

日本の腎移植の現況

雨宮 浩

1)はじめに

日本の腎移植は、世界の腎移植のどのような位置を占めているのか、私見を混えて述べてみたい。先づ歴史的にはどうであろうか。腎移植の動物実験が行われたのは1902年、Ullman, E. によってであると言われている。今から82年も昔のことであった。ただし、現在の移植の概念からすれば、この動物実験は腎移植のためと言うよりも、むしろ腎動静脈を利用した血管吻合技術の開発を主題としたものと考えられる。実際に腎不全患者の治療を目的とした腎移植は、1906年のJoboulay, Y. が行った異種腎移植ではあるが、これもまた異種移植であるがため、移植腎は直ちに拒絶されたものと思われる。現在でこそ、拒絶反応が免疫反応であることが知られていて、従って異種移植が最も強い拒絶反応を起こすことが知れわたっているが、当時は拒絶反応という概念すらない頃の事であり、治療という目的が失敗に終わったとしても止むを得ないことであった。異種移植が難しいためにヒト-ヒト間移植である同種移植に移行したのかどうかは不明であるが、1936年Voronoy, V.によって死体腎移植が行われている。しかしながら、移植免疫という拒絶反応のメカニズムを扱う学問に則って行われた腎移植は、1955年のHume, D.M.によるものと思われる。彼は拒絶反応を予防するためにステロイドを使用し、このステロイドは現在の腎移植にも使われている。

日本で最初の腎移植を行ったのは1956年楠隆光である。これは昇汞中毒の患者に、特発性腎

出血で摘出した腎を大腿部に移植したものであった。この症例には拒絶反応予防のための手段、例えば免疫抑制剤の投与などは行われていないが、昇汞中毒による一過性の腎不全を乗り越えることができている。このような急性腎不全は、現在では総て血液透析の適応であるが、当時は、急性腎不全に対する腎移植が時々行われていたようである。

日本で、現在みるような、慢性腎不全を対象とした腎移植が行われるようになったのは、1965年頃からである。この頃には既に、拒絶反応が何故起こるのか、その理由が免疫反応であること、そして拒絶反応を予防もしくは治療する手段としての免疫抑制剤の開発が、主として米国を中心として行われていた。楠が急性腎不全に対して腎移植をしてから約10年の空白ののちに、近代的腎移植の方法が日本に輸入され、そして日本でも腎移植が開始されたと言える。言い換えると日本の腎移植は、正に輸入品以外の何ものでもない。現在の日本の腎移植は、その成績において世界的レベルと言える。しかし腎移植に不可欠な免疫抑制剤は、一剤を除いて総て外国製である。そのうえ米国から輸送された米国人由来の腎の供給を受けたこともある。もちろんこの米国腎は、あまりにも日本国内での死体腎提供数が増えないために、あるいは呼び水になるかも知れないというロサンゼルス大学の Terasaki 教授の好意と熱意によって与えられたものである。

あえて意地の悪い見方をすれば、日本は、工

業だけではなく、腎移植の分野でも、貿易摩擦にも似たトラブルを起こしかねない。この移植摩擦を解消するには、日本の腎移植を名実ともに慢性腎不全の治療となるように、日本人のための日本人の腎臓による腎移植を、その例数において飛躍させる以外に道はない。

2)腎提供者の現況

腎移植は腎提供者（ドナー）なしには成り立たない。ドナー一般について言えば、生体ドナーと死体ドナーがあるが、日本のドナーの現況はどのようであろうか。1983年度腎移植臨床登録集計報告¹⁾が日本移植学会から出されているので、これを参考にする。集計された結果は、表1の通りで、合計2840回の移植に供された腎が提供されている。死体腎の提供は652件であるが、1遺体から2コの腎が提供されることを考えると、326遺体が腎移植のために提供されたことになる。しかし実際には、1遺体から2コの腎提供を受けて移植できるようになったのは1970年ないし1975年の頃であったし、腎提供の申し出を受けて実際に開腹してみると病的腎であるために移植を中止する場合もあるので、腎提供の頻度はもう少し多い。それにしても約30年間の日本の腎移植の歴史からして、年平均10

体にしか過ぎない。もっとも最近3年間の死体腎移植件数は、年平均137件であるが、年によってはこの1/3が米国腎であったりするので、年間の提供遺体数は50～60体程度と思われる。

日本の腎移植は生体腎移植で保たれている。すなわち腎移植総数2840回のうち2188回77%が生体ドナーからの腎移植である。生体腎提供は、当然のことながら1ドナーから1腎の提供であるから、2188人の人々が腎を提供したことになる。

表1の中に、他の血縁、非血縁と言う2項目がある。これらは、何れも生体腎移植である。日本移植学会の調査によると、他の血縁とは両親・同胞以外の血縁者からの腎移植で、他の血縁の中には子から親への腎移植と、叔父・叔母からの腎提供が含まれる。非血縁生体腎移植は、夫婦間での腎移植である。一昨年から昨年にかけて、新聞テレビ等で生体腎売買の記事が報道され、私達移植医は大変な迷惑を被った。まるで移植医が生体腎売買の片棒をかついているような、そんな色眼鏡で見られるという、大変不愉快この上もないものであった。日本移植学会は、そのために十分な調査を行ない、今だから金儲けのために売買された腎を受け入れた移植医は1人もいなかったことをつきとめ、同時にそのような売買腎での移植は、絶対に行うべきでないとの考えを明らかにした。

血縁者間移植とは、学問的に正確な定義があり、遺伝学的に立証できる親子間あるいは兄弟姉妹間での移植を言う。遺伝学的な意味での一親等および二親等の関係に限られる。それ以外、例えば夫婦、叔父、叔母、甥、姪、祖父母、孫などの間柄は、世に血縁関係があるとされてはいるが、移植の上からは非血縁者として考える。理由は、移植学的血縁者間の移植成績に比べ、移植学的非血縁者間移植の成績は、遺伝学上の非血縁者間移植の成績と大差ないためである。ただし、極く最近になり、米国から移植の適合

表1 ドナー別移植回数

ドナー別	件数	百分率(%)
両親	1602 (183)	56.4 (48.9)
同胞	493 (43)	17.4 (11.5)
他の血縁	15 (2)	0.5 (0.5)
非血縁	53 (4)	1.9 (1.1)
死体	652 (137)	23.0 (36.6)
同系	9 (1)	0.3 (0.3)
不明	16 (4)	0.5 (1.1)
合計	2840 (374)	100.0 (100.0)

()内は1983年度 日本移植学会

性を表わすHLA型が一致しさえすれば、非血縁である夫婦間の移植でも良好な成績が得られる²⁾とする報告がされているが、これにしても20,000近い組み合わせのあるHLA表現型が、ドナー、レシピエント間で一致することが前提であるし、さらに、いくら治療のためとは言え一家の大黒柱の2人が同時に手術を受けるという厳しい条件を考えると、首を傾げざるを得ない。

日本の腎移植が血縁者間生体腎移植によって保たれているとは言え、これには問題がある。第1に、健康体から1腎を摘出することは、いかに治療のためとは言え、医の倫理からみて異常なことである。第2に、医の倫理云云を度外視しても、生体腎提供には限度がある。この限度は社会的家族的なものであったり、あるいは一大家族内に腎不全が多発しているような医学的なものであったりするが、現在施行されている年間250例弱の生体腎移植数が1つの目安となり得る。仮りに年間500例の生体腎移植が可能となっても、毎年10,000例近く増加するとされる透析導入患者数に比べ、まさに焼け石に水と言わざるを得ない。

日本の腎移植が進むべき方向が、死体腎移植であることは明らかである。これまで、官学民一体となって、死体腎移植全国ネットワーク、腎移植地方センターシステム、腎バンクなどが作られて来た。いわゆる人間でいえば体を養う血管ができたと言えるが、血管内を流れるべき血液——提供腎があまりにも少な過ぎる。重篤な貧血に例えることができる。移植医は相も変わらず腎提供増加のための努力を続けているが、これは単に移植医の努力だけで成果の得られるものではない。それに腎提供を呼びかけるには、やはり腎移植の成績についての自信がないと説得力がない。日本の腎移植は最近急速な進歩を来たし、その成績は慢性腎不全の治療法として、充分評価しうるものとなった。

3)日本の腎移植の成績

図1は、日本移植学会が集計した、1983年12月31日現在での腎移植患者生存率曲線である。年代が進むにつれ、生存率も向上し、1981年～1983年では移植後2年目での死亡率は10%に押えられている。これは移植手術が安定したこと、死亡原因の50%を占める感染症の対策が進んだこと、免疫抑制剤の投与方法に進歩のあったこと、移植透析両治療法の引き継ぎが巧みになったこと、などが生存率向上に繋がったものと考えられる。

図2は、移植腎生着率であるが、これも年毎に成績が向上している。この集計は1983年12月での集計であるが、その後になりシクロスポリン(ciclosporin: 従来Cyclosporin Aと呼ばれていた)が日本にも導入され始め、その成績はとみに向上した。

日本移植学会の集計は1983年一杯のものでシクロスポリン症例についての集計がなされていない。そこで阪神間での5施設が共同で集計しているデータ³⁾を引用したのが図3である。死体腎移植の生着率は、移植後2年で、シクロスポリン症例84.9%であり、患者生存率は100%であった。この成績は、日本移植学会が集計した1981年～1983年の3年間の生体腎生着率78%を上廻るものであり、シクロスポリンなる免疫抑制剤がいかに優れた製剤であるかを示していると同時に、今後の日本の腎移植の進む方向として、倫理、医学、社会上の面から問題なしとしない生体腎移植から、死体腎移植主動型の腎移植へ進むべきことを示している。

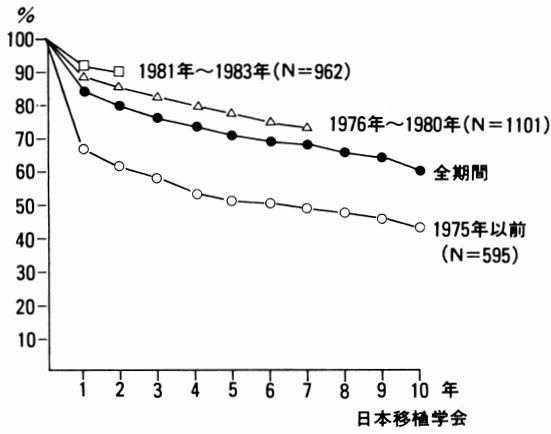


図1 時期別生存率(全例)

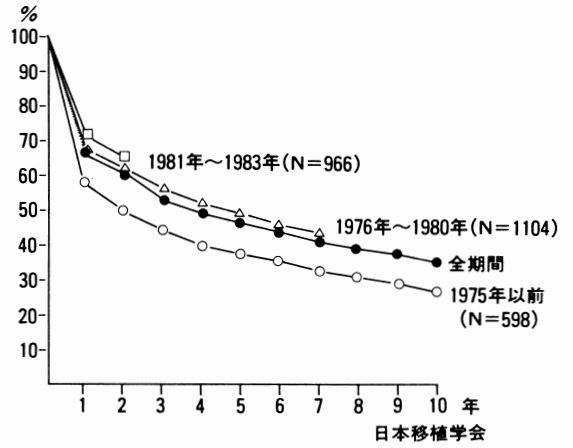


図2 時期別生着率(全例)

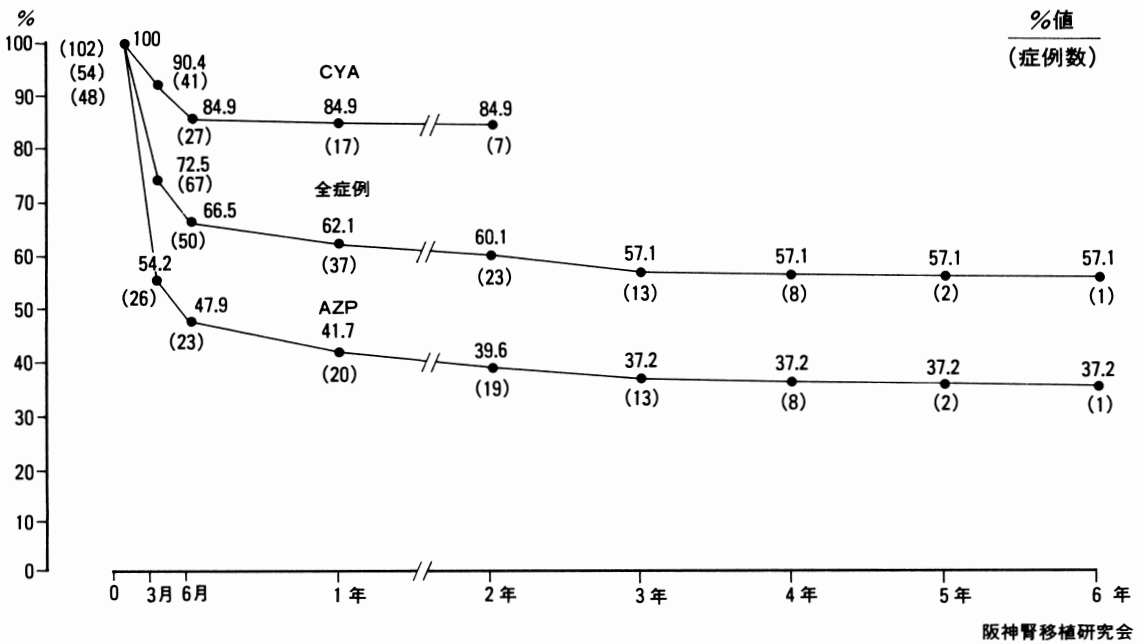


図3 阪神間死体腎移植生着率

4) 日本の腎移植と脳死

日本の死体腎移植は、長年にわたって心停止後の死体から腎の提供を受けてきた。いわゆる三徴候死後の腎摘出である。このようにして提供された死体腎は、患者に移植した直後から腎機能を発現することはなく、尿産生をみるのに、平均して移植後2週間を要する。この無尿期間は、もちろん血液透析によって患者を維持するわけであるが、それでも後出血、上部消化管出血、感染症、精神異常などの合併症が好発し、腎移植の成績に影響を与えていた。

最近話題になった脳死体からの死体腎移植は、例えば心停止後の腎であっても、腎循環が維持されていた状態から停止に至るまでの時間が短いため、移植後の初尿が5日以内にみられることが多いし、いわゆるheart beatingの脳死体からの腎提供であれば、生体腎移植と同じに術中から尿が産生される。腎機能の回復が早いばかりではなく、前述の合併症も極めて稀になり、短期的にも長期的にも腎移植の成績向上に大きく役立つことから、三徴候死の死体腎ではなく、脳死の死体腎であることに越したことはない。

日本移植学会誌に掲載された論文⁴⁾からも、移植後2年の時点で、三徴候死腎移植による患者生存率66.4%に対し脳死腎移植では89.0%、また同時点での移植腎生着率は前者が34.7%に対し後者58.5%で、明らかに移植時での提供腎の活性度が予後に大きく影響していることが判る。

日本の統一的な脳死判定基準が、1985年12月に、厚生省の特別研究事業として行われた脳死に関する研究班(班長 杏林大学 竹内一夫教授)から発表された^{5) 6)}。詳細は原本を読まれるべきであろうが、この判定基準は、例えば植物状態を脳死と誤診しないように、言い換えると生を死と誤診しないように定められたものであることが良く判る。従って臓器移植との関連については、全く述べられていない。強いて言うならば、「第Ⅶ章脳死判定の手順、第2節判定者」

の項の中に、脳死判定は移植と無関係の医師が少なくとも2人以上で判定するという点と、「第Ⅷ章おわりに」の項で、本指針では脳死をもって人の死とは決して定めていない、死の定義と関連して医学以外に、倫理、法律、社会、経済、宗教、哲学などの幅広い分野での討議が必要であろう、としている点である。死体腎移植はあくまでも死体からの腎提供であるので、脳死をもって人の死と認識されて行く必要がある。少なくとも、本人または遺族とその主治医の間で、脳死での死亡宣告についての合意が必要であろう。

日本移植学会の死体腎移植連絡協議会では、脳死腎の提供を受ける際、移植医は脳死判定に加わらない、死亡宣告に加わらない、腎提供そのものについては「角膜及び腎臓の移植に関する法律」⁷⁾に従って行うことが、移植医の倫理として当然であると表明されている。

5) 日本の死体腎移植のシステム

中を流れる腎臓のない、例えて言えば血液の流れていない血管構造が、日本の死体腎移植のシステムであると述べた。日本の死体腎移植のためには、腎提供を増やすことが唯一の急務ではあるが、一応、日本のシステムについて紹介する。

1つは厚生省所轄ともいえる腎移植地方センターシステムである。これは全国都道府県を14に分け、各地方に1つずつの地方センターを置くものである。その業務は、その地区での死体腎移植希望者の登録、腎移植の型合わせに必要なHLA検査、死体腎提供にあたって最も適合性の良いレシピエントを選別する作業などである。死体腎移植希望者は血液型、HLA型などと共に、必要事項を記入した登録票によって各地方センターのコンピュータに入力されると、このシステムの中心である国立佐倉病院の親コンピュー

タに入力される。実際にドナーの通報があると、その地域の担当移植病院からドナー病院へ移植医が派遣され、ドナーとしての適応決定や、HLA 検査のためのドナーからの採血を行い、そのデータを地方センターに連絡する。地方センターはそのドナーのデータによって、ドナー発生の県、その周辺の県、そして全国の順に、登録者の中からドナーHLA型に最も良く適合した患者を、コンピュータによって選別して担当移植病院に報告する。移植病院は、選別された移植希望患者に、透析病院を通して連絡し、移植病院に入院させる。一般にはこの時点では複数の患者が呼ばれるが、それはその後行われるドナーと患者間のリンパ球交叉試験の結果で、陰性の患者を選ぶためである。入院待機のあと、実際に腎が提供されると移植手術が行われる。

このように腎移植では、血液型とHLA型の適合が重視される。図4は、多数の日本の移植病院も参加して行われた国際腎移植共同研究の結果である。血液型では、ドナー→レシピエント

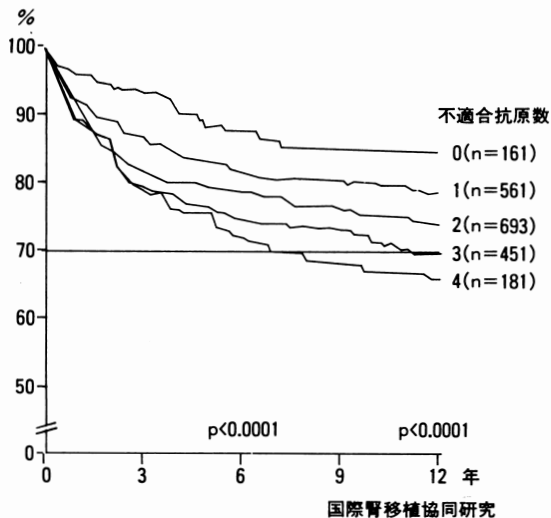


図4 HLA適合性と生着率

HLA-B,-DRの不適合抗原数が多い程、生着率が下る。症例はシクロスポリンを使用した死体腎移植例。

の組み合わせがO→O, A, B, AB, A(B)→A(B), AB, AB→ABであれば、どの組み合わせでも殆んど差のない成績を得られるが、HLA型の適合はレシピエントの持たない型をドナーが持ち込む数が多い程、生着率が低下する。現在HLA抗原を発現する遺伝子座には、A, B, C, D, DR, DP, DQの7つが第6染色体上にあることが知られ、腎移植に影響を及ぼす、いわゆる移植抗原となるものにBとDRの2つの遺伝子抗原が上げられている。HLA-B座には49の抗原が、HLA-DR座には16の抗原が発現される可能性が知られている。各個体の体染色体は二本のペアの染色体で構成されるので、各個体の表現型としてはHLA-Bから発現する抗原2コとHLA-DRからの2コの合計4コのHLA抗原の型によって表現される。この4コのHLA型に従って、死体腎移植をする上での相手方との適合性が決められて行く。仮りにHLA-B遺伝子から作られるHLA-B抗原49種類をB1からB49とすると、HLA-Bの型は、表現型として、例えば(B5, B16)というふうに表示する。この(B5, B16)といった特定の組み合わせで表現型ができる確率は、 49×49 回に1回ということになる。移植では、ドナーとレシピエントの間で型が同じであることが理想であるから、この二人が全く(B5, B16)として一致するには $(49 \times 49) \times (49 \times 49)$ 回に1回ということである。これにさらにHLA-DRを考えると、 $(16 \times 16) \times (16 \times 16)$ をHLA-Bについて出した頻度に乗じた数 $(49 \times 16)^4$ のうちの1回にだけ、ドナーとレシピエントが、HLA-B,-DRについて一致することになる。これは恐ろしく低いチャンスでしか一致しないことを示しているが、幸いなことに、各民族によって各遺伝子座から現われてくる型にかたよりのあることと、さらに型の現われ方の組み合わせにもかたよりのあること、(B5, B16)のレシピエントからみて(B5, B5)は持ち込み抗原のない不適合抗原0のドナーであって、この場合にも生着率が良い、などの理由から、比較的容

易に不適合抗原のないドナー、レシピエントを選び出すことが可能である。それにしても、死体腎移植を希望する人達のプールが大きい程、提供された腎のHLAに適合した人を選び出し易くなる。

腎移植地方センターは、死体腎移植を希望する慢性腎不全患者のHLAを検査し、その他の死体腎移植に必要なデータと共に登録する作業を行っている。登録された希望者数は、6,000名を越えている。

日本の死体腎移植システムを構成している第2の機能は、移植医のネットワークである。移植医は、ドナー情報を得ると直ちに、ドナー病院に赴き、ドナーとしての適応決定、HLA検査のための採血、腎提供についての遺族の意志の確認、レシピエント選択のための腎移植地方センターとの連絡、透析主治医との連絡、手術の手配など、短時間のうちに進めなければならない。従って、各移植施設は、自分の守備地域を決めていて、その地域内で発生したドナーに対して責任を負っている。さらに摘出提供された腎を他施設に送るための、他腎移植施設との連絡も行なう。この移植医のネットワークが作られて以来、医学的な問題のない限り、摘出提供された2コの腎臓は、全く無駄なく移植されてきた。このネットワークこそが日本の死体腎移植の真の支えになっていると言える。

もう1つの日本の死体腎移植システムの柱は、腎バンクである。いわゆるドナーカードによる登録を通じて、一般市民の腎提供に対する理解を促進している。

これら総ての活動を支えているのは、「角膜及び腎臓の移植に関する法律」であろう。昭和54年、従来あった「角膜移植に関する法律」を新たに出発させたものである。これに加え、腎移植の保険点数も決められ、腎移植が医療保険制度による医療の一員となっていることも、日本の死体腎移植システムの支えとなっている。

6)おわりに

法律、医療保険、腎移植地方センター制度、腎バンク、移植医の全国的ネットワーク、どの点からみても日本の死体腎移植は立派な制度を持っている。しかも近年の死体腎移植の成績そのものも世界のレベルに決して劣るものではない。それにもかかわらず、なに故に慢性腎不全の医療として、腎移植がその真価を発揮していないのだろうか。理由は極めて簡単である。提供数が少ないの一語につきる。ではどうすれば死体腎提供を増やすことができるのだろうか。世界的にみても、ドナーはドナーカードを持たない方が断然多い。このことはドナーの主治医となる医師が、腎提供に積極的に協力していることを意味している。ドナー主治医の協力の積極性は、死体腎移植に対する周囲の要望の強さによるものと思われる。わが国においても、単に移植に関係した人々だけでなく、もっともっと大きな声を作る時に来たと考えている。

文 献

- (1)日本移植学会：1983年度腎移植臨床登録集計報告。移植20：248、1985
- (2)Terasaki, P. I., Iwaki, Y., Cicciarelli, J, et al : HLA-ABDR matching yields high cadaver donor success rates. 移植20 (第21回日本移植学会総会臨時号) : 134、1985
- (3)高原史郎他：阪神間死体腎移植集計報告。第2回阪神腎移植研究会：1960. 11.1
- (4)落合武徳、浅野武秀、鈴木孝雄他：脳死または三徴候で死の判定がなされた死体腎移植成績の比較。移植20：328、1985.
- (5)厚生省・脳死に関する研究班：脳死の判定指針・判定基準(上)、日本医事新報3217：104 1985
- (6)同上、日本医事新報3218：106、1985
- (7)雨宮浩：臓器移植、211頁：中外医学社：1984.