

特集：腎移植

# 先行的腎移植

## Preemptive kidney transplantation

西 慎一

Shinichi NISHI

### はじめに

本邦において先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation : PEKT) の急速な普及は近年注目されている。この PEKT については、移植医の側からみると術後経過の観点からは歓迎すべき移植であり、腎臓内科医の側からは、ときとしてその早すぎる手術タイミングを疑問視してしまう移植である。しかし、この腎移植形式が世界的に普及しているのは事実であり、本邦でも PEKT に関する認識が変化しつつある。

本稿では、PEKT の歴史から現在の状況までを解説し、この腎移植に関する客観的かつ科学的認識を深めるために必要な問題点は何かを提起したい。

### PEKT の定義と現況

PEKT は、透析療法を経ずして末期腎不全期に受ける腎移植を指す。しかし実情では、一度も透析療法を受けずに腎移植を受ける場合のみならず、数回の血液透析を受けてから腎移植を受ける場合も含めて PEKT と称している。移植施設によっては、PEKT と言っても、必ず血液透析による術前コンディショニングを要するとしている場合もある。したがって、どのような条件で PEKT と称しているかを見極める必要がある。術前透析が必要な理由も、コンディショニングのみではなく、アシドーシス、高カリウム血症、心不全など尿毒症の進行という場合もある。

本邦の腎移植臨床登録集計 (2009 年統計データ) によると<sup>1)</sup>、生体腎移植 1,041 例のうち、未透析で腎移植を受けている症例が 99 例 (9.5%)、移植直前のみ透析を受けている

症例が 80 例 (7.7%) であり、両者を併せると約 16% になる。近年の腎移植においては、20% 弱が PEKT を意識して腎移植を施行していることになる。

### PEKT の時代的推移

PEKT が論文紙上に登場するのは、PubMed で検索する限り 1990 年代初頭からであり<sup>2)</sup>、その報告数は年ごとに増加してきた。わが国の腎移植臨床登録集計のデータからみると<sup>3)</sup>、初回腎移植において未透析で行われる PEKT は、1990 年代は全国で年間 10 例前後までであり、それほど普及していなかった。ところが、2000 年以降年間 20 例を超すようになり、2010 年には生体腎移植 1,111 例中 113 例 (10.2%) に到達した (図 1)。すなわち、近年では初回生体腎移植の 10% 前後を占めるまでに至った。ABO 不適合の場合はややその頻度が低下するが、それでも約 6% の症例で PEKT が行われている。

世界の潮流に 10 年程度遅れたとは言え、本邦でも PEKT が急速に 2000 年代に増加していることがわかる。施設によっては、この比率を遥かに超え、20~50% までが PEKT 形式で腎移植が行われているのが現状のようである。この急速な増加の背景には、2000 年前後から代謝拮抗薬としてミコフェノール酸モフェチルが使用可能となり、急性拒絶反応が激減したことも関与していると推測される。PEKT での腎移植を紹介する立場にある医師は、主に腎臓内科医である。徐々にではあるが、この形式の腎移植が腎臓内科医にも知られるようになったことも一因と考えられる。また、患者自身も情報を得て、積極的に PEKT での腎移植を希望するケースも増加しているためではないだろうか。

成人年齢層の解析では<sup>3)</sup>、PEKT は 20 代から 60 代まで

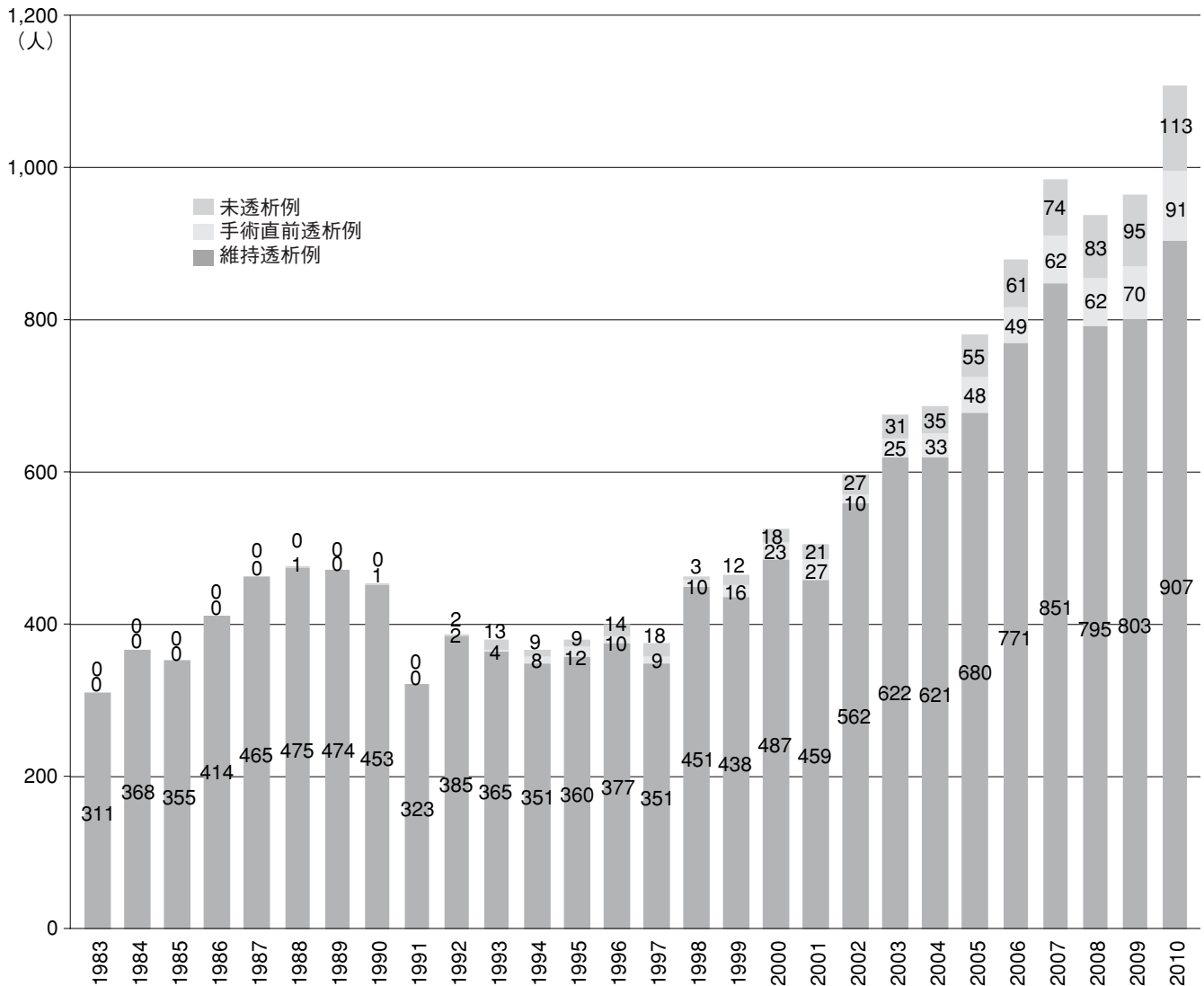


図 1 本邦の移植直前透析療法の有無

日本臨床腎移植登録集計からみた移植前未透析症例、直前透析症例、維持透析症例の比率推移(文献 3 より引用)

ほぼ同率に行われている。腎原疾患に関しては、成人では特に偏った腎原疾患があるわけではないが、小児では低形成腎、逆流性腎症などの腎尿路系疾患が PKET 症例が多い。

海外においては、小児で PEKT の適応が積極的に進められてきたが、本邦でも小児では成人よりより積極的に PEKT が適応されている現状がある。本邦の小児腎移植では、初回生体腎移植の 20~25%が PEKT で行われている実情である<sup>4)</sup>。小児では透析療法による長期的な腎不全治療は、技術的に多くの難しい問題点を抱え、また、医学的にも成長や知能・精神発達に大きな影響が出現することから、早期の腎移植の実現が望まれる。このような実情から PEKT が積極的に実施されてきたと考えられる。

## 米国の PEKT の現状

海外、特に移植先進国である米国では、積極的に PEKT での腎移植が行われている。UNOS (United Network for Organ Sharing) の年次報告によると<sup>5)</sup>、PEKT の比率は 2001 年では生体腎移植のうち 21.2%であったが、2011 年には 27.3%と上昇している(図 2)。本邦の実情と比較すると、成人においては、米国では本邦の 2~3 倍程度の比率で PEKT が行われていることになる。小児ではさらに積極的に PEKT が選択されている。UNOS のデータによると(図 3)、1999~2001 年の小児での PEKT 型式の生体腎移植比率は 33.2%であるが、2009~2011 年の集計では 36.7%となっている。生体腎移植の 40%弱が PEKT 形式での腎移植

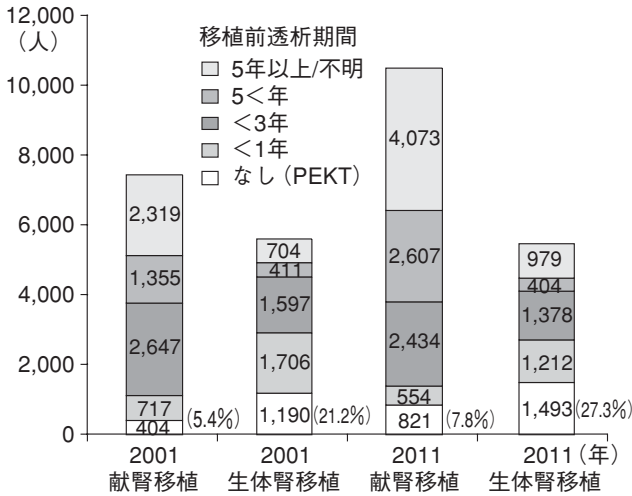


図 2 UNOS における成人 PEKT 症例の比率(献腎)  
(文献 5 の年次報告データを引用して作図)

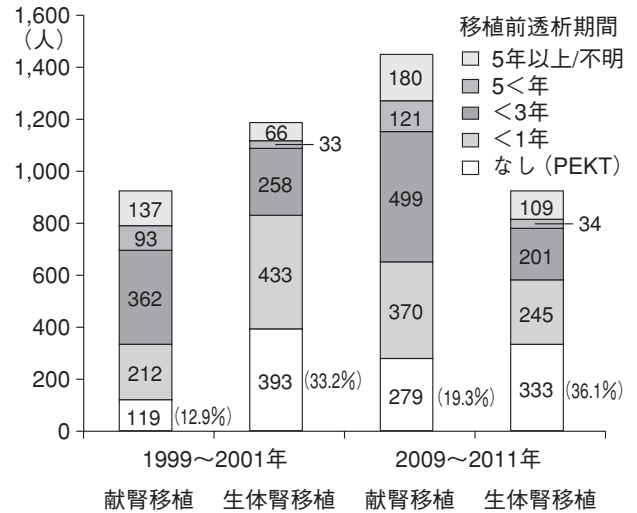


図 3 UNOS における小児 PEKT 症例の比率(献腎)  
(文献 5 の年次報告データを引用して作図)

である。

興味深い事実は、この PEKT が献腎移植のなかでも積極的に行われている点である。成人のデータでは、2001 年には 5.4%が、2011 年には 7.8%が PEKT で献腎移植が実施されている(図 2)。小児の献腎移植では、1999~2001 年は 12.9%、2009~2011 年においては 19.3%が PEKT で献腎移植が行われている。本邦の小児生体腎移植での PEKT の比率と同程度の比率で、献腎移植形式で PEKT が実施されているのである。

このような大きな差が出現する背景には、移植待機年数と移植ドナー数に大きな違いがあることは言うまでもない。本邦の献腎移植までの平均待機年数は、成人で 17 年という驚くべき長時間である実情に対し、米国では小児では 1 年程度であり、成人でも 3~5 年程度である。PEKT 形式の腎移植を望んで献腎登録する意味が米国では現実にあるのである<sup>6)</sup>。

### 本邦における献腎移植での PEKT

本邦の腎移植においては、献腎移植の臓器移植ネットワークへの登録は透析導入後に行うことが原則となっていた。しかし、生体腎移植での PEKT の普及、海外での献腎移植での PEKT の実績などが知られるようになり<sup>7~8)</sup>、本邦でも PEKT 形式で献腎移植を希望する患者が出現してきた。そこで、一定のルールの基に、PEKT を希望する場合のみ献腎移植登録が透析導入前に可能である制度の確立が急務となった。2011 年 11 月に腎移植に関連する 5 学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本腎臓学会、日本

表 1 献腎移植における先行的腎移植登録基準

成人：腎機能 eGFR 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満
小児：腎機能 eGFR 20 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満
*成人は日本腎臓学会の 194 式による eGFR、小児は Schwartz 式による eGFR
*1 年以内に腎代替療法が必要と予測される症例

透析医学会、日本小児科学会の代表による合議が行われた。その結果として、献腎移植での先行的腎移植登録に関する基準案が提示された(表 1)<sup>9)</sup>。この会議には日本臓器移植ネットワーク、日本透析医会、厚生労働省の代表もオブザーバーとして参加していた。

またこの会議で、早すぎる登録などがないか検証することも必要と判断され、登録評価委員会が設置され、登録症例のデータが基準に合致しているかどうか判定することとなった。2012 年 7 月からこの登録システムと登録評価委員会がスタートしている。2012 年度内だけでも約 30 例が献腎移植での PEKT を希望して登録を済ませている現状である。

ただし、米国と異なり待機時間が長いこと、ドナー数が少ないことから、小児においてはある程度可能性があると思われるが、どの程度本邦で献腎移植における PEKT が実施できるか未知数である。とは言え、患者からの切なる希望がある現実も認識する必要がある。

表 2 先行的腎移植のメリットとデメリット

<p>メリット：良好な生命予後・グラフト予後          心血管系合併症の進行阻止          小児における良好な成長・発育          妊孕性の確保          透析合併症の進行阻止          医療経済の負担軽減</p>
<p>デメリット：術後薬剤アドヒアランスの低下          予定手術日の不確定性</p>

### PEKT のメリットとデメリット

PEKT の利点と欠点を表 2 にまとめた。成人においても PKET が普及してきた背景には、幾つかのメリットがある。その一つに、心血管系合併症進行の抑制と死亡率改善があげられる<sup>10,11)</sup>。慢性腎臓病保存期に腎機能低下とともにすでに進行しつつある心血管系合併症は、透析導入後にさらに悪化すると考えられている。PEKT により、この心血管系合併症が軽度であるうちに腎移植を受けることは、その後の心血管系疾患の発症抑制につながると期待される。特にこのような効果がより献腎移植の PEKT でみられることは注目値する<sup>11)</sup>。透析期間が長くなると、その他の透析合併症である二次性副甲状腺機能亢進症、透析アミロイドーシスも悪化してくる。やはり、これらの合併症の重篤化がみられないうちに腎移植を受けることにはメリットがあると考えられる<sup>12)</sup>。また、生殖能力の保持も利点と言える。長期透析により、女性の妊孕率は低下してしまう。より早期に腎移植を受けることで、妊孕力の保持が期待される。小児では先述したように、より早期の腎移植は身体および精神・知的能力の発育・成長に大きなメリットを与える。また、透析療法より移植医療のほうが経済的に負担は少なく、医療経済的にも利点があるとされている<sup>13)</sup>。

一方、デメリットも指摘されている。最も初期の論文である Katz らのまとめでは<sup>14)</sup>、85 例の先行的生体腎移植例と半年以上の透析経験後生体腎移植例が比較されているが、生存率、生着率に有意差はなかったとしている。また、術前のドナー特異的輸血、HLA のミスマッチなどの差も両群の移植後結果に影響を与えなかったとしている。ただし、薬剤アドヒアランスが悪かった先行的生体腎移植例により多くの拒絶反応がみられ、ここに有意差があったとしている。この薬剤アドヒアランス低下が、PEKT 症例に比較的多くみられ、これがデメリットであると指摘される。その理由として、透析療法の不便さを体験していないことに依存するのではないかという推測がある。その他、予定手術

として日程を組み込んでも、腎機能低下が予想より速い場合は透析療法が必要となり、手術予定日を変更せざるをえないという事態も生じやすい。この点も PEKT の問題点である。

### PEKT の成績

PEKT の利点の一つは、良好なレシピエント生命予後とグラフト予後にあるといわれる。透析医療を受けることで、その日から透析患者の生命予後は一般人と比較して時間経過とともに有意に低下していくといわれる。Yoo らは<sup>15)</sup>、1990 年から 2007 年までに腎移植を受けた 499 例の術後経過を 3 群に分けて観察している。81 例が PEKT の腎移植患者で、343 例が血液透析、75 例が腹膜透析を受けてからの腎移植患者である。3 群それぞれのグラフト予後は、1 年後で 92.4 %、78.2 %、69.2 %、5 年後で 98.8 %、89.5 %、79.4 %、10 年後で 85.3 %、74.5 %、68.2 % (p=0.03) となっていた。どの段階でも PEKT 群のグラフト予後が最も優れていた。腹膜透析と血液透析との間には有意差はなかったとしている。Rigo らは<sup>16)</sup>、移植後の潜在的急性拒絶反応、慢性拒絶反応、そして移植後無機能腎の比率も PEKT 群が低かったとしている。つまり、かれらの解析では、拒絶反応も PEKT が少ないことを強調している。

しかし、本邦の PEKT のグラフト予後に関する解析では、拒絶反応発症が減少した 2000~2009 年の症例と比較する限りでは、PEKT 群と透析後移植群で有意差がなかったと報告されている<sup>3)</sup>。本邦の近年のグラフト予後成績はきわめて良く、この点に関しては差が出てこないものと思われる。

### 本邦における PEKT ガイドライン案

PEKT に関しては一定の基準で実施することが望まれている。特に早すぎる腎移植の実施は望ましいとは言えない。日本臨床腎移植学会のなかに PEKT ガイドラインワーキンググループが設立されている。現在、この委員会が多施設の PEKT 症例の実態を調査し、実施基準案を検討している。

10 施設 196 例の症例調査の分析では<sup>17)</sup>、未透析での PEKT が 111 例 (56.6 %)、透析後の PEKT が 85 例 (43.4 %) であり、移植直前の血清クレアチニンは  $7.1 \pm 2.1$  mg/dL、eGFR は  $8.4 \pm 3.7$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。また、移植施設への紹介時の血清クレアチニンは  $6.2 \pm 2.5$  mg/dL、



表 3 先行的腎移植ガイドラインワーキンググループによる実態調査

調査施設	10 移植施設
男女比	男性 111 例, 女性 85 例
直前透析	あり 111 例, なし 85 例
直前透析の理由	コンディショニング 37 例, その他 34 例
移植時レシピエント年齢	34.4±17.2 歳
移植直前血清クレアチニン	7.1±2.1 mg/dL
移植直前 eGFR	8.4±3.7 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
透析直前血清クレアチニン	10.4±3.4 mg/dL
透析直前 eGFR	5.6±2.5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
紹介時血清クレアチニン	6.2±2.5 mg/dL
紹介時 eGFR	9.8±6.5 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>

(文献 17 より引用, 改変)

表 4 先行的腎移植ガイドラインワーキンググループによる PEKT 実施時期

1. PEKT についての情報提供と腎移植医(施設)への紹介のタイミング 成人 : eGFR 20~30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , 腎機能低下速度を考慮 小児 : eGFR 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満, 腎機能低下速度を考慮
2. PEKT 実施時期 成人 : eGFR 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満+臨床症状 小児 : eGFR 20~30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満+臨床症状

(文献 17 より引用, 改変)

eGFR は 9.8±6.5 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった(表 3)。移植時の腎機能は、透析導入症例と比較してわずかに高めであるが、決して腎移植を早すぎる時期に行っている状態ではないと考えられる。本邦の透析患者の導入時平均 eGFR はおよそ 5~8 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であり、これと比較するとやや高めではあるが、PEKT では高度の尿毒症症状が出現する前に移植手術をする必要があり、この点からすると妥当な解析結果ではないかと思われる。むしろ、紹介時の腎機能がやや低下しすぎているなかで PEKT が行われている感がある。移植施設に紹介されてから移植手術が予定されるまでには、術前検査などを行う必要性から、数カ月から半年程度の準備時間は必要である。あまりにも遅い紹介では、未透析での PEKT は不可能となる。透析導入を経ての場合は、透析カテーテルの挿入が必要であり、この操作による感染などのリスクも考慮しなければならない。

現在のところ、PEKT ガイドラインワーキンググループとしては、PEKT 実施時期は成人では eGFR 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満かつ臨床症状、小児では 20~30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満かつ臨床症状という目安を示している(表 4)。

にかつ適切に腎移植が PEKT で実施できるように、腎臓内科と移植外科医が共にさらに学んでいくことが必要である。また、この PEKT の成績を解析し、どこに優れている点があるのか、また、どこに問題点があるのか、今後さらに検証を続けていく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. 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(2010)-3. 2009 年経過調査結果. 移植 2010 ; 45 : 608-620, 19-27.
2. Thomas HL, Banner NR, Murphy CL, Steenkamp R, Birch R, Fogarty DG, Bonser AR ; Steering Group of the UK Cardiothoracic Transplant Audit. Incidence, determinants, and outcome of chronic kidney disease after adult heart transplantation in the United Kingdom. Transplantation 2012 ; 93 : 1151-1157.
3. 八木澤 隆. わが国における先行的腎移植の現況と展望. 高橋公太(編), 変貌する腎移植. 東京 : 日本医学館, 2012 : 19-27.
4. 宍戸清一郎. 先天性の尿路奇形を有する小児に対する先行的腎移植. 高橋公太(編), 変貌する腎移植. 東京 : 日本医学館, 2012 : 38-44.
5. [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2011/flash/01\\_kidney/index.html](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/flash/01_kidney/index.html)

## まとめ

手術までに多数の術前検査が必要な腎移植である。安全

6. <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/step2.asp>
7. Luo M, Qiu F, Wang Y, Zhou Z. Preemptive deceased-donor renal transplant in adults : single-center experience and outcome. *Experimental and clinical transplantation ; Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* 2012 ; 10 : 101-104.
8. Keith DS. Preemptive deceased donor kidney transplant not associated with patient survival benefit in minority kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2012 ; 26 : 82-86.
9. 西 慎一. 腎代替療法に関する 5 学会のステートメントと先行的腎移植の位置づけ. 高橋公太(編), 変貌する腎移植. 東京 : 日本医学館, 2012 : 14-18.
10. Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 578-585.
11. Witczak BJ, Leivestad T, Line PD, Holdaas H, Reisaeter AV, Jenssen TG, et al. Experience from an active preemptive kidney transplantation program--809 cases revisited. *Transplantation* 2009 ; 8 : 672-677.
12. Coritsidis GN, Linden E, Stern AS. The role of the primary care physician in managing early stages of chronic kidney disease. *Postgrad Med* 2011 ; 123 : 177-185.
13. Huang Y, Samaniego M. Preemptive kidney transplantation : has it come of age? *Nephrol Therapeut* 2012 ; 8 : 428-832.
14. Katz SM, Kerman RH, Golden D, Grevel J, Camel S, Lewis RM, et al. Preemptive transplantation--an analysis of benefits and hazards in 85 cases. *Transplantation* 1991 ; 51 : 351-355.
15. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation : outcome and clinical advantages. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 117-120.
16. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, Jimenez MP, Giotto AP, Gutierrez L, et al. Preemptive kidney transplantation : experience in two centers. *Transplant Proc* 2011 ; 43 : 3355-3358.
17. 斎藤和英. 先行的腎移植ガイドラインワーキンググループによる実態調査. 高橋公太(編), 変貌する腎移植. 東京 : 日本医学館, 2012 : 28-37.