

総説

臓器移植における基礎と臨床—最近の知見

腎移植の現状と課題

宍戸清一郎

東邦大学医学部腎臓学講座

要約：近年，強力な新規免疫抑制薬の登場や術前・術後管理技術の向上などにより，急性拒絶反応の発現頻度は著明に低下し，短期・中期の腎移植成績には有意な改善を認める。

しかし腎移植後の長期予後には数多くの免疫学的因子と非免疫学的因子が関与しており，未解決な問題も多い。なかでも De novo のドナー特異的抗 HLA 抗体とこれに伴う慢性抗体関連型拒絶反応は移植腎の長期予後を左右する免疫学的因子として注目されている。現在，有効な予防法・治療法は確立されておらず，各領域における更なる研究と改善への努力が望まれる。非免疫学的因子としては，薬剤性腎障害や原病再発，高血圧や高脂質血症などの代謝系因子など多彩な要因がある。特に，感染症，心血管系合併症，悪性新生物などの合併症による移植腎生着中の死亡は大きな問題であり，これらに関する対策も今後の重要な課題となっている。

東邦医学会誌 64(3) : 163-165, 2017

KEYWORDS : kidney transplantation, chronic rejection, anti-HLA antibodies

本邦における慢性腎不全/腎移植の動向

現在本邦における慢性腎不全患者数は年々増加しており，2014 年末の透析患者数は 319,388 例となっている。一方腎移植に関しても，2000 年以降は移植数も年々増加しているが，この数年は年間 1,600 例前後で経過している。日本移植学会による 2015 年度報告 (Factbook 2015) によれば，生体腎移植 1,471 例 (92.1%)，献腎移植 127 例 (7.9%)，合計 1,598 例が施行されており，前年より生体腎は増加，献腎は若干減少していた。

最近の腎移植成績

近年強力な新規免疫抑制剤の出現と免疫抑制プロトコルの改善により，急性拒絶反応の発症頻度は著明に低下した。北米における North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) のデータによれば，1987 年から 1991 年までの移植後 12 ヶ月以内の拒絶反応の発現頻度は生体腎 52.8%，献腎 67.4% であったのに対し，2007 年から 2013 年ではそれぞれ 9.3%，13.8% と有

意に低下している。United States Renal Data System (USRDS) による成人のデータでも，移植後 12 ヶ月以内の拒絶反応の頻度は，2004 年以降生体腎，献腎ともに 10% 程度と報告されている。

これに伴い移植後の長期成績に関しても著明な向上が認められる。前述の Factbook 2015 によれば，1990 年から 2000 年における 1 年，5 年および 10 年生着率が生体腎で 93.4%，83.4%，70.4%，献腎では 84.5%，68.7%，55.7% であったのに対し，2000 年から 2005 年のデータではそれぞれ 97.2%，92.3%，84.9% および 89.7%，79.2%，66.3% と有意な改善がみられる。

当院における腎移植成績でも，シクロスポリンの導入初期である 1990 年から 1995 年までの 5 年間と，プログラフやネオオーラル，セルセプトといった新規免疫抑制剤が出揃った 2005 年から 2010 年までのデータで比較すると，1 年，5 年および 10 年生着率は，それぞれ 92.6%，85.2%，66.9% に対し 97.9%，95.3%，95.3% と有意な改善を認める (Fig. 1)。

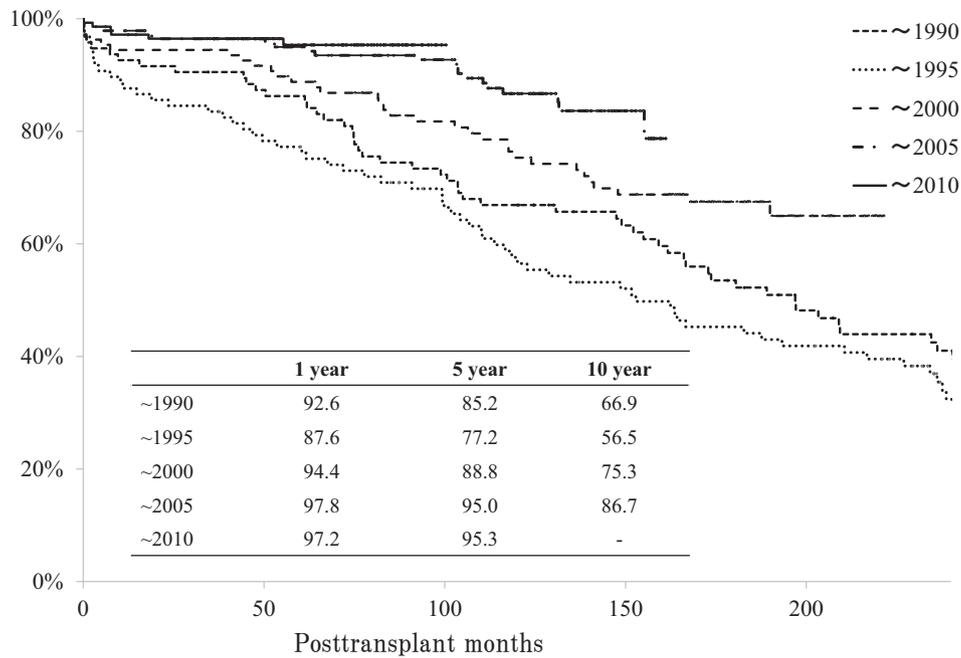


Fig. 1

Graft survival after kidney transplantation by transplant year.
Toho University 2016

腎移植の長期予後を妨げる因子

このように腎移植の治療成績には大きな改善がみられるが、未解決の問題も多く残されている。移植後のQOLの向上には、良好な腎機能を長期にわたり維持することが必要条件となる。確かに腎移植後の短期・中期成績には大きな改善が認められるが、移植後10年あるいは20年目以降も移植腎喪失に至る症例が存在する。

移植腎機能喪失理由として最も頻度が高いのは慢性拒絶反応である。この成因には免疫学的因子と非免疫学的因子が複合的に関与していることが知られている。免疫学的因子には、細胞性免疫（慢性潜在的細胞性拒絶反応）と液性免疫（抗体関連型拒絶）の関与が考えられ、免疫抑制剤の怠業（nonadherence）とも深く関連している。非免疫学的因子としては、薬剤性腎障害や原病再発、高血圧や高脂質血症などの代謝系因子など多彩な要因がある。

成人では、移植腎自体は生着している間の死亡例が多いのも特徴である。原因としては、感染症、心血管系合併症（心疾患、脳血管障害）、悪性新生物が全体の約60%を占める。したがって、これらに関する対策や治療も今後の重要な課題となっている。

慢性抗体関連型拒絶反応

近年、フローサイトメトリーやルミネックスビーズを用

いた抗HLA抗体の検査方法（solid phase法）の進歩に伴い、抗HLA抗体が関与する慢性腎障害が注目されている。これらの新しい検査法により、ドナー細胞を用いた古典的 complement dependent cytotoxicity (CDC) 法では検出できなかった微量な抗HLA抗体の検出が可能になった。加えてこれらの抗体がドナー特異的抗体（Donor specific antibody : DSA）であるか否かを決定することも可能になり、従来は検出できなかった既存の抗HLA抗体による急性抗体関連型拒絶反応の診断や予防（脱感作）に大きな進歩をもたらした。

さらに2000年代後半に入り、移植後 de novo の抗HLA抗体産生が認められること、de novo DSAに関連する慢性抗体関連型拒絶反応が移植腎機能障害に強く関与していることについて多くの報告が認められる。特に最近の研究では、慢性抗体関連型拒絶に関与するのはクラスII抗体であり、特にHLA-DQに対する抗体が慢性抗体関連型拒絶反応（CAMR）および古典的慢性拒絶反応の病理組織学的所見とされている移植腎糸球体症（Transplant glomerulopathy : TGP）に強く関与していることが報告されている¹⁻³⁾。一方、以前、移植腎生検において病理組織学的に抗体関連型拒絶のマーカーとして重要視されていたC4dはDSA陽性のCAMRでは必ずしも陽性とはならないことも報告されている。

De novo DSAの出現時期に関して、最近いくつかの前

方視的研究が報告されている。Wiebe ら¹⁾によれば、腎移植患者 315 例を平均 6.2 年フォローした結果、47 例 (15%) に DSA の発現を認めた。発現までの期間は平均 4.6 ± 3.0 年であり、47 例中 32 例はクラス II 抗体であり、DSA の発現を認めた症例の長期成績 (10 年生着) は有意に不良であった。また彼らの報告によれば、DSA の発現には免疫抑制剤の nonadherence が強く関与していたとしている。Ginevri ら²⁾による小児腎移植患者を対象とした研究でも、術前抗 HLA 抗体を持たない小児 82 例を術後 4.3 年フォローした結果、19 例 (23%) に DSA、24 例 (29%) 非 DSA 抗体を認めた。DSA 検出までの期間 (中央値) は 24 ヶ月であり、多くは HLA-DQ に対する抗体であった。また腎生検の結果、DSA を有する 17 例中 11 例 (65%) に慢性抗体関連型拒絶の所見を認めたと報告している。さらに、やはり 210 例の小児腎移植患者を対象とした Kim らの研究では³⁾、75 例 (35%) と比較的高率に、術後早期 (中央値 0.25 年) から抗 HLA 抗体の出現を認めた。興味深いことに、このうち 35 例 (47%) は経過観察中にこれら DSA の自然消失を認めており、移植後早期の抗体出現例、および抗体検出時の peak MFI 値が低い症例で自然消失例が多かったとしている。これら一連の報告からは、DSA 出現後の時間的経緯、抗体量などが腎障害の進行のリスクとなっていることが考えられる。加えて、Loupy らは DSA の中でも補体結合能 (C1q-fixing DSA) の有無により微小血管炎に始まる組織障害は異なることを報告している⁴⁾。C1q 陰性の DSA の場合、C1q 陽性 DSA に比べて、TGP のみならず間質の線維化や尿細管炎などの組織所見も有意に少なかった。したがって、DSA が検出されている症例の中でも、抗体の C1q 結合能やサブクラスによって、組織障害に至る経過は異なる可能性が示されている。

今後は当然慢性抗体関連型拒絶反応に対する治療法が問

題になってくるが、現在明らかに有効な治療法の報告はない。Gupta らの最近の研究では⁵⁾、急性抗体関連型拒絶反応に用いられるような治療全般 (血漿交換, IVig, Rituximab, Bortezomib など) は慢性期の抗体関連型拒絶反応に対して反応が悪いことが示されている。また最近、補体の C5 に対するモノクローナル抗体である Eculizumab の有用性も検討されている。今後早期発見とともに早期介入の効果検討が必要である。

おわりに

近年強力な新規免疫抑制剤の出現と免疫抑制プロトコルにより、腎移植後の短期・中長期成績には著しい改善が認められる。しかし、腎移植後の長期生着には数多くの免疫学的因子と非免疫学的因子が関与しており、更なる成績の改善を目指して各領域における研究と改善への努力が望まれる。

文 献

- 1) Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012; 12: 1157-67.
- 2) Ginevri F, Nocera A, Comoli P, et al. Posttransplant de novo donor-specific hla antibodies identify pediatric kidney recipients at risk for late antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2012; 12: 3356-62.
- 3) Kim JJ, Balasubramanian R, Michaelides G, et al. The clinical spectrum of de novo donor-specific antibodies in pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2014; 14: 2350-8.
- 4) Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney allograft survival. *New Eng J Med.* 2013; 369: 1215-26.
- 5) Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, et al. Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation.* 2014; 97: 1240-6.