

特集：腎臓学この一年の進歩

腎 移 植

石川 勲

腎移植臨床登録集計報告

日本臨床腎移植学会と日本移植学会がまとめた2004年と2005年の移植集計報告^{1,2)}によると、わが国ではそれぞれの1年間に生体腎移植が727例と834例、心停止下献腎移植が167例と144例、脳死下献腎移植が6例と16例、合計900例と994例で、この2年間はわが国の統計上最も多くの腎移植が行われた。これは、夫婦間生体腎移植とABO血液型不適合移植の増加によるものである。

2004年実施症例の詳細¹⁾をみると、受腎者(レシピエント)の年齢は生体腎移植で30~39歳(24.5%)が、献腎移植では50~59歳(38.7%)が最も多かった。献腎移植で年齢が高いのは選択基準の一つに、待機期間(平均14年間)が考慮されるためと考えられる。また、提供者(ドナー)は生体腎移植の場合、親が55.2%と最も多く、次いで非血縁者が24.2%で176例中173例が夫婦間であった。従来、親に次いで多かった兄弟姉妹は15.7%に減少し、ABO血液型不適合移植は17.7%に増加していた。注目すべき傾向としては、慢性維持透析に導入する前に行うpreemptive腎移植が生体腎移植727例中73例と増加している点である。

免疫抑制薬については、生体腎移植と献腎移植でシクロスポリン(CsA)はそれぞれ40.9%と47.4%に、タクロリムス(tacrolimus)は60.5%と53.2%に、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は86.5%と92.5%に、免疫療法導入時に用いられる抗CD25モノクローナル抗体(basiliximab)はそれぞれ71.7%と80.9%に使用されていた。また14.7%に脾臓摘出が、16.8%に血漿交換も行われていた。これはABO血液型不適合移植のためと思われる。

腎生着率をみると、1992~2001年の10年間では、1年生着率が生体94.4%、献腎85.7%で、5年生着率が生体

83.4%、献腎69.2%であった³⁾。しかし1996年tacrolimus使用後は5年生着率が生体91.0%、献腎84.5%と飛躍的に向上している⁴⁾。

慢性移植腎症(CAN)と抗HLA抗体、抗MICA抗体

パネル反応性抗体(panel reactive antibody: PRA)の検査値は、移植前における患者の免疫反応の強さを表す指標とされてきたが、2003年Terasakiらは抗体関連型拒絶反応説(humoral rejection theory)⁵⁾を提唱し、移植後もPRAを測定する意義について報告した。これによると、HLA(human leukocyte antigen)などの抗体は、移植直後にはほとんど存在しないが、その後次第に出現して動脈内皮細胞を肥厚させ、腎血流量を低下、ひいては移植腎を機能廃絶に陥らせるという。すなわち、抗体が慢性拒絶反応と関係するという説である。レシピエントの抗HLA抗体保有率は移植期間と関係なく約20%である。2,231例のレシピエントを腎移植後2年間prospectiveにみたところ、1,753例が抗HLA抗体陰性、478例が陽性を示した。機能廃絶に陥った例は全症例の8.7%で、このうち抗体陰性例は6.8%、陽性例は15.1%⁶⁾と、陽性例では陰性例に比べ機能廃絶が2倍多くみられたという。さらに2年間経過観察を続けると、機能廃絶が抗HLA抗体陰性例で18%、陽性例で42%とこの差はさらに広がったという。

また、非HLA抗原の一つに血管内皮細胞に出現するMICA(MHC class I chain-related antigen A)がある⁶⁾が、Terasakiらはこの抗MICA抗体も血管内皮細胞に障害を与え、機能廃絶を起こすのではないかと考えている。しかし抗HLA抗体と抗MICA抗体との間に関係はなく、それぞれが独立して機能廃絶を起こすという。4年間prospectiveに機能廃絶をみると、抗MICA抗体陰性例では18%、陽性例では28%と陽性例に多かった。

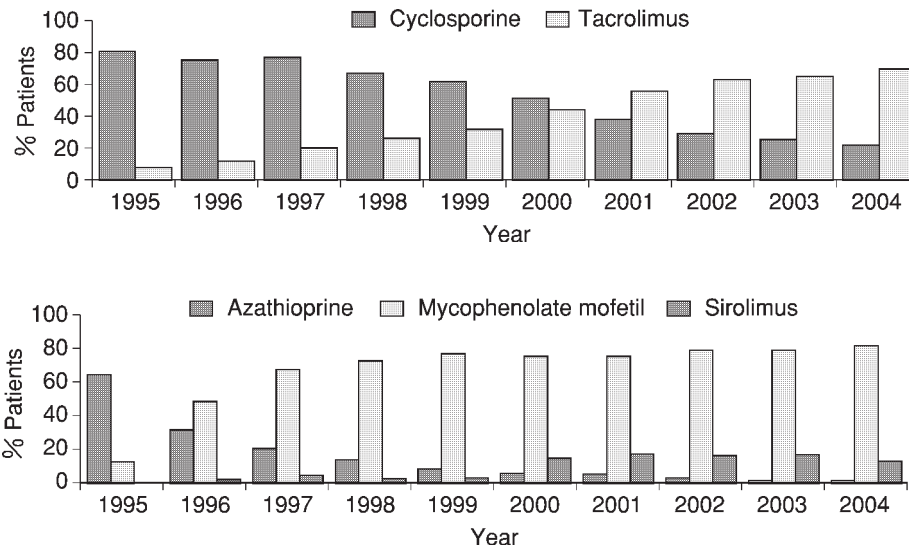


図 1 腎移植後退院時における維持免疫療法の年次推移
(OPTN/SRTR Fig. III-2 より引用)

これらの結果から、術後にフローサイトメトリークロスマッチ検査(FCXM)、フローサイトメトリーPRA測定法(FlowPRA)、高感度のLuminexビーズ法(LABScreen)を施行し、もし抗体の出現が認められれば抗体除去や抗体産生抑制の治療を行い、逆に出現が認められなければ免疫抑制薬の減量も考えられうとしている。

献腎移植にみられる機能廃絶の43%は非免疫学的な要素によるもの⁵⁾と推定されている。慢性移植腎症(CAN)では非免疫学的因子として高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満など、生活習慣病の関与が注目されており、外来治療の大部分がこれらのコントロールに当てられる。われわれの外来通院腎移植患者134例中、高血圧の頻度は86.6%でコントロール良好例はその86.2%、糖尿病の頻度は18.7%でコントロール良好例はその80.0%であった⁷⁾。

免疫抑制療法の動向

最近の免疫抑制薬カルシニューリンインヒビター(CNI)の出現によって、献腎移植の1年生着率は1980年代のおよそ60%から85%にまで向上した。今後の目標はCANと心血管障害による患者の死亡(death with graft function)を抑制し、長期の生着率を向上させることにある。

米国における免疫抑制療法の動向を、1994~2004年のOPTN(Organ Procurement and Transplant Network)/SRTR(Scientific Registry of Transplant Recipients)の成績⁸⁾から窺うと、導入免疫療法では、ウサギ抗胸腺細胞グ

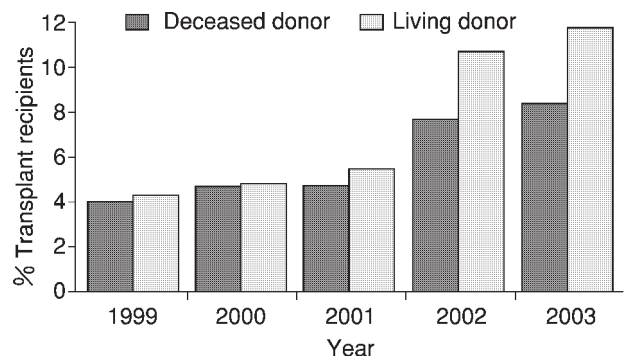


図 2 生体腎移植・献腎移植別、移植1年後におけるステロイド離脱(withdrawal)率
(OPTN/SRTR Fig. III-5 より引用)

ロプリン(ATG:わが国未承認)が37%と最もよく使用されており、特にステロイド非使用(avoidance)症例では71%にも上っていた。また維持免疫療法では、CNIとしてCsAが症例の21%に、tacrolimusが症例の72%に使用されており、tacrolimusとMMFの組み合わせも60%にみられた(図1)。次いで、移植後1~2年の免疫抑制療法がどうなっているかをみると、tacrolimusとMMFの組み合わせが51%と最も多く、tacrolimusとステロイド、あるいはtacrolimusだけは1年目の患者の7%、2年目の患者の2%に使用されていた。なおtacrolimusだけあるいはステロイドだけという単一薬剤の使用は、1999年には症例の2%であったが2004年には4%にまで増加していた。

腎移植1年後におけるステロイドの離脱(withdrawal)状

況^{9,10)}をみると、1999年には症例の4%にすぎなかったが、2003年には10%にまで増加していた(図2)。最近の傾向としては、途中で止めるステロイド離脱よりも、最初から使用しないプロトコル、すなわち、ステロイド非使用例^{9,10)}が増加している。この非使用例は2000年には腎移植例の5%に過ぎなかったが、2004年には23%(生体腎移植の28%、献腎移植の20%)にまで増加している。それでも最近の免疫抑制薬のお陰で、2003年には急性拒絶反応の頻度も13%にまで減少した。

一方、わが国においては、「腎移植におけるステロイド早期離脱療法研究会」の中間報告によると、移植84日後、168日後に離脱できた例は、144例中それぞれ37例、36例であった。移植後1年を経過した例についてみると、ステロイド離脱群では中性脂肪が低く、高脂血症が少ない傾向を示した。

ドナーの鏡視下腎摘除術

1995年に始まったドナーの鏡視下腎摘除術(LDN)は、その進歩によってドナーの腎を内視鏡補助下で低侵襲かつ安全に摘除可能としたため世界中で行われるようになり、生体腎移植の普及にも寄与してきた。2005年にはわが国のドナー腎摘除術のうち59.2%がこの鏡視下で受けており、現在LDNはgold standardとなっている。特に米国では、LDNの69%が出血や腸管損傷に対処しやすいハンドアシスト鏡視下ドナー腎摘除術で行われている。またLDNには後腹膜到達法と経腹腔到達法があり、施設によって異なるが成績に差はない。以上より、LDNは安全性、確実性、迅速性に優れ、入院期間の短縮、鎮痛薬が少なくてもよい、早期復帰できることに加え、美容上にも貢献している¹¹⁾。なお、気腹圧が腎臓に及ぼす影響も1日目に糸球体濾過量の低下がみられるだけで、術直後の腎機能にも変化はない¹²⁾。

ただし、LDNは経験豊かな外科医によって行われる必要がある。ドナー腎摘除10,828例中5,168例がLDNを受け、10,828例中2例の死亡、1例の植物状態の発生がみられた。これらはいずれもLDN後に起こっており、LDN後の死亡は0.06%といわれる¹³⁾。なお出血による開放手術への変更は1%であった。

臨床腎移植における免疫寛容誘導

免疫寛容(tolerance)とは、免疫抑制薬を用いなくても移

植臓器が生着している状態をさす。

臨床では、なんらかの理由で(大部分は患者が勝手に)免疫抑制薬を中止したが移植腎が生着している状態をさし、operational toleranceと呼ばれる。最近、このoperational toleranceにある10例が報告された¹⁴⁾。症例は免疫抑制薬を中止したが、9.4±5.2年間にわたり移植腎が生着しており、これらの患者には共通した特徴がみられたという。まず免疫抑制薬の中止が1年から最長4年かけてゆっくり行われたこと、ドナーの年齢が25歳(中央値)と若いこと、レシピエントは輸血に対してPRAが6.0±5.4%とlow responderであったこと¹⁴⁾、などである。

また2006年7月世界移植会議がボストンで開催され、臨床腎移植における免疫寛容誘導に関して次のような3つの研究が報告された。

1) Stanford大学によると、HLAマッチの組み合わせで、腎と骨髄を同時に移植(10日後、幹細胞移植)したところ、mixed chimerism(レシピエントの抗原提示細胞は正常だが、ドナー臓器に免疫寛容を示す状態)が維持され、移植腎は生着しているという¹⁵⁾。レシピエントには前処置としてリンパ節照射とATGを投与した。

2) Harvard大学(MGH)のKawaiら¹⁶⁾は、HLAワン・ハプロ・ミスマッチの生体腎移植で腎と骨髄を同時に移植したところ、ドナー特異的免疫寛容(donor specific tolerance)を誘導する臨床腎移植を世界で初めて経験したと報告している。これには前処理として、cyclophosphamide、胸腺照射、抗CD2モノクローナル抗体、rituximab(抗CD20モノクローナル抗体)を投与し、CNIは9~14カ月間投与した。その結果5例中3例はそれぞれ移植240日後、422日後、244日後に免疫抑制薬を中止したが、血清クレアチニンは1.2、1.5、1.6 mg/dLと安定し、3.5年、2.8年、5カ月間拒絶反応も認めていないという。残りの2例中1例は不可逆性の抗体関連拒絶反応のために通常の免疫抑制による再移植が必要になり、もう1例は移植後2カ月しか経過していないので判断できないとしている。なお、レシピエントにはmixed chimerismによってドナー特異的無反応(donor specific unresponsiveness)やregulatory T cellができていたという。これらの成績は腎移植の免疫寛容誘導が長期間にわたり可能であるということを示すものである¹⁶⁾。

3) Wisconsin大学¹⁷⁾では、alemtuzumab(抗CD52モノクローナル抗体)、tacrolimus(60日後中止)、sirolimus(mTOR inhibitor:1年間持続投与、わが国未承認)のプロトコルを使い、HLA抗原6つのうち3つ以上マッチし

た組み合わせで腎移植を10例行った。すると、急性拒絶反応は10例全例で全くみられず良好な移植腎機能を示したという。10例中3例は移植後2カ月と日が浅いためまだ判断はできないが、残り7例では術後1年を経過した3例を含み、現在投与している sirolimus も中止予定であるとしている。これは、ドナー特異的無反応がみられたため免疫寛容に近い状態である。その結果、ステロイド非使用でも sirolimus と短期間の CNI 投与ですべての拒絶反応が避けられるとの確信が得られたと報告している¹⁷⁾。

ドナー不足の解決に向け：免疫学的ハイリスク患者への移植

ドナーに対する特異抗体には ABO 血液型抗体と抗 HLA 抗体があるが、これらが上昇すると移植は免疫学的にハイリスクを負うことになる。ABO 血液型不適合移植や HLA 既存抗体陽性者への移植がこれに当てはまる。これらは抗体関連拒絶反応が発生しやすいためにこれまでは移植が避けられていたが、最近行われるようになった。

1) ABO 血液型不適合腎移植

わが国ではこれまでに 851 例実施されている。従来は術前に血漿交換と脾臓摘出を行う方法がとられていたが、最近ではその代わりに rituximab(わが国では臓器移植に未承認)を使用する方法が広まりつつある¹⁸⁾。成績は今のところ ABO 血液型適合移植と遜色なく¹⁹⁾、2001 年以降の 245 例で 1 年生着率は 96%、3 年生着率は 94% である。しかし長期効果を今後慎重にみていく必要がある。

なお、抗体関連拒絶反応は移植後 1 週間以内が多く、この間に糖鎖血液型抗原に対して免疫学的順応(accommodation)が成立するかどうかが決まる。免疫学的順応とは免疫抑制薬投与下でみられる現象で、ドナーに対する抗体が血中に存在しているにも関わらず、抗原を持つ臓器が拒絶されない状態を言う。

2) HLA 既存抗体陽性者への移植

HLA 既存抗体陽性者すなわち高 PRA 陽性例など免疫学的ハイリスク患者には、①抗体除去として血漿交換、②抗体産生抑制として rituximab の投与、③患者の免疫レパートリーを修飾するとされる免疫グロブリンの大量投与療法(IVIg)、を行うことで腎移植が行われ始めた。

3) 夫婦間生体腎移植

日本移植学会ではドナーの適用範囲を拡大し 6 親等以内の血族、3 親等以内の姻族は、学会の倫理規定に則り、生体腎移植ができるとしている。これによって親・兄弟姉妹

以外では、ドナーとして非血縁者が増えており、このほとんどは夫婦間の移植である。この場合 HLA 型・ABO 血液型に関係なく行われているが、成績も親子間のものと同色がない^{20,21)}。

ドナー不足からの海外渡航腎移植者は過去 2 年間に少なくとも 97 例(12/31/2005 共同通信の報道)で、厚生労働省研究班の集計では 2006 年国内通院患者の 2%(198 例)という(4/22/2006 新聞報道)。最近、国内でも臓器売買が社会問題となっている(10/2/2006)。

ドナー確保の根本策：異種移植

異種移植の動向としては、ブタをドナーにヒヒをレシピエントに用いた MGH の Yamada らの研究^{22,23)}が注目される。これによると、異種移植で最大の障害とされる自然抗体による早期の拒絶反応は、ドナーとして $\alpha 1,3$ -galactosyltransferase gene(Gal 抗原)がノックアウトされたブタの開発によってかなり解決されたという。このブタのドナー腎と胸腺をレシピエントのヒヒに同時移植したところ、正常腎機能を 83 日間維持できた²²⁾という。腎と胸腺同時移植によって異種細胞性免疫がドナーに対して特異的に制御可能となったためである(免疫寛容を誘導できた)。今後さらに臨床应用到に適するよう、Gal 抗原ノックアウトに加え、補体制御因子(hDAF)や内皮細胞障害抑制を目的とした遺伝子の導入が進められる予定であるという。

まとめ

腎移植では急性拒絶反応が著しく減少し、短期の生着率は良好となった。しかし長期の生着率はそれほど改善していない。これは CAN が未解決の問題として存在しているため、CAN と抗 HLA 抗体、抗 MICA 抗体に関係があると報告されている。

腎移植における進歩は以下のようにまとめられる。

- 1) ドナーの鏡視下腎摘除術が確立され普及した。
- 2) 免疫抑制薬に関しては、CNI を減らす、ステロイドを減らすか中止するなど、減量・個別化に努力が向けられている。
- 3) 臨床腎移植における免疫寛容誘導について米国の 3 施設から興味ある報告がなされた。
- 4) ドナー不足を補うために生体腎移植におけるドナーの適応拡大がなされ、ABO 血液型不適合腎移植、夫婦間生体腎移植が増加している、また HLA 既存抗体陽性者へ

の移植も積極的に試みられている。ドナー確保の根本策である異種移植にも少しずつ進歩がみられる。

文 献

1. 日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2005)-4 2004年実施症例の集計報告-(2). 移植 2005; 40: 456-465.
2. 日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床登録集計報告 2006(1) 2005年実施症例の集計報告. 移植 2006; 41: 41-46.
3. 日本腎移植臨床研究会. 腎移植臨床登録集計報告(2005)-3 2003年追跡調査. 移植 2005; 40: 358-368.
4. 打田和治. プログラフ多施設間長期成績調査—長期7年間のまとめ—. 今日の移植 2006; 19: 380-389.
5. Terasaki PI, Cai J. Humoral theory of transplantation: further evidence. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 541-545.
6. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial. *Transplantation* 2005; 80: 1194-1197.
7. 石川 勲, 近澤芳寛, 佐藤一賢, 奥山 宏, 今村秀嗣, 羽山智之, 山谷秀喜, 浅香充宏, 友杉直久, 由利健久, 鈴木孝治, 田中達朗. 30年間における腎移植 260例の経験. *金沢医大誌* 2005; 30: 522-530.
8. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, Leichtman AB. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant* 2006; 6: 1111-1131.
9. Augustine JJ, Hricik DE. Steroid sparing in kidney transplantation: Changing paradigms, improving outcomes, and remaining questions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 1080-1089.
10. Pascual J, Quereda C, Zamora J, Hernandez D. Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2005; 37: 3746-3748.
11. Kieran K, Roberts WW. Laparoscopic donor nephrectomy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 599-603.
12. Singer JS, Ettenger RB, Gore JL, Gritsch HA, Rajfer J, Rosenthal JT, Schulam P. Laparoscopic versus open renal procurement for pediatric recipients of living donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2514-2520.
13. Davis CL, Delmonico FL. Living-donor kidney transplantation: a review of the current practices for the live donor. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2098-2110.
14. Roussey-Kesler G, Giral M, Moreau A, Subra JF, Legendre C, Noel C, Pillebout E, Brouard S, Souillou JP. Clinical operational tolerance after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 736-746.
15. Millan MT, Scandling JD, Busque S, Lowsky R, Grumet FC, Shizuru JA, Strober S. Stable mixed chimerism and tolerance in HLA-matched kidney and blood stem cell transplantation after conditioning with TLI and TG. Abstracts of World Transplant Congress 2006 (<http://www.abstracts2view.com/wtc>) 2006: 168-169 Abstract # 301.
16. Kawai T, Sachs DH, Spitzer T, Tolkoﬀ-Rubin N, Shaffer N, Saidman S, Williams W, Dey B, Goes N, Ko D, Hertl M, Cotter P, Wong W, Colvin RB, Sykes M, Cosimi AB. Successful induction of renal allograft tolerance in HLA-mismatched kidney transplant recipients. Abstracts of World Transplant Congress 2006 (<http://www.abstracts2view.com/wtc>) 2006: 169 Abstract # 302.
17. Knechtle SJ, Sollinger HW, Jankowska-Gan E, Burlingham WJ, Bloom DD. Preliminary results of a tolerance trial in renal transplantation. Abstracts of World Transplant Congress 2006 (<http://www.abstracts2view.com/wtc>) 2006: 171 Abstract # 310.
18. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5: 145-148.
19. 高橋公太. わが国の ABO 血液型不適合腎移植の統計—第 9 回アンケート調査報告—. 今日の移植 2005; 18: 694-704.
20. Roozbeh J, Mehdizadeh AR, Izadfar MA, Razmkon A, Salahi H, Malek-Hosseini SA. Comparison of spousal with other donor groups: Study of a single center. *Transplant Proc* 2006; 38: 562-563.
21. 森 義明, 新井兼司, 相川 厚, 水入苑生, 小原武博, 長谷川 昭. 夫婦間腎移植の臨床的検討. 移植 2004; 39: 549-555.
22. Yamada K, Yazawa K, Shimizu A, Iwanaga T, Hisashi Y, Nuhn M, O'Malley P, Nobori S, Vagefi PA, Patience C, Fishman J, Cooper DK, Hawley RJ, Greenstein J, Schuurman HJ, Awwad M, Sykes M, Sachs DH. Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of alpha1,3-galactosyltransferase gene-knockout donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nat Med* 2005; 11: 32-34.
23. 山田和彦, 平方淳史. 異種移植. *総合臨床* 2006; 55: 2018-2023.