

腎移植，最近の進歩と課題

適応拡大と長期生着を目指して

望月保志¹⁾，中西裕美¹⁾，岩田隆寿¹⁾，北村峰昭²⁾，大仁田亨³⁾
宮田康好¹⁾，錦戸雅春¹⁾，松屋福蔵³⁾，西野友哉²⁾，酒井英樹¹⁾

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学

2) 長崎大学病院腎臓内科

3) 国立病院機構長崎医療センター泌尿器科

key words

腎移植，適応拡大，進歩と課題

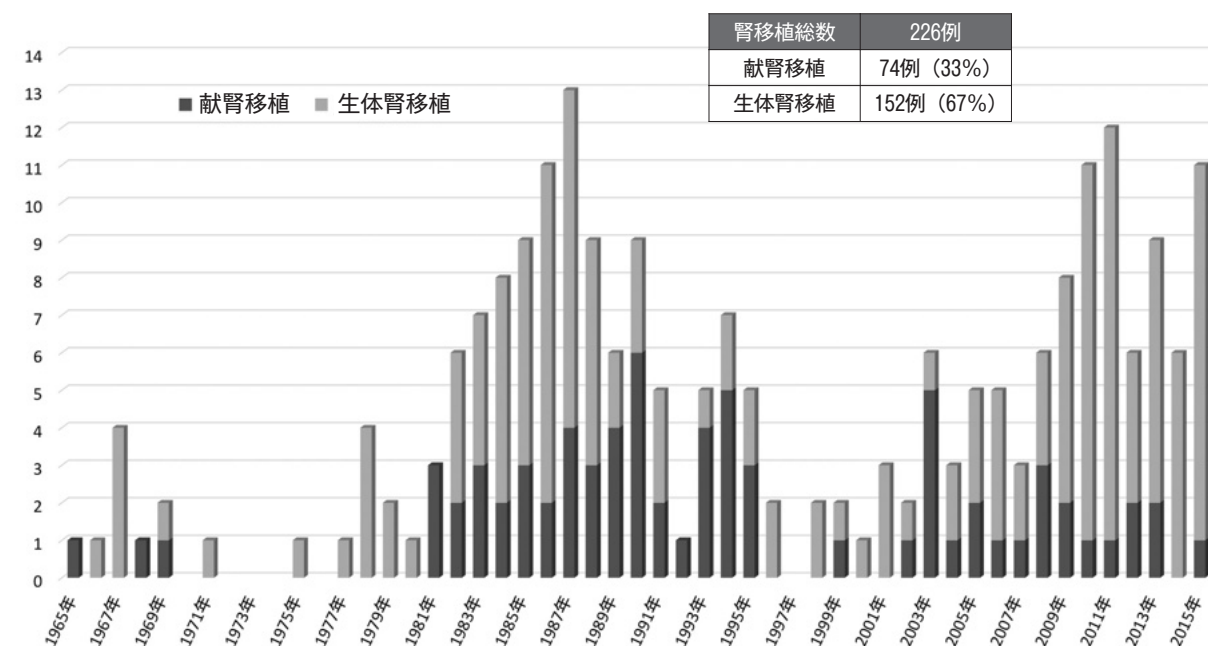
▶ 緒言

近年腎移植の治療成績は以前と比較して明らかに向上している。その要因は、手術手技の確立や周術期管理の進歩および免疫抑制療法の開発によるものが考えられる。特に腎移植における免疫抑制療法の進歩はめざましいものがある。新規免疫抑制療法の開発により、免疫学的特異的な拒絶反応の制御が可能となり、移植後早期に生じる急性拒絶反応の抑制は可能となったと言える。これからは長期生着を目指した治療戦略を組み立てる必要がある。免疫抑制剤の長期暴露による腎毒性、長期生着に伴う生活習慣病や心血管病の発生、生命予後に大きく影響を与える悪性腫瘍の出現、こういった新たな課題が我々の前に立ちのぼるようになった。今世紀の腎移植は、短期成績向上から長期生着を目指すことが必要な時代に突入した。我々はいかにして適応拡大しつつ、長期生着を達成すればよいのか。これまでの腎移植の歴史を考察し、今後克服すべき課題について検討する。

▶ 腎移植の歴史と現状

近年の腎移植の治療成績は以前と比較して明らかに向上している。それは、手術手技の確立と免疫抑制療法の発展と密接に関連している。1902年にUlmannにより、イヌとヒツジを使った動物実験による自家・同種腎移植が行われ、異所移植により臓器が機能することが示された。1905年にCarrelが、動物実験により腎移植を行い、血管吻合法の技術を確立した。そして1906年Jaboulayは、ヒツジやブタの腎臓を使用したヒトへの異種移植を行った。ここでヒトをレシピエントとした腎移植が始めて行われる。このように1900年代初頭、先人たちの努力により臓器移植として腎移植が、技術的に可能であることが示された。しかし、当時ヒトへの腎移植で明らかに生着したという報告はなされていない。

臨床における腎移植の歴史は、1950年代に幕を開く。1954年にMurrayらにより、一卵性双生児間の同種腎移植が行われ、腎移植の成功の歴史が始まった¹⁾。しかし、当時これ以外の同種腎移植はほとんどがうまくいっていない。ここから先



■図1 長崎大学における腎移植数の年次推移

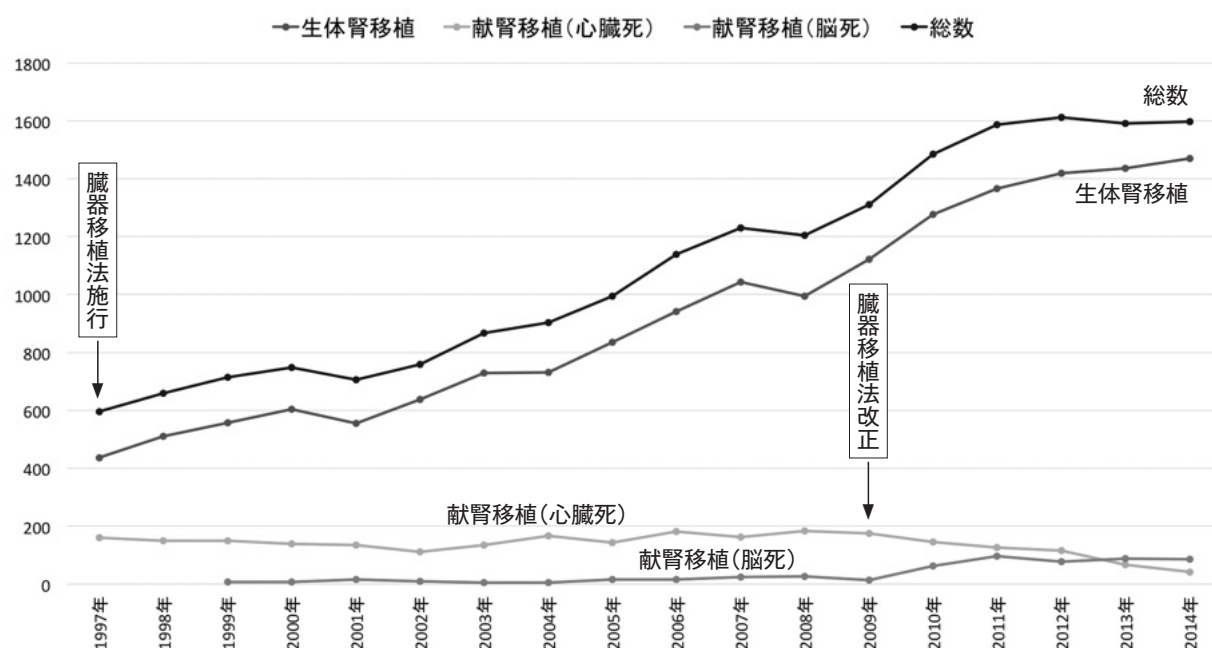
人達の免疫学の研究が始まり、移植医療の成功の鍵が免疫抑制療法による拒絶反応回避にあることが知られることになる。1958年 Schwartz らが、ウサギを使用した動物実験で 6-メルカプトプリン（6-MP）が抗体産生を抑制することを発見し、さらに1960年代に Calne らが 6-MP の誘導体アザチオプリンを使用したヒトでの腎移植を行い、長期生着が得られるようになった^{2),3)}。腎不全に対する有効な治療法として腎移植が確立していくこととなる。

一方、日本では1956年に新潟大学の楠らにより、急性腎不全を対象にした生体腎移植が行われた。これが本邦での臨床腎移植第1例目と考えられる。また1964年に東京大学の木本らにより末期腎不全患者に対して、第1例目の生体腎移植が行われている⁴⁾。

当時長崎大学でも、近藤らを中心に臨床腎移植に早くから取り組んでいる。当施設では、1965年に第1例目として献腎移植が行われ、1966年に第2例目は生体腎移植が施行された。前者は透析10日の48歳男性レシピエントに、脳腫瘍を死因とした19歳女性ドナーからの献腎移植であ

り、後者は、透析2週間の55歳女性レシピエントに、29歳女性ドナー（結石摘出腎）からの生体腎移植が行われている。いずれも術後早期にレシピエントは死亡となっているが、これらの症例から、長崎大学の腎移植の歴史がスタートした。長崎大学では、その後2015年までの約半世紀で、献腎移植74例、生体腎移植152例の計226例を行ってきた（図1）。

その後、免疫抑制療法の歴史的な開発に伴って、腎移植の成績は向上していく。1960年代後半 Starzl らにより、アザチオプリンとステロイドを併用した腎移植が行われ⁵⁾、1979年には Calne らにより、カルシニューリン阻害剤（CNI）の一つであるシクロスポリン（CsA）を使用した免疫抑制療法が臨床応用され⁶⁾、治療成績は飛躍的に向上した。さらに1990年代に第2のCNIであるタクロリムス（Tac）が登場し⁷⁾、臨床応用されるようになった。その後1990年代に強力な免疫抑制作用を有する新規代謝拮抗剤ミコフェノール酸モフェチル（MMF）が開発され⁸⁾、臨床応用されたことは昨今の拒絶反応の発症抑制に大きく貢献したと言える。さらに2000年代になると、



■図2 本邦における腎移植数の年次推移

IL-2 受容体阻害剤バシリキシマブあるいは抗 CD 20 モノクローナル抗体リツキシマブといった抗体製剤が使用されるようになった。これらによる T 細胞活性抑制あるいは B 細胞産生抑制より、細胞性拒絶反応あるいは液性拒絶反応に対して、特異的に予防あるいは治療を行うことができるようになったことは、さらなる治療成績向上につながる結果となった。

それでは腎移植の現状はどうであろうか。現在日本では年間約 1600 例の腎移植が行われている。上述した免疫抑制療法の発展に伴い、治療成績が向上したこともあり、2002 年以降は毎年 100 件程度の増加となっている。しかし、この増加は生体腎移植数の増加によるもので、献腎移植数は全く増加していない（図 2）。また献腎移植数と比較して、生体腎移植数の割合が圧倒的に多いのが日本の特徴といえる。これは献腎ドナーの不足による献腎移植数の低迷によるものである。1997 年の臓器移植法施行、さらには 2009 年臓器移植法改正により、脳死下臓器提供増加による献腎移植数の増加が期待された。しかし心停止下提供が脳死下提供に移行したのみで献腎移植総数は全く

増加していない。

そうした背景のなかで日本の治療成績は年代ごとに向上している。2006 年以降の腎移植生着率は献腎移植 1 年 93.9%，5 年 83.9%，生体腎移植 1 年 97.8%，5 年 92.8% とされており（図 3）⁹⁾、良好な成績といえる。

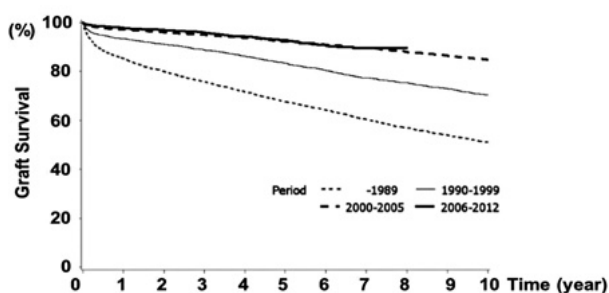
今後は免疫学的ハイリスク症例など適応拡大による症例数増加が予測される。適応拡大する中で、治療成績を向上させていくことが求められる時代と言える。以下では、そのために進歩させるべき技術と克服すべき課題について詳述する。

▶ 腎移植の進歩 ～適応拡大を目指して～

1. 免疫抑制療法の進歩

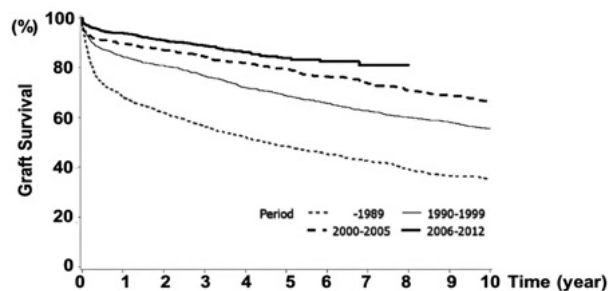
前述したように、1990 年代の CNI の出現により、腎移植の治療成績は劇的に改善した。さらに 2000 年代になると、IL-2 受容体阻害作用を有し、T リンパ球の分化・増殖を抑制する抗 CD 25 キメラ型モノクローナル抗体バシリキシマブや液

A. 献腎移植



	症例数	1年	5年	10年	15年
～1989年	1,223	68.1%	48.6%	35.3%	26.5%
1990年～1999年	1,508	84.5%	68.7%	55.7%	44.3%
2000年～2005年	696	89.7%	79.2%	66.3%	—
2006年～2012年	1,014	93.9%	83.9%	—	—

B. 生体腎移植



	症例数	1年	5年	10年	15年
～1989年	3,611	85.3%	67.6%	51.5%	40.1%
1990年～1999年	3,589	93.4%	83.4%	70.4%	60.3%
2000年～2005年	3,340	97.2%	92.3%	84.9%	—
2006年～2012年	5,945	97.8%	92.8%	—	—

日本移植学会ホームページ，2015臓器移植ファクトブックより引用

■図3 本邦における腎移植治療成績（生着率）

性免疫を抑制する抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブが臨床応用され始めた。そのことによりT細胞を中心とした細胞性拒絶反応とB細胞系による抗体産生が関与する液性拒絶反応の2種類の拒絶反応を個々に抑制するという免疫抑制療法の治療戦略が検討されるようになった。

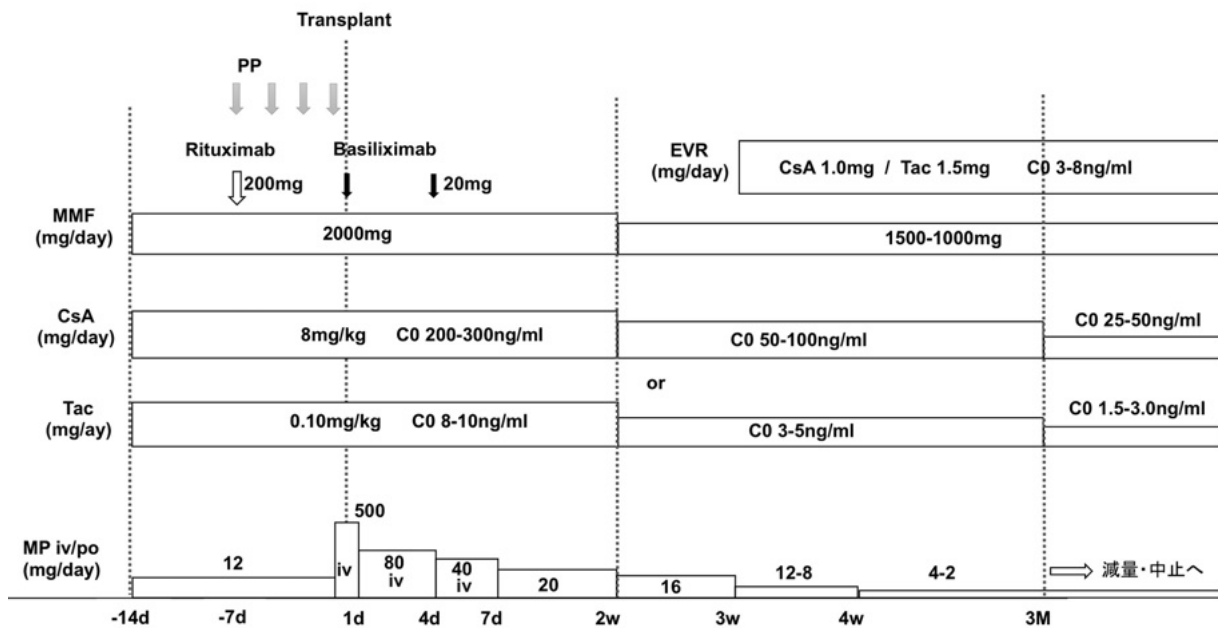
現在標準的な免疫抑制療法は、CsAあるいはTacといったCNIをベースに、代謝拮抗剤MMF、およびステロイド、IL-2受容体拮抗薬バシリキシマブの4剤によるものである。ABO血液型不適合移植などの抗ドナー抗体を有する症例では、抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブの投与を行う。さらに最近では、新規薬剤であるmTOR阻害剤エベロリムス（EVL）を併用したプロトコルが使用されつつある。EVLは、mTOR阻害によるリンパ球増殖抑制以外に、抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、血管内皮肥厚抑制作用を合わせ持つ。その効果から長期成績に寄与する可能性が期待されている。

EVLを用いることにより、CNIあるいはステロイド減量、中止するプロトコルが各施設で検討されている。CNIあるいはステロイドを漸減し

つつ、それらの長期暴露によるデメリットを軽減する試みである。EVLには長期生着実現のキードラッグとなる可能性が期待されている。当施設でも最近では導入早期よりEVLを使用したプロトコルを用いている（図4）。

2. 原疾患の適応拡大

DOPPS（dialysis outcomes and practice patterns study）のデータでも明らかにされているが、わが国の末期腎不全患者の生命予後は、先進国の中でも最も良好であると言える^{10）}。末期腎不全患者の生命予後向上により、以前は慢性糸球体腎炎が多くを占めていた腎移植の原疾患も多様となっている。内科的管理あるいは周術期管理の進歩に伴い、各種疾患の合併症がコントロールされるようになったことが、その要因であろう。糖尿病性腎症やSLE（ループス腎炎）に対する腎移植も増加傾向にある。特に糖尿病性腎症に対する腎移植数の増加は最近顕著である。日本透析医学会統計調査委員会の調査報告では、糖尿病性腎症は末期腎不全の原因疾患として第1位であり、腎移植領域では、2014年の本邦における糖尿病性腎症



■図4 長崎大学における免疫抑制療法プロトコール（免疫学的ハイリスク症例）

PP：血漿交換，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，CsA：シクロスポリン，Tac：タクロリムス，MP：メチルプレドニゾロン，EVR：エベロリムス，C 0：目標トラフ値

の腎移植は16.1%を占めている¹¹⁾。

糖尿病性腎症における腎移植症例の生命予後については、透析患者と比較して、明らかに改善すると報告されている¹²⁾。また透析患者と比較して心血管イベントが減少することにより、治療成績が向上すると考えられている¹³⁾。糖尿病性腎症の腎移植の治療成績を向上させるためには、術前検査による冠動脈疾患の評価が重要である。また2型糖尿病症例は術前肥満を合併している症例が少なからず存在する。術前肥満は移植腎機能に影響する因子であり、移植後はステロイドあるいはTacの使用により耐糖能障害の悪化の可能性がある。さらに糖尿病症例では、移植後早期は感染症、移植後晩期は糖尿病性腎症再発の可能性を考慮する必要がある。移植後は厳重な血糖管理が必要であることは言うまでもなく、肥満を予防するための食事療法、生活療法も重要である。糖尿病性腎症では、移植後の内科的管理が非常に重要である。

3. 年齢の適応拡大

腎移植レシピエントの適応年齢の範囲はどこに

あるのか。日本臨床腎移植学会が提示している生体腎移植ガイドラインにおけるレシピエントの適応基準は、①透析療法を受けているか保存期腎不全であること、②全身性感染症がないこと、③活動性肝炎がないこと、④悪性腫瘍がないこと、の4点のみである¹⁴⁾。年齢に関する記載はなく、個々の症例に応じて適応を判断する必要がある。

小児の末期腎不全患者においては、成長、発達を促し、将来の社会適応を可能にする点で、腎移植を第一選択とするという意見は多い。また以前は低体重乳幼児の腎移植は、年長児と比較してハイリスクと考えられていたが、近年は手術手技や周術期管理の進歩や的確な免疫抑制療法の選択により、治療成績は向上している。小児腎移植臨床統計小委員会の報告では、1986年～2009年までにわが国で行われた小児腎移植数（移植時年齢19歳以下）は1907例で、内訳は生体腎移植1772例、献腎移植285例であり、年間約90例前後の小児腎移植が行われている¹⁵⁾。小児においては、ノンアドヒアランス、生体ドナーが必要、超長期生着の必要性などの問題があるが、慢性腎不全に対する生涯治療を考慮した場合に、腎移植のメリ

ットが非常に大きいと考えられる。

では高齢者に対する腎移植はどうか。米国移植学会のガイドラインでは「健康や生命予後に有益と判断した場合、年齢制限を設けないほうがよい」と提唱している¹⁶⁾。個々の症例に応じて適応の有無を判断する必要がある。以前は末期腎不全高齢者の余命は限られており、周術期死亡リスクが高く、腎移植は適応外と考えられていた。しかし透析導入患者の高齢化と透析患者の合併症管理の向上、周術期管理の安定化により、高齢者レシピエントは増加傾向にある。また夫婦間生体腎移植の普及も、その増加の要因と言える。高齢者レシピエントの死亡率は若年者より高率となるため、移植腎機能喪失理由にDWGF (death with functioning graft) が多くなることが予測される。死亡を治療成績影響因子から除外した death censored graft survival では、治療成績は若年者と比較して同等ないしは良好とされている^{17), 18)}。移植がQOLや認知機能改善に有用という報告もあり^{19), 20)}。高齢者に対する腎移植は、周術期あるいは移植後管理に注意が必要であるが、腎代替療法の選択肢の一つとして考慮すべきと言える。

乳幼児から高齢者まで、適正に症例を選択することで、腎移植は幅広い年齢に適応される治療オプションである。

4. 先行的腎移植の普及

最近の報告では、米国における透析療法を経ない先行的腎移植の割合は、献腎移植の5～7%、生体腎移植の21～27%とされている²¹⁾。わが国でも、先行的腎移植の施行数は増加にあり、2010年には生体腎移植の18%に到達している²²⁾。近年はさらに増加傾向であると考えられ、生体腎移植の20～50%が先行的腎移植となっている施設もある。先行的腎移植は、①透析導入後に進展する動脈硬化や心血管病などの透析関連合併症の回避、②内シャントや腹膜透析カテーテル設置といったアクセス手術の回避、③小児における腎不全の暴露による発育、成長障害の回避、などがメ

リットとして挙げられる。また透析症例に対する腎移植と比較して、透析関連合併症あるいは周術期関連合併症のリスクが軽減できるため、生存率、生着率が改善するとされている²³⁾。

しかし一方で、腎移植を希望し、移植施設に紹介された際に、透析導入直前であり、透析導入後に腎移植を計画する症例も少なからず存在する。腎移植では術前スクリーニング検査が重要であり、また手術に際して術前全身状態を良好に保つ必要がある。わが国の先行的腎移植の大半は生体腎移植であり、先行的腎移植を的確な時期に行うためには、移植医への適正な時期の紹介が必要である。移植施設に紹介されても、約4割が先行的腎移植を施行できずに、透析導入後に移植となったという報告もある²⁴⁾。

先行的腎移植の治療成績は良好であり、末期腎不全の生涯治療を俯瞰した場合に、先行的腎移植は、末期腎不全患者の長期生存に寄与する治療方法の一つである。

5. 免疫学的ハイリスク症例への挑戦

前述した免疫抑制療法の開発と進歩により、免疫学的ハイリスク症例への腎移植が増加傾向にある。免疫学的ハイリスク症例とは、ABO血液型不適合移植における血液型関連抗体やドナー特異的抗HLA抗体などの抗体関連型拒絶反応(AMR: Antibody-mediated rejection)を起こしうるドナーに対する抗体を有するレシピエントと一般的に定義されている。ドナー特異的HLA抗体は、輸血、出産、移植などの感作歴によって形成される可能性がある。献腎移植の少ないわが国では、生体腎移植数の増加が顕著であり、免疫学的にリスクの高いドナーとレシピエントの組み合わせで生体腎移植を施行せざるを得ないという背景がある。

AMRを抑制、回避するための治療戦略は何か。その治療法の目的は、抗体産生に関与する形質細胞、活性型B細胞などのB細胞系の機能を抑制することである。実際には、①血漿交換による抗

体除去、②MMFなどの代謝拮抗剤を主とした維持免疫抑制による抗体産生抑制、③CD 20 抗原を標的としたリツキシマブ使用による抗体産生細胞除去、の3本柱である。生体腎移植の適応拡大を探究したわが国では、この分野の臨床研究では世界をリードしてきたといえる。特にABO血液型不適合移植の適応拡大への貢献は非常に大きいものがある。

かつてはABO血液型不適合移植あるいはリンパ球クロスマッチ陽性抗HLA抗体陽性移植は禁忌とされていた。脱感作療法の開発により、臨床的に可能となり適応は拡大された。しかし、過剰免疫の可能性や慢性抗体関連拒絶反応への移行による長期生着への影響が懸念される。今後症例の綿密なフォローアップが重要である。

▶ 腎移植の課題

～長期生着を阻む因子とその対策～

1. 慢性拒絶反応（慢性抗体関連型拒絶反応 chronic antibody-mediated rejection : CAMR）

前項で述べたように、免疫学的ハイリスク症例が増加傾向にあるが、既存抗体による急性抗体関連型拒絶反応（AAMR）は血漿交換などの抗拒絶反応治療により回復する症例も多い。しかし、不完全な免疫抑制と新規抗体（*de novo* 抗体）出現による慢性抗体関連型拒絶反応（CAMR）の長期生着への影響が最近注目されている。慢性期に徐々に移植腎機能障害が進行するため、見逃されうる病態であるが、移植腎機能廃絶理由の一つとして非常に重要である。

治療はMMFの使用による維持免疫抑制剤の強化、アンギオテンシン受容体阻害薬やスタチン製剤による内科的治療などがあるが、発症すると進行抑制が難しい症例が多い。最近ではリツキシマブによる回復が期待されているが、症例報告にとどまっている。大量ガンマグロブリン投与の可能性も報告されている²⁵⁾。

いずれにしてもCAMRは長期生着を阻害する因子である。発症を回避する治療戦略の組み立てが重要である。

2. 感染症

免疫抑制療法は拒絶反応も感染症も起こさないバランスを保つことが重要であり、そのバランスが個々の症例で異なるのが移植後管理の難しいところである。2000年以降はCsAより強力な免疫抑制療法を有するCNIであるTacにMMFやバシリキシマブが併用されることにより、さらに強力な免疫抑制療法が日常診療で行われるようになった。そのため過剰免疫による移植腎機能あるいは生存率への影響が危惧される。長期生着阻害の一因となる感染症で代表的なものに、BKウイルス（BKV）感染症とEpstein-Barrウイルス（EBV）による移植後リンパ球増殖性疾患（PTLD）がある。

BKVは尿路に潜在性に存在し、免疫抑制療法下に再活性化され逆行性に感染し、腎障害をきたす。PTLDはEBV感染症が原因となる移植後リンパ球増殖性疾患で各種臓器に腫瘍性病変をきたし、臓器障害をきたす。特に小腸病変による消化管穿孔や、中枢神経病変の出現は直接生命予後に影響する。PTLDは移植後に発生する悪性疾患の中では頻度が高く、悪性リンパ腫と同様の臨床経過をたどることがあり、生命予後に影響する疾患といえる^{26), 27)}。BKVによる腎障害は発症すると治療困難であり、高率に移植腎機能喪失となる²⁸⁾。両者とも過剰免疫抑制の関与が考えられる疾患であり、腎移植生着率、生存率に影響することから長期生着を阻害する因子として見過ごすことができない病態と言える。

3. 悪性腫瘍

長期の免疫抑制療法やウイルス感染により腎移植後の悪性腫瘍の発生頻度が正常人と比較して高率であることは数多く報告されている^{29) - 31)}。Gallagherら³²⁾によるフォローアップ期間中央値

■表 1 維持免疫抑制剤と主な副作用

免疫抑制剤の種類	薬品名	副作用
カルシニューリン阻害剤	シクロスポリン	高血圧・脂質異常・腎毒性・肝機能障害・歯肉肥厚・多毛
	タクロリムス	高血圧・耐糖能異常・腎毒性・振戦
代謝拮抗剤	ミコフェノール酸モフェチル	骨髄抑制・消化器症状
	アザチオプリン	骨髄抑制・肝機能障害
	ミゾリビン	骨髄抑制・高尿酸血症
副腎皮質ステロイド	プレドニゾロン メチルプレドニゾロン	高血圧・耐糖能異常・脂質異常・骨塩減少・消化性潰瘍
mTOR 阻害剤	エベロリムス	脂質異常・耐糖能異常・蛋白尿・創傷治癒遅延・口内炎

20.6 年の長期生着例 488 例の検討では、悪性腫瘍の発生頻度は 46% と報告されており、長期の免疫抑制療法の暴露は悪性腫瘍を高頻度に発生することが示されている。免疫抑制剤の長期暴露は悪性腫瘍発生リスクであることは明らかである。特に CNI のリスクは考慮すべきであり、近年の CNI 減量・中止プロトコルの有用性が検討される要因の一つである。抗腫瘍作用のある EVL の使用による長期生着例での悪性腫瘍の発生頻度抑制の効果が近年報告されている³³⁾。

また腎移植後悪性腫瘍のスクリーニングの重要性が指摘されている^{34), 35)}。スクリーニングによる早期発見が難しい悪性腫瘍もあるが、当院での悪性腫瘍発生症例においても、スクリーニング発見症例と有症状発見症例では、有症状発見症例が明らかに予後不良であった。免疫抑制療法が悪性腫瘍の急速な進行に関与する可能性があり、移植後悪性腫瘍スクリーニングは非常に重要である。適切なスクリーニングの時期、方法は検討課題であるが、スクリーニング施行が腎移植治療成績に影響するのは間違いない。

4. 生活習慣病

慢性腎臓病 (CKD) において生活習慣病は腎死率および生存率の増悪因子であることはよく知られている。当科の腎移植後フォローアップ症例 (対象 111 例、観察期間 10±9.4 年) の検討にお

いても、腎移植レシピエントは CKD 分類 3 T が 62%、4 T が 22% であり、CKD-T 分類で評価した場合に、多くの症例が CKD ステージ 3 以上であった。また免疫抑制剤の副作用には高血圧、耐糖能異常、脂質異常、高尿酸血症といった生活習慣病が数多く存在する (表 1)³⁶⁾。わが国の腎移植レシピエントのメタボリック症候群の発生頻度は男性 3 人に 1 人と高率に発生しているという報告もある³⁷⁾。腎移植例においても生活習慣病の発生が生着率および生存率の悪化因子となることが知られている^{38), 39)}。また BMI の増加が移植腎機能悪化と相関があることが報告されており⁴⁰⁾、長期生着を目指すためには生活習慣病の発症予防あるいは是正といった内科的管理が非常に重要である。

5. 移植内科医、移植外科医の連携と多職種連携

近年、腎移植の適応拡大に伴い、免疫学的あるいは非免疫学的ハイリスク症例の長期生着をどう達成するかが問題となっている。腎移植において、術前検査によるスクリーニングと実際の移植手術、術後管理が重要であることは間違いないが、移植後維持期の管理も重要である。これまで述べてきたように、長期生着を目指すためには、移植後の内科的管理が重要であることは明らかである。

末期腎不全の治療選択提示は内科医により行われることが多い。そこで腎移植が治療オプション

として提示される。現在は腎移植の適応判断は移植外科医が行うことが多く、周術期管理は外科医の責任の範囲であろう。しかし移植後維持期は、慢性拒絶反応の抑制、生活習慣病の評価と管理、感染症あるいは悪性腫瘍のスクリーニングがその管理内容である。腎移植において移植内科医と移植外科医が協力して、症例数の増加と質の担保を確保することが重要である^{41), 42)}。さらには、レシipient移植コーディネーター、移植腎病理担当医、免疫学的検査担当医、薬剤師との多職種連携が成績向上に密接に関連していると考えられる。

当院では泌尿器科と腎臓内科が病棟を同一にして、移植外科医と移植内科医が毎日顔を合わせ、いつ何時でも症例についてディスカッションする環境が整っている。また月2回の移植カンファレンスを行い、多職種による移植前あるいは移植後の症例の問題解決を図り、短期成績のみならず、長期成績向上を目指す努力を日々行っている。泌尿器科医（移植外科医）と腎臓内科医（移植内科

医）と、そして多職種スタッフ全員が、長期生着と適応拡大を目指して、日々、病棟あるいは外来といった現場に集合していると言える。

▶ おわりに

腎移植の治療成績は以前と比較して明らかに向上している。さらに手術手技の確立と免疫抑制療法の進歩により、その適応は拡大しつつある。免疫学の壁、原疾患の壁、年齢の壁はなくなりつつある。末期腎不全患者の生涯治療を検討する場合に、治療選択肢として腎移植を積極的に検討すべきである。ただし、ドナー確保の観点からすると、献腎移植数の少ないわが国では、生体ドナーの増加という問題が生じる。献腎移植の普及、増加に取り組むつつ、長期生着の阻害因子の解決に尽力し、成績向上を目指す努力が、我々移植医には必要である。

参考文献

- 1) Murray JE, Harrison JH. Surgical management of fifty patients with kidney transplants including eighteen pairs of twins. *Am J Surg* 105: 205–218, 1963
- 2) Calne RY, Alexander GP, Murray JE. A study of the effects of drugs in prolonging survival of homologous renal transplants in dogs. *Ann NY Acad Sci* 99: 743–761, 1962
- 3) Hopewell J, Calne RY, Beswick I. Three clinical cases of renal transplantation. *Br Med J* 1: 411–413, 1964
- 4) 高橋公太. 腎移植の歴史. 「腎と透析」編集委員会編. 腎と透析2014 Vol.76増刊号 透析と腎移植のすべて, pp. 19–24, 東京医学者, 東京, 2014
- 5) Starzl TE, Marchioro TL, Zühlke V, Brettschnider L. Transplantation of the kidney. *Med Times* 95: 196–208, 1967
- 6) Calne RY, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2: 1323–1327, 1978
- 7) Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, Hori S, Asano T, Isono K. Studies of the induction and management of long-term graft acceptance by treatment with FK506 in heterotopic cardiac allotransplantation in rats. *Transplantation* 44: 734–738, 1987
- 8) Deierhoi MH, Kauffman RS, Hudson SL, et al. Experience with mycophenolate mofetil (RS61443) in renal transplantation at a single center. *Ann Surg* 217: 476–482, 1993
- 9) <http://www.asas.or.jp/jst/pro/pro8.html>
- 10) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns

Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 14: 3270 – 3277, 2003

- 11) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会．腎移植臨床登録集計報告(2015) 2014年実施症例の集計報告．移植 50: 138 – 155, 2015
- 12) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al . Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Eng J Med* 341: 1725 – 1730 , 1999
- 13) Cosio FG, Hickson LJ, Griffin MD, Stegall MD, Kudva Y. Patient survival and cardiovascular risk after kidney transplantation: the challenge of diabetes. *Am J Transplant* 8 : 593 – 599, 2008
- 14) 佐藤滋．腎移植の適応．泌尿器外科26: 1605 – 1610, 2013
- 15) 穴戸清一郎．小児腎移植の現況と今後の課題．医学のあゆみ 244: 919 – 923, 2013
- 16) Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guideline. *Am J Transplant* 1 : S 3 – S95, 2001
- 17) Oniscu GC, Brown H, Foysythe JL. How old is old for transplantation? *Am J Transplant* 4 : 2067 – 2074, 2004
- 18) Tullius SG, Tran H, Guleria I, Malek SK, Tilney NL, Milford E. The combination of donor and recipient age is critical in determining host immunoresponsiveness and renal transplant outcome. *Ann Surg* 252: 662 – 674, 2010
- 19) Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Ćurković K, Šain M. Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 34: 399 – 406, 2011
- 20) Weber M, Faravardeh A, Jakson S, et al. Quality of life in elderly kidney transplant recipients. *J Am Geriatr Soc* 62: 1877 – 1882, 2014
- 21) Vats AN, Donaidson L, Fine RN, Chavers BM. Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children: a NAPRTCS Study. *North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation* 69: 1414 – 1419, 2000
- 22) 八木澤隆．わが国における先行的腎移植の現況と展望．変貌する腎移植，高橋公太編，日本医学館，東京，pp .19 – 27, 2012
- 23) Kasiske BL, Sydney JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the advantaged. *J Am Soc Nephrol* 13: 1358 – 1364, 2002
- 24) 中川由紀，斉藤和英，高橋公太．腎移植の至適フォローアップ—長期生着を目指して—2. preemptive 腎移植の適応と拡大，泌尿器外科25(臨増): 1055 – 1057, 2012
- 25) Bachelet T, Nodimar C, Taupin JL, et al. Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study. *Clin Transplant* 29: 439 – 446 , 2015
- 26) Maksten EF, Vase MØ, Kampmann J, et al: Post-transplant lymphoproliferative disorder following kidney transplantation: a population-based cohort study. *Transpl Int* 29: 483 – 493, 2016
- 27) Lim WH, Russ GR, Coates PT. Review of Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disorder post-solid organ transplantation. *Nephrology* 11: 355 – 366, 2006
- 28) Kuypers DR. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 8 : 390 – 402, 2012
- 29) Penn I, Sarzl TE. Malignant tumors arising de novo in immunosuppressed organ transplant recipients. *Transplantation* 14: 407 – 417, 1972
- 30) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4 : 905 – 913, 2004
- 31) Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, et al. Cancer risk after kidney transplantation in the Nordic countries, 1964 – 1986. *Int J Cancer* 60: 183 – 189, 1995 .

- 32) Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 21: 852–858, 2010
- 33) Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev* 27: 97–107, 2013
- 34) Webster AC, Wong G, Craig JC, Chapman JR. Managing cancer risk and decision making after kidney transplantation. *Am J Transplant* 8 : 2185–2191, 2008
- 35) Kato T, Kakuta Y, Abe T, et al. The benefits of cancer screening in kidney transplant recipients: a single-center experience. *Cancer Med* 5 : 153–158, 2016
- 36) Kasiske BL, Zeier M. Special issue: KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9 (Suppl 3): S 1 – S155, 2009
- 37) Naganuma T, Uchida J, Kinoshita Y, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Japanese renal transplant recipients. *Nephrology* 12: 413–417, 2007
- 38) Porrini E, Delgado P, Bigo C, et al. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 48: 134–142, 2006
- 39) de Vries AP, Bakker SJ, van Son WJ, et al. Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally. *Am J Transplant* 4 : 1675–1683, 2004
- 40) Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chalopin JM. One-year post-transplant weight gain is a risk factor for graft loss. *Am J Transplant* 5 : 2922–2928, 2005
- 41) 松井勝臣, 佐々木秀郎, 力石辰也ほか. 腎移植レシピエントの新血管系合併症リスク管理における内科医介入の影響. *移植* 46: 335–342, 2011
- 42) 川口竹彦, 長浜正彦, 後藤憲彦. 腎移植前の内科管理—移植前に腎移植の予後は決まる— . *日臨腎移植会誌* 1 : 1133–1142, 2013