

Title	腎移植慢性拒絶反応の病態と治療：腎移植後の慢性拒絶に関連するドナー及びレシピエントの非免疫学的な危険因子
Author(s)	白木, 良一; 星長, 清隆
Citation	泌尿器科紀要 (2002), 48(11): 693-697
Issue Date	2002-11
URL	http://hdl.handle.net/2433/114859
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

腎移植慢性拒絶反応の病態と治療： 腎移植後の慢性拒絶に関連するドナーおよび レシピエントの非免疫学的な危険因子

藤田保健衛生大学泌尿器科学教室（主任：星長清隆教授）
白木 良一，星長 清隆

NON-IMMUNOLOGICAL RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION

Ryoichi SHIROKI and Kiyotaka HOSHINAGA

From the Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

Although the precise mechanisms are unclear, not only alloantigen-dependent but also antigen-independent factors are generally thought to influence the development of chronic allograft nephropathy (CAN). Among the non-immunological determinants, there are various factors related with donor, recipient and graft procurement. As donor factors, age and cause of death were demonstrated to be significantly independent in long-term graft survival of cadaveric kidney transplantation. Grafts from aged donors and from donors with atherosclerosis showed poor prognosis on graft survival. Regarding recipient factors, cardiovascular complications, as hypertension and hyperlipidemia, were responsible for graft as well as patient survival. In addition, CMV infection and drug nephrotoxicity were also shown to affect graft survival. For procurement factors, warm ischemia was determined to possess the strongest impact on long-term graft survival in our series of kidney transplant using grafts from non-heart beating donors (NHBDs). Delayed graft function, which correlated well with length of warm ischemia, also influenced long-term graft survival. These results proved that the supply of viable donor nephrons and the physiologic demands of the recipient are important determinants of long-term graft survival.

So far there seems to be neither definitive nor specific treatment for CAN. It is basically essential to avoid graft damage before transplant and keep recipients from risk factors after transplant as much as possible. To improve long-term graft survival in cadaveric kidney transplantation, recipient selection is greatly important in terms of not only immunological compatibility but also body to nephron mass imbalance and ischemic time, which might cause fatal damage to grafts before engraftment.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 693-697, 2002)

Key words : Kidney transplantation, Chronic allograft nephropathy, Non-immunological risk factors, Warm ischemia, Non-heart beating donors

緒 言

免疫抑制療法の改善により移植腎生着の中短期的予後は改善されてきたものの，長期成績にはあまり反映されていないのが現状である。慢性期における移植腎機能喪失に至る原因の第一位は慢性移植腎機能障害（chronic allograft nephropathy; CAN）である。CANに至る詳細な機序は未だ明らかでない点も多いが，拒絶反応などによる免疫学的な要因だけでなく非免疫学的な因子も影響を与える。非免疫学的な危険因子が原因となる場合の多くは，腎機能低下を緩徐に果たし，機能不全に陥る。移植腎生着の長期予後に影響

する非免疫学的危険因子は非常に多岐に渡り，原因となる病態により臨床像は様々である。これらの危険因子はドナー，レシピエントおよび移植腎摘出に関するものに大別される（Table 1）。以下にこれらの非免疫学的な危険因子を挙げ，当施設で心停止ドナーより摘出し諸施設で移植に供された献腎移植成績のデータなどを含めてこれを詳述する。

対象と方法

1983年1月より2000年3月の間に，当施設にて心停止ドナーより摘出し，当科を含めた37施設にて献腎移植を施行された358腎を対象とした。腎摘出に際して

Table 1. 慢性移植腎機能障害に関連する非免疫学的な危険因子

ドナー
年齢 (高齢)
合併症 (高血圧, 動脈硬化など, 献腎では死亡原因)
レシピエント
年齢 (小児, 超高齢)
高体重 (high body mass index)
透析期間 (透析導入前移植)
原疾患, 合併症 (高血圧, 高脂血症, 生活習慣病など)
サイトメガロ感染症
薬剤性腎障害
その他の因子
Harvest に関わる因子 (献腎では温阻血, 総阻血時間など)
Delayed graft function (DGF)

は, 心停止直前あるいは直後に大動脈内にダブルバルーンカテーテルを留置した. 一部の症例では脳死判定前心停止となったため, 心臓マッサージ下にカニューレションを施行した. 心停止後より体内環流冷却を開始し, 手術室に移送し腎摘出術を施行した^{1,2)} 移植後はほぼ全例カルシヌリン インヒビターを含んだ免疫抑制療法を施行されていた. 移植前のデータは当院のドナー情報より得, また移植後の機能発現時期, 生存生着予後などは各施設よりアンケート調査にて得られたデータにより解析した.

全症例のドナーおよびレシピエントの年齢は各々, 7カ月~70歳 (平均46.1歳), 7~61歳 (平均39.7歳)であった. 温阻血時間 (WIT), 総阻血時間 (TIT) は各々, 1~75分 (平均13.5分), 244~2,603分 (平均805分)であった. ドナーの死因は, 脳血管障害 (CVD; cerebrovascular disease) によるものが236腎 (65.9%) で, 外傷などの脳血管障害以外 (non-CVD) の死因によるドナーから122腎 (34.1%)であった. ドナー側因子として性別, 年齢, 死因, 温阻血時間 (WIT), 総阻血時間 (TIT) を採り上げ, 移

植後の機能発現の有無, 腎機能, 移植後無尿期間および長期生着にいかに関与したかを検討した.

遅発性移植腎機能発現 (DGF; delayed graft function) は移植後2日目以降に透析を必要とした症例とした. また, 統計学的解析では2群間の比較は Student's *t* 検定または Mann-Whitney U 検定を用いた. 多変量解析は Cox 比例ハザードモデルを用い, 生存生着成績の検討は Kaplan-Meier 法で集積し有意差検定は一般化 Wilcoxon 検定にて施行した.

結 果

1) ドナー側因子

非免疫学的な危険因子が慢性拒絶の原因となるドナー因子として, ドナー年齢, ドナー性別, ドナーの死因 (献腎の場合) などのドナー腎本来の quality が挙げられる. 全世界的にドナー不足が大きな問題となっている現状においては, 我が国における心停止ドナー腎を用いた献腎移植は marginal donor の1つと

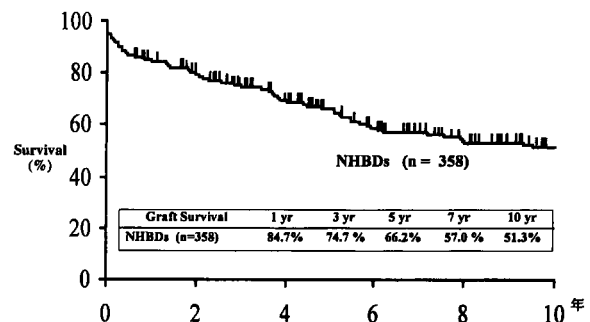


Fig. 1. Cadaveric kidney transplant survival using grafts from non-heart beating donors (NHBDs). Cadaveric kidney transplant survival using grafts (n=358) harvested from non-heart beating donors. After all 339 kidneys (94.7%) recovered acceptable renal function, and 1, 5 and 10 year graft survival were 84.7%, 66.2% and 51.3%, respectively.

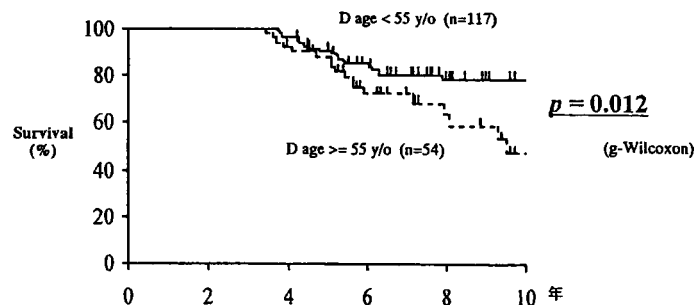


Fig. 2. Donor age (D age) impact on graft survival in 3-year graft survival cases. In 171 cases of grafts survival more than 3 years, there were no statistical differences in donor gender, donor's cause of death and total ischemic time between the aged donor group (D age \geq 55 y/o; n=54) and the younger donor group (D age < 55 y/o; n=117). Although warm ischemic time was significantly shorter in the aged donor group than in the younger donor group, 8.4 and 13.4 minutes, respectively ($p=0.019$), the younger donor group developed significantly better graft prognosis than those of the elder donor group ($p=0.012$).

Table 2. CAN に関わる各種パラメーターの長期予後に及ぼす影響
比例ハザードモデル (単回帰)

Factors	Characteristics	Hazards ratio	95% range	p-value
WIT (min)	<30 vs. \geq 30	2.07	1.30~6.73	0.002
Donor age (y/o)	<55 vs. \geq 55	1.74	1.05~2.00	0.047
Cause of death	non-CVD* vs. CVD	1.51	1.04~2.21	0.032

比例ハザードモデル (重回帰)

Factors	Characteristics	Hazards ratio	95% range	p-value
WIT (min)	<30 vs. \geq 30	2.24	1.39~3.60	0.0009
Donor age (y/o)	<55 vs. \geq 55	1.52	1.03~2.26	0.036
Cause of death	non-CVD vs. CVD	1.44	0.94~2.19	0.093

* CVD: cardiovascular disease.

して, その長期予後が注目されてきた。以前より, われわれは当施設より摘出した心停止ドナー腎を用いた献腎移植の長期成績について報告してきた^{1,2)} (Fig. 1)。そのうち, ドナー側因子としてドナー年齢およびドナーの死因が移植腎生着の長期予後に影響を与えていた (Fig. 2, Table 2)。すなわち, 高齢ドナーや脳血管障害が死因であったドナーよりの腎を用いた移植では長期的な生着率が低下していた。一般の脳死ドナーによる長期成績においても, 高齢ドナーや合併症を有するドナー腎では移植後の長期生着率の低下が報告されている^{3,4)}。機能ネフロン容量が小さいほど長期予後は劣り, 摘出前のグラフト本来の quality や aging は明らかに長期生着予後に影響することが認められた。

2) レシピエント側因子

レシピエントの年齢では小児例において技術的な問題などで予後悪化の傾向が認められた⁵⁾。体重では, BMI (body mass index) の大きなレシピエントへ条件の悪いグラフト (機能残存ネフロン数が低下) を移

植した場合などでは糸球体 hyperfiltration に伴う糸球体機能不全により長期生着率が低下していた⁶⁾。透析期間では透析導入前の移植例では長期予後が有意に良好であったとの報告もある⁷⁾。われわれのシリーズの解析では15年以上の長期透析例や高齢レシピエントでは急性拒絶反応の発症率が低く, 比較的長期に安定した移植腎機能が得られていた⁸⁾。

レシピエントの高血圧, 高脂血症, 糖尿病などの生活習慣病も長期的には CAN に陥る危険因子と考えられる。これら因子が移植生着率を明らかに低下させるという evidence は少ないが, 腎機能障害の進展を助長したり, 心血管障害を惹起する致死的な危険因子と認識されており, 積極的な治療が必要と考えられる^{5,9,10)}。

また, CMV 感染, 免疫抑制剤の腎毒性や原疾患の再発も長期的には移植腎の機能障害を来し生着予後にも影響を与える^{5,11)}。

3) 移植腎摘出にかかわる因子

一般に, 献腎移植における長期生着率は生体腎移植のそれに比べ低下している¹²⁾。この要因の大きなものに移植腎摘出にかかわる因子が含まれる。ドナー腎本来の質だけでなくグラフト摘出時およびその後の阻血時間やドナー死線期の腎に対するダメージが移植後の長期予後に大きく影響するものと考えられる。特にこれらの内で, 温阻血時間 (WIT) は移植後の無尿期間に影響するだけでなく, 長期予後にも多大な影響を与える因子と認識されている (Table 2)。また, WIT やドナー死戦期の状況が直接影響する遅発性移植腎機能発現 (DGF; delayed graft function) も長期的な移植腎機能に影響を与えるとの報告がある¹³⁾。Fig. 3 に示すごとく, われわれの心停止ドナー腎を用いた献腎移植成績においても DGF 群の長期生着率は IF 群 (immediate function) に比し低下していた。

考 察

慢性腎不全治療としての腎移植は免疫抑制剤の改良や手技の確立により短期中期的な生着率は改善し, 透

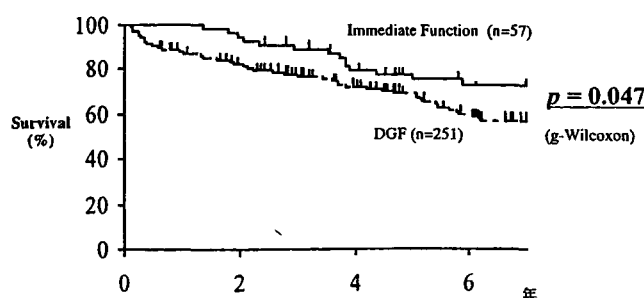


Fig. 3. The appearance of graft function effects on the long-term graft survival post-transplant. The graft survival of IF (immediate function; n=57) cases post-transplant showed significantly better than that of DGF (delayed graft function; n=251) cases in the long run ($p=0.047$).

析療法に比べ QOL だけでなく患者生存期間の延長も確認されている³⁾。しかし、長期生着例の機能喪失については減少傾向が認められないのが現状である。この原因では慢性移植腎機能障害 (chronic allograft nephropathy; CAN) が最上位を占めている。腎移植後の CAN に至る詳細な機序は未だ明らかでないが、免疫学的のみならず非免疫学的な因子もこれに影響することが一般に認められている。特に心停止ドナー腎などのいわゆる“marginal donor”が中心となるわが国の献腎移植では、ドナー腎本来の質だけでなくグラフト摘出にかかわる阻血時間やドナー死線期の腎に対するダメージも移植後の長期予後に大きな影響を与える因子と考えられる^{1,2)}。実際、摘出前条件が良好な脳死ドナーに比べ、marginal donor を用いた場合の移植後腎機能は長期的には劣っているとの報告もある^{3,5)}。

ドナー因子としては、年齢および死因が有意に移植腎長期生着予後に影響する。高齢または動脈硬化を有するドナーに由来するグラフトでは、長期的に CAN に陥る傾向が高い。レシピエント因子としては、心血管合併症は移植腎生着のみならず宿主の生存にも影響する。また、移植後のサイトメガロウイルス感染症や薬剤性腎障害、原疾患の再発なども長期的には腎生着予後に影響する。移植腎摘出にかかわる因子としては、われわれの心停止ドナーを用いた献腎移植例の解析にて、温阻血時間が長期生着予後に最も影響を与える因子であった^{1,2)}。

これらの結果より、移植前および移植後早期からの移植腎の機能ネフロンの保持とレシピエントの全身的な生理環境の管理が、移植後の改善に必要であることが改めて認識された。

一般に、ある一定のレベル以上の機能障害を有する移植腎が機能喪失に至る経路は腎機能障害例が末期腎不全に移行する過程に類似している。これら最終段階においては機能喪失に至る反応は免疫学的あるいは非免疫学的な因子のいずれにおいてもほぼ同一であり、不可逆的となる。したがって、ここに至る以前にできる限り様々な危険因子を排除するように努めることが重要である。

Table 3 に非免疫学的な原因による CAN に対する予防および治療方策を挙げる。しかし現在までに、CAN に対する決定的かつ特異的な治療法は無い。CAN の病態はこれまでに述べた様々な要因が複雑に影響し合うことで徐々に進行するものと考えられる。基本的には移植前のグラフトに対するダメージと移植後の宿主に対する危険因子をできる限り排除することが肝要である。治療的方策として挙げた糸球体内の hyperfiltration や高血圧の是正を目的とした ARB (angiotensin II receptor blocker) および ACE

Table 3. CAN を惹起する非免疫学的な危険因子の予防および治療法

予防的処置	
• 急性拒絶反応の予防	理想的な免疫抑制療法 of 作製
• 機能ネフロンの供給不足	ドナー/レシピエントの年齢マッチ, ドナー/レシピエントの体重マッチ, ダブル腎移植
• グラフト摘出前の腎機能障害	ドナー処置 (輸液, 循環動態の維持など), 温阻血および冷阻血時間の短縮
治療的方策	
• ARB & ACE inhibitor	糸球体 hyperfiltration の是正, 蛋白尿の減少
• Ca-blocker	糸球体高血圧の減圧
• Statins	高脂血症の治療
• Gancyclovir	CMV 感染の治療

(angiotensin converting enzyme) inhibitor などによる治療効果については長期的な検討結果が待たれる。

また、レシピエント選択が重要である献腎移植においては免疫学的適合度だけでなく、長期化すると致命的な影響を及ぼす阻血時間や nephron to body mass balanceなどを考慮に入れたレシピエント選択方法が長期予後を改善するためには重要と考えられる。

結 語

現在までに非免疫学的因子による CAN に対する決定的かつ特異的な治療法は無い。基本的には移植前のグラフトに対するダメージおよび移植後の宿主に対する危険因子をできる限り排除することが肝要である。そのためには、献腎移植におけるレシピエント選択基準では免疫学的適合度だけでなく、阻血時間や body mass balanceなどを加味した選択が長期予後を改善するためにも重要と考えられた。

文 献

- 1) Hoshinaga K, Shiroki R, Naide Y, et al.: The fate of 359 renal allografts harvested from non-heart beating cadaver donors at a single center. In: Clinical Transplants 1998. Edited by Cecka JM, Terasaki PI, UCLA Tissue Typing Laboratory eds, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles: pp. 213-220, 1998
- 2) 白木良一, 星長清隆: 心停止ドナー腎を用いた献腎移植におけるドナー側危険因子 泌尿器外科 **12**: 749-753, 1999
- 3) Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesdre H, et al.: Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. J Am Soc Nephrol **12**: 589-597, 2001
- 4) Nicholson ML, Metcalfe MS, Veitch PS, et al.: A comparison of the results of renal transplantation from non-heart beating, conventional cadaveric, and living donors. Kidney Int **58**: 2585-2591,

- 2000
- 5) Chertow GM, Milford EL, Brenner BM, et al.: Antigen-independent determinants of cadaveric kidney transplant failure. *JAMA* **276**: 1732-1736, 1996
 - 6) Feldman HI, Fazio I, Grossman RA, et al.: Recipient body size and cadaveric renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* **7**: 151-157, 1996
 - 7) Mange KC, Joffe MM and Feldman HI: Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* **344**: 726-732, 2001
 - 8) Shiroki R, Hoshinaga K, Naide Y, et al.: Analyses of the effects of recipient age and pretransplant hemodialysis period on cadaveric kidney transplant outcome using non-heart beating donors. *Transplant Proc* **31**: 1970-1972, 1999
 - 9) Opelz G, Wujciak T and Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* **53**: 217-222, 1998
 - 10) Renanur VK, Jardine AG, Jindal RM, et al.: Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clin Transpl* **15**: 89-94, 2001
 - 11) Koskinen P, Lemstrom K, Nieminen MS, et al.: Cytomegalovirus infection associated accelerated heart allograft arteriosclerosis may impair the late function of the graft. *Clin Transpl* **10**: 487-493, 1996
 - 12) 日本腎移植臨床研究会, 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (2000). *移植* **36**: 91-105, 2001
 - 13) Boom H, Mallat MJK, Paul LC, et al.: Delayed graft function influences renal function, but not survival. *Kidney Int* **58**: 859-866, 2000

(Received on January 16, 2002)
(Accepted on February 9, 2002)