

腎移植の知識

<腎移植の目的>

腎移植の成績は、優れた免疫抑制剤の開発や臨床経験の蓄積により、めざましく向上してきています。腎移植は人工透析とならび腎不全治療の根本的治療と考えてよいのですが、人工透析に比較してさらなる生活の質（quality of life ; QOL）の向上を目標としているところが特徴といえるでしょう。さらに近年、わが国における透析導入年齢が上昇し、しかも糖尿病由来の腎不全の方が大半を占めるようになると、長期的な生命予後が問題になるようになりました。この点からも腎移植は生命予後の改善につながるという報告が数多くなされています。

過去に、移植後 10 年経過した患者さんを対象に透析導入前、透析中、移植後における職業、労働時間の変化についてアンケート調査を行った結果、移植後ほぼ全員、体調が改善されたことが理解されます（表 1）。また、透析に入り職を失った患者さんが、移植後には再び職を得るようになったことがわかりました（表 2）。必ずしも元の職場に完全復帰とはいかなくとも、社会の移植者に対する理解と協力がさらに得られれば腎移植者の QOL はよりいっそう改善されるものと思われま

表1 体調の変化

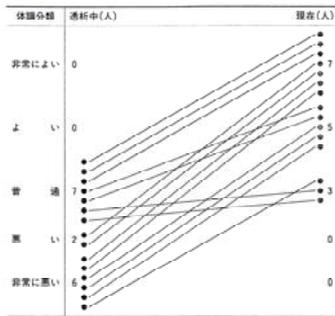


表2 職業および労働時間の変化

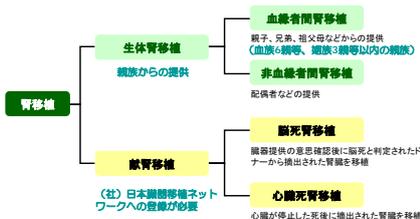
症例	性別	透析前			透析中			移植後		
		職業	日数/週	時間/日	職業	日数/週	時間/日	職業	日数/週	時間/日
1	M	自営	6	12	無職	—	—	自営	6	12
2	M	サラリーマン	6	10	無職	—	—	パート	5	7
3	M	サラリーマン	5	8	サラリーマン	5	4/8	サラリーマン	5	8
4	M	無職	—	—	無職	—	—	パート	6	7
5	M	タクシードライバー	3	21	無職	—	—	サラリーマン	6	8
6	F	公務員	6	8	公務員	6	6/8	公務員	6	8
7	M	自営	6	12	自営	3	12	無職	—	—
8	F	サラリーマン	6	8	サラリーマン	3	8	パート	4	6
9	F	自営	5	8	無職	—	—	公務員	5	8
10	M	入院	—	—	学生	—	—	学生	—	—
11	M	サラリーマン	6	10	無職	—	—	サラリーマン	6	12
12	F	サラリーマン	5	12	サラリーマン	3	7	パート	5	8
13	M	サラリーマン	6	10	サラリーマン	6	6/10	サラリーマン	6	10
14	F	自営	6	11	自営	3	11	自営	7	12
15	M	サラリーマン	6	8	サラリーマン	6	6/8	サラリーマン	6	8

M：男性、F：女性

<わが国の腎移植の現状と成績>

腎移植には、健康なご家族から腎臓をひとつ提供いただく生体腎移植と、亡くなった方の善意の腎提供による献腎移植があります。また、臓器を提供していただく方のことをドナーと呼び、移植を受ける患者さんはレシピエントと呼ばれます。腎移植は慢性腎不全の唯一の根治療法ではありませんが、腎臓を提供してくださるドナーがいないと受けることが出来ない治療法です。わが国は欧米と比較してドナーが著しく少ないために、生体腎移植が主流を占めていますが、欧米諸国においては、移植成績の向上とともに血液透析より腎移植を選択する人が多いのが実情です。

表3 腎移植の種類



わが国でもっとも一般的な臓器移植である腎移植は、1995年4月の（社）日本腎臓移植ネットワーク（1997年10月、（社）日本臓器移植ネットワークに改組）の設立を契機に大きく飛躍、発

展するはずでしたが、ドナー不足はいまだに深刻で、移植実施件数は低迷しています。腎移植希望登録者は2008年9月30日現在11,690名であり、移植件数との差は広がるばかりです(図1)。2009年7月に臓器移植法が改正され一年後に施行される予定ですが、心停止後摘出腎移植が今後も行われると考えられ、医療現場における状況は依然として厳しいといわざるをえません。

現在の移植ネットワークシステムでは組織適合度と待機期間さらにドナー発生地と同一地域であることや、小児レシピエント優先などをポイント制にしてレシピエント(臓器の受け手側)の選択が行われています。心停止後摘出腎移植は、脳死ドナーからの移植に比べて種々の危険と困難を伴っているといわれますが、さまざまな努力により免疫抑制剤シクロスポリンを併用すれば、わが国でも移植腎の5年生着率は生体腎移植、献腎移植ともに約70%の成功が見込めます(図2)。

1. わが国における腎移植の現状

図1 透析患者、献腎移植登録者および腎移植件数の推移

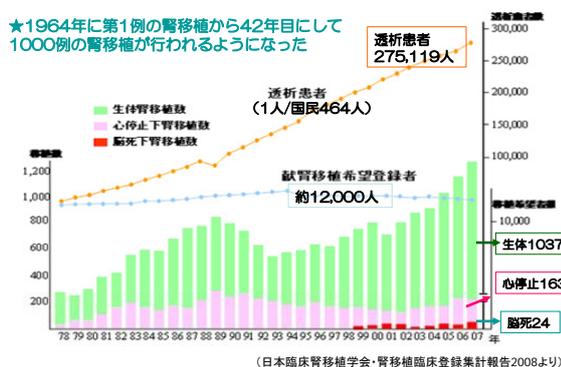
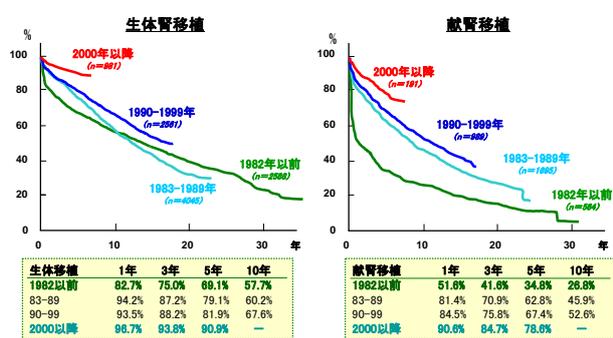


図2 成績：年代別の生着率(生体・献腎)



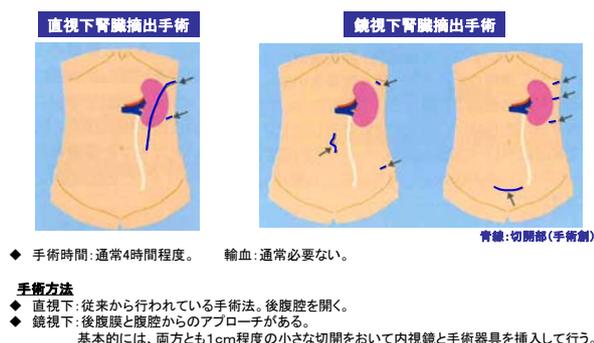
<ドナーの適応>

1. 生体腎移植ドナー

重要なことは、ドナー本人の自由な意思による提供であり、かつ医学的に腎提供後もドナーが正常な機能を保ちながら社会生活が保障されるということです。年齢については、移植前の十分な検査によって、腎機能に問題がなければ、70歳を超えても可能です。また、成人に達していない方は、生体腎移植ドナーとしては望ましくはありません。両腎の腎機能をレノグラムなどでそれぞれ評価して、機能上左右差がある場合は、機能の悪いほうを提供していただくことになります。両側が同じ条件であれば、左腎を移植に用います。これは左腎静脈が右腎静脈より長く、移植手術が容易であるという理由によります。

また、近年、生体腎移植におけるドナーの腎摘出術は従来の開腹術から腹腔鏡を用いたハンドアシスト法(術者の片手をお腹の中に入れる)やピュア法(手を入れずに行う)が普及しつつあります(図3)。これらの手術法は2001年頃よりわが国で導入されはじめましたが、傷が小さく、痛みが少なく、入院期間が1週間程度に短縮されるなどドナーの負担が従来の手術法に比べ大きく改善される一方、技術上の煩雑さや術野がカメラで映し出される範囲に限られることから安全性、確実性への不安もあるため術者の熟練性が求められます。手術後の合併症も従来の開腹手術より減少し、入院期間が短縮化したことは、ドナーの手術に伴うストレスが軽減し、レシピエントの精神的負担の軽減にもつながるものと思われます。

図3 腎臓摘出術（ドナーの手術）



寺岡 聖 他「いのちの贈り物—あなたの希望をいかにするために—」

2. 献腎移植ドナー

ドナーには、脳死ドナーと心停止ドナーがあります。年齢は 70 歳までが望ましいと考えます。重症な感染症や悪性腫瘍（脳腫瘍を除く）をもたないことが大切なことです。一方、レシピエントの安全性と臓器を提供する方の意思を考えると、脳死状態が望ましいと考えます。

もちろん、わが国では数多くの心停止後摘出腎に頼ってきたため、脳死状態でなくても移植が可能ではないかと考えがちですが、心停止後の献腎移植の場合、術後尿細管壊死を起こす頻度が高く、回復するまで 1～2 週間の透析を必要とします。

3. ABO 血液型不適合腎移植について

腎臓移植の適応を拡大するために、生体腎移植において ABO 血液型不適合腎移植が行われています。わが国では 1989 年に二重濾過血漿分離交換と免疫吸着法を組み合わせ、移植前に抗体を除去し、さらに移植時に脾摘出を施行し、長期生着に成功したことが報告されて以来、急速に症例数が増えています。わが国ではこの不適合腎移植が約 700 例以上も施行されています。成績も適合移植と遜色はないほど良好です。

< レシピエントの選択 >

生体腎移植では、予定される手術のために十分に術前検査を行う時間があり、患者さんのよい状態のときに手術を行うことができます。一方、献腎移植においては時間的余裕がなく、したがって慢性透析患者としての一般状態を常によく維持しておくことが大切となります。レシピエントの年齢としては 70 歳以下と考えますが、社会復帰しながら自己管理を行うことのできる方が最低条件です。

病因疾患としては、腎移植症例の場合、現在もっとも多いのは慢性糸球体腎炎ですが、このほか、全身エリテマトーデス（SLE）、糖尿病など全身性の疾患でも最近では適応を拡大しています。また、現在活動性の感染症のある患者さんは、術後に免疫抑制剤を使用することを考えると、完全に治癒してから腎移植を行わなければなりません。細菌感染のみならず、ウイルスや真菌による感染症も禁忌です。

肝機能障害に関しては、移植前より高度の肝機能障害がある場合、移植は禁忌です。また HBs 抗原陽性者は、HBe 抗原、抗体の検査など精査が必要です。このほか、ステロイド投与により潰瘍は悪化しますので、出血が予想される潰瘍を有する患者さんは完全に治癒してから移植を行う必要

があります。悪性腫瘍や重症の心肺機能不全は当然禁忌となります。

基本的には手術患者さんとしての一般状態、合併症の有無の把握のほか、移植前、特に問題となる合併症（呼吸器、尿路感染、消化管出血、肝障害、糖尿病、白内障など）については術前より十分検査を行い、術後の治療計画を立てることが重要であると考えられます。

献腎移植の場合はあらかじめ登録していた方から選ばれるのですが、その優先順位を表4に示します。

表4 献腎移植を受けるための優先順位

前種条件
○血液型：ABO式血液型がドナーと一致
○抗体反応：リンパ球直接交差試験 陰性
優先順位 以下4項目を点数化し、合計点の多い順に優先
●提供施設と移植施設の所在地 ドナー入院施設とレシピエント移植希望施設の所在地が同一都道府県内：12点 同一ブロック内：6点
●HLA型のミスマッチ数の少なさ 14点～0点。ドナーのHLA型とのミスマッチ数が少ないほど点数が高い
●待機期間 ネットワークに移植希望登録されてからの延べ日数が長いほど点数が高い
●小児待機患者 16歳未満の移植希望登録者には14点を加算
* C型肝炎抗体陽性ドナーからの移植は、C型肝炎抗体陽性レシピエントのみを対象とする

<腎移植手術>

一般に移植腎の動脈はレシピエントの内腸骨動脈との端一端吻合、静脈は外腸骨静脈との端一側吻合が行われます。腸骨動静脈は解剖学的に右側で浅く、手術操作が容易であり、移植床として右側が選択されることが多いようです。

皮膚切開は上前腸骨棘の内側2横指の位置から、恥骨結合直上までのゆるい弓状線を用います。外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋を切開、腹膜を正中側へ牽引し、後腹膜から腸骨動静脈に至ります。外腸骨静脈、内・外腸骨動脈周囲を剥離ののち、血管縫合糸を用いて吻合します。

尿管吻合については、膀胱外操作で尿管吻合を行う方法、膀胱内操作にて粘膜下トンネルを作製する方法の2つの方法があります。

<免疫抑制療法>

腎移植においては拒絶反応を抑制し、移植腎生着のために免疫抑制療法が行われます。免疫抑制療法には、ドナーに対する免疫反応のみを抑制する特異的免疫抑制療法と、免疫反応全般を抑制する非特異的免疫抑制療法があります。免疫抑制療法としては前者のドナー特異的免疫抑制の方が理想的ですが、大変難しく、現在は非特異的免疫抑制療法が腎移植に用いられています。(表5)。

表5 主な免疫抑制薬

種類	一般名	商品名
カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン	サンディミュン ネオーラル
	タクロリムス水和物	プロGRAF
代謝拮抗薬	アザチオプリン	イムラン
	ミゾリピン	ブレディニン
	ミコフェノール酸モフェテル	セルセプト
	塩酸グスペリムス	スパニジン
副腎皮質ステロイド薬	プレドニゾン	プレドニン
	メチルプレドニゾン	ソル・メドロール メドロール
抗体	乾燥抗ヒトリンパ球ウマ免疫グロブリン	アールプリン
	バシリキシマブ	シムレクト
	ムロモナブ-CD3	オルソクローンOKT3

タクロリムスやシクロスポリンが使用されるようになり急性拒絶反応の発症を大幅に減らすことができるようになりました。またバシリキシマブの登場により、タクロリムスやシクロスポリンと併用することによりステロイドを早期に中止あるいは減量することが可能となりました。すなわちステロイドの副作用、合併症を軽減することが可能となりました。

2. 多剤併用療法と薬剤感受性

免疫抑制剤は単剤で用いられることはまれです。一般的にはそれぞれの免疫抑制剤の副作用を軽減しつつ、十分な免疫抑制効果を最大限に得るため多剤併用療法が主流となっています。

免疫抑制剤は過剰な免疫抑制による感染症、臓器毒性、悪性腫瘍の出現などを考慮して必要最小限の量を投与しなければなりません。このため定期的に血中濃度の測定や生検を行い、その結果により投与量を決定することが実際に行われています。

特に、シクロスポリンとタクロリムスは体内への吸収が個体間のみならず個体内でもばらつきが生じており、食事、活動量などにより影響を受けやすいとされています。これは製剤が油性製剤であり、消化管内の胆汁分泌の変化などにおいて薬物吸収率が左右されやすいためです。吸収のばらつきを少なくする目的で、体内吸収度が比較的安定しているシクロスポリン（ネオーラル[®]）が市販されています。

拒絶反応

移植腎の生着は、拒絶反応をいかに抑制し、治療するかにかかっています。拒絶反応は、一般的に表6に示すように4種類に分類されます。超急性拒絶反応はレシピエントがドナー抗原に対する既存抗体をもっている場合で、移植腎への血流再開後、数分～十数分のうちに起きることが多く、移植腎は肉眼的に青紫色になり、壊死に陥ります。これに対する有効な治療方法がないため、移植前にドナーのTリンパ球に対してレシピエント血清中に抗体がないかどうかのチェック（リンパ球交叉試験）がもっとも大切です。急性拒絶反応は細胞性免疫反応を主体に発生する拒絶反応で、移植後1週間～3カ月の間に好発しますが、1、2年後に発生することもあります。

シクロスポリンが腎移植で用いられるようになって以来、急性拒絶反応の診断は難しくなっています。以前は移植腎の腫脹・疼痛、急激な発熱・尿量減少といった臨床症状や、白血球数上昇、血清クレアチニン値上昇などの検査値によって診断は比較的容易でした。しかし、1980年代になって、タクロリムスやシクロスポリンが主たる免疫抑制剤として使用されるようになり、臨床症状は

乏しく、血清クレアチニンなどの検査値も大きな変動を示さないことも少なくありません。

急性拒絶反応の診断は臨床所見や検査値異常以外に、超音波ドプラー法による移植腎血流測定、核医学的検査、移植腎生検などにより診断は多角的に行われています。最も信頼性の高い検査は移植腎生検です。また、表7に示すように、急性拒絶反応治療薬も種類が増え、さまざまな組み合わせが可能となって急性拒絶反応の発生率は極めて少なくなりました。

慢性拒絶反応は移植後3カ月以降に出現することが多く、液性免疫反応が主体をなしていると考えられています。進行は緩徐で腎機能は低下し、高血圧、貧血、たんぱく尿を主徴とし、やがて機能は廃絶に至ります。現在、もっとも治療法の難しい拒絶反応です。

表6 拒絶反応の分類

拒絶反応の種類	発症時期	免疫学的機序	主要な病理所見	治療法
超急性拒絶反応	移植直後～1日以内	既存抗体内への補体系の活性化	糸球体毛細血管内への好中球の浸潤	移植腎摘除
促進性拒絶反応	2～7日以内	second-set phenomenon	壊死性血管炎	ステロイドパルス療法など
急性拒絶反応	7日～3カ月以内	主として細胞性免疫反応	間質への著明な小円形細胞の浸潤	ステロイドパルス療法など
慢性拒絶反応	多くは3カ月以降	主として液性免疫反応	尿管管の萎縮、間質の線維化、血管内皮の肥厚性増殖	確立していない

表7 急性拒絶反応の治療方法

1. ステロイドパルス療法
2. ムロモナブ-CD3
3. 抗リンパ球免疫グロブリン
4. 塩酸グスペリムス
5. 抗ヒトTリンパ球免疫グロブリン
6. 血漿交換
7. 移植腎局所への放射線照射

<腎移植後合併症>

1. 感染症

移植を受ける患者さんは免疫抑制剤を投与され、移植後日数の経過に従って漸減されるものの、一生免疫抑制剤を服用することになります。このため移植患者の生体防御機能は低下しているといえます。投与量が少なくなる3～4カ月目、すなわち維持量になると生体防御機能が回復してきます。

一方、免疫抑制療法による免疫不全に密接に関係する感染症の治療も数段に進歩し、ウイルス、真菌、カリニ肺炎など、それぞれに効果のある薬剤が次々に登場しています。しかし、免疫抑制法が進歩してきても、免疫反応全体を抑制するため、移植患者さんにとって拒絶反応よりもむしろ感染症は重大な合併症であることは今後も変わりはありません。

主な感染症は移植後1～4カ月目に集中します。腎移植の感染症の代表としてヘルペス科のウイルス、特にサイトメガロウイルス感染症やカリニ肺炎があげられます。これらの感染症はひとたび発症すると重症となり、患者の予後を左右します。このため免疫抑制剤を減量、または中止せざるをえなくなり、透析へ戻ったり死亡する場合もあるので注意深い観察と経験が必要となります。

移植後6カ月以降の維持免疫抑制期になると、免疫抑制剤も維持量になり、移植臓器の機能も安定し生体防御機能も回復します。したがってこの時期の感染は、健常人のそれとはほとんど変わりません。

一方、特に急性拒絶反応に対して免疫抑制療法を強化した後に、ウイルス、抗生物質抵抗性の細菌や弱毒菌、真菌、原虫などによる感染症を発生しやすいことが知られています。これらの中でもサイトメガロウイルスが最も頻度の高い感染症です。

1) サイトメガロウイルス

サイトメガロウイルス感染症は、間質性肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎など多様な病態を引き起こし、発熱、倦怠感、食欲不振、白血球減少などが一般的症状です。診断は血液、尿などの検体のウイルス培養が確実ですが数週間かかるため、早期診断には検体のサイトメガロウイルスIE(immediately early)抗原の免疫組織染色、あるいはPCR法、また生検組織の病理所見でサイトメガロウイルス封入帯の確認を行います。治療はガンシクロビル（デノシン[®]）を2週間点滴静注し、可能なかぎり免疫抑制を軽くすることが必要となります。

2) EB ウイルス

EB(Epstein-Barr)ウイルス感染症は、免疫抑制下の臓器移植患者でリンパ腫様の増殖性疾患(lymphoproliferative disorder)をきたすことが知られており、不明熱、体重減少で発症します。治療はアシクロビル（ゾビラックス[®]）大量投与と免疫抑制剤の大幅な減量、あるいは中止を行います。

3) ヘルペスウイルス

ヘルペスウイルス感染症は、皮膚病変が中心で、時に肝炎、食道炎、腸炎、肺炎、脳炎などをきたす場合があります。治療にはアシクロビルを点滴静注あるいは経口投与します。

4) カンジダ

カンジダ感染症は、細菌感染症に対する治療後の菌交代現象として発生する場合があります。

5) 深在性真菌症

深在性真菌症の場合は、アムホテリシンBまたはフルコナゾール（ジフルカン[®]）などの静脈内投与の適応があります。

6) レジオネラ肺炎、カリニ肺炎

レジオネラ肺炎、カリニ肺炎は、早期に治療されなければ致死的で、迅速かつ的確な診断を要します。治療には呼吸管理を行い、レジオネラ肺炎ではエリスロマイシンを連日点滴静注、カリニ肺炎ではST合剤（バクタ[®]）の投与またはペンタミジンを投与し、免疫抑制剤を軽減します。

7) 結核

結核は免疫抑制療法を行う移植患者さんでは忘れてはならない疾患です。早期の診断・治療ができないと致命的な場合があります。特異的診断には気管肺胞洗浄液などの塗抹、培養を行います。最近ではPCR法により迅速な診断が可能となりました。

2. 腎移植後糖尿病

発症の時期については特定のものはありませんが、もともと糖尿病の素因がある場合のほか、ステロイドの長期あるいは大量投与、免疫抑制剤タクロリムスの副作用などが指摘されています。また、シクロスポリン、ミゾリビンにも副作用として報告があります。比較的軽度の糖尿病であれば、ステロイドの減量と食事療法のみでコントロール可能ですが、高血糖が持続するときや、ステロイドの減量の困難な場合は、積極的にインスリン療法を行うべきです。

3. 骨病変

移植患者さんは、その多くは透析経験者であり、腎性骨異常栄養症を合併する頻度が高く、腎移植後も二次性副甲状腺機能亢進症については外来で検査をするべきです。二次性副甲状腺機能亢進症は、腎移植後に改善されるという報告もあれば、持続するという報告もあります。内科的治療に抵抗するものについては、上皮小体摘出術が適応となります。

そのほかに、無菌性骨壊死があります。大腿骨頭に好発することから移植後の社会復帰を妨げる重大な合併症です。頻度は成人で15～25%程度です。ステロイド量と関係するということがいわれていますが、シクロスポリン時代になっても発症率は変わらないという報告もあります。血流障害を起こしやすい解剖学的な血管走行の状態と荷重が集中しやすいことで、大腿骨頭が圧倒的に多いようです。

症状としては、跛行、痛み、下肢を開くことができないということが多く、骨シンチ (RI)、MRIなどが有用な検査とされています。

治療としては、初期のものには、局所安静と荷重をかけないことが原則となります。社会復帰のことを考えますと、人工骨頭置換術の成績がよいようです。

4. 腎移植後白内障

白内障は、病因により老人性、外傷性、ステロイド性、糖尿病性などに分けられます。腎移植患者さんに認められる白内障は、多くはステロイド白内障です。発症時期は早いもので術後2～3カ月ごろからみられ、経過とともに増加します。したがって、ステロイドを投与しているかぎり、移植腎の長期生着とともに発症率はほぼ100%と考えられます。幸い、近年、免疫抑制療法の進歩でステロイドは中止あるいは大幅に減量されていますので、今後は白内障発生率は低いものと考えられます。現在、臨床的に発症した白内障の治療は、手術が第一選択であり、手術によって得られる生活の質の著しい向上を考えると、早期に、積極的に手術をすべきと考えます。

以上、腎移植について説明をしてみました。移植医療は実は多くのスタッフの理解と協力が不可欠なチーム医療です。患者さんを取り巻くご家族も腎移植を成功させる上で重要なチームの一員です。腎臓を提供してくれる人もいれば、入院中の留守を守ってくれるのも家族です。移植は家族の理解と協力があることでできるのです。移植を受ける患者さんと移植医だけの合意だけでは腎移植を成功させることはできません。透析患者さんの多くは心臓血管系の合併症をもっていたり、糖尿病の方も少なくありません。生体腎移植のドナーにおいても年齢が高齢になるほど生活習慣病をもたれている率が高く、レシピエント同様に、移植の準備段階から腎臓内科、循環器内科、内分泌内科の先生に移植が可能かどうかの検査や診断に協力いただく他、移植を受ける上での食生活の見直しを管理栄養士さんに指導いただくなど、患者さんの健康状態に応じ、各専門家が移植手術を安心、安全に行えるよう支援しています。移植後も各種専門家の力を合わせてドナー、レシピエントが心身ともに健康で長生きするための支援を行っています。

腎移植は移植を受けた時が新しい人生の出発の時でもあります。医療スタッフの惜しめない支援と同様に、ご自身の健康を維持すべく自己管理に努めていただく必要もあります。患者さんと医療従事者が出来ることを共に行うこと、協力してこそ良い医療が受けられるというものです。そして、数多くの人たちの橋渡しをしながら腎移植の情報提供、手術計画、術後の相談役として継続的な患者、家族のサポートを行う移植コーディネーターの存在が重要視されています。

板橋中央総合病院 腎不全外科 松野直徒

東京医科大学八王子医療センター レシピエント移植コーディネーター 窪田基予子