

Renal Transplantation : Current Status in Japan

北田, 秀久
九州大学病院臨床・腫瘍外科腎疾患治療部

井上, 重隆
九州大学病院臨床・腫瘍外科腎疾患治療部

田中, 雅夫
九州大学病院臨床・腫瘍外科腎疾患治療部

<https://doi.org/10.15017/13227>

出版情報 : 福岡醫學雜誌. 99 (11), pp.219-224, 2008-11-25. Fukuoka Medical Association
バージョン :
権利関係 :



総 説

腎移植 わが国の現状

九州大学病院 臨床・腫瘍外科 腎疾患治療部

北 田 秀 久, 井 上 重 隆, 田 中 雅 夫

はじめに

腎移植は、手術手技や免疫抑制剤の進歩により格段に成績が向上し、末期腎不全のひとつの治療選択枝として確立されたものとなってきた。移植医療は、ドナーの存在が不可欠であるが、わが国では相変わらずの深刻な献腎ドナー不足が続いており、ほとんどが生体ドナーよりの腎移植である。わが国における腎移植の現状について概説する。

1. 日本における腎移植の現状

末期腎不全における治療選択枝は、血液透析、腹膜透析、そして腎移植の3つが挙げられる。現在、わが国においてはその大半が血液透析へと移行しており、その数は27万人を突破した。人口500人に1人が透析患者であるという驚くべき数である。

その中で、腎移植は年間約1200例施行されているに過ぎず、諸外国に比べると圧倒的に少ない。そのうち献腎移植は約200例で、大半は生体腎移植であるという点もわが国の大きな特徴である(図1)。この背景には、患者・医療従事者双方の移植に対する認識・情報不足あるいは根強い誤解が根底にあるものと推測される。それでも年々移植数は増加傾向にあり、その要因として、移植成績の格段の向上や血液型不適合移植が安全に施行できるようになったこと、などがあると思われる。

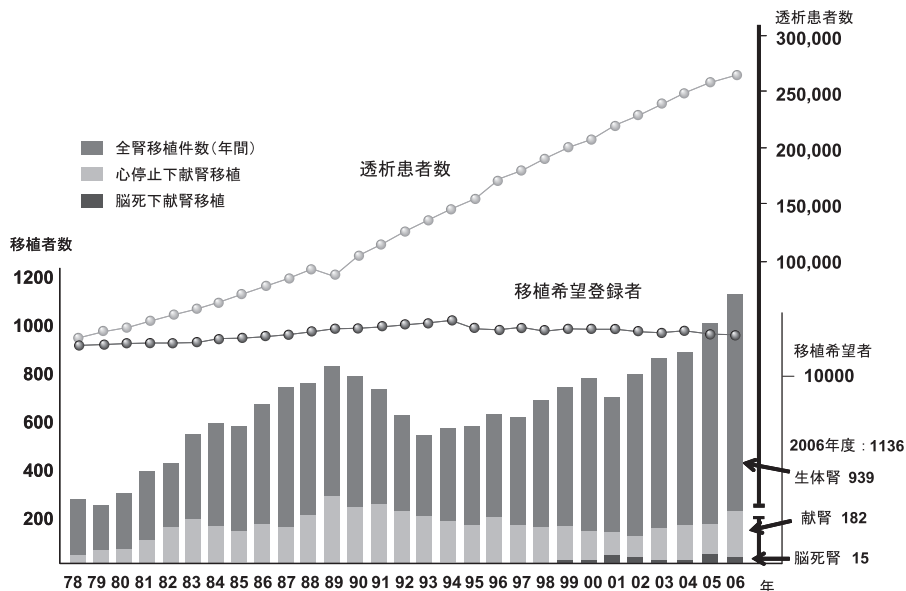


図1 本邦における透析・腎移植患者の推移
透析・移植患者数ともに年々増加している。ただし、献腎移植数はほぼ横ばいである。(日本移植学会 臓器移植ファクトブック 2006より引用)

2. 腎移植は必要か？

移植を希望される患者さんに尋ねると、その希望理由はほとんどが透析から解放されたい、というものである。確かに移植が成功すれば、透析から解放され QOL の高い生活を送ることが可能となる。しかし、腎移植の本質は生命予後の改善にある。透析患者さんの生命予後が悪いことは周知の事実であるが、これはおもに心血管系の合併症によるものである。これを改善するには、やはり移植が根本的な唯一の解決策である。海外では、透析に比べ移植のほうが長期生命予後を改善するといういくつかの報告がみられる^{1)2)~4)}。残念ながら日本での同様のデータはなく、海外のデータでは参考にならないという意見があるかもしれない。また、これらの比較を行うには、患者の年齢・原疾患・移植までの透析年数・ドナーの条件などを考慮しなければならず、現実には困難な問題である。しかし、現在本邦においても登録システムを改変し、将来的には同様のデータを提示できる国レベルでの体制が構築されつつある。日本の透析が海外に比べ良好な生命予後を維持していることは世界に誇れることであるが、移植の成績も然りであり、日本でも同様の結果が予想される。

また忘れてならないのが、医療費の問題である。医療費削減は国家の至上命題となっているが、透析にかかる医療費は一人年間約 500 万円であり、総計すると莫大な医療費が費やされている。移植の場合、初年度は手術も含め約 700 万円と透析を上回る医療費を要するが、次年度以降は約 200 万円となり、総体的には大幅な医療費削減へとつながる。

以上より、腎移植が必要とされる理由として①長期生命予後の改善、②透析合併症の回避、③ QOL の改善、④医療費削減の4つが挙げられる。

しかし、言うまでもなく移植は万能ではなく、移植をうけることによるデメリットも多々存在する。手術のリスクはいうまでもないが、生涯にわたる免疫抑制剤の必要性やその副作用などである。そのため、移植をすべきでない腎不全患者も当然のことながら存在し、患者の年齢・合併症・社会的背景・死生観などを総合的に判断して移植適応の是非は決めなければならない。

3. 腎移植の種類

腎移植には生体ドナーから腎提供を受ける生体腎移植と、心停止あるいは脳死ドナーから提供をうける献腎移植がある。生体腎移植は、健常人から片腎を提供されるもので、原則的にドナーは親族に限定される。ドナーの安全確保のためにその適応には厳格な基準を設けている。一方、献腎移植は、ドナー不足により待機期間が長期となり、現在平均約 15 年の待機期間となっている。前述した通り、わが国では圧倒的に生体腎移植が多く、また増加傾向にある。その背景として①移植成績の格段の向上、②血液型不適合移植が安全に施行可能になったこと、③献腎ドナーの絶対的不足がある。それぞれに利点・欠点はあるが、移植医療における生体移植は、健常人へメスを入れるという観点からすると決して望ましいものではなく、献腎ドナー不足によりやむを得ず行っている医療という認識を忘れてはならない。

4. 腎移植の予後

近年の移植成績の向上は生着率・生存率ともに目を見張るものがある。最近の5年生着率は95%を超え、平均生着年数も20年に迫ろうとしている(図2)。これは主に免疫抑制剤の改良によるところが大きい。献腎移植の成績は、生体腎に比べやや劣るが、これはレシピエントの透析歴が長期に渡っており進行した透析合併症を有するレシピエントがほとんどであることや、ドナーが高齢でその死因が脳血管障害であるいわゆるマージナルドナーが多いことが理由として挙げられる。

5. 腎移植の成功のために

先に述べた通り、腎不全患者には透析という代替医療があるため、小児など特殊な場合を除いて移植は緊急性を要するものではない。それ故に腎移植に失敗は許されない。限りなく100%に近い成功が確信で

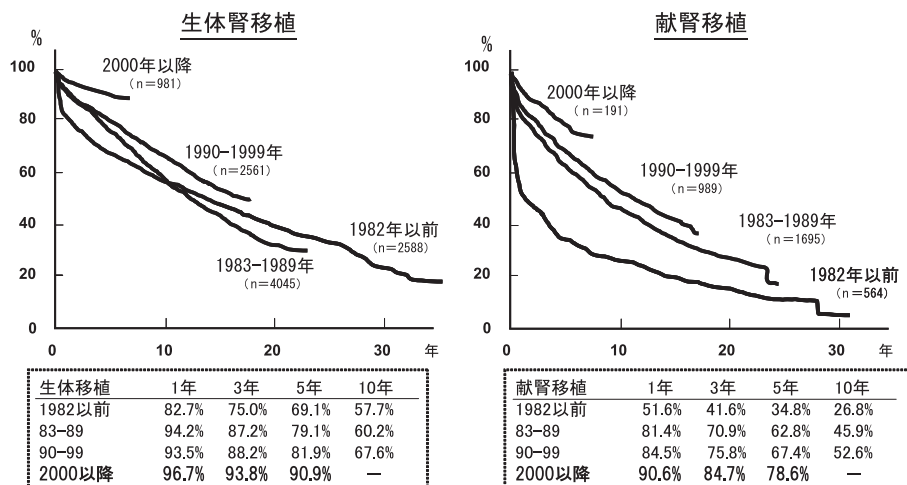


図2 移植腎の年代別の生着率（生体・献腎）

近年、飛躍的に生着率が向上し、2000年以降の5年生着率は、生体腎移植90.9%・献腎移植78.6%となっている。（日本臨床腎移植学会，日本移植学会・腎移植臨床登録集計報告（2007）より引用）

きる場合にしか施行すべきではないと考える。そのために当科では現時点の医療レベルで可能な限りの術前準備を行い、また予期せぬ事態への体制も整えている。移植の成功のために必要と考える項目を下記に記す。

1) 移植手術

当然のことながら手術の成功が移植の成功の第一歩となる。しかし、後で述べるように手術の成功が即ち移植の成功ではない。生体腎移植のドナーの手術は、内視鏡での腎摘出術が主流となっており、当科では全例後腹膜鏡下での腎摘を行っている。術後の創痛軽減、早期退院（術後約5日で退院）・社会復帰が可能となっている。レシピエントの手術は、右あるいは左の腸骨窩へグラフトを移植する。外・内腸骨動静脈とグラフト動静脈との吻合、グラフト尿管とレシピエント膀胱の吻合によって手術が完了する。出血・血栓など一歩間違えると致命的あるいはグラフト喪失につながる合併症の可能性があるため、確実な手術手技を要する。また、透析歴の長いレシピエントでは、心血管系の合併症を有していることが多く、それに起因する周術期合併症にも十分な注意が必要である。

2) 拒絶のコントロール

手術が施行され、移植腎グラフトに血流が再開された瞬間から拒絶との闘いが始まる。免疫抑制剤の進歩に伴い細胞性拒絶はほぼ克服されつつある。その一方で注目を集めているのは、抗体関連拒絶である。抗体関連拒絶は激烈で、グラフトロスへつながることもあり、また近年では長期生着成績への関与も指摘されている。これらをいかに予測・予防・診断・治療するかが予後に大きく左右する。予測は、これまでLCT法によるクロスマッチが主流であったが、近年フローサイトメトリーが導入され、より精度の高い検査が可能となった。これは、術前予測・術後診断に多大な力を発揮する。抗体関連拒絶のハイリスク症例に対しては、術前より血漿交換・リツキサン投与を行っており、治療にも同様の処置を行っている。当科では2年前から全例に術前からのフローサイトメトリーの検索を行っており、抗体関連拒絶によるグラフトロスを回避できている。

拒絶はその診断自体が非常に難しい場合が多々あるが、最終手段は腎生検である。安全に生検を施行することはもちろんであるが、その診断を確実につけることは専門的に熟練された移植病理医の存在が不可欠である。当院には九州唯一の腎移植認定内科医かつ移植腎病理のエキスパートがいて、拒絶に対して万全の体制を整えている。

3) 感染のコントロール

免疫抑制剤の進歩により移植成績が大きく改善してきたことは先に述べた通りであるが、当然ながらその反面、感染の危険性も大きくなっている。あらゆる感染症の危険性があるが、免疫抑制状態特有のものとしては、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染やニューモシチス肺炎などの真菌感染が挙げられる。これらは致命的となり得るため、移植後6ヶ月は予防的投薬や定期検査を行っているが、安定期にはいったレシピエントでも発症はしばしば認められるため早期診断・治療が重要である。

4) 非免疫性慢性腎障害

先に述べた通り、腎移植の予後は格段に向上した。今後さらなる改善を得るには、非免疫学的腎障害と呼ばれる免疫以外の因子を克服していくことも大きな課題である。具体的には、高血圧・高血糖・高脂血症といったいわゆるメタボリックシンドロームへの対応、また免疫抑制剤の副作用による腎障害を抑制するための至適投与量の維持が重要となってくる。そのため我々移植外科医は高血圧・高血糖・高脂血症といった内科的疾患への対応も必要となるが、現在当院では移植内科医の協力も得てこれらの疾患に対応している。

5) 癌への対応

移植後の生着期間の延長に伴い問題となってくるのが癌の発生である。移植後の免疫抑制剤内服によって、移植特有の悪性腫瘍である PTLD (移植後リンパ増殖性疾患) や通常癌の発生率が若干上昇すると言われている。一般人と比べ、皮膚がんやリンパ腫が多い傾向にあるのも特徴である。これらへの対応は、早期発見・治療につきる。年1回の定期的ながん検診が必須である。

6. ABO 不適合移植

1985年、Alexandreらによって血漿交換とレシピエントの脾臓摘出併用で ABO 不適合移植の成功が報告されて以来⁵⁾、わが国でも1989年より血液型不適合移植が安全に施行されるようになった⁶⁾。2003年 Tydenらによって脾臓を摘出せず、かわりに悪性リンパ腫の治療薬である Rituximab の投与による血液型不適合移植の成功が報告されて以来⁷⁾、現在は脾臓を摘出することなく、Rituximab 投与+血漿交換による移植が主流となりつつある。当科でもこれまで18例の血液型不適合移植を施行してきたが、2006年以後は脾臓摘出することなく移植を施行、全例良好な成績をおさめており、日常的な医療となりつつある。本邦で生体腎移植が増加している背景には、この血液型不適合移植が脾臓摘出することなく安全に施行されるようになったことがひとつの要因と思われる。

7. 小児腎移植

本邦では、全国に約200~300人の小児慢性腎不全患者がいると推測され、その多くは腹膜透析への移行を余儀なくされている。その中で、年間約100人の小児が腎移植を施行されるが、小児腎移植は成人の移植を異なる側面をいくつか有する。

1) 原疾患の特異性

成人の透析導入となる原因は、糖尿病や慢性糸球腎炎などがその主なものであるが、小児の場合、年齢によっても異なるが、腎・尿路系の先天性異常や巣状糸球体硬化症などが主体となる。そのため腎移植のみでは問題が解決しない可能性もあり、術前の評価・それに対応する治療の追加を要することがある。

2) 手術の難度

一般に体重10kgあれば腎移植は可能である。成人の腎グラフトを移植する場合はほとんどであるため、移植腎がレシピエントの後腹膜ほぼ全体を占めるようなケースもある。また血管吻合も大動静脈へ直接吻

合することがあり、手術手技の難易度が高くなる。また、移植腎へステイルされる血液量が成人に比べ大きいいため、術中の体液管理が困難で、輸血は必須となるケースが多い。

3) 感染症

成人に比べ、抗体を有していないケースが多い。麻疹と水痘に関しては、免疫抑制状態で発症すると致死的になるため、術前ワクチン接種により必ず抗体が産生されていることを確認してから移植を行うこととしている。サイトメガロウイルスやEBウイルスなどの抗体を有していないまま移植を行うことはしばしばあるが、術後感染症への十分な対応、特にEBウイルス未感染者はPTLD発症の高危険群であるので十分な注意が必要である。

4) 精神的・肉体的発育

小児の腎移植においては、可及的に健常児と同様な肉体的発育を目指し、そして学校生活を可能として、将来一般人と同様な社会生活を営めるようにすることも大きな目的のひとつである。そのため特殊な原疾患（SLEやANCA関連腎炎など）を除いてできるだけ早い時期での移植が望ましいと思われる。また、術後の免疫抑制剤、特にステロイドの減量・あるいは中止が成長に関しては大きな問題となってくる。ステロイドはいかに少量であっても、成長障害は避けられないため中止が望ましいが、拒絶・原疾患の再発をきたす可能性もあるため慎重な対応が必要となる。

このように小児の腎移植は成人と異なった難しい面があるが、当科ではこれまでに2歳から15歳までの小児14例に腎移植を施行してきた。小児腎臓内科医・麻酔科との連携により、全例順調に経過し、透析離脱している。小児の場合、両親を中心とした家族の負担は多大なものがある。それを考えるとき、九州で小児腎移植が安全に施行可能であることの意義は大きいと思われる。

8. 移植における院内体制について

移植を取り巻く環境は大きく変わっており、もはや単科で完結できる医療ではなくなった。当院でも、我々移植外科医だけではこれだけの移植を行うことは不可能であり、院内各部署の協力体制によって可能となっている。腎疾患治療部（術前評価・透析・術後の内科的フォロー）・小児腎臓内科医・麻酔科・輸血部（血漿交換）・検査部（フローサイトメトリーによる拒絶の診断）・移植病理医・精神科医・各専門内科医・移植コーディネーターなど、各部門のエキスパートの全面的なバックアップによって成り立つ医療である。

9. 献腎ドナー不足

本邦での腎移植症例数は年々増加しているが、これは生体腎移植の増加によるものであり、献腎移植症例数は年間約200例で増加傾向は見られない。生体移植は生体ドナーが必要であるため、本来望ましい医療ではない。やはり献腎移植が本来の移植医療のあるべき姿であるが、献腎移植は平均待機年数が15年である。本来、透析による合併症を予防して、生命予後を改善するために行うはずである移植であるが、15年の待機期間中に合併症は不可逆的なレベルまで進行してしまう。この現実を解決するには、やはりドナーを増やすことに尽きる。福岡県ではこれまで院内コーディネーター会議を定期的開催し、献腎移植ドナー提供に関する啓蒙・啓発を行ってきた。その効果もあり、昨年は年間13例のドナー提供があり、22人への移植が行われた。これは全国1のドナー数である。ドナー提供へご尽力して頂いた関係施設の方々へは心より感謝を申し上げたい。しかし、それでもまだ圧倒的なドナー不足である。ドナー提供に対する認識不足も根底にあるため、あらためてその条件を述べておきたい。

1. ドナーカードの所有は必要ない
2. 家族の同意のみで提供可能である。

3. 年齢は、70歳ぐらいまで
4. 脳死判定は不要である。
5. もともとのCrが正常であれば、その後Cr上昇があっても構わない

基本的には上記の条件を満たせば、提供可能である。電話連絡1本で、県コーディネーターが迅速に対応するシステムになっており、できるだけ提供病院関係者へは迷惑をかけないように努めている。しかし、そうは言っても現実には、主治医をはじめ関係者にはそれなりの負担をかけてしまうのは事実である。基本的には善意で成り立つものであるが、提供病院へは相応の経済的支援もさせて頂くことも周知させて頂きたい。

おわりに

わが国における腎移植の現状を概説した。近年の腎移植の成績向上には目を見張るものがあり、腎不全患者にとってひとつの大きな選択肢になり得る治療方法であることは言うまでもない。残念ながら生体腎移植が主流であるわが国では、ひとつの失敗が、移植医療全体の大きな後退を招きかねず、絶対にあってはならないことである。当科はわが国でもトップレベルの腎移植医療を実践しているという自負を持ち、九州だけでなく、日本における腎移植のひとつの拠点として今後も移植医療に貢献したいと考える。

最後に、本来望ましい移植医療である献腎移植ドナーへの取り組みも地道に活動を続けており、今後も継続・発展させていく所存である。この場を借りて皆様のご理解・ご協力を賜りたい。

参 考 文 献

- 1) McDonald SP and Russ GR : Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand, 1991-2001. *Nephrol Dial Transplant* ; 17 (12) : 2212-2219, 2002.
- 2) Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K : Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama* ; 270 (11) : 1339-1343, 1993.
- 3) Oniscu GC, Brown H and Forsythe JL : How great is the survival advantage of transplantation over dialysis in elderly patients? *Nephrol Dial Transplant* ; 19 (4) : 945-951, 2004.
- 4) Oniscu GC, Brown H and Forsythe JL : Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. *J Am Soc Nephrol* ; 16 (6) : 1859-1865, 2005.
- 5) Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, Moriau M, Latinne D and Pirson Y : Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *The Netherlands journal of medicine* ; 28 (6) : 231-234, 1985.
- 6) Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* ; 4 (7) : 1089-1096, 2004.
- 7) Tyden G, Kumlien G and Fehrman I : Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* ; 76 (4) : 730-731, 2003.