

特集：腎移植

生体腎移植ドナーの腎提供後腎機能

木戸 亮* 柴垣有吾**

はじめに

生体腎移植は、健常人であるドナーに対する医療行為であり、確実な安全性を前提として施行される。何より重要で忘れてはならないのは、いかに腎生着率が向上したとしても、生体腎移植は“ドナーの安全”が担保されて初めて正当化される医療であるということである。移植医療は今やその進展と成績の向上により、質が求められる時代である。われわれはこれまでの移植医療 50 年を顧みることによって生体腎ドナーに関する問題点を明らかにし、そこからドナーに対する質の高い医療と新たな道標を作り上げる必要に迫られている。

ドナーを巡る問題には、ほかにも倫理的問題、ドナー不足、献腎移植の普及などがあげられるが、本稿ではドナーの医学的側面について、その問題点と近年得られつつある新たな知見を提供する。

現在までのドナーの安全性に関する報告の再検証

生体腎ドナーの腎提供による影響を検討した報告数は少ない。そのなかでは、腎提供の安全性を結論づける報告の割合は大きいですが、それら報告自体の“質”は、信頼に足るものであろうか。

術後ドナーは一般人口よりも長生きし¹⁾、片腎提供による生命予後への影響はない、と報告されている。周術期の合併症発症率は 8~25%、死亡率は 0~0.03%²⁾と手技に関するリスクはきわめて低く、70 歳までの高齢者ドナーを含め、術後半年までの短期的な腎機能推移の安定性が示されている³⁾。実際、欧米を中心とした複数の長期腎予後調査⁴⁾

では、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) は術後に片腎となることでいったん低下するが、その後は平均 1.4 mL/min/1.73 m²/10 年の割合で増加⁵⁾する。メタアナリシス⁶⁾の結果でも、術後平均 6 年での平均 GFR は 86 mL/min/1.73 m² (64~117) で、ステージ 3 以上 (推定 GFR ; eGFR 60 mL/min/1.73 m²未滿) の慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) への進展率は 12% と報告され、また末期腎不全 (end stage renal disease : ESRD) 発症率は 0.04~0.5% 程度⁷⁾に過ぎず、概ね安全性の前提は保たれていると認識される結果であった。

これらが、腎移植医療において生体腎提供という行為を正当化する代表的な論拠と思われる。無論、これらはドナーに関する知識体系を形成する重要な情報の一部であり、一般的に多くのドナーの安全性が高いであろうことは間違いない。しかしこれらの報告には、単純な解釈だけでは気づかない、多くの問題点が含まれている。

1. 統計処理による稀少リスクの消失

ドナーの安全性を示した報告は、大多数での安全性を示したものであるが、よく見ると明らかに術後腎機能の悪化した症例も稀ではあるが含まれている。しかし、それらの原因や臨床的特徴、その後の経過といった、当然の疑問に対する検討を行った報告は少ない。これまでに主張された安全性の結論は、本来重要視し目を向けるべきハイリスク症例が、統計学的に“平均”処理することで打ち消されてしまったことにより得られた可能性がある。生体腎移植はすべてのドナーの安全性を保証せねばならない以上、このような“稀”な症例をより詳細に検討することが重要である。

2. 研究デザイン

ドナーに関する 1 年以上の前向き観察研究はまだない。長期推移や予後を検討した報告はほとんどが症例報告もしくは横断研究であり、加えてそれら研究の多くはフォローアップ困難から生じる脱落率が高く、選択バイアスが大きい。さらにサンプルサイズが小さく、リスクの検出力が不

表 1 日本および国際会議によるドナーの医学的適応基準

日本移植学会 生体腎移植ガイドライン：腎提供者(ドナー)適応基準(2008年)	
1. 以下の疾患または状態を伴わないこととする。	
a. 全身性の活動性感染症	
b. HIV 感染症	
c. クロイツフェルト・ヤコブ病	
d. 悪性腫瘍(原発性脳腫瘍および治癒したと考えられるものを除く。)	
2. 以下の疾患または状態が存在する場合は、慎重に適応を決定する。	
a. 器質的腎疾患の存在(疾患の治療上の必要から摘出されたものは移植の対象から除く。)	
b. 70 歳以上	
3. 腎機能が良好であること	
アムステルダムフォーラム：腎 ドナー適応基準ガイドライン(2005年)の要旨	
高血圧	BP \leq 140/90 mmHg：ABPM 評価を推奨(特に 50 歳以上)、投薬で調節容易かつ良好ならば許容し得る。
肥満	BMI \leq 35
脂質代謝異常	単独では除外基準とはしない：他のリスク因子との競合を考慮して評価する。
腎機能	GFR \geq 80 mL/min/1.73 m ² もしくは正常値の-2 SD 以上：GFR を推定すべき(標準的測定方法は定めず)
尿蛋白/尿潜血	尿蛋白 \leq 300 mg/day/持続顕微鏡的血尿は除外診断を要す(腎生検含む)。
糖尿病	不適格：糖尿病患者、空腹時血糖 \geq 126 mg/dL、OGTT2 時間値 \geq 200 mg/dL
尿路結石	不適格：腎石灰化、両側腎尿路結石、再発性または難治性尿路結石
悪性腫瘍	不適格：悪性黒色腫、睪丸腫瘍、腎癌、血液腫瘍、気管支癌、乳癌、単クローン性グロブリン異常症 ただし、根治し、かつ転移の可能性が論理的に除外され得る場合は、許容し得る。
感染症	不適格：HIV 抗体陽性、HBs 抗原陽性、活動性結核、活動性尿路感染症(治癒されれば許容)
その他禁忌	虚血性心疾患の既往、狭心症、心不全、重症不整脈、重症弁膜症

足している可能性もある⁸⁾。そこから得られる情報の妥当性に疑問が生じることは容易に推察される。ESRD への到達年数が平均 13~17 年と報告されているなかで、ドナーの安全性を明確に示すには、その期間をカバーした質の高い観察研究が必要である。

3. 比較対象の設定

一般人口と比較した報告があるが、ドナーはそもそも健康で一般人口より疾患発症リスクが低いため、腎提供によるリスク増加を検出することは困難である。比較のない研究も多いが、それらは症例報告に類され、ドナーに関する全般的な知識向上には貢献するものの、それ以上に意味のある変化や関連性を評価することはできない。また、術前後の腎機能を比較した報告もみられるが、片腎摘出による腎機能低下は自明であり、そこから得られる安全性向上のための新たな知見は少ない。

このように、ドナーに関する報告を“研究デザインと質”の観点から鑑みると、特に長期安全性については、まだ安易に結論を受け入れることは難しい。つまり、ドナーの長期予後を含めた真の安全性を明確に示す論拠は、まだ十分ではない。

ドナー適応基準の根拠と問題点

表に日本⁹⁾および国際会議で提唱されているドナー適応基準の要旨¹⁰⁾を示す。近年、ドナー不足の問題から適応基準が緩和される傾向にあり、米国のドナー評価に関する報告¹¹⁾では高齢者への制限解除の傾向が示され、高血圧症に対する適応の寛容化および対応の多様化が進んでいる。その一方、ほとんどの施設で腎機能評価に GFR の代用として 24 時間クレアチニンクリアランス(creatinine clearance：CCr)を用いている状況は 90 年代から不変で、多くは GFR 80 mL/min/1.73 m²以上を基準値としている。背景には、1995 年の米国の調査で約 6 割の施設基準が CCr 80 mL/min/1.73 m²と報告され、大きな影響を及ぼしたと考えられている¹²⁾。その妥当性を支持する根拠として、GFR 80 mL/min/1.73 m²未満のドナー腎は、GFR のより高いドナー腎と比べてレシピエントの腎喪失リスクが 2 倍、とした報告¹³⁾がある。

しかし、腎機能代替指標として実地臨床で多用される血清クレアチニンや CCr は、GFR を過大評価する。腎機能の推移を血清クレアチニンのみで比較検討した報告が複数あるが、年齢や性別により大きな誤差が生じるその特性を

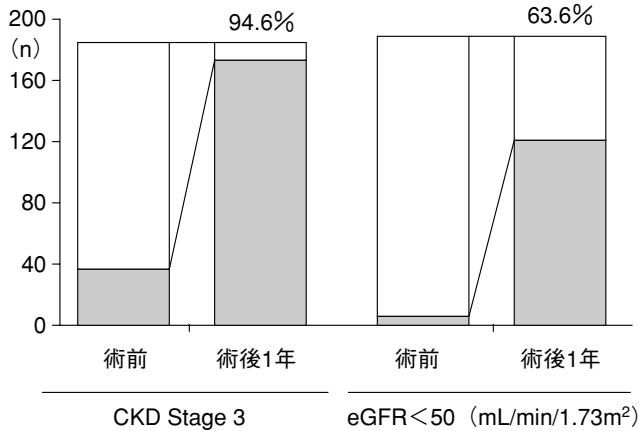


図 1 日本人生体腎移植ドナーの術後 CKD 累積罹患 (文献 14 より引用)

考慮すれば、そこから得られる情報が正確性に欠けることは想像に難くない。CCr は多くの報告で GFR の代用とされ、ドナー評価でも頻用されるが、患者手技による測定誤差の影響が大きく、尿細管分泌による元来の GFR 過大評価が、低腎機能である程その程度が強まることが知られている。よって、CCr を用いた報告ではその測定の妥当性に注意が必要である。前述したドナーの良好な腎予後を示したメタアナリシスの報告⁶⁾でも、一部で CCr を GFR の代用とし、体表面積補正の有無も混在して評価されているため、その結果の解釈には注意が必要である。

問題は、ドナーの安全性に強く関わる問題であるにもかかわらず、その基準値設定にドナー自身への予後に関する論拠が十分に含まれていないことである。

ドナー問題の新たな潮流—術後ドナーの腎機能

根本的なエビデンス不足に加え、近年、日本人は欧米人に比して腎機能が低いと報告されている。そのため、日本人を対象とした独自のドナー調査と研究が不可欠である。

1. 腎提供後ドナーのほとんどは“CKD”となる

われわれの調査¹⁴⁾では、1施設(n=184)での日本人ドナーの術後1年 eGFR は 47 mL/min/1.73 m²であり、ステージ3以上の CKD の割合は実に全体の 94.6%にも上った(図 1)。術後3年時その割合はほぼ不変で、ほとんどの日本人ドナーが術後は CKD ステージ3レベルの腎機能で長期経過していることがわかった。検討で使用した GFR 推算式は、2008年に日本腎臓学会が報告した新式ではなく、日本人補正係数 0.881 で補正した MDRD 式であり、正常腎機能域で真の GFR 値を過小評価する特徴があ

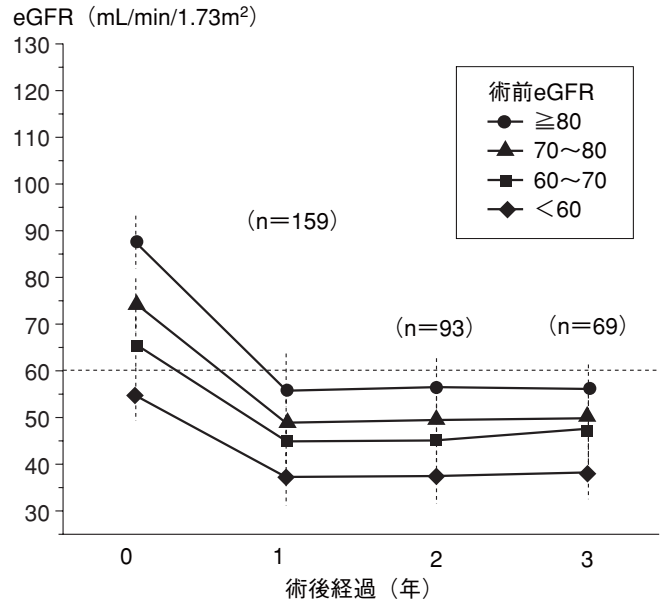


図 2 術後3年までの日本人ドナー腎機能の推移 (文献 14 より引用)

る。そのため eGFR 60 mL/min/1.73 m²前後の境界域で CKD の割合を過大評価した可能性もあるが、eGFR 50 mL/min/1.73 m²未満の症例でさえ全体の6割以上を占め、これまでの報告と大きく異なる高い CKD 累積罹患であることには変わりはない。その後、欧米からも1施設調査で術後ドナー CKD 罹患率が74%と高値であることを警告する短報が初めて出され¹⁵⁾、本邦でも、われわれと同様の結果を示す報告が他施設からも報告され始めている。よって、腎提供後の多くのドナーの腎機能は、定義上は CKD となる。

2. CKD であることのリスクはあるか

日本人ドナーの多くが術後に CKD ステージ3相当の GFR へ進行する事実は、一般の CKD における進行性腎機能障害・ESRD やそれに伴う心血管系合併症(cardiovascular disease: CVD)発症リスクを懸念させるが、このリスクは確かなものなのであろうか。

1) 術後腎機能低下進行のリスク

われわれは日本人において、術後1年以降のドナー腎機能の推移を最大3年まで経時的に検討したが¹⁴⁾、低腎機能であっても安定した推移を示し(図 2)、年間 GFR 変動量は平均 0.81 mL/min/1.73 m²の増加であった。一般人口および一般 CKD 患者では、腎機能は加齢によって低下し、その速度は腎機能低下に伴い加速すると報告されている¹⁶⁾が、ドナー CKD ではそれらと異なる結果であった。ドナーとは、報告される CKD 進行因子¹⁷⁾のほとんどが術前に否定された、いわば進行低リスクを保証された CKD 集団であ

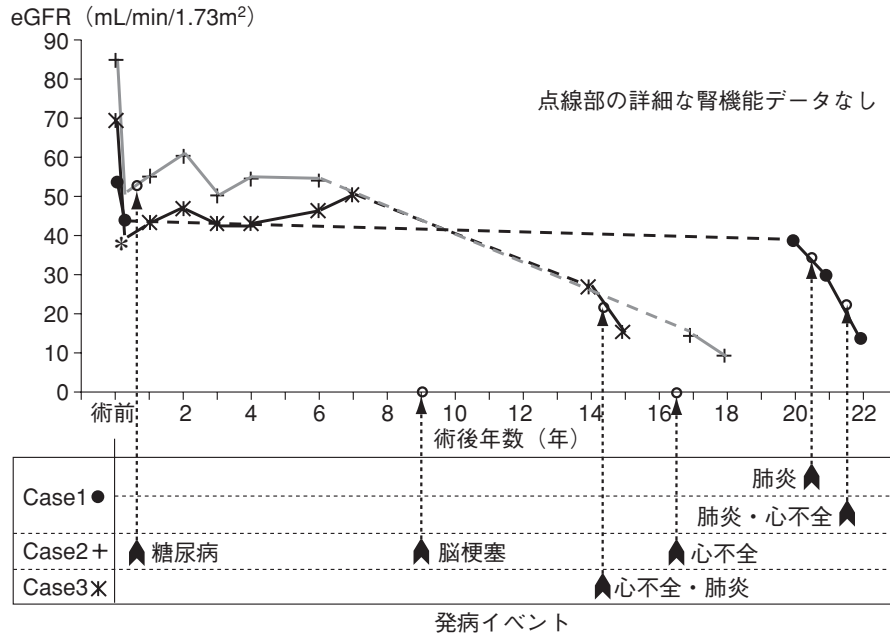


図 3 ドナーの ESRD 進行と臨床経過

(文献 25 より引用, 改変)

る。最近是一般人口の CKD でも低リスクであれば腎機能障害は進行しない可能性が示され¹⁸⁾、われわれの結果はその事実を新たな視点から裏付けるものと言える。

また近年、高齢ドナーの適性と術後の安全性が非常に注目されている。短期的(半年~1年)には、術時腎機能と年齢が術後腎機能の独立した危険因子とされている³⁾。一方、腎機能の推移を長期追跡した検討はなく、高齢者の長期安全性もまた横断研究による推察にとどまる⁴⁾。スウェーデンの横断研究では、一般人口の年齢別腎機能と術後ドナー腎機能を比較、予測される加齢での腎機能低下速度は、ドナーはより緩徐であり¹⁹⁾、腎機能の高低によらないドナーの長期術後安定性が示唆された。

尿蛋白もまた、腎予後を大きく規定する因子であることは、一般人口や CKD コホート研究から疑う余地はない。ドナーでは腎提供後に微量アルブミン尿出現リスクが高まり⁶⁾、横断研究では腎機能低下症例で尿蛋白出現率が高いことが示されているが、観察研究における検討はまだない。いずれの論点についても、長期追跡による層別解析での比較検討が今後必要であるが、高血圧や蛋白尿などの CKD 進行リスクの少ないドナーでは“CKD”に相当する腎機能であっても、その“CKD”が進行性であることを必ずしも意味せず、一般的な CKD という表現にそぐわない状態とも考えられる。

ドナーの術後腎機能やその安全性は、CKD の概念の登場

とともに、術後リスクをより詳細に検証し再確認する必要に迫られている。そのうえで、術後ドナーの予後がやはり良好であるならば、むしろ CKD 診断基準や日本人ドナーへの適応の妥当性そのものを再検討する必要があると言える。

2) 末期腎不全発症のリスク

このようにドナーの“CKD”は一般人口の CKD と比較し、進行リスクが非常に低いと考えられるが、その一方で、腎提供後に ESRD が発症していることも事実である。2008 年の新たな 1 施設報告 2 例では、ESRD 発症率がそれぞれ 0.3%²⁰⁾、1.1%²¹⁾とされ、後者では同国の一般人口を上まわる高発症率として、初めて高リスクの可能性を警告する内容であった。これまで、米国の移植待機リストに登録された術後ドナーの検討²²⁾では、ドナー ESRD の発症率 0.04% に対し、同国一般人口の発症率は 0.03% であった。この結果を安易に同等のリスクと解釈することはできない。健常人であるドナーは、心・腎疾患など CKD 進行ハイリスク症例を含み得る一般人口調査とは明らかにベースラインが異なるため、仮に一般人より低い発症率を示したとしてもドナーの低リスクと安全性を証明することにはならないのである。本邦での調査はまだないが、過去の 1 施設報告に発症率 2.2% とするものもあり²³⁾、早急な全国調査が必要であろう。

ドナーが ESRD へ至る原因について、移植リストへ登録

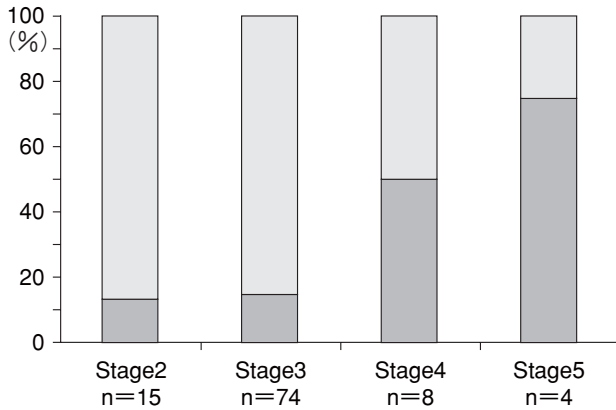


図 4 腎摘出後患者の CKD ステージと CVD 有病率
(文献 27 より引用, 改変)

された術後ドナーを検討した報告では、登録時診断名の半数以上が腎硬化症や巣状糸球体硬化症で、その経過に高血圧症が関与している可能性を示唆している²⁴⁾。また、術後の腎生検で IgA 腎症や膜性腎症が証明され、原発性腎疾患の発症がドナー ESRD の原因となり得ることも報告されている¹²⁾。

われわれは CKD ステージ 5 へ至った 3 例の臨床経過を検討したが²⁵⁾、いずれの症例も急激な腎機能低下をきたす節目に心不全、肺炎といった重症疾患の発症が関わっていた(図 3)。特に、心不全は発症時の CKD ステージが高いほど ESRD 進行リスクを高めることが示されている²⁶⁾。このような ESRD の発症を予測する因子は不明であり、全体としては CKD 進行のリスクが低いとはいえ、現時点では、すべてのドナーは術前に十分なリスクの説明と術後の定期的なフォローアップによる健康管理を受ける必要があると思われる。

3) CVD 発症のリスク

術後ドナーの CVD 発症のリスクについて詳細を検討した報告はまだない。今後の調査が求められるが、本邦では近年、長沼ら²⁷⁾により示唆に富む報告がなされた。横断的調査で術後ドナー 19 例の BNP を測定、コントロール群に比して有意な高値、特に尿蛋白陽性ドナー群での有意な上昇を認めた。またドナーを含めた片腎摘症例での検討では、CKD ステージの上昇とともに CVD 有病率が増加し(図 4)、多変量解析で尿蛋白(オッズ比 5.87, 95%信頼区間 1.8-19.3)、年齢(オッズ比 1.09, 95%信頼区間 1.02-1.18)が CVD 発症の独立した危険因子として同定された。

このような CVD 発症のリスクは、ドナーが腎提供後に CVD リスク因子を獲得し得ることからも懸念される。ある

メタアナリシスでは、腎提供後は収縮期血圧が 5 mmHg 程度上昇することが示され²⁸⁾、尿中微量アルブミンの出現リスクが約 4 倍上昇し⁶⁾、さらに近年、術後ドナーは一般人口より肥満率が高いことが報告された²⁹⁾。いずれも、わずかな変化と捉えられかねないが、血圧や尿蛋白のわずかな上昇でさえ CVD リスクにつながるため、決して無視はできない。肥満はまた、無形成や外傷による片腎症例での検討から腎機能障害進行の独立危険因子であることが同定され³⁰⁾、ドナーにとっても警告的である。

おわりに

生体腎移植ドナーの多くは、腎提供による健康リスクを負わない。術後 GFR が定義上は CKD ステージ 3 以上であっても、元来 CKD の進行リスクのないドナーにおいては進行性の腎機能低下を認めることは稀と思われる。しかし一方では、実際に腎機能低下が進行し、末期腎不全に至る例が存在することも事実である。特に、腎提供後に高血圧や蛋白尿のあるドナーでは腎機能低下の進行に注意が必要である。また、腎提供後の GFR 低下が CVD 発症のリスクにつながるかについてはほとんどデータがない。

以上から、より質の高いドナーの安全性に関する研究が喫緊の課題である。生体腎移植の需要と適応基準の拡大に比してドナー研究の進歩は乏しく、列挙した研究デザインと質の問題は、そのまま今後のドナー研究における課題となる。現時点では、CKD として術後ドナーの長期フォローアップは必須であり、そこから CKD 関連リスクの有無を解明することが、移植医療の質の向上、適応基準の策定、そして正当な医療としての保全へとつながる。これまでの症例を集約した全国的な事後調査、そしてドナーの全例登録での前向き調査による強力なエビデンスが求められる。

文 献

1. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tyden G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation* 1997; 64: 976-978.
2. Siebels M, Theodorakis J, Schmeller N, Corvin S, Mistry-Burchard N, Hillebrand G, et al. Risks and complications in 160 living kidney donors who underwent nephroureterectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2648-2654.
3. Velosa JA, Offord KP, Schroeder DR. Effect of age, sex, and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors. *Transplantation* 1995; 60: 1618-1621.
4. Ramcharan T, Matas AJ. Long-term (20-37 years) follow-up of

- living kidney donors. *Am J Transplant* 2002 ; 2 : 959-964.
5. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 814-819.
 6. Garg AX, Muirhead N, Knoll G, Yang RC, Prasad GV, Thiessen-Philbrook H, et al. Proteinuria and reduced kidney function in living kidney donors : A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1801-1810.
 7. Sommerer C, Morath C, Andrassy J, Zeier M. The long-term consequences of living-related or unrelated kidney donation. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19(Suppl 4) : iv45-47.
 8. Ommen ES, Winston JA, Murphy B. Medical risks in living kidney donors : Absence of proof is not proof of absence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 885-895.
 9. 日本移植学会公式ホームページ. 生体腎移植ガイドライン. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_002jinishoku.pdf.
 10. Delmonico F. A report of the Amsterdam forum on the care of the live kidney donor : Data and medical guidelines. *Transplantation* 2005 ; 79 : S53-66.
 11. Mandelbrot DA, Pavlakis M, Danovitch GM, Johnson SR, Karp SJ, Khwaja K, et al. The medical evaluation of living kidney donors : A survey of US transplant centers. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 2333-2343.
 12. Bia MJ, Ramos EL, Danovitch GM, Gaston RS, Harmon WE, Leichtman AB, et al. Evaluation of living renal donors. The current practice of US transplant centers. *Transplantation* 1995 ; 60 : 322-327.
 13. Norden G, Lennerling A, Nyberg G. Low absolute glomerular filtration rate in the living kidney donor : A risk factor for graft loss. *Transplantation* 2000 ; 70 : 1360-1362.
 14. 木戸 亮, 柴垣有吾, 岩藤和広, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 藤田敏郎, 寺岡 慧. 腎移植ドナーにおける移植後腎機能の検討. *日腎会誌* 2007 ; 49 : 330A.
 15. Wan RK, Spalding E, Winch D, Brown K, Geddes CC. Reduced kidney function in living kidney donors. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 1077 ; author reply 1077.
 16. Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : A longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 433-441.
 17. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population : A 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 159-166.
 18. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2155-2161.
 19. Fehrman-Ekholm I, Duner F, Brink B, Tyden G, Elinder CG. No evidence of accelerated loss of kidney function in living kidney donors : Results from a cross-sectional follow-up. *Transplantation* 2001 ; 72 : 444-449.
 20. Rosenblatt GS, Nakamura N, Barry JM. End-stage renal disease after kidney donation : A single-center experience. *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 1315-1318.
 21. Pereira RB, Scheeren J, Castro D, Machado G, Jost G, Mello RJ, et al. Follow-up of kidney donors who developed uremia and went on the waiting list for a transplant : Should they have allocation priority? *Transplant Proc* 2008 ; 40 : 1012-1013.
 22. US Renal Data System : USRDS 2004 Annual DATA Report : Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2004.
 23. Fukuzaki A, Suzuki S, Kanetoh H, Orikasa S. Early changes in serum creatinine after unilateral nephrectomy. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1986 ; 77 : 799-805.
 24. Ellison MD, McBride MA, Taranto SE, Delmonico FL, Kauffman HM. Living kidney donors in need of kidney transplants : A report from the organ procurement and transplantation network. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1349-1351.
 25. 木戸 亮, 柴垣有吾, 岩藤和広, 唐仁原全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 藤田敏郎, 寺岡 慧. 腎提供後に高度腎機能低下を来した腎移植ドナーの検討. *日透析会誌* 2008 ; 41 (Suppl 1) : 588A.
 26. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Cox JL, Thompson KJ, Clase CM. Development of end stage renal disease following an acute cardiac event. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 356-363.
 27. 長沼俊秀, 武本佳昭, 内田潤次, 他. 腎移植とCKD—レシピエントとドナーのCKDに関する検討—. *日透析会誌* 2008 ; 41 (Suppl 1) : 304A.
 28. Boudville N, Prasad GV, Knoll G, Muirhead N, Thiessen-Philbrook H, Yang RC, et al. Meta-analysis : Risk for hypertension in living kidney donors. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 : 185-196.
 29. Rizvi SA, Naqvi SA, Jawad F, Ahmed E, Asghar A, Zafar MN, et al. Living kidney donor follow-up in a dedicated clinic. *Transplantation* 2005 ; 79 : 1247-1251.
 30. Gonzalez E, Gutierrez E, Morales E, Hernandez E, Andres A, Bello I, et al. Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 263-270.