

ここまで進んだわが国の腎移植

—— 先進医療から日常診療へ ——

福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科学 升谷耕介

key words

改正臓器移植法，血液型不適合移植，先行的腎移植，内科合併症，免疫抑制療法

▶ はじめに

腎移植は，慢性腎不全患者に他者の健常腎を移植する治療法である。腎移植が成功すると，腎不全による諸症状や透析療法から解放され，永続的な免疫抑制薬の服用が必要ではあるが，健常人とほぼ変わらない生活を送ることができる。欧米では腎移植と透析療法は腎代替療法の両輪を担うと考えられているが，わが国の腎代替療法は血液透析に大きく偏り，透析患者当たりの移植数は少ない。その最大の要因は死体臓器提供の絶対的な不足であるが，その他にも腎移植の生着率が過去においては十分ではなく，患者や医療従事者に有効な腎代替療法として認識されなかったことが挙げられる。

ただし，後者の状況は近年大きく変化し，免疫抑制療法の進歩，抗ドナー抗体検出法や脱感作療法の進歩，感染症を中心とする合併症対策等，各方面における進歩はめざましい。それに伴い移植腎の生着率，患者生存率は飛躍的に向上し，生体腎移植に関しては既に日常診療の域に達したと言える。一方，献腎（死体腎）移植は依然として少ない。2010年に改正臓器移植法が施行された後に一時落ち込んだ臓器提供は現在回復基調にある。

それでも献腎移植希望者は約1万2000人いるため，献腎待機年数は約16年と極めて長い状態が続いている¹⁾。

腎移植は今も移植外科医を中心に実施されており，移植希望者・移植患者数の増加に伴い，移植をサポートする腎臓内科医，各診療科医，移植コーディネータや移植医療の特殊性を知るメディカルスタッフ等，周辺の人材不足が目立ってきている。本稿では，慢性腎臓病診療や透析療法に従事する医療スタッフが腎移植に関する知識を深め，積極的に移植医療に参加できるようになることを目的に，わが国における腎移植の現状と最近の話題について述べる。

▶ わが国の献腎移植と改正臓器移植法

腎移植の本来あるべき姿は，亡くなった方からの善意の提供による移植（献腎移植）である。脳死ドナーからの臓器移植が定着している欧米においては，腎移植登録希望者は数年で移植を受けることができる。わが国では，文化や宗教観の違い等複雑な背景があり，臓器提供者数は長らく年間

100 例前後に留まってきた。臓器移植法施行前や施行後で脳死下の提供が少なかった時代には、心停止ドナーから献腎提供が行われ、死戦期低血圧や温阻血時間等、厳しい条件で移植が行われていた。

ここでわが国の臓器移植の歴史を振り返ってみる。1985 年に「角膜移植に関する法律」が、1979 年に「角膜および腎臓の移植に関する法律」が制定され、心臓死のもとで角膜と腎臓の提供が行われた。1997 年に制定された「臓器の移植に関する法律」により、脳死下に摘出しなければ移植臓器が機能しない心臓や肝臓等の移植への道が開けた。この法律では、①本人が生前に臓器提供を目的とした脳死判定を受ける意思を書面で表示し、②かつ遺族がそれを拒まないことを条件として脳死を含む死体から臓器提供が可能、というものであった。しかし、その後も脳死下の臓器提供は 10 年以上にわたり低迷した。

このような背景をふまえて 2010 年に改正臓器移植法が施行された。変更は 2 段階で行われ、①臓器を提供する意思表示に併せて、親族に対し臓器を優先的に提供する意思を書面により表示できるようになること、②本人の臓器提供の意思が不明な場合も、家族の承諾があれば臓器提供できるようになったこと、となった。これにより、15 歳未満の患者からも臓器提供が可能となった。親族優先提供についてはレシピエント候補となる親族が日本臓器移植ネットワークに登録していることが必要で、候補者は 1 親等に限り、自殺者からの優先提供は認めないこと等が運用指針に盛り込まれた。今回の改正では、脳死を一律に人の死とすることや、本人の意思が不明な場合でも家族の承諾で提供できる点で、制度上は欧米諸国に並んだといえる。

法改正に伴い、脳死下での臓器提供は順調に増加している、心停止下の提供者は一時大きく落ち込んだが、現在その数も回復基調にあり、脳死と心停止を合わせた臓器提供者数はこれまでにない数に増加することが予想される。今後の献腎提供の増加に対応できるよう各移植施設は体制を整備しなくてはならない。なお、2012 年 7 月より、

1 年以内に腎代替療法が必要となることが予想される患者もネットワークへの登録が可能となり、先行的献腎移植待機患者として現在 100 名以上が登録され、先行的献腎移植の小児例も見られるようになった。

▶ 生体腎移植の適応拡大

①生体腎ドナー・レシピエントの適応

わが国では生体移植が腎移植の大半を占めている。レシピエントの医学的な適応基準は、透析療法が必要、あるいは近い将来必要と考えられる慢性腎不全で、全身麻酔下の手術に耐えうる心肺機能を有していること、活動性の感染症、悪性腫瘍等のないことである。この基準によると多くの患者が腎移植の適応を有すると考えられるが、高齢者や長期透析患者では、頸動脈や冠状動脈等、重要な動脈の石灰化病変も考慮すべきである。糖尿病性腎症の増加と透析患者の高齢化が進んでおり、術前の心血管病の評価は重要である。

生体腎ドナーの医学的基準としては、レシピエントに不利となる感染症や悪性腫瘍が移植により持ち込まれないこと、腎提供によりドナーの健康が損なわれないことが重要である。海外における生体腎ドナー適応基準はアムステルダムフォーラムレポート²⁾に記載されているが、日本人にそのまま適用するには問題があり、2014 年に日本移植学会、日本臨床腎移植学会、日本腎臓学会、日本透析医学会の共同で「生体腎移植のドナーに関するガイドライン」が発表された。また、倫理的な配慮から、わが国では 6 親等以内の血縁者、配偶者とその 3 親等以内の姻族からの移植を原則とし、提供に際しては免許証、保険証等の身分証明書や戸籍謄本等によりドナーとレシピエントとの関係を確認することが求められる。

死体臓器提供の不足、生体腎移植の増加は日本だけの問題ではなく、生体腎ドナーの予後に関するデータも集積してきたことから、2017 年に KDIGO が生体腎ドナーに関するガイドラインを発表した³⁾。この内容は今後日本の生体腎ドナー

の選択や術前評価に大きな影響を与えるものと考えられる。

②先行的腎移植

最近の傾向として、透析療法を経ない先行的腎移植が増加している。欧米諸国では先行的腎移植が早くから行われ、その臨床的意義が明らかにされた。先行的腎移植では動脈硬化や心血管病が軽度な段階で移植が出来ること、アクセス造設等、透析療法にまつわる諸問題や小児の成長障害が回避できる等の利点を持つ。また、先行的腎移植症例の生存率と移植腎生着率が非先行的移植例に比べて優れていることが欧米から示され⁴⁾、わが国の CKD 診療ガイドラインでも先行的腎移植が取り上げられた。従来は小児腎不全患者に対して行われていた移植の形態であるが、近年では成人の移植希望者が増加している。腎代替療法が必要となる患者を診療しているのは主に腎臓内科医であるが、適切な時期、具体的には CKD ステージ G4 のうちに腎移植を含む 3 つの腎代替療法に関する情報提供を行い、ステージ G5 になった時点で移植希望者を移植医へ紹介することが求められる時代である。高度腎不全の状態で術前検査や手術を行うことは危険を伴う。安全に先行的腎移植を行うために、腎専門医への啓発と同時に、移植施設の腎臓内科医の積極的な関与も必要である。

③血液型不適合移植

透析患者の増加やドナー不足の深刻化に伴い、従来は禁忌と考えられていた血液型不適合移植が世界中で行われるようになった。1985 年に Alexandre らは移植前に血漿交換と脾摘を行い、良好な成績が得られたことを報告した。わが国でも 1989 年に高橋らによって 1 例目の血液型不適合移植が行われた。2012 年のわが国の集計によると、生体腎移植における血液型不適合移植の割合は 28% に上っている¹⁾。移植成績も年代ごとに向上し、血液型不適合症例の腎生着率は適合症例のそれと変わらないものになっている⁵⁾。血液型不適合移植を行うには、血漿交換により血液型抗体を除去し、かつ新規の抗体産生を抑制するた

め免疫抑制薬をより早期に開始し、かつては脾臓摘出を行っていた。近年ではリツキシマブ（抗 CD20 抗体）投与により脾摘を回避できるようになった。2016 年 2 月より血液型不適合腎移植・肝移植におけるリツキシマブの使用が保険承認され、血液型不適合移植はさらに身近なものとなった。

④既存抗体陽性例への対応

組織適合性検査も移植の適応を決める上で重要である。前感作抗体（主に抗 HLA 抗体）は過去の輸血、妊娠、臓器移植によって産生され、特にドナーに対する抗体（Donor specific antibody, DSA）を有している場合、強い急性抗体関連拒絶を発症する危険がある。リンパ球交差試験陽性のドナーからの移植は原則として行わないが、同検査では低力価の DSA を検出できないという大きな弱点があり、陰性の場合でも急性抗体関連拒絶反応を起こすことが過去には見られた。近年では、フローサイトメトリーの技術を用いた Flow-PRA 法や Luminex 法等、高感度の抗 HLA 抗体検査法を多くの施設が導入している。これらの検査で DSA 陽性と判定された場合も、術前血漿交換やリツキシマブ、ガンマグロブリン大量療法等の脱感作療法により、急性抗体関連拒絶の回避が可能となりつつある。

▶ 免疫抑制療法の進歩

かつて、移植腎喪失の最大の原因は拒絶反応であった。1980 年代以降、免疫抑制薬の進歩は目覚ましく、急性拒絶反応の頻度は最近の内外の報告を見ると 5 ～ 15% 程度に低下している。後述の通り免疫抑制薬は時代とともに白血球全体から T リンパ球をより選択的に抑制するものに変化している。わが国で現在投与可能な免疫抑制薬を表に示す。それぞれの薬剤を導入期、維持期、拒絶反応治療等、移植後の時期や病態に応じて使い分けている。

表 わが国の腎移植において現在使用可能な免疫抑制薬

	一般名（商品名）
カルシニューリン阻害薬	シクロスポリン（サンディミュン [®] 、ネオーラル [®] ） タクロリムス（プログラフ [®] 、グラセプター [®] ）
代謝拮抗薬	アザチオプリン（イムラン [®] 、アザニン [®] ） ミゾリビン（ブレディニン [®] ） グリペリムス（スパニジン [®] ） ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト [®] ）
副腎皮質ステロイド薬	プレドニゾロン（プレドニン [®] ） メチルプレドニゾロン（ソルメドロール [®] 、メドロール [®] ）
mTOR 阻害薬*	エベロリムス（サーティカン [®] ）
抗体医薬**	抗ヒト胸腺ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン [®] ） バシリキシマブ（シムレクト [®] ） リツキシマブ（リツキサン [®] ）

* mTOR: mammalian target of rapamycin

** ムロモナブ CD 3（オルソクロン OKT 3[®]）は2010年末に製造中止

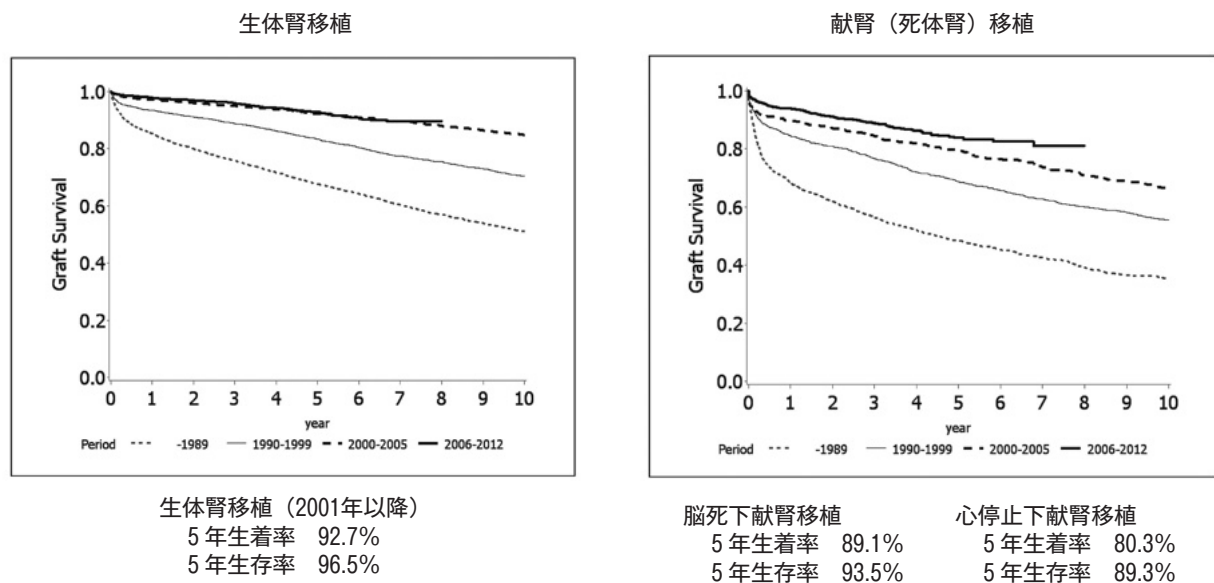


図1 わが国の年代別移植腎生着率（文献6より引用，改変）

① カルシニューリン阻害薬（Calcineurin inhibitor：CNI）

シクロスポリンはヘルパーT細胞の細胞質内でシクロフィリンと結合し，カルシニューリン活性を阻害し，サイトカイン産生を抑制する．作用機序がT細胞特異的であることから，代謝拮抗薬に見られる骨髓抑制や細菌感染等の副作用が少なく，拒絶反応抑制効果が強い．わが国では1986年から腎移植に応用され，腎生着率の向上に大きく貢献した．1993年から使用可能となったタクロリムスは，同じくヘルパーT細胞のFK binding

proteinと結合し，カルシニューリン活性を阻害する．タクロリムスについては1日1回投与が可能な徐放カプセル製剤も開発され，2008年より使用可能となった．シクロスポリン，タクロリムスはともに薬物血中濃度が免疫抑制効果や副作用と相関することが知られ，TDM（therapeutic drug monitoring）が必要である．CNIに代謝拮抗薬と副腎皮質ステロイド薬を加えた3剤併用療法が定着しているが，長期の問題として腎毒性（間質線維化，細動脈病変）があるため，新規免疫抑制薬との併用によりCNIをより低用量で用いる試みがなされている．年代別の生体腎，献腎

移植の成績を図1に示す⁶⁾。CNIが免疫抑制療法の中心を担う時代に入り移植成績が劇的に向上しているのが分かる。

②代謝拮抗薬

CNIが登場するまではアザチオプリン (AZ) が免疫抑制薬の主役であった。リンパ球以外の細胞も広く抑制するため、骨髄抑制、肝機能障害、脱毛、間質性肺炎等が問題となった。最近の腎移植では維持免疫抑制療法として使用されることは稀であるが、妊娠出産時の安全性が経験的に知られており、児希望の移植患者で他の代謝拮抗薬を投与中の場合、AZへ変更した後に妊娠を計画する。ミゾリピンはAZと同様にプリン代謝を阻害してリンパ球の増殖を抑制する。副作用はAZと同様であるが、AZより軽度である。グリペリムスは急性拒絶の治療の際、副腎皮質ステロイド薬と併用で用いられる。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は肝で代謝されてミコフェノール酸 (MPA) となり、リンパ球合成の *de novo* 経路を阻害する。現在、わが国で最も多く用いられている代謝拮抗薬で、2000年以降の移植成績向上に大きく貢献した (図1)。副作用は消化器症状、肝障害、骨髄抑制等があり、ウイルス感染にも注意が必要である。2012年4月よりMPAの血中濃度測定が保険適用となったが、TDMが全ての施設で行われているわけではなく、その有用性は現在も国内外で検討中である。

③ Mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害薬

エベロリムスは細胞の成長、増殖、生存及び血管新生に関与する mTOR に結合し、インターロイキン 2 で刺激された T 細胞の増殖を抑制する。わが国では 2007 年から心移植、2011 年から腎移植に応用されている。また、高用量のエベロリムスは腎細胞癌、膵神経内分泌腫瘍の治療薬でもある。本薬剤を用いた免疫抑制プロトコールは施設間で一定していないが、多くの施設が CNI と併用し、CNI の減量が可能となることを期待してい

る。副作用には口内炎、脂質異常、創傷治癒遅延、蛋白尿等がある。MMF に比べウイルス感染の合併が少ない特徴があり、移植腎の慢性動脈病変や悪性腫瘍の発症予防効果も期待されている。ただし、免疫抑制作用以外の副次的な効果については今後の臨床研究の結果が待たれる。

④副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬は臓器移植の臨床において、古くから使用されている。リンパ球・マクロファージの細胞内レセプターと結合し、サイトカイン産生抑制、リンパ球・マクロファージの増殖や抗原提示能の抑制等、幅広い作用を有する。他の免疫抑制薬の進歩により、副腎皮質ステロイド薬の投与量は少なくなってきており、早期減量や中止も多くの施設で試みられている。一方、本薬剤は今でも急性 T 細胞関連拒絶の第一選択の治療薬であり、メチルプレドニソロン 500 - 1000mg を 3 日間程静注で投与する。

⑤抗体医薬

バシリキシマブは抗 CD 25 抗体で、定常部がヒト、可変部がマウス由来のキメラ型モノクローナル抗体である。移植時と 4 日後に投与し、T リンパ球を 1 カ月以上にわたり抑制する。わが国では 2002 年以降、導入免疫抑制薬として広く使われており、上記の 3 剤併用による維持免疫抑制療法との組み合わせで、T 細胞関連拒絶が大きく減少した。

リツキシマブは B 細胞表面の CD 20 抗原に対するモノクローナル抗体で、B 細胞リンパ腫に対する治療薬であるが、近年では抗体産生を抑制する目的で血液型不適合移植や既存抗体陽性例の移植時、あるいは抗体関連拒絶の治療に用いられる。作用期間が 6 カ月程度と長く、安全性の高い抗体医薬である。まれに遅発性顆粒球減少が起こるが、顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF) によく反応する。

ムロモナブ CD 3 (OKT 3) は T 細胞表面の 83 抗原認識複合体に結合するマウス由来のモノクローナル抗体で、ステロイド抵抗性拒絶反応に対

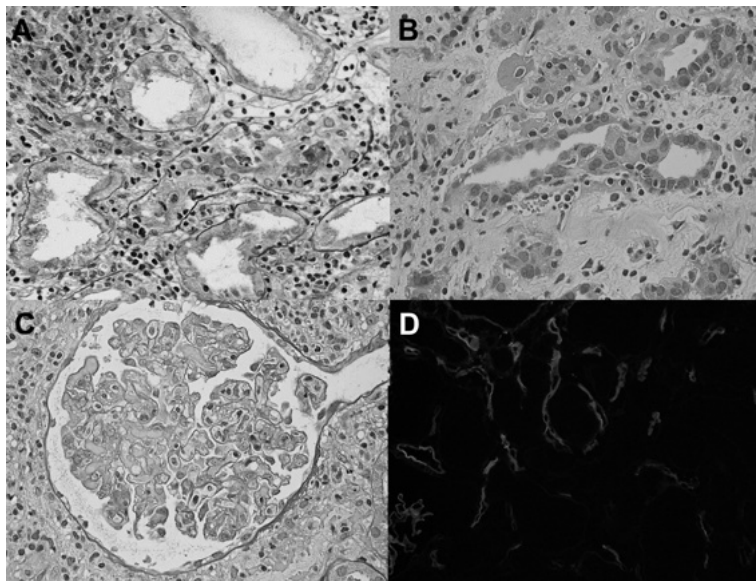


図2 腎移植後急性拒絶反応の病理所見

- A) 急性 T 細胞関連拒絶 Grade IB. 高度の間質細胞浸潤と高度の尿細管炎を認める. PAS 染色, $\times 400$
- B) 急性抗体関連拒絶. 間質には高度の浮腫を認めるが, 細胞浸潤はまばらで, 尿細管炎も軽微である. 一方, 傍尿細管毛細血管 (PTC) は拡張し, PTC 内には一部に好中球を含む単核球浸潤と赤血球のうっ滞を認める. H & E 染色, $\times 400$
- C) 急性抗体関連拒絶. 糸球体内皮細胞の腫大と単核球の浸潤により糸球体係蹄が閉塞する移植糸球体炎の所見と赤血球のうっ滞を認める. PAS 染色, $\times 400$
- D) 急性抗体関連拒絶. PTC に沿って C 4 d がびまん性に線状沈着している. 免疫蛍光抗体法, C 4 d 染色, $\times 400$

し用いられたが, 初回投与時に発熱, 頭痛, 悪心・嘔吐等の副作用が強く, コルチコステロイド等の前投薬が必要であった. OKT 3 は 2010 年末に製造中止となり, これに代わるものとしてより副作用の少ないサイモグロブリンが用いられている. サイモグロブリンは欧米では導入免疫抑制にも用いられるが, わが国では拒絶反応の治療のみ保険適応を取得している.

▶ 拒絶反応の病理診断と Banff 分類

急性拒絶反応は過去において移植腎機能喪失の主要な原因であり, その迅速かつ正確な診断と早期の治療介入は移植医にとって最重要課題であった. 急性拒絶反応を認めた場合, ステロイドパルス療法がまず行われるが, 治療抵抗性を示す場合, 抗ドナー抗体が関与した拒絶反応の可能性をまず考慮しなくてはならない. 急性拒絶反応が純粋に T 細胞関連拒絶でよいのか, 抗体関連拒絶なのか, あるいはその混在した病態なのかを正しく診断できる体制を個々の移植施設が確保する必要があるが, 移植腎病理診断に長けている病理医はわが国においては決して多くない. 移植施設の臨床医と病理医の間で, あるいは施設を越えて移植病理を議論するため移植病理国際会議 (Banff 会議) が

発足し, そこで作成された国際分類 (Banff 分類) は多彩な病理所見の理解と病理診断の標準化に大きく貢献した. 注目すべきは免疫抑制療法の進歩により移植腎病理にも変化が見られ, Banff 会議で議論される内容や, Banff 分類そのものも刻々と変化していることである.

Banff 会議は 1991 年以降, 2 年に 1 度開催され, Banff 分類は急性及び慢性の移植腎病変を半定量的に評価し, 拒絶反応の種類と重症度を表す共通言語として普及した. 1991 年から 1997 年までの Banff 会議では移植腎病変の半定量的評価法の確立と急性 T 細胞関連型拒絶の診断基準の作成に重きが置かれ, 現行の Banff 分類の基本骨格が完成した⁷⁾. 2001 年の Banff 会議で急性抗体関連拒絶の診断基準が議論され, 2003 年に発表された⁸⁾. 図 2 に急性 T 細胞関連拒絶と急性抗体関連拒絶の典型的な組織像を, 図 3 に現在の Banff コードと 2 つの急性拒絶反応との関係を示す.

この間の免疫抑制療法の進歩により急性 T 細胞関連拒絶を中心に拒絶反応の頻度は低下し, その重症度も軽くなっている. 加えて多くの施設が移植後 3 カ月, 6 カ月, 12 カ月等定期生検を行い, 血清クレアチニンの上昇を伴わない無症候性急性拒絶反応を診断し, 積極的に治療介入を行うようになった. 近年では移植後数年が経過

してから起きる新規抗ドナー抗体産生とそれに伴う慢性抗体関連拒絶が長期生着を妨げる要因として重要視され、2005 年会議で議論された慢性抗体関連拒絶の診断基準が 2007 年に発表された⁹⁾。

Banff 分類はその後さまざまな追加や改訂がなされ、最近の Banff 会議ではベースライン生検、血栓性微小血管症、BK ウイルス腎症、再発腎炎等拒絶反応以外の移植腎病変にも議論が拡大している。さらに、光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡を用いた古典的な病理診断にとどまらず、DNA マイクロアレイを用いた分子診断の推進も重要なテーマとなっている。本稿で全てを紹介することは不可能であるため、これら Banff 会議の動向については最新の Banff Meeting Report を参照いただきたい。

▶ 内科系合併症の管理

拒絶反応以外にも腎移植患者には多彩な合併症が起こり得る。その原因は移植後の時期によって異なり、移植後早期は免疫抑制療法も強いことから感染症が多く、維持期に入ると生活習慣病に起因する疾患が増加する。

① ウイルス感染症

免疫抑制薬の進歩により重篤な細菌感染症は減少したが、ウイルス感染症は依然として大きな問題である。移植前にはドナー、レシピエントの各種ウイルス抗体検査を行い、抗体陰性でワクチン接種が必要なもの（水痘帯状疱疹ウイルス等）については接種後に移植を行う。

移植後のウイルス感染として頻度が高いのはサイトメガロウイルス（CMV）感染である。移植後は定期的に抗原血症法によるモニタリングを行い、陽性細胞の増加を認めた場合、バルガンシクロビルにより間質性肺炎や消化管潰瘍等の重篤な感染症への進行を阻止する。多くは外来治療で軽快するが、難治性の場合、免疫抑制薬の減量が必要で、拒絶反応のリスクが増大する。また、若年者に対する移植では、ドナー陽性、レシピエント

陰性（D + / R -）のことがあり、移植を介する初感染に対し厳重な対応が必要となる。2011 年にわが国の医療事情をふまえた「腎移植後サイトメガロウイルス感染症の診療ガイドライン」が日本臨床腎移植学会より発行され、診断と治療の標準化が図られている。2016 年 2 月より D + / R - 症例に対するバルガンシクロビルの予防投与（100 日まで）が保険承認され、わが国においても予防投与と早期投与の両方が実施可能となった。

また、腎移植後の免疫抑制状態で再活性化して移植腎を障害する BK ウイルスが 1995 年以降、問題となっている。有効な抗ウイルス薬が開発されていないため、腎症の多くが難治性であり、治療したとしても移植腎機能障害を残す。移植後早期には血漿による PCR 検査や尿細胞診を用いたスクリーニングによりウイルスの増殖を検出し、腎症に至る前に先行的に免疫抑制薬を減量することが推奨されている¹⁰⁾。これらの対策が世界中で普及し、最近の BK ウイルス腎症の発症率は腎移植症例の 1 - 2 % 程度に留まっている。

EB ウイルスは、B リンパ球の腫瘍性増殖（移植後リンパ球増殖症：PTLD）を起こしうる。EB ウイルスに対しても有効な抗ウイルス薬が存在しないため、血漿 PCR 検査による早期診断と免疫抑制薬の減量・中止が必要である。治療抵抗性の PTLD に対し、リツキシマブが有効であるとの報告がある¹¹⁾。

② 生活習慣病

移植後 1 年を過ぎると、拒絶反応や感染症の頻度は低下する。移植腎が長期生着するようになった結果、最近では生着中死亡の割合が増加している。死亡原因は感染症、心疾患、悪性腫瘍、脳血管障害の順に多く¹⁾、腎移植患者における生活習慣病の管理は重要である。

高血圧は最も頻度が高く、移植腎機能、生命予後の両方に影響を及ぼす。高血圧の成因は、レシピエントが有する動脈硬化、腎性高血圧、CNI による細動脈攣縮等が挙げられる。長期予後改善のため、非移植 CKD 患者と同様の血圧管理（130/80 mmHg 未満）が望ましいとされる。わが

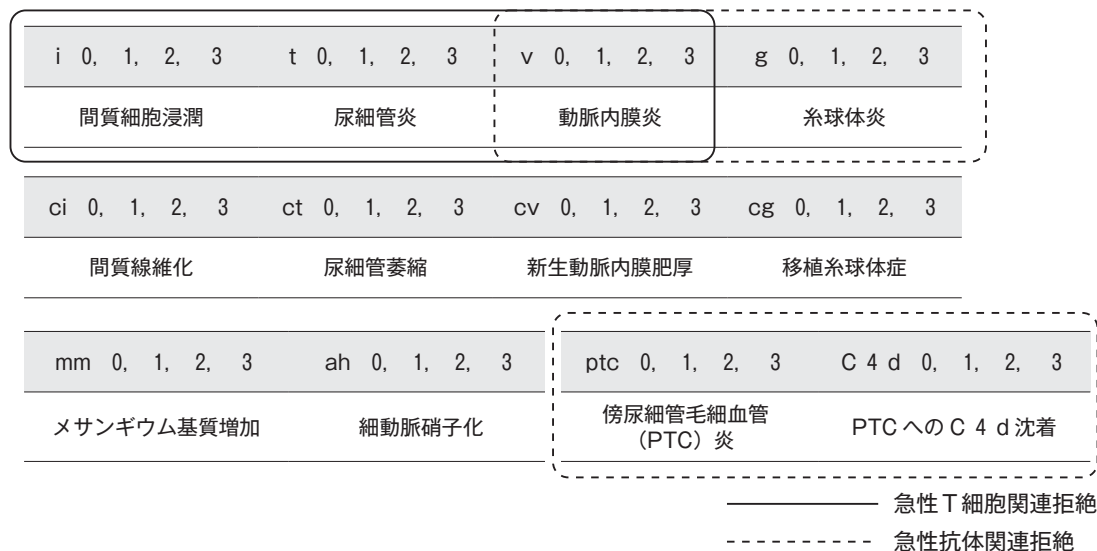


図3 Banff スコア（半定量的評価）と急性 T 細胞関連／抗体関連拒絶の関係
 急性 T 細胞関連拒絶の病理学的な特徴は尿管炎と間質炎、重症例では動脈炎が起る。一方、急性抗体関連拒絶では糸球体炎と PTC 炎が病変の主体で、PTC への C4d 沈着を認める（陰性のこともある）。動脈炎はどちらの拒絶反応でも起こりうる。

国においてはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を中心に高血圧治療が行われているが、実は Ca 拮抗薬との比較で、レニン-アンジオテンシン系抑制薬の移植腎機能に関する優位性は示されていない¹²⁾。その要因として、過去の多くの臨床研究で症例数や観察期間が十分でない等の問題が指摘されている。また、腎移植患者では尿蛋白陽性例の頻度が低いことも影響すると考えられる。

透析患者における糖尿病性腎症の割合は年々増加しており、今後糖尿病患者に対する腎移植も増加が予想される。糖尿病性腎症患者の血糖管理のほか、移植後新規発症糖尿病の診断と治療も重要である。移植後の血糖上昇には、CNI や副腎皮質ステロイド薬、腎機能改善に伴うインスリン代謝の亢進、肥満等が関与する。治療は 2 型糖尿病に準じてライフスタイルの改善、経口血糖降下薬の投与やインスリン療法が行われる。

腎移植患者では脂質異常、特に高コレステロール血症が多い。活動性上昇に伴う食事摂取の増加と肥満、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬等が原因となる。食事・運動療法でコントロールが困難な場合、HMG-CoA 阻害薬を用いるが、シンバスタチンやロスバスタチンはシクロスポリンの血中濃度を上昇させ、横紋筋融解症や肝障害を起こ

し得るため、併用禁忌である。フィブラート系薬剤は中性脂肪を低下させる作用が強いが、腎排泄であるため、原則として移植患者には用いない。

以上のように、腎移植患者の生活習慣病の管理は、非移植 CKD 患者のそれと非常によく似ており、慎重投与、あるいは禁忌の薬剤さえ把握すれば、むしろ内科医が管理すべき病態と考えられる。

③悪性腫瘍

通常、腎移植の術前検査で悪性腫瘍のスクリーニングを行うため、悪性腫瘍の大半は移植後、新たに発症したものと考えられる。腎移植患者においては、①胃癌、大腸癌、乳癌等、一般人口において頻度の高い悪性腫瘍と、②免疫不全状態にある腎移植患者に発生しやすい悪性腫瘍の 2 者を念頭に置いてスクリーニングを行う。後者については欧米人と日本人でやや異なるが、自己腎及び尿路系の癌、皮膚癌、子宮体癌等がわが国の単施設の報告では頻度が高かった¹³⁾。スクリーニングの項目と頻度について定まったものはなく、各施設が独自に計画を立てて行っている。治療は一般の悪性腫瘍の治療に準ずるが、PTLD や Kaposi 肉腫等、ウイルス感染に関連した腫瘍の場合は免疫抑制薬の減量を要することがある。

▶ おわりに

腎移植は腎代替療法の1つとして、既に確立した治療法である。腎移植の本来の姿である献腎移植に関して広く国民が関心を持ち、医学的な問題、制度上の課題をより深く議論できるよう、継続的な啓発活動が必要である。生体腎移植については既に日常診療に域に達したと考えられるが、糖尿

病性腎症の増加、高齢ドナー・レシピエントの割合の増加が予想され、腎臓内科のみならず、糖尿病内科、循環器内科、感染症内科等各診療科との連携が不可欠となる。これに移植コーディネータ、薬剤師、栄養士、検査技師等のコメディカルスタッフを加えた移植チームの構築が、移植医療の質を担保する上で重要である。

参考文献

- 1) 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(2016)2015年実施症例の集計報告と経過追跡調査. 移植 51: 124-144, 2016
- 2) 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 79 (6 Suppl): S53-S66, 2005
- 3) Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 101(8S Suppl 1):S1-S109, 2017
- 4) Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, et al. Preemptive kidney transplantation; the advantage and the disadvantaged. J Am Soc Nephrol 13: 1358-1364, 2002
- 5) Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. Am J Transplant 4: 1089-1096, 2004
- 6) 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(2014)2013年実施症例の集計報告と経過追跡調査. 移植49: 240-260, 2014
- 7) Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 55: 713-723, 1999
- 8) Racusen LC, Colvin RB, Solez K. Antibody-mediated rejection criteria - an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. Am J Transplant 3: 708-714, 2003
- 9) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). Am J Transplant 7: 518-526, 2007
- 10) Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Disease Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. Am J Transplant 13 (Suppl 4): 179-188, 2013
- 11) Parker A, Bowles K, Bradley JA, et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorder in adult solid organ transplant recipients-BCSH and BTS guidelines. Br J Haematol 2010; 149: 693-705
- 12) Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Antihypertensives for kidney transplant recipients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Transplantation 88, 7-18, 2009
- 13) 中島 一朗, 岩藤和広, 岡本雅彦, 北田秀久, 南木浩二. Discussion 腎移植後の悪性腫瘍. 今日の移植 25: 323-352, 2012