

腎移植後における白血球減少症の分析

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター (所長: 梅津隆子教授)

合谷 コウヤ	信行 ノブユキ	東間 トウマ	紘 ヒロシ	高橋 タカハシ	公太 コウタ
淵之上 フチノウエ	昌平 シヨウヘイ	須藤 スドウ	尚美 ナオミ	中沢 ナカザワ	速和 ハヤカズ
近森 チカモリ	正昭 マサアキ	光野 ミツノ	貫一 カンイチ	奥村 オクムラ	俊子 トシコ
山縣 ヤマガタ	淳 ジュン	前田 マエダ	節夫 セツオ	早坂 ハヤサカ	勇太郎 ユウタロウ
鳴海 ナルミ	福星 フクセイ	山下 ヤマシタ	賀正 カサマサ	高橋 タカハシ	通子 ミチコ
吉田 ヨシダ	美喜子 ミキコ	阿岸 アギシ	鉄三 テツソウ	太田 オオタ	和夫 カズオ

(受付 昭和56年10月8日)

Leukopenia Observed in Patients with Renal Transplantation

Nobuyuki GÖYA, Hiroshi TÖMA, Kōta TAKAHASHI, Shōhei FUCHINOUE,
Naomi SUDÖ, Hayakazu NAKAZAWA, Masaaki CHIKAMORI,
Kanichi MITSUNO, Toshiko OKUMURA, Jun YAMAGATA,
Setsuo MAEDA, Yūtarō HAYASAKA, Fukusei NARUMI,
Norimasa YAMASHITA, Michiko TAKAHASHI, Mikiko YOSHIDA,
Tetsuzō AGISHI and Kazuo ŌTA

Kidney Center (Director: Prof. Ryūko UMEZU)

Tokyo Women's Medical College

A total of 84 patients received living-related or cadaveric renal transplantation between June 1971 and August 1980 in Kidney Center, Tokyo Women's Medical College. Of these, 21 recipients (25%) showed leukopenia having less than 3000/mm³ of white blood cell count in post-transplant course. There was no significant difference in increased number and rate of immediately pre- and post-transplant white blood cell count, and in preoperative white blood cell count, differential count of white blood cells, platelet count, reticulum cell count, red blood cell count and hematocrit between leukopenic and non-leukopenic patients.

Minimum white blood cell count, time course of leukopenia after the transplantation, renal function and dose of azathioprine at the time of leukopenia, duration of azathioprine cessation and final prognosis are especially analyzed in 5 recipients receiving living-related and 4 receiving cadaveric kidneys who experienced serious leukopenia with less than 2000/mm³ white blood cell count.

緒言

腎移植に際しては azathioprine (AZP) の投与が必要であるが, AZP は骨髓抑制作用をもち過剰投与により白血球減少症をひきおこす。これは

同時に投与されている Steroid による易感染性と相まって重篤な感染症を誘発する危険を有し, 患者の予後を大きく左右することが多い。今回われわれは, 当センターで施行した腎移植84例におけ

る白血球減少症について検討し、若干の知見をえたので報告する。

対象と結果

対象は、1971年6月から1980年8月までに施行した腎移植患者84例である。このうち生体腎移植は64例、死体腎移植は20例である。免疫抑制療法は、AZPのほかに、Steroidとしてmethylprednisoloneを使用、また最近はantilymphocytic globulin (ALG)、さらに新しい免疫抑制剤として注目されているBredininを併用している。

腎移植後白血球減少をおこした症例を、末梢白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 以下についてまとめてみた(表1)。 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少を示した症例は、総数84例中21例、25%であった。このうち生体腎移植では64例中15例(23%)、死体腎移植では20例中6例(30%)であった。 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の高度白血球減少をひきおこしたのは9例で、生体腎移植では5例、死体腎移植では4例にみられた。また、経過中に $2,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少を2回経験した症例は、生体腎移植で1例、死体腎移植で2例、計3例であった。3回以上経験し

表1 腎移植後の白血球減少症 ($3000/\text{mm}^3$ 以下)

最低白血球数 ($/\text{mm}^3$)	白血球減少			合計
	1000以下	1001~2000	2001~3000	
生体腎移植 〔64例〕	2	3	10	15/64 (23%)
死体腎移植 〔20例〕	2	2	2	6/20 (30%)
合計 〔84例〕	4 (4.8%)	5 (6.0%)	12 (14%)	21/84 (25%)

た症例はなかつた。

表2は、 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少をきたした症例についてまとめたものである。LD-3例においては、拒絶反応などの特別なエピソードもなく32週以降に白血球減少がおこっているが、他の4例では術後3週以内にこれをおこしている。白血球数の減少がおこる前1週間のAZP量は、平均 $0.85\sim 2.68\text{mg/kg/day}$ であった。白血球減少症の経過中、拒絶反応を合併したのは白血球減少の

表2 生体腎移植と白血球減少症 ($2000/\text{mm}^3$ 以下)

症例	最低白血球数 ($/\text{mm}^3$)	移植後日数	Cr値 (mg/dl)	rejection 合併の有無	前1WのAZP量 〔 $\text{mg/日}(\text{mg/kg/日})$ 〕	AZP中止期間	1年後 移植腎機能	備考
1) LD-3 (21才男)	1300	32~33W (14日間)	1.5	(-)	75 (1.27)	17日間	良好	慢性拒絶反応
	400	35~36W (13日間)	1.5	(-)	50 (0.85)	3W以上		
2) LD-6 (36才男)	1500	13~17日 (5日間)	2.9	(-)	130 (2.24)	2日間	良好	慢性拒絶反応
3) LD-23 (8才女)	1500	11~19日 (9日間)	1.0	(+)	75 (2.68)	7日間	廃絶 (拒絶反応)	腎摘
4) LD-30 (16才男)	1700	8~14日 (7日間)	1.0	(+)	110 (2.56)	5日間	良好	
5) LD-64 (21才男)	600	15~21日 (7日間)	2.5	(+)	91.4(2.13)	10日間 (Bredinin 5日間中止)	100日目にて Cr=1.5	Bredinin 併用

表3 死体腎移植と白血球減少症 (2000/mm³ 以下)

症例	最低白血球数 (/mm ³)	移植後日数	Cr値 (mg/dl)	rejection合併の有無	前1WのAZP量 [mg/日(mg/kg/日)]	AZP中止期間	1年後移植腎機能	備考
1) CD-4 (39才男)	1000	19~30日 (12日間)	16.2 (HD中)	(-)	10.7(0.19)	以後中止	廃絶 (ATN)	
2) CD-8 (40才男)	1000	23~30日 (8日間)	10.1 (HD開始)	(+)	90 (1.67)	4日間	廃絶 (拒絶反応)	2M後急性肺炎にて死亡
	300	48~59 (12日間)	13.7 (HD中)	(+)	50 (0.93)	6日間		
3) CD-15 (15才女)	300	10~23日 (14日間)	5.0	(+)	50 (1.67)	14日間	廃絶 (拒絶反応)	腎摘
	1200	42~49日 (8日間)	1.2	(+)	1.8(0.06)	以後中止		
4) CD-20 (34才男)	1300	13~15日 (3日間)	6.4 (HD中)	(-)	39 (0.70)	5日間	廃絶 (ATN)	16日目消化管出血にて死亡

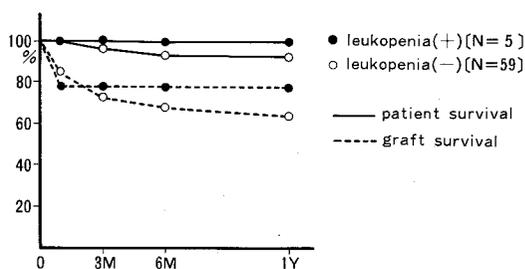
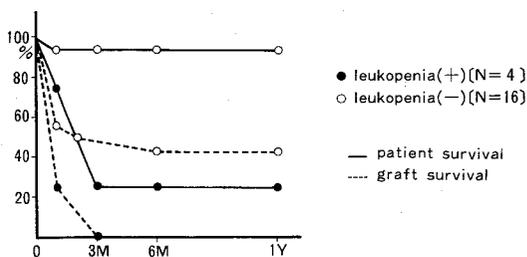
エピソード6回のうち3回、血清クレアチニン値が2.0mg/dl 以上であったのは同じく6回のうち2回であった。

同様に、死体腎移植における2,000/mm³ 以下の白血球減少症例について検討すると(表3)、経過時期は、最低術後10日目より最高59日目までであった。白血球減少の前1週間のAZP量は、平均0.06~1.67mg/kg/dayであった。白血球減少症に拒絶反応を合併したのは、白血球減少6回のうち4回であった。また血清クレアチニン値が2.0mg/dl 以上であったのは、同じく6回のうち5回で、4回は血液透析を必要としている時期であった。

2,000/mm³ 以下の白血球減少をひきおこした9例のうち、1例はこれが関与したと思われる感染症にて死亡している。他の8例はことなきをえているが、全例において最低2日以上AZP中止期間を余儀なくされている。

2,000/mm³ 以下の高度白血球減少を経験した9例と、経験しなかつた75例についての移植腎生着率と患者生存率を、生体腎移植、死体腎移植に

わけて検討した(図1, 2)。生体腎移植では、1年生着率および生存率に有意差はみられなかつ

図1 白血球減少症 (2000/mm³) と予後 [生体腎移植]図2 白血球減少症 (2000/mm³) と予後 [死体腎移植]

た。死体腎移植では、1年生存率において有意差 ($p<0.05$) がみられた。1年生着率では有意差はみられなかったが、白血球減少症例群では、全例において移植腎機能が廃絶している。

3,000/mm³以下の白血球減少症をおこした群とおこさなかつた群について、術前輸血の行なわれていない入院直後の白血球数、白血球像、血小板数、網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリット値を比較してみたが、有意差はみられなかった(表4)。なお、表中の白血球像のその他の項は、白血球減少症群、白血球非減少症群ともに、骨髓球、後骨髓球よりなっている。また手術前後の白血球増加数、白血球増加率を比較検討したが、有意差はみられなかった(表5)。

表4 術前検査値と白血球減少症

	白血球減少症(3000/mm ³ 以下)		F検定
	+	-	
	(N=12)	(N=21)	
白血球数 (/mm ³)	5350±1592	5881±2127	N.S.
白血球像 (%)			
好塩基球	1.33±1.43	0.71±0.71	N.S.
好酸球	8.33±10.41	7.00±8.67	N.S.
杆状核球	2.50±3.03	1.38±2.20	N.S.
分葉核球	54.66±19.62	62.61±11.27	N.S.
リンパ球	28.58±12.26	24.04±9.11	N.S.
単球	4.41±2.71	3.85±2.35	N.S.
その他	0.16±0.57	0.23±0.53	N.S.
血小板数(×10 ⁴ /mm ³)	15.90±4.47	17.83±6.57	N.S.
網状赤血球数(%)	15.16±11.86	12.00±11.76	N.S.
赤血球数(×10 ⁶ /mm ³)	217.08±50.18	254.23±55.09	N.S.
ヘマトクリット値 (%)	20.09±5.08	23.00±4.69	N.S.

N.S.: not significant

表5 手術前後の白血球増加数と白血球増加率

	白血球減少症(3000/mm ³ 以下)		F検定
	+	-	
	(N=12)	(N=21)	
手術による白血球増加数(/mm ³)	5975±4860	6062±2460	N.S.
白血球増加率(倍)	2.29±0.92	2.05±0.44	N.S.

N.S.: not significant

考 察

AZPは骨髓抑制作用をもち、過剰投与により白血球減少症をひきおこし、重篤な感染症を誘発する危険を有している。当センターでは、AZP投与に際して、末梢白血球数、白血球像、血小板

数、移植腎機能、肝機能などをチェックしながら細心の注意をもつて投与量を決定しているが、それでも総数84例中21例、25%に3,000/mm³以下の白血球減少症がみられた。

Fisherら¹⁾は、高度白血球減少症によるAZP中止のため移植腎機能が失われた症例が14%あったと報告し、またOesterwitzら²⁾は、腎移植149例中3,000/mm³以下の白血球減少症例を約30%経験している。Oesterwitzら²⁾は42施設における統計をとっており、それによると白血球減少症の頻度は2~50%、平均20%であった。さらに彼ら²⁾は、白血球減少症は術後5週以内におこることが多く、AZP 1.99mg/kg/dayをこえると有意にその頻度が増す、と述べている。また、白血球減少症をおこした症例の70%において2度目の白血球減少症をおこしているが、このことから、1回でも白血球減少症をおこした症例はAZP耐性が少ないと考え、その後のAZP投与量をひかえめにすることが必要であろう。白血球減少症は腎機能とAZP投与量に大きな関係をもつと考えられ、大部分の施設では、腎機能低下時にはAZPを減量している。

当センターにおいて2,000/mm³以下の白血球減少症をおこした9例、のべ12回のうち8回が術後5週以内にこれをおこしている。しかし、32週以降におこした症例も1例あり、6カ月以降でも注意はしておく必要がある。白血球減少の前1週間のAZP量は、9例のべ12回のうち、1.99mg/kg/day以上を示したのは4回であった。これを生体・死体腎移植別にみると、生体腎移植では、5例のべ6回のうち4回、半数以上が1.99mg/kg/day以上であった。しかし死体腎移植では、4例のべ6回のすべてが1.99mg/kg/day以下であり、白血球減少症をひきおこす要因はAZP投与量他に、腎機能、各自のAZP感受性などが複雑に影響を及ぼし合っていると考えられる。症例数は少ないが、2,000/mm³以下の白血球減少症をおこした症例の予後について移植腎1年生着率、患者1年生存率を検討すると、死体腎移植の1年生存率においてのみ有意差がみられた。また死体腎移

植における白血球減少症例では、1年後全例が移植腎機能を失っている。よつて死体腎移植において $2,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少症の経験は、移植腎の予後に悪影響を与え、ときに生命の予後を直接左右する危険を有しているといえるであろう。

AZP 耐性には個人差が大きく、術前に白血球減少症を予測することは容易ではない。Fisherら¹⁾は、hydrocortisone stimulation test により AZP 感受性をチェックできると述べている。すなわち、hydrocortisone sodium succinate (Solu-cortef) 100mg の静注後6時間目まで1時間毎に採血し、polymorphonuclear cell が $2,000/\text{mm}^3$ 以上増加すれば AZP に対する骨髄の granulocyte reserve は充分と考えられ、患者の AZP に対する耐性が予想できるというものである。

また、術前の白血球数および hydrocortisone stimulation test にて AZP 不耐症が予想される症例や、著明な白血球減少症と AZP 不耐症があり移植後脾機能亢進症と考えられる症例に対して脾臓摘出術を施行するグループがある¹⁾³⁾。しかし Rai ら⁴⁾は、脾臓摘出術は一時的には白血球数を上昇させても、移植後1年目には白血球減少症の頻度および移植腎生着率に有意差はないとし、むしろ脾臓摘出術を施行した症例で死亡率が有意に高く、行なうべきでないと報告している。

われわれは、手術を stimulation factor と考え、 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少群と非減少群について術前、術後の白血球増加数および増加率を比較検討したが、有意差はなかつた。同様に、術前の白血球数、白血球像、血小板数、網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリット値についても両者に有意な差を認めていない。

われわれの症例 LD-64 における白血球減少症については、AZP のみでなく、ALG, Bredinin の相乗効果も考えられる。Bredinin は、AZP に比べ骨髄抑制作用および肝毒性が少ないとして注目されている新しい免疫抑制剤である。しかし、佐川ら⁵⁾⁶⁾も述べているように、Bredinin は腎機能不全症に投与されると高い血中濃度が持続するため、適当な減量が必要である。

われわれのセンターでは hydrocortisone stimulation test は施行していないが、前述のように AZP 感受性をチェックする決定的な要素を把握していないのが現状である。新しい免疫抑制剤 Bredinin の投与量も考え合わせて、AZP の投与には慎重の上にさらに細心の注意をもつて臨むことが必要と考えている。

結 語

当センターでは、1971年6月から1980年8月までに生体・死体腎移植あわせて84例を施行したが、そのうち21例、25%に $3,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少症を経験した。 $2,000/\text{mm}^3$ 以下の高度白血球減少症は9例にみられた。 $3,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少群と非減少群について、術前の白血球数、白血球像、血小板数、網状赤血球数、赤血球数、ヘマトクリット値を比較検討したが有意差はなかつた。また、手術前後の白血球増加数および白血球増加率にも有意な差は認められなかつた。

文 献

- 1) Fisher, K.A. et al.: Prediction of azathioprine intolerance in transplant patients. *Lancet* **17** 828~830 (1976)
- 2) Oesterwitz, H. et al.: Frequency of leukopenia incidents following azathioprine therapy after kidney transplantation. *Eur Urol* **4** 167~170 (1978)
- 3) Kauffmann, H.M. et al.: Post transplant hypersplenism. *Transplantation Proc* **11** 96~99 (1979)
- 4) Rai, G.S. et al.: Adverse effect of splenectomy in renal transplantation. *Clin Nephrol* **9** 194~199 (1978)
- 5) 佐川史郎・他：新しい免疫抑制剤の開発に関する研究—第1報：犬同種腎移植における Bredinin の免疫抑制効果—。移植 **13** 271~276 (1978)
- 6) 佐川史郎・他：新しい免疫抑制剤ブレディニンの臨床。腎と透析 **9** 441~449 (1980)
- 7) Laver, M.C. et al.: Management of azathioprine dose during acute tubular necrosis following cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* **10** 608 (1976)
- 8) 高木 弘：免疫抑制剤の進歩。腎と透析 **3** 25~33 (1977)
- 9) 東間 紘・他：死体腎移植18例の臨床的検討。腎と透析 **8** 719~723 (1980)