

臓器移植法施行後の小児献腎移植の現状と問題点

—小児献腎移植 18 例の臨床的検討から—

浅野貴子 白髪宏司 秋岡祐子 服部元史
石川暢夫* 田邊一成* 東間 紘* 伊藤克己

Clinical study of 18 pediatric cadaveric renal transplantations : organ sharing in pediatric renal transplantation after enforcement of the organ transplant law in Japan

Takako ASANO, Hiroshi SHIRAGA, Yuko AKIOKA, Motoshi HATTORI, Nobuo ISHIKAWA*,
Kazunari TANABE*, Hiroshi TOMA*, and Katsumi ITO

Department of Pediatric Nephrology, *Department of Urology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Renal transplantation is considered to be the optimal replacement therapy for children with end-stage renal disease. However, the number of pediatric renal transplants in Japan is much lower than in the USA and/or Europe. Since October 1997, pediatric (<15 years) recipients are given priority over adult recipients for organ sharing, only if one or two HLA-DR antigen(s) are matched between the recipient and pediatric (<15 years) donor. However, the number of pediatric transplants is not increasing.

One hundred and twenty-four pediatric renal transplantations were performed in Tokyo Women's Medical University between 1983 and 1999, of which 18 (14.5 %) were cadaveric transplants and the others (106, 85.5 %) were living-related transplants. We examined 18 pediatric cadaveric renal transplantations. Seven patients received their graft from pediatric donors less than 15 years of age and 11 from adult donors. The mean age at transplantation was 13.2 years (range 4.5~18.7 years). Major etiologies of renal disease are hereditary renal disease (38.8 %), chronic glomerulonephritis (33.3 %), and focal segmental glomerulosclerosis [FSGS] (16.7 %). Zero matches in HLA-DR locus were observed in 72.2 %. Patient survival rate was 100 %. Graft survival rates at 1 and 5 years after transplantation were 83 % and 64 % successively. There was no significant difference between the graft survival of cadaveric and living-related transplantation at 1 and 5 years. All 5 patients who received their graft between 1994 and 1998 have maintained normal graft function. Causes of their graft loss were chronic rejection in 3, recurrence of FSGS in 2, primary non-function in 1, and graft thrombosis in 1. Donor age and HLA-DR mismatching did not affect the outcome.

We propose that pediatric renal grafts should be provided to children with priority, regardless of their HLA-A, B and HLA-DR matching.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 327-332.

Key words : cadaveric renal transplantation, pediatric donor, pediatric recipient, HLA, organ sharing

緒言

透析療法や腎移植治療の進歩により、末期腎不全が小児の死因になることは少なくなり、現在では早期の腎移植を柱に、より高い quality of life (QOL) が求められるように

なっている。現在、欧米の小児は豊富な献腎移植を背景に、透析導入後、2~3年以内に腎移植を受けるのが一般的であり、維持透析療法を受けずに腎移植を行う透析前腎移植、いわゆる pre-emptive transplantation (PET) も増加している。一方、日本では4~5年以上の長期透析例が増

加し、小児 PD 研究会の報告では、1981～1997 年に登録された 807 例の小児腹膜透析 (PD) 患児のうち、腎移植を受けたのは 30% にすぎず、47% の患児が 4 年間以上の長期透析療法を行っている。これは国民性の違いだけでなく、極端に少ない日本の献腎移植数と HLA の一致を重視したレシピエント選択基準に一因があると考えられる。そこで、当科で経験した小児献腎移植を中心に小児の献腎移植の現状について考察し、報告する。

対 象

1983 年 4 月から 1999 年 4 月までの 16 年間に当科で腎移植を施行した 129 例 (二次移植 5 例を含む) のうち、18 歳以下で献腎移植を受けた 18 例 (男 8, 女 10) を対象とした。移植時平均年齢は 13.2 歳 (4.5～18.7 歳)、平均観察期間は 9.2 年 (1.2～16.0 年) である。

方 法

後方視的に生存率、生着率、生着期間、HLA 適合性、ドナー年齢を検討した。免疫抑制薬はシクロスポリン (16 例) またはタクロリムス (2 例) と、メチルプレドニゾロン、アザチオプリンを基本とした。原疾患、透析導入時年齢、移植時年齢、透析期間については、18 歳以下で生体腎移植を施行した 106 例と比較・検討した。

結 果

18 歳以下で腎移植を施行した 124 例のうち献腎移植 18 例は 14.5% に相当した。原疾患は生体腎移植では腎低形成・異形成 (Hypo/Dys) が 21.7% (22/101) で最多であったが (Fig. 1)、献腎移植では遺伝性腎疾患 38.8% (7/18)、慢性腎炎 (CGN) 33.3% (6/18)、巣状糸球体硬化症 (FSGS) 16.7% (3/18) であった (Fig. 2)。透析導入時年齢は生体腎移植の平均 8.9 歳に対し献腎移植は 10 歳 (Fig. 3)。移植時平均年齢は生体腎移植の 11.4 歳に対し献腎移植は 13.2 歳といずれも高かった (Fig. 4)。透析期間も生体腎移植の平均 2.4 年に対し献腎移植では 3.2 年と長期間であった (Fig. 5)。生体腎移植は 65% が透析導入後 3 年以内に移植を行っているのに対し、3 年以内に献腎移植が可能であったレシピエントは希望者の 50% にとどまった。また、献腎移植を選択した理由、すなわち生体腎移植ができなかった理由は、兄弟例 2 組 4 例、二次移植 3 例、FSGS 3 例、生体腎

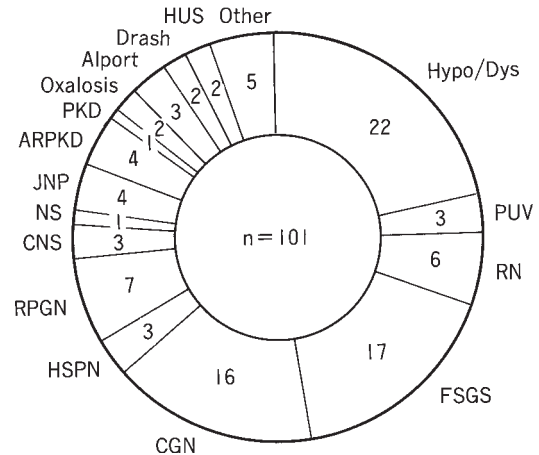


Fig. 1. Primary disease (living-related renal transplantation: LRD)

Hypo/Dys: hypoplastic/dysplastic kidney, PUV: posterior urethral valve, RN: reflux nephropathy, FSGS: focal segmental glomerulosclerosis, CGN: chronic glomerulonephritis, HSPN: Henoch-Schönlein purpura nephritis, RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis, CNS: congenital nephrotic syndrome, NS: nephrotic syndrome, JNP: juvenile nephronophthisis, ARPCKD: autosomal recessive polycystic kidney disease, PKD: polycystic kidney disease, Alport: Alport syndrome, Drash: Drash syndrome, HUS: hemolytic uremic syndrome

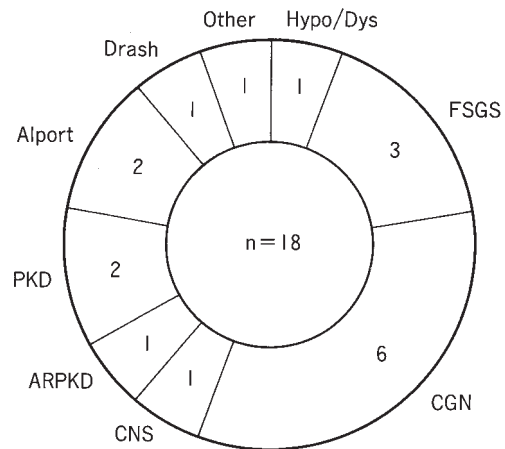


Fig. 2. Primary renal disease (cadaveric renal transplantation: CAD)

移植ドナー不在 3 例 (ドナーの単腎、糖尿病、孤児) などであった。ドナー年齢は 1.3～64 歳で、15 歳以下の小児ドナーは 7 例 (内 1 例は米国からの輸入腎) であった (Table 1, 2)。生存率は 100%、生着率は 1 年 83.3%、3 年 78.5%、5 年 64.2% であった。1994 年 1 月から 1998 年 2 月までの最

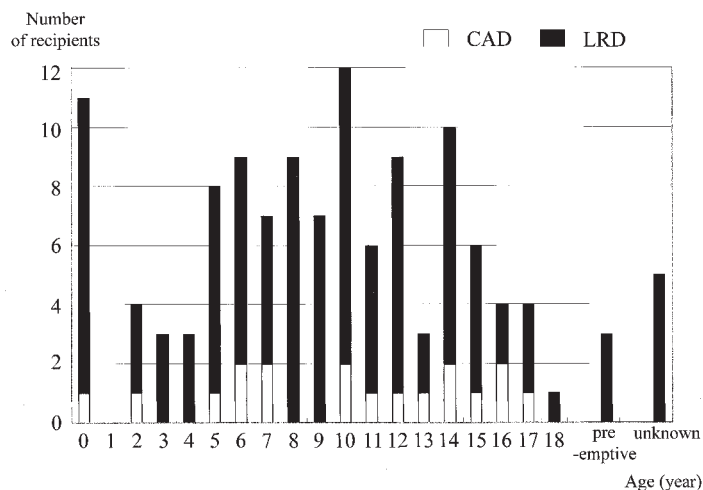


Fig. 3. Age at the initiation of dialysis
Mean age (CAD : 10.0 y, LRD : 8.9 y)

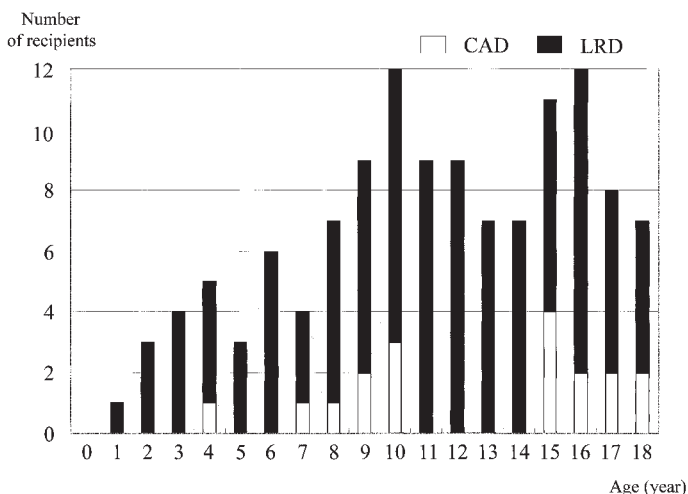


Fig. 4. Age at transplantation
Mean age (CAD : 13.2 y, LRD : 11.4 y)

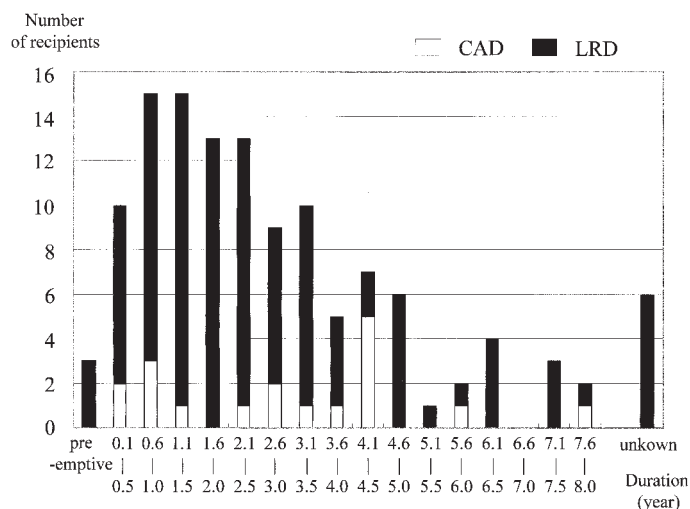


Fig. 5. Duration of dialysis
Mean duration (CAD : 3.2 y, LRD : 2.4 y)

Table 1. Characteristics of pediatric recipients from adult donor

Case	Age at Tx	Sex	Primary disease	HLA matching		Dialysis modality	Duration of dialysis	Donor age	Graft weight	Last observation
				DR	A, B					
TY	18.6	M	Alport	1	2	HD	0.9	46	200	functioning at 14.3 y (Cr 3.6)
SK	9.8	M	FSGS	1	1	PD	3.7	64	140	lost at 6.0 y (HD)
MA	10.9	F	Drash	1	1	PD/HD	4.5	unknown	180	lost at 0.1 y (HD)
SE	15.3	F	CGN	0	2	HD	4.2	40	220	lost at 3.2 y (HD)
TO	15.2	M	Alport	0	2	HD	0.2	40	280	functioning at 14.8 y (Cr 1.6)
MA	17.3	F	CGN	0	2	HD	0.7	unknown	200	functioning at 13.8 y (Cr 1.6)
WK	4.5	M	Fetal distress	0	2	HD	4.5	unknown	170	functioning at 7.1 y (Cr 1.8)
KH	18.7	M	CGN	0	1	HD	4.5	unknown	220	functioning at 15.7 y (Cr 2.2)
SA	16.1	F	CGN	0	1	HD	3.0	49	unknown	lost at 4.3 y (HD)
SY	17.5	F	CGN	0	1	HD	1.1	52	220	functioning at 13.5 y (Cr 1.7)
TT	16.3	F	CGN	0	0	HD	6.0	42	150	lost at 5.1 y (HD)

Tx : transplantation, HD : hemodialysis, PD : peritoneal dialysis, Cr : creatinine

Table 2. Characteristics of pediatric recipients from pediatric donor

Case	Age at Tx	Sex	Primary disease	HLA matching		Dialysis modality	Duration of dialysis	Donor age	Graft weight	Last observation
				DR	A, B					
MC	15.2	F	CNS	1	1	PD	2.5	14	220	functioning at 1.2 y (Cr 0.8)
NR	10.3	F	ARPKD	1	0	PD/HD	7.9	1	50	functioning at 1.7 y (Cr 0.7)
YA	8.9	F	FSGS	0	2	PD	3.4	10	136	functioning at 2.1 y (Cr 0.5)
OC	10.6	F	Hypo. kidney	0	1	HD	4.4	12	60	lost at 0.2 y (HD)
AK	15.9	M	FSGS	0	1	PD/HD	3.5	6	140	lost at 0.4 y (HD)
TK	7.3	M	PKD, VUR	0	1	HD/PD	0.1	6	180	functioning at 5.3 y (Cr 1.0)
KS	9.8	M	ARPKD	0	0	PD	2.7	5	100	functioning at 2.6 y (Cr 0.8)

VUR : vesicoureteral reflux

近の4年間は5例全例が小児ドナーからの移植であったが、HLAの適合数がHLA-DR 1マッチ2例、0マッチ3例と少ないにもかかわらず、全例生着しており、移植腎機能も良好(Cr 0.5~1.0 mg/dl)に維持されている。また、7例に移植腎機能の廃絶を認めたが、その原因はprimary non-function 1例、腎動脈狭窄(移植腎血栓症)1例、慢性拒絶反応3例、FSGS再発2例であった。FSGSはその高い再発性から、献腎移植が第一選択とされるが、FSGS 15例のうち献腎移植を受けたのは3例にすぎなかった。

T03G06

考 察

日本の透析人口は年々増加し18万人を超えたが、反対に献腎移植数は1989年の265件をピークに減少傾向にあり、1998年は149件であった。さらに、献腎移植登録者(移植希望者)数は透析人口の約7.3%と少ないにもかかわらず、献腎移植が可能なのは登録者の約1.1%、全透析人口の約0.07%にすぎない(日本臓器移植ネットワークデータ)。いまだ数少ない献腎を公平・公正に分配するため、日本ではABO血液型の一致とHLAの適合数(HLAの適合数が同じ場合は待機期間の長い順)で優先順位を決定している¹⁾。しかし、成人と同様の基準で優先順位を決定した場合、小児レシピエントが提供を受けられる確率は約2万人に1人となり、待機期間の短い小児に非常に不利である。

このため、1997年10月の臓器移植法施行と同時に初めて小児提供腎に対する移植希望者(レシピエント)選択基準(以下、小児基準)が設けられた。これにより、15歳以下の小児ドナーからの提供腎に限り小児レシピエントを対象とした第一次検索を行うこととなった。ただし、HLA-DRが1個以上一致した小児レシピエントが存在しない場

Fig. 6. Number of pediatric cadaveric renal transplantation in Japan

合は、成人も含めた従来通りの検索を行うことと定められている²⁾。しかし、小児基準施行前の1年半と施行後の1年半を比較すると、施行前の小児腎移植が計10例(小児ドナーから10例、成人ドナーから0例)であったのに対し、施行後は計7例(小児ドナーから6例、成人ドナーから1例)と減少傾向にある。また、1996年4月から1999年3月までの3年間で、小児ドナーから成人レシピエントへの移植は15例行われているが、成人ドナーから小児レシピエントへの移植はわずか1例のみであった(Fig. 6)。

一方、欧米では全提供腎に対して小児に優先的な臓器配分を行っている。ヨーロッパを中心とするEurotransplantは点数制で優先順位を決定しているが、HLA適合度と待機期間(0~5歳は3年分、6~10歳は1年分、成長期である11~15歳は2年分の点数が加算)で小児にボーナス点を与えている。また、HLA適合度の比重も低く、成人の場合はHLAがフルマッチでも1,160点満点中400点であるが、小児はこの点数が2倍となり、さらに別枠で緊急度も

考慮されている。また、米国の United Network for Organ Sharing (UNOS) も点数制で、HLA の適合度で小児にボーナス点を与えている³⁾。これは、成長・発達段階にある小児の長期間の維持透析療法は様々な合併症をきたし、将来的な社会生活まで含めて重大な影響を及ぼすという小児の特殊性が十分に考慮されているためである。そして、この優先措置により、欧米ではほとんどの小児が登録後1年以内に献腎移植を受けている³⁾。

一般に低体重であるほど腎移植は困難である。これは技術的な問題に加え、移植腎の維持に腎臓のサイズに見合った体重や心機能が必要なためである。移植腎の低灌流は血栓形成や移植腎機能低下の原因となるため、生体腎移植の下限界は体重6~7 kgとされている⁴⁾。しかし、10 kg以下で腎移植を必要とするような乳幼児は、-2SD以下の体重増加不良や透析困難症を伴うことがほとんどである。これらの児は透析困難症から容易に致死的状态に至ることもあり、できれば早期の腎移植が必要と考えられるが、早期の移植には児の体重に見合った小さな腎臓が必要である。

また、心臓合併症のために両親からの生体腎移植が困難なこともある。対象のうちの1例は、両側多嚢胞性腎異形成、右尿管異所性開口、左尿管無形成、膀胱低形成のため生後3カ月時に透析導入になった。そして、長期にわたる透析療法の合併症から、8歳頃より心機能の低下を認め始めた。9歳時には成人の腎臓を維持するだけの心拍出量を得ることは困難との判断で生体腎移植を断念したが、幸運にも半年後の10歳時、1歳4カ月のドナーから50 gの腎提供が得られた。HLA-DRは0マッチ、HLA-A, Bは1マッチと適合性は不良であったが、救命するためには小さな腎臓を移植する必要があったため移植を試みた。結果は良好で、移植後2年目の時点でCrは0.7~0.9 mg/dlで安定し、心機能も著しい改善をみせた⁵⁾。

FSGSは移植腎に高率に再発を認め、再発例の約半数が移植腎喪失に至ること⁶⁾、生体腎は献腎に比べ再発率、腎喪失率が高いという報告があることなどから^{7,8)}、一般に献腎移植が第一選択とされている。ヨーロッパではFSGSを原疾患として末期腎不全に至った小児の85%が献腎移植を受けているが⁸⁾、自験例ではFSGS 15例のうち、献腎移植が可能であったのは3例、20%であった。日本の小児透析患者へのアンケート調査では、原疾患がFSGSであることが生体腎移植を選択しないレシピエント側の要因の30%を占めたとの報告もあり⁹⁾、献腎移植の増加が望まれる。

本来、ABO血液型の一致は献腎・生体腎移植のいずれに

Table 3. Percentage of graft survival by donor source and HLA matching

	n	Percentage of graft survival after		
		1 year	3 years	5 years
All transplants	124	90.0	85.0	75.6
All CD donors	18	83.3	78.5	64.2
CD donors (HLA-DR 1 matched)	5	80.0	66.6	66.6
CD donors (HLA-DR no match)	13	84.6	81.8	72.7
NAPRTCS(all CD donors)	2,194	79.6		60.3

CD donors : cadaveric donors, NAPRTCS : North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study

おいても第一条件であるが、当科では両親からのABO血液型不適合移植を9例(全体の6.9%、二次移植4例、FSGS 3例を含む)経験している¹⁰⁾。5年生着率は100%で、1例のみが7年半後に腎機能廃絶に至ったものの現在までに重篤な合併症はない。しかし、抗A・抗B抗体除去目的の血漿交換療法に加えて、脾臓摘出術を必要とするABO血液型不適合移植の選択は、いずれも献腎移植が得られないためのネガティブな選択であったことは言うまでもない。

North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS)によると、1987年1月から1996年1月までに北米地区(アメリカ合衆国、カナダ、メキシコ、コスタリカ)で行われた4,715例の小児腎移植のうち献腎移植は53%を占めたが¹¹⁾、当科での献腎移植は全体の14.5%にすぎなかった。また、United States Renal Data Systems (USRDS)によると、米国の小児末期腎不全児の2年後の転帰は65%が腎移植であり、維持透析療法を継続している例は27%にすぎない¹²⁾。一方、当科では3年以上の長期透析例は生体腎移植施行例の35%、献腎移植施行例の50%を占めた。また、NAPRTCSではPETが生体腎移植の34%、献腎移植の14%を占めたが¹¹⁾、当科の例ではPETは129例中わずか3例(2.3%)で、いずれも生体腎移植であった(Fig. 5)。

NAPRTCSの報告ではHLA-DRが2つとも適合していない症例が2,502回の献腎移植のうちの45.7%を占め、HLAミスマッチについてはHLA-DR, A, Bのいずれにも統計学的有意差は認めなかったとしている¹¹⁾。当科の症例では献腎移植の72.2%がHLA-DR 0マッチであるが、献腎移植全体の生着率は1年83.3%、5年64.2%とNAPRTCSの生着率(1年79.6%、5年60.3%)と大差なかつ

た(Table 3)。また、HLA-DR 0 マッチの 13 例と HLA-DR 1 マッチの 5 例の生着率に有意差は認められなかった(t 検定: $p=0.49$, Table 3)。

一般に、低年齢の小児ドナーから小児レシピエントへの移植は、血管の小口径による移植腎血栓症の頻度が成人に比べ高く、移植腎機能の予後も不良とされている^{13,14)}。しかし、当施設では以前から十分な抗凝固療法に加えて、腎臓のサイズとレシピエントの体格、心機能および吻合する動脈の口径から術式を決定しているため、腎動脈狭窄(移植腎血栓症)で腎機能廃絶に至ったのは 1 例(12 歳のドナーから 10 歳のレシピエント)のみであった¹⁵⁾。また、最近 5 年間の小児ドナー例は全例生着していることから、ドナーが小児であることが移植腎の生着率に及ぼす影響は少ないと思われる。202 名の小児献腎移植において、6 歳未満のドナーと 6 歳以上のドナーの間で生着率に差はなかったとの報告もあり¹⁶⁾、基本的に“小児の腎臓は小児に移植されるべきである”と考える。

結 語

今回の検討から、小児の腎臓は HLA に関係なく小児に移植されることが望ましいと考えるが、HLA-DR の一致を条件とした現行の基準では、小児ドナーの腎臓が必ずしも小児に移植されるとは限らない。小児腎不全の特殊性を考慮し、成人ドナーからの提供腎を含めた全提供腎に対して小児に優先的な臓器配分が行われるよう、選択基準の見直しが望まれる。

文 献

1. 両角國男, 福田道雄, 杉戸健二. 組織適合性検査方法と公正公平な死体腎移植レシピエント選択基準. 内科 1995; 76: 581-3.
2. 高橋公太, 齊藤和英, 金井利雄, 中川由紀, 片桐明善, 富田善彦, 谷川俊貴, 武田正之, 成田一衛, 上野光博, 西慎一, 荒川正昭, 早川広史, 内山 聖, 若月俊二, 今井智之, 高橋 等, 坂田安之輔, 柳原俊雄, 原 正則, 吉田和清. 3 歳以下のドナーからの小児腎移植. 高橋公太編. 小児腎移植を増やすには. 東京: 日本医学館, 1998; 39-54.
3. 長谷川 昭. 小児の献腎移植. 今日の移植 1998; 11: 810-8.
4. 白髪宏司. こどもの腎移植. 透析ケア 1996; 冬期増刊: 55-66.
5. 秋岡祐子, 白髪宏司, 伊藤克己, 石川暢夫, 山崎雄一郎, 田邊一成, 東間 紘, 富松宏文, 中澤 誠. 献腎移植が成功し, 尿毒症性心筋症による高度心機能低下から救命された 1 例. 日小児腎不全会誌 1999; 19: 23-5.
6. Cameron JS. Recurrent primary disease and *de novo* nephritis following renal transplantation. In: Tejani AH, Fine RN (eds) Pediatric renal transplantation. New York: Wiley-Liss, 1994; 503-23.
7. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis post transplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study. J Am Soc Nephrol 1991; 2(Suppl 3): S256-63.
8. First MR. Living-related donor transplants should be performed with caution in patients with focal segmental glomerulonephritis. Pediatric Nephrol 1995; 9: S40-2.
9. 星井桜子. 小児透析患者の腎移植の選択を阻む要因はなにか. 透析会誌 1996; 29: 375-82.
10. 大田敏之, 川口 洋, 服部元史, 水島和一郎, 此元隆雄, 秋岡祐子, 伊藤克己, 田邊一成, 石川暢夫, 東間 紘, 高橋公太. 小児 ABO 血液型不適合間生体腎移植 9 例の経験. 今日の移植 1997; 10: 884-7.
11. Feld LG, Stablein D, Fivush B, Harmon W, Tejani A. Renal transplantation in children from 1987-1996: The annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatr Transplant 1997; 1: 146-62.
12. USRDS 1998 Annual Data Report: Pediatric endstage renal disease. Am J Kidney Dis 1998; 32(Suppl 1): S98-108.
13. Harmon WE, Stablein D, Alexander SR, Tejani A. Graft thrombosis in pediatric renal transplant recipients. Transplant 1991; 51: 406-12.
14. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effect of donor age on outcome of kidney transplantation. Transplant 1994; 57: 871-6.
15. 石川暢夫, 田邊一成, 大田敏之, 八木沢 隆, 合谷信行, 中沢速和, 中島一朗, 淵之上昌平, 白髪宏司, 川口 洋, 伊藤克己, 高橋公太, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫. 小児ドナーからの献腎移植についての検討—成績, 適応, 問題点. 移植 1998; 33: 359-66.
16. Filler G, Lindeke A, Böhme K, Devaux S, Schönberger B, Ehrlich JHH. Renal transplantation from donors aged <6 years into children yields equal graft survival when compared to older donors. Pediatr Transplant 1997; 1: 119-23.