

腎不全患者のより良い治療選択のために

～腎移植の基礎知識～

友愛医療センター 腎臓内科 西平守邦

I. はじめに

腎代替療法の選択として、血液透析、腹膜透析、腎移植の3つの選択肢がある。それぞれのモダリティは発展し予後改善への効果も期待できる時代となった。本邦は血液透析の選択割合が多いが、決してそれに流されることなく、その人らしい治療を自由に患者が選べるよう、医師のみならず、多職種で介入しサポートすることが必要である。最近、腎代替療法専門指導士の資格制度も立ち上がった。生命予後やQOLの観点からも腎移植は最善の治療であり、腎臓病診療に関わる多くの医療者が、移植に関して患者説明する機会は増えたはずである。今回は、医療者が、移植についての正しい知識を患者へ適切に説明するための基本的エッセンスについて概説する。

II. 日本の腎代替療法の現状

日本は、諸外国と比較し、血液透析の割合が多い。腎代替療法にしめる腎移植の比率は、北欧や欧米では40%以上であるのに対し、本邦では、3-4%程度である¹⁾。腹膜透析についても同様に約10%に対し、3%程度に過ぎない。血液透析が多い理由として、国民皆保険制度そして血液透析技術の発展による恩恵は十分あると考えるが、腎移植の課題も大き

い。日本は、生体腎移植が殆どで、心停止・脳死下腎移植件数はまだまだ十分ではない。理由として考えられることは、日本の死生観が諸外国と比較し異なっていること、健康保険証や運転免許証の裏面にあるドナーカードでの意思表示が実際されていないことなど情報提供の記載場面が少ないことや、提供施設が少ないなど多くが論じられている。より一層、移植医療に対する理解のため、普及啓発活動、院内体制整備などが求められている。ただ、腎不全患者の高齢化とともに、導入年齢も高齢化している。家族のサポートが前提となる療法選択となるケースも増えている。移植は、周術期リスクを加味した判断や、高齢のマージナルドナーなど、難しい判断をするケースも多い。本邦は諸外国と比較し、高齢腎不全の割合が多い中で、単純に諸外国の比率と比較することは困難であるのも事実である。

III. オプション提示の現状

本邦での血液透析患者を対象とした献腎移植の登録状況の実態調査報告書(n=7194)では、30歳未満の登録状況は約35%に留まっており、30歳台、40歳台については20%弱と更に低い割合であった²⁾。登録しなかった60歳未満の透析患者に対する登録希望の有無の調査では、半数程度が“どちらとも言えない”と回答し、そして“希望しない”と回答し

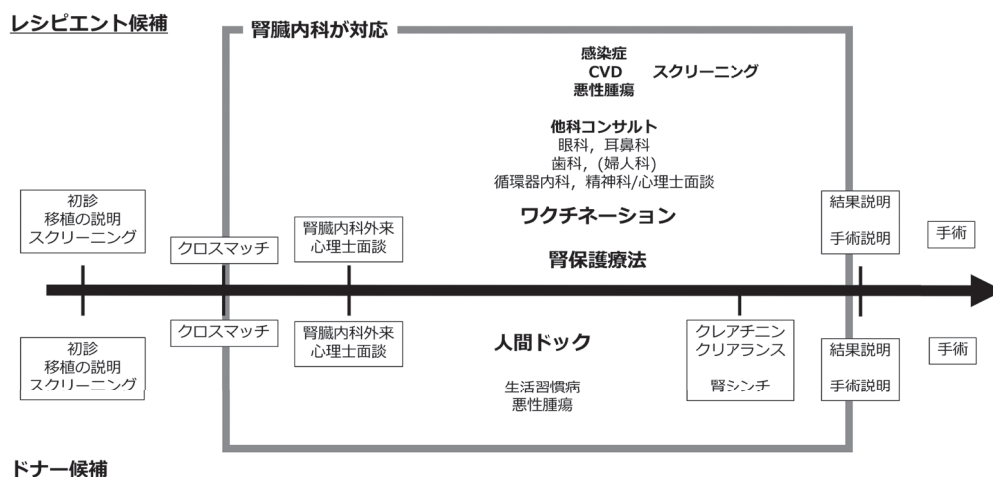


図1 当院における生体腎移植術前評価の流れ

た患者も、3割程度だった。希望しない理由として最も多い理由は、“年齢的に厳しい”、“透析がうまくいっている”との回答が多かった。また、“移植の機会が少ない”、“登録や更新料がかかる”などの社会的課題の回答もある一方で、“移植の成績が良くない”、“手術に費用が必要”などの理由もあり、患者自身の理解が十分でない可能性が示唆された。他、日本透析医学会の施設会員を対象とした腎代替療法提供に関する自己評価アンケートの報告では、自施設で血液透析のみ行っている施設と、血液透析以外に腹膜透析や腎移植を実際実施する施設を比較すると、3つのモダリティを実施している施設の方が、“療法選択はちゃんと説明できている”という自己評価の割合は高い傾向であった³⁾。腎代替療法導入時の病状説明の最も重要な時点において、医療者自身の説明や患者自身の理解の程度に差があることが示唆された。

IV. 腎移植にむけての術前評価

日本移植学会における生体腎移植ガイドラインのレシピエント基準は、

- ①末期腎不全患者であること（透析を続けなければ生命維持が困難であるか、または近い将来に透析に導入する必要性に迫られている保存機慢性腎不全である）
- ②全身感染症がないこと
- ③活動性肝炎がないこと
- ④悪性腫瘍がないこと

が示されている。活動性肝炎に関しては、B型肝炎、C型肝炎も治療可能な状況となっており、レシピエントの適応基準の幅は更に広くなり、多くの腎不全患者が対象になりえる。ただ、一般的に、移植外来受診から移植実施までの術前評価は時間を要し、近年は、高齢かつ糖尿病合併の腎不全患者の増加により、新たな併存合併症に対する評価や治療など更に時間が必要となるケースが多い。図1が、当院での生体腎移植の術前評価の流れである。

V. 腎移植の適応

過去の報告から、腎移植の適応基準については多く論じられている。本稿では、今まで腎移植にふれる機会が少なかった腎不全に関わる医療者に対し、基本的内容を抜粋し説明する。

1. 年齢

本邦における慢性維持透析患者は年々高齢化しており、2019年の導入患者の平均年齢は、70歳を超えている。一方、腎移植患者においては、生体腎移植が48.5歳、献腎移植が48.8歳と若年ではあるが、徐々に、60歳代、70歳代の移植患者数も増加傾向である。フランスの70歳以上の腎不全患者を対象とした腎移植と透析患者を比較した報告では、平均追跡期間41.6カ月において、移植患者の群が、より生命予後がよい結果であった⁴⁾。基本的には、高齢腎不全患者においても、ADLが保たれていて、感染症や悪性腫瘍がなく、コントロールされた心血管イベント

トの既往であれば、腎移植の適応になると考える。ただ、高齢患者の移植後の死亡リスクとして、糖尿病や心血管イベント、2年以上の透析歴が報告されており、糖尿病や心血管イベントの評価はもちろんのこと、先行的腎移植を考慮することが重要となる。また、腎移植後は、拒絶反応は年齢とともにそのリスクは低下するが、感染症死のリスクが上昇するため、術前含め感染症対策を実施することも、高齢移植患者のケアにおいて重要と考える⁵⁾。

2. 腎移植を実施するタイミング

先行的腎移植を目指すのが、重要と考える。透析を経ての腎移植と比較し、移植腎生着率や生命予後は良好であり、かつ、透析に関わる諸問題（アクセストラブルの回避、廃用性萎縮膀胱）の解決や、医療費や治療期間の軽減、特に若年女性においては妊娠・出産機会に対する恩恵は大きい。他、社会復帰が早いことも大きなメリットと考える。近年は、先行的腎移植に対する認知も高くなり、3割を超えている状況となってきた。先行的腎移植を実施した時点の腎機能による予後比較の検討として、米国での19,471例を対象とした観察研究では、eGFR 0-10, 10-15, 15-20, 20- 群での比較において、生命予後おける差は認めなかったと報告している⁶⁾。一方で、韓国のレジストリで、腎移植までの透析歴が19カ月以内とそれ以上で、傾向スコアを合わせた検討では、生命予後や腎予後において差は認めなかったと報告している⁷⁾。適切なタイミングについては、早ければ良いというわけではなく、透析導入になったとしても、透析導入早期であれば、予後への影響は変わらない。よって、ドナー状況やレシピエントの原疾患や合併症など、複合的に判断することが望ましいと考える。

3. 原疾患

移植腎に原疾患が再発する再発性腎炎は、移植腎廃絶の原因の1つである^{8), 9)}。原疾患の種類によって、再発率そして移植腎喪失リスクは異なり、IgA腎症は比較的再発頻度は高いが、腎喪失リスクは低い。他、抗GBM抗体関連型腎炎やループス腎炎、遺伝性疾患であるアルポート症候群の再発率は低い。一方で、MPGN II型や原発性FSGSなどは高率に再発そして腎喪失リスクが高いため、腎移植実

施について十分な患者・家族への説明が必要である。特に原発性FSGSの中でも、小児発症例やネフローゼレベルの蛋白尿を有する場合は、腎移植後早期に再発する症例も多い。対応は再発性腎炎の種類により異なり、MPGN2型や再発性FSGSなどは血漿交換やリツキシマブを使用するケースもあり、個々の状態に応じて対応することが望ましい。よって、移植の術前評価において、原疾患を把握し、再発率が高い疾患や移植腎機能喪失のリスクが高い疾患を把握することが大事である。

4. 感染症

腎移植後、免疫抑制剤の使用により、感染症が悪化する可能性が高く、術前に、潜在性あるいは活動性の感染症の除外が必要となる。菌周炎や副鼻腔炎は術前に治療することが望ましく、潜在性結核感染症については、免疫抑制剤開始後に、6-9カ月の予防内服が必要となる。ピロリ菌保菌者については、除菌療法で服用するマクロライド系が免疫抑制剤との相互作用があるため、可能であれば移植前に除菌しておくことが望ましい。血液検査では、肝炎ウイルスやHIV、HTLV-1、結核などの他、CMV抗体やEBV抗体もチェックする。CMVはCMV抗体陽性ドナーからCMV抗体陰性レシピエントでは、移植後CMV感染症を発症するリスクは高く、移植後に6カ月程度のパルガンシクロビルの予防内服を行うことが多い。EBVに関しても同様に、移植後のEBV関連のPTLDの発症リスクがあり、定期的にEBV核酸定量の評価が必要となる。ただ、EBVは予防内服でコントロールできる有効な手段はない。移植後感染を確認した際は、免疫抑制剤の調整を行う。他、麻疹、風疹、水痘／帯状疱疹、ムンプスは術前に抗体価をチェックし、陰性もしくは低抗体価の場合は、生ワクチンを接種する。帯状疱疹については、近年、遺伝子組換えサブユニット帯状疱疹ワクチンの接種が可能となった。生ワクチンではないため、移植後の接種も可能だが、50歳以上については可能であれば移植前が望ましい。また、水痘の生ワクチンよりも、遺伝子組換えサブユニット帯状疱疹ワクチンの方が、重症化リスクや帯状疱疹後疼痛のコントロールも含め良好とされている。生ワクチンは免疫抑制剤内服後には接種できないため、免疫抑制剤内服1カ月前までに接種する必要がある。免

疫抑制剤内服中は、ワクチンに対する免疫応答は低いことが予測されるため、肺炎球菌ワクチンについても移植前に接種することが推奨され、当院でも、PCV13を移植前に全例実施している。また、女性においては、術後の生殖器関連悪性腫瘍予防のために、HPV ワクチンが米国の移植ガイドラインでも推奨されている。

5. 悪性腫瘍

腎移植患者の悪性腫瘍発症確率は一般住民の約2-3倍で、そして、透析患者と比較しても、腎移植患者は悪性腫瘍の発生率が高く、移植後の累積罹患率は20年間で19%-25%と報告される^{10), 11), 12)}。高齢、男性、透析歴、喫煙、悪性腫瘍の既往、日光曝露量、併存するウィルス感染症などがリスク因子として報告されている^{13), 14)}。また、免疫抑制剤の種類によりリスクは異なるが、内服により罹患リスクは上昇するため、術前に悪性腫瘍のスクリーニングを行うことが重要である。悪性腫瘍の既往のみで移植不可とはならず、再発リスクと、移植をしないことによる腎不全による生命予後のバランスを鑑み、移植の可否の判断が必要である¹¹⁾。腎移植後は、免疫抑制療法を開始するため、担がん患者の移植は避けるべきであるが、悪性腫瘍の既往については、各種癌の個別に推奨される待機期間を経て、移植は可能である(表1)。根治的治療を受けた表在性非黒色腫皮膚がん、偶発的に発見された3 cm 以下の腎がん、Gleason score6 以下の前立腺がん、非浸潤性の乳がんや子宮頸がん、甲状腺がん(濾胞性/乳頭状2 cm 以下)、および表在性膀胱がんなどは、待機期間なく腎移植は可能とされる¹⁵⁾。

6. フレイル

ADL が著明に低下した状態は腎移植の禁忌となっているが、ADL の低下については明確な定義が難しいのが現状である。過去の報告では、身体的評価スケールは異なるものの、術前の下肢障害や身体機能低下の程度によって、移植後の入院や予後への影響を及ぼすとの報告も複数存在し、術前の評価は重要であるのは間違いない^{16), 17), 18)}。本邦の腎臓リハビリテーションガイドラインでも、フレイルを有する腎不全患者へ腎移植を勧めないことは推奨するものでないとコメントされており、今後のエビデンス

表1 悪性腫瘍完治から移植までの推奨される待機期間¹⁵⁾

悪性腫瘍	病期	待機期間
乳がん	Early	最低2年
	Advanced	最低
大腸がん	Dukes A/B	最低2年
	Dukes C	2-5年
	Dukes D	最低5年
膀胱がん	Localized	待機不要
	invasive	最低2年
腎がん	偶発腫 (<3 cm)	待機不要
	Early	最低2年
	巨大・侵襲性	最低5年
子宮体がん	Localized	最低2年
	Invasive	最低5年
子宮頸がん	Localized	最低2年
	Invasive	最低5年
肺がん	Localized	2-5年
	Localized	最低5年
悪性黒色腫	Localized	最低5年
	invasive	禁忌
前立腺がん	Gleason score <6	待機不要
	Gleason score 7	最低2年
	Gleason score 8-10	最低5年
甲状腺がん	乳頭・濾胞・髄様癌	
	Stage 1	待機不要
	Stage 2	最低2年
	Stage 3	最低5年
	Stage 4	禁忌
	未分化癌	禁忌
ホジキンリンパ腫	Localized	最低2年
	Regional	3-5年
	Distant	最低5年
非ホジキンリンパ腫	Localized	最低2年
	Regional	3-5年
	Distant	最低5年
移植後	Nodal	最低2年
リンパ増殖性疾患	節外及び脳脊髄	最低5年

蓄積が求められる。腎不全患者は、既にフレイルに至る要因を複数有している。腎移植により回復が期待できることも十分考慮しつつ、フレイルの要因分析を行いながら、腎移植治療を享受することにより生命予後やQOLが改善するか、個別に判断し、腎移植を行うことが必要である。

VI. ドナーの腎機能評価の課題

本邦は前述の通り、生体腎移植の割合が非常に高

表 2 生体腎ドナーの適応の比較

項目	アムステルダムフォーラム	ドナー（日本）	マージナルドナー（日本）
年齢	18 ≤, ≤ 65	20 ≤, ≤ 70	20 ≤, ≤ 80
GFR	≥ 80 ml/min/1.73m ²	≥ 80 ml/min/1.73m ²	≥ 70 ml/min/1.73m ²
蛋白尿	<300 mg/ 日	24 時間蓄尿 < 150 mg/ 日 あるいは随時尿 < 150 mg/gCr 未満	
血圧	< 140/80 mmHg	< 140/80 mmHg	降圧薬使用例では ≤ 130/80 mmHg 以下, かつアルブミン尿 < 30 mg/gCr また、高血圧による臓器障害がない
耐糖能	正常	正常	糖尿病は、経口糖尿病薬使用例では, HbA1c ≤ 6.5 % (NGSP), かつアルブミン尿 < 30 mg/gCr
BMI	< 35 kg/m ²	< 30 kg/m ²	< 32 kg/m ²

く、ドナーの腎機能の適切な術前評価と、提供後の腎機能のフォローが求められる。表 2 の通り、本邦では通常のドナー適応と同時にマージナルドナーとしての基準が定められている。年齢や GFR・蛋白尿の程度、そして高血圧や糖代謝異常、BMI について、通常基準より緩和された基準である。生体腎移植ドナーの腎機能は、腎提供後、残った腎臓への血流量が増加し腎臓自体も徐々に肥大し、最終的には提供前の 6 割から 7 割程度となり、その後は比較的安定した経過で推移するとされている。1990 年後半以降の検討では、生体腎移植ドナーの生命予後は、一般人と比較し変わりなく、むしろ良い傾向になると報告され、腎予後についても同等レベルであるとされていた。しかし、ドナーは厳しい評価基準を満たした健康な集団である一方、対象とする一般人は移植適応外の対象も含まれているため、腎提供後の生命予後を真に比較することは難しい結果であった。2014 年のノルウェーの報告¹⁹⁾で、一般の健康人つまりは移植の対象となり得る集団を対象とした比較では、短期間での生命予後の差はあまりみられないが、10 年を超えたあたりから生存曲線に開きが見られ、心血管イベントに伴う死亡率や ESKD 発症率は有意に高いと報告された。同年の米国の報告²⁰⁾でも、同様の報告で ESKD のリスクは示されている。現時点において、腎提供後に、生命予後、心血管イベント、ESKD リスクは上がるが、その絶対値は小さいというのが一定の見解である。したがって、欧州では、生体腎移植は、ドナーの長期的リスクは低く、ドナーとレシピエントの全体的な利益によってほぼ相殺されるため、もちろん献腎移植が望まし

いことは事実だが、生体腎移植も許容される処置と見解を示している。ESKD のリスクは、腎提供後 10 年または 20 年を超えてから上がると考えられており、提供前から腎障害のリスクを十分に説明すると同時に、提供後は、長期的にしっかりとフォローし、リスク因子を少しでも軽減することが重要である。また、同じ腎機能でも若年者と高齢者では、提供後の残された生存期間の違いもあり、若年者はより慎重に判断する必要があると考える。腎機能の数値のみで提供可否を一律に判断することは慎重にならざるを得ない。

VII. 腎移植における内科医の関わり

腎臓内科医は慢性腎臓病の段階から関わり、保存的治療を行うも、腎機能低下の進行が避けられない患者については、適切なタイミングで腎代替療法の説明を行い、患者の同意のもと治療を選択する。しかし、患者の受容から受け入れるまで時間を要するため、末期になる前早い段階から多職種含めた説明を行い、意思決定をサポートすることが重要である。腎移植を選択した場合、前述の通り、術前評価になる感染症対策や、今回は述べていないが CVD リスク評価など、内科医も評価・治療を共同で行う必要がある。最近では、腎移植治療に、内科医が関わる必要が多くなった。腎移植後の全身管理は、移植免疫に関わる領域（免疫抑制剤の調整、特殊感染症、悪性腫瘍評価）などは、移植医が主体で行われる必要があるが、それ以外は、CKD 患者と同様の治療であることは多く、内科医が関わることで恩恵も十分

総 説

期待できる。移植腎の長期生着の結果、高齢腎移植患者が増加し、サルコペニアやその他合併症対策など、内科医に求められる役割は大きい。

VIII. まとめ

腎代替療法としての腎移植の現状から術前評価に至るまでを簡単に概説した。3つの腎代替療法の選択肢の中で、最も予後や QOL が良いのが腎移植で

ある。ただ、本邦は献腎移植を代表として、全体の腎移植数は少ない。その結果、透析を中心とした腎代替療法選択が行われる場面が多く、医療者自身は腎移植にふれる機会が少ない。経験不足の結果、不十分な説明や逆に誤った説明などはあってはならず、正しい知識で、患者自身がその人らしい治療を選ぶよう、まずは医療者自身の腎移植に対する理解を深める必要があると考える。

【参考文献】

- 1) Johansen KL, Chertow GM, Gilbertson DT, et al. US Renal Data System 2022 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2023;81(3):A8-A11.
- 2) 2016 年度 血 液 透 析 患 者 実 態 調 査 報 告 書 全 国 腎 臓 病 協 議 会, 日 本 透 析 医 会, 統 計 研 究 会 の 共 同 調 査.
- 3) 中野 広文, 古賀 祥嗣, 中元 秀友, 中山 昌明, 平松 信, 政金 生人, 末期慢性腎不全に対する腎代替療法の情報提供に関するアンケート調査, 日本腎臓学会誌, 2006, 48 巻, 7 号, p. 658-663
- 4) Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O, et al. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. *Am J Transplant.* 2018;18(11):2695-2707.
- 5) Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(5):790-797.
- 6) Grams ME, Massie AB, Coresh J, Segev DL. Trends in the Timing of Pre-emptive Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1615.
- 7) Kim HY, Choi JY, Kwon HW, et al. Comparison of Clinical Outcomes Between Preemptive Transplant and Transplant After a Short Period of Dialysis in Living-Donor Kidney Transplantation: A Propensity-Score-Based Analysis. *Ann Transplant.* 2019;24:75-83.
- 8) Jiang SH, Kennard AL, Walters GD. Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation and impact on graft survival. *BMC Nephrol.* 2018;19(1):1-11.
- 9) Allen PJ, Chadban SJ, Craig JC, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2).
- 10) Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2011;306(17):1891-1901.
- 11) Watschinger B, Budde K, Crespo M, et al. Pre-existing malignancies in renal transplant candidates - Time to reconsider waiting times. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(8):1292-1300.
- 12) Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med.* 2021;10(7):2205-2215.
- 13) Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA.* 2006;296(23):2823-2831.
- 14) Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2004;4(6):905-913.
- 15) Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020;104(4S1 Suppl 1):S11-S103.
- 16) McAdams-Demarco MA, Law A, Salter ML, et al. Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(8):2091-2095.
- 17) Nastasi AJ, McAdams-DeMarco MA, Schrack J, et al. Pre-Kidney Transplant Lower Extremity Impairment and Post-Kidney Transplant Mortality. *Am J Transplant.* 2018;18(1):189-196.
- 18) Reese PP, Bloom RD, Shults J, et al. Functional status and survival after kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;97(2):189-195.
- 19) Mjølén G, Hallan S, Hartmann A, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86(1):162-167.
- 20) Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;311(6):579-586.