

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 8月31日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2012年度

課題番号：20591901

研究課題名（和文） 心停止下高齢ドナーからの献腎移植適応に関する研究

研究課題名（英文） Study for the indication of renal transplantation from the aged cardiac death donors

研究代表者

早川 邦弘 (HAYAKAWA KUNIHIRO)

藤田保健衛生大学・医学部・准教授

研究者番号：00198821

研究成果の概要（和文）：年齢 60 歳以上と 50 歳から 59 歳までの腎臓で高血圧の既往または脳血管死亡の群における心停止ドナーからの腎臓は、レシピエントとして 30 歳未満の若年者ではなく、55 歳以上の高齢者か女性に移植した方が生着率や期間などが有意に優れていると結論した。

研究成果の概要（英文）：In this clinical analysis, the recipient factors affecting the long-term graft survival were investigated in the renal transplants engrafting kidneys from expanded criteria donors (ECD) donated after cardiac death (DCD). Our results indicate that the grafts from the ECD/DCD donors should be allocated to the elder recipient (\Rightarrow 55 years) or to female recipients. This may be due to the lower filtration demand for the renal grafts in these recipient cohorts.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：基盤研究(C)

科研費の分科・細目：泌尿器科学(7307)

キーワード：①献腎移植 ②心停止ドナー ③高齢者腎移植

1. 研究開始当初の背景

本邦における献腎移植は、脳死からの移植が解禁後も心停止下での腎提供の方が多くみられ、ドナーソースとしての重要性は従来通りである。加えて世界的にみられるドナー不足の観点からは、従来本邦で行われてきた心停止下の移植腎提供が新たなドナーソースとして海外からより注目を集める状況になってきている。本研究はこのような状況を背景に、心停止下で提供された大切な腎臓をより有効・有用に活用する一手段として医学的

観点から見た適切な心停止下腎提供のレシピエントへの分配について研究する動機となった。

2. 研究の目的

ドナーの拡大と限られた提供腎を有効に利用するために、特に心停止下提供腎を公平かつ有効に利用するためのレシピエント条件を明らかにして新たな配分ルールを提示すること、加えて新たなドナーソース拡大の可能性を検討する。具体的には心停止下腎移植におけ

る若年者への高齢ドナーからの腎移植のケースおよび参考対象となる脳死ドナーからの腎移植のデータとの多面的な比較検討解析を行い、今後の移植臓器の配分に対する指針の一つとすることを目的とする。

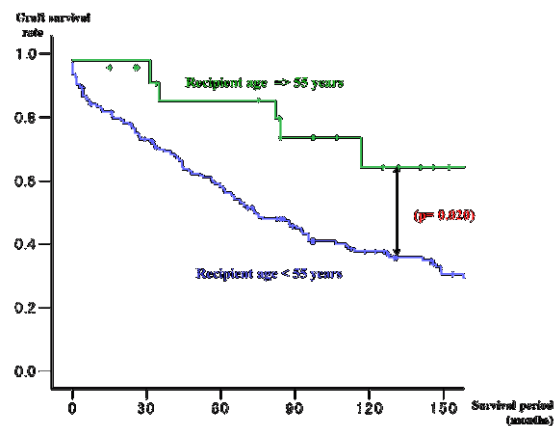
3. 研究の方法

脳死後のオプション提示にて承諾を得た心停止下献腎移植のドナーに対し、脳死後3日連続で24時間蓄尿を行い尿中Na、一日尿蛋白排泄量とクレアチニン測定をおこなう。術前に存在する腎障害の組織学的評価について、移植後1時間生検所見を基に糸球体硬化スコア、メサングウム増殖スコア、間質障害スコアを求め、これら組織障害のスコアと、年齢及び全身の平均血圧との相関関係を検討し、多変量解析をおこなう。血液生化学検査は、採尿と同日に採血し、血清尿素窒素、血清クレアチニンレシピエントの腎機能は生着率、生存率をアンケート法で調査する。当院より腎提供を行なった他施設に対しての詳細なアンケートとデータ追跡として多変量解析から有意な影響を及ぼすと考えられる因子を中心に他施設での方法や実際の移植でのデータを集める。集めたデータはアンケートにもりこんだ因子での多変量解析に加え、各々の変量間の関係をパス解析やデータの種類と性質によっては主成分分析などを用いながら因子間に潜む関係を抽出し、年齢差が及ぼす影響について解析を加える。一方、共同研究者を中心として献腎移植されたグラフトが機能を回復する指針となるバイオマーカーを開発し、機能回復の指標としてドナーとレシピエントの適切な組み合わせに対する指標となるか臨床データをあわせて検討する。

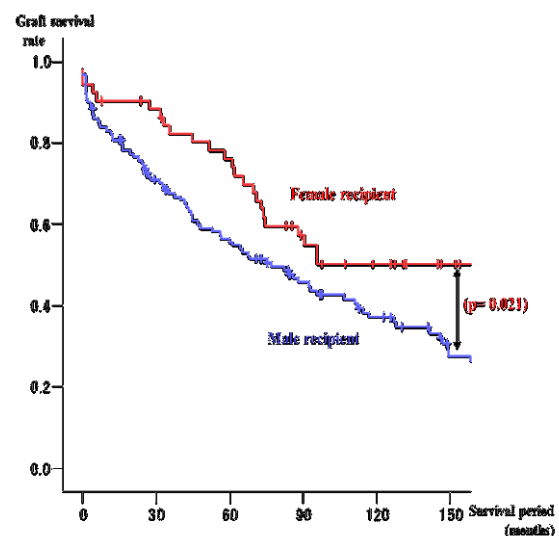
4. 研究成果

心停止下献腎移植を施行した場合の腎機能発現率、発現までの期間、生着率などに影響を及ぼすドナー側の因子を上記方法で集積した結果より分析をした結果、腎阻血時間、ドナー年齢、ドナーの高血圧の有無などが有意なリスクファクターとなることが判明した。このため、本邦における心停止下献腎移植の生着率を低下させるドナー因子としてドナー年齢60歳以上または高血圧を伴う50歳台ドナーを本邦におけるExpanded criteria donor (ECD)と定義した。このことはドナー要因が移植後の腎機能に影響を及ぼすことが明確にされたものであるが、これを踏まえてレシピエント側の要因を調節することにより、すなわちドナーとレシピエントの組み合わせを適切に合わせることによって、ECD腎であっても十分に機能発現と生着率の改善を得ることが可能であるかの検討に移行した。

ECDドナー腎を対象とした場合、移植腎の生着率をend pointとして影響を及ぼすレシピエント側のリスクファクターをCox比例ハザードモデルにおいて検討した結果からはレシピエントの年齢と性別がレシピエント側の有意な因子として抽出された。この事は心停止下高齢ドナーの腎臓を若年者や男性へ移植した場合、予後に有意の差が出ることが考えられ、公平性の上からも若年男性レシピエントに対しては若年ドナーからの腎臓を優先的に配分すべき根拠になる可能性があると考え、引き続きボーダーラインとなる具体的境界年齢の検討を行った。ECD腎の移植対象としてのレシピエントの年齢を5歳ごとに層別解析をすると、レシピエントの年齢55歳を境界値として、55歳以上に移植した場合と、55歳未満に移植した場合には有意に生着率に差が出ることが示された($P=0.020$)。



またECD腎移植対象のレシピエントを男性と女性で比較したところ現時点までのデータ解析ではECD腎は女性に移植した方が有意に生着率の改善を見る事が判明した($P=0.021$)。



早期腎機能発現症例での検討では、ECD 腎を対象とした場合摘出直前クレアチニン 2.0mg/dl、総阻血時間 6 時間未満、レシピエント年齢 25 歳未満の群に有意に意欲後の機能が見られないケースが多く見られた (P<0.01)。多変量解析でのステップワイズ法による変数選択の結果でも同じ 3 つの要因が、早期腎機能発現に対する独立した寄与因子として選択された。

以上よりこれまでの検討からは献腎移植においては良好な摘出直前クレアチニン値と短い総阻血時間、さらに若いレシピエントへの移植が早期腎機能発現を得る上で重要な要因であることが考えられた。

前向き研究ではドナー年齢による層別解析において危険因子の一部に統計的有意差が得られなかったデータもあるが、症例数の違いと考えている。すなわち年齢 60 歳以上と 50 歳から 59 歳までの腎臓で高血圧の既往または脳血管死亡の群における心停止ドナーからの腎臓は、レシピエントとして若年者ではなく、55 歳以上に移植した方が生着率や期間などが有意に優れていると考えられた。早期腎機能発現症例に関しても、摘出直前クレアチニン

2.0mg/dl 以下、総阻血時間 6 時間未満、レシピエント年齢 25 歳未満が良好な結果が得られる事を結論づけた。すなわち良好な摘出直前クレアチニン値と短い総阻血時間、さらに若いレシピエントへの移植が早期腎機能発現を得る上で重要な要因であることが前向き研究の結果からも裏付けられたと結論した。

一方、共同研究者を中心として進めたグラフトの機能回復の指針となるバイオマーカーの開発では、分泌タンパクに着目して候補遺伝子を選択し、neutrophil

gelatinase-associated lipocalin (NGAL) に加え tissue inhibitor of

metalloproteinases 1 (TIMP-1) が有力な指標となることが示唆された。すなわち献腎移植においては移植後機能発現までの間長期に透析を要した症例では、移植後の peak TIMP-1 値が高く移植前値との差は機能発現を要するまでの期間と相関を認めた。NGAL の値は移植された腎臓が機能に関する指標として有用であることが示され、適切な Cut off 値を術後第 1、2 病日に定めることにより、移植腎機能血清クレアチニン 3mg/dl 以上の郡を感度 91~80%、特異度 96~89% で判別可能であり、機能発現に 7 日以上を要する郡を判別することも感度 82~73%、特異度 82~85% で可能である結果を得た。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

① 佐々木ひと美、早川邦弘、日下守、丸山高広、白木良一、杉谷篤、星長清隆。60 歳以上の生体腎移植ドナーの予後 第 44 回日本臨床腎移植学会 腎移植症例集 2011 P218 - 219 2011 査読 無

② 早川邦弘。腎移植の現況と今後の展望 日本泌尿器科学会 2010 年卒後教育テキスト P74-77 2010 査読 無

③ Mamoru Kusaka, Yoko Kuroyanagi, Terumi Mori, Kayuri Nagaoka, Hitomi Sasaki, Takahiro Maruyama, Kunihiro Hayakawa, Ryoichi Siroki, Hiroki Kurahashi, and Kiyotaka Hoshinaga. Global expression profiles in 1-hour biopsy specimens of human kidney transplantation from donors after cardiac death. Cell Transplantation, Vol 18, p 647-656, 2009 査読 有

④ 早川邦弘、日下守、佐々木ひと美、丸山高広、白木良一、杉谷篤、星長清隆。突然のドナー心停止に対し、体内局所灌流冷却法で献腎摘出術を施行した献腎移植症例 腎移植症例集 2009 P46-48 2009 査読 無

⑤ Mamoru Kusaka, Yoko Kuroyanagi, Terumi Mori, Kayuri Nagaoka, Hitomi Sasaki, Takahiro Maruyama, Kunihiro Hayakawa, Ryoichi Siroki, Hiroki Kurahashi, and Kiyotaka Hoshinaga. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death Cell Transplantation, Vol 17, p 129-134, 2008 査読 有

[学会発表] (計 4 件)

① 早川邦弘。腎移植の現況と今後の展望 日本泌尿器科学会 中部総会 2010 年 11 月 30 日 名古屋マリオットホテル

② 早川邦弘。献腎移植におけるマージナルドナー - 過去のデータからの考察 - 第 59 回日本泌尿器科学会中部総会 シンポジウム 2009 年 10 月 29 日 ANA クラウンプラザホテル金沢

③ 早川邦弘、星長清隆。DONOR AGE AND WARM ISCHEMIC TIME ARE RISK FACTORS FOR PRIMARY NON-FUNCTION IN RENAL TRANSPLANTATION ENGRAFTING KIDNEYS FROM CARDIAC DEAD DONORS 国際移植学会 2008 年 8 月 12 日 オーストラリア シドニー

④ 早川邦弘、星長清隆。Is the renal transplantation from elderly cardiac death donors to young recipients

reasonable? 米国移植学会 2008年6月1日 カナダ トロント

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早川 邦弘 (HAYAKAWA KUNIHIRO)
藤田保健衛生大学・腎泌尿器外科・准教授
研究者番号：00198821

(2) 研究分担者

星長 清隆 (HOSHINAGA KIYOTAKA)
藤田保健衛生大学・腎泌尿器外科・教授
研究者番号：30229174
日下 守 (KUSAKA MAMORU)
藤田保健衛生大学・腎泌尿器外科・准教授
研究者番号：40309141
佐々木ひと美 (SASAKI HITOMI)
藤田保健衛生大学・腎泌尿器外科・講師
研究者番号：00319261

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

