

機関番号：16201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791507

研究課題名（和文）生体腎移植における片腎機能と移植腎長期生着に及ぼす RA 阻害薬の効果

研究課題名（英文）The effect of RAS inhibitor on remnant kidney function and long-term allograft survival in living-donor kidney transplantation

研究代表者

祖父江 理 (SOFUE TADASHI)

香川大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：80452671

研究成果の概要（和文）：0時間腎生検で移植腎に動脈硬化が存在すると、レシピエントの移植腎機能は低値で推移した。高血圧かつアルブミン尿陽性ドナーへの提供前からの ARB 投与にて微量アルブミン尿は減少したが、組織学的寛解は認めなかった。生体腎移植において、高血圧ドナーは正常高値アルブミン尿の段階から介入が必要であり、ARB にて提供前に腎内 AII を減少させることで、虚血再灌流障害に対する急性尿細管壊死から保護される可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Arteriosclerotic vasculopathy in the kidney on 0-hour biopsy sample is a risk factor for lower allograft function. Pre-treatment with ARB on hypertensive donor with microalbuminuria reduced microalbuminuria but could not induce remission of hypertensive nephrosclerosis in the pathological findings. In living-donor kidney transplantation, early intervention by ARBs from pre-operative period in living-donors who exhibit normal-high microalbuminuria is needed to prevent ischemic reperfusion damages.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,900,000	570,000	2,470,000

研究分野：生体腎移植、腎臓内科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：生体腎移植、マージナルドナー、高血圧、0時間腎生検、腎動脈硬化病変、RAS 阻害薬、腎内アンジオテンシン II、正常高値アルブミン尿

1. 研究開始当初の背景

腎移植は腎代替療法の中でも QOL、生存率ともに優れた治療法であることは広く知られている。我が国における末期腎不全患者数は年々増加の一途をたどっているが、わが国の腎移植数は年間約1000例と際立つ少なさである。また、献腎移植が少なく、生体腎移植が中心である。ドナー不足のため、

生体腎移植領域では軽度高血圧や耐糖能異常を合併し、高齢や軽度腎機能低下の見受けられる marginal donor (MD) からの腎提供もなされている。これらの MD からの腎提供の可否は生体腎移植に頼る我が国では重大な検討事項である。高血圧合併ドナーからの腎提供の指針としては2004年の阿姆斯特ダムフォーラムが存在するが、提供

前加療は推奨されておらず、腎機能が保たれており、アルブミン尿30mg/day以下であれば提供可能とされている。しかし、15-30mg/day程度の正常高値アルブミン尿(normal-high albuminuria: NHA)の段階から心血管イベントは増加することが報告されており、NHAであれば本当に予後に関連しないかどうか、詳細な検討はなされていない。

一方、種々の免疫抑制剤の開発により移植腎の生着率は飛躍的に向上したが、献腎移植の少ない我が国では移植腎を長期にわたって生着させることが必要とされている。しかし、MDからの生体腎移植において、移植された腎臓が長期にわたって機能を保ち続けるのか、また片腎となった高血圧ドナーは以後の人生において、慢性腎不全に至らずに生活しえるのかという命題に明確な論証が必要である。

また、0時間腎生検(摘出腎腎生検)は持込みIgA沈着症や動脈硬化病変を確認するために施行されているが、移植腎予後を推定するためにも有用なツールであり、腎臓内科医が検尿異常や腎機能低下のない腎臓を確認しうる唯一の機会である。健常人であるドナーの腎臓を観察することで、老化と動脈硬化の関連、あるいは正常高値アルブミン尿を呈する腎臓がどのような状態であるのかを確認することが可能である。この情報を用いることで、高血圧性腎硬化症の初期病変や成因に迫ることができる。

腎移植時の虚血再灌流障害による腎虚血はレニン活性の亢進を介して腎内アンジオテンシンII(AII)を亢進させる。また、微量アルブミン尿を呈する高血圧モデル動物では腎臓局所においてAIIが蓄積する。これらのことから、高血圧合併腎移植ドナーに対するARBの提供前からの投与が、腎内AIIの抑制、糸球体上皮細胞障害を介して、ドナー予後、移植腎予後を含めた移植成績を改善させることが期待されている。

2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、「降圧剤内服生体腎移植待機ドナーに強力なRAS抑制を行うことで、移植腎の予後、ドナー腎機能予後ともに改善する事が出来る」という仮説に基づき、臨床研究、基礎研究にてその機序を解明することである。臨床研究では当院における生体腎移植症例のデータベースを作成し、0時間腎生検における所見から移植腎機能の推定を可能とすることを目的とした。またこのデータベースを用いて、種々の移植関連の検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 動物実験では2型糖尿病合併高血圧ラッ

ト(OLETFラット)を用いてARB、非選択的降圧薬による介入を行い、アルブミン尿、腎内AII、糸球体上皮細胞障害を検討した。

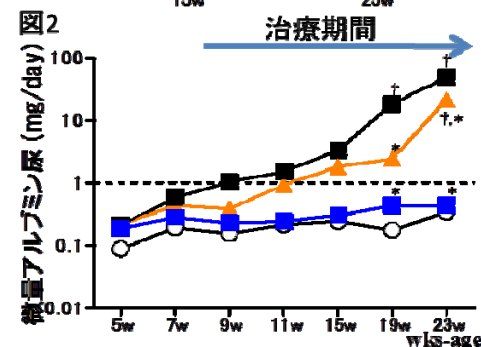
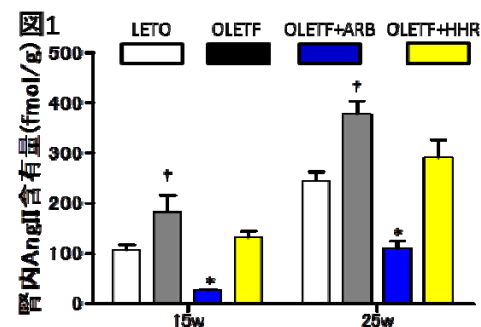
(2) 臨床研究では、香川大学における生体腎移植症例からデータベースを作成し、後ろ向きの検討を行った。0時間腎生検における小葉間動脈の線維性内膜肥厚と移植腎・ドナー腎機能の関連についての検討を行った。

(3) 高血圧かつNHA陽性ドナーのうち、術前からのARB内服が腎病理組織に与える影響を検討した。

(4) データベースを用いて、種々の移植関連の検討を行った。

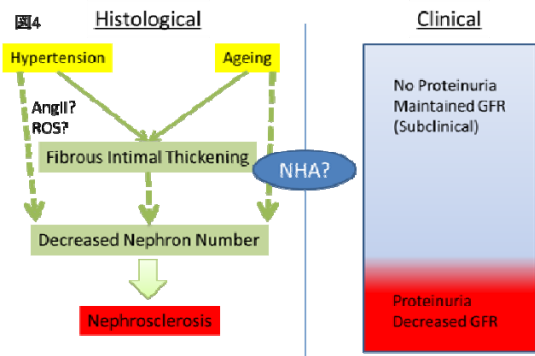
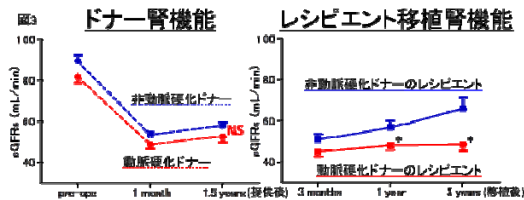
4. 研究成果

(1) OLETFラットは高血圧と糖代謝異常の進展とともに微量アルブミン尿の出現を認めた。また、OLETFラットでは高血圧の進展とともに腎内AIIの蓄積、糸球体上皮細胞障害を認めた。糸球体の障害は傍髄質糸球体が皮質表層糸球体に先行した。ARBによる先行的治療は血圧を正常化し、腎内AIIの抑制(図1)、糸球体上皮細胞の保護を介して微量アルブミン尿の発症を抑制した(図2)。また、一方、非選択降圧剤HHRはARBと同等の降圧効果を示したが、顕性アルブミン尿の出現を予防できなかった。このことから高血圧性腎硬化症では傍髄質糸球体が先行して糸球体上皮細胞障害を認め、ARBの先行投与は、腎内AIIの蓄積を抑制し、糸球体上皮細胞を保護することで、微量アルブミン尿の発症を予防する可能性が示唆された。この研究成果から英文総説を著し、結果は現在英文論文投稿中である。



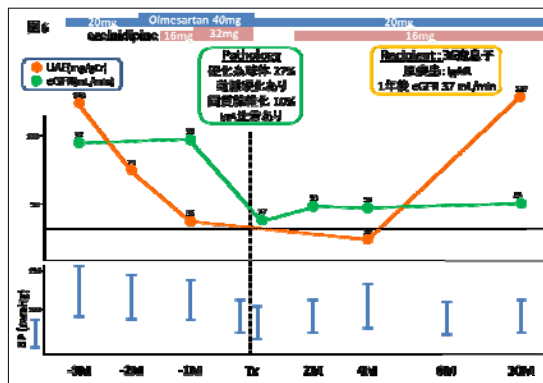
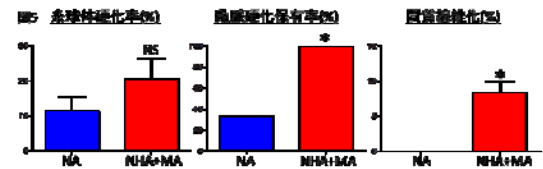
(2) 続いて0時間腎生検の所見が生体腎移植

において予後を推定しうるかどうか検討を行った。高血圧合併ドナー、あるいは0時間腎生検において小葉間動脈に軽度の線維性内膜肥厚を認めたドナー(動脈硬化ドナー)とその各々のレシピエントに対して、移植腎機能、ドナー腎機能を後ろ向きに検討した。60歳以上のドナーでは、高血圧、動脈硬化病変の有病率は高率であったが、動脈硬化病変を有したドナーのうち43%は臨床的に高血圧を認めなかった。また、動脈硬化ドナー群では有意に硬化糸球体率が高値であった。動脈硬化病変の有無はドナーの術前の腎機能では検出できなかった。ドナー高血圧はレシピエントの移植腎機能と負の相関を認めた。0時間腎生検との比較では、0時間腎生検における動脈硬化病変の有無はドナーの提供後腎機能に影響を与えなかったが、ドナー腎に動脈硬化が存在した群ではレシピエントの1,3年後の移植腎機能は低値で推移した(図3)。このことから想定される作業仮説を図4に示す。高血圧や老化から血管病変、ネフロン数減少を経て腎硬化症に至る過程において、これらのドナーでは腎機能低下や検尿異常は認めなかった。安全にドナー選定を行うためにはこの時点での腎障害を検出するバイオマーカーの確立が必要であり、正常高値アルブミン尿やCAVI、尿中アンジオテンジノーゼンが候補になりうる。このことから、軽度の小葉間動脈の線維性内膜肥厚は高血圧や腎機能低下がないドナーにも存在することが示され、0時間腎生検時の血管病変から移植腎予後を推定できる可能性が示唆された。この研究成果は現在論文投稿中である。



(3) 続いて正常高値アルブミン尿(NHA)を呈する高血圧合併腎移植ドナーの0時間腎生検における腎病理組織から、高血圧性腎硬化症の初期病変を検討した。ドナーは平均59歳、

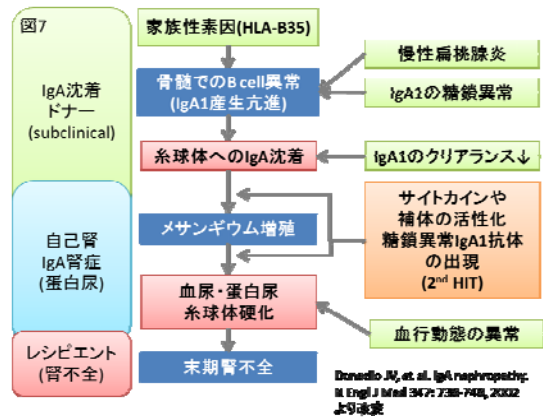
平均 eGFR は 85±4mL/min であった。正常血圧ドナーの 38%、高血圧ドナーの 67%に NHA を認めた。アルブミン尿の有無は移植腎の生着率や短期的なドナーの心血管病発生率に影響を与えなかった。アルブミン排泄量と腎提供後のドナー腎機能変化は負の相関を示し(P=0.02, r²=0.39)、正常高値群では提供前すでに hyperfiltration が起こっている可能性が示唆された。正常血圧ドナーにおいては正常高値アルブミン尿の有無は0時間腎生検における腎組織学的所見と関連を認めなかった。一方、高血圧かつ正常高値アルブミン尿陽性ドナーでは糸球体硬化率(20%)、動脈硬化保有率(100%)、間質の線維化(8%)ともに、高血圧かつアルブミン尿陰性ドナー(11%, 33%, 0%)と比較して高率(P=NS, 0.08, <0.05)であり(図5)、移植腎機能も低値で推移した。症例を図6に提示する。62歳、女性。提供前高血圧でARBを1剤内服し、アルブミン尿陽性であったが、ARB増量、CCB追加にて降圧を強化し、アルブミン尿が減少したので、腎提供へと踏み切った。しかし、0時間腎生検では糸球体硬化、動脈硬化を認め、腎硬化症の所見であった。提供後の腎機能推移はそれほど悪くないが、レシピエントの腎機能は低値で推移している。この症例から、提供前のARBの介入によってアルブミン尿が減少したドナーにおいても組織学的な寛解は認めないことが示された。このことから、高血圧患者では腎機能低下を呈さない正常高値アルブミン尿の時点から高血圧性腎硬化症の腎病理組織を呈していることが示された。



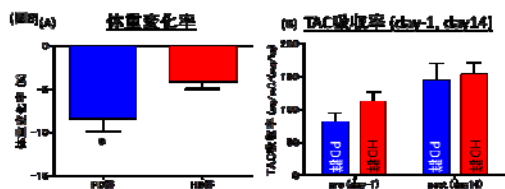
(4) その他、データベースからの解析で臨床腎移植領域での以下の種々の知見を得た。
① プリエンティブ腎移植はドナーさえ存在すれば末期腎不全治療に対する第1選択であり、無用なアクセス手術や透析療法を回避するためには、より早期からの RRT 選択提示や

開業医との連携が必要である。この結果は和文雑誌に投稿した。

②ドナー腎に認められる IgA 沈着は IgA 腎症に進展する疾患ではなく移植腎予後に影響を与えない。しかし原疾患が IgA 腎症である場合、親族からの移植では持ち込み IgA 沈着症に注意する必要がある。これは 2nd HIT 仮説を裏付けるものであった(図 7)。この成果は和文雑誌に投稿中である。



③腹膜透析(PD)患者では血液透析患者と比較して無症候性の体液過剰が存在し、腸管吸収性の免疫抑制剤(TAC などの)の吸収効率が弱まることを示した(図 8)。また、PD 排液中に TAC の漏出がないことも初めて報告した。これらのことから、PD 患者では免疫抑制剤濃度に注意が必要であることを示した。この研究成果は現在和文雑誌投稿中であり、今後英文雑誌に投稿する予定である。



④血液型不適合生体腎移植において、術前の抗血液型抗体の抗体価に合わせたオーダーメイドプロトコルによるアフェレシス療法を考案した。血漿交換の回数を減らし、DFPP を中心にすることで輸血製剤の節約につながる等の有効性を見出した。

⑤ステロイド早期減量プロトコルでは移植後骨密度の低下は軽度で、1 年後には術前の数値に改善することを報告した。このことから、2mg 程度のステロイドの継続では継続的な骨塩量低下は認めないことが示唆された。この研究成果は現在和文雑誌投稿中であり、今後英文雑誌に投稿する予定である。

(5) これらの基礎、臨床での研究の結果、生体腎移植において、高血圧ドナーは正常高値アルブミン尿の段階から腎臓内科医の介入が必要であり、ARB を中心とした提供前治療にて腎内 AII の減少を図ることで、虚血再灌流障害に対する急性尿細管壊死から保護さ

れる可能性が示唆された。また、0 時間腎生検は生体腎移植においても有用な予後予測ツールであり、一方で高血圧性腎硬化症や IgA 沈着症の発症機序の解明に至ることのできるツールであると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- ① 原大雅、清元秀泰、森脇久美子、西岡聡、西島陽子、祖父江理、海部久美子、人見浩史、西山成、河野雅和：腎不全合併末梢循環不全における LDL アフェレシスの有効性と白血球 NAD(P)H oxidase の関与、腎とフリーラジカル 第 10 集 2010 p169-175 (査読有)
- ② Sofue T, Kiyomoto H: Angiotensin II receptor blocker is a renoprotective remedy for metabolic syndrome: Hypertens Res. 2009 Sep;32(9):735-7 (査読有)
- ③ 祖父江理 当院における Preemptive 腎移植 9 例についての検討：腎臓内科医の立場から、腎移植症例集 2009 p69-72 (査読無)

〔学会発表〕(計 30 件)

- ① 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、西山成、河野雅和：正常高値アルブミン尿を呈する生体腎移植ドナーにおける腎病理組織の検討。第3回四国ネフロロジー研究会。2011年3月5日、高松市
- ② 祖父江理、乾政志、海部久美子、原大雅、串田吉生、河野雅和、西山成：正常高値アルブミン尿を呈する非糖尿病高血圧患者の腎病理組織の検討-腎移植ドナーの解析より。第26回香川県高血圧研究会。2011年2月17日、高松市
- ③ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、清元秀泰、河野雅和、西山成：超微量アルブミン尿を呈する高血圧合併腎移植ドナーは高血圧性腎硬化症の初期像を呈する。第40回日本心臓血管作動物質学会。2011年2月4日、高松市
- ④ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、山口佳津騎、平間裕美、常森寛行、山下資樹、杉元幹史、清元秀泰、河野雅和、寛善行：生体腎移植における持ち込みIgA沈着症から見たIgA腎症の成因と進行の機序。第40回日本心臓血管作動物質学会。2011年2月4日、高松市

- ⑤ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、山口佳津騎、平間裕美、常森寛行、山下資樹、杉元幹史、清元秀泰、河野雅和、笥善行：持ち込みIgA沈着症の成因と消失に関与する因子の検討。第44回日本臨床腎移植学会。2011年1月28日、宝塚市
- ⑥ 西岡聡、祖父江理、乾政志、守時政宏、西島陽子、海部久美子、原大雅、真柴賛、河野雅和、笥善行：生体腎移植後の経時的な骨代謝マーカー・骨密度の変化。第44回日本臨床腎移植学会。2011年1月28日、宝塚市
- ⑦ 祖父江理：腎移植ドナーにおける小葉間動脈の無症候性線維性内膜肥厚は移植腎機能予測因子である。Kidney Frontier 2010。2010年12月18日、東京都
- ⑧ 祖父江理：生体腎移植における持ち込みIgA沈着症から見たIgA腎症の成因とCKDへの進行の機序。CKD Award 2010。2010年11月27日、東京都
- ⑨ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、山口佳津騎、清元秀泰、笥善行、河野雅和：当院における腹膜透析を経た生体腎移植18例の経験。第16回日本腹膜透析医学会学術集会・総会。2010年11月7日、大分市
- ⑩ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、山口佳津騎、平間裕美、常森寛行、山下資樹、杉元幹史、清元秀泰、河野雅和、笥善行：持ち込みIgA沈着症が移植腎・ドナー腎の予後に与える影響。第46回日本移植学会総会。2010年10月22日、京都市
- ⑪ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、加藤琢磨、常森寛行、山下資樹、串田吉生、清元秀泰、杉元幹史、河野雅和、笥善行、西山成：ドナー高血圧・腎動脈硬化病変が生体腎移植に及ぼす影響。第46回日本移植学会総会。2010年10月22日、京都市
- ⑫ 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、乾政志、串田吉生、河野雅和、笥善行、西山成：0時間腎生検における動脈硬化病変は移植腎機能予測因子である。第33回日本高血圧学会総会。2010年10月17日、福岡市
- ⑬ 祖父江理、乾政志、守時政宏、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、串田吉生、山口佳津騎、清元秀泰、河野雅和、笥善行：ドナー持ち込みIgA沈着症が移植成績に与える影響。腎と免疫フォーラム。2010年9月10日高松市
- ⑭ 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、乾政志、串田吉生、笥善行、河野雅和、西山成：腎移植ドナーの血管病変が移植腎機能に及ぼす影響についての検討、第2回腎疾患と高血圧研究会。2010年7月3日東京都
- ⑮ 祖父江理、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、清元秀泰、河野雅和、乾政志、笥善行：当院における腹膜透析を経た生体腎移植16例の経験。第58回日本透析医学会学術集会。2010年6月18日、横浜市
- ⑯ 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、乾政志、串田吉生、河野雅和、西山成：高血圧ドナーからの生体腎移植の短期アウトカム。第54回日本腎臓学会学術総会。2010年6月17日、横浜市
- ⑰ Tadashi Sofue, Hideyasu Kiyomoto, Satoshi Nishioka, Yoko Nishijima, Kumiko Kaifu, Taiga Hara, Daisuke Nakano, Hirofumi Hitomi, Hiroshi Kawachi, Hiroyuki Kobori, Masakazu Kohno Akira Nishiyama: Early treatment with an angiotensin receptor blocker prevents the onset of podocyte injury and microalbuminuria in type 2 diabetic rats. ISN-NEXUS 2010 KYOTO. 2010年4月18日 京都市
- ⑱ Tadashi Sofue, Hideyasu Kiyomoto, Masashi Inui, Masakazu Kohno, Akira Nishiyama: Impact of pre-existing donor hypertension and arteriosclerosis on short-term outcome of living kidney transplantation. ISN-NEXUS 2010 KYOTO. 2010年4月17日 京都市
- ⑲ Tadashi Sofue, Hideyasu Kiyomoto, Masashi Inui, Masakazu Kohno, Yoshiyuki Kakehi, Akira Nishiyama: Early treatment with an angiotensin receptor blocker prevents the onset of podocyte injury and microalbuminuria in type 2 diabetic rats. International Symposium on Cardiovascular Endocrinology and Metabolism 2010. 2010年4月1日 奈良市
- ⑳ 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、乾政志、河野雅和、笥善行：腎移植ドナーの血管病変が移植腎機能の及ぼす影響についての検討。第2回四国ネフロロジー研究会。2010年3月20日、高松市
- 21 祖父江理、乾政志、清元秀泰、西岡

- 聡、西島陽子、海部久美子、原 大雅、常森寛行、植月祐次、山下資樹、佃 文夫、杉元幹史、串田吉生、河野雅和、笈善行：高血圧ドナーからの生体腎移植の短期アウトカム。第 43 回日本臨床腎移植学会(招聘講演)。2010 年 1 月 28 日、高知市
- 22 西岡 聡、祖父江 理、乾 政志、清元秀泰、西島陽子、海部久美子、原 大雅、杉元幹史、河野雅和、笈 善行：当院における腹膜透析を経た生体腎移植 16 例の経験。第 43 回日本臨床腎移植学会。2010 年 1 月 28 日、高知市
- 23 祖父江理、乾政志、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、杉元幹史、清元秀泰、河野雅和、笈善行：当院における腹膜透析を経た生体腎移植 16 例の経験。第 43 回香川県透析医会・医学会。2009 年 12 月 6 日、高松市
- 24 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、藤田昌子、中野大介、人見浩史、河内裕、小堀浩幸、河野雅和、西山成：2 型糖尿病ラットにおける ARB オルメサルタンの早期投与はアルブミン尿発症を予防する。Kidney Frontier 2009。2009 年 11 月 28 日
- 25 祖父江理、西山成、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、中野大介、人見浩史、河内裕、小堀浩幸、清元秀泰、河野雅和：オルメサルタン早期投与の 2 型糖尿病ラットにおけるアルブミン尿への影響（ラット）。第 32 回日本高血圧学会総会。2009 年 10 月 3 日、大津市
- 26 Tadashi Sofue, Hideyasu Kiyomoto, Hiroyuki Kobori, Hiroshi Kawachi, Masakazu Kohno, Akira Nishiyama: Early treatment with an angiotensin receptor blocker prevents the onset of podocyte injury and microalbuminuria in type 2 diabetic rats. the 63rd High Blood Pressure Research Conference 2009. September 25, 2009. Chicago
- 27 東山智香子、祖父江理、乾政志、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、清元秀泰、笈善行、河野雅和：当院における ABO 不適合腎移植に対するアフェレシス療法の効果。第 30 回日本アフェレシス学会学術大会。2009 年 9 月 11 日、札幌市
- 28 祖父江理、清元秀泰、西岡聡、西島陽子、海部久美子、原大雅、藤田昌子、中野大介、人見浩史、河内裕、小堀浩幸、河野雅和、西山成：2 型糖尿病ラットにおける ARB オルメサルタンの早期投与はアルブミン尿発症を予防する。第 45 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会。2009 年 9 月 4 日、東京
- 29 祖父江理、清元秀泰、西島陽子、黒住知宏、海部久美子、原大雅、中野大介、人見浩史、河内裕、小堀浩幸、河野雅和、西山成：オルメサルタンの早期投与は 2 型糖尿病ラットにおけるアルブミン尿発症を抑制する。第 54 回 日本透析医学会学術集会・総会。2009 年 6 月 6 日、横浜市
- 30 祖父江理、清元秀泰、乾正志、西島陽子、黒住知宏、西岡聡、海部久美子、森脇久美子、原大雅、河野雅和、笈善行：腎代替療法の一つとしての Preemptive 腎移植推進における腎臓内科の役割。第 53 回 香川腎疾患談話会。2009 年 4 月 4 日、高松市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

祖父江 理 (SOFUE TADASHI)

香川大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：80452671