

腎移植

両角國男

はじめに

腎移植は末期腎不全根治療法としての位置を確立し、欧米諸国では名実ともに透析療法と並び車の両輪を担っている。わが国の腎移植は、ABO血液型不適合腎移植を臨床に定着させたことが示すようにきわめて高い治療水準で、その成績も欧米の移植先進国と同等である。しかし、わが国の腎移植の実績はきわめて少なく、末期腎不全治療に占める比率は非常に小さい。腎移植の内訳も生体腎移植が80%以上で、ABO血液型不適合腎移植がその15%以上を占めているのはわが国の特徴である。臓器移植法発効から10年を経過したが、脳死体からの臓器提供数も、心臓死後の腎提供数も増えていない。

2006年暮れ、四国の一地域にて移植学会倫理指針を無視した病腎提供による生体腎移植の存在が発覚し、その密室性や非科学性などを含め、大きな社会問題となっている。良識ある医療人には理解できないことで、わが国の健全な腎移植の推進には、規律を遵守した生体腎移植が行われるべきことは自明である。社会的問題となった病腎移植の背景としてもドナー不足が強調された。末期腎不全治療法として優れているとの評価が確立している腎移植への期待と腎移植実績との大きな乖離が現在の最大の課題である。

本稿ではこの1年間の腎移植の進歩につき紹介する。

腎移植の臨床統計

日本移植学会、日本臨床腎移植学会、太田医学研究所統計報告によると、2006年の1年間に生体腎移植939例(82.7%)、心臓死後献腎移植182例(16.0%)、脳死下腎移

植15例(1.3%)と、合計1,136例の腎移植が施行され過去最高となり、初めて年間1,000例の移植件数を超した¹⁾。2005年の生体腎移植834例、献腎移植144例、脳死下腎移植16例、計994例からこの1年間で142例多くなったが、生体腎の105例の増加が主であった。最近の生体腎移植の増加は、ABO血液型不適合腎移植の優れた成績、HLAミスマッチ数の多寡に腎移植成績が大きく影響されないこと、鏡視下ドナー腎摘出手術の定着を背景に夫婦間移植が大きく増加し20%を超したことなどによるものである²⁾。また、腎移植前に維持透析療法を経験しないpreemptive腎移植数も増加し10%を占めている²⁾。一方、死体腎移植の状況を見ると、2007年11月現在、わが国の26万名を超す維持透析患者のうち約11,900名が献腎移植を希望して日本臓器移植ネットワークに登録している³⁾。しかし、献腎移植・脳死下腎移植のドナーは少なく、2006年は待機者の2%に満たない197例の腎移植が施行されたのみである。日本臓器移植ネットワークの2006年データでは、死体腎移植を受けた患者の登録後平均待機日数は5,286日、透析開始からの期間は6,358日で、待機期間の最長例は10,000日を超し、長期(超長期)透析患者の割合が多くなっている。そのため、標準的腎移植として紹介されるレシピエントの内腸骨動脈へのドナーの腎動脈の吻合が血管腔の閉塞(狭窄)のため不可能となり、外(総)腸骨動脈へ吻合する例の増加、膀胱容量30mL以下の萎縮膀胱への尿管吻合など、移植術の技術的難易度は高くなっている。

腎移植成績

腎移植後の生着率は、移植された年代により大きく異なっているが、その背景には移植免疫抑制療法の進歩がある。日本移植学会の臓器移植ファクトブック2007¹⁾による生体腎移植成績は、1982年までは1年生着率74.1%、5年54.9%、1983~1991年の1年生着率91.7%、5年75.2%が、

1992～2001年には1年生着率94.4%、5年83.4%と向上している。死体腎移植でも、1992～2001年の1年生着率85.7%、5年69.2%まで向上してきた。また、日本臓器移植ネットワークの報告では、1997年以降の脳死ドナーから提供された腎臓の1年生着率は95.3%、5年85.2%と生体腎移植と同等である。後述する現在の標準的免疫抑制療法が導入された2000年以降の成績はさらに改善し、生体腎移植では1年生着率95～100%、5年生着率で90～95%の施設が多い。1990年代に慢性移植腎症(chronic allograft nephropathy)、特に非免疫学的腎障害の移植腎予後に与える重要性が強調され、腎移植後3年以降経過すると毎年2～5%程度の移植腎機能喪失があると報告された。しかし、2000年以降の腎移植成績をみると、移植後5年までの移植腎機能喪失はそれ以前と比較し大幅に減少している。短・中期の腎移植成績向上には強力な免疫抑制療法による拒絶反応抑制が最も有効であることを示している。

免疫抑制療法

わが国で現在行われている標準的免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬(CNI:シクロスポリン、タクロリムス)と代謝拮抗薬(ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリピン)、副腎皮質ステロイド薬に加え、2002年以降は導入期に抗CD25モノクローナル抗体(バシリキシマブ)を使用する4剤併用が主流である²⁾。わが国でこの免疫抑制療法での移植腎生着率は、前述したように1年95%以上、5年90%以上となっている。2000年以降は、ABO血液型不適合腎移植、二次・三次移植例など免疫学的ハイリスク例の増加は著しく、長期透析療法症例や糖尿病を基礎疾患とする腎不全症例も増加していることを考えると、現在の腎移植後の短期成績は、改善できる余地が少ないほどの優れた結果を示している。現在の免疫抑制療法の課題は二つで、免疫抑制療法の副作用軽減(CNI腎障害、副腎皮質ステロイド薬の副作用、ウイルス感染症)と抗体関連型拒絶反応を阻止する減感作療法の確立である。欧米では、わが国で未承認の免疫抑制薬が使用され、CNIの腎障害軽減や長期成績改善に繋がる慢性拒絶反応進行阻止、慢性移植腎症の抑制などに期待できるとの報告がされている^{4,5)}。特に注目されているmTOR(mammalian target of Rapamycin)にシロリムスとエベロリムスがあるが、エベロリムスはわが国での導入に向けた治験準備に入った。現在の免疫抑制療法は短・中期の腎移植成績としては十分に満足できるレベルであるが、今後の長期成績を改善させるうえでmTORへの期

待は大きい。そのほか、海外で注目され臨床応用の始まっている免疫抑制薬にはCampath1H⁶⁾などがあるが、わが国への導入プランは具体化していない。

ABO血液型不適合腎移植

わが国の腎移植の実績がABO血液型不適合腎移植を標準的治療として世界に認知させた功績は大きい。ABO血液型不適合移植研究会などを通してわが国の全体像を把握し、成績向上に向けてエネルギーを結集してきた結果である。欧米でもABO血液型不適合腎移植例が大きく増加している。ABO血液型不適合腎移植では、前処置として抗A・抗B血液型抗体価を減少させるために二重濾過血漿交換(DFPP)と免疫抑制薬の先行投薬、脾臓摘出などが行われてきた。ABO血液型不適合腎移植例の腎移植成績は、ABO血液型一致・適合例と比較し遜色ない生着成績で、2001年以降の症例の1年と3年生着率はそれぞれ96%、94%である。最近の話題は、抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)の投与の有効性⁷⁾、前処置として脾臓摘出を行わない⁸⁾、抗血液型抗体価が低い症例ではどの前処置が省略できるのか、抗血液型抗体価が高く下降しない症例における手術適応の条件、などである。脾摘を行わずリツキシマブを使用した報告の成績は良好だが、抗血液型抗体価の高い症例の報告は少なく、その評価には症例の集積が必要である。

移植腎障害の病態解析と移植腎病理解析の進歩

アログラフト臓器移植の病理診断においてBanff会議(Banff分類)の果たしてきた役割は大きい。その成果は、移植腎病理診断国際基準(=Banff分類)⁹⁾として1993年に発表され、2年毎に臨床と病態解析の進歩に適合するよう改良され、1997年のBanff会議の内容を反映させたBanff分類(1997)と呼ばれる診断基準¹⁰⁾が基本となり、2001年のBanff会議にて急性抗体関連型拒絶反応の診断基準が提唱され、2003年に論文となり広く定着した¹¹⁾。2005年会議を論文化した2007年の改訂¹²⁾では、従来分類に二つの大きな変更が加えられた。従来病理診断基準と病態のつながりが不明瞭であった慢性拒絶反応を、Tリンパ球関連型と抗体関連型に区分したことと、臨床的に使用しやすいため広く定着したchronic allograft nephropathy(CAN)の用語は廃止され、原因の特定できない間質線維化/尿細管萎縮(IF/TA)に移行されたことが重要である。この最新の

表 1 移植腎病理診断基準：Banff 分類 2007

1) Normal
2) 抗ドナー抗体関連、あるいは少なくとも一部は関与した拒絶反応 抗ドナー抗体が存在すること(もし抗ドナー抗体が不明な際は疑いにとどめる。) この分類の 3)~6)のカテゴリーと同時に出現することもある。
タイプ(重症度)
Ⅰ. 急性尿細管壊死様 傍尿細管毛細血管の C4d(+) 炎症所見は軽微
Ⅱ. 毛細血管内への好中球、単核球の浸潤 &/or 血栓、免疫グロブリン &/or C4(+)
Ⅲ. v3 相当の動脈病変、免疫グロブリン &/or C4(+)
Chronic active antibody-mediated rejection Glomerular double contours and/or PTC basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries, C4d(+)
3) Borderline Changes 動脈内膜炎が存在せず、限局した尿細管炎(t 1, t 2 or t 3 with i 0 or i1)を認める。 T リンパ球関連型急性拒絶反応が“疑わしい”状態 カテゴリー 2) 5) 6)と同時に出現することもある。
4) Acute/active cellular rejection : T-lymphocyte mediated rejection タイプ(重症度)
ⅠA : 切片の 25 %以上を占める間質への細胞浸潤と、中等度の尿細管炎(t 2)を伴う。
ⅠB : 切片の 25 %以上を占める間質への細胞浸潤と、高度な尿細管炎(t 3)を伴う。
ⅡA : 間質細胞浸潤と、軽度から中等度の動脈内膜炎(v 1)を伴う。
ⅡB : 血管腔の 25 %以上に及ぶ中等度から高度な動脈内膜炎(v 2)を伴う。
Ⅲ : 全層性の動脈炎か、中膜平滑筋細胞の壊死やフィブリノイド変性を伴う(v 3)。
Chronic active T-cell-mediated rejection “Chronic allograft arteriopathy”(arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)
5) Interstitial fibrosis and tubular atrophy(IF/TA), no evidence of any special etiology
6) その他

(AJT 2007 ; 7 : 518-526.)

Banff 分類 2007 を表 1 に示す。

また、DNA-tip にて解析する transcriptome, OMICS に総称される proteomics/metabolomics 解析により移植腎病理診断の質的検討も開始されている。proteomics/metabolomics の手法により移植腎障害機序、特に T リンパ球関連型拒絶反応の病態を的確に解析することができる。腎生検を古典的病理形態学的に診断した病態と OMICS 解析した結果とのギャップを示す例につき、病態を再検討することで正しい病態解析が可能となる¹³⁾。その結果を受け、病理形態診断をより病態を反映できるものに改良することが可能となる。最終的には、形態診断と免疫病理診断に臨床情報を加えた概念を再構築し、より正確に病態を反映させる臨床病理診断基準を作成する試みである。また、Banff 分類の SWOT(strengths, weaknesses, opportunities, threats)を考察

した論文は興味深い¹⁴⁾。

抗体関連型拒絶反応の診断と治療の進歩

移植腎に出現する病変として拒絶反応は唯一の特異的病変で、抗体関連(液性)型と T リンパ球関連(細胞性)型および混在型に区分される。抗体関連型と T リンパ球関連型拒絶反応は概念的にはきわめて明瞭に区分できるが、臨床において個々の症例での区分は困難であった。抗体関連型拒絶反応診断基準^{11,12)}の登場により、抗ドナー HLA 抗体による急性抗体関連型拒絶反応、flow cytometry cross-match や flow-PRA などの高感度検出法のみで検出される弱い抗ドナー抗体による拒絶反応を病理学的に的確に診断できることになり、特に C4d の抗体関連型拒絶反応診断における信

表 2 移植腎での C4d 出現状況(びまん性陽性例に限る)：名古屋第二赤十字病院における移植後 100 日以内の ABO 血液型不適合腎移植 101 例の生検診断

Diagnosis		n	C4d 陽性	C4d 陰性
拒絶反応あり	液性拒絶型	4	4	0
	混在型	8	8	0
	細胞性拒絶型	19	7	12
拒絶反応なし		39	18	21
1 時間生検		31	0	31

頼性と有用性は揺るぎないものとなっている。しかし、抗体関連型拒絶反応の関与のないと思われる移植腎や全く腎機能障害のないときにも PTC の C4d が陽性となる例のあることも明らかとなってきた。

特に、ABO 血液型不適合腎移植後の移植腎生検では抗体関連型拒絶反応と関連性のない C4d 沈着が多く観察される^{15,16)}。表 2 に ABO 血液型不適合腎移植後 100 日以内に行われたわれわれの施設での移植腎生検の診断結果と、その時点での C4d 陽性率を示した。移植腎への血流再開前の C4d 陽性例はない。しかし、抗体関連型拒絶反応では、例外なく C4d は陽性となる。しかし、ABO 血液型不適合腎移植後は、通常の T リンパ球関連型や拒絶反応のない例でも C4d 陽性例が多く存在する。急性期の抗体関連型拒絶反応診断において C4d の感受性は 100 % と優れていたが、特異性は高くない。抗ドナー抗体(抗 HLA 抗体、抗 ABO 抗体)が存在し、C4d が陽性で、移植腎機能障害も光学顕微鏡的に腎病変がないときは accommodation の状態を反映していると考えられている。長期の経過例についてみると、抗体関連型拒絶反応と全く関連しない状態での C4d 陽性例

が多く出現していることが明らかであるが、今後十分な解析が必要である。図に抗体関連型拒絶反応の進展を概念図として示した。C4d の意義を的確に評価することが重要であり、C4d は抗体関連型拒絶反応のマジックマーカーではない¹⁷⁾。

臓器移植後の抗 HLA 抗体の出現に関する国際共同研究報告によると、腎移植後の抗体出現率は 20.9 % である¹⁸⁾。最近の“シクロスポリン+ミコフェノール酸モフェチル”療法で抗体出現率が 9.8 % と半減しているのは、高度な拒絶反応の頻度を減少させた免疫抑制薬の効果であろう。この移植後の抗 HLA 抗体出現は、その後の移植腎予後不良の予測因子となる。抗 HLA 抗体陽性例は、1 年以内の移植腎喪失率 6.6 % で抗 HLA 抗体陰性例の 2 倍となっている。また、新たに抗体が出現した際には 8.6 % が喪失し、出現しない群の約 3 倍となり、抗 HLA 抗体の移植腎機能障害のリスクが明確にされている¹⁸⁾。

抗体関連型拒絶反応の治療法として、DFPP や血漿交換、リツキシマブおよび免疫グロブリン投与(IVIG)、特に大量の IVIG が注目されている¹⁹⁾。移植後に強い抗体関連型拒絶反応が出現した際には、早期の DFPP と IVIG が移植腎を救うことのできる治療法として期待されている。慢性抗体関連型拒絶反応治療に関しては、合意された結論は得られていない。

腎移植増加に向けての取り組み

腎移植増加には二つの側面からのアプローチが必要である。基本は、献腎ドナーを増加させるドナーアクションプログラムを成功させることであり、日本移植学会、日本臨

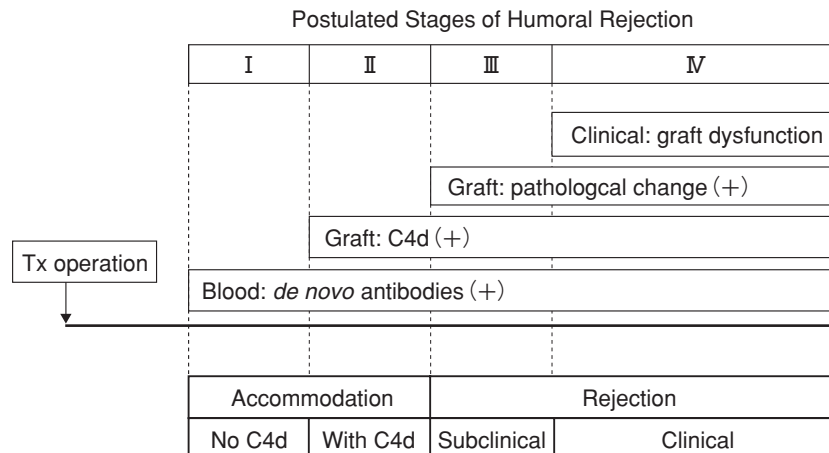


図 液性拒絶反応の成立段階仮説

床腎移植学会、日本臓器移植ネットワークなどを中心に活動が展開されている。海外ではスペインモデル²⁰⁾が成功の代表例とされ、人口100万当たりのドナー数は35名で、スペイン北部では45名となっている。そのプログラムを参考に多くの国でアクションプログラムが展開され、最近の報告では、スペイン語圏の中南米で成果をあげており、特にウルグアイでは人口100万当たりのドナー数が25名となり、移植先進国米国の25名と並ぶまでになっている。しかし残念ながら、わが国では心臓死後、脳死下の臓器提供数は増加する傾向になく、人口100万比では2に届かない状況である。今後、大きな転換点が訪れることが望まれているが具体像はみえない。

腎移植の増加を図るうえで重要なもう一つのアプローチは、末期腎不全治療法としての腎移植の利点・優位性を末期腎不全患者とその治療に関わる医療従事者が十分に認識し、腎移植の適応がある際には積極的に考える環境を整備することである。日本腎臓学会の腎移植推進委員会が中心となり、日本透析医学会の腎不全総合対策委員会、日本移植学会と協力し腎不全治療法を紹介する冊子を作成したのは、その環境整備を目的としたものである。日本の腎不全患者が透析療法(HD/PD)と腎移植の正確な情報提供を受け、医療従事者とともに自身の医学的状況を吟味し、望ましい腎不全治療を選択できることが大切である。

おわりに

移植免疫機構の解明、免疫抑制薬の進歩、移植腎障害機構の解明と診断技術の進歩、抗体関連型拒絶反応治療の進歩などにより、腎移植は短・中期的には満足すべき水準に到達した。実際、腎移植後の短期・中期の生存率、生着率はこれ以上の成績向上は難しいレベルまで上昇してきた。今後の課題は、この優れた腎移植を多くの腎不全患者に提供できるようにすることである。また、長期成績の向上と副作用のより少ない免疫抑制療法の開発である。臓器移植領域では基礎科学の進歩も、新薬開発のスピードも非常に速い。今後、臨床的に応用可能な免疫寛容の誘導までを視野に入れた研究の進行と、再生医療が現実化するまでに異種移植の臨床応用がどのように展開するか注目したい。

文 献

1. 臓器移植ファクトブック 2007Ⅲ腎臓, 日本移植学会, <http://www.asas.or.jp/jst/factbook/2007/index.html>
2. 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(2004)-2 2003年実施症例の集計報告-(2). 移植2005; 40: 143-154.
3. 移植希望登録者数 日本臓器移植ネットワーク <http://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>
4. Grinyo JM, Cruado JM. Mycophenolate mofetil and sirolimus combination in renal transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 1991-1999.
5. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, et al. Target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression of kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Transplantation* 2006; 81: 1234-1248.
6. Thomas PG, Woodside KJ, Lappin JA, et al. Alemtuzumab (Campath 1H) induction with tacrolimus monotherapy is safe for high immunological risk renal transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1509-1512.
7. Saito K, Nakagawa Y, Takahashi K, et al. Pinpoint targeted immunosuppression; Anti-CD2-/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation* 2006; 13: 111-117.
8. Tyden G, Kumilien G, Genberg H, et al. ABO incompatible kidney transplantation without splenectomy, using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5: 145-148.
9. Solez K, Axelsen RA, Benediktson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 1993; 44: 411-422.
10. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
11. Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, et al. Antibody-mediated rejection criteria—an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003; 3: 708-714.
12. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant* 2007; 7: 518-522.
13. Mueller TF, Einecke G, Reeve J, et al. Microarray analysis of rejection in human kidney transplants using pathogenesis-based transcript sets. *Am J Transplant* 2007; 7: 2712-2722.
14. Mengel M, Sis B, Halloran PF. SWOT analysis of Banff: strengths, weaknesses, opportunities and threats of the international Banff consensus process and classification system for renal allograft pathology. *Am J Transplant* 2007; 7: 2221-2226.
15. Haas M, Rahman MH, Racusen LC, et al. C4d and C3d staining in ABO- and HLA-incompatible renal allografts: correlation with histologic findings. *Am J Transplant* 2006; 6: 1829-40.

16. Fidler ME, Gloor JM, Lager DL, et al. Histologic findings of antibody-mediated rejection in ABO-incompatible living donor transplantation. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 101-107.
17. Nickeleit V, Mihatsch MJ. Kidney transplants, antibodies and rejection : is C4d a magic marker ? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2232-2239.
18. Terasaki P, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies : a prospective trial. *Am J Transplantation* 2004 ; 4 : 438-443.
19. Jordan SC, Vo AA, Toyada M, et al. Post-transplant therapy with high-dose intravenous gammaglobulin : Applications to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatric Transplant* 2005 ; 9 : 155-161.
20. Matesanz R, Miranda B. Expanding the organ donor pool : The Spanish model. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1594-1598.