

# 術後早期にタクロリムスによる HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) を 発症した夫婦間生体腎移植の一例

齋藤 満、佐藤 滋、富樫寿文、井上高光

松浦 忍、土谷順彦、羽瀨友則

秋田大学医学部 生殖発達医学講座泌尿器科学分野

## A case of tacrolimus-induced HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) in early phase after renal transplantation

Mitsuru Saito, Shigeru Satoh, Hisafumi Togashi, Takamitsu Inoue

Shinobu Matsuura, Norihiko Tsuchiya, and Tomonori Habuchi

### <緒言>

移植医療においてシクロスポリン (CyA) による薬剤性溶血性尿毒症 (Hemolytic Uremic Syndrome, HUS) は良く知られているが、タクロリムス (Tacrolimus, FK) による HUS の発症は非常に稀である。今回、我々は術後早期に FK による HUS を発症した夫婦間生体腎移植の一症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### <症例>

症例：56歳女性

家族歴：母に脳梗塞

既往歴：H 6 脳出血、左半身不全麻痺

H 14 汎発性腹膜炎

他、虫垂炎(虫垂切除)、帝王切開、子宮外妊娠、

甲状腺機能低下症、二次性上皮小体機能亢進症

現病歴：S 56頃から肉眼的血尿あり IgA 腎症と診断される。徐々に腎機能悪化し、H 13. 7、CAPD 導入。夫との生体腎移植を希望し H 15. 8 .11、当科受診。手術目的に H 16. 2 .10、当科入院。

入院時検査所見：

慢性腎不全、血液維持透析患者として特記事項なし。ドナーも特記事項なし。血液型は A (+) → A (+)、HLA typing は 5 mismatch、Conventional Direct Crossmatch は negative であった。免疫抑制療法はタクロリムス (FK)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、プレドニゾロン (PSL) の 3 剤で施行した。

入院後経過：

H 16. 2 .24、CAPD カテーテル抜去術、生体腎移植術を施行。鏡視下に摘除したドナー左腎

を右腸骨窩に移植。移植腎動脈はレシピエントの右内腸骨動脈に端々吻合し、移植腎静脈は右外腸骨静脈に端側吻合した。手術時間：7時間40分、出血量：1505ml、温阻血時間：181秒であった。術後は良好な利尿を得ていたが、術後第4病日から溶血性貧血、血小板減少あり、またCr1.3→1.8mg/dlと上昇し徐々に尿量が低下（図1）。対症的に輸血、HD、ECUM、血漿交換等を加療していた。この間、腹水貯留、MMF内服による嘔吐、下痢等の消化器症状が強かったため、内服投与ではFKの血中濃度が安定しないと考え、持続静注していた。腹水穿刺吸引施行し、MMFもアザチオプリン（AZ）に変更。消化器症状が改善したためFKを経口投与に変更したところ、溶血性貧血、血小板減少、移植腎機能はともに改善し、安定した利尿が得られるようになった（図1）。第17病日の腎生検では拒絶はないものの thrombotic micro angiopathy を認め、HUSの病理所見と合致していた（図2）。その後は移植腎機能低下を認めず、術後1ヵ月後のプロトコル生検でも拒絶や thrombotic micro angiopathy はみられなかった（図3）。第56病日に代謝拮抗薬をAZからMMFに変更してもHUSの再発なく、全身状態良好でH16.5.11、当科退院した。その後は良好な腎機能を保っており、術後1年経過時点で拒絶やHUSの再発は認めていない。

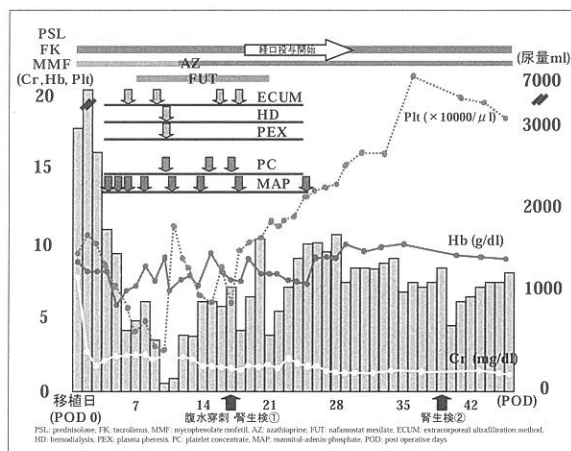


図1. 術後経過

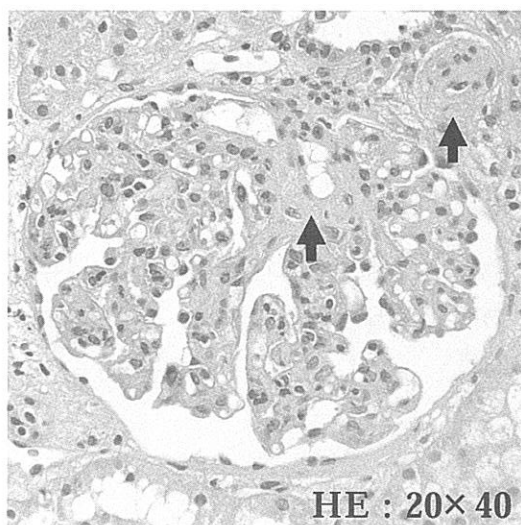


図2. thrombotic micro angiopathy (矢印)

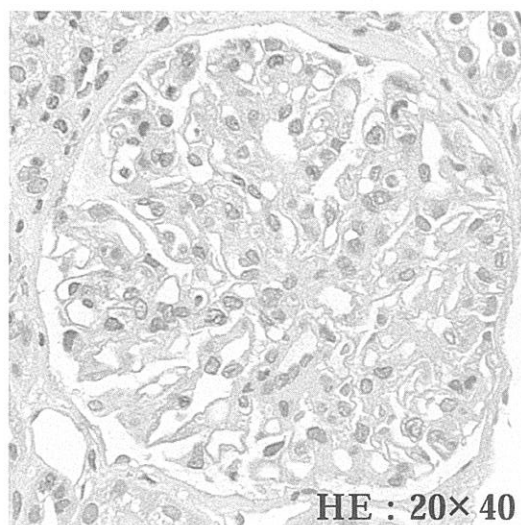


図3. thrombotic micro angiopathy は消失している

## <考 察>

HUS (Hemolytic Uremic Syndrome) は溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を3主徴とする疾患である。発症原因としては、①典型的HUS：感染後HUS (E.coli感染など)、家族性HUS、②補体異常を伴うHUS、③系統的疾患(強皮症、悪性腎硬化症など)を伴うHUS、④薬剤性(CyA、マイトマイシンC、経口避妊薬など)などがあげられる<sup>1)</sup>。妊娠や移植そのものに合併することもあるといわれている。治療としては輸血、血液透析、抗凝固療法、血漿交換などの対症療法が中心となる。原因薬剤がある場合はその中止や減量をする。予後は、典型例は生存率90%だが、慢性腎不全への移行も10~30%と少なくなく、また、非典型例では生存率50%と予後不良で、慢性腎不全への移行も約40%と高率である<sup>1)</sup>。

移植後にFKによる薬剤性HUSを発症したという報告は非常にまれである。16例をまとめた報告では、その特徴として腎移植患者、女性に多く、平均年齢は41.3歳で、移植後平均7.1ヶ月で発症していると報告されている<sup>2)</sup>。治療法としてはFKの中止・減量、CyAなど他の薬剤への変更、新鮮凍結血漿や $\gamma$ -globulinの投与などが、対症療法として血液透析、ECUM、血漿交換、抗凝固療法などがあるとされるが、非常に予後不良で死亡率は31.3%、移植腎機能廃絶は43.7%であったとしている<sup>2)</sup>。

本症例では当初HUSを疑いながらも原因不明であったため対症療法にとどまっていたが、FKを持続静注から経口投与へ変更した後からHUSが改善したことから、回帰的にFKの持続静注投与がHUS発症の引き金となったと考えた。臨床経過からはMMFがHUSの原因薬剤である可能性もあったが、術後56病日にMMFを再開してもHUSの再発を認めず、原因薬剤として否定的であった。本症例は女性の腎移植患者で、比較的高齢という、諸家の報告での特徴と合致していたが、術後第4病日でのHUS発症は、術後平均7.1ヶ月に発症という諸家の報告と比較して最も早期であった。移植後にカルシニューリンインヒビターによる薬剤性HUSを発症した場合、CyAからFK、あるいはFKからCyAに変更してHUSの改善が認められたとする報告例<sup>3-5)</sup>や、変更してもHUSの改善が認められなかったとする報告例<sup>6)</sup>、CyAからFKへ変更後再びHUSを発症した報告例<sup>7)</sup>など様々であるが、本症例においてもHUSの改善が認められなかった場合はカルシニューリンインヒビターの変更を考慮すべきであったかもしれない。移植後1年が経過し、現在HUSの再発や拒絶の兆候等は認めないが薬剤性HUSは非常に予後不良<sup>2)</sup>であり、本症例においてもその再発等につき今後も十分に注意が必要である。

## <結 語>

我々は術後早期にFKによる薬剤性HUSを発症するも、救命且つ移植腎機能を温存し得た生体腎移植症例を経験した。FK持続静注投与がその発症原因と考えられた。今後もHUSの再発に注意が必要である。

---

参 考 文 献

- 1) 杉本恒明、小俣政男編集：内科学 第6版. 朝倉書店. 東京. 1995年
- 2) Chih-Ching Lin, Kuang-Liang King, Yu-Wen Chao, An Han Yang, Chao-Fu Chang, and Wu-Chang Yang: Tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome: a case analysis. *Journal of Nephrology* 16: 580-585, 2003
- 3) Lapointe M, Baillie GM, Shanmuga Bhaskar S, Richardson MS, Self SE, Baliga PK, and Rajagopalan PR: Cyclosporine-induced hemolytic uremic syndrome and hemorrhagic colitis following renal transplantation. *Clinical Transplantation* 13: 526-530, 1999
- 4) Morris-Stiff G, Talbot D, Balaji V, Baboolal K, Callanan K, Hails J, Moore R, Manas D, Lord R, and Jurewicz WA: Conversion of renal transplant recipients from cyclosporine (Neoral) to tacrolimus (Prograf) for haemolytic uremic syndrome. *Transplant International* 11 (Suppl 1): S98-S99, 1998
- 5) Janet NM, Samir FS, Nelson AB, and Steven DN: Successful use of cyclosporine in a lung transplant recipient with tacrolimus-associated hemolytic uremic syndrome. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 18: 1024-1026, 1999
- 6) Humar A, Jessurum J, Sharp HL, and Gruessner RWG: Hemolytic uremic syndrome in small-bowel transplant recipients: the first two case reports. *Transplant International* 12: 387-390, 1999
- 7) Abraham KA, Little MA, Dorman AM, and Walshe JJ: Hemolytic-uremic syndrome in association with both cyclosporine and tacrolimus. *Transplant International* 13: 443-447, 2000