

# 腎移植

長谷川 昭

東邦大学医学部腎臓病学教室

長い間待ち望まれた「脳死と臓器移植に関する法律」は1997年10月に施行され、はや5年余りが経過した。臓器移植に一日千秋の思いでその恩恵を待ち望んでいた患者達、彼らの医療に携わってきた医療関係者の多くが感じ、考え、危惧し予想していたことではあるが、全国各施設、諸団体において何百回、何千回にわたってもたれた会議、打ち合わせ、シミュレーション、ドナーカードの配付キャンペーンにもかかわらず、わが国全体で脳死者からの臓器提供が実施されたのは、5年3カ月でわずか20例にとどまっている。この法律の施行以降、脳死下の臓器提供が増えたということではなく、従来行われてきた心停止下の腎臓提供までもが減少傾向にある。すなわち、1988～1996年には年間186～261件の献腎移植が行われた。それがこの法律が施行された1997年以降2001年まで年間の献腎移植は146～159件と減少し、2002年は124件とさらに減少した。眼を外に向けると、1999年の1年間に世界で26,223回の腎移植手術が行われ、UNOSの腎移植統計には合計473,597症例がすでに登録され追跡観察されている。腎移植の臨床成績を数字で表わす場合には腎提供者別(生体血縁ドナーか死亡者からの献腎か)の患者生存率、移植腎生着率を用いるが、術後1年の患者生存率は94%、移植腎生着率は89%であり、移植腎の50%が約12年弱で種々の原因によって機能を喪失している(全体の32%が生体血縁ドナーからの移植、68%が献腎移植)。組織適合性検査、臓器保存、新しい免疫抑制薬の開発、移植専門チームの熟達、公正、公平を旨とする臓器分配システムの確立など、1/4世紀以上の努力の結果がこれらの数字に表れている。腎移植は生存率、生着率など数字で表せる臨床結果では血液浄化療法と同じように不完全な治療法である。しかし、移植腎の長期生着例は40年2カ月を超え、1999年度には920名の新生児が女性レシピエントから誕生し、また男性のレシピエントでは678名の新生児の父親になったと報告されている。腎移植が医学実験のレベルから曲がりなりに治療手段にまで発展するに至るには、多くのパイオニア達の汗と苦渋に満ちた努力の積み重ねがあったのである。

## 1. 腎移植の歴史

恩師Devid M Hume (以下、Hume)は1973年5月に操縦していた飛行機の墜落事故で急逝された。最初の腎移植は1951年3月30日、単腎の尿管癌患者に短期間血液透析を行った後にPeter Bent Brigham 病院のHume, John P Merrill (以下、Merrill)らによって行われ、HLAも免疫抑制薬も存在しない時代であったが、翌1952年12月3日までに9名の腎不全患者に腎移植が行われた。うち1人の男性患者の体内で移植腎は6カ月機能を続け、彼は病院の門を自分の足で歩いて退院した世界最初の腎移植患者であったとHumeから聞いた。最初の9例のヒト同種腎移植の詳細は「J Clin Invest」に1955年に掲載された。Humeのこの論文

を評して、後年、Thomas E Starzl は『20世紀医学論文の最も偉大なモニュメントである』と述べている。同じ時代に、ナチスから逃れた Wilhelm Kolff が研究していた人工腎臓が Peter Bent Brigham 病院に持ち込まれハーバード大学の技師達によって改良され始めていた。また、コペンハーゲンの Simonsen、ロンドンの Dempster らによってイヌの同種腎移植実験から細胞性免疫が拒否反応に関与しているらしいことが解明されつつあった。他方、Burnett のクローン選択説を動物実験で実証した Billingham, Brent, Medawar の免疫学的寛容の証明を契機に、移植免疫学は自己、非自己の認識を中心に飛躍的進歩をとげることになる。1954年のクリスマスの2日前、有名な一卵性双生児間の腎移植が同じ Peter Bent Brigham 病院の Hartwell Harrison (泌尿器科)、Joseph E Murrey (外科)、Merrill (腎臓内科) の手で行われた。Merrill は1984年カリブ海で溺れて亡くなった。1959年から1961年にかけて免疫抑制のために全身X線照射(TBI)を用いた腎移植がボストンの Merrill ら、パリの Humberger ら、同じく Rune Kuss らによって行われ長期生着例が生まれ、なかでも Humberger らの2番目の患者は従兄弟をドナーとした生体血縁者間腎移植で、今日も生着し続けており、腎移植の歴史的時代からの患者でありながら現在フランスの国会議員を務めているという。TBIによる同種腎移植に前後してロンドンの Calne、ヴァージニアに移った Hume の下で働く Zukoski らが6-MP にイヌ同種移植腎の生着延長効果があることを発見し、翌1960年、methotrexate と cyclophosphamide を用いて母から娘への腎移植が Goodwin らによって行われ、143日間の経過中初めて拒否反応がステロイドを用いて成功裡に治療された。1960年、6-MP よりはるかに骨髄抑制の少ない azathioprine が合成され、ステロイドと azathioprine の2つの薬剤はその後30年以上の長きにわたって免疫抑制薬の中心を担ってきた。一方、臓器移植の成績を左右すると考えられた組織適合性に関しても、1960年代初頭にまず、オックスフォード大学に火傷の治療に関して皮膚移植を学びに留学していた日系二世の Poul I Terasaki によりヒト白血球抗原が発見され、パリの Dauset、ノースカロライナの Amos らも加わって HLA-tissue typing の基礎が築かれる。

他方、移植すべき臓器の保存は、当初は冷却した電解質溶液(細胞外液型)を用いた単純冷却法が用いられたが1968年、膜型肺を持つ拍動環流型腎保存器が Belzer によって開発され広く用いられるようになった。Belzer 型腎保存器は米国およびヨーロッパの多くの施設で重用されたが、大型かつ高価であることから、より小型で自動車や軽飛行機に簡単に載せかえることのできるモジュラータイプの Waters100TM 型の保存器が一世を風靡した。いずれにせよ拍動環流型腎保存は費用と手間がかかることから、Collins 溶液に代表される細胞内液型初期環流液を用いる単純冷却保存に取って代われ20年が経過した。1989年、UW 溶液(University of Wisconsin)が登場するに至り、このUW 溶液を用いた単純冷却によって48時間の腎保存が可能になり、今日のスタンダードな臓器保存法としての地位を確立した。

## 2. 免疫抑制療法の現況と近未来

腎移植の臨床に用いられるのは、前出のステロイド、azathioprine に加えて cyclosporine-A、tacrolimus、mizolibine、mycophenolate mofetil、sirolimus などが基礎的免疫抑制薬として、またステロイド、ポリクローナルないしモノクローナルな抗Tリンパ球抗体(OKT-3など)、deoxyspergualline、活性化したTリンパ球のみに発現するIL-2 receptor に対するモノクローナル抗体(Simulect®, Zenapax®)などが拒否反応の治療、移植術直後の導入療法薬として用いられている。拒絶反応の予防、あるいは拒絶反応の治療を目的とする免疫抑制においては、

- 1) 今日の非特異的免疫抑制薬のターゲット細胞を狭く絞り込むこと

2) 臓器移植の臨床的導入以来の夢であるドナー抗原にだけ特異的な免疫学的寛容(トレランス)を作ること

の2つが最も重要な課題であることは言うまでもない。ドナー由来の dendritic 細胞に代表される抗原提示細胞とレシピエントのTリンパ球との間に交わされる情報伝達機構、接着因子、種々のサイトカインを介した免疫担当細胞の制御機構、細胞内部で進行する複雑な代謝機構などが、現行の免疫抑制薬の作用機序とともに解明されつつある。ターゲットを狭く絞り込む方法としてはモノクローナル抗体を作製する方法が理想的である。IL-2 receptor, T-cell adhesion molecule である LFA-1, VLA-4, また血管内皮細胞のリガンドである ICAM-1, VCAM-1, あるいは T-cell subset molecule, CTLA-4, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-6 などのサイトカインに対するモノクローナル抗体がそれにあたる。臓器移植後のレシピエントにおける免疫応答では、T-リンパ球の全体のプールのうち、ごくごく限られた一部のリンパ球だけが抗原刺激によって活性化される。活性化されたリンパ球の sub-population だけを排除したり、機能できなくすることが可能になれば理想的といえよう。レシピエントの responding T-cell 表面のどの molecule を標的にモノクローナル抗体を作ればよいかに問題が集約される。

こうしたアプローチの代表例として IL-2 receptor に対するモノクローナル抗体があげられる。IL-2 receptor としては  $\alpha$  鎖 (= CD25),  $\beta$  鎖 (= CD122),  $\gamma$  鎖 (= CD132) が知られているが、このうち  $\alpha$  鎖だけは、T-リンパ球が活性化されて初めて細胞表面に発現する。CD-25 ( $\alpha$  鎖) は活性化した T-リンパ球以外には B-リンパ球と抗原提示細胞の数%にも発現するとされるが、このように IL-2 receptor  $\alpha$  鎖 (CD-25) に対するモノクローナル抗体は、抗原刺激によって活性化された T-cell という、リンパ球全体からみると非常に限定された少数のリンパ球のみをターゲットにしている。IL-2 receptor に対するモノクローナル抗体はその抗原性をできる限り少なくするために遺伝子工学を応用してキメラ抗体としてノバルティスファーマ社から Simulect<sup>®</sup> が、Humanized 抗体としてロシュ社から Zenapax<sup>®</sup> が製品化され、移植術直後の導入療法に世界中で用いられるようになりつつある。

Sir Medawar, Brent, Billingham らの有名なトレランス誘導の実験が行われたのは 1953 年に遡る。1960 年には、彼らの実験の論理的基礎になるクローン選択説の Burnett とともにノーベル賞(生理学, 医学)を受賞するが、自己と非自己の確立がいつを境界に行われるのかを追及した Brent は、マウスの胎児にではなく、出生した後のマウスの新生児に他系統の alloantigen を注入しトレランスを作ること成功した。その後半世紀の間に数限りなく多くの実験プロトコルが免疫学的寛容獲得のために考えられ、実験が行われてきたが、ラット、マウスなどの小動物では成功しても、残念ながら primate での成功は達成されず今日に至っている。

臨床の現場では、ごく稀なことではあるがトレランスができ上がった患者に偶然遭遇する。27年前、7歳時に腎移植を行った OTさんと、26年前14歳時に父親をドナーとして、われわれとしては初めて血液浄化治療を行うことなく、いわゆる preemptive に腎移植術を施行した KF君とが結婚した例がある。移植術後10数年経過してから、われわれに告白してくれたのは、KF君は術後1年を過ぎた頃から、当時投与していた azathioprine と methylprednisolone の服用を時々さぼるようになり、術後2年目頃からは、すべて自己中止したままであるということであった。移植腎機能は正常で、蛋白尿もなく、致し方なく定期的な外来診察だけで現在まで経過している。移植後12年経過した時点で行ったリンパ球混合培養で、ドナーである父親特異的な無反応が確認されている。しかしながら、この症例はきわめて稀な例外的に幸運に恵まれたものであって、思春期のレシピエントには免疫抑制薬の自己中止が稀ならず発生してしまうのが現実であるが、そのほとんどが移植腎機能を悪化させるか喪失するかが、その悲しい結末である。

### 3. 腎移植の臨床成績

図1～7にそれぞれUNOSからの移植年度別患者生存率・移植腎生着率・50%生着期間(図1), ドナー別移植腎生着率(図2), 移植術後1年以内, 1～3年における移植腎機能喪失原因(図3), 組織適合度とドナー別移植腎生着率(図4), ミスマッチHLA抗原数と献腎の生着率(図5), 生体血縁と生体非血縁ドナー, 献腎移植の生着率(図6), 術後6カ月以内の拒否反応の生着率に及ぼす影響(図7)を示す。

### 4. 腎移植術後合併症

腎移植術後合併症は, 外科的合併症, 内科的合併症に大別されるが, 詳細は非常に膨大なものになる。それらを臨床的に時期を逸せずに対処しなければならないことが臓器移植が臨床医学の総合と言われる

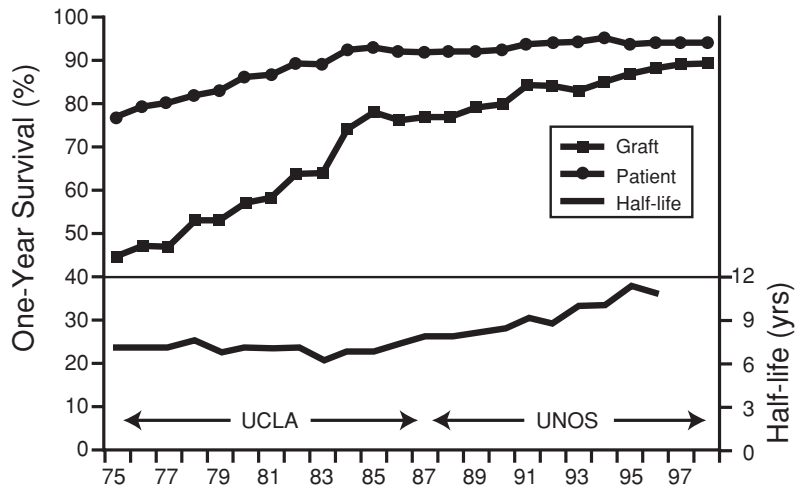


図1 移植年度別患者生存率・移植腎生着率・50%生着期間 (Terasaki PI)

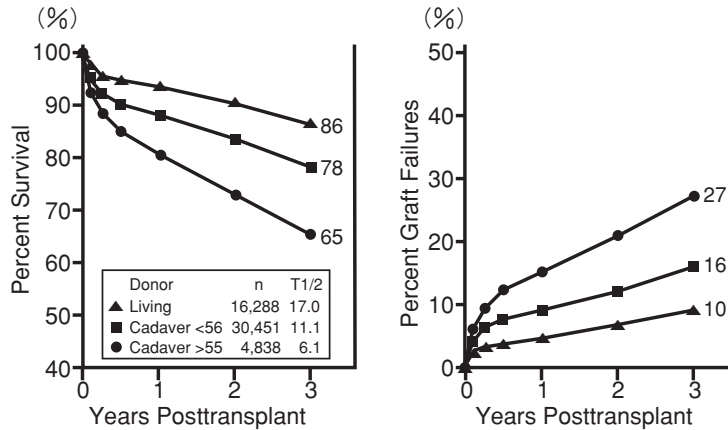


図2 ドナー別にみた移植腎生着率 (1994～1998年) (Terasaki PI)

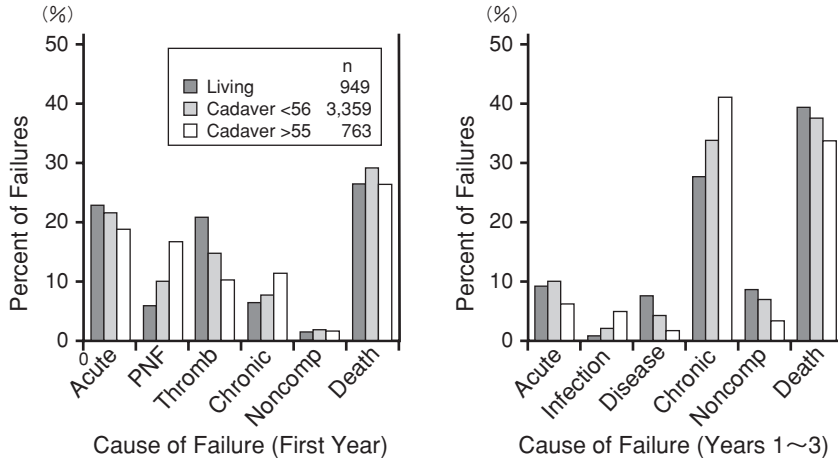


図3 ドナー別にみた移植術後1年以内と1～3年の移植腎機能喪失原因 (Terasaki PI)

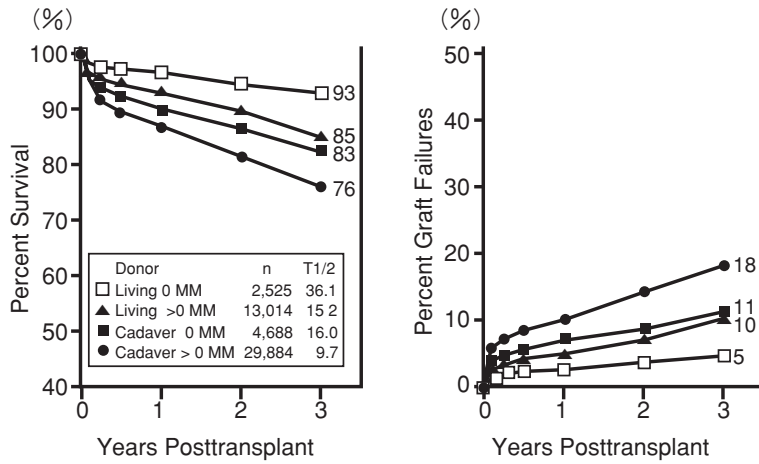


図4 ドナー別にみた組織適合度とドナー別移植腎生着率 (Terasaki PI)

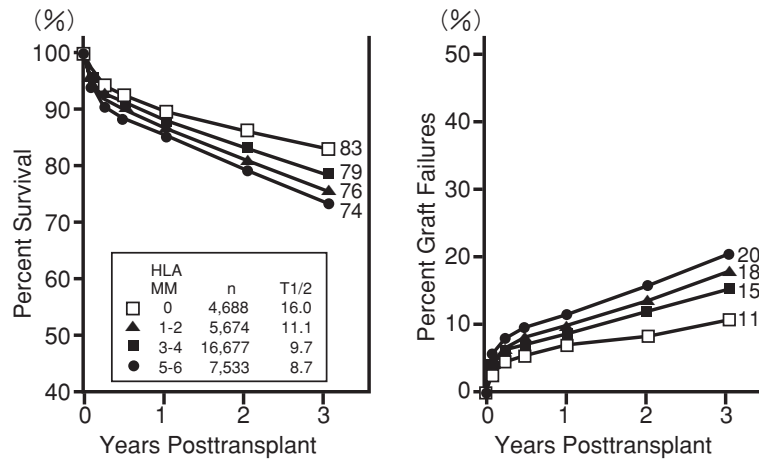


図5 献腎移植におけるHLA抗原ミスマッチ数と生着率 (Terasaki PI)

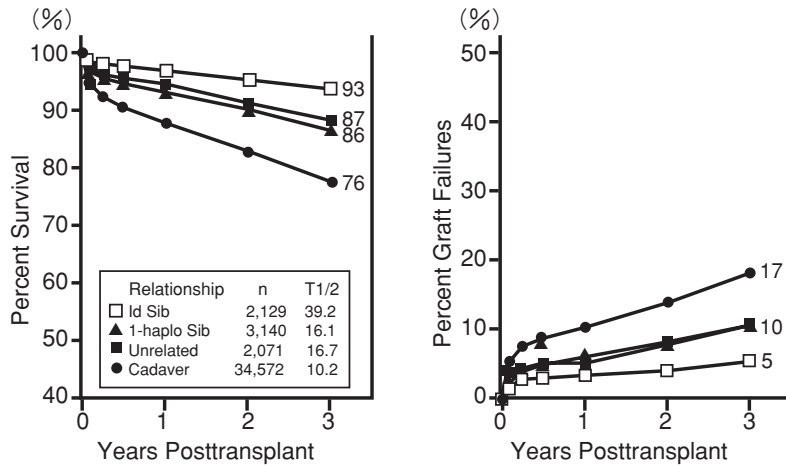


図6 HLA-identical, HLA-one-haplotype-identical 同胞間移植と非血縁生体間移植, 献腎移植の生着率の比較 (Terasaki PI)

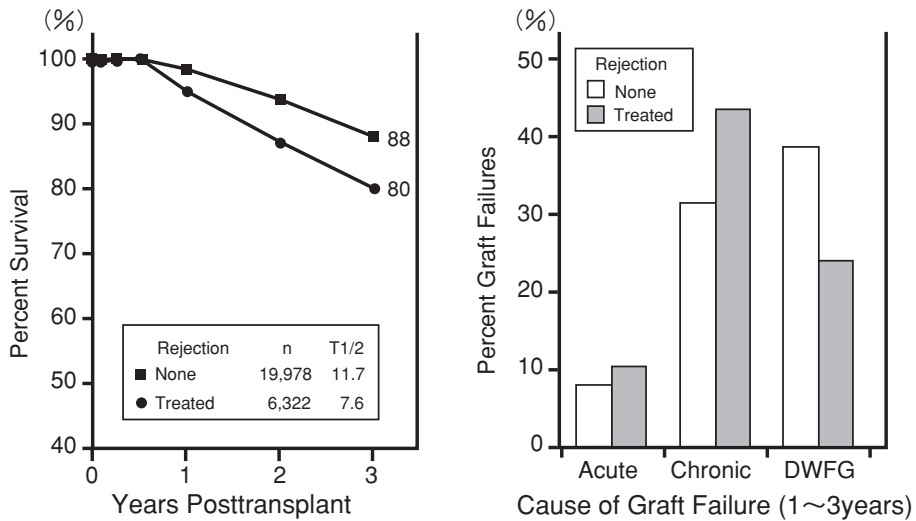


図7 術後6カ月以内の拒否反応の有無と生着率 (Terasaki PI)

所以である。前者として尿管の通過障害, 尿漏, リンパ貯留腫, 血腫, 膿瘍, 結石, 移植腎動脈血栓形成, 移植腎動脈狭窄, 移植腎動脈瘤, 静脈血栓, 動静脈瘻などがあり, 迅速かつ適切な鑑別診断と泌尿器外科的, 血管外科的処置が必要になる。後者には拒否反応とその予防, 治療に用いられる免疫抑制薬による合併症, 術前からの疾患の増悪があげられる。細菌, 真菌, ウイルス, 原虫による感染症, 悪性腫瘍, 心血管系合併症, 高血圧, 高脂血症, 薬剤の毒性, 高尿酸血症, 移植後糖尿病, 肝障害などがあり, これらに対する適切な対応が, 術後長期にわたる腎移植患者の社会復帰を左右する重要な要素である。

### 5. 腎移植の適応の拡大, 臨床成績のより一層の改善のために

年齢では満1歳から70歳代までが, 今日, 移植の適応とされる。下部尿路障害を伴う主に小児患者の移植, ABO式血液型不適合者間移植, 夫婦間の腎移植, 糖尿病, FSGS, SLEなど種々な問題を内包する

原疾患に対する腎移植についてはより一層の改善が望まれる。また、Banff分類のボーダーライン以下のプロトコール腎生検に対する治療によって長期成績の改善が望めるのかも今後の課題である。移植腎の機能喪失原因の最大のもは、いわゆる慢性拒否反応という分類で括られてきたものであり、そのなかには、純粋な慢性拒否反応のほか、原疾患の移植腎への再発、calcineurin-inhibitorなどの薬剤による腎障害、免疫抑制薬の自己中止、移植腎動脈狭窄、糸球体過剰濾過などなど、詳細な診断、治療、予防にわれわれが力をより以上に注がなければならない病態が紛れ込んでいる。これらを一つ一つ探し出し、工夫をすることで、より上質なQOLを腎移植患者に提供することが可能になる。

## おわりに

人口百万人当たり年間20～30人の臓器提供者がある欧米においても、臓器移植を待つ患者数の増加に追いつくことができず、献腎数の増加のために種々な角度から努力が続けられているが、最近では驚異的な臓器提供数の増加を示すスペイン方式(臓器提供施設内での移植が第一選択)が注目されている。彼らの主張は1人でも多くの待機患者に移植の恩恵を受けさせてあげるのが一番重要なことで、公正、公明のお題目を唱えながら移植が実現されなければ何の意味もない、としている。公正、公明を担保するために医療施設ごとにドナー・コーディネート委員会、レシピエント・コーディネート委員会を設置して運営している。当然その地域ごとのネットワーク、スペイン全体のネットワークも機能的に連携し、2001年には人口百万人当たり51.2人の臓器提供者が発生しているという。

献腎数と待機患者数とのアンバランスを背景に、国際的に非血縁生体ドナーからの腎移植が増加しつつある。もともと米国は生体血縁ドナーが全体の4割程度を占め、西欧諸国のなかでも生体腎移植の割合が高い国であるが、近年、特に非血縁生体ドナーからの移植が増えており、ミネソタ大学など施設によっては親子・兄弟間の移植数に近い件数が行われている。そのほとんどがいわゆる「emotionally related persons」と称される範疇に属する配偶者、義理の兄弟・姉妹、非常に親しい友人であるという。わが国では、配偶者を除いては？がつく。これらの臨床成績はいずれも、献腎移植や親子間移植のそれを上回り、兄弟・姉妹間の成績に比肩できるくらい良好なものであることは既に臨床成績の項で示した。JAMAをはじめ、いくつかのText Book, Journalに死後臓器の提供をされたドナーの遺族に対しての financial incentives(報償、刺激、動機、鼓舞)が真剣に議論されている。欧米においても donation はあくまでも無償の行為であり、unconditional(あらゆる条件を排除した)行為であるという反対論が圧倒的ではある。日本の現状を振り返って、果たしてこのような議論が公の場で行われうるであろうか。おそらく優等生らによって、発言者は石を投げつけられ抹殺されかねない。

施行後3年を目途に見直すとされた「脳死と臓器移植に関する法律」に今もって見直しの気配はない。前に述べたように、法律が施行され、新たに日本臓器移植ネットワークが設立され、年間8億円の公金がそれに注がれているにもかかわらず5年間で20名の脳死下の提供者、心停止後の献腎移植数の年ごとの減少の事実をどのように捉えたらよいのか。法律に関しては、多くの人々から指摘されているように、この新しい法律は移植を推進する法律ではなく、高いハードルやバリアーを周囲に幾重にも張り巡らせてできるだけ移植を制限する、誰かが責任を問われないことを最重要点にした法律であると考えざるを得ない。まず、世界中どこを探しても存在しない、「本人の生前の文書による脳死判定を受け入れることへの承諾書、加えて本人の生前の文書による個々の臓器別の提供承諾書の存在」を必須条件にしていること。遺族による本人の脳死下臓器提供にかかわる意思の付度を認めず、また15歳未満の小児の文書に

よる承諾は無効とし、親権者の承諾も認めない。成人本人の意思を全面に立てながら、本人のその法律に準拠した文書による脳死下の臓器提供の承諾書がたとえあった場合でも、遺族が反対した場合には臓器提供は不可であるとしている。その運用面においても本末転倒の、「間違いのない」運用ばかりが突出する。義眼の人には脳死判定しない、鼓膜が損傷した人には脳死判定しない、厚生労働省から第4類病院の指定を受けていない施設での脳死下の臓器提供を認めない、指定外の施設から第4類病院への臓器提供者の移送を認めない、本人の文書による臓器提供の意思を必須条件としておきながら、医療機関の窓口における意思表示カードの有無の確認を義務づけていない、意思表示カードの1. に丸が付いていないから無効にするなど、枚挙に暇がない。日本臓器移植ネットワークの集計によるとドナーカードを保持し医療施設で亡くなった方が500数十名いたが、その半数近くは、その事実がネットワークに通知されたのは心停止後ないし心停止直前であったという。また、約2割が厚生労働省の第4類指定を受けていない病院からのものであったという。

本人がドナーカードを所持していなくても遺族の承諾があれば臓器提供ができる、厚生労働省の第4類指定を受けていない病院においても何の支障もなしに実施可能な心停止後の臓器提供(腎・角膜など)について医療関係者の誤解があるのではないだろうか。あるいはまた、自分の働く病院は第4類の指定からはずされているのだからという理由から、以前は年間いくつかの腎提供に協力を惜しまなかったところが、いまは背を向けないまでもむしろ消極的になっている医療施設が少なくないのではなかろうか。

血液透析ないし腹膜透析などによる維持透析を受けている慢性腎不全患者の数を日米で比較すると、いずれも22万人前後で大きな隔たりはない。腎移植症例数では2000年の1年間を比較すると、米国が13,372件、日本が746件である。米国の生体ドナー腎移植はその約4割を占めるため約5,300件ということになる。わが国全体の腎移植症例数は米国における生体ドナー腎移植数の1/7に満たない。維持透析に導入される腎不全患者の年齢の差があることを勘案しても、わが国における腎移植による治療の普及の遅れは言うまでもない。腎移植の臨床成績においては欧米に比肩できるだけでなく、施設によってはそれらを凌駕するまでに至っていながら、移植症例数ではまことに残念と言わざるを得ないのが現状である。腎臓病専門医、泌尿器科医、外科医を問わず、腎不全患者の医療に携わる医師はスクラムを組んで体系的・総合的腎不全対策に取り組まねばならないと思われる。