

腎移植慢性拒絶反応の病態と治療： 免疫学的因子および臨床的見地からの予防法の可能性

大阪大学医学系研究科・臓器制御医学 器官制御外科（泌尿器科）（主任：奥山明彦教授）

高 原 史 郎

IMMUNOLOGICAL FACTORS FOR CHRONIC REJECTION AND THE METHODS FOR THE PREVENTION OF CHRONIC ALLOGRAFT NEPHROPATHY

Shiro TAKAHARA

From the Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

For the prevention of the immunological chronic rejection, HLA-DRB1 allele matching, enough immunosuppression in the induction phase and pathological diagnosis by non-episode and protocol biopsy are the effective methods.

For the prevention of the non-immunological chronic rejection, treatments for hypertension, hyperlipidemia and hyperfiltration are the effective treatments.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 683-686, 2002)

Key words: Chronic rejection, Chronic allograft nephropathy, Hyperfiltration, Hyperlipidemia, Hypertension

慢性拒絶反応を引き起こす免疫学的因子

急性拒絶反応を繰り返し起こしていると、ヘルパーT細胞からB細胞へのシグナル伝達が進み、抗体産生細胞であるプラズマ細胞の活動が活発化する。この段階に至れば治療はなく、移植腎の末梢から抗原抗体複合物が沈着し、慢性拒絶反応は完成する。以上が免疫学的な慢性拒絶反応の概念である。今日では、移植直後の阻血など、他の非免疫学的因子が重要視されているが、クラシカルな免疫学的慢性拒絶反応は厳然として存在する。実際には免疫学的因子と非免疫学的因子の相乗効果によって病態が進行する。

臨床的見地からの予防法の可能性

免疫学的因子による予防：免疫学的な因子を防ぐには、厳密な意味での Class II 遺伝子の組織適合度を一致させることと、移植直後から十分な免疫抑制をかけ、プラズマ細胞へのシグナル伝達を阻止することである。

1) 組織適合性：Class II 遺伝子の中の、DRB1 allele のみの一致で良好な長期生着が得られることが判明している¹⁾ (Fig. 1)。また最近では、全ての DRB1 allele を一致させる必要はなく、一部の allele が一致していれば長期予後が良好であることが判明しており、献腎移植でのレシピエント プールは500人程度で十分であることが証明されている (Fig. 2)²⁾

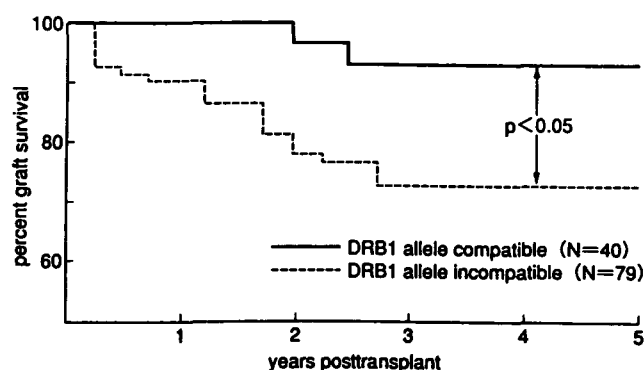


Fig. 1. DRB1 allele compatibility and graft survival (Ichikawa Y, et al.: Transplant Int 8: 421-425, 1995より抜粋).

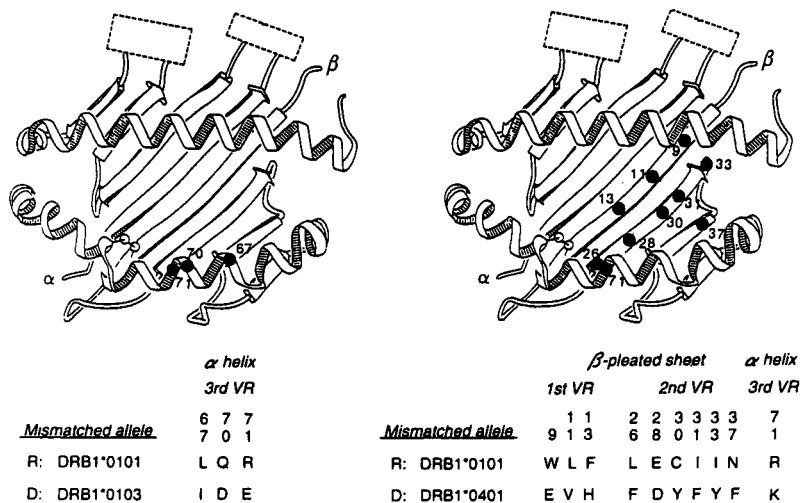


Fig. 2. Amino acid residues mismatch of the DRB1 first domain on transplant pairs (Takahara S, et al.: Transplant Proc 28: 1255-1256, 1996より抜粋).

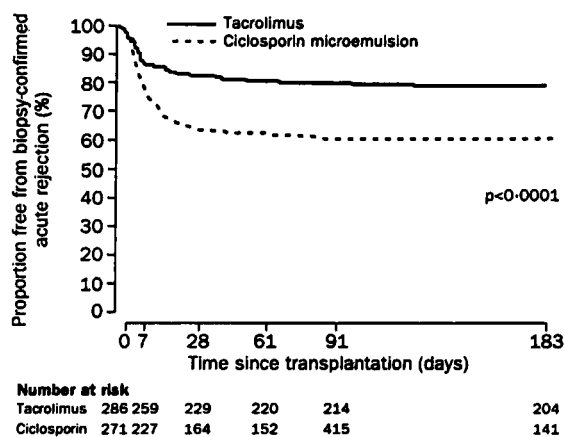


Fig. 3. Proportion of patients free from biopsy-confirmed acute rejection (Kaplan-Meier analysis) (Margreiter R, et al.: The Lancet 359: 741-746, 2002より抜粋).

2) 十分な免疫抑制: 1979年, シクロスポリンが臨床に用いられ生着率は一気に向上した。その後, タクロリムス, ミコフェノール酸の登場によって拒絶反応の発症率は低下し, 移植成績はさらに向上した (Fig. 3)³⁾

3) Non episode biopsy および計画腎生検: Table 1 に non episode biopsy での病理診断結果を示す。通常, 腎生検は腎機能悪化あるいはタンパク尿など, 何らかの所見を認めた時に施行するが, この non episode biopsy は何も所見を認めない時期に生検した結果である。腎機能悪化もタンパク尿もなかったにもかかわらず, 慢性拒絶反応やシクロスポリンあるいはタクロリムスによる腎毒性, 原疾患の再発などの病理所見を認めている⁴⁾ われわれは, さらに一歩進んで, 無症状下で進行する腎障害を早期に診断 治療するため, 移植後2カ月目と1年目に計画腎生検を施行

Table 1. Pathological findings on non-episode biopsy

Biopsy date (y)	0~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~	Total
Number	7	5	6	4	4	3	29
1. n. p	2		2	1			5
2. AR-b	4	2	3		2		11
3. CR			1				1
4. IgA nephropathy			2				2
5. n. p							
mini. type	2	1	2	1	1	1	8
mild type	2	3	2	2	2	2	13

Biopsy date: years after transplantation, n. p: normal findings, CR: chronic rejection. Kyo M, Hatori M, Takahara S, et al.: Transplant Int 11(suppl): 100-103, 1998より抜粋).

している。やはり早期の拒絶反応などの所見を認めているがこの時点では病理学的な変化は軽度であり, これらの結果によって免疫抑制剤の投与量を調整し, 移植腎の長期生着に繋げることができる。

非免疫学的因子による予防: 非免疫学的予後規定因子としての, 1) 高血圧のコントロール, 2) 体重のコントロール, 3) 高脂血症のコントロール, 4) hyperfiltration の防止, が特に重要である。

1) 高血圧のコントロール: 腎移植後の降圧剤として最も用いられているのは Ca 拮抗剤である。目標血圧である収縮期 130 mmHg 以下にするため, 1~2 種類の降圧剤を用いる。第一選択薬としては, Ca 拮抗剤が最も使用されているが, シクロスポリンやタクロリムスの血中濃度に影響するため投与開始時には注意を要する。われわれは第一選択薬として β ブロッカーを用い, 十分な降圧効果が得られない時に Ca 拮抗剤を追加している。

2) 体重のコントロール：一般的に食餌指導 体重コントロールは失敗例が多い。しかし腎移植後1～2カ月間は手術時の痛みや提供者に対する負目など、まだ記憶に新しく、指導する側からみれば指導しやすい時期にあり、タイミングよく指導すれば成功する場合が多い。特に入院から外来に変わった段階で、医師のみではなく管理栄養士、外来ナースから集中的に食餌 運動指導することが有効である。

3) 高脂血症のコントロール：高コレステロール血症は、単に移植後の心血管障害に繋がるだけでなく、慢性拒絶反応を引き起こし、その結果移植腎生着率を悪化させる。高い生着率を維持するためにはコレステロール値と中性脂肪値を正常範囲内まで低下させねばならない。またコレステロール値・中性脂肪値の正常化のためには、2) の食餌・体重指導を達成することが必須条件ではあるが、それでもシクロスポリン使用例では80%以上の症例が高コレステロール血症となる。肝の HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (simvastatin) 投与によりコレステロール値およびトリグリセリド値は有意に低下している (Fig. 4)。しかし HMG-CoA 還元酵素阻害薬はシクロスポリン血中濃度を変動させる場合があり使用開始時には注意を要する。

4) Hyperfiltration の予防：血圧を正常化しても尿中アルブミン値が高値になることがある。われわれは移植後、6カ月に1度の頻度で、24時間蓄尿での尿中総タンパク値とアルブミン値を測定している。異常高値群には hyperfiltration の治療を目的として ACE 阻害薬を投与している。ACE 阻害薬は、輸出細動脈を拡張することによって hyperfiltration の是正を行う。一日タンパク量が 1g 以上の症例において、ACE 阻害薬投与により一日タンパク量が低下し、腎機能 (1/血清クレアチニン値) が改善している (Fig. 5)。

今後期待される治療法：

1) 新しい機序の免疫抑制剤：新しい免疫抑制機序

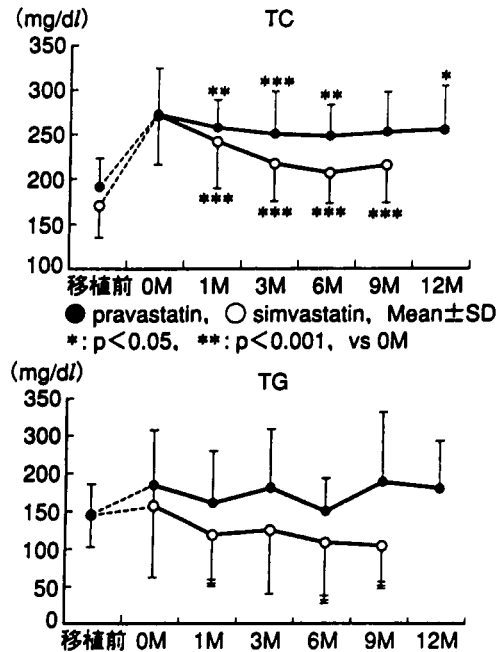


Fig. 4. Total cholesterol level, triglyceride level and the effect of the administration of HMG-CoA inhibitor (市丸直嗣, 高原史郎, ほか：今日の移植 10：77-83, 1997より抜粋).

を持つ新薬が既に開発されている。1例として、冬虫夏草から精製された FTY720 は apoptosis 誘導やリンパ球のホーミング (急性拒絶反応を起こすリンパ球が移植臓器に到達しないようにパイエル板や脾臓、リンパ節、血管壁に閉じ込めること) など従来の免疫抑制剤にはない特長を持っている。現在、米国での臨床試験中である。

2) Hepatocyte growth factor (HGF)：HGF は多種多様な機能を有するサイトカインであるが、腎尿細管上皮の細胞増殖活性の働きを持つ。血中濃度の安全域が広く、動物実験の結果では、数週間程度の投与期間であれば大きな副作用は起こしていない。そのため臨床応用の可能性が高い。われわれはラットを用いた

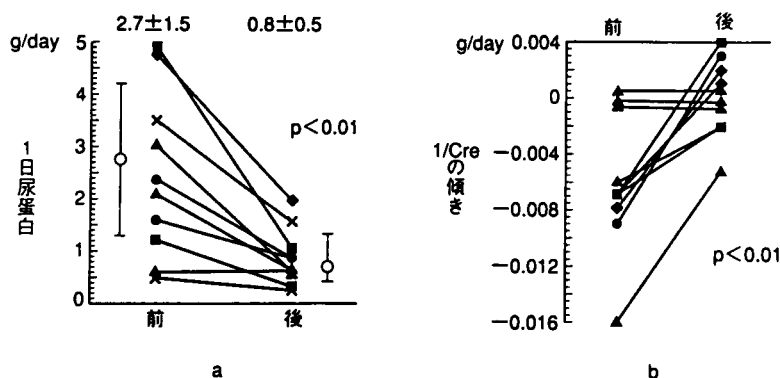


Fig. 5. 24 hour urine protein level, renal function and the effect of the administration of ACE inhibitor (Oka K, Takahara S, et al.: Nephrol Dial Transplant 15: 689-695, 2000より抜粋).

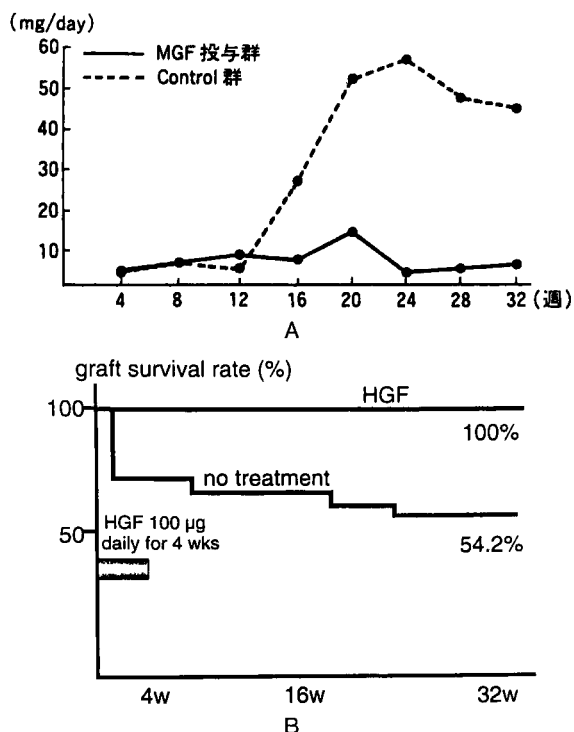


Fig. 6. A: Effect of the administration of hepatocyte growth factor on rat model to prevent chronic rejection (urine protein). B: Effect of the administration of hepatocyte growth factor on rat model to prevent chronic rejection (graft survival rate) (共に Azuma H, Takahara S, et al.: J Am Soc Nephrol 12: 1280-1292, 2001より抜粋).

慢性拒絶反応モデルを作成し、移植後4週間、リコンビナント human HGF を投与し、慢性拒絶反応に対する効果を検討した。コントロール群では移植後12週目頃よりタンパク尿を認めているが、HGF 投与群ではタンパク尿は認めていない (Fig. 6A)。腎の生着率も HGF 投与群が有意に高い (Fig. 6B)。またコントロール群の病理像では、糸球体と細動脈の変性を認めているが、HGF 投与群ではほとんど変性していな

い⁵⁾

ま と め

わが国での献腎移植数は依然として伸び悩んでいる。生体腎移植でも提供者の高齢化が進んでいる。貴重な移植腎を如何にして長持ちさせるかは急務となっている。臨床面では、高血圧や高脂血症への対策は既にガイドラインとして確立しているが、あまり実行されていない。特に外来での食餌・運動療法など自己管理を確立することが、現在の腎移植医療での大きな課題となっている。

文 献

- 1) Ichikawa Y, Hashimoto M, Takahara S, et al.: Delayed graft function does not influence long-term outcome in cadaver kidney transplants without mismatch for HLA-DRB1. *Transpl Int* 8: 421-425, 1995
- 2) Takahara S, Sada M, Hatori M, et al.: Importance of HLA-DRB1 molecular matching between recipient and donor in cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc* 28: 1255-1256, 1996
- 3) Margreiter R, for the European tacrolimus vs ciclosporin microemulsion renal transplantation study group: Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomized multicentre study. *Lancet* 359: 741-746, 2002
- 4) Kyo M, Hatori M, Takahara S, et al.: Morphological findings in non-episode biopsies of kidney transplant allografts treated with FK506 or cyclosporine. *Transplant Int* 11(suppl): 100-103, 1998
- 5) Azuma H, Takahara S, Matsumoto M, et al.: Hepatocyte growth factor prevents development of chronic allograft nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 12: 1280-1292, 2001

(Received on March 26, 2002)

(Accepted on May 8, 2002)