

内科医から見た腎移植

Nephrologist in kidney transplantation

祖父江 理

Tadashi SOFUE

はじめに

腎移植は末期腎不全患者の QOL だけでなく生命予後を改善する¹⁾。わが国における腎移植手術件数は2017年に初めて1,700件を超え²⁾、腎代替療法の一般的な選択肢となりつつある。生体腎移植後の生着率も10年85.2%、15年73.9%と向上を続けており、平均生着年数は15年以上となっている(表1)²⁾。現在、移植腎生着中のレシピエントは約16,000名存在していると想定され、腎移植はすでにわが国において第2の腎代替療法となっている。

従来、腎移植医療は泌尿器科医、移植外科医を中心に発展してきたが、長期成績の向上により内科医の積極的な参画が求められている。しかしながら、現在も腎移植医療に携わる腎臓内科医は少なく、欧米と比較して伸び悩む腎移植件数との関連が指摘されている。特にわが国では献腎移植数が年200件程度と欧米と比較して異常に少なく、生体腎移植に頼らざるをえない状況である。近年は不全臓器側の医師が中心となって声をあげていくことが望まれてお

り、臓器提供数を増加させるためにも臓器提供においても腎臓内科医の参画が望まれる。また、平成30年度診療報酬改定にて腎移植の紹介実績が加算要件として設定されたこともあり、腎臓内科医が腎移植の基礎知識を有することは必須となっている。

本稿では、最近の腎移植医療における内科医の役割について、比較的内科医が参画しやすい領域であるドナー管理、レシピエント管理、再発腎炎の観点から概説する。

最近の腎移植の動向

わが国の生体腎移植は ABO 血液型不適合移植や HLA 不適合腎移植を推進することで件数を増やしてきた。ABO 血液型不適合移植に対して、2005 年頃より脾摘を回避したりリツキシマブによる脱感作療法が試みられてきたが、2016 年に正式に保険適用となっている³⁾。ABO 血液型不適合移植の長期成績が良好であることも、わが国から示されている⁴⁾。

表1 わが国の移植腎生着率

生体腎	n	1年	5年	10年	15年
1983~2000年	5,557	92.9%	82.0%	69.4%	60.3%
2001~2009年	6,304	97.5%	93.5%	85.2%	73.9%
2010~2016年	7,117	98.7%	94.3%	—	—
献腎	n	1年	5年	10年	15年
1983~2000年	2,280	81.6%	64.8%	51.8%	42.7%
2001~2009年	1,183	92.6%	83.2%	70.7%	50.4%
2010~2016年	878	96.7%	88.0%	—	—

(文献2より引用, 改変)

表2 生体腎移植ドナー適応基準

	アムステルダムフォーラム基準 (2005年)	マージナル基準 (2014年, 日本)	適正基準 (2014年, 日本)
腎機能 (mL/分/1.73 m ²)	eGFR \geq 80	eGFR \geq 70 or Cin \geq 70	eGFR \geq 80
年齢(歳)	\leq 65	\leq 80	\leq 70
BMI (kg/m ²)	\leq 35	\leq 32	\leq 30
高血圧 (mmHg)	\leq 140/80 降圧薬は1剤以下 (年齢 >50, UAE \leq 30)	\leq 130/80 降圧薬は2剤以下 (年齢 >50, UAE \leq 30)	<140/80 (降圧薬なし)
蛋白尿	UP \leq 300 mg/day	UP \leq 150 mg/day or mg/gCr or UAE \leq 30 mg/gCr	
耐糖能異常	適応外	HbA1c \leq 6.5% + UAE \leq 30 mg/gCr インスリンは適応外	適応外

(文献 11, 12 より引用, 改変)

現在も急性細胞性拒絶反応に対する第一選択は副腎皮質ステロイドパルス療法に変わりはないが、第二選択として2014年にサイモグロブリン(抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン)が適応追加承認された。一方で、移植後 *de novo* 抗ドナー特異的抗体(DSA)産生による慢性抗体関連型拒絶反応に対しては、血漿交換やリツキシマブ、ボルテゾミブ⁵⁾などが保険適用外で使用されているが、一定の治療方針は定まっていない⁶⁾。臓器移植後抗HLA抗体の測定は2018年4月より保険収載された。

腎臓内科医が腎移植医療に参画する理由として、先行的腎移植(preemptive kidney transplantation: PKT)の推進があげられる。透析療法を経ずに行うPKTは維持透析後の腎移植と比較して、生存率や生着率が高いことが報告されており⁷⁾、CKD診療ガイドライン2018でもPKTが推奨されている⁸⁾。腎代替療法に携わるすべての腎臓内科医は、腎移植を腎代替療法の選択肢の一つとして提示することが求められる。

内科医によるドナー選定・ドナー管理

生体腎移植においてはドナー予後を保証することが最も重要である。従来、生体腎移植ドナーの予後は一般集団と比較して同等であると報告されてきたが⁹⁾、その後、ドナーになりうる健康集団(super healthy control)と比較すると腎予後が若干劣ることが示された¹⁰⁾。

わが国では特に、高血圧や年齢など若干の医学的問題を抱えたマージナルドナーからの腎提供が増加している。長年欧米のマージナル基準であるアムステルダムフォーラム

基準(2005年)¹¹⁾を用いてきたが、2014年にわが国の生体腎移植ガイドラインにて基準が策定された(表2)。基本的には適正基準を用いるが、他にドナーがいない場合はマージナル基準での提供を許可する¹²⁾。

わが国におけるマージナルドナーの割合は50%程度と欧米と比較して高い¹³⁾。特にマージナル因子の重複が多く¹³⁾、高血圧や腎機能などのマージナル因子の一元的な管理が望まれている。米国では献腎移植においてKDPI(Kidney Donor Risk Index)スコアリングシステムを用いて提供腎を移植に用いるかを判別している。KDIGO生体ドナーガイドライン(2017年)でも、生体腎移植においてもドナー評価は高血圧、腎機能などの単一因子ではなく、社会的な要因も含めた包括的な評価を求めている¹⁴⁾。

近年、移植腎機能規定因子の一つとして、ドナー腎の状態が重要視されている。ベースライン腎生検(摘出腎腎生検)はドナーからの持ち込み腎炎や動脈硬化病変を確認するために施行される。検尿異常や腎機能低下のないドナーにおいても、動脈硬化病変¹⁵⁾やメサンギウム領域へのIgA沈着¹⁶⁾を認めることがある。この情報は、移植後新規発生病変を持ち込み病変と判別する際に重要である。また、提供腎における動脈硬化病変¹⁵⁾や尿細管細胞の老化度¹⁷⁾はレシピエント腎機能の予測因子と考えられている。

腎臓内科医・レシピエントコーディネータを含めたチーム医療によるドナー評価を行うことで、生体ドナーの提供意思確認、合併症、年齢を勘案した安全なドナー選定、術後長期フォローアップなど、生体ドナーの安全性を担保することが可能とされている。

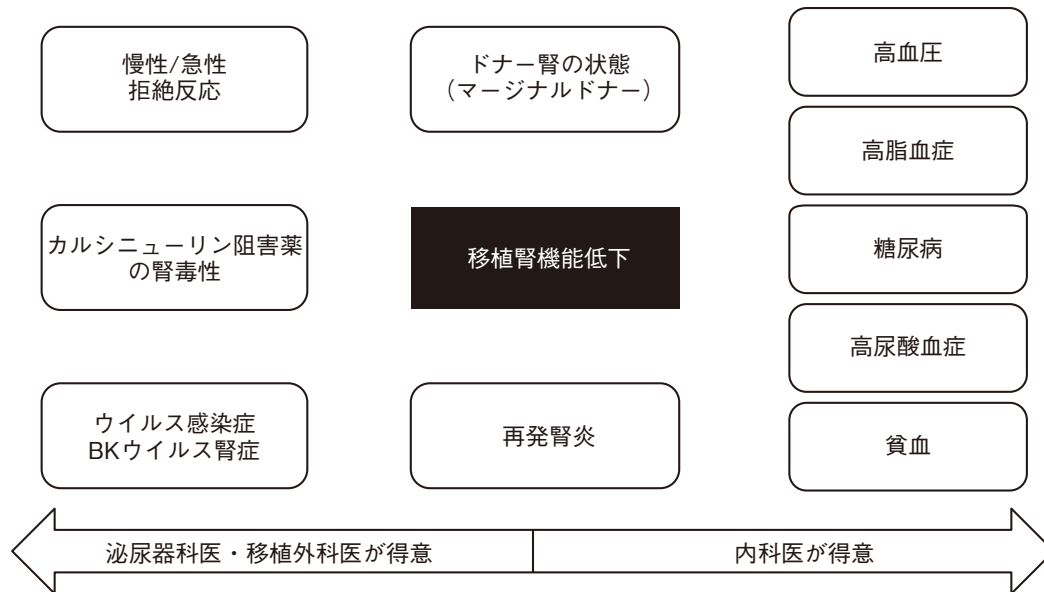


図1 移植腎機能低下の要因

内科医の目を通じたレシピエント管理

移植腎長期生着時代に入り、移植腎機能低下要因に内科的要因が多く含まれるため、レシピエント管理にも内科医の視点が求められている(図1)。当院では移植後1年を経過後は泌尿器科と腎臓内科が隔月交互に外来診療を行い、内科医の目が入る形にしている。

腎移植後早期は免疫抑制過剰によるサイトメガロウイルス感染症やBKウイルス感染症などに注意が必要である。しかし移植後1年を経過すると、免疫抑制薬も最小限の副腎皮質ステロイド薬とカルシニューリン阻害薬(CNI)、代謝拮抗薬での維持免疫抑制療法となるため、腎移植後レシピエントは『免疫抑制薬を服用している下部尿路術後のCKD患者』と考えることも可能である。腎移植後は妊孕性が回復するため、安定していれば免疫抑制薬の調整後に妊娠を許可できる。一方で、免疫抑制薬は悪性腫瘍発生率を増加させるため、毎年の悪性腫瘍スクリーニングが重要である。また、移植腎は単腎であり、移植後eGFR 40~50 mL/分/1.73 m²のCKDからやり直すと考えると、長期生着を達成するためには腎移植後生活習慣病、再発腎炎への対策も重要である。

腎移植後生活習慣病の管理

腎移植後は免疫抑制薬の影響もあり、高血圧、糖尿病、

高脂血症、高尿酸血症などの生活習慣病とされる疾患の併存もしくは新規発症が多い。日本臨床腎移植学会より2011年に腎移植後内科小児科系合併症の診療ガイドライン¹⁸⁾が出版されているが、新規薬剤の登場もあり改定作業を予定している。

移植後も腎機能がCKDの範疇にとどまることが多く、また免疫抑制薬の影響もあることから、高血圧を有する症例は多い。移植後高血圧は移植腎機能廃絶のリスク因子であり、減塩を含めた加療が必要とされている。移植後患者の降圧目標は130/80 mmHg未満である¹⁸⁾。2009年のシステマティックレビュー(SR)¹⁹⁾では、ACE阻害薬はカルシウム拮抗薬(CCB)と比較して尿蛋白を減少させたが、総死亡、移植腎機能喪失は多い傾向にあった。このことから、腎移植後の第一選択降圧薬としては、蛋白尿陰性で糖尿病非合併レシピエントに対してはCCBもしくはRA系阻害薬を、尿蛋白陽性あるいは糖尿病合併レシピエントに対してはRA系阻害薬を第一選択薬とすることが望ましい。

腎移植後の高尿酸血症も薬剤やCKDの影響が強いため、食事療法による改善は乏しく、薬物療法が必要となることが多い。腎移植後高尿酸血症はメタ解析(2012年)にて移植腎機能喪失との関連が示された²⁰⁾が、その後も移植腎機能喪失と関連する²¹⁾、関連しない²²⁾との報告がある。腎移植後高尿酸血症の治療に関しては、アロプリノールはシクロスポリンとの相互作用、腎機能低下時の蓄積のため、フェブキソスタットなどの新規キサンチンオキシダーゼ(XO)

表 3 各種腎疾患の移植後再発率と予後

	組織型	再発率	再発時期	移植腎喪失リスク	予防策
一次系球体疾患	IgA 腎症	30～60%	さまざま	10～30%	△
	FSGS	30～60%	移植直後	～50%	△
	微小変化型ネフローゼ症候群	3～30%		～30%	×
	MPGN-type I	25～65%		～33%	×
	PGNMID(二次性疾患)	<50%	3カ月頃	不明	×
	DDD(MPGN-type II)	～90%	数カ月	10～20%	×
二次系球体疾患	Atypical-HUS	20～50%	移植直後	40～60%	△
	血管炎(MPA/GPA)	40～50%		<10%	×
	抗GBM抗体型腎炎	<10%		<5%	×
	SLE	2～9%	晩期	<10%	×
その他腎症	抗リン脂質抗体症候群	40～50%?	移植直後	High	△
	Alport 症候群	0～5%		<5%	×
	Fabry 病	<5%	10年以上	<5%	△
	糖尿病性腎症	<5%	5年以上	不明	△

(文献 26, 27 より引用, 改変)

阻害薬が推奨される。アザチオプリンとの併用は禁忌であるが、新規 XO 阻害薬は腎移植後レシピエントにおいても安全に尿酸降下作用を有することが示されている²³⁾。

また近年、レシピエントコーディネータと協働した腎移植後の非薬物療法としての生活指導も重要視されている。腎移植後は尿毒症の改善、副腎皮質ステロイド薬による食欲の亢進から肥満率が高いため、移植前から禁煙、減塩、減量などの CKD に準じた生活指導を行う。また、2018 年発行された腎臓リハビリテーションガイドラインでは、腎移植後の運動療法は運動耐容能や QOL の改善効果があることが示された²⁴⁾。腎予後・生命予後に関する解析は十分ではないが、腎移植患者において運動療法を実施することは推奨されている。

年のわが国の腎移植統計では全体の 33% が末期腎不全の原疾患が不明である²⁾。腎移植直前での原疾患の推定は困難であるが、再発リスクを予測するためには原疾患の推定が必要である。可能な限り、問診や家族歴などから原疾患を推定するよう努めるべきである。

2009 年の腎移植後ケアに関するガイドライン(KDIGO)には移植後腎生検の適応として、Cr 値の 30% 以上の上昇や 0.5 g/gCr 以上の蛋白尿、沈渣での顕微鏡的血尿などがあげられている²⁸⁾。一方、わが国では検尿異常がなくとも、時期を決めてプロトコル生検を行う施設も多い。プロトコル生検は拒絶反応、再発腎炎、CNI 毒性などを無症候性に検出し早期介入することを目的としており、長期生着にも寄与していると考えられる。

再発腎炎

腎炎を原疾患とするレシピエントの約半数は腎移植後再発腎炎が移植腎喪失の原因とされている²⁵⁾。移植腎における蛋白尿は再発腎炎のみならず、慢性抗体関連拒絶反応や間質の線維化によっても認められるため、腎移植後再発腎炎の診断のためには移植腎生検が必須である。再発腎炎はその原疾患ごとに再発率や再発時期、移植腎機能喪失のリスクが異なる^{26,27)}(表 3)。ほとんどの疾患は再発の予防法・治療法が確立していないが、特に巣状糸球体硬化症、非典型型溶血性尿毒症症候群、抗リン脂質抗体症候群を原疾患とする場合は移植前からの対策が必要である。しかし、2017

腎移植後 IgA 腎症・沈着症

IgA 腎症は原疾患としての頻度も高く、再発率も高いため、最も頻度の高い腎移植後再発腎炎である。IgA 腎症を原疾患とするレシピエントの移植腎生着率も 10 年を超える頃から低下を認める²⁹⁾。移植腎への IgA 沈着の定義を図 2 に示す³⁰⁾。プロトコル生検で確認された検尿異常のない IgA 沈着は『IgA 沈着症』と診断されるべきであるし、検尿異常を伴う症候性 IgA 沈着症こそを IgA 腎症とすべきである。IgA 沈着症のうち、原疾患が IgA 腎症であれば再発性 IgA 沈着症、その他の疾患と確定できれば *de novo* IgA 沈着症と呼ぶのが妥当である。しかしながら、IgA 沈

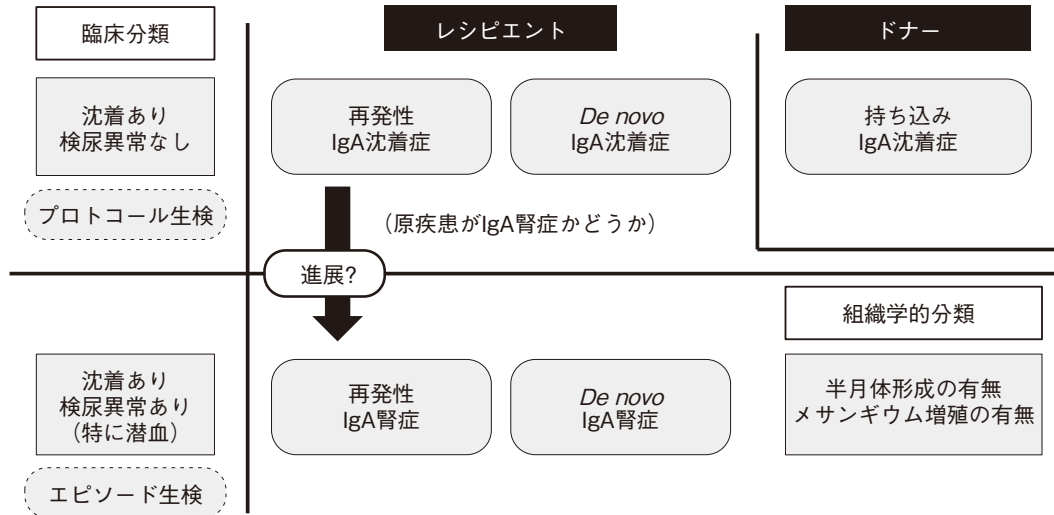


図2 腎移植後 IgA 沈着症の分類
(文献 30 より引用, 改変)

着症と腎症の間の予後の違いは明らかではない。

自己腎では糖鎖異常 IgA1, 抗糖鎖異常 IgA1 特異的 IgA/IgG, 免疫複合体などの血清学的・病理学的バイオマーカーによる診断予測が報告されている^{31,32)}。移植腎においてもこれらバイオマーカーによる再発や活動性予測が期待されている。つまり、「レシピエントの移植後無症候性 IgA 沈着症の症例のなかで、IgA 腎症に進展する症例と自然に消失する症例を判別することが可能か」などの疑問をもって腎移植後 IgA 腎症・沈着症の成因を研究していくことが求められている。現在われわれは日本臨床腎移植学会と腎移植内科研究会の協力を得て、血清学的 IgA 活動性を用いた腎移植後 IgA 沈着症の診断・予後予測に関する多施設共同研究を行っている (UMIN000021922)。IgA 腎症再発の病態生理を検討することで、原腎 IgA 腎症の病態解明へのフィードバックが期待されており、これは腎移植にかかわる腎臓内科医が担うべき役割であろう。

おわりに

腎不全患者の生命予後を伸ばすためには腎移植を推進することが重要であり、その利点を享受する患者を増やすためには献腎移植の増加も必要である。近年の移植医療の進歩に伴い、腎臓内科医に対するニーズは飛躍的に高まっている。腎代替療法に関与するすべての腎臓内科医が適切な時期に適切な内容の腎移植に関する情報提供を行うことが求められている。

しかし、すべての腎臓内科医が移植内科医としての専門知識を有する必要はなく、腎臓内科医としての視点をもって移植医療に参画することで十分である。腎移植後フォローアップは CKD 診療と近く、内科医による細やかな治療が非免疫学的な機序による移植腎機能低下の抑制には有効である。『移植も診ることのできる腎臓内科医』は移植腎を通じて自己腎の病態解明や治療法に還元する機会があり、腎移植後患者の診療は腎臓内科医にとっての新規研究フィールドや技能を高める機会にもなりうる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
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(2018). 2017年実施症例の集計報告と追跡調査結果. 移植 2018; 53 (2-3): 89-108.
3. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Fuchinoue S, Yagisawa T, Aikawa A, et al. Results of a multicenter prospective clinical study in Japan for evaluating efficacy and safety of desensitization protocol based on rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 705-713.
4. Okumi M, Toki D, Nozaki T, Shimizu T, Shirakawa H, Omoto K, et al. ABO-incompatible living kidney transplants: evolution of

- outcomes and immunosuppressive management. *Am J Transplant* 2016 ; 16 : 886-896.
5. Lachmann N, Duerr M, Schönemann C, Pruß A, Budde K, Waiser J. Treatment of antibody-mediated renal allograft rejection : improving step by step. *J Immunol Res* 2017 ; 2017 : 6872046.
 6. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 1150-1160.
 7. Goto N, Okada M, Yamamoto T, Tsujita M, Hiramitsu T, Narumi S, et al. Association of dialysis duration with outcomes after transplantation in a Japanese cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016 ; 11 : 497-504.
 8. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2018. 東京 : 東京医学社, 2018.
 9. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 459-469.
 10. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014 ; 311 : 579-586.
 11. Delmonico F, Council of the Transplantation Society. A Report of the Amsterdam forum on the care of the live kidney donor : data and medical guidelines. *Transplantation* 2005 ; 79 : S53-66.
 12. 日本移植学会・日本臨床腎移植学会(編). 生体腎移植のドナーガイドライン. 2014. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/manual/008.pdf>
 13. 祖父江 理, 乾 政志, 原 大雅, 藤田拓郎, 野上浩子, 河上和代, 守時政宏, 西岡 聡, 西島陽子, 森脇久美子, 林田有史, 上田修史, 寛 善行, 河野雅和. 当院におけるマージナルドナーからの腎移植成績. *日臨腎移植会誌* 2013 ; 1(1) : 74-77.
 14. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. Summary of Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017 ; 101 : 1783-1792.
 15. Sofue T, Inui M, Kiyomoto H, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, et al. Pre-existing arteriosclerotic intimal thickening in living-donor kidneys reflects allograft function. *Am J Nephrol* 2012 ; 36 : 127-135.
 16. Sofue T, Inui M, Hara T, Moritoki M, Nishioka S, Nishijima Y, et al. Latent IgA deposition from donor kidneys does not affect transplant prognosis, irrespective of mesangial expansion. *Clin Transplant* 2013 ; 27 Suppl 26 : 14-21.
 17. Sofue T, Kushida Y, Ozaki T, Moritoki M, Nishijima Y, Ohsaki H, et al. Tubular cell senescence in the donated kidney predicts allograft function, but not donor remnant kidney function, in living donor kidney transplantation. *Am J Nephrol* 2018 ; 47(1) : 8-17.
 18. 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会(編). 腎移植後内科小児科系合併症の診療ガイドライン 2011. 東京 : 日本医学館, 2011.
 19. Cross NB, Webster AC, Masson P, O'Connell PJ, Craig JC. Anti-hypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; CD003598.
 20. Huang Y, Li YL, Huang H, Wang L, Yuan WM, Li J. Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients : a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One* 2012 ; 7 : e39457.
 21. Han M, Lee JP, Park S, Kim Y, Kim YC, Ahn C, et al. Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure : Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0176786.
 22. Kalil RS, Carpenter MA, Ivanova A, Gravens-Mueller L, John AA, Weir MR, et al. Impact of hyperuricemia on long-term outcomes of kidney transplantation : analysis of the FAVORIT study. *Am J Kidney Dis* 2017 ; 70 : 762-769.
 23. Sofue T, Inui M, Hara T, Nishijima Y, Moriwaki K, Hayashida Y, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Devel Ther* 2014 ; 8 : 245-253.
 24. Oguchi H, Tsujita M, Yazawa M, Kawaguchi T, Hoshino J, Kohzaki M, et al. The efficacy of exercise training in kidney transplant recipients : a meta-analysis and systematic review. *Clin Exp Nephrol* 2018. DOI : 10.1007/s10157-018-1633-8
 25. Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, Lim WH, Allen RDM, Clayton PA, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation : risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int* 2017 ; 92 : 461-469.
 26. Morozumi K, Takeda A, Otsuka Y, Horike K, Gotoh N, Watarai Y. Recurrent glomerular disease after kidney transplantation : an update of selected areas and the impact of protocol biopsy. *Nephrology(Carlton)* 2014 ; 19 Suppl 3 : 6-10.
 27. Hariharan S, Adams MB, Brennan DC, Davis CL, First MR, Johnson CP, et al. Recurrent and *de novo* glomerular disease after renal transplantation : a report from Renal Allograft Disease Registry (RADR). *Transplantation* 1999 ; 68 : 635-641.
 28. Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. Special Issue : KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : S1-S155.
 29. Mulay AV, van Walraven C, Knoll GA. Impact of immunosuppressive medication on the risk of renal allograft failure due to recurrent glomerulonephritis. *Am J Transplant* 2009 ; 9 : 804-811.
 30. Sofue T, Suzuki H, Ueda N, Kushida Y, Minamino T. Post-transplant immunoglobulin A deposition and nephropathy in allografts. *Nephrology* 2018 ; 23 (Suppl 2) : 1-6.
 31. Yanagawa H, Suzuki H, Suzuki Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Matsuoka K, et al. A panel of serum biomarkers differentiates IgA nephropathy from other renal diseases. *PLoS One* 2014 ; 9 : e98081.
 32. Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, Tanbo Y, Yamasaki K, Sofue T, et al. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int* 2018 ; 93(3) : 700-705.