

特集：腎臓学 この一年の進歩

腎臓移植

相川 厚

はじめに

腎臓移植における進歩は目覚ましいものがあり、2008年においても多くの課題が克服され、多くの新しい知見が報告されている。本邦の腎移植生着率は1年で生体腎、献腎を問わず90%を超える時代になった。国際移植学会はイスタンブール宣言を發布し、臓器売買や移植ツーリズムを禁じ、さらに国内での死体臓器提供の増加に努めるように言及した。また自国内において移植を行うように提言され、今後の渡航移植は困難になる可能性が大になった。

本邦からの発信で世界の腎移植の分野で認められたのはABO血液型不適合腎移植であろう。国際移植学会でもWhat's Hotに取り上げられ、その症例数と好成績は他国を圧倒するものがある。ABO血液型不適合腎移植の減感作療法やaccommodationの理論から、それを発展させ抗HLA抗体陽性の腎移植に関しても多くの発展がみられた。抗HLA抗体の検出法に関しては、多くの施設でstandard cytotoxicity testだけでなく、さらに正確でどのHLA抗体か検出できる方法まで応用されるようになった。免疫抑制療法はABO血液型不適合腎移植や抗HLA抗体陽性例において、リツキシマブの投与期間と投与量について多くの施設が現在も検討を続けている。また、エベロリムスは心臓移植ですでに保険適用になっているが、腎臓移植では現在臨床治験が進行中であり、近い将来、本邦でもカルシニューリン阻害薬(CNI)の減量または中止をするための代替として投与される可能性が高い。小児腎移植で副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)の減量・中止についても、6年間の長期成績が報告されており、特に患児の成長を促進するために効果が上がっている。このような話題について2008年の進歩を振り返ってみる。

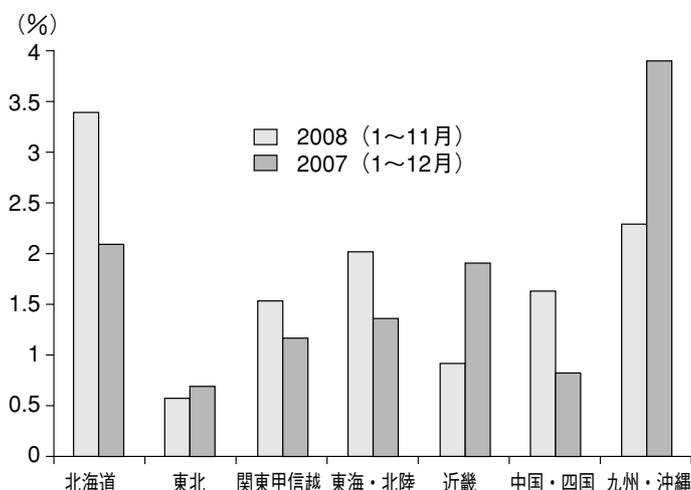
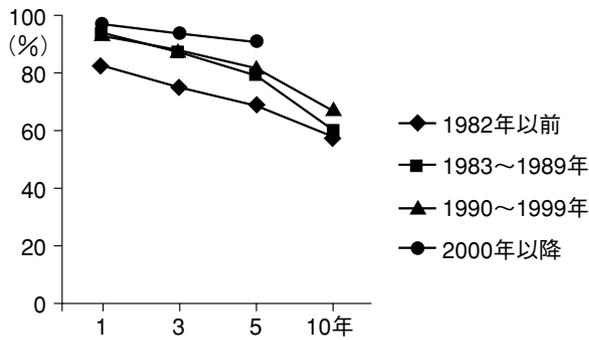


図1 各地域での献腎移植が受けられる確率：腎移植件数/待機患者数

腎移植の現況

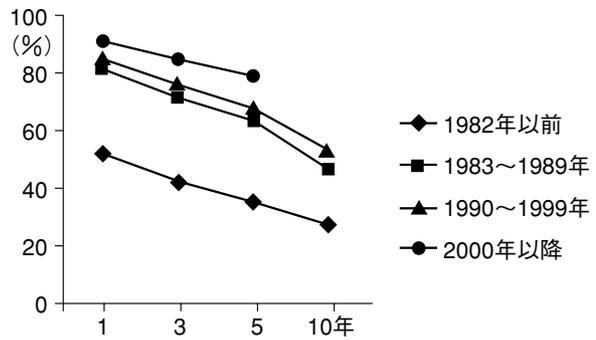
2008年1~12月の1年間で献腎移植210例(心停止下184例、脳死下は26例)が行われた¹⁾。2007年の献腎移植は187例(心停止下163例、脳死下24例)、生体腎移植は1,037例であった¹⁾。2008年12月の時点で献腎移植は心停止下および脳死下の両者とも2007年の症例数よりわずかに増加している。しかし米国や英国では心停止下の腎移植が最近多く行われるようになり、本邦が先鞭をつけ発信したにもかかわらず、本邦での心停止下腎提供数はいまだ少ないままである。各地域の腎移植数をそれぞれ待機患者数で割った値を示す(図1)。日本臓器移植ネットワークのルールにより、各地域で提供された腎臓は各地域に登録された待機患者に移植されることが多い。九州・沖縄では待機患者が腎移植を受けられる確率が2007年より減少しているものの、他地域よりも高い。2008年は11月までのデータではあるが北海道が最も高い確率で献腎移植が受けられるようになった。九州・沖縄および北海道では、ドナーア

a. 生体腎移植



	n	1年	3年	5年	10年
1982年以前	981	82.7%	75%	69.1%	57.7%
1983~1989年	2,561	94.2	87.2	79.1	60.2
1990~1999年	4,045	93.5	88.2	81.9	67.6
2000年以降	2,588	95.7	93.8	90.9	

b. 献腎移植



	n	1年	3年	5年	10年
1982年以前	191	51.6%	41.6%	34.8%	26.8%
1983~1989年	989	81.4	70.9	62.8	45.9
1990~1999年	1,695	84.5	75.8	67.4	52.6
2000年以降	564	90.6	84.7	78.6	

図 2 腎移植の年代別生着率

クシオンプログラムの普及と臓器提供の啓蒙が成功していると考えられる。生体腎移植では HLA identical の組み合わせ以外はその適合度が成績に反映しない結果から、最近では夫婦間移植が増加しているのが特徴である。腎移植成績に関しては、1982~2004年に施行された腎移植について2006年に調査が開始され、追跡可能であった症例について2008年に解析結果が報告されている(日本移植学会, 日本臨床腎移植学会)²⁾。生体腎移植の年代別生着率は1982年以前の成績に比較して、それ以後の成績は年代ごとに改善がみられ、特に3年目、5年目の成績が飛躍的に改善されており、2000年以降は5年目で90%を超えている。献腎移植の年代別生着率は1982年以前の成績に比較して、それ以後の成績が飛躍的に改善されている。2000年以降では1年生着率が90%を超えており3年84.7%、5年78.6%となり、著しい成績の向上がみられている(図2 a, b)²⁾。

イスタンブール宣言

2008年6月国際移植学会が主体で行われたイスタンブール会議では、世界78カ国、154名のメンバーが参加し、主に transplant trafficking (臓器取引) や transplant tourism (移植ツーリズム) について話し合われ、イスタンブール宣言が出された^{3,4)}。そこには、自国での死体からの臓器提供を増やす努力が必要であることが明記されている。また、移植ツーリズムが批判され、弱者や貧者をドナーとする外国での移植は禁止すべきであると規定された。米国では現在外

国人に対して5%の制限枠を設け、各移植施設の判断により臓器移植が行われている。イスタンブール宣言では、自国の待機患者が不利益を被るなら、外国から移植患者を引き受けるのは移植ツーリズムにあたるとしており、宣言が出た後、各移植施設へ United Network Organ Sharing (UNOS) から外国人枠の5%を遵守するように通達された。臓器移植全般の日本人の受け入れは、すでにヨーロッパでは日本人の心臓移植を行っていたドイツ以外事実上なく、ドイツにおいてもイスタンブール宣言が発表されたため受け入れは困難になった。2009年には世界保健機関(WHO)が移植ツーリズムおよび移植取引に関する会議を招集することになっており、日本人の海外での渡航移植に関してもかなりの制限が課されるものと考えられる。

ABO 血液型不適合腎移植

第22回国際移植学会で Takahashi らは本邦の ABO 血液型不適合腎移植 1,025 例について報告し注目を集めた^{5,6)}。不詳4例を除くと、脾摘に関しては実施例が874例(86%)と多く、実施なしが147例(14%)であったが、2006年の182例の検討では、不明の2例を除いて脾摘実施が117例(65%)、実施なしが63例(35%)であり、近年リツキシマブを投与して脾摘をしない症例が増加している(61/70例(87%))。現在までのすべての症例での生存率/生着率は、1年95%/90%、5年91%/79%、10年87%/62%であるが、2001年以降の580例に関しては生着率が1年96%、

5年90%と有意に($p < 0.01$)良好になった。この原因は、免疫抑制薬としてアザチオプリンからミコフェノール酸モフェチル(MMF)に変更されたこと、バシリキシマブが導入されたことが原因と考えられるが、移植前後の処置および日本人のきめ細かな管理が一因と考えられる。

リツキシマブの投与量と投与期間に関しては、一定のものではなく施設によって異なる。外国の報告ではリツキシマブ 500 mg を投与しているが、根拠のあるものではない。石田らはリツキシマブの投与量を変え、その後脾摘を行い、CD20 の染色性により有効性を判定している⁷⁾。100 mg 1 回は不十分で、200 mg 1 回、500 mg 1 回で十分に脾臓内の B cell は抑制されていた。末梢血 CD20、CD19 リンパ球分画は、移植 10 日前にリツキシマブ 200mg 1 回投与で、移植日には出現せず、約 1 年にわたり出現していなかった。また末梢血清中 IgG は各投与量で有意差なく、IgG を産生する形質細胞にはリツキシマブは無効であることがわかった。また 500 mg 1 回投与した群では無顆粒球症が 5 例中 1 例に出現し、骨髄抑制の副作用が有意に認められた。この調査によると、石田らは 200 mg 1 回、10 日前投与で行っている⁷⁾。われわれは血漿交換によりリツキシマブが除去されるため、成人では移植 4 日前 200 mg、移植 1 日前の血漿交換後に 100 mg 投与しており、移植日当日には CD20 分画が末梢血中に認められず、現在まで ABO 血液型不適合腎移植全 16 例が生着している。

抗 HLA 抗体陽性腎移植例

最近のリンパ球交差試験では、以前から行われている standard cytotoxicity test だけでなく、補体の関与のない flow cytometry がよく行われるようになり、さらに陽性である場合は Panel reactive antibody assay (PRA) が取り入れられ、HLA Class I の抗体か Class II の抗体かの判別と、どれくらいの抗体陽性率があるかを調べられるようになった。さらに Luminex single beads antigen test により、どの HLA に対して抗体を持つのか判別できるようになり、ドナーの選定にも役立っている。通常、抗 HLA 抗体陽性になる患者は輸血歴または妊娠歴(流産も含める)があるか、以前に移植を受けたことがあるかである。具体的な症例は最近増加している夫婦間移植で、夫から妻への移植、または 2 次・3 次移植である。われわれは standard cytotoxicity test が陰性であっても、上記症例に対して、すべて PRA および PRA が陽性である場合は Luminex single beads antigen test を行い、微量な抗体かつどの HLA 抗原に特異的かを検査

している。もしドナー特異的に HLA 抗体が陽性で高抗体価 64 倍以上である場合は治療に反応せず、抗体が消失することは難しい。ここでの治療はリツキシマブ投与による B リンパ球の抗体産生抑制であり、血漿交換、プラスマフェレーシス (DFPP) による抗体除去、 γ グロブリンの大量療法 (IVIG) である。またそれと同時に MMF を投与して脱感作療法を行う。最近では PRA が高い移植待機患者にリツキシマブを投与し、PRA を下げ、移植を受けやすいようにしている⁸⁾。われわれは T cell クロスマッチが 1~2 倍陽性である ABO 血液型不適合腎移植予定患者に対して、ABO 血液型不適合腎移植に順ずる方法で MMF を術前から 10 日間投与、リツキシマブを血漿交換後に 500 mg、DFPP または血漿交換を計 4 回行い、DFPP または血漿交換後に γ グロブリン 5 g/kg、3 日間投与して、移植前日にクロスマッチが陰性化したのを確認して、腎移植を行った。移植術中には脾摘を行った。現在まで 3 年以上経過するも拒絶反応はなく、腎機能も正常で血清 Cr 1.2 mg/dL、蛋白尿も認められていない。HLA 抗原は血液型抗原と比較し、はるかに多量の抗原が腎臓に存在するため、一度生じた抗体関連の拒絶反応は治療抵抗性になる可能性が高い。ドナーに対して抗 HLA 抗体陽性の場合は脾摘をしたほうが安全だと思われる。

Terasaki らは、腎移植後長期生存患者で腎機能を喪失した患者のなかに抗ドナー HLA 抗体が陽性である患者が多くいることを証明し、抗ドナー HLA 抗体の有無を知ることが、腎移植の長期予後を判定する指標になることを述べている⁹⁾。

Regulator cell

現在、Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺ のリンパ球の分画で regulator cell といわれている細胞が存在し、拒絶反応ではその分画が減少すること、その分画が増加することが免疫寛容と関連し、長期生着につながるのではないかと考えられている¹⁰⁾。バシリキシマブは CD25 のモノクローナル抗体であるが、CD25 をもつ regulator cell を枯渇することなく一過性に影響するが、regulator cell の産生や増殖を抑制しないと考えられ、導入時の薬剤として問題ないことが判明した¹¹⁾。また campath 1H による T cell depletion とシクロスポリン (CyA) の投与により腎移植患者に regulator cell が誘導され、免疫抑制療法が regulator cell の増殖に役立っていることがわかった¹²⁾。

腹腔鏡下ドナー腎摘

Yuzawa らによると腎移植の腹腔鏡下ドナー腎摘の浸透率は2007年の全国調査では、回答した106施設のうち48施設(45%)であり、106施設が行った822例の腎移植のうち623例(76%)が腹腔鏡で摘出していた。つまり腎移植を年間多く手がけている施設の3/4は腹腔鏡下ドナー腎摘を行っていることになる¹³⁾。

平成20年の診療報酬改定で生体腎移植術の保険点数は74,800点から40,000点へと34.8万円減じられ、腹腔鏡を用いない移植用腎採取術は22,800点、腹腔鏡下腎採取術は38,600点で、ドナー安全管理料が50,000点追加された。つまり、以前は腹腔鏡を用いても用いなくても976,000点であったが、腹腔鏡を用いなければ678,000点と約30万円減額で、腹腔鏡を用いたとしても836,000点で14万円減額である。つまり、従来の側腹部斜切開より生体腎ドナーのQOLを良好にするという本来の意義だけでなく、診療報酬の点からもますます腹腔鏡下ドナー腎摘は増加していくと思われる。腹腔鏡下ドナー腎摘には腹腔内アプローチで腹腔鏡のみで行うものと、手を用いたhand assist(用手)法、および後腹膜腔アプローチで腹腔鏡のみで行うものと手を用いたhand assist法がある。術者によって、また、施設によって手術法は異なるが、すでに各施設、術者ともLearning curveは安定し、以前より短時間で安全に手術が行えるようになってきている。腹腔鏡下ドナー腎摘により、ドナーの創部痛は減り、入院期間は短縮され、社会復帰も早くなる利点があるが、その安全性から考えて、術者が固定してしまい、若手の術者を育てにくい環境にあるため、今後の対策が必要である。

免疫抑制療法について

1. Symphony Study

低用量タクロリムス(TAC; トラフ値3~7 ng/mL)、低用量CyA(トラフ値50~100 ng/mL)、シロリムス(SRL; 4~8 ng/mL)、通常投与量CyA(3カ月まで150~300 ng/mL、以後100~200 ng/mL)の4群(MMF+ステロイド+IL2R併用)の3年間の比較試験が報告された¹⁴⁾。1年後の結果と同様に、3年後でも生検によって証明された急性拒絶反応の発現率が他の3群に比較し有意に低用量TACでは低く、GFRにおいても最も高値で移植腎廃絶も少ない結果であった。2008年現在の本邦において腎移植の免疫抑制療法として最も多く行われているのはバシリキシマブで導入

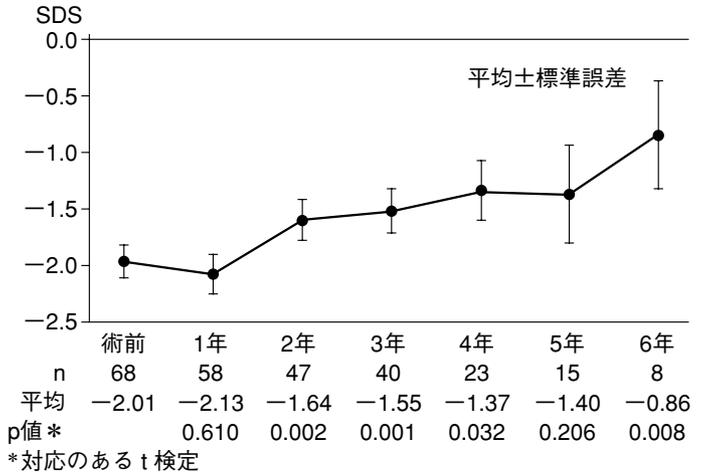


図3 身長 SDS の推移

し、ステロイド(初回20~60 mg、3カ月で維持量プレドニゾロン5 mg、メチルプレドニゾロン4 mgに減量)とMMF(1~2 g/日、その後白血球数と下痢などの消化器症状で500 mg~1 g/日に減量)とTAC(トラフ値; 1カ月以内10~15 ng/mL、1~3カ月5~10 ng/mL、3カ月以降5 ng/mL)である。Symphony Studyでは、本邦よりTACが減量されており、GFRも腎毒性がないSRLより良いためTACの低用量療法が理想的であると考えられ、本邦においてもこの組み合わせによるTACの減量が検討されると思われる。

2. 小児腎移植のステロイドの離脱

小児では腎機能を良好に保ちつつステロイドを離脱させ、成長を促進させなければならない。2002年から行っているステロイド離脱の免疫抑制プロトコールでは、バシリキシマブで導入し、CyA、MMFそしてメチルプレドニゾロンを投与し、次第にメチルプレドニゾロンを減量し、4 mgまで下がったら、8 mgの隔日療法さらに4 mgの隔日療法を行い、最終的にはステロイドを中止するものである¹⁵⁾。対象70例のうち現在までステロイドを中止した例は6例で、隔日療法まできているのが45例である¹⁵⁾。臨床的急性拒絶反応は11例(15.5%)13件に認められ、プロトコール腎生検実施49例中ボーダーライン6例、Ia 20例、IIa 4例であり、ステロイドパルス療法などの治療ですべての症例は回復した¹⁵⁾。身長の伸びは、平均SDS(Standard Deviation Score)で術前-2.01が1年-2.13、2年-1.64、3年-1.55、4年-1.37、5年-1.4、6年-0.86と年々catch-up growthをしており、2年目以降は有意差を持って移植前より改善していた(図3)¹⁵⁾。ステロイドを離脱または隔日療法になった群では術前SDS-0.27が-1.56まで改善した。5年生着率・生存率は97.1%・100%であった。

2002年に以前に行っていたバシリキシマブを投与せず、MMFの代わりにミゾリピンを使用した免疫抑制療法では、90例のうち25%がステロイドを離脱し70%の症例が隔日療法になったが、最終身長は-2.6で満足すべきものではなかった¹⁵⁾。Sawar¹らは小児の腎移植でdaclizmab, TAC, MMFのステロイドを使用しない(SF)群(n=112)とdaclizmabまたはantithymocyte globulin(ATG), TAC, MMFとステロイドを投与したコントロール(CO)群(n=105)とを比較検討した¹⁶⁾。生存率と死亡者を除いた生着率は、SF群では1年99%および100%, 4年92%および100%と良好であった。急性拒絶反応の発症率はSF群で7%, CO群で28%で有意にSF群では少なかった。さらにSF群の6歳以下の身長の伸びには目覚ましいものがあり、腎機能も良好で高血圧や脂質異常症は有意に少なかった。このように小児においてもステロイドを離脱したり、最初から投与しない方法で好成績が期待できるようになった。

文 献

1. 日本臓器移植ネットワーク. 臓器提供数/移植数, 移植に関するデータ, 臓器移植に関する提供件数と移植件数(2008年)<http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/index.html>
2. 日本移植学会広報委員会. 腎臓, 臓器移植ファクトブック2008. http://www.asas.or.jp/jst/factbook/2007/fact06_03.html
3. Steering Committee of the Istanbul Summit: Organ trafficking and transplant tourism and commercialism: the Declaration of Istanbul. *Lancet* 2008; 372: 5-6.
4. 日本移植学会アドホック翻訳委員会, 国際移植学会. 臓器取引と移植ツーリズムに関するイスタンブール宣言. 2008. http://www.asas.or.jp/jst/pdf/istanbul_summit200806.pdf
5. Takahashi K, Teraoka S, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation Japanese experience of more than 1,000 cases since 1989. *Transplant* 2008; Abst 428.
6. 斎藤和英, 高橋公太. わが国における ABO 血液型不適合腎移植の現況報告 2007. 高橋公太, 田中紘一(編) ABO 不適合移植の新戦略—2008—, 日本 ABO 血液型不適合移植研究会, 2008: 3-17.
7. 石田英樹, 尾本和也, 西田隼人, 白川浩希, 清水朋一, 古澤美由紀, 石塚 敏, 田邊一成. 拒絶反応の予防(特に HLA 抗体陽性例). *腎移植・血管外科* 2007; 19: 159-165.
8. Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, Roggero AL, Fineberg NS, Taber T, Kraus MA, Pescovitz MD. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplant* 2004; 77: 542-548.
9. Terasaki PI, Cai J. Human leukocyte antigen antibodies and chronic rejection: from association to causation. *Transplant* 2008; 86: 377-383.
10. Wang S, Jiang J, Guan Q, Lan Z, Wang H, Nguan CY, Jevnikar AM, Du C. Reduction of Foxp3-expressing regulatory T cell infiltrates during the progression of renal allograft rejection in a mouse model. *Transpl Immunol* 2008; 19: 93-102.
11. Bloom DD, Chang Z, Fechner JH, Dar W, Polster SP, Pascual J, Turka LA, Knechtle SJ. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺regulatory T cells increase *de novo* in kidney transplant patients after immunodepletion with Campath-1H. *Am J Transplant* 2008; 8: 793-802.
12. Noris M, Casiraghi F, Todeschini M, Cravedi P, Cugini D, Monteferrante G, Aiello S, Cassis L, Gotti E, Gaspari F, Cattaneo D, Perico N, Remuzzi G. Regulatory T cells and T cell depletion: role of immunosuppressive drugs. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1007-1018.
13. Yuzawa K, Kozaki K, Shinoda M, Fukao K. Outcome of laparoscopic living donor nephrectomy: current status and trends in Japan. *Transplant Proc* 2008; 40: 2115-2117.
14. Ekberg HH, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Klempnauer J, Gürkan A, Margreiter R, Hugo, Grinyó J, Frei U, Vanrenterghem Y, Daloz P, Halloran P. CNI sparing with mycophenolate mofetil in *de novo* renal transplantation: 3-year results from the Symphony study. *Transplantation* 2008; 86(Suppl): 218.
15. 小児腎移植研究会. 「プロトコール 2002」2008 年度解析結果.
16. Sarwal M, Li L, Salvatierra O, Concepcion W, Wong C, Alexander S, Grimm P, Martin J. Extended enrolment and analysis of a prospective steroid-free immune suppression trial supports study safety and efficacy. *Transplantation* 2008; 86(2Suppl): 118.