

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：緒方 聖友

専攻分野：腎臓・高血圧内科学

指導教授：柴垣 有吾

主論文の題目：

Relationship between New-Onset Proteinuria and the Volume of the Non-Donated Kidney before and after Donation in Living Kidney Donors

(生体腎ドナーにおける腎提供前後の非提供腎体積と新規発症蛋白尿発生の関係)

共著者：

Takamasa Miyauchi, Kiyomi Osako, Naohiko Imai, Yuko Sakurai, Kazunobu Shinoda, Yugo Shibagaki, Masahiko Yazawa

緒言

本邦の腎移植は、臓器移植の本来望ましい形である脳死・死体腎移植が少なく、生体腎移植が大部分を占めている。そのような状況下で腎移植を実行・推進していくためには、生体腎ドナー (Living Kidney Donors:LKDs) の腎提供後の安全性を確保し、良好な長期予後 (生命予後や末期腎不全への進展防止) を保証する必要がある。

腎提供後に単腎となる LKDs は、残存腎での糸球体過剰濾過により蛋白尿発生のリスクが高くなると報告されている。一般的に、蛋白尿やアルブミン尿の出現は心血管疾患の発生や悪性腫瘍の発生、末期腎不全への進展や死亡率のリスク上昇と関連することが知られている。そのために、LKDs における術後蛋白尿出現は重要なサロゲートマーカー

としてフォローアップすることが重要である。

LKDs の非提供腎の体積と蛋白尿の関連に関する先行報告では、術前・術後の残存（非提供側）腎体積と術後の蛋白尿出現に正の相関が報告された。一方で当院からの短報では、LKDs の術後残存腎体積の増加と蛋白尿出現には負の相関が示され、腎提供後の残存腎肥大が蛋白尿出現に対して腎保護的に作用する可能性が示唆された。

今回我々は、術前の残存（非提供側）腎体積と術後の残存腎肥大率を組み合わせて、LKDs の術後新規蛋白尿出現との関連性を調査した。

方法・対象

当院で 2008 年 1 月 1 日から 2022 年 7 月 31 日の期間で腎提供を行った 195 名の LKDs を対象とした。腎提供前と腎提供後 1 年前後で単純 CT 検査を施行していること、術前と腎提供後の定期外来で蛋白尿を測定していることを組入れ基準として、最終的に 70 名の LKDs を対象に解析を行った。70 名の LKDs を、術前の残存腎体積平均値（大/小）と術後の残存腎肥大率平均値（大/小）を用いて 4 群に分割し、術後の蛋白尿出現について評価した。なお、腎体積は体格に影響を受けるため、体表面積補正を行った。

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得たものである（承認 6137 号）。本研究に関する参加者の同意取得はオプトアウト方式を用いた。各群間の背景要因は χ^2 二乗検定、分散分析、Kruskal-Wallis 検定による統計解析を行った。腎提供から蛋白尿出現までの Time-to-event analysis は Log-rank 検定と Kaplan-Meier 曲線を用いて行い、イベント発生の有因子とハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。

結果

70 名の LKDs の、平均年齢は 59.8 ± 7.9 歳であり、うち 50 名

(71.4%) が女性であった。術前の非提供腎体積は平均 $161.4 \pm 24.1 \text{ cm}^3 / 1.73 \text{ m}^2$ で術後の腎肥大率は平均 $20.3 \pm 7.0\%$ だった。2.4 年間の追跡期間において、4 群間の蛋白尿発生率に有意差は認められなかった

(Log-rank 検定、 $P=0.111$)。しかし、年齢と性別で調整した多変量解析の結果では、術前腎体積が大きく術後の腎肥大率が小さい群では、術前腎体積が小さく術後の肥大率が大きい群に比べて、蛋白尿発生のハザード比が有意に高かった (調整後 HR 3.12、95%信頼区間: 1.09-8.91、 $P=0.033$)。

考察

LKDs は腎提供後の糸球体濾過量 (GFR) は単純に術前の半分に減少はせず、腎提供前の約 6 割程度で推移する。これは、腎提供後に両腎を還流していた血液が残存する単一腎に流入することで、GFR が増加し腎提供後の腎機能維持・代償に寄与するためである。一方で、主に腎皮質領域の糸球体肥大、つまり残存腎が肥大することで、糸球体内圧を一定に維持し、腎提供後の残存腎での糸球体過剰濾過を防ぎ、残存腎に保護的に作用する可能性がある。先行研究の報告から、ドナーの年齢や高血圧、肥満、喫煙歴などは残存腎肥大を阻害する要因であり、本研究でも腎肥大率が小さい群は他群と比較して、高齢、男性が多い、喫煙歴を有している率が高い、といった同様の特徴を認めた。

LKDs は元来健康な集団なので、腎提供後に末期腎不全への進展や生命予後の悪化といったアウトカムが出現するには長期間のフォローアップが必要である。そのため、安全性や長期予後の評価のためにサロゲートマーカーとして蛋白尿を評価することが実臨床に即しており重要である。蛋白尿は糸球体過剰濾過によって出現し、実際に先行研究からも LKDs は術後に有意に蛋白尿が増加することが知られている。

本研究の結果から、年齢や喫煙歴、性別などの要因は腎提供の前後で変更は不可能な要因であり、腎体積に関しても介入不可能な要因で

あるが、腎提供後の残存腎肥大の有無に着目し、糸球体高血圧と蛋白尿出現リスクを予測することで、糸球体過剰濾過を是正する降圧療法や糸球体内圧低減薬（レニン・アンジオテンシン系阻害薬や SGLT2 阻害薬など）の使用といった個別に最適化されたフォローアップを計画することが可能となると考えている。

結論

腎提供前から残存腎の腎体積が既に大きく、術後の代償性の腎肥大率が小さい LKDs では、術後に蛋白尿が発生しやすいことが示された。