

# 〔最新情報：“玉手箱”〕 日本における腎移植の現状

両角 國男

名古屋市立大学, 人工透析部

## はじめに

腎移植は、末期腎不全（尿毒症）に対する治療法として広く世界中で行われている。1950年代に移植手技は確立し、その後、移植免疫機序の解明と移植免疫抑制療法の進歩により移植成績は向上し現在にいたっている。末期腎不全に対する治療法として、血液透析に代表させる透析療法と腎移植は車の両輪にたとえられる関係にある。欧米ではこの喩えに矛盾しない治療実績を腎移植も透析療法もあげ、双方の治療特性を生かした腎不全総合治療対策が実施されている。しかし、日本では、腎移植症例は極めて少なく末期腎不全患者の大多数は血液透析により治療されている。

日本の腎移植はなぜ欧米諸国に比較し極めて少ないのだろうか？腎移植成績が悪いのだろうか？日本の移植システム整備が遅れているのだろうか？

本項では、最近の腎移植成績と日本の腎移植の現状を概説し、日本の動向、移植を増加させるための体制整備の改善など今後どのような展開が必要か考察する。

## 日本の末期腎不全、透析療法の現状

腎疾患が不可逆性に進行し慢性腎不全となり、さらに、自己腎の機能では生命を維持できないところまで悪化した状態を末期腎不全と定義する。末期腎不全の原因となった腎疾患として慢性糸球体腎炎が長く第1位の座を占めてきた。しかし、欧米諸国と同様にわが国でも糖尿病性腎症が急増し、1998年以降は第1位の座を占めている（1）。糖尿病性末期

腎不全が増加した原因は、糖尿病性腎症の増加に加え、透析治療開始後治療成績が不良なため透析療法導入に躊躇していた糖尿病性腎不全への透析療法の治療成績が向上したため、積極的に透析療法が行われるようになったためとされている。図1に透析療法を開始するわが国の末期腎不全の原疾患推移を導入年度と総数に対する割合を示した（2）。最近の原疾患分布は腎硬化症が少ないことを除くと欧米諸国と近似している。

末期腎不全治療法には、透析療法（血液透析、腹膜透析療法）と腎移植がある。一般的な血液透析療法では、1週3回各4時間程度の治療を行い、透析治療時間以外は、腎臓機能はまったく代償されていない。そのため、末期腎不全での水・電解質異常、窒素代謝物の蓄積・アシドーシスなどを短時間内に急速に是正することになる。また、高分子物質の排泄は透析療法では困難で、内分泌機能などの代償は薬物療法にて行うことになるため、腎臓の機能を断続的部分的代償することになる。

わが国の末期腎不全者総数は、2000年12月末現在で20万名を越し、毎年新規透析療法開始例が3万余名を数える。慢性血液透析患者の粗死亡率は約9.3%であり、最近では1年に約18,000名が死亡しているため、血液透析患者数は1年に12,000名増加している。腎移植症例数が増加することでこの透析患者数の増加を抑制することが可能である。しかし、現状と同様に腎移植が少なければ、今と同じ増加は続くため、多分血液透析患者総数は30万名にて平衡状態になると予測されている。

筆者連絡先 〒467-8602 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地  
名古屋市立大学 人工透析部  
両角 國男

電話 052-851-5511

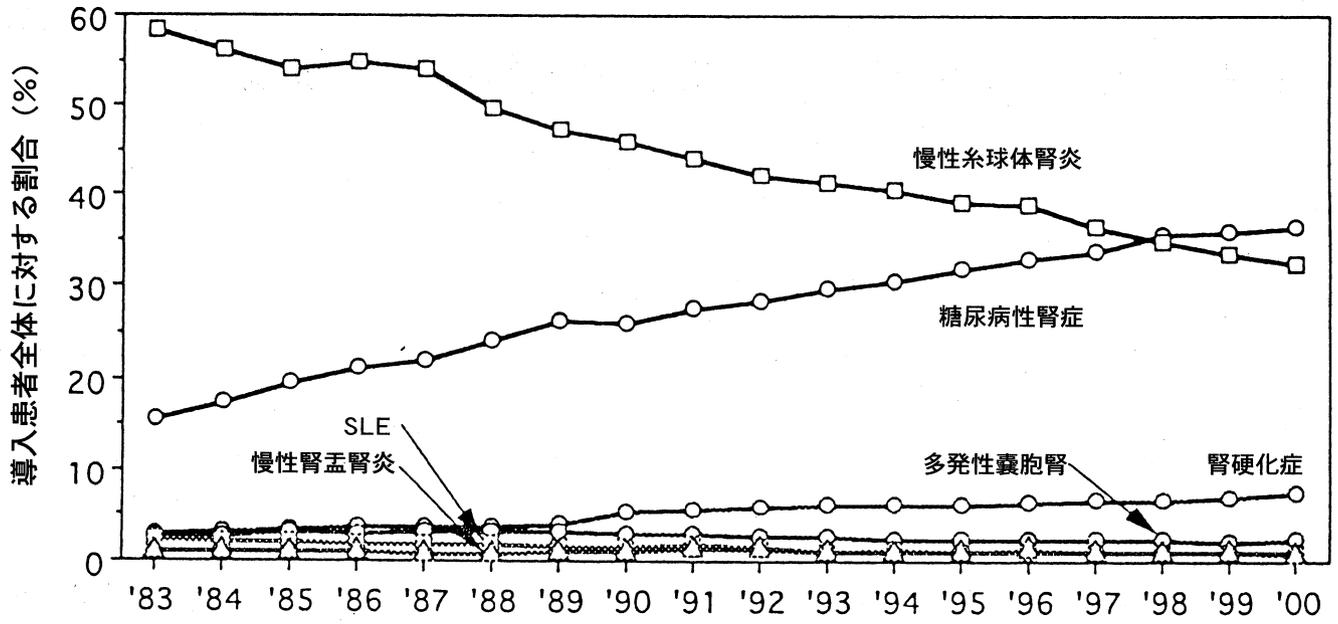


図 1-1 導入原疾患の推移 (導入患者)

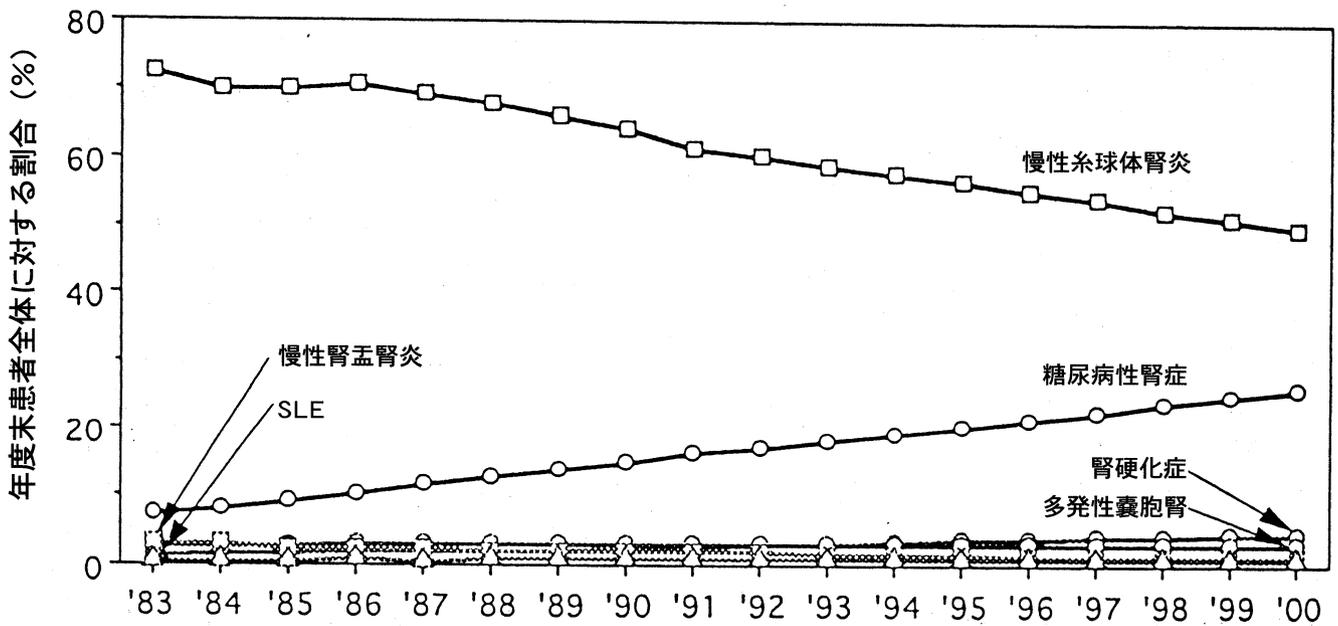


図 1-2 導入原疾患の推移 (年度末患者)

日本の腎移植の現状

一方、腎移植は、血液透析と異なり、全ての腎機能を正常に復帰させることができ、腎移植後には健常時と同様になり、社会的活動性を含めそのQOLは極めて良好である。

腎移植は、提供者（ドナー）により生体腎移植と、死体腎（献腎）移植に区分される。

日本臓器移植ネットワークへの死体腎移植希望登録総数も約14000名にのぼる。しかし、腎移植手術は年間約600から750件と少数で、生体腎移植が約50～6000件、死体腎（献腎）移植は150件と極めてわずかな件数に留まっている。

図2に、わが国の末期腎不全治療状況を経年的に示した。末期腎不全患者数は増加し続けているのに

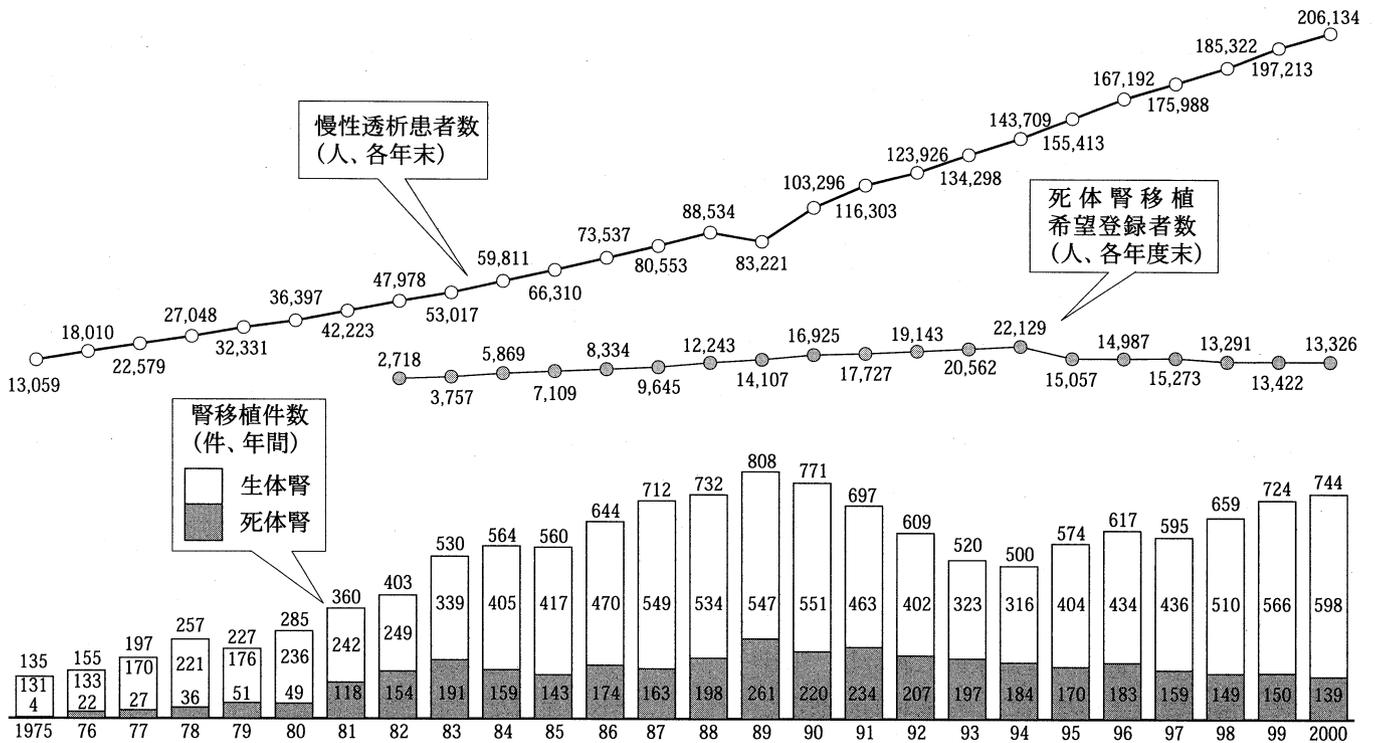


図2 慢性透析患者・死体腎移植希望登録者・腎移植件数の推移

対し、腎移植は1989年をピークに減少している。1995年より日本全体の腎移植システム構築のため日本腎移植ネットワークが活動を開始し、1997年には臓器移植法案が可決され発効し脳死体からの臓器移植が行われるようにシステムは整備された。しかし、皮肉なことにこの臓器移植法案の発効後の移植実績は逆に減少している。このように、わが国の腎不全治療実績は、大部分を透析療法が担っているため、透析療法と腎移植が適正バランスを保っている車の両輪と表現するには無理がある状況である。

一方、欧米では、それぞれ年間10,000から12,000件の腎移植が行われている。

欧米では、死体腎移植が多数を占め、北欧では殆ど100%、米国では65%である。米国の生体腎移植件数は現在年間に約4,000件であるが、米国の人口は約2.4億人とわが国の2倍であることを考えるとわが国は生体腎移植も極めて少ないことが明らかになる。

なぜ、こんなにも日本の移植実績は増加しないのであろうか？日本の移植成績が不良なのだろうか？

図2に、移植免疫抑制療法に違いのある年代別に生体腎と献腎に区分した移植腎生着成績を示す(3)。日本移植学会によるわが国の腎移植患者全体での、1年、5年、10年、15年患者生存率は、生体腎では95%、89%、82%、76%で、献腎では91%、84%、77%、71%である。この患者生存率は血液透析患者全体の生存率よりはるかに高く良好である。日本の血液透析患者の導入時平均年齢は63歳、全体の平均年齢も63歳と高齢に傾いている。腎移植患者の移植時年齢は30歳代であることを斟酌し、血液透析導入時年齢の近いグループの生存率と比較しても腎移植後長期生存率はより高く、腎移植が患者生存に有利に働いていることを示している。

一方、シクロスポリンを主たる移植免疫抑制療法にした1983年以降における1年、5年、10年、15年移植腎生着率は、生体腎で93%、77%、56%、40%、献腎で82%、63%、46%、35%である。しかし、移植成績は、生体腎・死体腎移植の区分と移植手術が行われた年代により大きく異なる。図3に見るように1983年以降の献腎移植成績の向上は

めざましい。わが国の腎移植のドナーが極めて高齢者が多いことを考えるとこの成績は欧米諸国と比較しまったく遜色ない良好なものである。

**日本の腎移植の特徴（1）：ABO血液型不適合腎移植の実施**

（腎提供者（ドナー）と受腎者（レシピエント）の組み合わせ原則の変更/拡大）

臓器移植にはドナーが不可欠である。腎臓は2個あるため1腎を提供しても残された腎臓によりその後の生活に支障のないことが予測されれば1腎を提供することが可能で、生体腎移植が行われてきた。ドナーの多くは血縁家族であり、夫婦間での腎移植も最近では増加している。

腎移植のドナー/レシピエント選択は、ABO血液型の組み合わせが古典的輸血原則に適合し、ドナーに対する前感作抗体のないことを絶対的原則として行われてきた。この原則からはずれた腎移植では、移植直後から激しい抗体関連型急性拒絶反応の出現する危険が高く、絶対禁忌とされてきた。しかし、1985年にベルギーよりABO血液型不適合間（例：ドナーはA型、レシピエントはB型、など）の腎移

植が適切な移植前処置により可能であるとの研究が報告されて（4）以来、わが国でも1989年の第1例以降ABO血液型不適合生体腎移植が多数行われるようになった（5）。生体腎移植に限られるが、腎移植前にドナー血液型に対する抗体（IgG,IgMクラス）を3～4回の血漿交換や免疫吸着により除去し、腎移植手術時にレシピエントの脾臓摘出を同時に行い、強力な移植免疫抑制療法を移植手術前から開始することで、超急性や急性の抗体関連型拒絶反応の予防/抑制が可能となり、移植腎生着を得ることができる。ABO血液型の適合した腎移植に比較し、抗体関連型拒絶反応出現や高度な免疫抑制療法に起因する感染症増加などの危険因子が関与する結果、移植腎1年生着率は5～10%程度悪いが、十分に臨床治療として評価しうる成績であり、ABO血液型の壁により従来家族間での腎移植をあきらめてきた腎不全患者などを対象に現在までに約400件のABO血液型不適合腎移植が行われ、最近では生体腎移植の概ね1割に相当する（6）。腎移植後3ヶ月頃までは抗体関連型急性拒絶反応の危険があるが、その期間を越すと通常の腎移植との差はなくなり、腎移植後1年生着率は85%程度でその後の長期生着成績は通常と同じである。

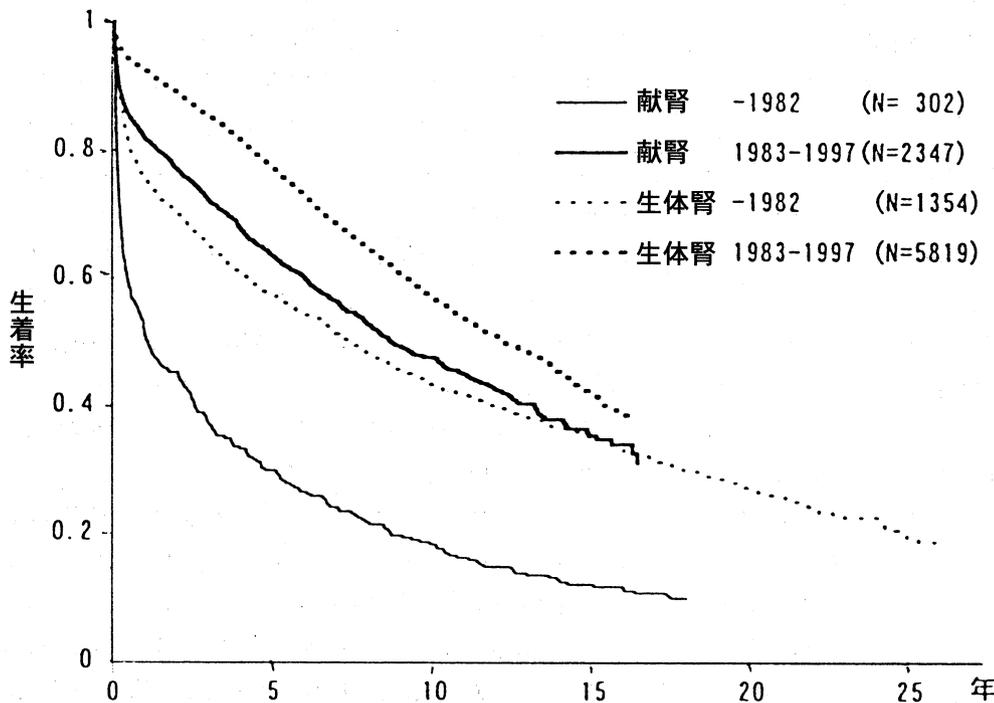


図3 時期別 移植腎生着率

**日本の腎移植の特徴（2）：日本臓器移植ネットワークによる献腎腎移植システム**

日本の腎移植実績の少なさ、特に欧米諸国と比較した際の献腎移植の少なさがわが国の腎不全治療体制の問題として古くより取り上げられてきた。こうした状況を打破するため日本臓器移植ネットワークが平成7年（1995年）に全国的に整備され、公平/公正を基本理念に活動を開始した。

献腎移植を希望し、同ネットワークに登録した末期腎不全患者数は約15000名を数える。図2に示したように毎年行われる献腎移植手術件数は150~180件程度であり、この現状が継続すると考えるなら腎移植希望登録後80年程度待たなければ移植手術を受ける機会はないことになる。腎移植ドナーの選択原則は、移植後の腎機能発現が良好に期待できること、移植によりレシピエントに不利益となる感染症、悪性腫瘍などが持ち込まれないことである。さらに、生体腎移植では、腎提供によりドナーの健康が損なわれないことである。従って、ドナー条件には、年齢、腎機能、腎障害を示す疾患の有無、感染症・腫瘍がないこと、献腎移植では、移植後無機能発現腎とならないため、温阻血時間60分以内の条件が必要である。腎移植後短期長期成績悪化因子として高齢ドナー、特に60歳以上ドナーが重要であることが米国にて強調されている。米国でも最近では高齢ドナーの増加傾向が目立っている。米国全体では60歳以上ドナーから脳死体からの臓器移植として提供された腎臓の約30%が、適切な評価を受けることなく移植成績を悪化させる可能性があるとして使用されずに廃棄されている。わが国の腎移植ドナーは高齢者が極めて多いことを考えるとこの違いには驚かざるをえない。

日本臓器移植ネットワークのレシピエントは、表1に示したルールに則り、登録されたコンピューター情報より自動的に決定されている。こうしたコンピューターにより自動的に選択されるシステムは、米国のUNOS(United National Organ Sharing)や、欧州のEuro-Transplantにて行われてきたシステムを研究しわが国の状況を勘案して導入された。欧米では多くの腎移植例のデータ蓄積があり、公平/公正で良好な腎移植成績を担保するために、血液型、HLA適合度(HLAミスマッチ数)、腎移植登録後待機期間など登録し、点数化し、そこに早期に腎移植を必要とする症例に追加ポイントを与えるなどの工夫をしたレシピエント選択ルールをそれぞれの地域において決定してきた。また、腎移植後成績の中央登録が積極的に行なわれ、定期的にHLA適合度別など移植腎の短期/長期成績に関連する各因子が解析され、その結果が次の選択方針の見直しに反映される

システムが定着している。

一方、日本臓器移植ネットワークの選択ルールにおいては、全国レベルでの公平/公正を確保することと、良好な移植後成績を期待するため、全国を7ブロックと1つのサブブロックに分割している。この選択基準を要約すると、「ABO血液型一致、HLA-DR優先のHLA適合(HLA適合数)による順位付け、待機日数にて最終決定し、ブロック内に配分する。ただし、HLA6抗原一致者は全国 SHIPPING 対象とする。」である。その後、腎移植の早期実施が医学的に望まれる小児腎不全患者対策として、15歳以下の小児から提供された腎臓の取り扱いについてのルールが追加されている。この特別ルールでは、ABO式血液型は一致に加え、適合(A型、B型ドナーにはAB型レシピエントも可、O型は万能ドナー)までを対象とし、同一条件ではドナー発生地から近い登録者を優先する、腎移植を急ぐ医学的緊急要件を勘案する事となっている。

HLA検査は、ブロック内の指定された施設にて行い、献腎移植希望者は、居住する県内の腎移植施設にて評価を受け、その施設で腎移植をうける原則にて運用されてきた。しかし、各ブロックの運用に違いがあり、細部まで完全に統一ルールにて行なわれているわけではない。この配分規則がスタートした時点では、それ以前の献腎移植システムのデータを引き継いだため、HLA検査に使用された抗血清の統一化が不十分で、HLA検査精度に多少のばらつきがあり、血清学的検査の整合性をあわせる課題があった。この時点にて、すでに複数のHLA検査施設では、HLA-classIIのDNAタイピング、DR-B1のDNAタイピングが実用化され、臨床応用されていたため、精度管理面より信頼性が高く、ブランクを生ずる可能性が低く科学的に進んだDNAタイピングを整備すべきとの意見もあったが、すぐに全国統一レベルで稼働させることを重視することとなり、統一トレーによる血清診断が採用された。HLA学の臨床応用のありかたやHLA検査担当者からは、精度が高く的確に組織適合性抗原系を分類でき、より優れた腎移植成績を保証するDNAタイピングが採用されなかったことは不満であろう。

こうした新しい日本臓器移植ネットワークによる

表1 腎臓移植希望者（レシピエント）選択基準

1. ABO式血液型の一致
2. HLA型の適合度

順位	DR座の適合数	A座及びB座の適合数
1	2	4
2	2	3
3	2	2
4	2	1
5	2	0
6	1	4
7	1	3
8	1	2
9	1	1
10	1	0
11	0	4
12	0	3
13	0	2
14	0	1
15	0	0

→全国 SHIPPING

3. HLA型の適合度の順位が同一の移植希望者（レシピエント）が複数存在する場合は、待機期間の長い者を優先する。
4. リンパ球直接交差試験（全リンパ球又は Tリンパ球）陰性

○臓器搬送（SHIPPING）に当たっては、さらに以下の点を考慮する。

- (1) 全国SHIPPINGはHLA型6抗原一致の場合とするが、遠隔地のレシピエントについては臓器搬送に要する時間を考慮する。PRM検査が可能な場合はPRM検査陰性を満たすこととする。
- (2) 全国SHIPPING対象以外で、HLA型の適合度の順位が同一であって、かつ、待機期間の長さが同等である場合には、臓器搬送に要する時間、医学的條件等の事項に配慮する。

(注)1年以内に待機希望者（レシピエント）の登録情報が更新されていることを必要条件とする。

献腎移植システムが動き出したが前述したごとく残念ながら献腎移植件数はまったく増加せず、逆に少し減少傾向にある。平成10年には、臓器移植法が成立し、脳死体からの多臓器移植も行われる体制が整ったが、献腎移植件数はさらに減少傾向となっている。従来行ってきた献腎移植は、角膜と腎臓移植に関する法律に基づき心臓停止後ドナーより提供された腎を用いて行ってきた。心臓停止後60分以内（実際には30分以内が望ましい）に十分に冷却灌流された腎臓は、しばらくは利尿のないことが多いが、平均すると10日間ほどの急性尿細管壊死より回復すると良好な腎機能を発揮することができるため、心臓停止後に提供された腎臓により献腎移植は可能である。ところが、脳死体からの臓器移植法に関連した脳死判定や摘出までの手順と、心臓死後の提供による腎臓移植の取り扱いの違いに誤解を生じ、提供施設からの協力を得られなくなったことなどがその原因である。

現在、このように落ち込んだ状況にある献腎移植手術件数の増加を図るため、献腎移植システムの見直しが行われている。そのなかで、HLA検査も再検討されている。欧米諸国と同様にHLAミスマッチ数で判定するように変更されるようである。今回の見直しのポイントは、献腎移植件数が増加するように各地での献腎移植を活性化させるようにシステムを見直すことで、現在具体的な変更について検討されている途中である。HLAについては、本来であれば、より科学的に信頼性が高く、整備されれば医療経済的にも有利なDNAタイピングが採用されるように改良されることが望ましい。しかし、わが国の少数の献腎移植例では、移植免疫抑制療法の進歩によりHLA適合度の良し悪しによる生着成績に与える有意差が、HLAの0ミスマッチ群とHLA-DRのミスマッチ数以外にはないこと、人種が同一のグループ間での移植成績に与えるHLAのインパクトが小さいこと、従来のデータをそのまま使用できることなど多くの理由によりDNAタイピングの採用は見送られる可能性が高い。HLA-class-IIに加え、class-IでもDNAタイピングが実用可能になってきた現状、科学の進歩を臨床に反映させより理にかなった治療を推進する本来のありかたに逆行していると

言わざるをえない。

いずれにしても、わが国の献腎移植が広く国民の支持を受け、現在の数倍以上の手術が行われることが必要である。そのためには、末期腎不全患者グループの積極的な活動、腎不全医療に関わる全ての医療従事者の協力、臓器移植に対する社会の関心、医療/福祉への国民の関心を高めるための活動など腎移植増加のためになすべき課題は多い。

### 日本の腎移植研究の動向

日本の腎移植研究は移植手術数が極めて少ないわりには盛んである。症例数が少ないことは各症例を十分に吟味することが可能となり、きめ細かい臨床研究がABO血液型不適合腎移植例の解析、免疫抑制薬の薬物動態、移植後の定期腎生検による病理解析、慢性移植腎機能障害基序の解明と慢性拒絶反応の診断基準作成(7)、心臓死後提供腎の解析など幅広い領域で行なわれている。また、臨床例が少ないため実験的研究に大きなエネルギーを傾け、遺伝子導入した実験動物における各種の移植腎機能傷害基序の解明、免疫抑制薬腎傷害の基序と抑制に関する研究(8)、異種移植の基礎研究多くの成果を挙げている。

### 終わりに

腎移植は臨床に定着した末期腎不全治療法で移植後の患者生存率、QOLともに極めて優れている。わが国の腎移植は症例数こそ少ないが成績は欧米諸国と比し遜色は無い。また、ABO血液型不適合腎移植、心臓死後の提供腎を主体とした献腎移植などわが国に特徴的な背景を有している。末期腎不全治療対策を総合的に考えるうえで、医療経済学的視野を含めても腎移植の大幅な増加が望まれている。腎移植の優れた治療成果を広く認識してもらうには生体腎移植を増加させることが重要である。また、全国的に組織化された日本臓器移植ネットワークによる献腎移植を推進することが望まれる。そのなかで、組織適合性検査の重要性の再評価、科学の進歩を的確に速やかに臨床に反映させるシステム作りが大切である。組織適合性検査・HLA学に関わる諸兄の腎移植推進への協力は大きな推進力であり、日本の

腎移植増加へのご助力をお願いしたい。

#### 文献

- 1, わが国の慢性透析療法の現況：1998年12月31日現在 日本透析医学会
- 2, わが国の慢性透析療法の現況：2000年12月31日現在 日本透析医学会
- 3, 日本腎移植臨床研究会, 日本移植学会 腎移植臨床統計集計報告(2000)-II 1999年追跡調査報告 移植 36;91-105 2001年
- 4, Alexandre GPJ, *et al*: Splenectomy as a prerequisite for successful human ABO-incompatible renal transplantation. *Transplant Proc* 17:138-, 1985
- 5, Tanabe N, Takahashi K, *et al*: Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation. *Transplantation* 65:224-228, 1998
- 6, Takahashi K, Saito K, *et al*.: Multicentre-cooperative study group. First report of a seven-year survey on ABO-incompatible kidney transplantation in Japan. *Clin Exp Nephrol* 5:119-, 2001
- 7, Oikawa T, Morozumi K, *et al*: Electron microscopic peritubular capillary lesions: a new criterion for chronic rejection. *Clinical Transplantation* 13 (Suppl 1): 24-32, 1999
- 8, Ogawa H, Muramatsu H, *et al*.: Molecular Cloning of endo- $\beta$ -galactosidase C and its application in removing  $\alpha$ -galactosyl Xenoantigen from blood vessels in the pig kidney. *J. Biological Chemistry* 275: 19368-19374, 2000