

腎移植慢性拒絶反応の病態と治療： 急性拒絶反応が臨床的慢性拒絶反応に 与える影響について

社会保険中京病院泌尿器科（主任：絹川常郎部長）

絹 川 常 郎

名古屋大学医学部泌尿器科学教室（主任：大島伸一教授）

大島 伸一，小野 佳成，服部 良平

EFFECT OF ACUTE REJECTION EPISODE ON OCCURRENCE OF CHRONIC REJECTION AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Tsuneo KINUKAWA

From the Department of Urology, Chukyo Hospital

Shinichi OHSHIMA, Yoshinari ONO and Ryohei HATTORI

From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

Chronic rejection is the most prevalent cause of renal transplant failure in the late post-transplant period. The clinical significance of acute rejection episodes on occurrence of chronic rejection is controversial. We analyzed 503 cases of the first renal transplantation maintained by calcineurin inhibitor for the correlation of acute rejection and clinical chronic rejection. The later the first episode of acute rejection occurred, the shorter was the half-life of graft. The acute rejection occurring within 3 post-transplant months worsens long-term graft survival if the peak creatinine level exceeds 2 mg/dl. Multivariate analysis by the Cox proportional hazard model for factors affecting cadaver graft loss by chronic rejection, revealed that the risk factor of acute early rejection was lower than those of donor age and post-transplant hypertension.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 687-691, 2002)

Key words: Chronic rejection, Acute early rejection, Half life of renal allograft

緒 言

腎移植の臨床の現場において慢性拒絶反応という言葉は最近では chronic allograft nephropathy という単語に置き換えられるようになってきた。これは慢性拒絶反応が移植後ある時期に単に発症する訳ではなく、免疫学的因子と非免疫学的因子が重なり、結果として慢性拒絶反応が発症すると考えられるようになったからである¹⁾。非免疫学的因子としては阻血障害、薬剤による腎毒性、動脈硬化などの関与が指摘されているが、免疫学的因子としては、長期予後に与える影響から急性拒絶反応の役割が大きいことは容易に想像される。すでに著者らは、急性拒絶反応の内でも移植後4カ月以降に発症する晩期急性拒絶反応が移植腎の長期生存に関して3カ月以内に発症する急性拒絶反応に比べてその影響が遥かに大きいことを発表してきた^{2,3)}。本稿では、3カ月以内に発症する急性拒絶反応の影響を中心に自験例で検討した。解析にあたっては、阻血障害の少ない生体腎移植例と比較的大きい献

腎移植例に分けて急性拒絶反応が慢性拒絶反応による移植腎喪失に及ぼす影響を検討し、献腎移植では慢性拒絶反応の発症に及ぼす他の因子の影響を急性拒絶反応の影響と比較検討した。

対 象

最低2年の経過観察可能な症例を検討するため、1999年10月末までに自施設および関連5施設で施行した1次腎移植例中、免疫抑制としてシクロスポリンまたはタクロリムスを用いた503症例を対象とした。このうち生体腎移植は163例、献腎移植は340例である。患者背景については表に示した (Table 1)。

方 法

慢性拒絶反応による腎喪失の定義は臨床的な判断によった。実際には、蛋白尿を伴って徐々に腎機能障害が進み、腎生検やカルシニューリン阻害剤の減量への反応から腎毒性が否定され、原疾患の再発も否定され、移植後1年以降に最終的に移植腎廃絶に至った例

Table 1. Patients demographics

	Cadaver	Living donor
Gender M/F	230/110	93/70
Recipient age (average $\pm$ S.D.)	38.8 $\pm$ 10.1	25.2 $\pm$ 11.4
Donor age (average $\pm$ S.D.)	45.1 $\pm$ 17.1	49.7 $\pm$ 10.3
Original disease		
Nephritis & Nephrosis	307	115
VUR & pyelonephritis	6	10
Polycystic kidney	7	7
DM	4	5
SLE	5	0
Others	11	26
Immunosuppressant CYA/TAC	290/50	126/37
HLA mismatches (average)	2.27	2.13
Post operative hypertension		
YES	181	72
NO	140	83
No data	19	8
Acute early rejection within 3 months		
0	188	118
1	117	36
2	29	7
3	6	2
Pre-transplant transfusion		
YES	247	78
NO	93	85
Warm ischemic time (Mins)	9.0 $\pm$ 15.3	
Total ischemic time (Hrs)	672.9 $\pm$ 403.2	
Follow-up months (average $\pm$ S.D.)	115.2 $\pm$ 49.2	106.6 $\pm$ 53.5

とした。

成績の検討に当たっては、慢性拒絶反応による移植腎喪失を検討するのが目的であるので、慢性拒絶反応以外の移植腎喪失を censor 症例として扱い、慢性拒絶反応による移植腎機能喪失を endpoint として非慢性拒絶率を求めた。献腎移植についてはドナー年齢、阻血などのリスクファクターの影響と比較検討したが、そのため Cox 比例ハザードモデルによる分析も endpoint を同様の定義とした。

各種検討は、まず、移植後3カ月以内に発症する急性拒絶反応が移植腎の長期生着率に及ぼす影響を検討し、初回の急性拒絶反応発症後の非拒絶率と移植腎の

half-life を求めた。さらに、急性拒絶反応の影響が拒絶反応の強度により異なるか否かの検討を行った。献腎移植では阻血障害やドナー年齢などが慢性拒絶反応の発症に及ぼす影響を急性拒絶反応の影響と比較検討した。

結 果

1. 1年目以降の移植腎喪失の原因

慢性拒絶反応が移植腎喪失に関与した例は献腎移植で81.6%、生体腎移植で72.7%であった (Table 2)。

2. 3カ月以内発症の急性拒絶反応の有無が長期生着に与える影響 (Fig. 1, 2)。

Table 2. Causes of graft loss of cadaver and living transplantation

Cause of graft loss	Cadaver (%)		Living donor (%)	
Chronic rejection	89	65.4%	29	65.9%
Chronic rejection & complication	6	4.4%	1	2.3%
Acute on chronic rejection	16	11.8%	2	4.5%
(Subtotal		81.6%		72.7%)
Discontinuation of immuno-suppression due to complication	5	3.7%	1	2.3%
Death with functioning graft	11	8.1%	3	6.8%
Reccurence of original disease	5	3.7%	7	15.9%
Others	4	2.9%	1	2.3%
	136		44	

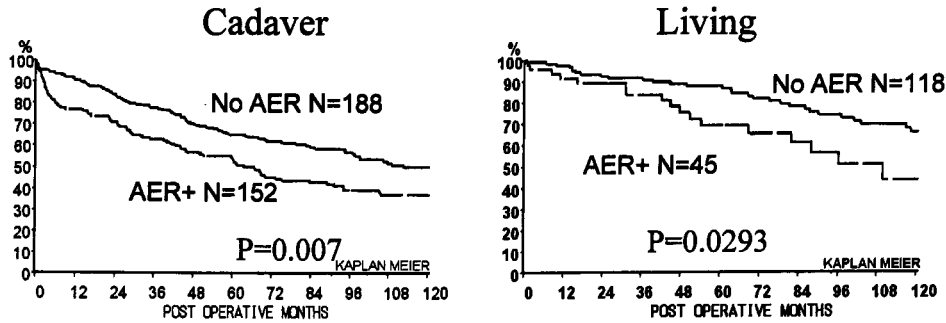


Fig. 1. Effect of acute early rejection (AER) on the long-term results of cadaver donor (left) and living donor (right) kidney transplantation.

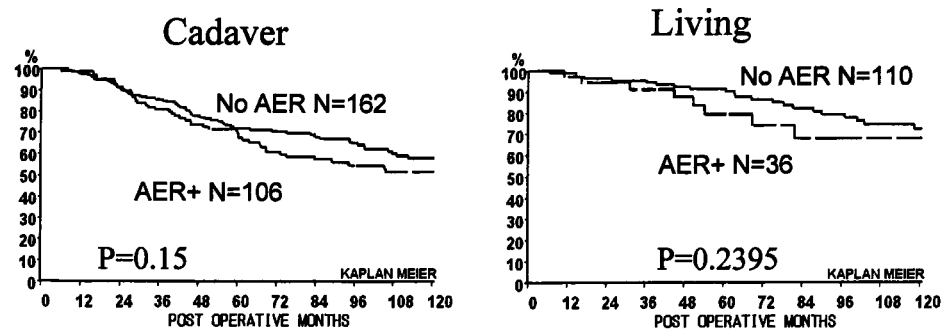


Fig. 2. Effect of acute early rejection on the graft loss by chronic rejection of cadaver donor (left) and living donor (right) kidney transplantation.

腎移植後3カ月以内に臨床的に急性拒絶反応を発症した例と、拒絶反応のなかった群に分類し、まず、それぞれの移植腎生着率を比較し (Fig. 1), 次に、3カ月以上生着した症例で、1年以降の慢性拒絶反応による移植腎喪失率も比較した (Fig. 2). 献腎移植、生体腎移植ともに急性拒絶反応の発症は長期予後に有意に影響しているが、1年以降の慢性拒絶反応による移植腎喪失に与える影響は有意ではなかった。

3. 発症時期別の初回拒絶反応発症後の非拒絶率と half-life

初回急性拒絶反応の発症時期が慢性拒絶反応による

非拒絶率に与える影響を調べるため、拒絶反応のないもの、1カ月以内、2~3、4~6、7~12カ月、1年以降5年以内の5群に分類し、献腎移植、生体腎移植ごとにその成績をグラフに示し、さらにその半減期を求めた (Fig. 3, 4). 半減期は、献腎移植それぞれ、14.5、7.3、6.7、4.0、4.9、2.3年、生体腎移植では38、10.1、15.8、4.7、3.5年といずれも拒絶反応の発症が、慢性拒絶反応による移植腎喪失に影響しており、特に移植後4カ月以降に発症するとその影響が大きいことが確認された。

4. 急性拒絶反応の強度が与える慢性拒絶への影響

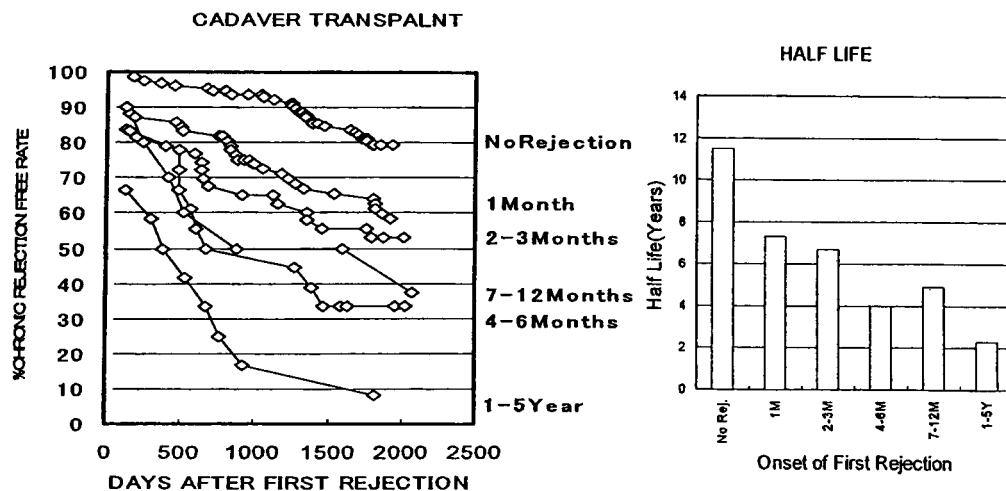


Fig. 3. Percent cadaver graft survivals after the first rejection (left) and their half-life (right).

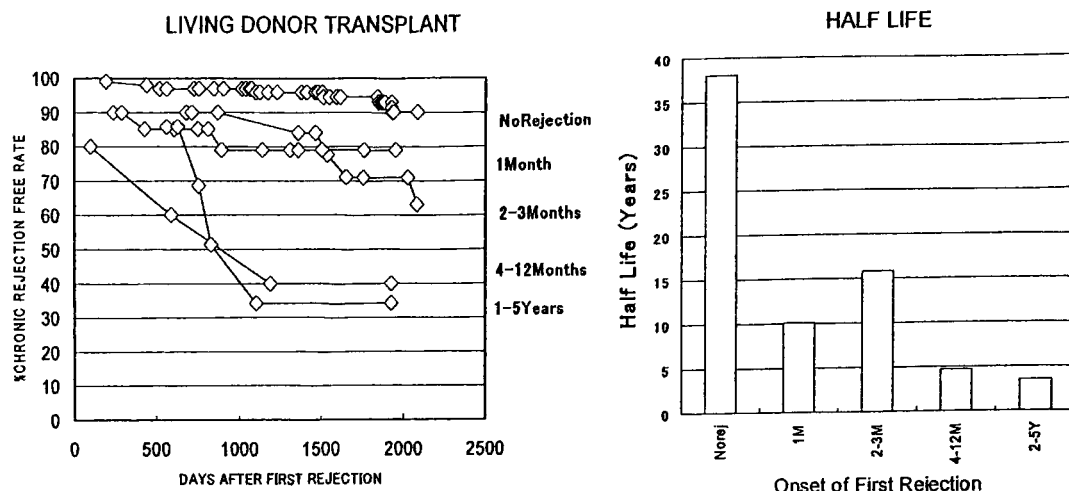


Fig. 4. Percent living donor graft survivals after the first rejection (left) and their half-life (right).

3 カ月以内に発症した急性拒絶反応の臨床的な強さの影響を見る目的で、移植後早期の腎機能が良好な生体腎移植例を拒絶反応中の血清クレアチニン値の最高値が 2 mg/dl 以上と 2 mg/dl 未満の群に分類して慢性拒絶反応による非廃絶率を求めたところ、図に示すとおり、長期成績に影響しにくい3 カ月以内発症の急性拒絶反応も血清クレアチニン値が 2 mg/dl を超えると慢性期の慢性拒絶反応による拒絶の可能性が高ま

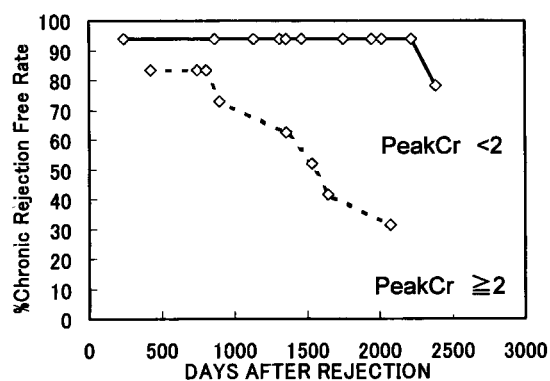


Fig. 5. Effect of intension of acute rejection on graft loss due to chronic rejection. Living related cases. First acute rejection peak creatinine: <2 mg/dl vs. $\geq$ 2 mg/dl.

ることが判明した (Fig. 5).

5. 献腎移植成績に及ぼす因子の解析 (Table 3)

急性拒絶反応の長期成績への影響の強さを他の因子と比較する目的で、献腎移植における慢性拒絶反応による移植腎喪失に関する各種因子のリスクを Cox 比例ハザードにより多変量解析を行った。3 カ月以内に発生した急性拒絶反応が慢性拒絶に与えるリスク比は 1.39 であった。60 歳以上のドナー年齢はリスク比 1.7361、移植後の高血圧はリスク比 1.573 と急性拒絶反応より長期成績に強く関与していた。献腎移植特有の阻血に関するファクターでは delayed graft function (DFG) の出現そのものは長期成績に影響を与えていないという結果であった。

考 察

免疫抑制剤の進歩により腎移植の短期成績の向上は目覚しく⁴⁾、今後の臨床的課題は慢性期の成績の向上に移っている。今まで臨床的に慢性拒絶反応として扱われてきた慢性期の移植腎機能低下。喪失の原因が動脈硬化、薬剤毒性、阻血障害など非免疫学的因子による腎機能低下に hyper filtration が加わって発生していることが周知の事実となっている¹⁾。しかし、identical sibling 間の移植で代表される HLA が適合

Table 3. Multivariate analysis by Cox proportional hazard model for factors affecting cadaver graft loss by chronic rejection

Variable	Unfavorable/Favorable	Risk ratio	95% confidence limits		Sig
			Lower	Upper	
Donor age	($\geq$ 60 yo/<60 yo)	1.7361	1.1567	2.6055	0.0077
Post operative hypertension	(Yes/No)	1.573	1.0846	2.2812	0.0169
Acute rejection ($\leq$ 3 months)	(Yes/No)	1.398	0.9917	1.9707	0.0558
Body weight	($\geq$ 60 kg/<60 kg)	1.2539	0.8434	1.8643	0.2635
HLA-miss match	(0/1, 2, 3, 4, 5)	1.2534	0.4564	3.4427	0.6613
Delayed graft function	(Yes/No)	1.0139	0.6897	1.4906	0.9439

している腎移植で慢性拒絶反応が少ないことから分かるように⁴⁾, 慢性拒絶反応に免疫的要素が加わり移植腎の長期生着に大きな影響を及ぼしていることは明らかである。慢性期に発症する acute on chronic rejection が治療しにくく, 予後との相関が強いことはすでに報告した²⁾。しかし, 頻度的にずっと多い移植後早期に発症する急性拒絶反応の長期移植成績におよぼす影響についてはあまり長期成績に影響しないという結果であった。

今回はより精密に検討するために, 初回の急性拒絶反応の発症時期別に発症の時点で移植腎喪失に陥る腎を除外してその後の慢性拒絶反応による移植腎喪失への影響を拒絶反応発症時期別からの half-life として計算した。half-life は初回拒絶反応の発症時期が遅いほど短くなる傾向が認められた。拒絶反応のない群と1カ月以内の発症群では拒絶反応のない群の比較は当然拒絶反応のない群が優れていたが, これは拒絶反応のない群の意味が, 観察期間中拒絶反応が一度も無いことを意味するので当然の結果ともいえる。つぎに, 3カ月以内の拒絶反応の強さを血清クレアチニン値 2 mg/dl 以上と未満でその後の影響を比較したところ, 血清クレアチニン値の最高値が 2 mg/dl 以下の拒絶反応は長期予後に悪影響を及ぼさないことも判明した。以上より移植腎に何らかの機能障害を残す可能性のある強い拒絶反応と治療が困難なことが多い慢性期の拒絶反応が臨床的な慢性拒絶反応の発症に強く影響しているといえる。

しかし, 過去にも報告したとおり³⁾, 献腎移植の各種リスクファクターの解析からはドナー年齢や移植後の高血圧など腎動脈硬化と関係の強い因子のほうが慢性拒絶反応との相関が強いことが確認された。また, 阻血に関しては, 今回の検討では DGF の有無の慢性拒絶反応への影響は強くなかった。阻血時間の長短が大きく影響する DGF が長期成績に大きな影響を示さなかったのは, まず, DGF 自体が献腎移植例の80%余を占めていること, 基本的に現在のわが国での献腎移植は脳死移植を除いてすべて何らかの阻血にさらされており, 死亡直前の低血圧の時期など今回の使用したデータベースでは解析できないファクターの影響が大きいものと考えられる。

今回の解析からも移植直後の急性拒絶反応も適切な治療が行われれば慢性拒絶反応に直結することがそれほど多くないことは, 今回の解析からも明らかである。また, 初期の拒絶反応を完全にコントロール出来た著者らがかつて行った胸管ドレナージ+少量のシク

ロスボリン投与でも長期的には慢性拒絶反応による移植腎喪失を完全には制御出来なかった⁵⁾。この事実より初期の急性拒絶反応による腎障害を引きずる形ではなく, 慢性期に免疫学的な反応として慢性拒絶反応が発症している事も明らかである。種々の新しい免疫抑制剤の進歩により移植直後の急性拒絶反応の発症の抑制は著しく抑制されるようになってきたが⁵⁾。これのみで慢性拒絶反応の発症を完全に予防することは困難と予想される。当面は, 慢性期の免疫抑制剤の投与を適正量で確実にを行い長期予後に影響する acute on chronic rejection の予防を行うことが臨床的には重要と考える。

結 論

急性拒絶反応はその発症時期が早いものの方が, 臨床的な慢性拒絶反応による移植腎喪失への影響は少なかった。しかし拒絶反応時の最高血清クレアチニン値が 2 mg/dl を超えると, 長期成績に悪影響を及ぼしていた。

稿を終えるにあたり, 症例の提供をいただいた下記施設に感謝します。

小牧市民病院泌尿器科 (部長: 松浦 治), 名古屋記念病院泌尿器科 (副院長: 藤田民夫), 市立岡崎病院泌尿器科 (第一部長: 山田 伸), 静岡済生会総合病院泌尿器科 (部長: 権 永鉄), 成田記念病院泌尿器科 (部長: 平林 聡)

文 献

- 1) Paul LC: Chronic allograft nephropathy: Kidney Int **56**: 783, 1999
- 2) 絹川 常郎, 小野 佳成, 大島 伸一. Acute late rejection の治療と予後. 泌尿紀要 **44**: 347-351, 1998
- 3) Furukawa T, Kinukawa T, Hattori R, et al.: Multivariate analysis of the factors affecting cadaver kidney allograft survival in the chronic stage. Transplant Proc **28**: 1565-1567, 1996
- 4) 日本腎移植臨床研究会, 日本移植学会: 腎移植臨床統計報告 (2000) II, 1999年追加報告. 移植 **36**: 91-105, 2001
- 5) Kinukawa T, Ono Y, Takeuchi N, et al.: Analysis of long-term results in kidney transplantation performed using a rejection free protocol with cyclosporine and thoracic duct drainage. Transplant Proc **29**: 946-947, 1997

(Received on July 2, 2002)

(Accepted on July 4, 2002)