

# 19

## 腎移植

### ステートメント

#### ① 腎代替療法としての腎移植の位置づけ **グレードA** **レベル4**

腎移植は生命予後を改善する可能性があり、CKD ステージ 4, 5 で医学的に腎移植手術が可能と考えられるすべての患者およびその家族に、腎移植というオプションの提示を行う必要がある<sup>1)</sup>。

#### ② 先行的腎移植(PET)の意義 **グレードB** **レベル4**

透析導入前でも腎移植は可能であり、これを先行的腎移植(preemptive transplantation : PET)と呼ぶ。PET は、従来の透析導入後の腎移植に比べて、患者生存率や移植腎生着率に優れている<sup>2,3)</sup>。

#### ③ 腎移植後の CKD ケア **グレードA** **レベル4**

腎移植レシピエントと腎移植ドナーは、どちらも、移植後に CKD ステージ 3 ~ 5 の腎機能障害を示すことが多く、非移植 CKD 患者と同様な長期的かつ定期的な CKD ケアが重要である<sup>4)</sup>。

### 解説

#### ① 腎代替療法としての腎移植の位置づけ

献腎移植患者と移植リスト上の待機患者の予後を比較したコホート研究では、腎移植患者の生命予後は透析患者に比較して有意に延長されていた<sup>1)</sup>。この生命予後改善は、若年者や糖尿病患者、および高齢レシピエントにおいて特に認められた。このような生命予後改善は、主に CVD の発症抑制効果にあることがわかっている<sup>5)</sup>。ただ、本邦におけるエビデンスはなく、逆に本邦の透析患者の生命予後が欧米に比較して優れていることから、移植による生命予後改善は欧米ほど顕著ではない可能性もある。しかし、移植の医学的な利

点に限らず、QOL や医療経済的利点も考慮すれば、すべての CKD ステージ 4, 5 の患者とその家族に移植のオプションを説明し、その可能性を探ることは重要である。現在、ABO 血液型不適合移植や非血縁間(主に、夫婦間)移植も成績は良好であり<sup>6)</sup>、広く行われるようになっている。

#### ② 先行的腎移植(PET)の意義

従来 PET は小児科領域で勧められてきた治療法であるが、成人においても透析後移植と比較して生着率や生存率が有意に高い<sup>2,3,7-11)</sup>。PET において患者生存率や移植腎生着率が良好な理由と

しては、末期腎不全期における細胞性免疫の低下により拒絶反応が少ないこと<sup>2, 9, 12)</sup>、また、保存期から発症してくるCKD患者の動脈硬化<sup>13)</sup>への透析導入による修飾が少ないこと<sup>9, 11)</sup>などが考えられている。これらに加え、PETの利点としては、良好なQOL(アクセス作製、透析療法での時間的制約、食事・水分制限がないこと、小児においては発育成長面での優位性)や、医療経済面での優位性、などがあげられる。しかし、透析をしないことで、場合によっては公的医療助成が受けられない可能性もある。

### 3 腎移植後のレシピエントおよびドナーにおけるCKDケア

医学の進歩に伴い、腎移植予後は改善し、生体腎移植の移植腎生着率は5年で約85%、10年で約70%に至っている<sup>a)</sup>。本邦においても同様の成績が報告され、特に2000年以降は、5年移植腎生着率は90%以上に上っている<sup>14)</sup>。この短期成績の改善は、周術期管理の向上と免疫抑制薬の発達によるが、一方で、長期成績は不十分であり、結果としてレシピエントをCKD患者として管理することが重要となる。

欧米では腎移植が成功したレシピエントでもCKDステージ2, 3Tとなることが多く<sup>4)</sup>、ドナーのGFRが元々低い日本人ではより多くの患者がステージ3にとどまる。実際、本邦からの報告<sup>b)</sup>では平均GFRが58.7 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>で、約60%の症例がCKDステージ3Tであった。さらに、レシピエントのCKDは、腎機能障害進行や蛋白尿増加のリスクが高い。このため、レシピエントのGFRは平均的な非移植CKDよりも速く低下する<sup>15)</sup>。透析再導入となる患者も多く、また、再導入後のCVDリスクが高く、生命予後が悪いに

もかわらず<sup>16)</sup>、再導入時までの適切なCKDケアがなされていない<sup>17, 18)</sup>。

腎移植レシピエントにおいてもCVDは死亡原因の第1位であり、移植患者に特有な拒絶反応や免疫抑制薬に起因する動脈硬化リスクに加え、CKDそのものが大きなリスクとなっている。実際、移植腎機能障害はCVDのリスクであることが報告されている<sup>19)</sup>。

以上より、腎移植レシピエントも非移植CKD患者と同様な特徴とリスクを有しており、従来から移植後に行われてきた患者管理を見直し、CKDの診療方針に準じた患者ケアを行うことが適切であると考えられる<sup>20)</sup>。K/DOQIガイドラインにおいても、腎移植患者にCKD患者としてのケアを行うことが提唱されている<sup>c)</sup>。

一方、腎移植ドナーも術前腎機能の約30%を失い、欧米での報告では、多くのドナーで術後GFRが70~90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>に低下し、高齢ドナーでは60以下となる例も多い<sup>20)</sup>。欧米では、腎移植ドナーの術前腎機能の基準としてGFR 80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上が望ましいとされている。しかし、本邦では両親から子供へ提供する生体腎移植が最も多く、ドナーが高齢であること、また、元々、欧米人に比較して日本人のGFRが低いことから、術後GFRが60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満となるドナーが多い<sup>21, b)</sup>。ドナーは高血圧や蛋白尿を発症するリスクが高く、少数ではあるが末期腎不全に至る例も存在する。そこで、本ガイドラインのステートメントでは、腎移植レシピエントのみならず、ドナーにも長期的かつ定期的なCKDケアを推奨した。アムステルダムで行われた腎移植ドナーの医学的ケアに関する欧米のコンセンサス報告においても、ドナーをCKD患者として長期的に管理していく必要性があるとされている<sup>d)</sup>。

## アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. Wolfe RA, N Engl J Med 1999 コホート研究 レベル④	1991～1997年に初回の献腎移植登録を行った維持血液透析患者 46,164 例	献腎移植登録した患者のうち、23,275 例が初回の腎移植を受けた。この群と未移植群に関して、生命予後を縦断的に比較	移植を受けた患者は受けない患者に比較し、38～58%の死亡リスクの減少を得た。移植直後数週から数カ月は移植患者の死亡率が高いが、それ以降は常に移植患者の死亡率が低かった。
2. Mange KC, N Engl J Med 2001 コホート研究 レベル④	USRDS (the United States Renal Data System) の 8,481 例(うち PET 1,819 例)	急性拒絶反応の発症リスクについてロジスティック多変量解析を用いて検討	移植前透析期間が長くなるにつれ、PET に比較して急性拒絶反応のリスクは増大した。
3. Meier-Kriesche HU, Transplantation 2002 コホート研究 レベル④	USRDS (the United States Renal Data System) の 73,103 例(うち PET 1,819 例)	後ろ向きコホート研究	10 年間の観察期間で、透析期間が長くなると生存率、生着率が低下することが示された。
4. Karthikeyan V, Am J Transplant 2004 横断研究 レベル④	カナダの 1 施設における 459 例の腎移植レシピエントから成るコホート	CKD およびその合併症の頻度を横断的に調査	腎移植後の患者において、CKD ステージ 1 以上が 90%、ステージ 3 以上が 60% と CKD は非常に頻度が高かった。貧血や高血圧の頻度も CKD ステージとともに増加した。
5. Meier-Kriesche HU, Am J Transplant 2004 コホート研究 レベル④	1995～2000年に米国腎疾患レジストリーUSRDSに登録された60,141例の初回腎移植患者と同時期に移植リストに載っている66,813例の維持透析患者	2群の心血管合併症発症率を移植あるいは透析経過年数とともに解析	移植患者では生体腎移植、献腎移植、糖尿病の有無などによらず、移植後3カ月は心血管合併症発症率は上昇するものの、その後は減少に転じた。一方、移植リスト群では、透析経過年数とともに急激に心血管合併症が持続的に増加した。
6. Takahashi K, Am J Transplant 2004 コホート研究 レベル③	日本 ABO 不適合移植研究会のデータ調査	ABO 不適合腎生体移植症例 441 例の成績を 1989 年から 2001 年まで集計しヒストリカルコントロール 1,055 例と比較した。	1, 3, 5, 7, 9 年の患者生存率は 93%, 89%, 87%, 85%, 84% だった。移植腎生着率はそれぞれ 84%, 80%, 71%, 65%, 59% だった。ヒストリカルコントロールの 1 年移植腎生着率は ABO 不適合生体腎移植よりわずかに良好だったが、統計的な差はなかった。ABO 不適合生体腎移植の長期成績は良好だった。ABO 不適合生体腎移植は末期腎不全の根治的で有効な治療法である。
7. Vats AN, Transplantation 2000 コホート研究 レベル④	NAPRTCS (the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study) のデータより、2,495 例の北米小児の腎移植患者(うち PET は 625 例)	3 年間コホートをフォローアップ	PET が透析後腎移植よりも生着率が良好。3 年生着率は透析後移植では HD, PD とも 82% であったのに対し、PET は 89% (p = 0.0003) であり、特に生体腎移植で成績が良好であった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
8. Kasiske BL, J Am Soc Nephrol 2002 コホート研究 レベル④	UNOS (United Network for Organ Sharing) の 38,836 例(うち PET5,118 例) の成人移植データ	後ろ向きコホート研究	生体腎, 献腎移植ともに生着率, 生存率いずれも PET のほうが良好であった。
9. Mange KC, Nephrol Dial Transplant 2003 コホート研究 レベル④	USRDS (the United States Renal Data System) のデータ	後ろ向きコホート研究, Cox 比例ハザードモデル	non-PET では PET に比べ 2.5 倍も 1 カ月以内の拒絶反応の発生頻度が高く, その後危険度は減少するにもかかわらず, 依然 non-PET 群で高率である。
10. Goldfarb-Rumyantzev A, Nephrol Dial Transplant 2005 コホート研究 レベル④	USRDS (the United States Renal Data System) の 81,130 例	後ろ向きコホート研究, Cox 比例ハザードモデル	透析期間が長くなると生存率, 生着率が低下することが示された。
11. Papalois VE, Transplantation 2000 コホート研究 レベル④	腎移植患者 1,849 例(うち 385 例が PET)	PET と non-PET を比較	生体腎での移植腎生着率, 生存率, 死体腎での生存率が PET 群で良好であった。
12. Kaul H, Am J Kidney Dis 2000 症例集積 レベル⑤	14 例の末期腎不全患者	症例集積研究	PHA 刺激による T cell 増殖が HD 開始前よりも開始 6 週間のほうが有意に増加していることを証明した。
13. Shinohara K, Kidney Int 2004 症例集積 レベル⑤	保存期腎不全の患者 71 例と維持透析患者 144 例, 健常者 140 例	PWV を測定, 重回帰分析を施行	aortic stiffening はすでに保存期より存在することが示された。
14. 日本臨床腎移植学会, 移植 2007 症例集積 レベル⑤	日本全国の腎移植施設における移植成績の統計調査(2007 年集計)	過去(1996~2004 年)に移植手術した全症例, および 2000 年度以降に手術した症例の腎移植成績	現在までの全症例の移植腎生着率(生体腎)は 5 年で 81.7%, 10 年で 65.6%, 2000 年以降に手術を行った症例の移植腎生着率が 5 年で 90.9%
15. Kasiske BL, Am J Transplant 2005 症例集積 レベル⑤	1984~2002 年に移植を行われた, 米国の 5 施設における 10,278 例の腎移植患者	このコホートの移植腎機能の推移を年代別に検討	移植腎機能 GFR の低下率は年代とともに減少しているが, 最も直近の 1999~2002 年の患者で $-1.4 \pm 10.9$ mL/分/1.73 m <sup>2</sup> /年と一般人口よりも低下が速い。
16. Kaplan B, Am J Transplant 2002 コホート研究 レベル④	1988~1998 年に US-RDS に登録された初回移植患者のうち, 移植腎機能喪失後に死亡した 4,712 例	移植腎機能喪失後に死亡した患者におけるリスク因子を同定	移植腎喪失後の死亡率は喪失前の死亡率の約 3 倍(9.42% vs. 2.81%)と高かった。移植腎喪失後死亡は透析歴との相関を認めたが, 移植後の期間との相関は認めなかった。移植腎喪失後死亡は移植腎喪失原因としての感染, 急性拒絶, 血栓症との関連を認めた。
17. Gill JS, Kidney Int 2002 症例集積 レベル⑤	米国にて 1995~1998 年に移植腎喪失によって透析再導入となった 4,643 例	透析再導入時の貧血, EPO 使用頻度, 血清アルブミン濃度, 腎機能を調査	透析再導入時の Ht 値, 血清アルブミン値, GFR はそれぞれ, 27.5%, 3.3 g/dL, 8.4 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> と KDOQI ガイドラインと比較し有意に低かった。

論文コード	対 象	方 法	結 果
18. 柴垣有吾, 日腎会誌 2006 症例集積 レベル⑤	本邦の移植専門施設において移植腎喪失によって透析再導入となった172例	透析再導入時の貧血管理, 骨代謝管理, 血圧管理, 腎機能を調査	透析再導入時の平均のHb値は8.6 g/dLと低く, 血圧は154/96 mmHgとKDOQIガイドラインを大きく逸脱していた. RAS阻害薬, EPO, ビタミンDの使用頻度や鉄検査・intact PTH/Pのチェック頻度も低かった.
19. Meier-Kriesche HU, Transplantation 2003 コホート研究 レベル④	1988~1998年にUSRDSに登録され, 移植後1年の移植腎生着がある58,900例の初回腎移植患者	移植後1年以降のCVDによる死亡, 感染による死亡, 悪性腫瘍による死亡と移植1年後の腎機能との関連を解析	移植1年後の腎機能はCVDによる死亡との強い相関を認めた. 血清Cr値が1.5 mg/dL以上では急激かつ直線的なCVDによる死亡の増加があった. 移植1年後の腎機能は感染による死亡との関連を認めたが, 悪性腫瘍による死亡との関連はなかった.
20. Textor SC, Transplantation 2004 症例集積 レベル⑤	米国の1施設における148例の腎移植ドナー	腎提供前, 提供後半年, 1年において, 血圧, 腎機能(GFR), 尿蛋白を検討	提供後1年以内の段階においては治療もあつてか, 血圧の上昇は認めず, また, 腎機能, 尿蛋白にも提供後の持続低下は認めなかった.
21. 木戸 亮, 日腎会誌 2007 症例集積 レベル⑤	本邦の1施設において2001~2006年に腎提供を行った195例の腎移植ドナー	移植前後の腎機能を比較	移植前にすでにCKDステージ3に全体の20.3%が相当した. 移植後は全体の91.5%がCKDステージ3~5となり, GFRが50 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 以下も50%を超える頻度で存在した. しかし, 移植後の腎機能の持続的な悪化は認めなかった.

## 文 献

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1725-1730.
2. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 726-731.
3. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes : a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002 ; 74 : 1377-1381.
4. Karthikeyan V, Karpinski J, Nair RC, Knoll G. The burden of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 262-269.
5. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Reed A, Kaplan B. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1662-1668.
6. Takahashi K, Saito K, Takahara S, Okuyama A, Tanabe K, Toma H, Uchida K, Hasegawa A, Yoshimura N, Kamiryo Y : Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1089-1096.
7. Vats AN, Donaldson 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* 2000 ; 69 : 1414-1419.
8. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation : the advantage and the advantage. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1358-1364.
9. Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 172-177.
10. Goldfarb-Rumyantzev A, Hurdle JF, Scandling J, Wang Z, Baird B, Barenbaum L, Cheung AK. Duration of end-stage renal disease and kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 167-175.
11. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, Sutherland DE, Matas AJ, Humar A. Pre-emptive transplants for patients with renal failure : an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 2000 ; 70 : 625-631.
12. Kaul H, Girndt M, Sester U, Sester M, Kohler H. Initiation of hemodialysis treatment leads to improvement of T-cell activation in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 611-616.
13. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 936-943.
14. 日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床統計集計報告(2007). 移植 2007 ; 42 : 545-557.
15. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, Rush D. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant* 2005 ; 5 : 1405-1414.
16. Kaplan B, Meier-Kriesche HU. Death after graft loss : an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002 ; 2 : 970-974.
17. Gill JS, Abichandani R, Khan S, Kausz AT, Pereira BJ. Opportunities to improve the care of patients with kidney transplant failure. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 2193-2200.
18. 柴垣有吾, 岩藤和広, 唐仁原 全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 田邊一成, 東間 紘, 寺岡 慧, 藤田敏郎. 透析再導入時における腎移植患者の慢性腎臓病(CKD)の管理・内科医関与の必要性. 日腎会誌 2006 ; 48 : 227.
19. Meier-Kriesche HU, Baliga R, Kaplan B. Decreased renal function is a strong risk factor for cardiovascular death after renal transplantation. *Transplantation* 2003 ; 75 : 1291-1295.
20. Textor SC, Taler SJ, Driscoll N, Larson TS, Gloor J, Griffin M, Cosio F, Schwab T, Prieto M, Nyberg S, Ishitani M, Stegall M. Blood pressure and renal function after kidney donation from hypertensive living donors. *Transplantation* 2004 ; 78 : 276-282.
21. 木戸 亮, 柴垣有吾, 岩藤和広, 唐仁原 全, 中島一朗, 瀧之上昌平, 藤田敏郎, 寺岡 慧. 腎移植ドナーにおける移植後腎機能の検討. 日腎会誌 2007 ; 49 : 330.

## 参考にしたガイドラインなど

- a. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later -- progress, challenges, and promises. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2761-2766.
- b. 西 慎一, 下条文武. 慢性腎臓病(CKD)と腎移植. 移植 2007 ; 42 : 342-346.
- c. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G : National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 137-147.
- d. Ethics Committee of the Transplantation Society. The consensus statement of the Amsterdam Forum on the Care of the Live Kidney Donor. *Transplantation* 2004 ; 78 : 491-492.