

論文内容要旨

Antidonor T-Cell Responses Are Not Attenuated in Elderly Kidney Transplant Recipients

(高齢腎移植レシピエントにおける抗ドナーT細胞
応答は減弱していない)

Experimental and Clinical Transplantation, 2023,
in press.

主指導教員：大段 秀樹 教授
(医系科学研究科 消化器・移植外科学)

副指導教員：大毛 宏喜 教授
(広島大学病院 感染症学)

副指導教員：井手 健太郎 講師
(広島大学病院 消化器外科)

佐々木 由布

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

末期腎不全患者の高齢化と透析療法による生存率の向上により、腎移植を必要とする高齢患者数は世界中で増加している。これまでの研究により、高齢者に対する腎移植は透析療法と比較して死亡率を有意に低下させることが示されている。このような状況下、諸外国と同様に、日本でも 60 歳以上の患者に対する腎移植は 2010 年には 286 件（全体の 21.5%）であったが、2020 年には 468 件（全体の 30.4%）と増加している。

当然のことながら、高齢レシピエントにおける移植は、併存疾患、虚弱、免疫抑制薬の薬物動態および薬力学の変化、免疫反応性の変化のために、より複雑なものとなっている。これまでの研究により、高齢レシピエントでは感染症や癌に対する罹患率が高いことが示されている。さらに、免疫老化はすべての免疫担当細胞に影響を及ぼし、特に T 細胞機能に対する影響は顕著であると言われている。

一般に、高齢腎移植レシピエントは非高齢腎移植レシピエントよりも拒絶反応の危険性が低く、強力な免疫抑制を必要せず、急性拒絶反応の危険性が低いいため短期の死亡率は改善すると報告されている。しかし最近の国内からの報告では、高齢腎移植レシピエントは非高齢腎移植レシピエントと生着率は同等であったが、非高齢腎移植レシピエントに比べて生存率が低く、敗血症、肝機能障害、移植後糖尿病、悪性腫瘍、心疾患などの合併症が多く、特に慢性 T 細胞性拒絶反応を高率に認めたと報告された。我々はこの相反する見解を検証するため、高齢腎移植レシピエントにおける抗ドナー T 細胞応答を解析した。

対象は 2010 年 1 月から 2021 年 12 月までの間に、広島大学病院で行われた生体腎移植症例のうち、シクロスポリン(CsA)による維持免疫抑制療法を行った 70 例で、65 歳以上を高齡腎移植レシピエントと定義した（高齢者群 15 例、非高齢者群 55 例）。患者の抗ドナー T 細胞応答性は細胞内 CFSE 標識法を用いたリンパ球混合試験により解析した。

背景因子の比較では、高齢者群では、糖尿病を原疾患とする患者が多かった。また高齢者群では非高齢者群と比較し、配偶者からの腎提供が多かった。HLA-DRB1 におけるミスマッチ数は、非高齢者群に比べ高齢者群で有意に多くなっていた。性別、透析期間、ABO 血液型適合性などは、両群間に有意差はなかった。移植後 5 年間の血清クレアチニン値は、両群間で同等であった。CsA のトラフ値は両群で同等であったが、CsA の投与量は高齢者群で非高齢者群に比べ有意に少なかった。他の免疫抑制薬の投与量も、腎移植後の初期を除いて同等であった。予想に反して、高齢者群では抗ドナー応答性の低下を示す患者の割合が経時的に増加することはなかった。移植後の合併症については、サイトメガロウイルス抗原血症の発症率は高齢者群で有意に多かったが、尿路感染症、T 細胞性拒絶反応、心血管系疾患、悪性腫瘍などの発生率は両群間で有意差は認めなかった。さらに生存率も両群間に有意差は認めなかった。

免疫老化は、加齢に伴い生じる免疫系の一連の変化で、主に免疫応答の機能不全と全身性炎症の増加を特徴とし、加齢に伴う炎症と呼ばれている。免疫老化は全ての免疫担当細胞に影響を及ぼし、最も顕著な変化は CD4⁺および CD8⁺ T 細胞の表現型と機能に見られ、自然免疫系にはあまり見られない。高齢レシピエントは移植された臓器に対する免疫反応が低下している可能性があるという考えから、高齢レシピエントに対する免疫抑制薬の投与量は、減量される傾向にあ

る。しかし、高齢レシピエントは通常の臨床試験から除外されているため、高齢レシピエントの免疫抑制薬を評価する前向き多施設ランダム化比較試験は現在行われていない。

本研究では観察期間中、両群において抗ドナーT細胞応答が亢進していた患者を一定数認めた。注目すべきは、高齢者群では免疫抑制薬の減量に伴い、抗ドナー応答が亢進する患者の割合が経時的に増加していた。本研究では、高齢レシピエントはHLAミスマッチが多い配偶者からの腎提供が多かった。さらに、高齢の感作レシピエントは、ドナー反応性T細胞があらかじめ形成されている可能性があり、その結果、T細胞高応答を引き起こしている可能性がある。このことが、以前の研究で高齢者群に慢性T細胞性拒絶反応が多く見られた理由かもしれない。したがって、高齢レシピエントにおける免疫抑制薬の不用意な減量には注意が必要である。

以上、高齢腎移植レシピエントにおいて抗ドナーT細胞応答は減弱しておらず、不用意な免疫抑制薬の減量には注意が必要である。これらの結果を検証するためには、厳密にデザインされた大規模なプロスペクティブ研究が必要である。