

原著論文

透析歴20年以上の患者における腎移植の成績
～自治医科大学での症例～木村 貴明, 石川 暢夫, 佐久間康成,
藤原 岳人, 貴井 昭徳, 安士 正裕,
八木澤 隆

要 約

わが国における透析患者は増加の一途をたどっており、それに伴い長期透析患者も増加している。今回、自治医科大学附属病院で施行した透析歴20年以上の腎移植症例を臨床的に検討した。2003年4月から2009年12月まで当院で施行した腎移植94例中、透析歴20年以上の4例を対象とし、透析歴20年未満の90例と比較検討した。免疫抑制療法は生体腎移植、献腎移植ともタクロリムス・シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェティル、メチルプレドニゾロンにバシリキシマブを加えた4剤併用療法とした。長期透析例は2010年3月まで全例生存、生着している。しかし、1例に抗体関連型拒絶反応を認め、全例にサイトメガロウイルス抗原血症を認めた。また、1例に腎部分壊死とリンパ漏、1例にリンパ漏が合併した。周術期合併症は高頻度であったが、急性期を過ぎると移植成績は短期透析患者の成績と同等であった。

(キーワード：長期透析、腎移植、献腎移植)

I. はじめに

わが国における全透析患者数は年々増加し、2008年末の統計では28万人に達したと報告されている¹⁾。透析期間20年以上の長期透析患者も約2万人にのぼり全体の7%を超えている。一方、腎移植数は、2008年末の統計では、生体腎移植991例(82.5%)、献腎移植210例(17.5%)と合計1,201例である。2008年には献腎移植数が初めて200例を超えたが、献腎移植希望の登録患者数は約1万2,000人に達しており、移植希望者数に対して移植例数が極端に少ないのがわが国の現状である。また、献腎移植の平均待機日数(登録日から移植日までの期間)は約14年10ヶ月と多くの患者が長い透析歴を有しているという状況でもある²⁾。従って年々長期透析患者の腎移植も増加傾向となると予測できる。日本透析医学会の統計では最長26年生存率まで報告されているが¹⁾、腎移植における生存率、

生着率は20年までしか報告されていない²⁾。そこで今回、自治医科大学附属病院において施行した腎移植症例のうち、透析歴が20年以上の長期透析例を臨床的に検討した。

II. 対象と方法

A. 対象

2003年4月から2009年12月までに自治医科大学附属病院で施行した腎移植は94例(生体腎移植87例、献腎移植7例)であった。透析期間別症例数を図1に示した。透析歴20年以上(以下長期透析)は4例(生体腎移植1例、献腎移植3例)であった。これら4例を対象とした。透析歴20年で分けた全症例背景を表1に、透析歴20年以上の症例の詳細を表2に示した。

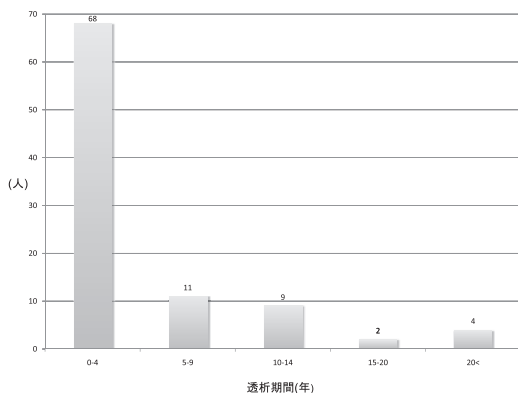


図1: 透析期間別症例数

表1: 透析歴20年で分けた全症例背景

透析歴	20年未満(N=90)	20年以上(N=4)
R 年齢(歳)	43.3 ± 13.1	57.5 ± 3.1
R Sex M/F	55/35	1/3
D 年齢(歳)	56.8 ± 11.0	51.4 ± 14.4
D Sex M/F	30/60	3/1
透析期間(月)	41.8 ± 49.7	314 ± 61.1
HLA-AB ミスマッチ	1.99 ± 0.99	2.50 ± 1.29
HLA-DR ミスマッチ	0.90 ± 0.72	1.25 ± 0.50

R:recipient D:donor

表2: 透析歴20年以上の腎移植症例の詳細

献腎移植					
R(Age/Sex)	原疾患	透析歴	D(Age/Sex)	HLA-AB ミスマッチ	HLA-DR ミスマッチ
症例1 55/M	CGN	368ヶ月	38/M	1	1
症例2 57/F	CGN	240ヶ月	42/F	2	1
症例3 62/F	CGN	288ヶ月	69/M	4	1

生体腎移植					
R(Age/Sex)	原疾患	透析歴	D(Age/Sex)	HLA-AB ミスマッチ	HLA-DR ミスマッチ
症例4 56/F	妊娠 高血圧腎症	360ヶ月	58/M	3	2

R:recipient D:donor CGN:chronic glomerulonephritis

B. 方法

1. 免疫抑制プロトコール

採用した ABO 血液型適合生体腎移植免疫抑制プロトコール, 献腎移植免疫抑制プロトコールは以下の通りである。

1) ABO血液型適合免疫抑制プロトコール (図2)

移植5日前よりカリシニユールン阻害薬タクロリムス (Tac) を0.1mg/kg/day, あるいはシクロスポリン (CyA) を8mg/kg/day のいずれか

と, 代謝拮抗薬ミコフェノール酸モフェティル (MMF) 20mg/kg/day の内服を開始した。抗 CD25モノクローナル抗体であるバシリキシマブ (BXM) 20mg/回 は手術当日および術後4日目の2回使用した。メチルプレドニゾロン (MP) は手術当日250mg/day 投与し, 以後125mg, 80mg と漸減した。移植後の維持免疫抑制療法は Tac あるいは CyA に加え, MMF, MP の3剤併用療法とした。

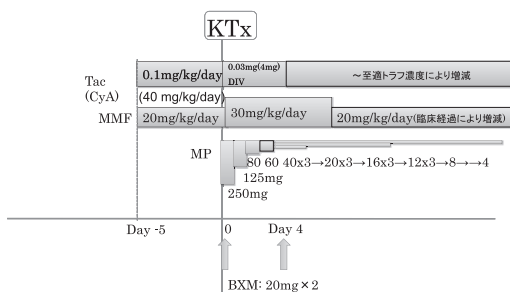


図2: ABO 血液型適合一致免疫抑制プロトコール

(KTx: Kidney Transplantation, Tac: Tacrolimus, CyA: Cyclosporine, MMF: Mycophenolate mofetil, MP: Methylprednisolone, BXM: Basiliximab)

2) 献腎移植免疫抑制プロトコール (図3)

移植直前に Tac 0.1mg/kg/day, MMF 20mg/kg/day の内服を開始し, BXM 20mg/回 を手術当日, 術後4日目に使用した。MP は手術当日500mg/day を投与し, 以後250mg, 125mg と漸

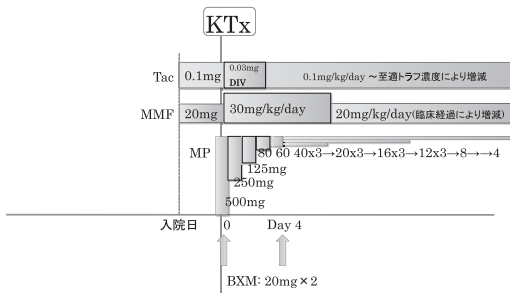


図3: 献腎移植免疫抑制プロトコール

(KTx: Kidney Transplantation, Tac: Tacrolimus, CyA: Cyclosporine, MMF: Mycophenolate mofetil, MP: Methylprednisolone, BXM: Basiliximab)

減した。維持免疫抑制療法は Tac, MMF, MP の3剤併用療法とした。

2. 検討項目

2010年3月までの移植成績（患者生存，移植腎生着），急性拒絶反応（Acute rejection：AR）の有無，感染症，移植後の合併症について検討した。

III. 結果

A. 移植成績（患者生存，移植腎生着）

2010年3月までの成績（観察期間3ヶ月～83ヶ月）は，透析歴20年未満（以下短期透析）の腎移植患者では生存率は98%，移植腎生着率は99%（death censored）であった。2例が死亡した。死因は悪性リンパ腫と外傷性硬膜下血腫であった（移植腎は死亡時まで機能）。また，1例が慢性拒絶反応のため移植後26ヶ月で移植腎機能が廃絶した。長期透析患者の4例はすべて生存・生着していた（観察期間6ヶ月～58ヶ月）。

B. 急性拒絶反応（AR）

短期透析生体腎移植患者86例中25例（29%），献腎移植患者4例中1例（25%）にARを認めた（病理学的に診断したARを含む）。全例ステロイドパルス療法で治癒した。長期透析患者では表2の生体腎移植症例4にのみARが合併し，術後早期から著明な尿量の減少を認めた。移植腎生検では抗体関連型拒絶反応（Antibody mediated rejection：AMR）と診断され，FlowPRA screening testでもclass I：92.9%，class II：80.9%と陽性所見を示した。2回の血漿交換とステロイドパルス療法によりAMRは抑制できた。他の3例（症例1，2，3）にARの合併はなかった。

C. サイトメガロウイルス（Cytomegalovirus：CMV）感染症

短期透析生体腎移植患者86例中43例（50%）にCMV抗原血症が認められた。このうち8例は発熱・消化器症状等の臨床症状がみられたが，すべてガンシクロビル（Ganciclovir：GCV）の投与により重篤化することなく治癒した。ま

表3：透析歴20年以上の腎移植症例合併症，腎機能

症例 (Age/Sex)	急性拒絶反応	CMV抗原血症	合併症・術後経過	観察期間(月) /Cr (mg/dl)
症例1 55/M(献腎)	-	+	HD2回で透析離脱 リンパ腫 腎部分壊死 尿管狭窄	83/1.58
症例2 57/F(献腎)	-	+	HD2回で透析離脱	18/1.07
症例3 62/F(献腎)	-	+	HD2回で透析離脱	14/1.29
症例4 56/F(生体)	+	+	抗体関連型拒絶 リンパ腫	6/1.48

CMV:cytomegalovirus HD:hemodialysis Cr:creatinine

た，短期透析献腎移植患者にも4例中3例にCMV抗原血症が認められたが，GCV投与により速やかに消失した。長期透析腎移植患者4例においては全例にCMV抗原血症が認められ，GCV投与で消失した。症例4は拒絶反応治療のため強い免疫抑制を要したこともありCMV抗原血症が遷延したが，臨床症状を呈することなく消失した。（表3）

D. 合併症

短期透析生体腎移植例では，尿瘻・リンパ漏が6例，ウイルス性尿路感染症が4例，移植後糖尿病が4例，悪性リンパ腫が1例に合併した。短期透析献腎移植例では1例に移植腎腎盂腎炎を認めた。一方，長期透析例では症例4にリンパ漏を合併し，留置ドレーンからの排液が遷延した。また，症例1には移植腎周囲のリンパ液貯留とドレーン排液の遷延が認められ，移植2ヶ月後に再手術を行った。腎部分壊死を合併しており修復を要した。（表3）

IV. 考察

わが国における全透析患者数は年々増加している。また，透析技術の進歩により長期の透析患者数も増加している¹⁾。これに伴い長期透析患者の腎移植症例も増加してきている。生体腎移植では，夫婦間移植は全体の3割を超えており年々増加傾向にある²⁾。夫婦間移植は子育てが終わり，定年を迎えるなど社会的役割を果たした後，夫婦二人での生活を迎えるにあたって腎移植を希望するという例が多く，移植希望で来院した時点ですでに長期透析歴を有すること

が多い。症例4は、夫が定年退職を迎え生活に余裕ができたことが腎提供の一つの契機となっている。非血縁間である夫婦間移植は免疫学的に高リスクであるといわれていたが、免疫抑制薬の進歩、周術期管理の向上により長期成績においても血縁間移植と変わらない成績となってきている。これも夫婦間移植増加の一因と考えられる²⁾。

献腎移植においては、候補者選択の際にHLA (Human Leukocyte Antigen) 型適合度の他、待機日数による加点があるため、長期透析患者が選ばれる確率が高くなっている。実際、現在の献腎移植患者の平均待機日数は約14年10ヶ月である²⁾。

長期透析患者は、心血管障害、脳血管障害、骨代謝異常、異所性石灰化、C型肝炎、栄養吸収障害、廃用性萎縮膀胱など様々な合併症を有していることが多い³⁾⁻⁵⁾。それに伴い周術期にみられる合併症の頻度も高くなると考えられる。移植手術に伴う血管系合併症もその一つで、約10%に合併すると報告されている⁶⁾。特に腎動脈血栓症は移植腎廃絶につながる事が多く⁷⁾、内膜損傷などの手技的問題、血管径の相違、動脈の屈曲・石灰化がその原因としてあげられている。長期透析患者では動脈硬化性病変や石灰化を伴うことが多く、このリスクは高い。症例1は術後腎部分壊死を合併した。術後のMAG3 (^{99m}Tc-mercaptoacetyl triglycine) 腎シンチグラフィで腎下極の欠損を認めており、外腸骨動脈に吻合した下極枝の血栓が原因と考えられた。外腸骨動脈は強く石灰化しており、長期透析に起因する強度の動脈石灰化が誘因と考えられた。他にも膀胱尿管吻合部からの尿瘻の頻度も高く⁸⁾、長期透析患者は廃用性萎縮膀胱のため膀胱尿管吻合不全のリスクがさらに高くなると考えられる。

AMRと診断されたのは、症例4のみであった。治療のため血漿交換を行い、免疫抑制療法を強化したためCMV血症や骨髄抑制が生じ治療に難渋した。AMRのリスクファクターとして、再移植、夫婦間・子供から母への移植、妊娠歴や輸血症を有する例など前感作歴が挙げられる。したがって長期透析患者は免疫学的にもハイリスクな状態にあることが多い。症例4は

長期透析患者の夫婦間移植で、HLAは5ミスマッチであるものの、リンパ球細胞傷害試験 (Lymphocyte cytotoxicity test : LCT) はすべて陰性であった。しかし、おそらくLCTで検出できないレベルの抗ドナー特異抗体 (Donor specific antibody : DSA) が存在したことにより早期にAMRが合併したものと考えられた。DSAの存在はAMRの原因となるだけでなく、維持期においても移植腎障害の原因となり、生着期間の短縮につながる事が示されており⁹⁾、注意深い今後のフォローアップが必要である。

長期透析に伴い、骨代謝異常、アミロイド沈着、体液コントロール不良により脳血管障害、心血管障害の合併およびそれらを死因とする死亡率が年々増加する報告されている⁴⁾⁻⁵⁾。2008年の本邦での移植成績をみると、生存率は生体腎移植では1年95.3%、5年90.7%、10年84.8%、15年79.4%、20年73.0%、献腎移植では1年90.4%、5年83.4%、10年76.5%、15年69.5%、20年63.4%であった²⁾。一方、日本透析医学会の報告では透析患者の20年生存率は、導入年によって若干の違いはあるものの20%前後であり、25年生存率は約17%である¹⁾。もちろんこのデータから単純な比較はできないが、長期透析患者においても腎移植を行うことにより、骨代謝異常、アミロイド沈着、体液コントロール不良が改善し、それらに起因する合併症の危険性は低下して生存率が向上することが示唆される。当院での長期透析腎移植患者4例は現在のところ脳血管障害、心血管障害を合併していない。また、透析を離脱することで得られるQOLの向上ははかりしれないものがある。

長期透析患者は、透析に伴うさまざまな合併症を有し、周術期においては、急性拒絶反応、感染症、外科的合併症のいずれの側面においても高頻度であった。しかし、周術期を経て、腎機能が安定すれば、透析歴の短い患者と同様の経過をたどり良好な長期成績を得ることができている。さらに長期間経過を追跡する必要はあるものの、今回の成績から透析歴が20年を超える患者においても、腎移植は積極的に推奨できる治療法であると考えられる。

文 献

- 1) 日本透析医学会：わが国の慢性透析療法の現況 (2008年12月31日現在), 透析会誌43 (1) : 1-35, 2010 <http://www.jsdt.or.jp/>
- 2) 日本移植学会：腎臓, 臓器移植ファクトブック2009 : 16-28, 2009 <http://www.asas.or.jp/jst/>
- 3) Ushigome K, Sakai K, Suzuki T, et al : Kidney transplantation for patients on long-term hemodialysis. *Transplant Proc*, 40 : 2297-2298, 2008
- 4) 風間順一郎：長期透析患者の合併症 (1), 医学のあゆみ13 : 1057-1061, 2005
- 5) 藤崎毅一郎, 平方秀樹, 長期透析患者の合併症 (2), 医学のあゆみ13 : 1063-1068, 2005
- 6) Jordan ML, Cook GT, Cardella CJ : Ten years of experience with vascular complications in renal transplantation. *J Urol* 128 : 689-692, 1982
- 7) Rijksen JF, Koolem MI, Walaszewski JE, et al : Vascular complication in 400 consecutive renal allograft transplants. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 23 : 91-98, 1982
- 8) Plaz V, Leisinger HJ, Pascual M, et al : Urological complications in renal transplantation from cadaveric donor grafts : a retrospective analysis of 20 years. *Urol Int* 75 (2) : 144-149, 2005
- 9) Aita K, Yamaguchi Y, Horita S et al : Peritubular capillaritis in early renal allograft is associated with the development of chronic rejection and chronic allograft nephropathy. *Clin Transplant* 19 (Supple 14) : 20-26, 2005

Kidney Transplantation for Patients on Long-Term Dialysis at Jichi Medical University Hospital

Takaaki Kimura, Nobuo Ishikawa, Yasunaru Sakuma,
Takehito Fujiwara, Akinori Nukui, Masahiro Yashi,
Takashi Yagisawa

Abstract

As the number of the dialysis patients in Japan continues to increase, the number of long-term dialysis patients is also increasing. This study was designed to investigate the results of kidney transplantation in long-term dialysis patients. Ninety-four cases underwent kidney transplantation between April 2003 and December 2009 in our hospital. All patients received quadruple sequential immunosuppression, such as tacrolimus or cyclosporine, mycophenolate mofetil, methylprednisolone, and basiliximab. Four patients were treated with long-term dialysis (more than 20 years) before receiving a kidney transplant. One patient had acute antibody-mediated rejection and underwent steroid pulse therapy and plasma exchange. All patients acquired cytomegalovirus infection that was successfully treated with ganciclovir. Lower pole necrosis of the kidney due to external iliac artery occlusion occurred in one patient during the perioperative period, and lymphorrhea occurred in two patients. These complications were successfully treated. All patients have maintained kidney function and have been dialysis-free. The results of kidney transplantation in long-term dialysis patients were the same as those in short-term dialysis patients. Kidney transplantation can be performed in long-term dialysis patients with a high success rate.