

1 腎移植の動向

湯沢賢治

腎代替療法としての腎移植の適応

腎代替療法として血液透析、腹膜透析（peritoneal dialysis：PD）、腎移植があるが、腎機能を完全に代行し得るのは腎移植のみである。しかし、腎移植には腎提供者（ドナー）が必要であることや生涯にわたり免疫抑制薬の服用とすることから、適応は限られている。2018年に集計された「腎移植臨床登録集計報告（2018）」¹⁾によると、腎移植を受けた患者の原腎疾患は、生体腎移植の29.5%は糸球体腎炎で、その半数14.6%はIgA腎症であり、16.2%がインスリン非依存型糖尿病（non-insulin dependent diabetes mellitus：NIDDM）による糖尿病性腎症であった。

腎移植では提供者により、生体腎移植と亡くなった方からの提供による献腎移植がある。献腎移植では、脳死下の提供と心停止下の提供がある。腎臓は虚血に強い臓器であるため、心停止下の提供でも腎移植は可能で、移植後に一時的に移植腎が機能しなくとも回復する。このため、脳死下の提供が可能になった1997年の「臓器の移植に関する法律」の成立以前から、亡くなった方の腎臓が心停止下に提供され腎移植に供されていた。生体腎移植の提供者は親族（血族6親等、姻族3親等）に限られ、献腎移植は日本臓器移植ネットワークに登録して待機となるが、現状では14年以上の待機年数がある。日本移植学会では「生体腎移植ガイドライン」²⁾を定めており、①末期腎不全（end-stage kidney disease：ESKD）患者であること、②全身感染症がないこと、③活動性肝炎がないこと、④悪性腫瘍がないこと、としている。①のESKDとしては、「透析を続けなければ生命維持が困難であるか、または近い将来に透析を導入する必要に迫られている保存期慢性腎不全である」と定めている。つまり、血液透析患者のみならず、CKDステージ5で透析療法が導入されていない者も腎移植の適応である。また、生体腎移

植ドナーについては、ドナー保護の観点から、厳格な基準として「生体腎移植のドナーガイドライン」³⁾を定めている。

腎移植手術

腎移植のシエマを図1に示す。腎機能の低下した左右の自己腎には触れず、右下腹部の腹膜外に移植する。移植腎静脈をレシピエントの外腸骨動脈に端側吻合、移植腎動脈をレシピエントの内腸骨動脈に端々吻合し、血流を再開する。その後、移植腎尿管をレシピエントの膀胱に直接吻合する。生体腎や脳死下の献腎では、血流再開後、数分以内に移植腎尿管から尿流出がある。心停止下の献腎では移植腎の虚血障害により術中には尿流出がなく、術後に血液透析を要することが多いが、1週間程度で腎機能が改善し、血液透析が不要になることが多い。

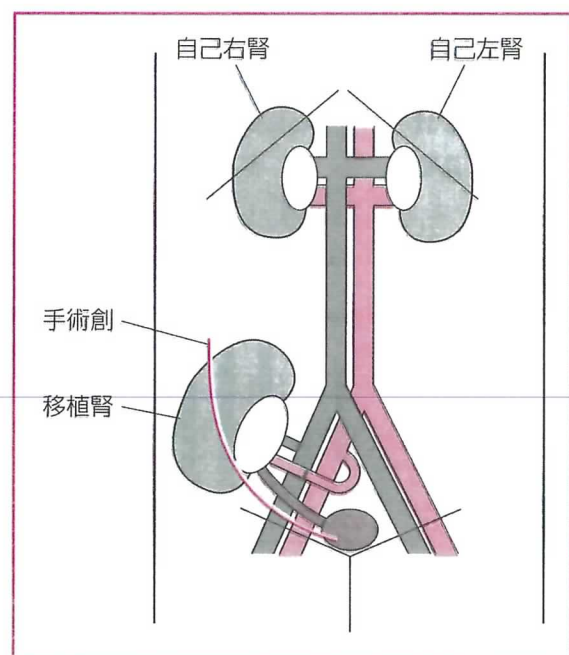


図1 腎移植手術

腎移植の症例数

2018年に集計された「腎移植臨床登録集計報告(2018)」¹⁾によると2017年には1742例の腎移植が行われ、生体腎1544例(88.7%)、献腎(心停止下)65例(3.7%)、献腎(脳死下)133例(7.6%)であった。図2に1995年からの腎移植症例数の推移を示す¹⁾。最近15年間で腎移植症例数は2倍になり、生体腎移植症例数は増加している。しかし、1997年に「臓器移植の移植に関する法律」が施行され、2009年に改正され、わずかながら脳死下での臓器提供は増加してきているが、臓器提供者の総数に大きな増加はなく、最近15年間で献腎移植症例は約200例でほとんど変化はない。最も献腎移植が多かったのは、「臓器移植に関する法律」の成立前、日本臓器移植ネットワークができる前の1989年で、261例の献腎移植が行われていた。すべて心停止下の腎提供であったが、当時の臓器提供者数は2018年の95人より多かったことになる。

腎移植の成績

1983～2017の移植腎の生着率を表1に示す。すべての臓器移植の成績は1980年代の免疫抑制薬としてのカルシニューリン阻害薬の出現により劇的に改善した。腎移植においても同様で、その後、ミコフェノール酸モフェチルやバシリキシマブなどの新しい免疫抑制薬の導入により、一層成績が向上した。生体腎移植と献腎移植の成績を比較すると、生体腎移植の成績が優れている。これは、献腎移植では以前は心停止下の提供が多く、移植後に腎機能が発現しないprimary non-function (PNF)が一定の率であったこと、待機年数が長くレシピエントの全身状態がよくなかったことが影響していると考えられる。近年、脳死下の提供が増加し、PNFが減少し、成績の向上に寄与している。

移植腎廃絶にいたった原因を2010～2016年の腎移植症例でみると、廃絶例363例のうち慢性拒絶反応16%、急性拒絶反応6.6%、原疾患再発1.9%と報告されている¹⁾。また、レシピエント死亡が219例あり、感染症17.8%、悪性新生物14.6%、



図2 腎移植症例数の推移

表1 移植腎生着率

	年代	症例数	1年	5年	10年	15年
生体腎	1983~2000年	5557	92.9	82.0	69.4	60.3
	2001~2009年	6304	97.5	93.5	85.2	73.9
	2010~2016年	7117	98.7	94.3	—	—
献腎	1983~2000年	2280	81.6	64.8	51.8	42.7
	2001~2009年	1183	92.6	83.2	70.7	50.6
	2010~2016年	878	96.7	88.0	—	—

心疾患 11.9%と報告されている¹⁾。

腎移植の進歩

1 ABO血液型不適合腎移植 (ABOiKT)

1982年にベルギーで計画的な ABOiKT の成功が報告されたが、献腎移植が主流の欧米では普及しなかった。わが国では残念ながら献腎移植が少なく、生体腎移植が大部分のため適応拡大を目的に従来禁忌とされていた ABOiKT の必要性があり、検討されてきた。そして、1989年に東京女子医科大学の高橋、太田らによって ABOiKT が開始された⁵⁾。移植前の血液型体の除去と抗体の産生抑制により、腎移植可能となった。高橋は探索的研究に取り組み、ABOiKT の治療法を確立した⁶⁾。2018年の日本臨床腎移植統計によると血液型の登録されている症例では生体腎移植の30%が ABO 血液型不適合で腎移植されている¹⁾。

2 既存抗体陽性腎移植

ドナーのリンパ球に対するレシピエントの血清とのリンパ球クロスマッチが陽性となる組み合わせでの腎移植は ABO 血液型不適合と同様に禁忌とされていた。術前に輸血、妊娠、移植歴がある場合に抗ドナー抗体を有している可能性があり、リンパ球クロスマッチ陽性での腎移植は超急性拒絶反応を発症し、移植腎は廃絶した。しかし、前述の ABOiKT の知見から、脱感作療法として既存抗体除去と産生抑制により移植できることが明らかになり、現在では抗体陽性例での腎移植が可能となった。腎移植前に、ドナーリンパ球とレシ

ipient血清を用いた古典的で感度の低いリンパ球細胞障害試験でなく、フローサイトメーターを用いた検査や抗原ビーズを用いた高感度で特異性の定まった抗体検査が必要である。しかし、本項 TOPICS「腎移植後の抗体検査」に記したように、移植後については保険収載されているが、移植前は「組織適合性検査」として腎移植手術料に含まれているため、高感度の検査は病院の持ち出しとなっている。抗体陽性例の診療について TOPICS に示した「ガイドライン」を参照していただきたい。

3 鏡視下ドナー腎採取術

生体腎では、腎機能に左右差がなければ腎の血管の長さや位置関係から生体ドナーの左腎が用いられるが、かつては背部から臍近くまでの30cm程の切開創で後腹膜腔から腎採取術が行われていた。当然、術後の疼痛は大きく、社会復帰にも時間を要した。1990年代後半から、ドナーへの侵襲が少ない鏡視下腎採取術が行われるようになった。これではビデオカメラと手術器具を入れるための1cm以下のポートという穴3~4つと、腎臓を取り出すための小切開創で済み、われわれの施設では、全生体腎ドナーが術後4日で退院し、短期間で就労可能となっている⁷⁾。2018年の日本臨床腎移植統計によると術式が登録されている症例で生体腎移植ドナーの95%が侵襲の少ない鏡視下に腎採取術を受けている¹⁾。

4 先行的腎移植

1980年代には血液透析が導入されて全身状態の安定した約1年後を目処に生体腎移植が行われ

ていた。しかし、現在、腎移植成績が向上し、安全に腎移植手術が行えるようになったため、本項冒頭の「腎代替療法としての腎移植の適応」に記したように、CKD ステージ5で透析療法が導入されていない者も腎移植の適応となった。透析療法なしに腎移植となることを、先行的腎移植 (pre-emptive kidney transplantation: PEKT)、あるいは透析前腎移植とよぶ。2018年の報告では生体腎移植の26%がPEKTとして行われている¹⁾。PEKTでは血液透析のための内シャントあるいはPDのためのカテーテル留置が不要である。また、透析合併症を防げること、心血管系合併症 (cardiovascular disease: CVD) の発症抑制、医療経済上の利点がある。しかし、透析療法を経験していないゆえに、腎移植後の免疫抑制薬の服薬アドヒアランスの低下が問題となることがある。生体腎移植では、組織適合性検査や生体ドナー保護のためのドナー候補者の精査などのため時間を要するので、患者がCKD ステージ5となつてからでは遅く、より早い時期に腎代替療法についての情報提供をし、PEKTを希望する場合には早期からの対応が必要である。

献腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークへの登録も2012年7月より透析療法導入前に可能となり、審査委員会に申請して審査され登録された。しかし、2012年8月より審査は不要で登録できるようになった。登録の基準は、①1年前後で腎代替療法が必要とされる進行性の腎機能障害で、②19歳以上ではeGFR15 mL/min/1.73 m²未滿、③19歳未滿ではeGFR20 mL/min/1.73 m²未滿とされている。しかし、献腎移植では平均待機年数14年という現実から、PEKTは行われていない。

5 今後の展望

腎移植成績は、免疫抑制薬の進歩と抗体検査の発達の抗体陽性例に対する治療の進歩により、十分に改善してきた。

しかし、わが国では腎代替療法の中で腎移植が占める割合が、諸外国と比較して極めて低い。この一因として、腎代替療法の療法選択に際し、腎移植についての情報提供がされていない状況か

ら、2018年の診療報酬改定に際し、関係諸学会が働きかけ、「腹膜透析や腎移植の推進に資する取り組みや実績等を評価する」として腎代替療法の情報提供についての診療報酬化が実現した。これにより腎移植症例数の増加が期待されたが、2018年4月以降にまったく増加していない。また、日本臓器移植ネットワークへの献腎移植希望登録者は逆に減少している。

臓器移植は亡くなった方からの臓器提供で行われるべきで、生体臓器移植は苦肉の策である。1997年の「臓器の移植に関する法律」の施行後、脳死での提供者数は僅かながら増加しているが、そもそもの亡くなってからの臓器提供者数の増加はない。図2に示したように、腎移植についても生体腎移植数も2011年以降に大きな変化はなく、腎移植数の増加はない。

腎代替療法として、腎機能を完全に代行し得るのは腎移植のみであるが、提供者なしに移植医療は成り立たない。生体からの腎提供に限度がある現状では、亡くなった方からの腎提供を期待するしかない。われわれ移植医はこれまで多くの努力をしてきたが、残念ながら実を結んでいない。心臓移植などを外国に頼るのではなく、わが国での死後の臓器提供を推進する画期的な方策の出現と、その結果、多くの腎不全患者に腎移植を行うことができる未来に期待したい。

TOPICS

■ 腎移植後の抗体検査

HLAに対する高感度の抗体検査が可能になったため、臓器移植後、ドナーに対する特異的抗体の出現が移植臓器の長期予後に関わることが明らかになり、その検査、治療が必要とされてきた。この検査は長期にわたり保険収載されなかったが、2018年4月に収載された。年1回のスクリーニング検査と、陽性の場合の精密検査、治療後の検査が認められている。

・日本移植学会臓器移植抗体陽性診療ガイドライン策定委員会 (編): 臓器移植抗体陽性診療ガイドライン2018年版, メディカルレビュー社, 東京, 2018

治療のご法度! **■ 海外渡航腎移植**

インターネットで検索すると海外での腎移植を斡旋する団体がある。その実態は海外での生体からの腎移植であり、実質的には「臓器の移植に関する法律」で禁じられている「臓器売買」にあたる。帰国後に免疫抑制薬を継続的に内服する必要から医療機関を受診することになるが、法律に反した者として、慎重な対応が必要である。

◆ 文献

- 1) 日本移植学会, 他: 腎移植臨床登録集計報告 (2018) 2017年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 53: 89-108, 2018
- 2) 日本移植学会: 生体腎移植ガイドライン<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku..pdf> (2020年2月28日閲覧)
- 3) 日本移植学会: 生体腎移植のドナーガイドライン<<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/manual/008.pdf>>
- 4) 日本移植学会: 臓器移植ファクトブック 2018<<http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2018.pdf>>
- 5) 高橋公太: 腎移植拡大のための血液浄化法—特に ABO 不適合と既存抗体陽性例の生体腎移植. 日外会誌 91: 1272, 1990
- 6) Takahashi K, et al: Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 4: 1089, 2004
- 7) 湯沢賢治: 生体腎移植ドナーの鏡視下腎摘出手術. 移植 45: 128-135, 2010