



家族性巣状分節状糸球体硬化症の3兄弟に対する生体腎移植の経験

石村, 武志 ; 竹田, 雅 ; 中野, 雄造 ; 三宅, 英明 ; 田中, 一志 ; 藤澤, 正人

(Citation)

腎移植・血管外科, 22(1):50-54

(Issue Date)

2010-12

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

right:腎移植・血管外科研究会

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90001398>



家族性巣状分節状糸球体硬化症の3兄弟に対する生体腎移植の経験

Three cases of kidney transplantation for siblings with familial focal segmental glomerulosclerosis

石村 武志*
Takeshi Ishimura

竹田 雅*
Masashi Takeda

中野 雄造*
Yuzo Nakano

三宅 秀明*
Hideaki Miyake

田中 一志*
Kazushi Tanaka

藤澤 正人*
Masato Fujisawa

腎移植, 巣状分節状糸球体硬化症, 家族性巣状分節状糸球体硬化症, ネフローゼ症候群

Key words : kidney transplantation, focal segmental glomerulosclerosis, familial focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome

症例1 : 33歳女性(長女) 3歳時FSGS発症, 8歳時腹膜透析(PD)導入し11歳時に父親をドナーとする腎移植を施行した. 現在SCr値0.67 (mg/dl) と順調である. 症例2 : 24歳男性(次男) 2歳時FSGS発症, 7歳時PD導入後, 母親をドナーとする腎移植を施行した. 現在SCr0.99と順調である. 症例3 : 24歳男性(三男) 2歳時FSGS発症, 7歳時PD導入し9歳時に祖母をドナーとする腎移植施行した. 17歳時に血液透析再導入し23歳時に長男をドナーとする腎移植施行, 現在SCr0.91と順調である. 以上, 家族性FSGSの3兄弟にのべ4回の生体腎移植を施行, 再発や拒絶反応なく経過した.

(腎移植・血管外科, 22 : 50-54, 2010)

Case 1 : 33-year-old-woman (eldest daughter) : She was started on peritoneal dialysis (PD) at age 8 due to FSGS and underwent kidney transplantation from her father at age 11. She is doing well with serum creatinine of 0.67 without any rejection episodes.

Case 2 : 24-year-old-man (second son) : He was started on PD at age 7 due to FSGS and underwent kidney transplantation from his mother at age 7. His immunosuppressant was discontinued at age 22 but he did not experience any rejection episodes. He is now doing well with serum creatinine of 0.99.

Case 3 : 24-year-old man (third son) : He was started on PD at age 7 due to FSGS and underwent kidney transplantation from his grandmother at age 9. His first graft was lost due to of chronic allograft nephropathy at age 17. He underwent a second kidney transplantation at age 23 from his eldest brother. Now he is doing well with serum creatinine of 0.91.

(Renal Transplant.・Vasc. Surg., 22 : 50-54, 2010)

*神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野 Division of Urology, Department of Organs Therapeutics, Faculty of Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

はじめに

家族性巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）は家族内集積を認める原発性FSGSで、一般に各種治療に抵抗性で腎不全に進展するが腎移植を行った場合の再発は稀とされる。このたび、4人兄弟のうち3人がFSGSで腎不全となった家族性FSGSの症例に対して、のべ4回の生体腎移植を行い、原疾患再発きたすことなく経過しているので報告する。

1. 症例

症例1：33歳 女性 長女
現病歴：1979年（3歳時）巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）発症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群となり、1984年（8歳時）に腹膜透析導入された。1987年（11歳時）に父親をドナーとする生体腎移植施行。免疫抑制療法はシクロスポリン（CyA）、アザチオプリン（Az）、メチルプレドニゾロン（MP）とした。2003年、2007年に自然妊娠するも人工中絶した。移植23年後の現在、血清クレアチニン値は0.67mg/dlと良好に経過している。

症例2：24歳 男性 次男

現病歴：1987年（2歳時）巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）発症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群となり、1992年（7歳時）に腹膜透析導入された。1994年（9歳時）に母親をドナーとする生体腎移植施行。免疫抑制療法はCyA、ミゾリビン（Mz）、MPとした。移植後16年経過した2008年から自己判断で通院を中断し、以降免疫抑制剤を内服していなかったが、拒絶反応を認めなかった。移植後16年経った現在は定期外来通院しており、SCr0.99と腎機能は良好で蛋白尿も認めていない。

症例3：24歳 男性 三男
現病歴：1987年（2歳時）巣状分節状糸球体硬化症（FSGS）発症、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群となり、1992年（7歳時）に腹膜透析導入された。1994年（9歳時）に父方祖母をドナーとする生体腎移植施行。免疫抑制療法はCyA、Mz、MPとした。移植後6ヶ月で尿管狭窄きたし、移植腎にDouble-J尿管ステントを留置し、定期交換していたが、その後徐々に移植腎機能低下し、2003年に機能廃絶、血液透析導入となった。2009年、長男をドナーとする二次生体腎移植を施行、免疫抑制療法はタクロリムス（Tac）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、MPと、バシリキ

Table 1 Patient characteristics.

	Case 1	Case 2	Case 3 (1st Tx)	(2nd Tx)
Age at diagnosis of FSGS (years)	3	2	2	—
Age at start of dialysis (years)	8	7	7	—
Age at Tx (years)	11	7	9	23
Donor	Father	Mother	Grand mother	Eldest brother
Immunosuppressant	CyA Az MP	CyA Az MP	CyA Mz MP	Tac MMF MP BLX
Time post Tx (years)	22	17	(11)	1
Serum creatinine (mg/dl)	0.67	1.04	—	0.87

Tx : Transplantation, FSGS : Focal segmental glomerulosclerosis, CyA : Cyclosporin A, Tac : Tacrolimus, Az : Azathioprine, MMF : Mycophenolate mofetil, MP : Methylpredonisolone

Table 2 HLA typing of each member of this family.

HLA	A		B		DR	
Grandmother (Donor of Case 3, 1st Tx)	02	03	13	27	01	12
Father (Donor of Case 1)	02	24	13	14	4.1	NJ28
Mother (Donor of Case 2)	11.1	24	51	62	4.2	8.2
Eldest sister (Case 1)	02	24	13	62	4.2	NJ28
Eldest brother (Donor of Case 3, 2nd Tx)	02	11.1	13	51	8.2	12
Second brother (Case 2)	02	24	13	62	4.2	12
Third brother (Case 3)	02	24	13	62	4.2	12

Table 3 Result of protocol biopsy.

	3M	1Y	3Y	5Y	10Y
Case 1	Normal	Normal	Normal	Normal	—
Case 2	Normal	Normal	Normal	—	—
Case 3 (1st Tx)	—	Normal	CAN GII	CAN GIII	CAN GIII
Case 3 (2nd Tx)	Normal	Normal	—	—	—

CAN : Chronic allograft nephropathy (Banff '97)

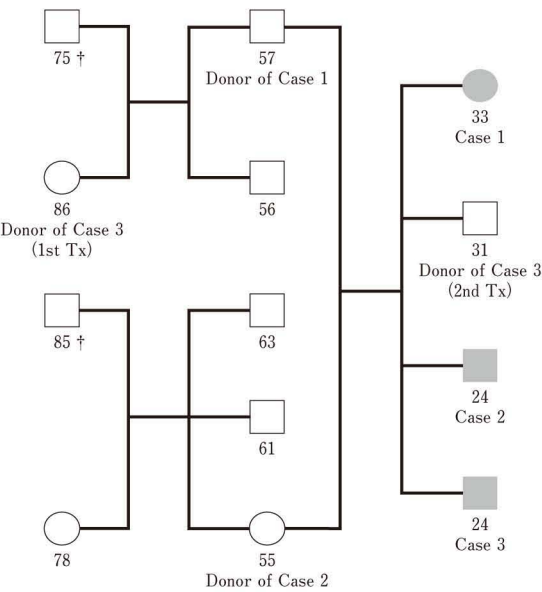


Fig. 1 Family tree of three cases. Case 2 and 3 are HLA identical twins. We did not find any history of consanguineous marriage or renal disease except for these three recipients.

シマブ (BLX) とした。現在二次移植後1年経過し、SCr 0.87と移植腎機能良好で蛋白尿も認めていない。

症例のまとめ、およびHLA typing, Protocol生検の結果をTable 1～3に示す。3症例のFSGS発症年齢、腹膜透析導入年齢等の原疾患の経過は類似していた。4回の腎移植のうち、全ての組み合わせでHLAは1-haplotype identicalであった。症例2では自己判断で免疫抑制剤の内服を中止し、以降臨床的免疫寛容の状態となっているが、今回の症例報告の本題とはやや外れるため、その件に関する詳細の記述は省略する。症例3の一次移植Graftの3, 5, 10年生検はChronic Allograft Nephropathy (Banff '97)であったが、本症例は移植直後に尿管狭窄を生じ、以降尿管ステントの持続留置を余儀なくされた。その後ステント閉塞や急性腎盂腎炎を頻回に発症しており、それらが腎機能低下に影響した可能性も考えられた。それ

Table 4 Summary of clinical and genetic characteristics of familial FSGS reported in the literature.

Gene locus	Gene	Protein	Hereditary form	Clinical features	Case report in Japanese	These cases
NPHS-1	19q13.1	Nephrin	AR	Congenital nephrotic syndrome	Y	Normal
NPHS-2	19q25-31	Podocin	AR	Diagnosed by age 5 Developed ESRD by age 10	Y	Normal
ACTN4	19q13	α -actinin4	AD	Diagnosed by age 20 Developed ESRD by age 30	N	ND
WT1	11p13	WT1	(AD)	Denys-Drash syndrome Frasier syndrome	Y	ND

ESRD : End stage renal disease.

以外の生検結果は全て正常でFSGS再発の所見も認めなかった。家系図をFig. 1に示す。症例2, 3は一卵性双生児である。調べ得た限りで、近親婚や腎不全の家族歴を認めなかった。

2. 考察

巣状分節状糸球体硬化症 (Focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) は、巣状、分節状の硬化病変を特徴とし、治療抵抗性で末期腎不全に進行することの多い予後不良の疾患である。一次性 (特発性) FSGSと、他の腎疾患や全身性疾患に続発する二次性FSGSに大別される。一次性FSGSのほとんどは散発性で、腎移植後に約30%の症例で再発が認められるとされる。しかし、一次性FSGSのうち家族性に発症し腎移植後に再発を認めない一群があり、家族性FSGSと呼ばれる。その定義は、①家族内集積を認める②ステロイド治療に抵抗性を示す③進行性の経過をとるが腎移植後の再発を認めない とされ、全世界で60家系、本邦で7家系の報告がなされており、多様な遺伝子異常、臨床像を含む疾患群とされる^{1~3)}。NPHS 1, NPHS 2, ACTN 4 等、PodocyteやSlit membraneを形成する蛋白の遺伝子異常が原因とされる^{4~7)}。本邦ではNPHS 1, NPHS 2の報告はあるが、責任遺伝子不明の事も多い。また孤発性FSGSにPodocyte関連の遺伝子異常を認めることもあるとされ⁸⁾、そのような症例では、移植後再発の報告もなされている^{9,10)}。Table 4に家族性FSGSの代表的な責任遺伝子および蛋白、

遺伝形式や臨床的特徴を示す。本症例群では臨床経過等よりACTN 4 やWT-1 異常による家族性FSGSは考えにくく、また患者の了承を得て行った3症例の遺伝子検索でNPHS- 1, NPHS- 2 異常は認めず、責任遺伝子は不明であった。しかしながら、病歴・家族歴から家族性FSGSの診断はほぼ確実であり、複数回の生体腎移植を行った結果、原疾患の再発の徴候を臨床病理学的に認めず経過し、またドナー残腎機能も特に問題を認めなかった。

文 献

1) 北村明子, 香美祥二 : 家族性FSGS. 腎と透析, 臨時増刊号 : 431-435, 2005.

2) 金田 尚, 太田和秀, 三浦正義ほか : ネフローゼ症候群離脱にシクロスポリンが奏功した家族性巣状分節状糸球体硬化症の1例. 日児腎誌, 20 : 113-119, 2007.

3) Faubert PF, Porush JG : Familial focal segmental glomerulosclerosis : nine cases in four families and review of the literature. Am J Kidney Dis, 30 : 265-270, 1997.

4) Patrakka J, Kestila M, Wartiovaara J, et al : Congenital nephrotic syndrome (NPHS1) : Features resulting from different mutations in Finnish patients. Kidney Int, 58 : 972-980, 2000.

5) Boute N, Gribouval O, Roselli S, et al : NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephritic syndrome. Nat Genet, 24 : 349-354, 2000.

6) Kaplan JM, Kim SH, North KN, et al : Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, causes familial focal segmental glomerulosclerosis. Nat Genet, 24 : 251-256, 2000.

7) Ruf RG, Schultheiss M, Lichtenberger A, et al : Prev-

alence of WT1 mutations in a large cohort of patients with steroid-resistant and steroid-sensitive nephritic syndrome. *Kidney Int*, **66** : 564-570, 2004.

- 8) Karle SM, Uetz B, Ronner V, et al : Novel mutations in NPHS2 detected in both familial and sporadic steroid resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, **13** : 388-393, 2002.
- 9) Roberta B, Fabrizio G, Gianluca C, et al : Recurrence

of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of Podocin. *Am J kidney Dis*, **41** : 1314-1321, 2003.

- 10) Weber S, Tonshoff B : Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation : clinical and genetic aspects. *Transplantation*, **80** : A218-134, 2005.