

総説 腎移植シリーズ

腎移植と移植臓器の動脈硬化

国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・内科

山田 研一

はじめに

近年の移植医療では、新規の免疫抑制剤の登場、移植医療技術の進歩や患者ケアの向上に伴い、急性拒絶反応は克服できるようになり、予後改善が目覚ましいものとなった。しかし反面、感染症発症の質的な変化と同時に、長期生着に伴う慢性移植腎障害が患者 QOL 向上を阻む課題としてクローズアップされてきている。国民生活様式の欧米化に伴い生活習慣病に関連した病態がさらに加味され、慢性期の移植腎障害を複雑にしている。欧米の主たる臓器移植である腎、心、肝移植での late graft loss の頻度は年 3~5% に達する¹⁻³⁾。本 review では大別して、臓器移植に伴う免疫学的機序、特に慢性拒絶反応に伴う動脈硬化と、非免疫学的機序の関与について概説する。理解を容易にするために、ヒト臓器移植、特に心移植慢性期における慢性拒絶による冠動脈硬化の病態と、加齢に伴う動脈硬化や動脈形成後再狭窄の病態との比較を提示する(表)(鈴木らによる報告⁴⁾)。

慢性拒絶反応と動脈硬化

ここで言う「慢性拒絶反応」とは、純粹に host-anti-graft immune response による動脈や細動脈狭窄の原因となる慢性血管性拒絶反応(chronic vascular rejection)が主体となる。chronic vascular rejection の病像の実体とはどんなことだろうか。まず第一に、血管内腔の狭窄・制限が血管内膜肥厚に基因するとされる。血管内膜肥厚には血管平滑筋細胞の形質変換を伴う遊走と、増殖および細胞外基質の増生、一部白血球の遊走を認める。さらに近年の血管内視鏡による chronic vascular rejection の研究によると、adventitial scarring による動脈の拘縮(con-

表 動脈硬化の比較

	移植後冠動脈硬化	動脈形成後再狭窄	粥状冠動脈硬化
部位	びまん性, 末梢性	部分的	部分的, 中枢性
組織像	求心性内膜肥厚	求心性内膜肥厚	偏心性
石灰化	認められない。	認められない。	しばしば認める。
内弾性板	無変化	しばしば破裂	しばしば破裂
細胞浸潤	ときに認める。	ときに認める。	認められない。
進展速度	月単位	月単位	年単位
危険因子	不明	不明	高血圧症, 糖尿病など
治療	再移植	PTCA, CABG	PTCA, CABG

(文献 4 より引用)

strictive remodeling)も認められ, Tリンパ球やM ϕ (マクロファージ)も周囲に観察され, これらの細胞からのchemical mediatorによる局所傷害と細胞外基質増生が着目されている^{5,6)}。このconstrictive remodelingは動脈硬化やバルーン再狭窄でも認められる。さらにこれらのことと同時に, 血管は血管内皮依存性血管拡張障害(vasoconstriction)を起こす。特に急性拒絶反応の既往はその傷害を強くする。この一連の反応がび慢性に求心性内膜肥厚を生じさせると同時に, 細動脈から細動脈枝にまで末梢性に及ぶことが観察される(表)。

Chronic vascular rejectionの免疫学的機序

まず, この機序には三つの重要な役者の関与が認められる。①抗原活性化されたCD4+cytokine産生“helper” T cells, ②活性化CD8+“cytolytic” T cells(CTL), ③Bリンパ球による抗体産生, である。活性化CD4+T細胞は, CD8+CTLの代謝の調節, IL-2分泌作用を通じ直接的に, またCTLの分化調節のためにいわゆるdendritic cell(M ϕ)を活性化する。また, 抗体産生B cellの分化と活性を調節, さらに抗原非依存性にM ϕ を活性化し, 活性酸素種, NO, degradative enzymesの分泌をもたらす。これら一連の反応は臓器組織移植の場合, DTH(delayed-type hypersensitivity)と考えられる。慢性のまた反復する活性化CD4+T細胞は, DTH誘発のサイトカイン, IFN γ , リンフォトキシンを, またeosinophil活性化サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-13), さらに免疫抑制性サイトカインIL-10やTGF β の産生分泌を生じ, Tリンパ球のsubsetの分化・産生, それぞれTH1 cell, TH2 cellおよびTH3(またはT regulatory(T_R)) cellへの分化・産生をきたす⁷⁾。これらが相互にリンパ球活性化を調節し合っている。一方, CTLや抗体が慢性拒絶自体を直接的に誘発しているという証拠は現在のところまだないが, subclinicalな進展性のacute smoldering rejectionが慢性血管拒絶に関与している可能性は十分にある。

Chronic vascular rejectionと非免疫学的機序の関与

移植周術期のischemia/reperfusionによる傷害, hypoxiaなどは, 同様のproinflammatory responseを誘発する。また, 免疫抑制剤に関連した高血圧(シクロスポリンによる交感神経系亢進), さらに易感染性, 特にCMV感染と移植動脈硬化との関連性の報告がある⁸⁾。免疫抑制剤に関連したdyslipidemiaや糖尿病の合併も, 血管障害を増長させる大きな要因になると思われる。さらに近年, 生活習慣病に関連したmetabolic syndromeに表現される因子が加味され, これらが移植患者の動脈硬化促進因子となりdeath with functioning graftなどを誘発し, 患者QOLの低下につながっている可能性は否定できない。

Chronic vascular rejectionについての想定される機序について図に示す。移植臓器の血管内皮細胞傷害が, 免疫学的な攻撃(acute rejectionなど)による傷害を基礎に, ischemia/reperfusionによる傷害, dyslipidemia, 高血圧, 感染, IGTや糖尿病を含めた糖代謝異常による傷害が加味・装飾される。傷害された血管内皮細胞は, 生理活性物質やサイトカインを活性化し, 血管平滑筋細胞の形成変換, M ϕ も含めた分化・増殖を通じ動脈硬化形成に加担する。この場合, chronic vascular rejectionはacute vascular rejectionやその他の因子の慢性的, かつsmolderingな作用の結果と位置づけられるかもしれない。さらにその血管内皮細胞傷害は補体系を活性化し, M ϕ (IL-12分泌も含め)も活性化する。これらはTH1 cellシステムの分化を誘発し, IFN γ , さらにTNF α , リンフォトキシンなどの分泌を促し, これらがviscious cycleとなってさらに活性化する。このこと(TH1 predominant effect)はchronic DTHの病態であり, chronic vascular rejection(arteriosclerosis)が形成されると想定される。最近興味あることは, M ϕ のみならず活性化Tリンパ球自体による, HLA class II依存性の血管平滑筋細胞

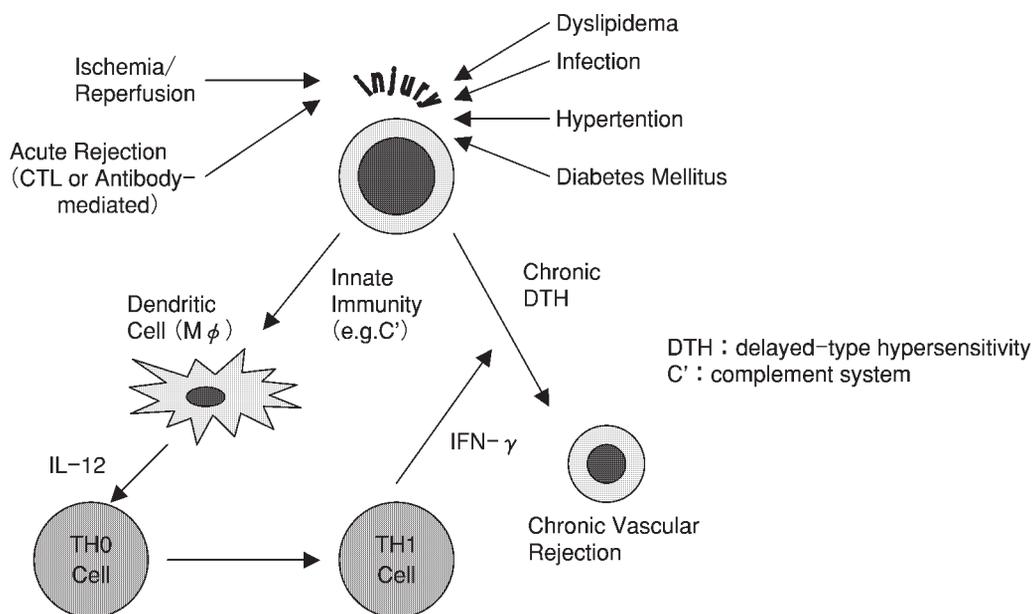


図 Chronic vascular rejection と免疫調節モデル

増殖の調節機序の存在⁹⁾, また同じく活性酸素種の分泌, さらに蛋白分解酵素(セリンプロテアーゼであるウロキナーゼ)などの分泌も認められた¹⁰⁾. chronic vascular rejection 形成には純粋な immunological response に non-immunological response の二重三重の反応機構が関与していることが明らかになり, 今後の研究解明が期待される。

文 献

1. Cecka JM. Clinical outcome of renal transplantation. Factors influencing patient and graft survival. *Surg Clin North Am* 1998 ; 78 : 133-148.
2. Keck BM, Bennett LE, Rosendale J, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation. *Clin Transplant* 1999 ; 13 : 35-49.
3. Smith CM, Davies DB, McBride MA. Liver transplantation in the United States : a report from the UNOS liver transplant registry. *Clin Transplant* 1999 ; 13 : 23-24.
4. 鈴木淳一, 磯部光章, 森下竜一, 金田安史, 川内基裕, 天野 純. 遺伝子導入による移植心慢性拒絶の抑制. *Jpn J Clin Immun* 1999 ; 22(6) : 418-421.
5. Lim TT, Liang DH, Botas J, Schroeder JC, Oesterle SN, Yeung AC. Role of compensatory enlargement and shrinkage in transplant coronary artery disease. Serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997 ; 95 : 855-859.
6. Schwarzacher SP, Uren NG, Ward MR, Schwarzkopf A, Giannetti N, Hung S, Fitzgerald P, Oesterle SN, Yeung AC. Determinants of coronary remodeling in transplant coronary study. *Circulation* 2000 ; 101 : 1384-1389.
7. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets : Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996 ; 17 : 138-146.
8. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Stames VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989 ; 261 : 3561-3566.
9. Yamada K, Hatakeyama E, Sakamaki T, Nishimura M, Arita S, Sakamoto K, Hamaguchi K, Nakajima K, Otsuka M, Tanabe K. Involvement of platelet-derived growth factor and histocompatibility of DRB 1 in chronic renal allograft nephropathy. 2001 ; 71 : 936-941.
10. Yamaguchi Y, Yamada K, Suzuki T, Wu Y, Kita K, Takahashi S, Ichinose M, Suzuki N. Induction of uPA release in human peripheral blood lymphocytes by [deamino-Cys1, D-Arg8]-vasopressin(dDAVP). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287(in press).