

慢性腎不全に対する腎移植

東京医科大学八王子医療センター第5外科 講師
松野 直徒

腎移植の目的

腎移植の成績は、優れた免疫抑制剤の開発や臨床経験の蓄積により、めざましい向上を遂げた。現在、移植腎の10年生着率は、生体・死体腎移植とも約50%以上である。さらに腎移植は人工透析とならび腎不全治療の根本的治療と考えてよく、人工透析に比較してさらなる生活の質 (quality of life; QOL) の向上を目標としているところが特徴といえる。

腎移植の現況

世界の腎移植の現状

1999年の時点でみると、アメリカでは年間約11,000例、ヨーロッパでは年間約7,000例の腎移植が行われており、人口比からみてもわが国の7~8倍程度の症例に行われている(表1)。

臓器提供者(ドナー)としては、わが国のように生体腎移植が主流を占める国は少数派である。移植成績の向上とともに、血液透析より移植

表1 各国の腎移植数(1995年)

	人口百万人 あたりの移植数	年間移植数
日本	4.7	595
アメリカ	42.8	11428
カナダ	33.2	996
ドイツ	27.4	2249
オランダ	31.8	510
フランス	29.1	1688
イタリア	23.0	1309
イギリス	28.8	1785
スイス	33.7	236
スペイン	47.7	1861
ハンガリー	31.1	311

((社)日本臓器移植ネットワーク発行資料より)

を選択する人が多いのも欧米各国の特徴である。アジアにおいてもわが国は、人口当たりの移植症例数や医療技術レベルからみて決して先進国とはいいがたく、単に宗教的な差、あるいは東洋人的な発想のため移植が少ないとはいえないようである。しかし一方、アジアでの移植の一部には、臓器売買の問題などが絡んでおり、経済的貧困が移植医療の正しい発展、普及を妨げているのも現実である。

わが国の現状

ドナー不足はいまだに深刻で、移植実施件数は低迷している。移植希望登録者は1999年で13,448名であ

表2 腎臓 レシピエントの選択基準
下記の基準により選択するものとするが、この基準は今後実際に行われる移植例を評価したうえで適宜見直しを行う。

- (1) ABO式血液型的一致
- (2) HLA型の適合度

順位	DR座の 適合数	A・B座の 適合数	検索対象	
1	2	4	全 国	
2	2	3		
3	2	2		
4	2	1		
5	2	0		
6	1	4		
7	1	3		
8	1	2		ブロック内
9	1	1		
10	1	0		
11	0	4		
12	0	3		
13	0	2		
14	0	1		
15	0	0		

- (3) HLA型の適合度の順位が同一の場合は、待機期間の長い順
- (4) リンパ球直接交叉試験(全リンパ球あるいはTリンパ球)陰性

り、移植件数は708件でありその差は広がるばかりで、脳死臓器移植法成立後も心停止後摘出腎移植が主として行われている。

今回の症例のような心停止後摘出腎移植は後に述べるように、脳死ドナーからの移植に比べて種々の危険と困難を伴っている。現在の移植ネットワークシステムでは組織適合度と待機期間からレシピエント(臓器の受け手側)の選択が行われている(表2)。

死体(献)腎移植ドナーの適応

年齢は70歳までが望ましいと考えられる。全身感染症や悪性腫瘍(脳腫瘍を除く)をもたないことが第一条件である。

脳死状態が望ましいが、わが国では数多くの心停止後摘出腎に頼ってきたため、脳死状態でなくても移植が可能ではないかと考えがちであるが、心停止後の死体腎移植の場合、術後尿細管壊死(ATN)を起こす頻度が高く、回復するまで1~2週間の透析を必要とする。この間は、感染に注意し、慎重な術後管理を必要とする。本症例でもATNが発生した。

レシピエントの選択

死体腎移植においては時間的余裕がなく、したがって慢性透析患者としての一般状態をつねによく維持しておくことが大切となる。レシピエントの年齢としては60歳以下が適当であるが、社会復帰しながら自己管理を行うことのできる方が最低条件である。

慢性腎不全に対する腎移植

病因疾患としては、もっとも多いのは慢性糸球体腎炎であるが、このほか、全身エリテマトーデス(SLE)、糖尿病など全身性の疾患でも最近では適応を拡大している。また、活動性の感染症のある患者さんは、術後に免疫抑制剤を使用することを考えると完全に治癒してから腎移植を行わなければならない。悪性腫瘍や重症の心肺機能不全は当然禁忌である。

免疫抑制療法

腎移植においては拒絶反応を抑制し、移植腎生着のために免疫抑制療法が行われる。免疫抑制療法には、ドナーに対する免疫反応のみを抑制する特異的免疫抑制療法と、免疫反応全般を抑制する非特異的免疫抑制療法がある。免疫抑制療法としては前者のドナー特異的免疫抑制療法のほうが理想的であるが、たいへんむずかしく、現在は非特異的免疫抑制療法が腎移植に用いられている。副腎皮質ステロイド剤以外の各種代表的薬剤について解説する。

代表的免疫抑制剤

(1)アザチオプリン(イムラン[®])

プリン代謝阻害により核酸合成阻害、たんぱく合成阻害に働くのがその機序であり、全白血球系を抑制するため副作用としては、白血球減少など

の骨髄抑制、肝障害が代表的である。

(2)シクロスポリンA(サンディミュン[®])

真菌の代謝産物であり、T細胞の活性化に伴うインターロイキン2の産生およびその受容体の発現を抑制、細胞障害性T細胞などの増殖を抑制する。血中濃度により投与量を調整するのが特徴で、臨床においては最低血中濃度(トラフレベル)が有効濃度あるいは毒性の指標として用いられる。副作用としては腎毒性、高血圧、高コレステロール血症などがある。

(3)タクロリムス(プロGRAF[®])

放射菌の発酵産物であり、ヘルパーT細胞におけるインターロイキン2、インターフェロンなどのリンフォカインの産生を阻害する。シクロスポリンと同様に血中濃度をモニタリングすることが必要である。シクロスポリンの場合よりも併用するステロイド量が少量ですむという特徴のほか、高血圧、高コレステロール血症の発症が少ないという利点が報告されている。一方、血中濃度において有効量と腎毒性の幅が狭いという欠点もある。

(4)ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト[®])

新しい代謝拮抗剤でシクロスポリンやタクロリムスなどと併用するとアザチオプリン併用よりも拒絶反応が少ないとされている。骨髄抑制は少ないが、副作用として下痢や食欲不振などの消化器症状が多い。

(5)塩酸グスペリムス(スパニジン[®])

抗腫瘍性の抗生物質から単離された物質の誘導体として合成された。インターロイキン1などのサイトカインの産生は抑制しないが、細胞障害性T細胞の誘導を抑制することにより拒絶反応が抑えられる。主に急性拒絶反応に対して単剤あるいはステロイドパルス療法と併用して使用され、副作用としては白血球減少、血小板減少、貧血などが多い。

(6)抗リンパ球免疫グロブリン(ALG)(アールプリン[®])

ヒトのリンパ球をウマなどの動物に免疫して得られる。Tリンパ球の機能を抑制するとされ、副作用として発熱、血小板減少が代表的でステロイド抵抗性の急性拒絶反応に対する治療のほか、腎移植直後に急性尿細管壊死(ATN)が出現した場合、シクロスポリンの腎毒性を防ぐ目的で本薬剤を併用することにも用いられる。

(7)ムロモナブ-CD3(オルソクロンOKT3)

ヒトリンパ球細胞表面抗原CD3(Tリンパ球)に対するマウス由来のIgGに属するモノクローナル抗体である。Tリンパ球と特異的に結合antigen modulationを行い、細胞障害性を失わせる。副作用は発熱、悪寒、下痢が知られている。

多剤併用療法

以上、代表的な免疫抑制剤のそれぞれについて述べてきたが、実際には単剤で用いられることはまれである。一般的にはそれぞれの免疫抑制剤の副作用を軽減しつつ、十分な免疫抑制効果を最大限に得るため多剤併用療法が主流となっており、代表的なプロトコルを表4に示す。

拒絶反応

拒絶反応は、一般的に表5に示すように4種類に分類される。超急性拒絶反応はレシピエントがドナー抗原に対する既存抗体を持っている場合で、移植腎への血流再開後、数分~十数分のうちに起きることが多く、移植腎は肉眼的に青紫色になり壊死に陥る。これに対する有効な治療方法がないため、移植前にドナーのTリンパ球に対してレシピエント血清中に抗体がないかどうかのチェック(リン

表3 臨床における代表的免疫抑制剤

1. 副腎皮質ステロイドホルモン
2. アザチオプリン(イムラン[®])
3. ミソリピン(プレディン[®])
4. シクロスポリンA(サンディミュン[®])
5. 抗リンパ球免疫グロブリン
6. 抗ヒトリンパ球免疫グロブリン
7. ムロモナブ-CD3(オルソクロンOKT3)
8. 塩酸グスペリムス(スパニジン[®])
9. タクロリムス(プロGRAF[®])
10. ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト[®])

パ球交叉試験)がもっとも大切である。急性拒絶反応は細胞性免疫反応を主体に発生する拒絶反応で、移植後1週間～3カ月の間に好発し、1,2年後に発生することもある。拒絶反応としては高頻度にみられる。一般にシクロスポリンが腎移植で用いられるようになって以来、急性拒絶反応の診断は臨床的にはむずかしくなった。以前は移植腎の腫脹・疼痛、急激な発熱・尿量減少といった臨床症状や、白血球数上昇、血清クレアチニン値上昇などの検査値によって診断は比較的容易であったが、1980年代になって、シクロスポリンが主たる免疫抑制剤として使用されるようになり、臨床症状は乏しく、血清クレアチニンなどの検査値も大きな変動を示さないことも少なくない。

急性拒絶反応の診断は臨床所見や検査値異常以外に、超音波ドプラ一法による移植腎血流測定、核医学

的検査、移植腎生検などにより診断は多角的に行われている。もっとも信頼性の高い検査は移植腎生検である。またステロイドパルス療法以外にも塩酸グセリムス、抗リンパ球免疫グロブリン、ムロモナプーCD3、血漿交換など、急性拒絶反応治療薬も種類が増え、さまざまな組み合わせが可能となって急性拒絶反応の寛解はきわめて高くなった。

慢性拒絶反応は移植後3カ月以降に出現することが多い。進行は緩徐で腎機能は低下し、高血圧、貧血、たんぱく尿を主徴とし、やがて機能は廃絶に至る。現在もっとも治療法のむずかしい拒絶反応とされる。

腎移植後合併症としての感染症について

免疫抑制剤を投与するために移植患者の生体防御機能は低下している。

免疫抑制療法による免疫不全に密接に関係する感染症の治療も数段に進歩してはいるものの、感染症は重大な合併症であることは今後も変わらない。

主な感染症は移植後1～4カ月目に集中する。感染症はひとたび発症すると重症となり、免疫抑制剤を減量、または中止せざるをえなくなり、透析へ戻ったり死亡する場合もあるので注意深い観察と経験が必要となる。

とくに急性拒絶反応に対して免疫抑制療法を強化したあとにウイルス、抗生物質抵抗性の細菌や弱毒菌、真菌、原虫などによる感染症を発生しやすいことが知られている。これらのなかでもサイトメガロウイルスがもっとも頻度の高い感染症である。

サイトメガロウイルス感染症は、間質性肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎など多様な病態を引き起こし、発熱、倦怠感、食欲不振、白血球減少などが一般的な症状である。診断は血液、尿などの検体のウイルス培養が確実であるが、数週間かかるため早期診断には検体のサイトメガロウイルスIE (immediately early) 抗原の免疫組織染色、あるいはPCR法、または生検組織の病理所見でサイトメガロウイルス封入体の確認などを行う。治療はガンシクロビル(デノシン®)を点滴静注し、場合によっては免疫抑制を減量することが必要となる。

表4 多剤併用療法プロトコール

古典的免疫抑制療法	アザチオプリン + プレドニゾン
単剤または2剤併用療法	シクロスポリン + プレドニゾン シクロスポリン + アザチオプリン(ミリピリン)
3剤併用療法	シクロスポリン + アザチオプリン(ミリピリン) + プレドニゾン
4剤併用療法	シクロスポリン + アザチオプリン + プレドニゾン + ミリピリン
導入療法	プレドニゾン + シクロスポリン + ALG/OKT3 + アザチオプリン シクロスポリン + アザチオプリン(ミリピリン) + プレドニゾン
レスキュー療法	シクロスポリン + プレドニゾン タクロリムス + プレドニゾン

上記以外にシクロスポリンがタクロリムスに変わる可能性がある。またアザチオプリン、ミリピリンに変わり、ミコフェノール酸モフェチルが用いられている。

表5 拒絶反応の分類

拒絶反応の分類	発現時期	免疫学的機序	主な病理所見	治療法
超急性拒絶反応	移植直後～1日以内	既存抗体内への補体系の活性化	糸球体毛細血管内への好中球の浸潤	移植腎摘除
促進性拒絶反応	2～7日以内	Second-set phenomenon	壊死性血管炎	ステロイドパルス療法など
急性拒絶反応	7日～3カ月以内	主として細胞性免疫反応	間質への著明な小円形細胞の浸潤	ステロイドパルス療法など
慢性拒絶反応	多くは3カ月以降	主として液性免疫反応	尿細管の萎縮、間質の線維化、血管内膜の肥厚性増殖	確立していない

おわりに

腎移植は健康保険の適用の中で行われ、しかも成績は向上し安全性も高い。より質の良い人生を選ぶという積極的な意志があれば挑戦してみてもよい選択ではないであろうか。