾患	IgA腎症	30-60%	さまざま	10-30%	△
	FSGS	30-60%	移植直後	~50%	△~○
	微小変化型	3-30%		~30%	×
	MPGN-type 1	25-65%		~33%	×
	PGNMID(二次性疾患)	<50%	3か月頃	不明	×
二次性系球体疾患	DDD(MPGN-II)	~90%	数か月	10-20%	×
	Atypical-HUS	20-50%	移植直後	40-60%	△
	血管炎(MPA/GPA)	40~50%		<10%	×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
その他腎症	SLE	2-9%	晩期	<10%	×
	抗リン脂質抗体症候群	40~50%?	移植直後	High	△
	Alport症候群	0~5%		<5%	×
	Fabry病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	> 遺伝性疾患	5年以上	不明	△

Morozumi K, et al. Nephrology 2014;19 Suppl 3:6-10. Hariharan S, et al. Transplantation. 1999;68(5):635-41より一部改変

遺伝性疾患に対する腎移植

- **多発性嚢胞腎**: 移植腎への再発リスクなし
- **Alport症候群**: 抗GBM抗体型腎炎の発症を0~5%に認める。
Göbel J, et al. Clin Nephrol. 1992;38(6):299-304.
- **Fabry病**: 移植腎へのGb-3再沈着は10年以上経過した症例で報告がある。
Mosnier JF, et al. Transplantation. 1991;51(4):759-62.
- **原発性高尿酸尿症**: 90%は再発するため肝腎同時移植が推奨される。
KDIGO Transplant Work Group, Am J Transplant. 2009; 9 Suppl 3: S33-37

- 遺伝性疾患では生体ドナーの選定に注意
- 特にAlport, Fabryの無症候性ヘテロ接合体女性



Take Home Massage (腎移植後再発腎炎の予防と対応)

- **原疾患の正確な診断・推定・病歴聴取**
移植前の予防的治療、再発の予知
再発リスクの層別化(特にFSGS, aHUS, APS)
- **再発腎炎の迅速かつ正確な診断**
プロトコール生検の重要性(3年、5年まですべきかどうか)
少なくとも検尿異常でエピソード生検を
- **再発予防策・治療法の確立**
アフェリシス療法、リツキシマブ、ステロイド治療等
比較対照を置いた前向き研究の困難さ
- **再発腎炎を通じた疾患の病態解明**
原腎疾患の病態解明へのフィードバック

