

第18回集中教育セミナー 3

海外のドナー腎病理評価・臨床評価指標と 本邦の現状

(カテゴリー1：CKDと透析療法)

香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科 祖父江 理



Division of Nephrology and Dialysis,
Department of CardioRenal and CerebroVascular Medicine,
Faculty of Medicine

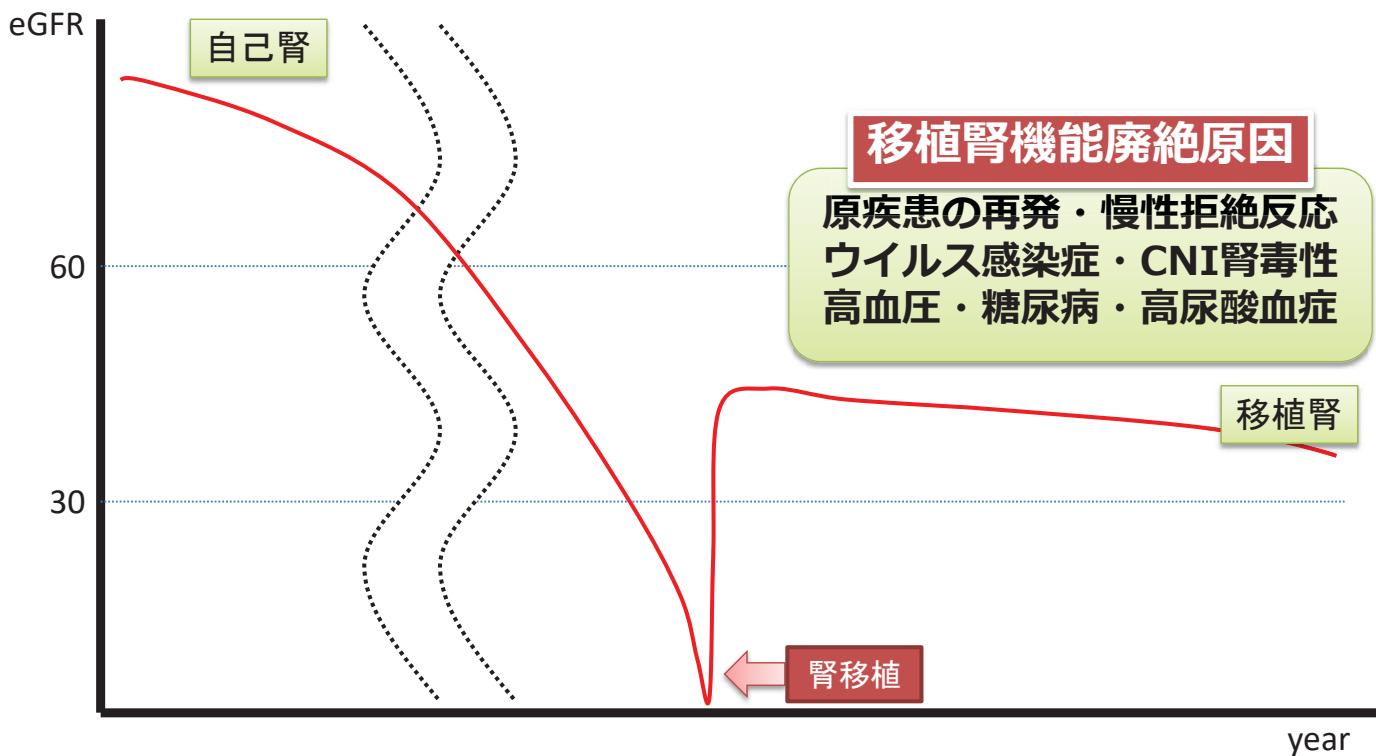


臨床腎移植学会 COI 開示

香川大学 祖父江 理

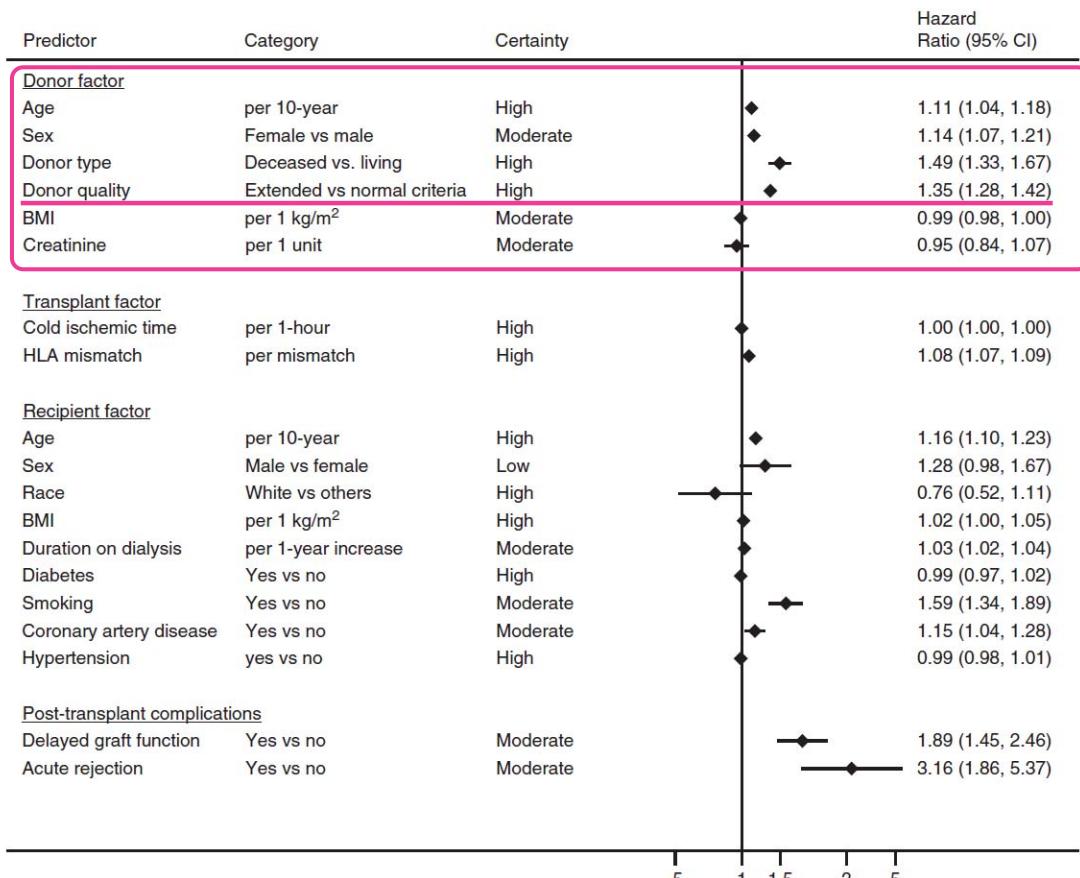
演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある
企業などはありません。

移植腎の長期生着のために



演者作成

1Yグラフトロスのリスク因子：メタ解析



AIを用いたレシピエント予後予測

iBox project

RESEARCH

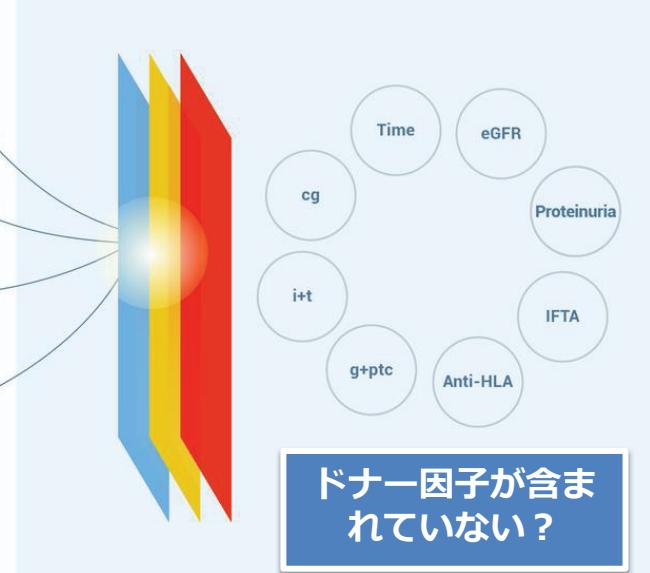
OPEN ACCESS

Check for updates

Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study

Alexandre Loupy,^{1,2} Olivier Aubert,^{1,2} Babak J Orandi,³ Maarten Naesens,⁴ Yassine Bouatou,¹

Recipient's age
Recipient's gender
Recipient's height
Recipient's weight
Previous transplantation
Delay between dialysis and transplantation
ABO blood group
HLA genotype
CMV serology
HCV serology
HBV serology
HIV serology
Donor's age
Donor's gender
Donor's height
Donor's weight
Type of donor: deceased
Cause of donor's death
Double transplantation
History of diabetes
ECD status
Serum creatinine
ABO blood group
HLA genotype
CMV serology
HCV serology
HBV serology
HIV serology
HLA mismatches A



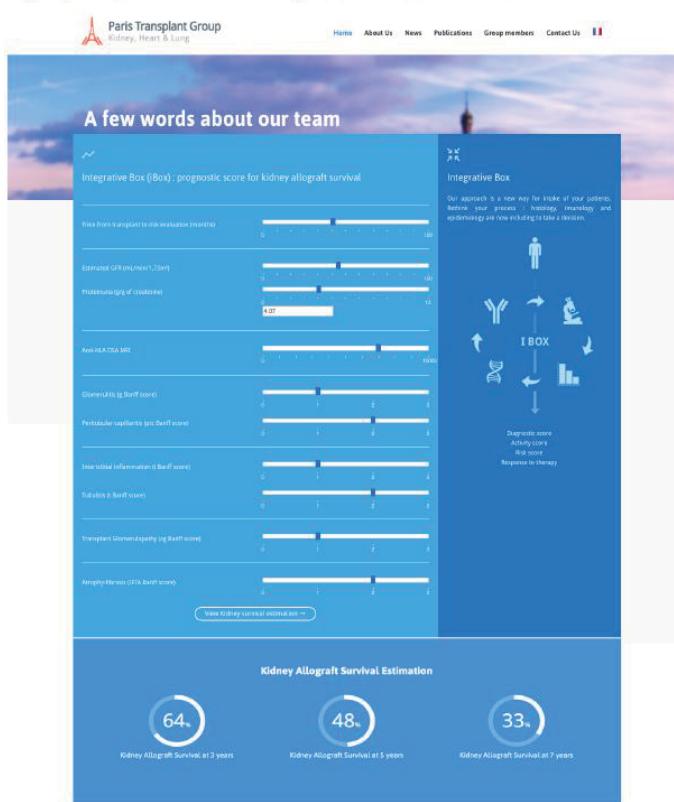
Derivation cohort: 4000 KTR in French

Validation cohorts: 2129 KTR in Europe and 1428 in North America

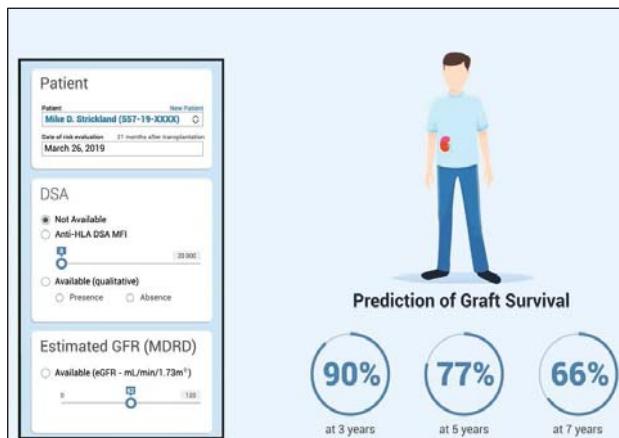
Loupy A, et al. BMJ. 2019;366:l4923.

iBox project : 精度の高いレシピエント予後予測

Supplementary Figure B: iBox practical application for clinicians: Ready-to-use interface for clinicians.



アジアでのvalidationが必要



iBox is highly reliable

C-index=0.81; 95% CI, 0.79 to 0.83

Male and female

Europe and US

Different ethnic and social backgrounds

Different allocation systems

Clinical scenarios

Different treatments

Loupy A, et al. BMJ. 2019;366:l4923.

欧米での献腎移植の評価法： ECD(expanded criteria donor)

TABLE 3. Relative risk^a of graft loss by four donor characteristics

Age (yr)	Relative risk			
	Normal creatinine		High creatinine ^b	
	No HTN	HTN	No HTN	HTN
Cause of death was not CVA				
0–9	1.40**	1.59**	1.52**	—
10–39	1.00 (ref)	1.14**	1.09*	1.24**
40–49	1.17**	1.33**	1.28**	1.45**
50–59	1.41**	1.60**	1.53**	1.74**
60+	1.90**	2.16**	2.07**	2.36**
Cause of death was CVA				
0–9	1.60**	1.82**	1.74**	1.98**
10–39	1.14**	1.30**	1.24**	1.41**
40–49	1.34**	1.52**	1.46**	1.66**
50–59	1.61**	1.83**	1.75**	1.99**
60+	2.17**	2.47**	2.37**	2.69**

^a Risk of graft loss, relative to donors aged 10–39 years with a terminal serum creatinine <1.5 mg/dL but without HTN and CVA; other factors held constant. Adjusted for variables in Table 1, plus year of transplantation. Bolded numbers highlight RR >1.7.

^b Terminal creatinine >1.5 mg/dL.

* P<0.05; ** P<0.0005.

ドナー年齢>60, ドナー原疾患が脳血管障害, 高血圧の既往, 血清Cr≥ 1.5mg/dl
上記3項目うちの2項目以上がある場合は 1.7 倍腎臓廃絶リスクが高い

Port FK, et al. Transplantation. 2002;74(9):1281-6.

欧米での献腎移植の評価法：KDRI

ドナー因子：

年齢, 人種, Cr, 高血圧, 糖尿病

身長, 体重

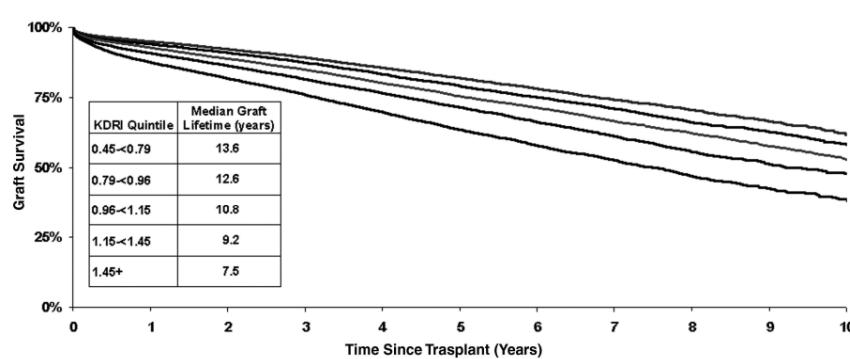
原疾患が脳血管障害

心停止下/脳死下, HCV抗体陽性

移植因子：

HLA B 及び DRミスマッチ,

冷却血時間, 2腎移植



Age: (years)	Height:	Weight:
<input type="text"/>	<input type="text"/> ft <input type="text"/> in	<input type="text"/> lbs <input type="text"/> kg
Ethnicity/Race:		
History of Hypertension:		
History of Diabetes:		
Cause of Death:		
Serum Creatinine:(mg/dl)		
HCV Status		
Donor meets DCD Criteria?		

Rao PS. Transplantation. 2009;88:231

Organ Procurement & Transplantation Network

<https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/kdri-calculator/>

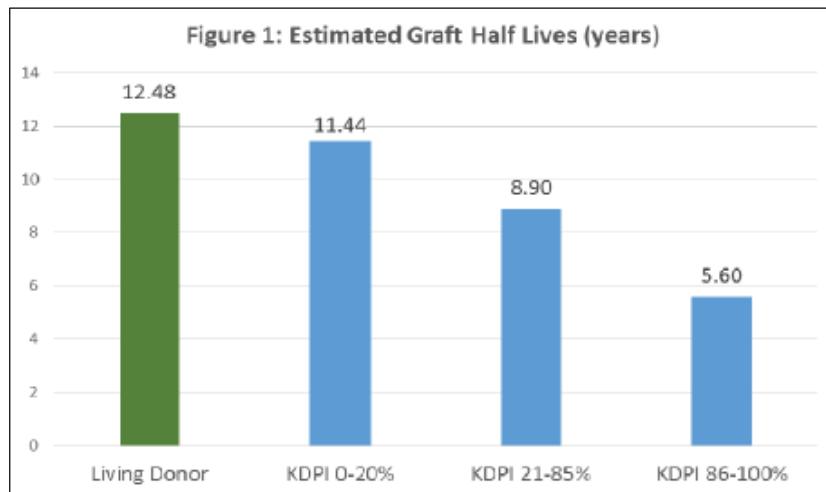


U.S. Department of Health and Human Services
HRSA
Health Resources and Services Administration

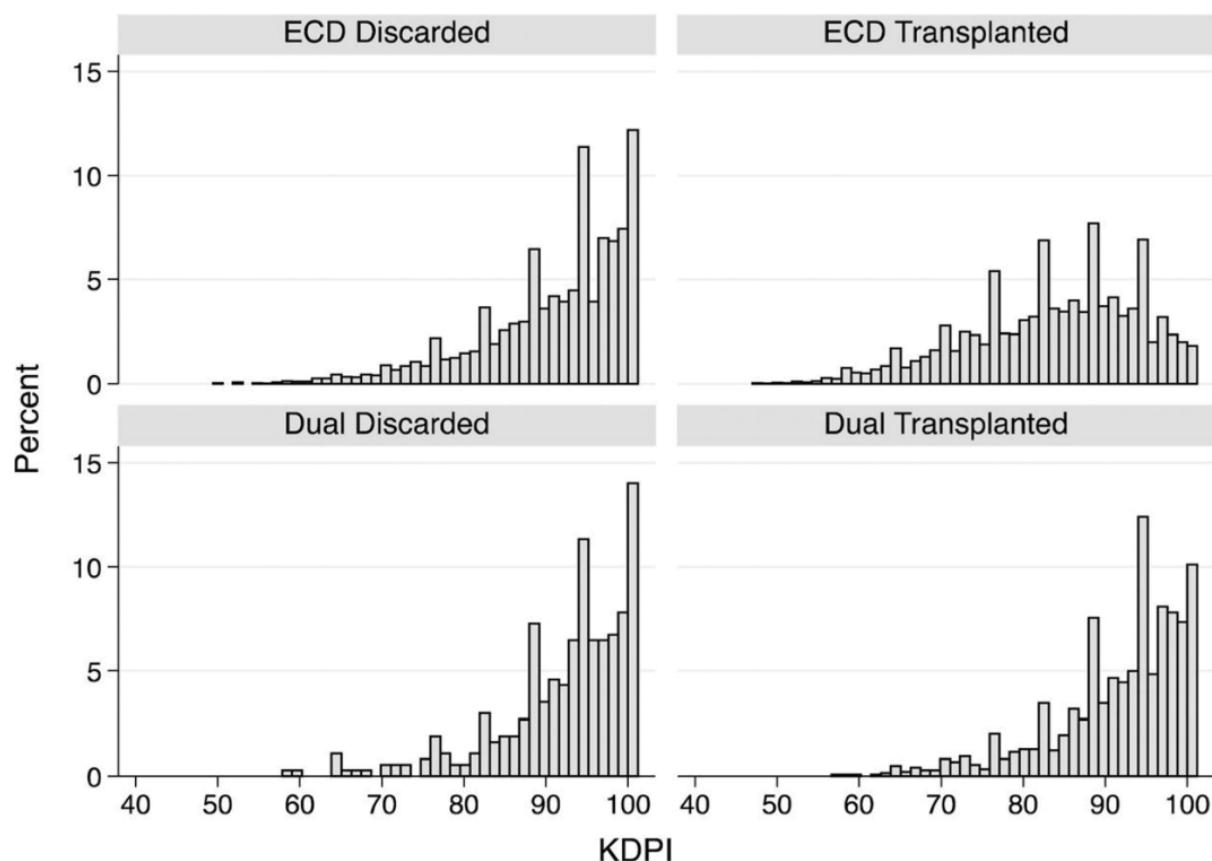
欧米での献腎移植の評価法：KDPI

※KDPI(Kidney Donor Profile Index)はKDRIを%表記に変更したもので、Webに入力すると自動算出される

KDPI scoring system in US



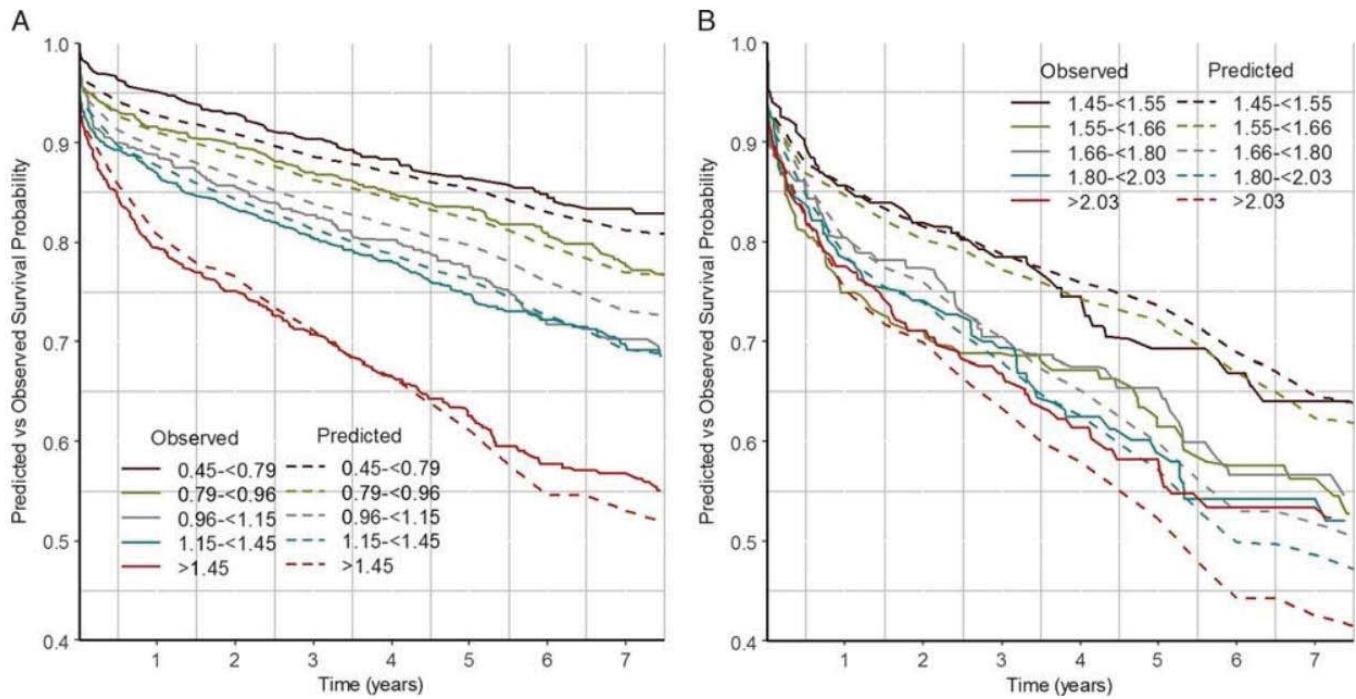
KDPIスコア：使うかどうか、2腎かどうか



- 米国ではKDPI \geq 80%の腎臓は捨てられるか2腎移植となる割合が高い。

Tanriover B, et al. Am J Transplant. 2014;14(2):404-15.

KDRIスコア：オランダでのvalidation



➤ KDRI低い群(左)では一致率高いが、高い群(右)では有用ではない

H Peters-Sengers, et al. Transplantation. 2018;102(1):162-170.

マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究(AMED西班)

表7 平成30年度日本医療研究開発機構(AMED)腎疾患実用化研究事業
「マージナルドナー腎移植の安全性に関する新規エビデンス創出研究」

研究開発項目	平成30年度 (2018年度)	令和元年度 (2019年度)	令和2年度 (2020年度)
研究統括	倫理委員会通過支援 解析データベース整備支援	データ解析支援	論文化とガイドライン 修正案作成支援
生体腎移植マージナルドナー基準の妥当性評価	解析データベース整備	データ解析	論文化と生体腎移植ガイドライン修正案提示
生体腎移植マージナルドナーの病理解析	病理データの収集・評価	病理データ評価の統合と解析	病理データの論文化
献腎移植ドナーのマージナルドナー基準探索	倫理委員会申請・承認 解析データベース整備	データ解析	論文化とマージナルドナー基準の提唱
マージナルドナー移植の医療経済に関する検証	データベースの設計と分析デザインの確立	評価データ(効果指標、費用指標、補正情報)の整備	論文化

- ドナーeGFR別の生着率、病理との関連

日本での解析 (AMED西班牙)

表4 献腎移植後の透析離脱不能^{*1}のリスク因子(N=3,502, 1995年4月～2015年12月)

リスク因子	透析離脱不能件数 / 対象件数 (%)			χ^2 検定	
摘出条件 脳死下臓器提供：心停止下臓器提供	16 / 649	(2.5%)	223 / 2,853	(7.8%)	p < 0.001
ドナ一年齢 70歳未満：70歳以上	223 / 3,358	(6.6%)	16 / 144	(11.1%)	p < 0.05
ドナー性別 男：女	136 / 2,132	(6.4%)	103 / 1,370	(7.5%)	NS
ドナー原疾患 内因性疾患：外因性疾患	152 / 2,272	(6.7%)	87 / 1,230	(7.1%)	NS
ドナーHbA1c ^{*2} 6.5%未満：6.5%以上	12 / 566	(2.1%)	3 / 36	(8.3%)	p < 0.05
ドナー無尿期間 ^{*3} 24時間以内：24時間超	150 / 1,902	(7.9%)	12 / 149	(8.1%)	NS
温阻血時間 30分以内：30分超	212 / 3,402	(6.2%)	27 / 100	(27.0%)	p < 0.001
総阻血時間 24時間以内：24時間超	208 / 3,280	(6.3%)	31 / 222	(14.0%)	p < 0.001
レシピエント年齢 50歳未満：50歳以上	115 / 1,842	(6.2%)	124 / 1,660	(7.5%)	NS
レシピエント性別 男：女	166 / 2,220	(7.5%)	73 / 1,282	(5.7%)	p < 0.05
レシピエント心疾患既往 有：無	36 / 358	(10.1%)	203 / 3,144	(6.5%)	p < 0.05
レシピエント透析期間 ^{*4} 20年未満：20年以上	151 / 2,443	(6.2%)	74 / 764	(9.7%)	p < 0.001
レシピエント待機期間 ^{*5} 15年未満：15年以上	154 / 2,386	(6.5%)	84 / 1,109	(7.6%)	NS

日本臨床腎移植学会「献腎が無機能であった場合の待機期間の検討」委員会資料より作成

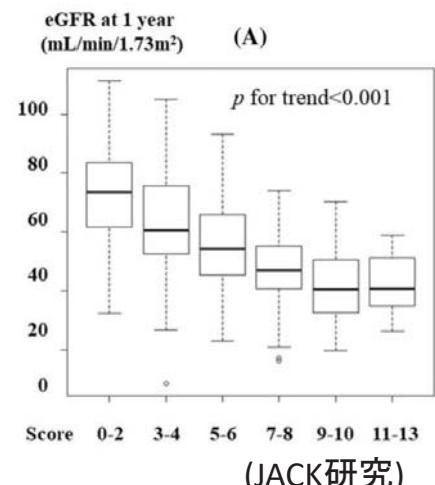
*1 透析離脱不能：移植後に透析から完全に離脱しない状態(移植腎が部分的に機能し、週1～2回透析を併用している事例も含む)

➤ KDPIとの一致率は高くなく、日本独自の基準が必要

芦刈淳太郎ら、Organ Biology 2019; 26(2): 32-39

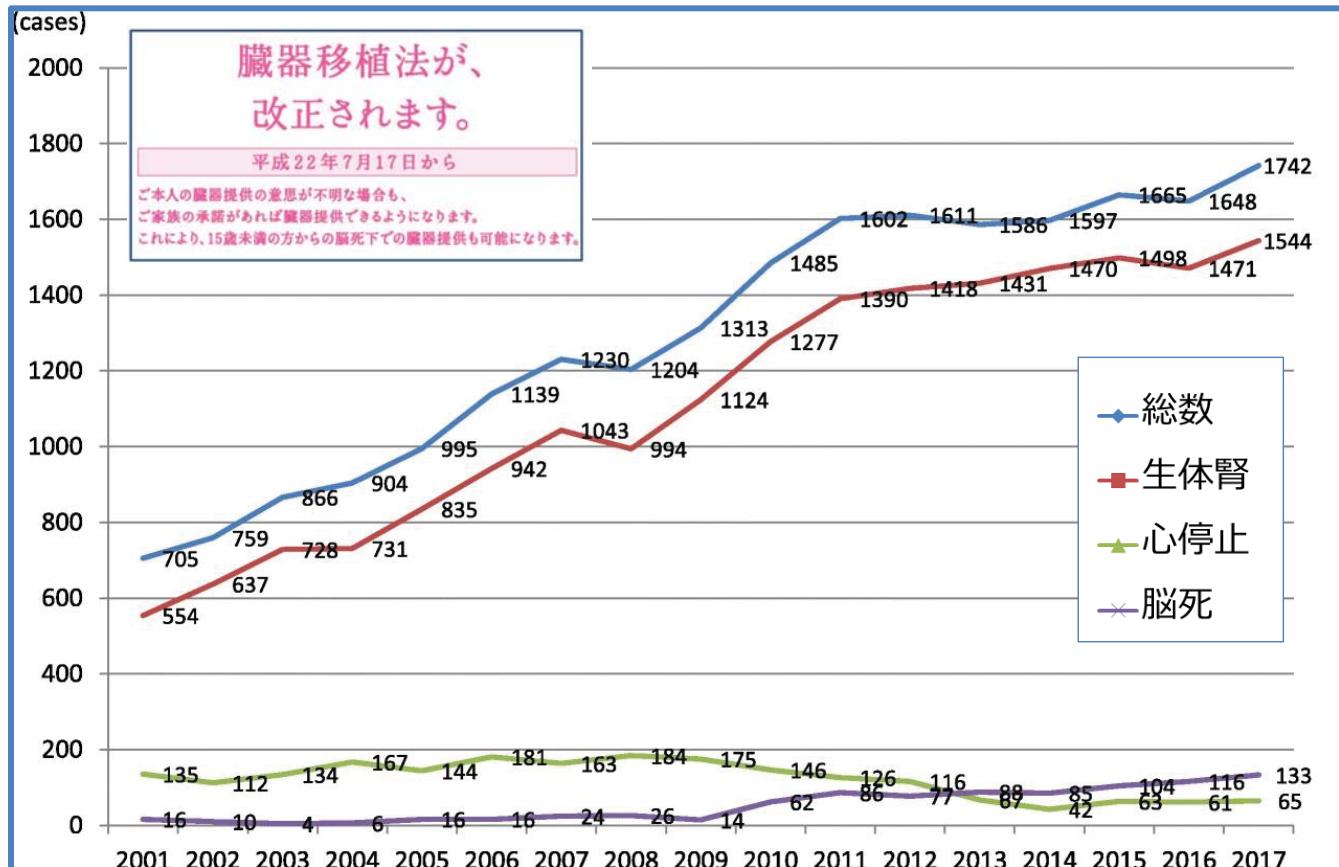
日本でのレシピエント予後予測(1Y)

Variables	Scores	Score	Expected rate (%)
1. Donor age (years)			
<50 years	0	0	4.7
50-59 years	1	1	6.5
60-69 years	2	2	8.9
≥70 years	4	3	12.1
		4	16.2
2. Donor hypertension			
Normal	0	5	21.4
Hypertension	2	6	27.7
3. Donor-eGFR (mL/min/1.73 m ²)			
≥80 mL/min/1.73m ²	0	8	43.0
<80 mL/min/1.73m ²	3	9	51.5
4. Donor/recipient body weight ratio			
High, D/R BW ratio ≥ 1.1	0	10	59.9
Middle, 1.1 > D/R BW ratio ≥ 0.85	3	11	67.7
Low, 0.85 > D/R BW ratio	4	12	74.6
Maximum total scores	13	13	80.5



日本では海外のコホートと比較してドナー要因のウェイトが大きい？

腎移植症例数の年次別推移



日本臨床腎移植学会・腎移植臨床登録集計報告（2018）

移植腎の長期生着のために

慢性/急性
拒絶反応

ドナー腎の状態
(マージナルドナー)

高血圧

CNI毒性

高脂血症

(BK)ウイルス
感染症

肥満・血糖

再発腎炎

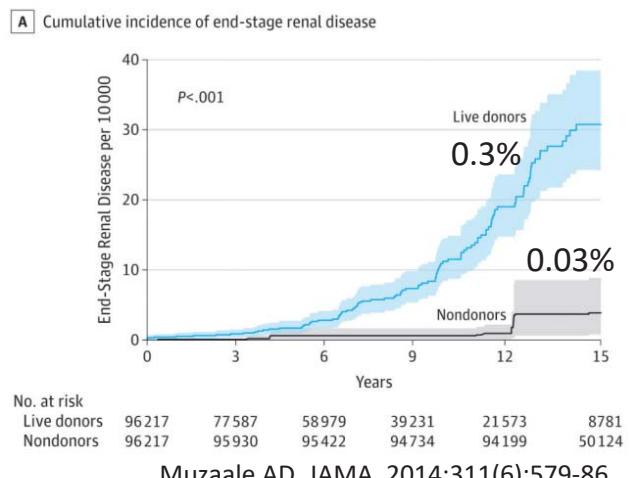
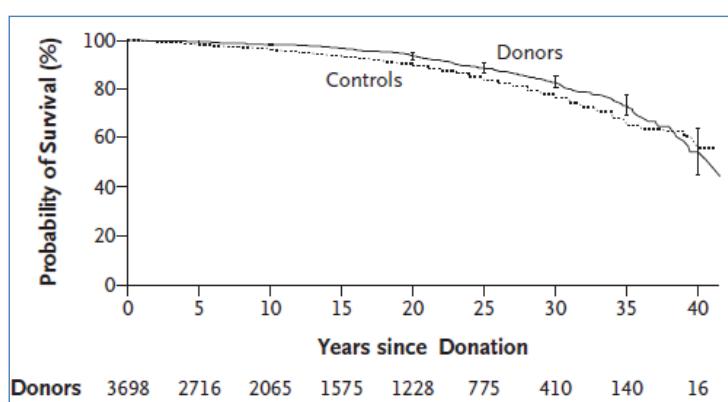
高尿酸血症

運動療法

移植腎機能低下



生体ドナーは本当に安全か？



- ドナーは一般住民と比較して生存率、腎死回避率ともに劣らない。
- 患者背景をそろえたsuper healthy群との比較では若干劣る。
- これらのデータはスタンダードクライテリアドナーでの結果

生体腎移植ドナー適応基準

	Amsterdam forum 2005	マージナル基準 (2014日本)	適正基準 (2014日本)
腎機能 (ml/min/1.73m ²)	eGFR ≥ 80	eGFR ≥ 70 or Cin ≥ 70	eGFR ≥ 80
年齢	≤ 65	≤ 80	≤ 70
BMI	$\leq 35 \text{ kg/m}^2$	$\leq 32 \text{ kg/m}^2$	$\leq 30 \text{ kg/m}^2$
高血圧	$\leq 140/80 \text{ mmHg}$ 降圧剤は <u>1剤</u> 以下 (age>50, UAE ≤ 30)	$\leq 130/80 \text{ mmHg}$ 降圧剤は <u>2剤</u> 以下 (age>50, UAE ≤ 30)	<140/80mmHg without drug
蛋白尿	$\leq 300 \text{ mg/day}$	$\leq 150 \text{ mg/day}$ or UAE $\leq 30 \text{ mg/gCr}$	
耐糖能異常	Excluded	HbA1c $\leq 6.5\%$ + UAE $\leq 30 \text{ mg/gCr}$ SU/インスリンは禁忌	Excluded

GLはあるが検証論文はない

生体腎移植ガイドライン 2014

Delmonico F, Transplantation. 2005;79(6 Suppl):S53-66

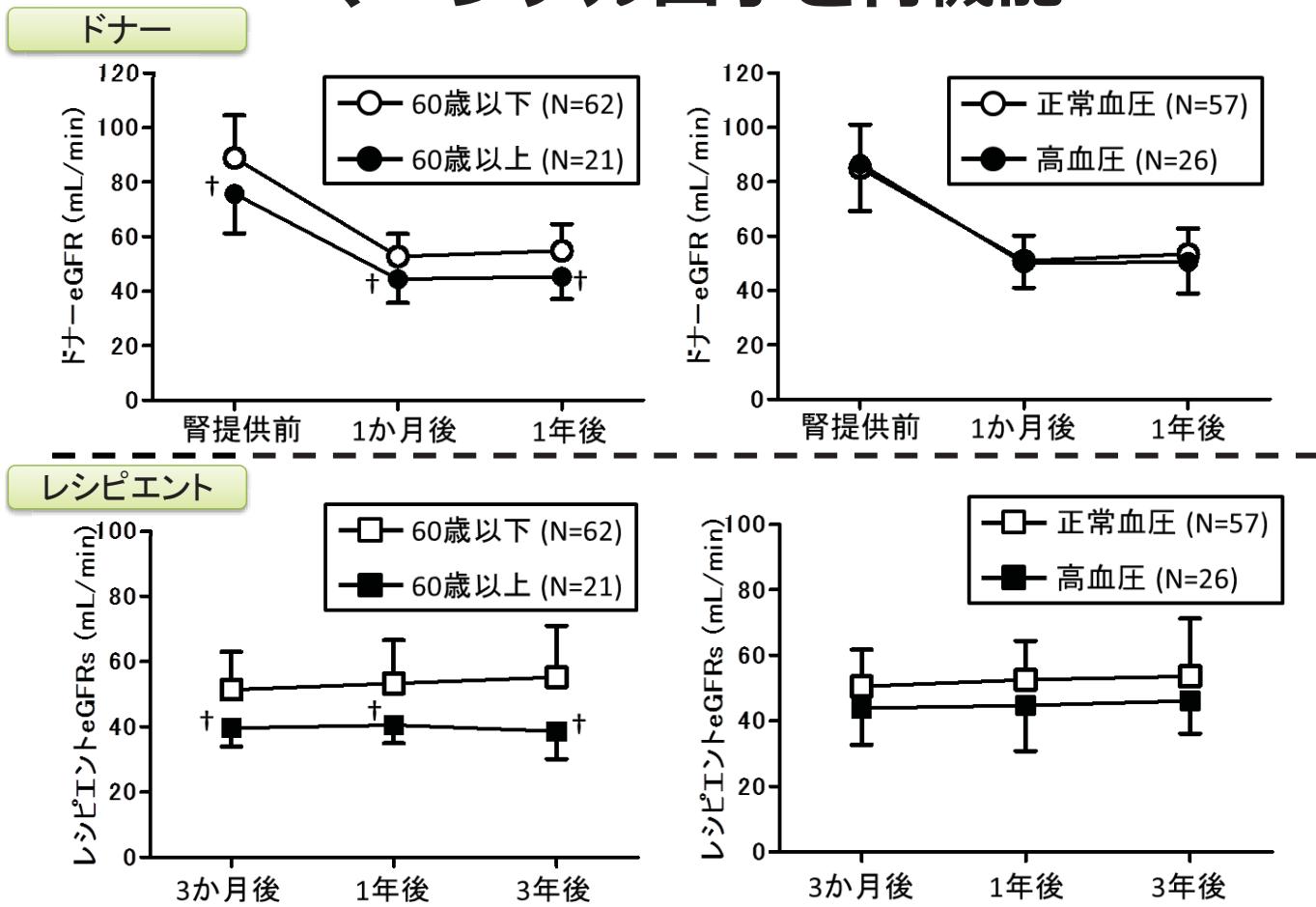
生体腎移植ドナー選定の問題点

例えば45歳男性レシピエントに対して

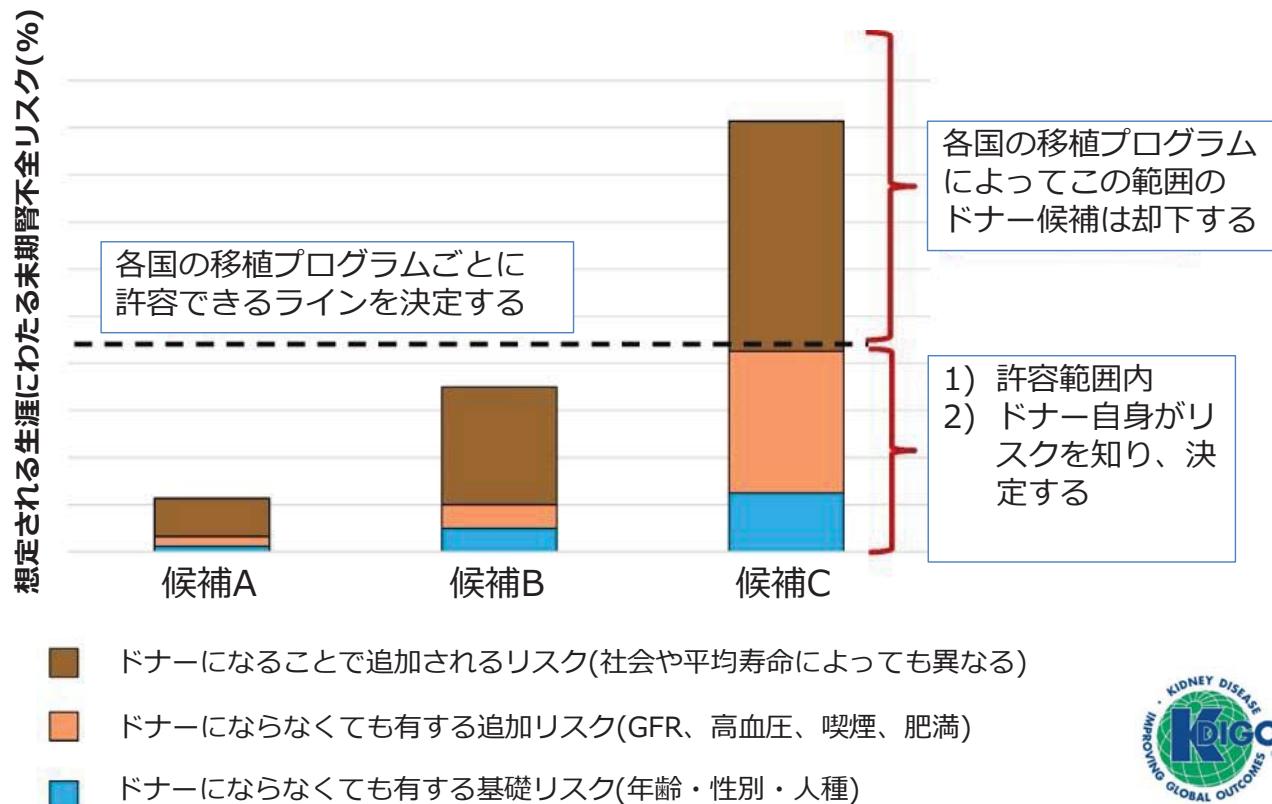
- 75歳父 高血圧あり、eGFR72 (マージナルドナー)
- 40歳妻 高血圧なし、eGFR90 (適正基準)

どちらを選ぶか?
最優先事項は『ドナーの安全性』

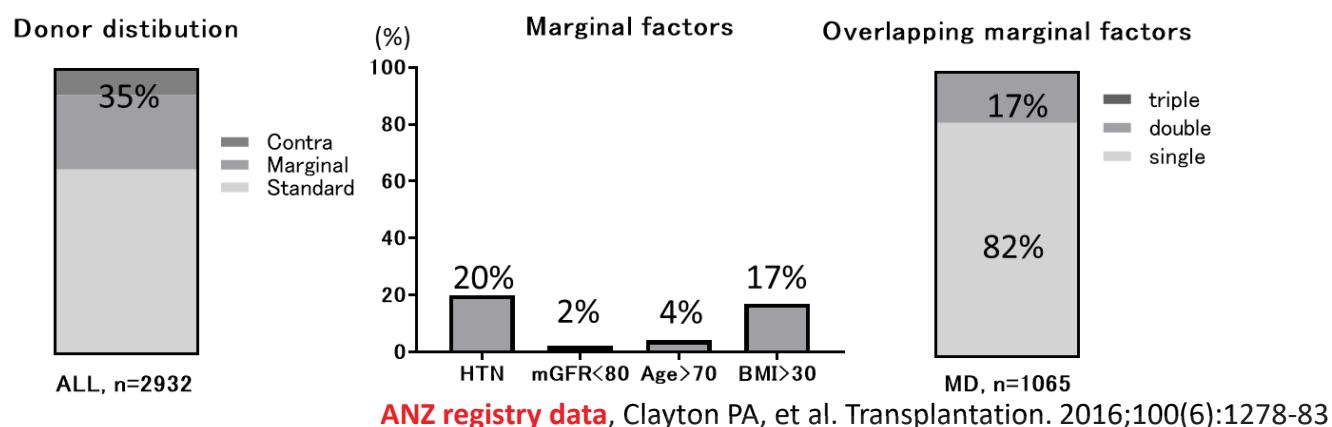
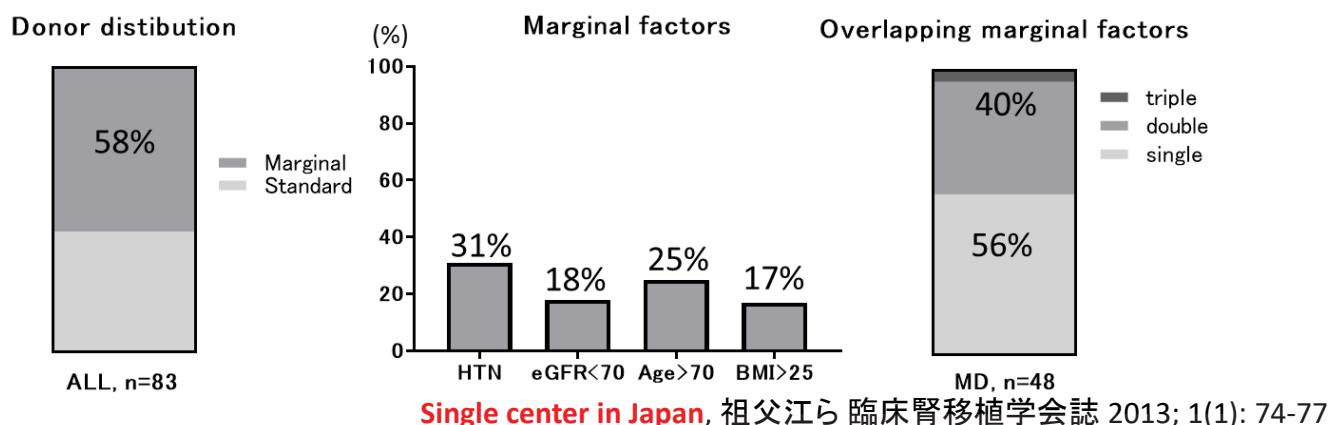
マージナル因子と腎機能



ドナー評価は単一因子ではなく包括的に評価する

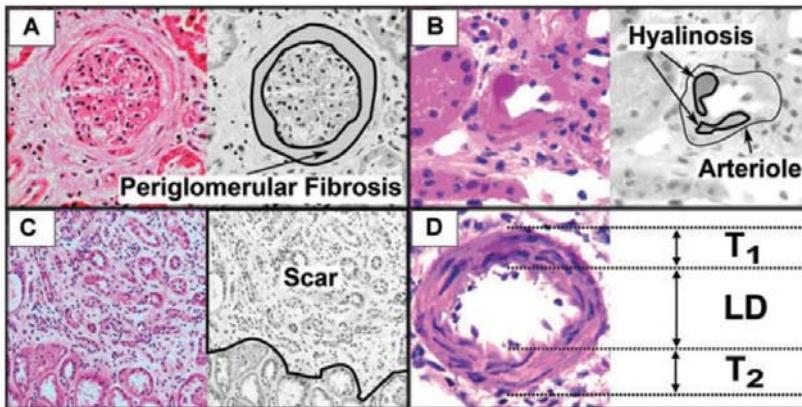


マージナル因子の重複

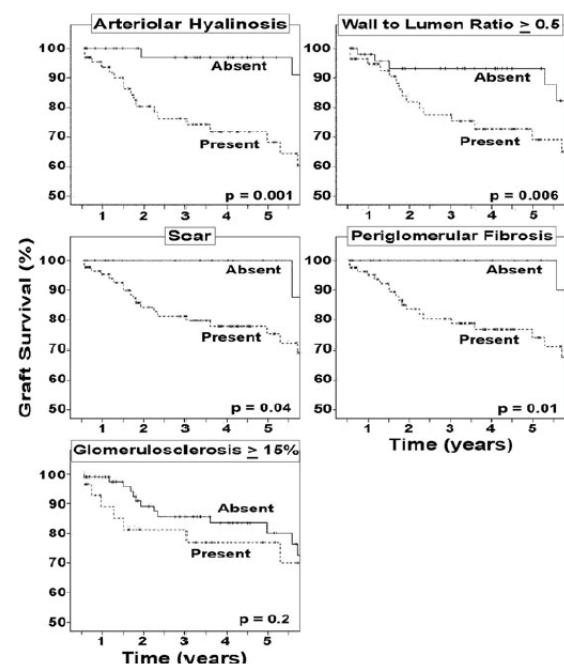
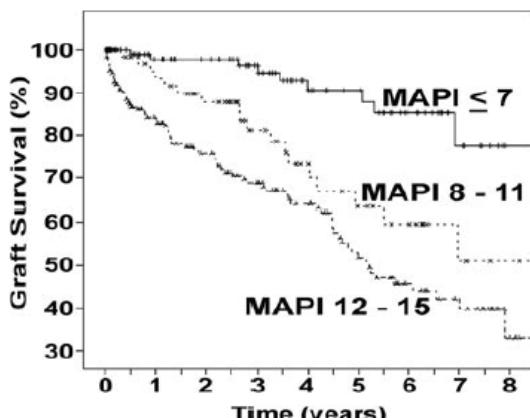


マージナル因子の重複や程度の差を一元的に評価できる指標はないか？

0h腎生検が移植腎生着率を予測する(献腎移植)

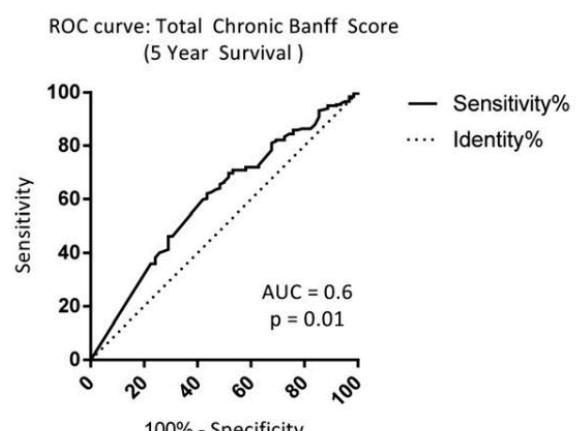
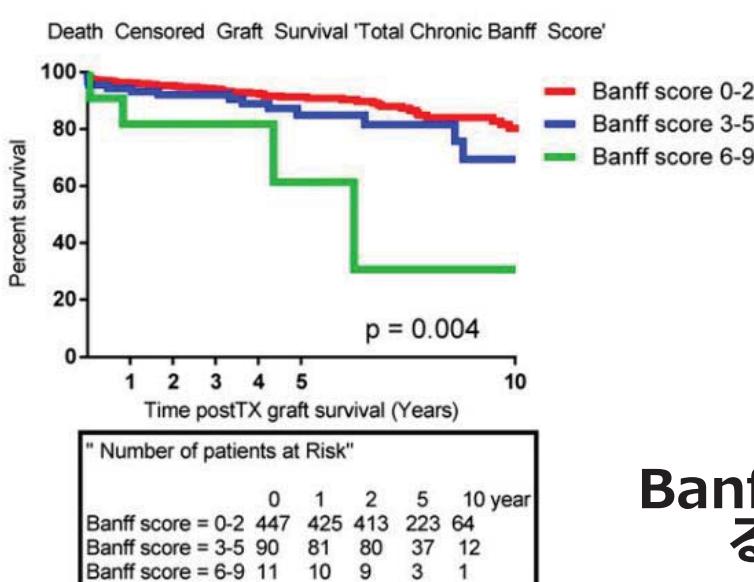
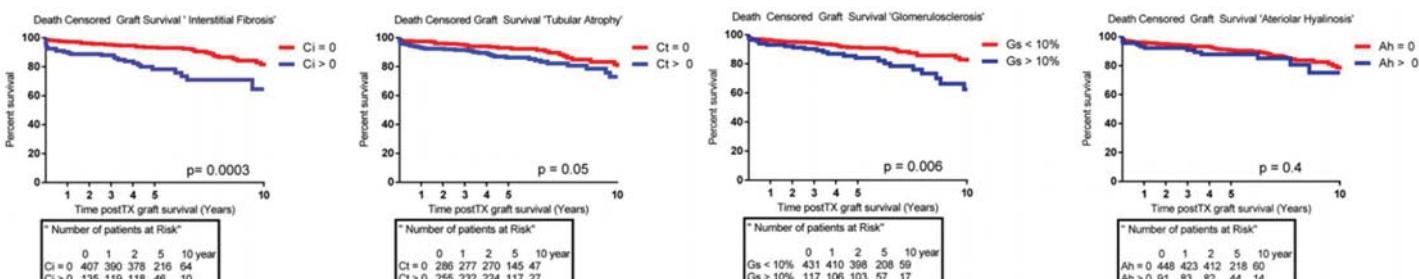


MAPI (Maryland Aggregate Pathology Index)



Munivenkatappa RB, et al. Am J Transplant. 2008;8(11):2316-24

0h腎生検が移植腎生着率を予測する(献腎移植)



Banff scoreを0hに使用することの妥当性は?

De Vusser K, et al. J Am Soc Nephrol. 2013;24(11):1913-23

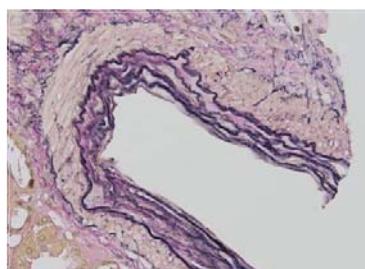
Implantation biopsyの研究はほとんどが献腎移植

First author	Year	Number (% live donors)	Donor study population ¹	Follow up (months)	Technique	Process	Biopsy features examined	Outcome association		
								Graft failure	DGF	Function
Procurement biopsy studies										
Sung	2008	4308	SRTR	12 (Max)	-	-	GS	↔	↔	↓
Bajwa	2007	12 129	SRTR, D-Age>20	60 (Max)	-	-	GS	↑	↔	-
Ciccarelli	2005	6121 (-)	SRTR, D-Age>20	-	-	-	GS	↑	-	-
Edwards	2004	3444	SRTR, Non-DCD, W<100	12 (Max)	-	-	GS	↔	-	-
Implantation biopsy studies: wedge										
Losoappio	2014	372 (0)	Non-DCD, eGFR>30	-	Wedge	Paraffin	Score	↑	↑	↑
Hall	2014	661 (0.7)	-	12 (Med)	Wedge	Frozen	ATN	↔	↔	-
Azancot	2014	161	ECD	35 (Mean)	Wedge	Frozen	Score	-	-	↓
Hofer	2013	555	Non-DCD	82 (Med)	Wedge	Paraffin	Score	↑	↑	↓
Vusser	2013	542 (1)	-	80 (Mean)	Wedge	Paraffin	Score	↑	-	-
Paolo	2013	100	D-Age>65, eGFR>55	36 (Min)	Wedge	-	Score	↔	-	↔
Balaz	2013	344	-	0.2 (Min)	Wedge	Paraffin	Score	-	↑	-
Navarro	2011	136	ECD	56 (Med)	Wedge	Paraffin	Score	↑	-	-
Lin	2010	55	-	32 (Mean)	Wedge	Frozen	GS, IF, TA, AS	↑ (GS)	-	-
Munivenkatappa	2008	371	-	38 (Mean)	Wedge	Paraffin	Score	↑	-	-
Kayler	2008	597	-	12 (Min)	Wedge	Paraffin	GS, IF, AH, AS	↑ (AS)	-	-
Matignon	2008	172	-	0.2 (Min)	Wedge	Paraffin	GS, IF, TA, AH, AS	-	↑ (AH)	-
Ibernón	2007	111	-	3 (Min)	Wedge	Paraffin	Score	-	-	↓
Arias	2007	214	FU>1y	12 (Min)	Wedge	-	GS, IF, TA, AH	↑ (GS)	-	↔
Lopes	2005	77	Adequate BX	27 (Mean)	Wedge	Paraffin	Score	↑	↔	↓
Ugerte	2005	54	Non-ECD or DCD, Cr>2	30 (Med)	Wedge	Either	Score	↔	-	↓
Howie	2004	500	Protocol BX	168 (Max)	Wedge	Paraffin	Index>40%	↑	-	-
Escufet	2003	210	CN "triple therapy"	46 (Med)	Wedge	-	GS	↑	-	↓
Di Paolo	2002	100	>20 Glom.; GS<30%	12 (Max)	Wedge	Paraffin	Score	↔	↔	-
Pokorna	2000	387	>6 Glom.	24 (Min)	Wedge	Paraffin	GS, TA, IF, AH	↔	↔	-
Randhawa	2000	78	GS<30%	12 (Min)	Wedge	-	GS, IF, TA, AS, AH	-	-	↓ (GS)
Oberbauer	1999	92	Non-DCD	0.2 (Min)	Wedge	Paraffin	IF, TA, ATN, GS, AS	-	↔	-
Cosyns	1998	114	Protocol BX	12 (Min)	Wedge	Paraffin	Index	-	-	↔
Wang	1998	199 (27)	Protocol BX	6 (Min)	Wedge	Paraffin	GS, AH, IF, TA	↑ G (GS,AH)	-	-
Szanya	1997	65	-	11 (Mean)	Wedge	Paraffin	AS, ATN	↔	↔	↓ (AS)
Gaber	1995	65 (25)	>10 Glom.	12 (Max)	Wedge	Paraffin	GS	↑	↑	↓
Implantation biopsy studies: needle										
Kahu	2011	481	-	60 (Max)	Needle	Paraffin	Score	↔	↑	↓
Sulikowski	2010	92	-	36 (Max)	Needle	Paraffin	GS, IF, TA, AH, AS, MM	↔	-	↓ (AS, AH, IF)
Dimitrios	2010	74 (14)	-	3 (Max)	Needle	Frozen	GS, ATN, IF, AS, AH	-	-	↓ (ATN, AH)
Koppelstaetter	2008	54	Protocol BX	12 (Min)	Needle	Paraffin	GS, IF, TA, AH	-	-	↔
Ortz	2005	83 (-)	-	64 (Mean)	Needle	Paraffin	Score	-	↔	↔
Oda	1999	113	DDC, Non-ECD	64 (Max)	Needle	Paraffin	AS, TI	↔	↑ (TI)	↓ (AS)
Kuypers	1999	112	>3m Graft Survival, 3m Graft BX	3 (Min)	Needle	Paraffin	ATN	-	-	↓
Lehtonen	1999	128	>5 Glom.	0.4 (Min)	Needle	Paraffin	Score	-	↔	-
Minakawa	1996	75	-	24 (Max)	Needle	Paraffin	Score	↔	↑	↓
Taub	1994	130	-	24 (Max)	Needle	Paraffin	AS, TD	↑ (AS)	↔ (TD)	↔ (AS)
Implantation biopsy studies: wedge and needle combined or not indicated										
Cockfield	2010	541	Protocol BX	61 (Med)	Both	Paraffin	GS, IF, TA, AH, AS	↑ (AH)	↑ (AH)	↓ (AS)
Lu	2000	89	-	24 (Max)	Both	Paraffin	GS, vasculopathy	↔ (GS)	↔ (GS)	↓
Kreepala	2013	70	Non-DCD	50 (Med)	-	Paraffin	Scores, GS	-	↔	-
Wazna	2009	52 (-)	3m Post KT Cr 1-2	24 (Mean)	-	-	AH	-	-	↓
Carroll	2008	469 (37)	Protocol BX, 1st KT	24 (Min)	-	Paraffin	GS, IF, TA, AH, AS	↔ (GS, AS)	-	-
Re	2006	95	1st KT	24 (Max)	-	-	Score	↔	↔	↔

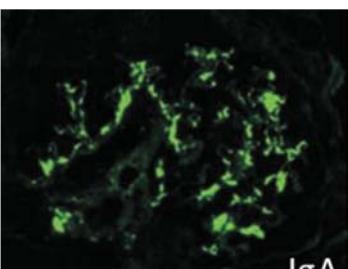
Wang CJ, Am J Transplant. 2015;15(7):1903-14.

生体腎移植におけるベースライン腎生検の重要性

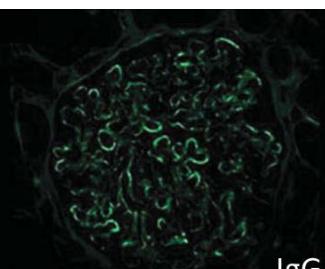
- ドナーからの持ち込みの病変を確認するために行う。
- 献腎移植では摘出腎腎生検で却下することもある。



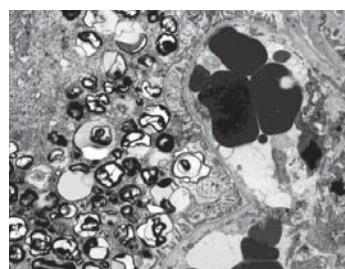
小葉間動脈の線維性内膜肥厚¹⁾



無症候性IgA沈着²⁾



無症候性膜性腎症³⁾



ゼブラ小体！⁴⁾

検尿異常、腎機能低下のない腎臓においても様々な所見を認める

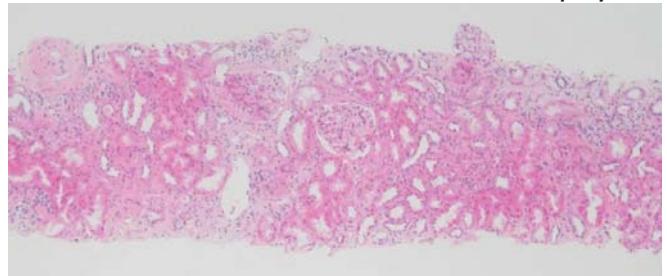
Organ Qualityの一元的な評価が可能

1) Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2012;36:127–135. 3) Mirza MK, et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(12):2343-7.
2) Hara S, et al. Clin Transplant. 2005;19 S14:32-40. 4) 西岡 里香, 祖父江 理ら、日本内科学会雑誌2015;105(4):775-780.

提供時のIF/TAが 提供後の生体ドナー腎機能を推測する

	Difference in eGFR (mL/min/1.73m ²) ^C	
	Unadjusted Model	Adjusted Model ^A
Per year	0.28 ^{0.50} _{0.72}	0.18 ^{0.41} _{0.65}
gs (per 10%)	-3.63 ^{-1.29} _{1.05}	-0.03 ^{1.84} _{3.70}
Abnormal IFTA (vs normal)	-8.96 ^{-4.74} _{-0.53}	-8.13 ^{-4.77} _{-1.41}
Abnormal mm (vs normal)	-7.55 ^{-0.43} _{6.70}	-5.82 ^{-0.01} _{5.81}
Abnormal ah (vs normal)	-0.69 ^{2.76} _{6.20}	-1.54 ^{1.22} _{3.99}
Abnormal cv (vs normal)	-2.08 ^{1.51} _{5.10}	-1.39 ^{1.46} _{4.31}
Age at donation (per 10y)	-	-4.55 ^{-3.10} _{-1.65}
Female (vs. male)	-	-2.44 ^{0.23} _{2.90}
African American (vs. other)	-	-5.23 ^{0.66} _{6.54}
Preoperative systolic blood pressure (per 10 mmHg)	-	-1.62 ^{-0.77} _{0.07}
Preoperative eGFR (per 10 mL/min/1.73m ²)	-	3.02 ^{3.96} _{4.90}

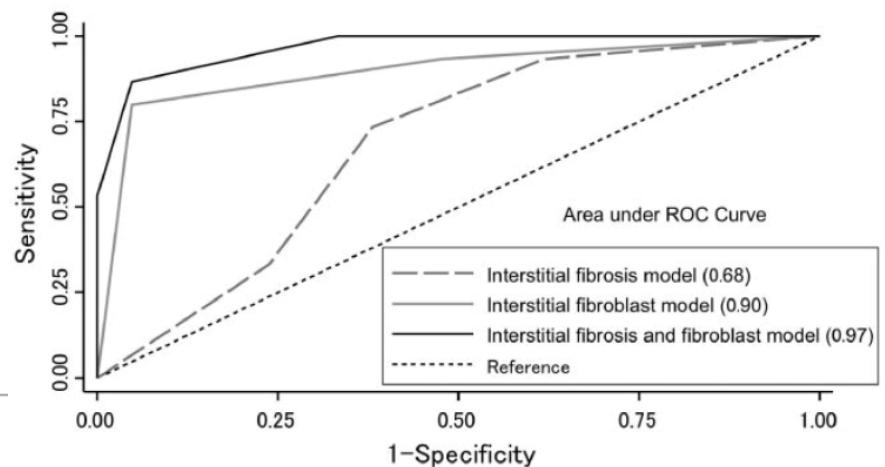
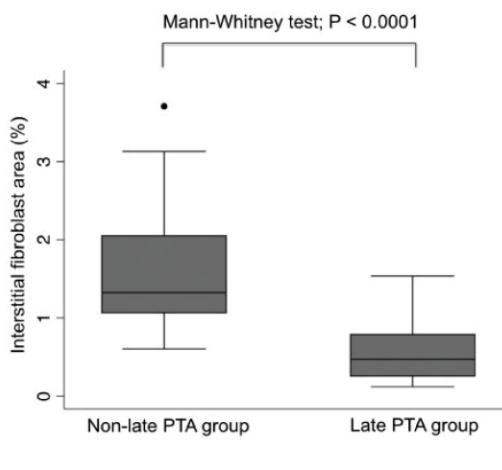
Interstitial fibrosis and tubular atrophy



310 living donors from single center in US
レシピエント予後は報告なし

Fahmy LM, et al. Transplantation. 2016;100(6):1294-8

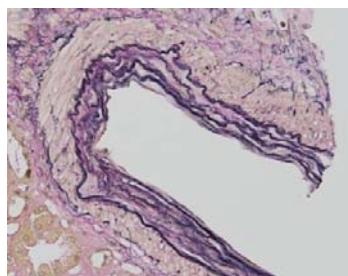
提供時のIF/TAがレシピエント貧血を予測する



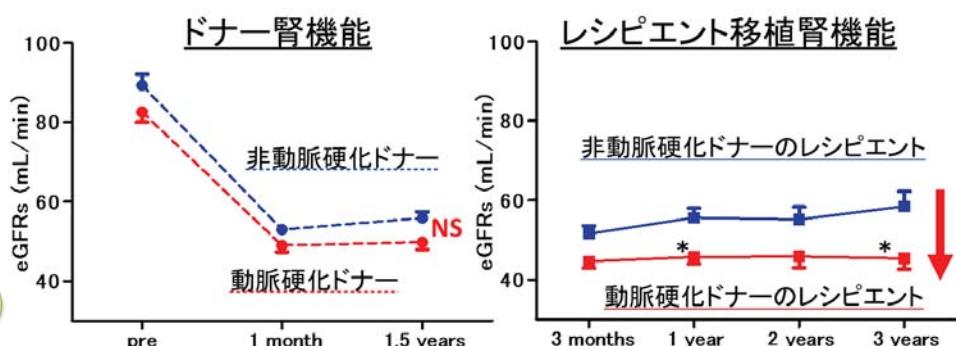
生体腎移植での摘出腎腎生検によるレシピエント予後の評価は？

Fahmy LM, et al. Transplantation. 2016;100(6):1294-8

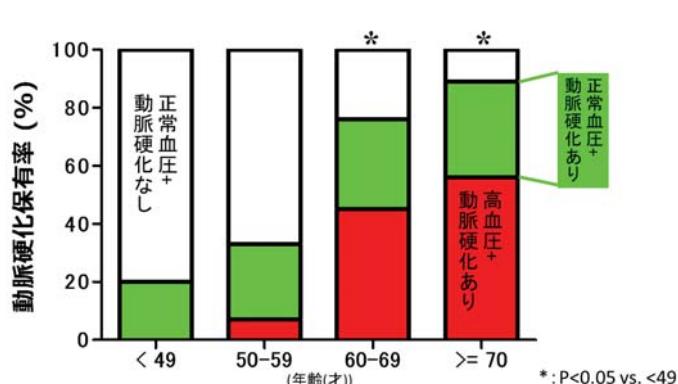
提供腎の動脈硬化は移植腎機能を規定する



小葉間動脈の線維性内膜肥厚



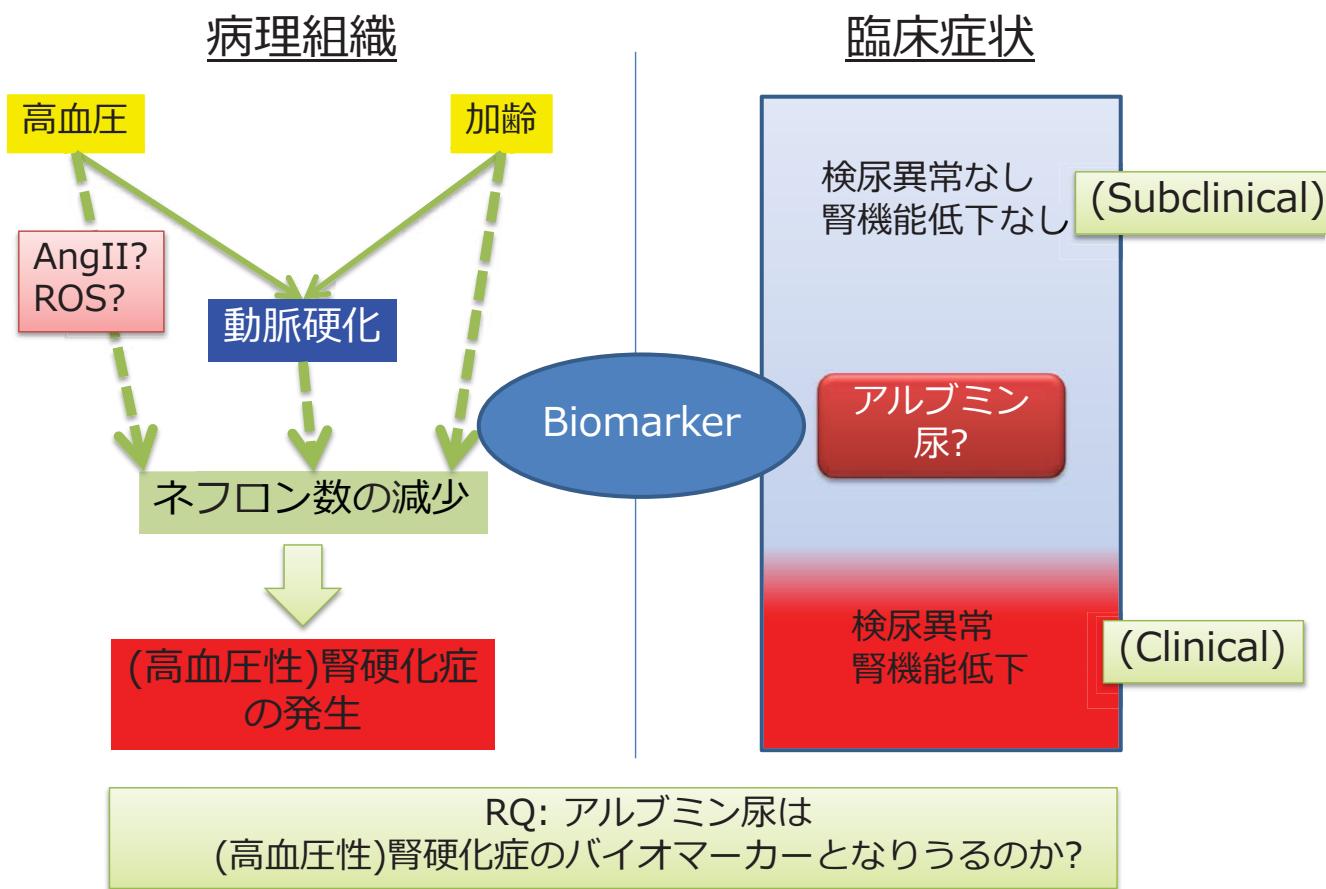
1年後の移植腎機能に影響を与える因子の解析



	単変量解析		多変量解析	
	OR (95% CI)	p-value	AOR (95% CI)	p-value
ドナー因子				
年齢>60才	4.54 (1.42-14.5)	<0.01*	2.19 (0.30-15.8)	0.44
GFR<80	0.94 (0.40-2.20)	1.00	0.80 (0.17-3.76)	0.77
高血圧	1.89 (0.92-4.29)	0.15	1.19 (0.21-6.77)	0.84
動脈硬化あり	2.70 (0.97-7.51)	0.054	5.14 (1.28-20.6)	0.02*
糸球体硬化>10%	1.83 (0.75-4.45)	0.27	1.37 (0.26-7.32)	0.71
レシピエント因子				
年齢>50才	0.53 (0.21-1.36)	0.27	0.80 (0.16-4.05)	0.80
高血圧	0.98 (0.43-2.28)	1.00	0.69 (0.14-3.29)	0.64
ARB内服	1.36 (0.91-2.02)	0.26	3.11 (0.69-14.1)	0.14
血液型不適合	1.41 (0.61-3.21)	0.57	1.03 (0.47-2.24)	0.95

Sofue T, et al. Am J Nephrol 2012;36:127–135

(高血圧性)腎硬化症の発症機序：作業仮説



正常高値アルブミン尿

・ 高血圧に関するドナー選定基準

- 高血圧を有する患者は基本的にドナーとして認められない。
- 2剤でコントロール可能で、50歳以上、GFR 70mL/min以上
- 微量アルブミン尿30mg/day以下であればドナーと認められる。

マージナルドナー基準2014(日本)

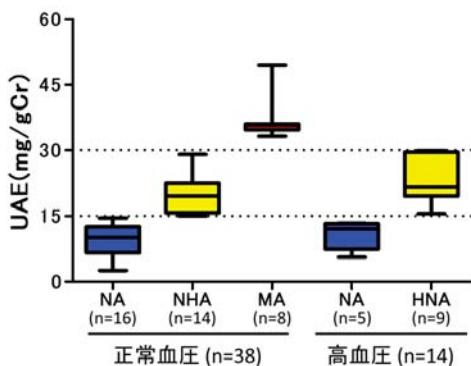
KDIGO, Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium

High Normal Albuminuria(HNA)		mg/mmol 0 mg/g	
Cardiovascular mortality			
$\geq 105 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$	0.93 (0.74-1.16)	1.33 (1.04-1.72)	2.46 (1.88-3.23)
90-104 mL/min/1.73 m ²	Reference	1.63 (1.20-2.19)	1.82 (1.36-2.45)
75-89 mL/min/1.73 m ²	1.03 (0.85-1.24)	1.48 (1.23-1.78)	1.73 (1.29-2.32)
60-74 mL/min/1.73 m ²	1.09 (0.92-1.29)	1.58 (1.31-1.91)	2.18 (1.58-3.02)
45-59 mL/min/1.73 m ²	1.52 (1.18-1.97)	2.38 (1.91-2.96)	3.13 (2.32-4.22)
30-44 mL/min/1.73 m ²	2.40 (1.80-3.21)	3.07 (1.73-5.44)	4.12 (2.84-5.98)
15-29 mL/min/1.73 m ²	13.51 (4.89-37.35)	7.99 (1.95-32.81)	5.60 (3.66-8.57)
Table 2: Pooled estimates of adjusted hazard ratios (95% CI) for all-cause and cardiovascular mortality according to categories of eGFR (listed in the left column) and ACR			

Matsushita K, et al. Lancet. 2010;375(9731):2073-81

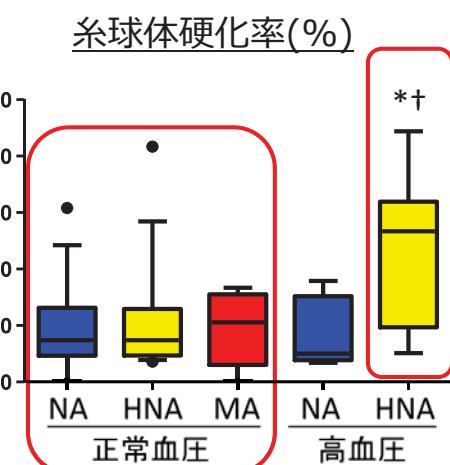
RQ：正常高値域のアルブミン尿を有するドナーからの腎提供は安全か？

健常人における正常高値アルブミン尿と腎組織

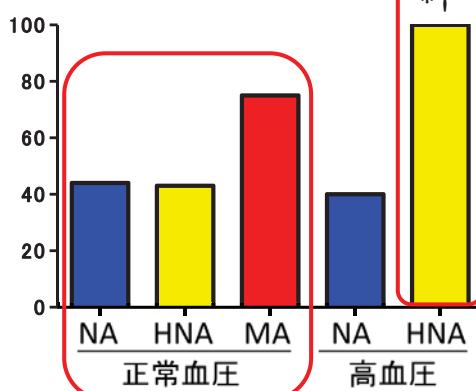


正常高値アルブミン尿 : 15-30mg/gCr

- 血圧が正常であればアルブミン尿の程度は腎組織に影響しない。
- 高血压ドナーでは腎機能低下のないHNAの段階から腎硬化症を呈する。



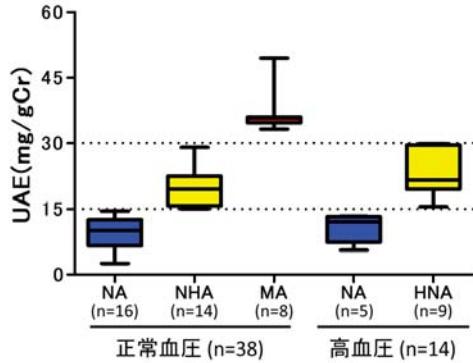
糸球体硬化率(%)



*; p<0.05 vs. 正常血圧+NA†; p<0.05 vs. 高血圧+NA

Sofue T, et al. Transplantation 2014; 97(1):104-110

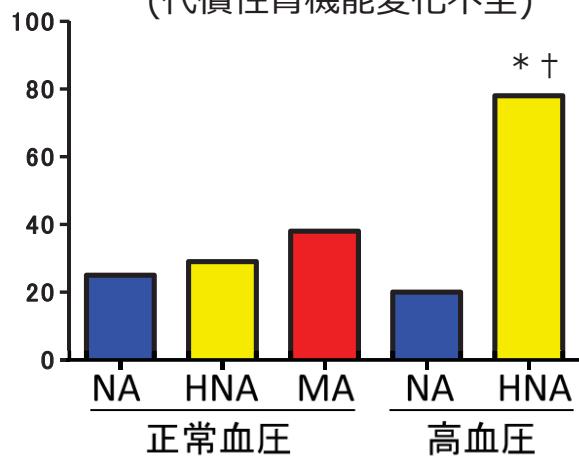
提供前アルブミン尿と移植予後



正常高値アルブミン尿 : 15-30mg/gCr

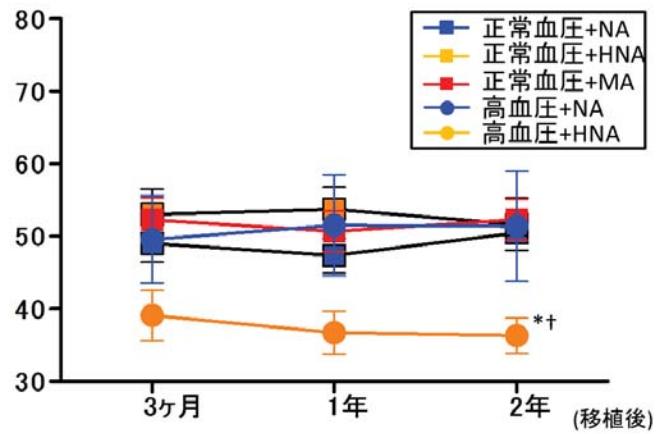
- 高血圧+HNA ドナーは代償性腎肥大が起きにくい
(すでに提供前から起こっている?)
- 高血圧+HNA ドナーから腎提供を受けたレシピエントの腎機能は低値で推移した。

ドナー1年後eGFR < 1か月後eGFRの割合 (%)
(代償性腎機能変化不全)



*; p<0.05 vs. 正常血圧+NA †; p<0.05 vs. 高血圧+NA

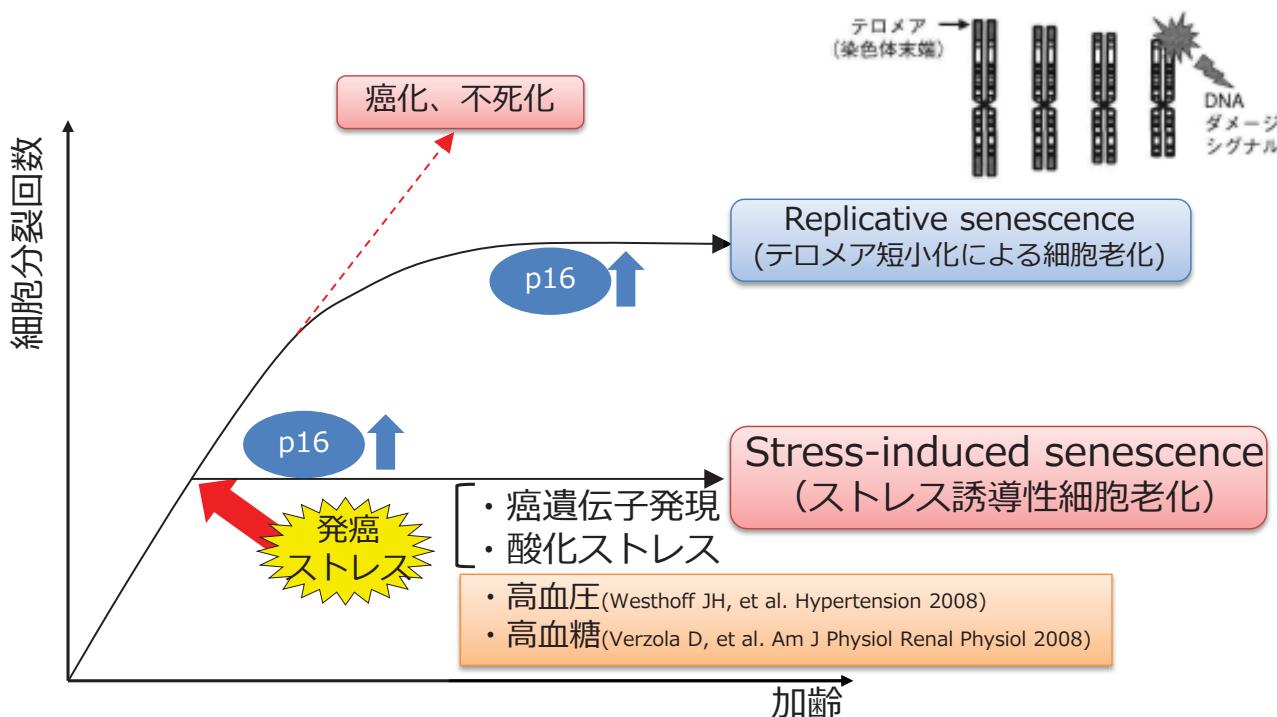
レシピエント移植腎機能



Sofue T, et al. Transplantation 2014; 97(1):104-110

「提供腎の質」 = 「腎臓の老化」 ?

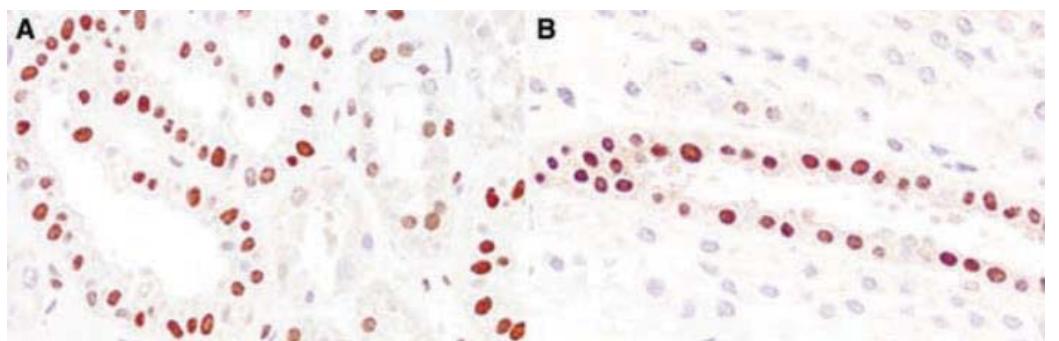
細胞老化の誘導



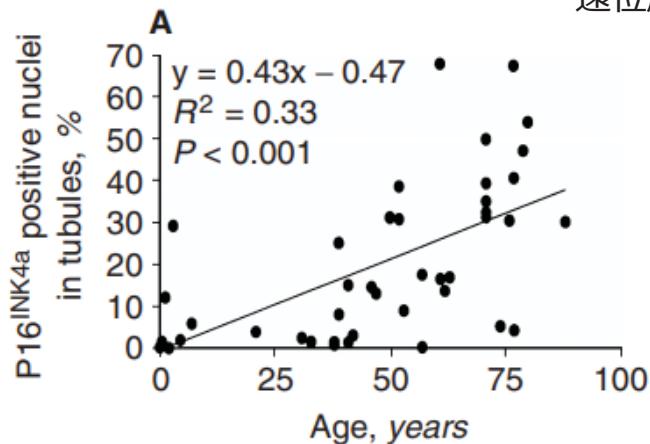
$p16^{\text{INK4a}}$ 蛋白の増加は癌化を防ぐための自己防御機構である

Otani N, et al. Cancer Sci. 2009;100(5):792-7より作図

加齢腎では尿細管老化が進んでいる(献腎移植)

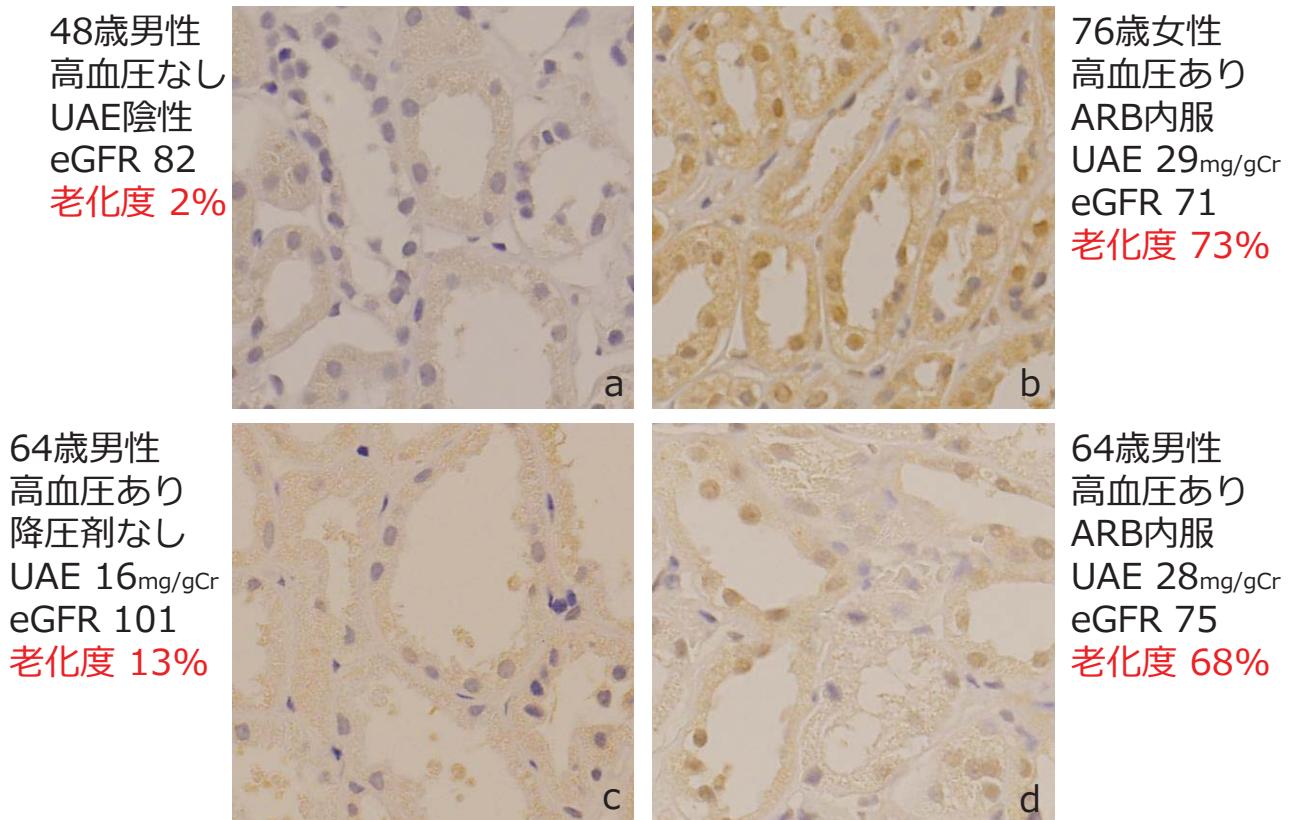


遠位尿細管におけるP16染色



Melk A, et al. Kidney Int 2004; 65: 510–520.

尿細管老化度(P16)は年齢だけでは規定されない



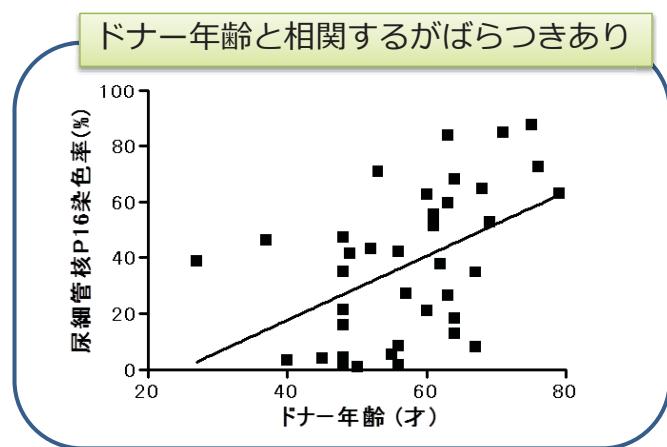
Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):8-17

尿細管老化度とドナ一年齢

対象：当院で2010年～2014年の間に生体腎移植を施行した連続38例の生体腎移植症例

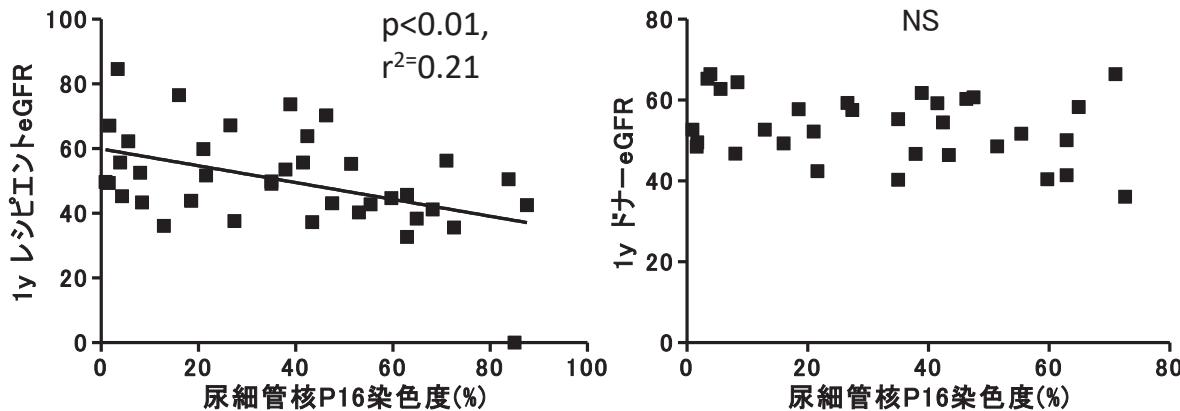
方法：前向き観察研究(UMIN ID: 4905)

	尿細管核P16染色率	
ドナー因子	r	P
年齢, 才	0.48	0.002
提供前eGFR	-0.25	NS
BMI	0.16	NS
高血圧あり	0.14	NS
アルブミン尿	0.20	NS



Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):8-17

提供腎の尿細管老化はレシピエント腎機能規定因子



	β	95% CI	P-value
尿細管老化度(%)	-0.28	-0.32–0.00	0.050*

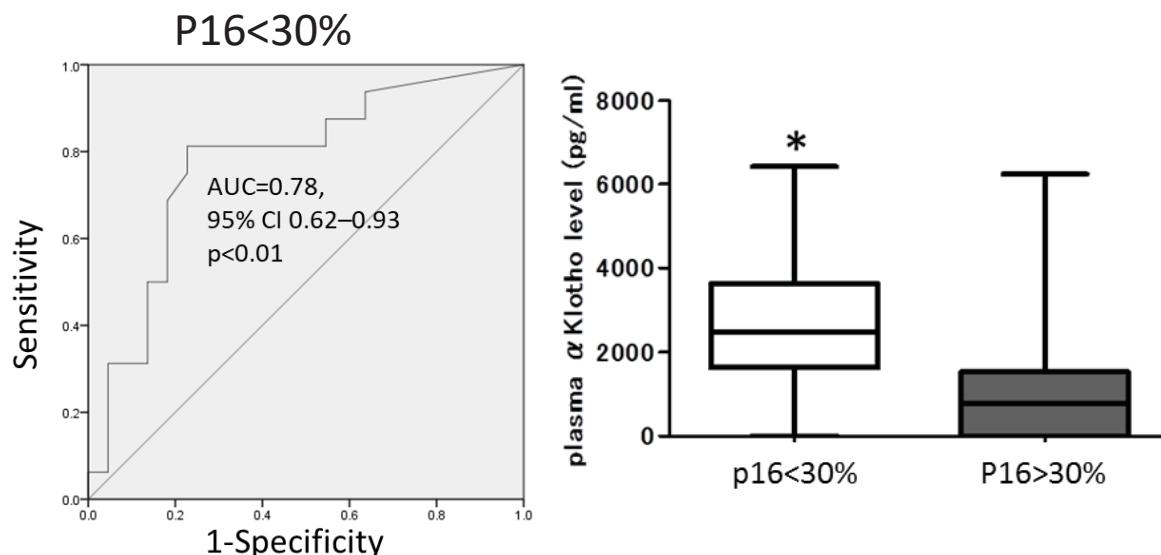
調整因子：ドナ一年齢、提供前eGFR、HT、UAE、レシピエントHT、年齢、ABO不適合

尿細管老化度は

虚血再灌流障害を受ける提供腎の腎機能とは関連するが
虚血再灌流障害を受けないドナー残存腎には影響しない。

Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):8-17

血清 α Klothoと尿細管老化の関係

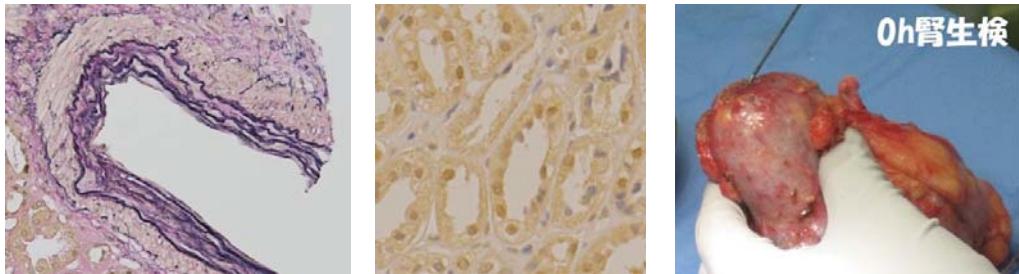


バイオマーカーによる尿細管老化の非侵襲的検出

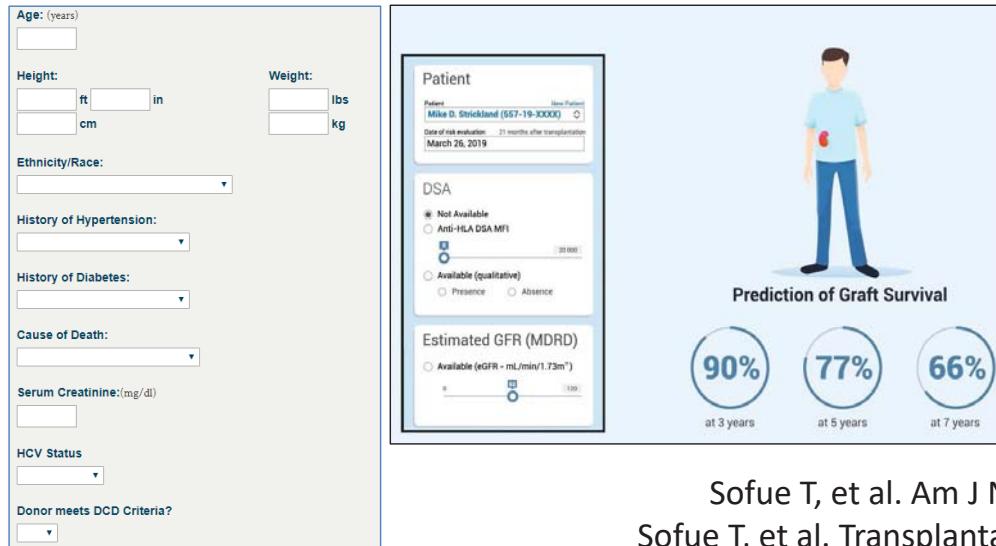
安全なドナー選定に有用となれば

Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):8-17

提供腎の質が移植腎機能を規定する

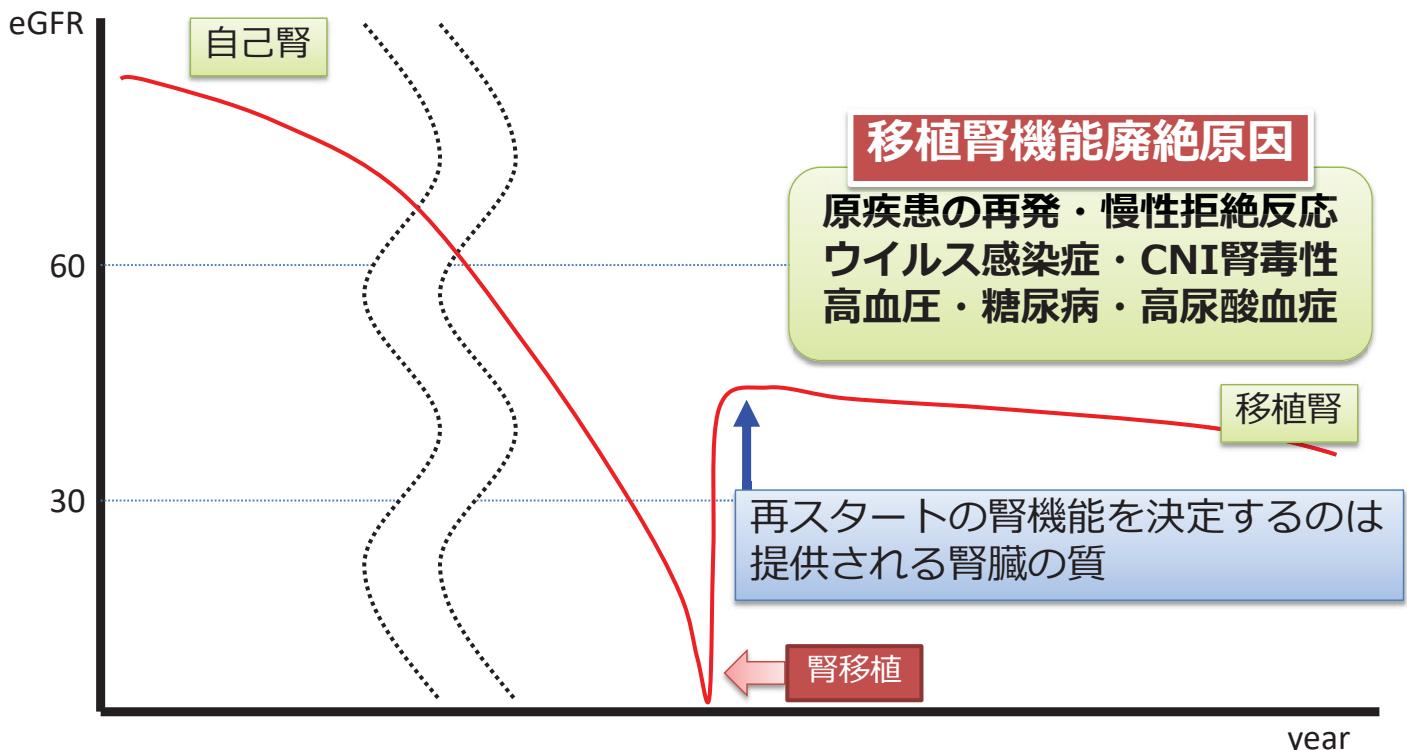


AMED西班牙：
多施設共同研究
0h腎病理と予後
との関連
(神戸大 後藤先生)



Sofue T, et al. Am J Nephrol 2012;36:127–135
Sofue T, et al. Transplantation 2014; 97(1):104-110
Sofue T, et al. Am J Nephrol. 2018;47(1):8-17

移植腎の長期生着のために(再)



まとめ

- 献腎移植：臨床指標・摘出腎腎生検のスコアリングの両者で予後予測ツールあり。主目的は使うか、使わないか、2腎か。
- 生体腎移植：生体腎でも摘出腎腎生検で微細な異常所見は存在する。レシピエント予後予測・ドナーの提供後の予後予測に有用である可能性もある。

Take Home Message 提供腎の質が移植腎機能を規定する

例えば45歳男性レシピエントに対して

- 75歳父 高血圧あり、eGFR72 (MD)
→ **13年生着予想、ドナーは寿命までは持つ**
- 40歳妻 高血圧なし、eGFR90 (適正基準)
→ **22年生着予想、若年ドナーの危険性**

最優先事項は『ドナーの安全性』