

総説 腎移植シリーズ

移植腎長期生着成績向上に向けて

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター

両角 國男 武田 朝美 打田 和治

はじめに

腎移植は腎臓の提供を前提とする医療である。提供された貴重な腎臓を喪失しないように最大限の努力が重ねられている。しかし、臓器移植に立ちはだかる移植免疫の壁、すなわち拒絶反応の完全な克服は困難である。1980年頃から始まったカルシニューリン阻害薬時代において、強力な移植免疫抑制効果により急性拒絶反応は減少・軽症化し、移植後1年以内の移植腎機能喪失率は減少した。しかし、移植2年目以降に毎年3～5%の割合で認められる慢性移植腎機能喪失率は改善しないとの報告が相次いだ。

1990年以降腎移植成績は改善していることが報告された¹⁾が、タクロリムスや2000年以降に導入されたMMF²⁾、抗CD25モノクローナル抗体³⁾、カルシニューリン阻害薬の改良製剤の薬物動態による至適投与法⁴⁾などにて、21世紀に入ってから移植成績は劇的に向上している。図にわれわれの施設での成績を示すが、5年生着率95%は到達可能で、移植後2年以降の移植腎機能喪失率が3～5%の時代は通り過ぎ、今後登場してくる従来とは異なった機序による免疫抑制薬⁵⁾を加え、新しい免疫抑制療法時代に入ったと言える。また、2000年頃

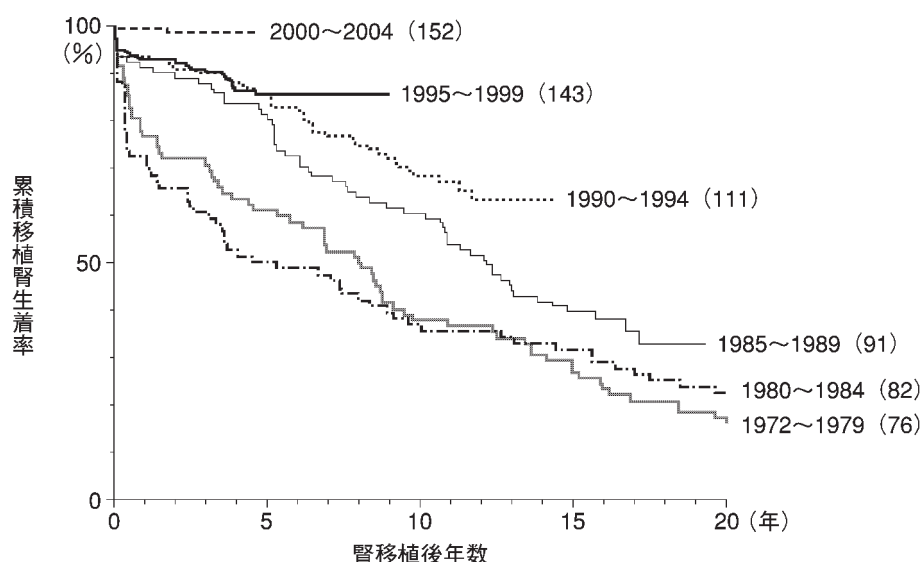


図 生体腎移植の年代別成績(n=655)
(名古屋第二赤十字病院)

表 1 移植腎に出現する慢性機能障害の原因

1. 免疫学的機序によるもの
拒絶反応：急性拒絶反応(頻回再燃・再発型を含む。)
1) T リンパ球関連型拒絶反応
2) 抗体関連型拒絶反応(抗 HLA 抗体, 抗 ABO 血液型抗体, その他)
3) 混合型
慢性拒絶反応(acute on chronic rejection を含む。)
1) T リンパ球関連型拒絶反応
2) 抗体関連型拒絶反応(抗 HLA 抗体, 抗 ABO 血液型抗体, その他)
3) 混合型
2. 非免疫学的機序によるもの
糸球体腎炎(再発性, <i>de novo</i> 型)
免疫抑制薬(calcineurin inhibitor)の腎毒性(主に慢性腎毒性)
原病の再発(代謝性疾患など)
ネフロン数ミスマッチ(原因を問わず, すべての移植腎機能低下状態を含む。)
＝糸球体過剰濾過状態(糸球体高血圧の存在)
例：ドナーとレシピエントの著しい体重差(小児や高齢ドナーなど)
高血圧症
高脂血症
腎虚血
移植腎の老化
その他
移植腎機能障害の特徴は, 移植後の経過が長くなると, 複数因子が同時に存在し, 単一原因による機能喪失は少なくなる。

より, 拒絶反応の病態解析に関する進歩, 特に抗体関連型拒絶反応の診断と治療に関する研究⁶⁻¹⁰⁾が発展し, 移植成績を大きく向上させたと考えられる。

カルシニューリン阻害薬時代となった 1980 年からの 25 年間を振り返ると, 急性拒絶反応をどのように予防し治療するか, 慢性拒絶反応の病態に即した対策を講ずること, そして, 拒絶反応の病態が明確にされ, より強力な免疫抑制療法を個別化することが, 短・中期の移植成績の向上に重要であることが示された。

こうした進歩を背景に, 20 年以上の生着を視野に入れた長期生着率の向上を得るためにはどのようにしたらよいか考える必要がある。本稿では移植腎障害機序を要約し, 最近の話題である拒絶反応の病態解析を抗体関連型拒絶反応の診断と治療の進歩, 長期移植腎生着を阻む最大原因とされる広義の慢性拒絶反応への対策を考察する。慢性拒絶反応の定義が曖昧なため, 慢性拒絶反応として論じられる病態は必ずしも同一でない^{11,12)}ことはこの総説シリーズにて紹介されている。総説シリーズ「腎移植」の最終回にあたる本稿では, 慢性移植腎機能障害の病態については, 免疫学的障害機序の有無に基づき慢性拒絶反応の定義を明確にしたうえで, 長期生着移植腎の機能障害予防について概説する。

移植腎機能障害機序

移植腎機能障害を原因別に, 免疫学的によるものと非免疫学的によるものに大別して表 1 に示した。移植腎障害の最大因子は拒絶反応である。移植腎長期成績を改善するための最良の方法は, 拒絶反応の完全な克服である。トレランスの誘導が免疫抑制療法の究極の目標であるが, 残念ながら現時点では不可能である。また, 移植免疫抑制療法には感染症などの致死的な合併症を誘発する危険性があるため, 免疫抑制療法を過剰に行うことはできない。免疫抑制療法を最も効果的に安全に行うための努力は大きな成果を残してきた。免疫抑制療法の進歩

により、患者生存率や移植腎生着率が向上したことは、免疫学的因子への対策が成功したことを意味している。

1980年代のカルシニューリン阻害薬導入は、Tリンパ球関連型拒絶反応、特に急性拒絶反応の減少と軽症化、重篤な感染症の減少をもたらした。その結果、腎移植が冒険的治療ではなく一般的治療として定着するうえで大きな貢献をした。しかし、長期生着成績の改善には大きな課題を残し、慢性移植腎機能障害(=広義の慢性拒絶反応)が次の大きな壁となった。2000年以降の免疫抑制療法の進歩により、この壁は移植後5年間に限っては低くなった。しかし、10～20年の生着成績を改善するためには、いまだに大きな壁として立ちどまっている。慢性移植腎機能障害は、免疫学的機序と非免疫学的機序を区別することができるかが最大の課題であった。拒絶反応の病態として、急性拒絶反応に加え、慢性拒絶反応に関しても、抗体関連型とTリンパ球関連型の鑑別が可能となってきた¹⁰⁾。抗体関連型拒絶反応の病態解析を可能とする診断技術の進歩は目覚ましい。一方、非免疫学的機序に関しては、病態解析を正確に行うための診断技術は進歩していない。この非免疫学的因子のなかで、カルシニューリン阻害薬の慢性腎毒性の関与が特に重要とされている。しかし、カルシニューリン阻害薬の投与中止は拒絶反応を惹起する危険性があるため、その投与は慎重に行われている。現在、最近登場した強力な免疫抑制薬により可能性が見え始めたところである。さらに、慢性移植腎機能障害を進行させる糸球体高血圧や線維化促進機序など、共通パスウェイに注目が集まっている。

抗体関連型拒絶反応とその対策

拒絶反応は、表1に示したように、病態から考えると、Tリンパ球関連型細胞性免疫機構、抗ドナー抗体関連型液性免疫機構、両者の混在または不明、の3群に分類される。近年、移植免疫機構の解明や拒絶反応の病理診断の進歩により病態を反映できるようになり、従来の分類との関連が明確になってきた¹⁰⁾。通常の急性Tリンパ球関連型拒絶反応の病理所見は、拒絶反応病理所見より、尿細管間質型拒絶反応と血管型拒絶反応である。尿細管間質型拒絶反応の病理所見は、間質へのリンパ球浸潤と尿細管炎が主病変である。増殖性内膜炎にとどまる血管型拒絶反応はTリンパ球関連型により惹起される¹⁰⁾。

抗体関連型拒絶反応の抗ドナー抗体として最も重要なものは抗ドナーHLA抗体である。抗ドナーHLA抗体は超急性拒絶反応を惹起するため、移植前直接交差試験で抗ドナー抗体のないことを確認している。しかし、弱い抗ドナー抗体は血清学的交差試験(CDC法)では検出できないことがあるため、促進型拒絶反応や移植早期に激しい抗体関連型拒絶反応の出現をみる。検査技術の進歩により微量の抗ドナー抗体でも、Flow cytometry cross-match¹³⁾やFlow PRA法にて検出できるようになり、血清学的交差試験陰性でも抗ドナー抗体関連拒絶反応の存在が確認されてきた。また、わが国では多数のABO血液型不適合腎移植が行われている¹⁴⁾。抗ABO血液型抗体も重要な抗ドナー抗体であり、ABO血液型不適合腎移植後には抗体関連型液性拒絶反応が生ずる危険がある¹⁵⁾。抗ドナーHLA抗体も抗ABO血液型抗体も同様の抗体関連型拒絶反応を惹起する。抗体関連型拒絶反応には、抗ドナー抗体が陽性で、傍尿細管毛細血管壁へのC4d(補体代謝物)の沈着がびまん性にあり、臨床病理所見として、1)急性尿細管壊死、2)傍尿細管毛細血管内に多数の好中球や単核球の集積や糸球体毛細血管内に好中球を多く含む強い移植糸球体炎を認めるタイプ、3)動脈壁の貫通性血管炎やフィブリノイド変性を認めるタイプの3群がある¹⁰⁾。この基準により急性抗体関連型拒絶反応を的確に診断できるようになった。ステロイド抵抗性急性拒絶反応の1/3以上は、C4d陽性、抗ドナー抗体(+)の液性拒絶反応であり、血中に存在する抗体を血漿交換により除去すると液性拒絶反応は軽快する⁶⁾。移植後腎生検にてC4d陽性例の長期予後は陰性例と比較し不良で、早期機能喪失が多く、抗ドナー抗体に関連していたとの報告がある⁷⁾。一方、抗体関連型慢性拒絶反応も傍尿細管毛細血管へのC4d沈着にて診断でき、慢性拒絶反応例のうちPTCにC4d陽性の17例中

表 2 抗体関連型拒絶反応の診断基準とその予防・治療対策

1. 抗体関連型拒絶反応診断基準
1) 移植腎機能障害
2) 抗体関連型拒絶反応に合致する病理所見
3) 抗ドナー抗体の確認
4) PTC への C4d の明らかな陽性沈着
2. 抗体関連型拒絶反応の予防と治療対策
A. 予 防: 1) 移植前の抗ドナー抗体検出は高感度法にて行う。 CDC 法, 血清学的 PRA から Flow cross match, Flow PRA へ
2) 抗ドナー抗体(+)は陰性化する強力な免疫抑制薬と抗体除去療法
3) 移植手術前に計画的な免疫抑制療法を早期に導入
4) ハイリスク例では脾臓摘出
5) 抗 CD20 モノクローナル抗体投与
B. 早期診断: 1) 移植後の抗ドナー抗体チェック, Flow PRA やビーズ法の導入
2) 腎生検の迅速診断と熟練した病理医との連携
3) 腎生検標本の C4d 染色
C. 治 療: 1) 積極的な抗体除去(血漿交換)
2) 十分に抗体産生を抑制する免疫抑制療法
3) 抗凝固療法

15 例に HLA-class I あるいは class-II の抗ドナー抗体が存在していた⁸⁾。また、抗ドナー抗体陽性腎移植例には慢性拒絶反応が多いと報告されている⁹⁾。

抗体関連型拒絶反応を惹起しない精度の高い直接交差試験、抗ドナー抗体のスクリーニングを行い、予防することが大原則である。腎移植後の抗体関連型拒絶反応出現に対しては、早期に正確に診断し、拒絶反応治療をすることが肝要である。その診断には、傍尿細管毛細血管への C4d 沈着の免疫組織染色を行うこと、腎移植後も必要に応じて精度の高い方法により抗ドナー抗体を測定することはきわめて重要である。また、最新の Banff 診断基準でも示されているように、抗体関連型拒絶反応と T リンパ球関連型拒絶反応の混在は稀ではなく、特に ABO 血液型不適合腎移植後の急性拒絶反応では混在が多いことに留意することが大切である¹⁵⁾。

抗体関連型拒絶反応を惹起しないためには、高感度な組織適合性検査を行い、弱い抗ドナー抗体が存在する際には、移植手術前に血漿交換(DFPP)、脾摘、免疫抑制療法の早期開始などが必要である。詳細については、ABO 血液型不適合腎移植の項を参照されたい。新しい試みとして、抗 CD20 モノクローナル抗体(rituximab)を移植前に投与し、B 細胞を強力に抑制することの有用性も知られている¹⁶⁾。表 2 に、抗体関連型拒絶反応を惹起しないための方策と早期診断法、今後の課題などを要約した。

欧米では、移植前に前感作抗体(PRA での 10 %以上の陽性率)を有する例が多く、慢性拒絶反応と診断するなかに多数の抗体関連型拒絶反応が、特に予後不良となる例に多いとされている。わが国では移植前の PRA 陽性率は低い例が多く、慢性拒絶反応に抗体関連型拒絶反応の関与があるか否かの十分な検討は行われていない。また、細胞性免疫に誘導された T リンパ球関連型拒絶反応の経過中に抗体関連型拒絶反応がどのように出現するのか、慢性拒絶反応への進展に関連するのかなど、今後検討すべき課題である。

慢性移植腎機能障害(=広義の慢性拒絶反応)と、その克服への対策

移植腎病理診断国際分類(Banff 診断基準)に慢性拒絶反応の表現はなく、chronic/sclerosing allograft nephropathy の表現が用いられている¹¹⁾。この表現は、慢性移植腎機能障害の多様性、複雑さを表している。すな

わち、病理形態学的に免疫学的機序による慢性拒絶反応を診断することが困難であることを示唆している。

慢性移植腎機能障害は、移植後数カ月以降に出現し、臨床的には緩徐な進行性腎機能低下を示す。狭義の慢性拒絶反応は、移植免疫機序による慢性進行性移植腎機能低下を示すもので、蛋白尿や高血圧を合併することが多い。慢性拒絶反応の進行経過は複雑で、慢性に緩徐に進行するだけでなく、再発性・再燃性急性拒絶反応 acute rejection on chronic rejection として出現することも稀ではない。病態に関しても、慢性拒絶反応の細胞性免疫機序は急性拒絶反応とどう異なるのか、液性抗体はどのように関与するのか、などは解明されていない。さらに、シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬の慢性腎毒性や各種糸球体腎炎、ドナーの動脈硬化性病変や移植腎老化などと混在して慢性拒絶反応は出現していることが多い¹²⁾。自験例の移植後1年以降に行った腎生検では、異なった機序の複数病変混在例は多く60%を超す¹⁷⁾。したがって、慢性移植腎機能障害の診断、特に、腎機能低下の責任病変を決定するのに難渋することは多い。さらに、病理学的にも、慢性拒絶反応の重要な病理所見である間質線維化や尿管萎縮、糸球体荒廃、動脈内膜肥厚は非特異的病変であり、その原因鑑別はきわめて難しい。1997年のBanff診断基準では、免疫学的慢性拒絶反応と診断する病変は、動脈内膜の細胞性反応を伴う肥厚と内弾性板断裂、糸球体基底膜の特徴的多重化病変がある慢性移植腎糸球体症 (typical transplant glomerulopathy) である。しかし、最近のカルシニューリン阻害薬を主とする免疫抑制療法においてはこうした診断特異性の高い所見を認めることは少なくなり、非特異的な間質尿管・血管病変を主とすることが多い¹⁸⁾。慢性拒絶反応として広義の解釈が臨床では一般的で、国際移植腎病理分類でも、chronic/sclerosing allograft nephropathy と呼称した。しかし、治療や病態を考えるうえで重要であるとして、非特異的病変と免疫学的病変を明確に区分する必要があるため、特異所見のない(a)と前述した糸球体・動脈に特異所見を認める(b)に区分する表現を採用している¹¹⁾。慢性移植腎機能障害に関しては、腎機能低下に関する責任病変を的確に診断し、治療対策を立てることが原則である。

免疫学的慢性拒絶反応の危険因子とその対策

移植腎の長期予後不良を左右する因子^{20,21)}として慢性拒絶反応は最大因子で、その背景因子で特に重要なものは、急性拒絶反応であることは当然である^{21,22)}。HLAのミスマッチのある移植例とミスマッチのない移植例では長期生着成績に大きな差がある²⁰⁾。また、移植後3回以上急性拒絶反応のある例や、移植後1年での腎機能低下と蛋白尿陽性例は、移植腎予後不良となることが知られている。移植腎に頻回の急性拒絶反応が出現した症例では、慢性拒絶反応に移行する可能性が高い。したがって、急性拒絶反応の予防が慢性拒絶反応の阻止には最優先である。

移植後急性尿管壊死による無尿期は、急性拒絶反応を惹起する危険因子として注目され、長期予後への悪影響もあるとされている²³⁾。移植腎の摘出前から灌流、再灌流障害、移植後ATN無尿期などがその後の免疫反応に対する感受性を高くさせる可能性があることを理解して、移植腎への傷害が常に細小となるよう気配りすることは重要である。また、移植後1年経過時の腎機能低下や蛋白尿陽性は長期予後不良を予測する臨床データとしてよく知られているが、その原因として最も多いものが、移植後早期の急性拒絶反応による障害と早期から出現する慢性拒絶反応である。シクロスポリンの使用以降、急性拒絶反応は減少し重症度も弱まったが、依然として移植腎の30～40%に急性拒絶反応が出現している。急性拒絶反応を惹起しない強力な免疫抑制療法が最も重要な慢性拒絶反応対策である。

慢性拒絶反応の治療には、各々の病態を直接目標とした戦略、特に、免疫学的機序に基づく慢性拒絶反応の診断が重要である。光顕診断では前述した糸球体や動脈病変は優れた指標であるが、より鋭敏で特異的な診断基準

表 3 免疫学的移植腎機能障害(慢性拒絶反応)の予防対策

- ・摘出前, 摘出操作, 灌流操作などにおける移植腎傷害をできる限り軽減する: 脳死ドナーからの臓器提供の増加
- ・再灌流障害を軽減する*: NO などに対する対策
- ・組織適合性の良好なドナー・レシピエントの組み合わせの選択
- ・急性拒絶反応を起こさない強力な導入期免疫抑制療法: IL-2 receptor への単クローン抗体, ラパマイシン, FTY*, など
- ・免疫抑制薬服薬コンプライアンスを良好に保つ: 服薬状況の継続的モニタリング
- ・拒絶反応を起こさない強力な維持期免疫抑制療法: 新しい免疫抑制薬の使用(ミコフェノール酸, ラパマイシンなど)
- ・慢性拒絶反応の正確な診断基準の確立: 病理診断基準: 糸球体基底膜や傍尿細管毛細血管基底膜病変
液性因子の関与する慢性拒絶反応の特定*
- ・protocol biopsy にて不顕性拒絶反応の存在を確認
- ・不顕性拒絶反応への的確な治療法の確立
- ・慢性拒絶反応の病態解明*
- ・慢性拒絶反応機序に関与する炎症過程に関与する mediator の制御*

*今後の課題となるもの

が望まれている。病理診断学からの新しい基準が提唱され, 電子顕微鏡による糸球体基底膜病変の観察や, 最近では傍尿細管毛細血管基底膜の多重化病変の有用性が注目されている^{24~26)}。免疫学的な慢性拒絶反応に特異的な所見である。自験例での傍尿細管毛細血管基底膜多重化病変は, 移植後 1 年以降に行った移植腎機能障害例の約半数に確認されている²⁶⁾。したがって, この病変を認めたときには, その慢性拒絶反応の成立には細胞性免疫現象が主役を演ずる弱い急性拒絶反応の遷延や反復機序が想定される。

慢性拒絶反応を早期診断し, 治療対策として免疫抑制療法を強化することはきわめて重要である。しかし, 臨床的に早期診断することはきわめて困難である。そこで, 腎機能障害の明らかでない安定期に腎生検を行い早期診断する protocol biopsy(non-episode biopsy)に大きな期待が寄せられている。しかし, 慢性拒絶反応を早期診断するためには, また, 診断結果を治療に反映させ長期予後の改善につなげるためにはいつ non-episode biopsy を行うと有効かについての合意はない。表 3 に, 免疫学的慢性拒絶反応を予防・早期診断治療するための対策を要約した。

非免疫学的機序による広義の慢性拒絶反応の病態と対策

表 1 に示したように, 非免疫学的機序により移植腎長期予後を悪化させる因子は非常に多い²⁷⁾。このなかで特に重要なものは, 移植腎における糸球体過剰濾過(糸球体高血圧)である²⁸⁾。原因を問わず, 移植腎の残存ネフロン数が必要数に満たない状態のネフロンは糸球体過剰濾過(高血圧)状態となる。糸球体過剰濾過の結果, ネフロン腫大, 糸球体内圧上昇, shear stress によるサイトカイン活性化と糸球体基本構築の変化, 巣状糸球体硬化から糸球体荒廃, ネフロン萎縮と間質線維化に至る。糸球体過剰濾過は, 急性・慢性拒絶反応のみならず, 糸球体腎炎, 免疫抑制薬腎毒性などによるネフロン数減少や, レシピエントとドナーのサイズミスマッチ(レシピエントに必要な機能ネフロン数に対し, ドナー腎のネフロン数が相対的に不足するドナーとレシピエントの組み合わせ)でも生じる。移植後は, どのような原因であれ移植腎機能障害をきたさないことが, 糸球体過剰濾過防止に重要である。わが国でも高齢ドナー腎からの移植成績は明らかに不良であるが, 移植手術件数のきわめて少ないわが国では, ネフロン数ミスマッチに配慮した選択はきわめて困難である。移植腎の糸球体過剰濾過を軽減させるには, 低蛋白(低リン)食と, 輸出細動脈に強力に作用し拡張させるため糸球体内圧を減少させる降圧薬 an-

表 4 慢性移植腎機能障害を理解するうえで必要なドナー腎に存在する病変

-
- ・ドナー腎の動脈硬化(移植腎年齢を考える)
 - ・既存障害の評価(高血圧性病変, 糸球体腎炎, 糖尿病性病変, など)
 - ・不顕性疾患の存在(IgA 腎症など)
 - ・摘出操作以後の灌流障害など
 - ・死戦期の虚血性障害や不顕性 DIC 腎など
 - ・献腎移植では摘出前に使用した薬剤の影響(高浸透圧性腎症など)
-

giotensin converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin (AT1) receptor blocker (ARB) や、一部の持続型 Ca 拮抗薬が有効である。

移植腎老化は重要な非免疫学的移植腎機能障害機序である。カルシニューリン阻害薬により移植成績が向上し、レシピエント、ドナーともに高齢化してきた昨今では特に重要である。60 歳ドナーなら 30 歳のレシピエントでも、移植後 15 年経過すれば移植腎年齢は 75 歳である。さらに、ステロイド剤、慢性拒絶反応、高脂血症、高血圧症、免疫抑制薬腎毒性など、多岐にわたる増悪因子が移植腎老化を加速している可能性がある。特に、動脈硬化性病変の進行による虚血障害、高血圧とカルシニューリン阻害薬慢性腎毒性による細動脈病変、さらに間質線維化は、可逆性に乏しいため、移植腎の老化と予後を改善させるには避けて通れない課題である。移植腎を正しく評価するにはドナー腎の状態を正確に評価することがきわめて重要である。表 4 に、ドナー腎に存在する病変のうち、移植手術中の腎生検にて評価できる項目を示した。基礎情報としてドナーの所見は正しく評価し、移植後の判断に反映されるべきである。非免疫学的慢性移植腎障害機序の正確な病態解析や鑑別診断には困難が伴い、現在では不十分にとどまっている。糸球体過剰濾過の存在を病理学的に診断することや、移植腎慢性機能障害のどの因子が個々の患者では責任が大きいかの決定法など、きわめて重要な多くの課題がいまだ十分に検討されていない。老化の分子生物学と進行に関わる因子の基礎的研究が期待され、今後の課題である。

高血圧症、高脂血症が移植腎長期予後に大きな影響を与える重要因子であることは論を待たない。移植腎機能障害への悪い影響を除くには、高血圧症や高脂血症の治療目標をどこに設定し、どの薬物を用いると有効か、などの臨床的課題が残されている。

カルシニューリン阻害薬慢性腎毒性は臨床病理学的には独立した移植腎機能障害機序である。細動脈の特徴的な hyalinosis と間質尿細管病変により容易に診断可能と考えやすい。しかし、実際の長期生着腎の腎生検を観察すると、細動脈病変は高齢ドナーの場合や高血圧性病変として出現する非特異的病変で、間質線維化と尿細管萎縮は移植腎機能障害機序の共通変化である。したがって、病理診断としてカルシニューリン阻害薬慢性腎毒性を疑うことは容易であるが、他の因子の影響を除外することや、どこまでが腎毒性かを明確にすることはきわめて困難である。種々の因子が関与しているが、腎生検しても各々の影響範囲を特定できないことが慢性移植腎機能障害の一般的な姿であり、非免疫学的因子ではこの傾向はより顕著である。こうした背景を考慮すると、移植腎機能障害機序の common pathway を対象とした対策が重要である。すなわち、免疫学的な拒絶反応阻止に全力を傾けるとともに、カルシニューリン阻害薬の過剰投与を避けるモニタリングを行い、さらに、糸球体過剰濾過(高血圧)、全身性高血圧、高脂血症など、糸球体荒廃や間質線維化阻止につながる治療可能なすべての因子に配慮することである。表 5 に非免疫学的慢性移植腎機能障害への対策として考えられるものを要約して示した。

表 5 非免疫学的慢性移植腎機能障害への対策

・糸球体過剰濾過(高血圧)：移植腎ネフロン数減少の防止 拒絶反応の予防，薬剤性腎障害・糸球体腎炎などの適切な治療 ドナー・レシピエント選択時にネフロン数不一致(nephron dosing mismatch)を避ける。 腎機能低下時の低蛋白・低リン食 腎機能軽度低下時からの ACEI や AA の使用 ・免疫抑制薬腎症：免疫抑制薬腎症を予防する適切な使用 protocol biopsy での早期診断と投与量減量 ・糸球体腎炎：protocol biopsy による早期診断と積極的治療 ・高血圧症 ・高脂血症：積極的な薬物療法 肥満の予防と体重管理 動脈硬化促進因子の除去 ・移植腎老化：有効な対策はない

おわりに

移植腎の長期生着を阻む非常に多くの因子がある。拒絶反応は最大の危険因子である。最新の診断手法を用い、抗体関連型拒絶反応を見落とすことなく、強力に T リンパ球関連型拒絶反応を予防することが出発である。移植後のどの時期においても、拒絶反応を認めたら、正確に病態を診断し、最適の治療を速やかに行うことが肝要である。一方、長期生着移植腎機能障害の特徴は、単一原因にて機能障害が進行する例はきわめて少なく、複数の異なった機序が同時に関与し、その相乗効果により惹起されている例が多い。したがって、移植腎の長期予後の改善には、免疫学的、非免疫学的の両者に関し病態を詳細に解析し、その結果から示唆された治療の論理的組み合わせにより進行を阻止する総合的対策が重要で、内科医師、病理診断医、栄養士などの参加した移植チームの体制作りが不可欠である。

文 献

1. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1990 to 1996. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 605-612.
2. Johnson C, Ahsan N, Gonwa T, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation* 2000 ; 69 : 834-841.
3. Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomized trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. *Lancet* 1997 ; 350 : 1193-1198.
4. Uchida K, Morozumi K, Takagi H. Cyclosporin (Cyclosporine) pharmacokinetics and significance of blood monitoring in renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 1999 ; 3 (Suppl 1) : s3-s15.
5. 両角國男, 武田朝美, 幅 俊人, 打田和治. 腎移植における新しい免疫抑制薬の評価. *臨床透析* 2004 ; 20 : 969-975.
6. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, et al. Acute humoral rejection in renal allografts recipients. I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001 ; 71 : 652-658.
7. Lederer SR, Kluth-Pepper B, Schneeberger H, et al. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 334-341.
8. Mauiyyedi S, Pelle PD, Saidman S, et al. Chronic humoral rejection : Identification of antibody-mediated chronic

- allografts rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 574-582.
9. Fettoh HA, Cook DJ, Bishay E, et al. Association between a positive flow cytometry crossmatch and the development of chronic rejection in primary human renal transplantation. *Urology* 2000 ; 56 : 369-372.
 10. Racusen L, Colvin RB, Solez K, et al. Antibody-mediated rejection criteria—An addition to the Banff '97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplantation* 2003 ; 3(6) : 708-714.
 11. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 713-723.
 12. Morozumi K, Uchida K, Takeda A. Chronic renal allograft nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2000 ; 4 : 87-98.
 13. Takeda A, Uchida K, Haba T, Tominaga Y, Katayama A, Kobayashi T, Oikawa T, Morozumi K. Acute humoral rejection of kidney allografts in patients with a positive flow cytometry crossmatch (FCXM). *Clin Transplant* 2000 ; 14 (Suppl 3) : 15-20.
 14. 高橋公太. わが国の ABO 血液型不適合腎移植の統計. 高橋公太, 田中紘一(編) : ABO 血液型不適合腎移植の新戦略—2003—, 日本 ABO 血液型不適合移植研究会, 2004.
 15. Kato M, Morozumi K, Takeuchi O, et al. Complement fragment C4d deposition in peritubular capillaries in acute humoral rejection after ABO-blood group incompatible human kidney transplantation. *Transplantation* 2003 ; 75 : 663-665.
 16. Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1207-1210.
 17. Morozumi K, Oikawa T, Fukuda M, et al. Diagnosis of chronic rejection using peritubular and glomerular capillary lesions. *Transplant Proc* 1996 ; 28 : 508-511.
 18. Morozumi K, Takeda A, Uchida K, Mihatsch MJ. Cyclosporine nephrotoxicity : how does it affect renal allograft function and transplant morphology? *Transplant Proc* 2004 ; 36(Suppl 2) : 251-256.
 19. Almond PS, Matas A, Gillingham KJ, et al. Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1993 ; 55 : 752-757.
 20. Naimark DMJ, Cole E. Determinant of long-term renal allograft survival. *Transplant Rev* 1994 ; 8 : 93-113.
 21. Yilmaz S, Hayry P. The impact of acute rejection on the generation of chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation* 1993 ; 56 : 1153-1156.
 22. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al. A ten year prediction for kidney transplant survival. In : Terasaki PI, Cecka JM(eds) *Clinical transplants*, 1992. Los Angeles : UCLA Tissue Typing Laboratory, 1993 : 501-512.
 23. Samaniego M, Baldwin WM, Sanfilippo F. Delayed graft function : Immediate and late impact. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997 ; 6 : 533-537.
 24. Monga G, Mazzucco G, Messina M, et al. Intertubular capillary changes in kidney allografts : a morphologic investigation on 61 renal specimens. *Mod Pathol* 1992 ; 5 : 125-130.
 25. Morozumi K, Oikawa T, Fukuda M, et al. Electron microscopic peritubular capillary lesion is a specific and useful diagnostic indicator for chronic rejection of allograft showing less specific morphologic lesions in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 1997 ; 29 : 89-92.
 26. Oikawa T, Morozumi K, Koyama K, et al. Electron microscopic peritubular capillary lesions : A new criterion for chronic rejection. *Clin Transplant* 1999 ; 13(Suppl 1) : 24-32.
 27. Bia MJ. Nonimmunologic causes of late renal graft loss. *Kidney International* 1995 ; 47 : 1470-1480.
 28. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 162-169.