

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Long term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single center experience over the past 34 years in Japan
別タイトル	小児腎移植の長期成績:日本における過去34年にわたる単一施設の経験
作成者(著者)	青木, 裕次郎
公開者	東邦大学
発行日	2020.12.24
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査: 松裏裕行 / タイトル: Long term outcomes of pediatric kidney transplantation: A single center experience over the past 34 years in Japan / 著者: Yujiro Aoki, Yuko Hamasaki, Hiroyuki Satoh, Zenichi Matsui, Masaki Muramatsu, Riku Hamada, Ryoko Harada, Kenji Ishikura, Hiroshi Hataya, Masataka Honda, Ken Sakai, Seiichiro Shishido / 掲載誌: International Journal of Urology / 巻号・発行年等: 27(2):172-178, 2020
報告番号	32661乙第2935号
学位記番号	乙第2777号
学位授与年月日	2020.12.24
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD22513703">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD22513703</a>

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

青木裕次郎より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2777 号

学位申請者 : あお き ゆう じ ろう  
青 木 裕 次 郎

学位論文 : Long - term outcomes of pediatric kidney transplantation:  
A single - center experience over the past 34 years in  
Japan

(小児腎移植の長期成績：日本における過去 34 年にわたる  
単一施設の経験)

著 者 : Yujiro Aoki, Yuko Hamasaki, Hiroyuki Satoh, Zenichi Matsui, Masaki  
Muramatsu, Riku Hamada, Ryoko Harada, Kenji Ishikura, Hiroshi Hataya,  
Masataka Honda, Ken Sakai, Seiichiro Shishido

公表誌 : International Journal of Urology 27 (2):172–178, 2020

論文内容の要旨 :

【緒言】本邦での 19 歳未満の末期腎不全患者の発生率は、人口 100 万人あたりの患者数 (pmarp: per million of the age-related population) として示すと 4.0 pmarp であり、欧米 (欧州 11 ヶ国 9.5 pmarp, 米国 15.5 pmarp) と比べて低いことがわが国の特徴で、本邦では年間 90 件前後の小児腎移植が行われている。小児腎不全患者において、早期の腎移植は生存と成長、認知発達を改善するのみではなく、QOL の改善にも寄与しており、近年の小児腎不全医療の躍進と免疫抑制剤の臨床応用により、小児腎移植は確立されつつあり、その治療成績は飛躍的に向上している。その一方で、免疫学的および非免疫学的な要因が関与する慢性移植腎症は、移植腎廃絶の最も多い原因で、小児腎移植患者の移植腎機能が廃絶して透析療法になった場合には、移植腎生着中と比べて死亡リスクが 4.85 倍高くなることも報告されており、生命予後の点からも移植腎生着率の向上は重要な課題である。本邦の小児腎移植の成績に及ぼす因子を検討した報告は少なく、本研究では、小児期に腎移植が行われた患者の移植腎と生命予後を調査し、長期生着に関する危険因子を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】本研究は、1975 年 1 月から 2009 年 12 月までに、東京都立清瀬小児病院泌尿器科 (東京都立小児総合医療センターの前身) において 18 歳以下で腎移植が行われた 377 人 (腎移植数 400 回) を主対象とした。研究方法は、東京都立小児総合医

療センターと、一部は東邦大学医療センター大森病院にて腎移植後の診療がされているため、実際は多施設共同による後ろ向きコホート研究として行われた。対象は、免疫抑制プロトコルの違いにより、Era1（1975-1985年：ステロイド、代謝拮抗剤）、Era2（1986-2001年：カルシニューリン阻害剤、ステロイド、代謝拮抗剤）、Era3（2002-2009年：IL-2受容体阻害剤、ステロイド、カルシニューリン阻害剤、代謝拮抗剤）に分けて検討し、各施設の診療録から抽出した臨床データをもとに解析した。統計解析は、累積生存率はKaplan-Meier法にて算出し、2群間の比較にはlog-rank testを用いて統計学的な有意差検定を行った。また、腎移植後生着に及ぼす危険因子の検討には、Cox比例ハザードモデルで単変量解析と多変量解析を行い、いずれの検定においても $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。本研究は、東京都立小児総合医療センターと東邦大学医療センター大森病院の各倫理委員会において審査および承認後に研究が開始され、オプトアウトを用いた臨床研究により、患者に研究参加を拒否する機会を保障し、倫理的に配慮して研究が行われた。

**【結果】**移植時年齢は中央値9.7歳、移植時体重は中央値20.6kgであった。364人（91.0%）は生体腎ドナーによる腎移植が行われた。移植後1年以内の急性拒絶反応の発症率は、Era1の61.0%からEra3の14.5%へ大幅に減少した（ $P < 0.001$ ）。全症例の10年、15年、20年の移植後生着率は、それぞれ72%、60%、50%であった。免疫抑制プロトコル別のEra1-3において、移植腎生着率は1年81%、93%、95%、5年66%、86%、93%で、10年47%、79%、89%であった。全症例の5年、10年、20年の移植後生存率は、それぞれ96%、93%、88%であった。移植腎廃絶の最も多い原因は慢性移植腎症で、観察期間中に47人（12.5%）が死亡し、主な死因は感染症12人（26%）と心臓疾患7人（15%）であった。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析では、冷阻血時間（ハザード比1.385、95%信頼区間1.251-1.603）、急性拒絶反応（ハザード比1.682、95%信頼区間1.547-3.842）、再移植（ハザード比2.680、95%信頼区間1.759-3.982）および瀬腎移植（ハザード比2.957、95%信頼区間1.754-4.691）は、移植後10年における移植腎廃絶の独立した危険因子であった。

**【考察】**本研究では、30年以上にわたる小児腎移植後の長期的な結果を報告した。これまでの報告では、小児腎移植後の移植腎生着率は10年45-72%、15年35-59%、20年30-40%とされており、本研究においても同様の結果であった。腎移植後の成績は、カルシニューリン阻害剤の導入以降、移植後早期の急性拒絶反応の発症率は減少し、移植腎生着率は向上に寄与した。しかし、新規免疫抑制剤の導入による免疫抑制プロトコルの変遷にもかかわらず、本研究のEra2とEra3の間で移植腎生着率に有意差はなかった。さらに、腎移植後10年目以降の移植腎廃絶の理由は、慢性移植腎症が80%を超えており、より長期の移植腎生着における慢性移植腎症の克服は課題と考えられた。

**【結語】**免疫抑制剤の進歩により、過去30年間で小児腎移植の移植腎生着率は向上した。特に、移植後早期の急性拒絶反応を回避することは、移植腎生着率の改善に寄与した。今後は、慢性移植腎症の進行を抑制し、より長期の移植腎生着を目指していく必要がある。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2777 号	氏 名	青 木 裕 次 郎
学位審査担当者	主 査	松 裏 裕 行
	副 査	常 喜 信 彦
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	内 藤 篤 彦
	副 査	関 戸 哲 利
<p>学位論文の審査結果の要旨：</p> <p>本邦では年間90件前後の小児腎移植が行われ、早期の腎移植は生命予後のみならず成長と認知発達を改善し、小児末期腎不全患者のQOL改善に多大な貢献を行ってきた。近年はその治療成績が飛躍的に向上しているものの、本邦における小児腎移植の予後規定因子を検討した報告は少ない。そこで申請者らは移植腎の長期生着に関する危険因子を明らかにすることを目的として本研究を行なった。対象は1975年1月から2009年12月までに、東京都立清瀬小児病院泌尿器科（東京都立小児総合医療センターの前身）において18歳以下で腎移植が行われた377人（腎移植数400回）で、免疫抑制プロトコールの違いにより3期に分けて検討した。その結果、移植後1年以内の急性拒絶反応の発症率は、第1期の61.0%から第3期の14.5%へ大幅に減少していた（<math>P &lt; 0.001</math>）。そしてCox比例ハザードモデルによる多変量解析で冷阻血時間、急性拒絶反応、再移植、献腎移植が移植後10年における移植腎廃絶の独立した危険因子であることを明らかにした。しかし、腎移植後10年目以降の移植腎廃絶の内訳では慢性移植腎症が80%を超えていることから、今後は、より長期の移植腎生着における慢性移植腎症の進行を抑制して更なる長期移植腎生着を目指す必要があると結論づけている。</p> <p>2020年10月26日に開催された学位審査会において、青木氏は研究内容のプレゼンテーションを行ない研究結果の骨子と成果および限界について説得力のある説明を行なった。さらには、慢性抗体関連型拒絶反応の克服、末期腎不全患者におけるAYA世代の医療とケアの対策など、長期的展望と課題などについても明確なビジョンを持って抱負を語った後、申請者と審査委員の間で活発な質疑応答が行われた。具体的には、治療成績向上における免疫抑制剤以外の因子、移植1日目の死亡例の詳細な情報、移植腎廃絶におけるCAKUT（腎泌尿器系の先天性異常）の関与に関する見解、当院における今後の術者の育成をはじめとする後進の指導についての抱負など、多数の質問が主査および副査の全員からなされ、すべての質問事項に対して申請者は的確かつ明解に説得力のある回答を行なった。</p> <p>以上より、本論文は小児の腎移植症例を科学的に俯瞰し適切な統計学的手法を駆使して、移植後早期の急性拒絶反応を回避することの重要性と、慢性移植腎症の克服が予後改善に最も重要な課題であることを明らかにした論文と判断された。即ち、本邦における小児腎臓移植の実績を明らかにしただけでなく今後の小児腎移植への課題を明確にした優れた研究成果と高く評価され、審査委員全員一致で学位論文に値するとの結論を得た。</p>		