

# 先行的腎移植の現況

齋藤和英

新潟大学大学院腎泌尿器病態学分野

key words : 先行的腎移植, 慢性腎臓病, 腎代替療法, 生命予後, 移植腎生着率

## 要旨

先行的腎移植とは、末期腎不全の腎代替療法として、慢性維持透析療法を経ずに腎移植を行うことである。2000年前後から大規模臨床研究によって患者の生命予後、移植腎予後の観点からその優位性が報告され、わが国においても昨今の臨床統計では生体腎移植の約3割を占めている。本稿では先行的腎移植の現況と問題点について国内外の報告を交えて解説したい。

## はじめに

「末期腎不全に対する腎代替療法」といえば、「透析療法」とくに「血液透析」がまっさきに頭に浮かぶ。それは今でもまぎれもない事実である。「腎移植」は理想的な腎代替療法ではあるが、ドナーを必要とすることから、とくに献腎提供が極端に少ないわが国においては、適切な生体ドナーが得られる場合のみ選択しうる治療法であって、末期腎不全に陥ったならば、「まず透析療法に導入してから」移植について考える、というのが常識とされていた。

しかし2000年を境に、欧米の高名な腎臓内科医から、大規模臨床データを駆使した研究により、「慢性維持透析療法への導入を経ない」腎移植、すなわち「先行的腎移植 (pre-emptive kidney transplantation: PEKT)」は患者生存率と移植腎生着率において有利である、という報告がなされ、前述の「常識」が覆されはじめた。わが国でもとくに小児においては、成長

発育や就学における優位性から、PEKTが選択される傾向は以前からあったが、これらの報告からその傾向は一気に加速するとともに、成人においてもPEKTが徐々に普及し、昨今では生体腎移植の約3割を占めるに至っている。

いっぽう、わが国の透析療法の成績は世界有数のレベルにあり、欧米に比べて生命予後はきわめて良好である。「PEKTの成績が慢性維持透析療法よりも良好である」という欧米のデータがそのままわが国でも当てはまるのかどうかについての検証も必要である。本稿ではPEKTについての国内外の報告からその優位性と問題点を紹介するとともに、わが国の末期腎不全に対する腎代替療法におけるPEKTの位置づけと今後の課題について述べてみたい。

## 1 PEKTの優位性について

PEKTは透析導入後の腎移植と比較して患者生存率、移植腎生着率が優れていることが注目された。Meier Kreischeら<sup>1)</sup>は、USRDSから7万例以上を抽出し、PEKTは透析導入後6~12カ月、12~24カ月、24~36カ月、36~48カ月、48カ月以上と比較して死亡リスクが各々21, 28, 41, 53, 72%低く、0~6カ月、6~12カ月、12~24カ月、24カ月以上では移植腎喪失リスクが各々17, 37, 55, 68%低いと報告した(図1)。Mangeら<sup>2)</sup>も、USRDSから生体腎移植8,481例を抽出し、PEKTの移植腎喪失リスクは透析後移植より1年:52%, 2年:82%, 3年:86%低いこと、PEKT

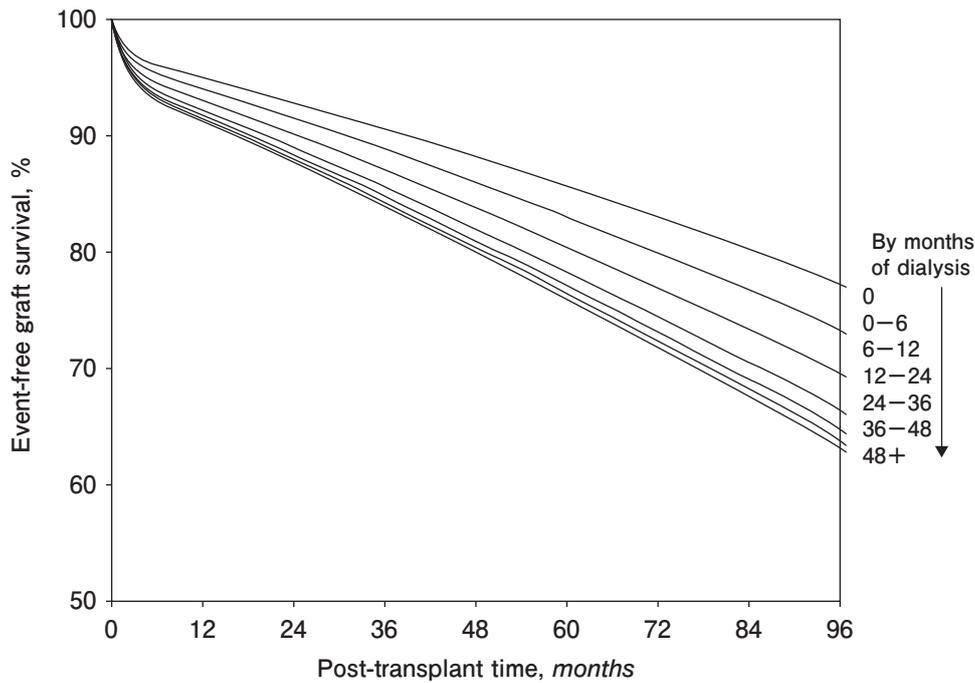
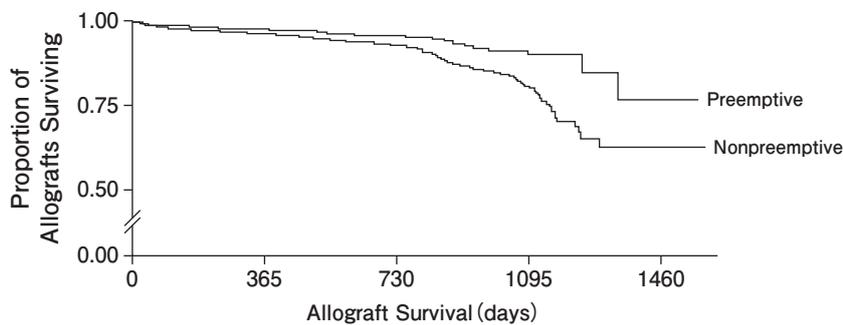


図1 透析期間と移植腎生着率

PEKTと比較して透析導入後6-12カ月、12-24カ月、24-36カ月、36-48カ月、48カ月以上では、死亡リスクが各々21, 28, 41, 53, 72%上昇していた。移植腎喪失リスクは0-6カ月、6-12カ月、12-24カ月、24カ月以上では各々17, 37, 55, 68%上昇していた。(文献1より)



No. AT RISK					
Preemptive	1819	1778	1336	877	271
Nonpreemptive	6662	6430	4519	2543	786

図2 PEKT群とnon-PEKT群の移植腎生着率の比較

PEKT群の移植腎喪失リスクはnon-PEKT群より1年52%, 2年82%, 3年86%低い。PEKT群では急性拒絶反応や移植腎機能発現の遅延が少ない。(文献2より)

では急性拒絶反応や移植腎機能発現遅延 (delayed graft function; DGF) が少ないことを示した (図2)。

また Meier Kreische ら<sup>3)</sup>は、同一献腎ドナーから移植を受けたPEKT患者と透析患者の成績を比較し、透析歴6カ月以内の患者は24カ月以上の患者と比べて急性拒絶反応、DGFは有意に少なく、5年、10年移植腎生着率は前者78%、63%に対し後者58%、29%と、その差は移植後年数が経つほど大きくなるこ

とを報告 (図3) している。Naveed ら<sup>4)</sup>は、SLEに対するPEKTのみを抽出しているが、生命予後・移植腎生着共に良好で再発は少ないと結論づけている。

## 2 わが国における腎移植とPEKTの現況

わが国における腎移植は依然として献腎移植が年間200例に満たない状況ではあるが、生体腎移植の実施数は増加しており、年間約1,600件が行われている。

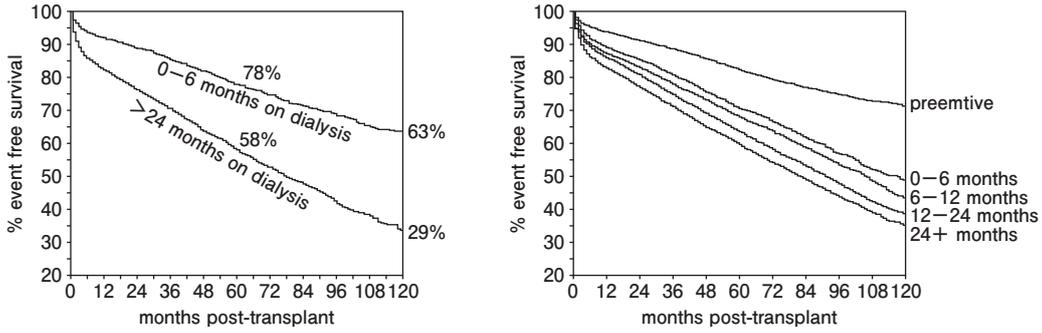
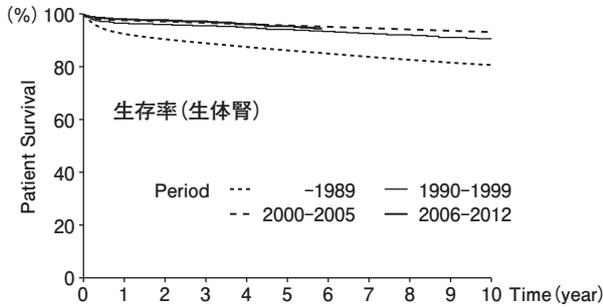
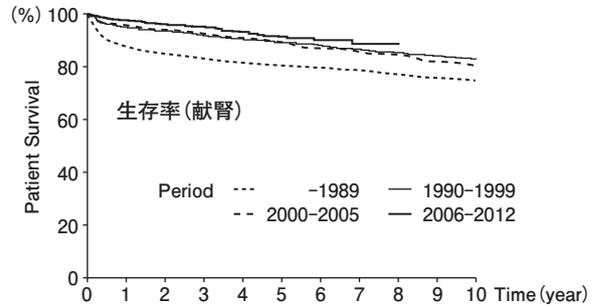


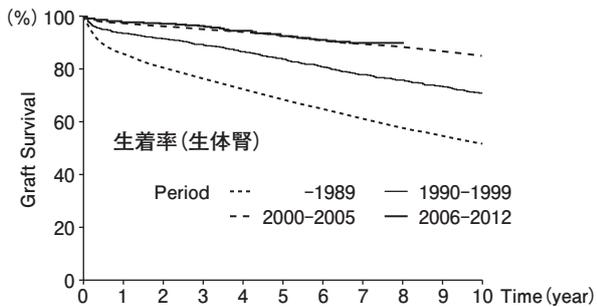
図3 同一献腎ドナーから腎移植を受けた PEKT 群と non-PEKT 群の移植腎生着率の比較  
 同一ドナーから献腎移植を受けた PEKT 患者と透析後移植患者の成績を検討した。  
 透析歴 6 カ月以内と 24 カ月以上での比較では PEKT の急性拒絶反応, DGF は有意に少なく, 5 年, 10 年腎正着率では PEKT 78%, 63% VS. 透析後移植 58%, 29% とその差は移植後年数が経つほど広がっていた (左)。また, 透析期間別に見ても PEKT 群と non-PEKT 群の生着率は有意差が認められた (右)。  
 (文献 3 より)



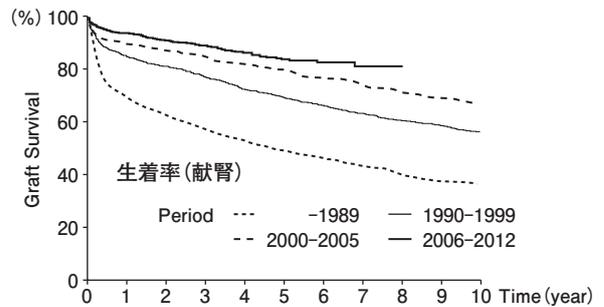
	症例数	1 年	5 年	10 年	15 年
~1989 年	5,005	93.0%	86.7%	81.0%	76.5%
1990~1999 年	4,387	97.3%	94.9%	91.3%	87.6%
2000~2005 年	3,667	98.6%	96.6%	93.8%	—
2006~2012 年	6,292	98.8%	96.2%	—	—



	症例数	1 年	5 年	10 年	15 年
~1989 年	1,672	87.0%	80.1%	74.6%	69.7%
1990~1999 年	1,800	94.7%	88.9%	82.6%	74.1%
2000~2005 年	764	95.5%	88.9%	80.2%	—
2006~2012 年	1,077	97.5%	91.2%	—	—



	症例数	1 年	5 年	10 年	15 年
~1989 年	3,611	85.3%	67.6%	51.1%	40.1%
1990~1999 年	3,589	93.4%	83.4%	70.4%	60.3%
2000~2005 年	3,340	97.2%	92.3%	84.9%	—
2006~2012 年	5,945	97.8%	92.8%	—	—



	症例数	1 年	5 年	10 年	15 年
~1989 年	1,223	68.1%	48.6%	35.3%	26.5%
1990~1999 年	1,508	84.5%	68.7%	55.7%	44.3%
2000~2005 年	696	89.7%	79.2%	66.3%	—
2006~2012 年	1,014	93.9%	83.9%	—	—

図4 わが国の年代別腎移植患者生存率・移植腎生着率  
 (参考 URL #1 より)

日本移植学会・臨床腎移植学会によって集計された直近の成績<sup>‡1)</sup>を図4に示す。生体腎移植で5年生存率96.2%・生着率92.8%, 献腎移植で5年生存率91.2%・生着率83.9%を達成しており, これは United Network for Organ Sharing (UNOS) から発表されて

いる米国の成績を凌駕している。

わが国における PEKT の歴史をふりかえってみると小児慢性腎不全は, 成長発育, 就学の問題ならびにブラッドアクセスや腹膜アクセスの造設・維持についての困難さから, 腎移植の絶対的適応と考えられ, 透

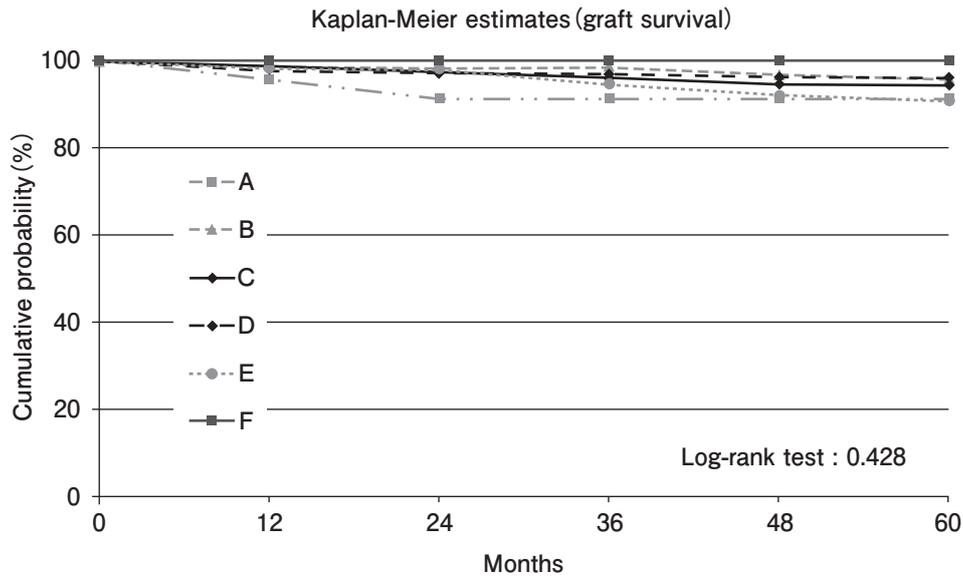


図5 透析期間と移植腎生着率 (東京女子医大)

A群：PEKT, B群：透析期間24カ月以内, C群：透析期間25～60カ月, D群：透析期間61～120カ月, E群：透析期間121～240カ月, F群：透析期間>241カ月. 全ての群間の5年移植腎生着率には統計学的有意差を認めなかった. (文献7より)

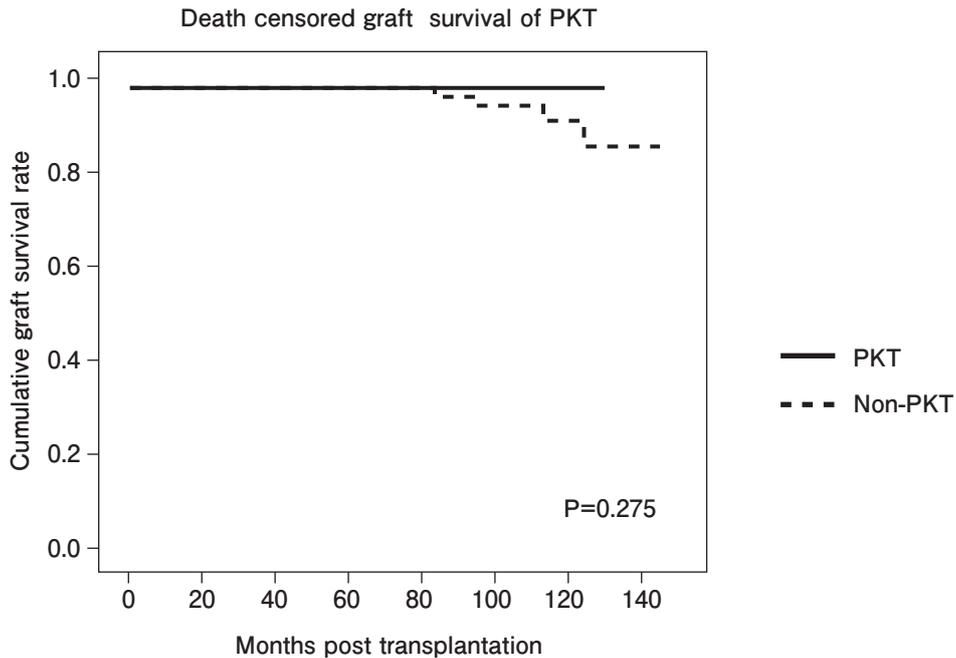


図6 新潟大学におけるPEKT群とnon-PEKT群の移植腎生着率の比較

PEKT群とnon-PEKT群の移植腎生着率を比較した. 両群間に統計学的有意差は認められなかった. (文献8より)

析導入ならびに維持による時間的損失を最小限にするため, 以前からPEKTが試みられてきた. とくに免疫抑制療法が改善され, 移植成績が向上した1990年代後半からその傾向は加速し, すでに原田らは2001年にPEKTとnon-PEKTを比較検討し, 生存率・生着率に有意差はなかったと報告している<sup>5)</sup>.

2000年代に入り, 成人も含めPEKTが徐々に普及し, 昨今では生体腎移植の約20%を占めるに到り<sup>6)</sup>, 長期成績も報告されつつある. 東京女子医大の公平ら<sup>7)</sup>は, 透析期間をPEKT, 24カ月以内, 2～5年, 5～10年, 10～20年, 20年以上の6群に分けて移植腎生着率を比較した. 全群間で5年移植腎生着率には統計

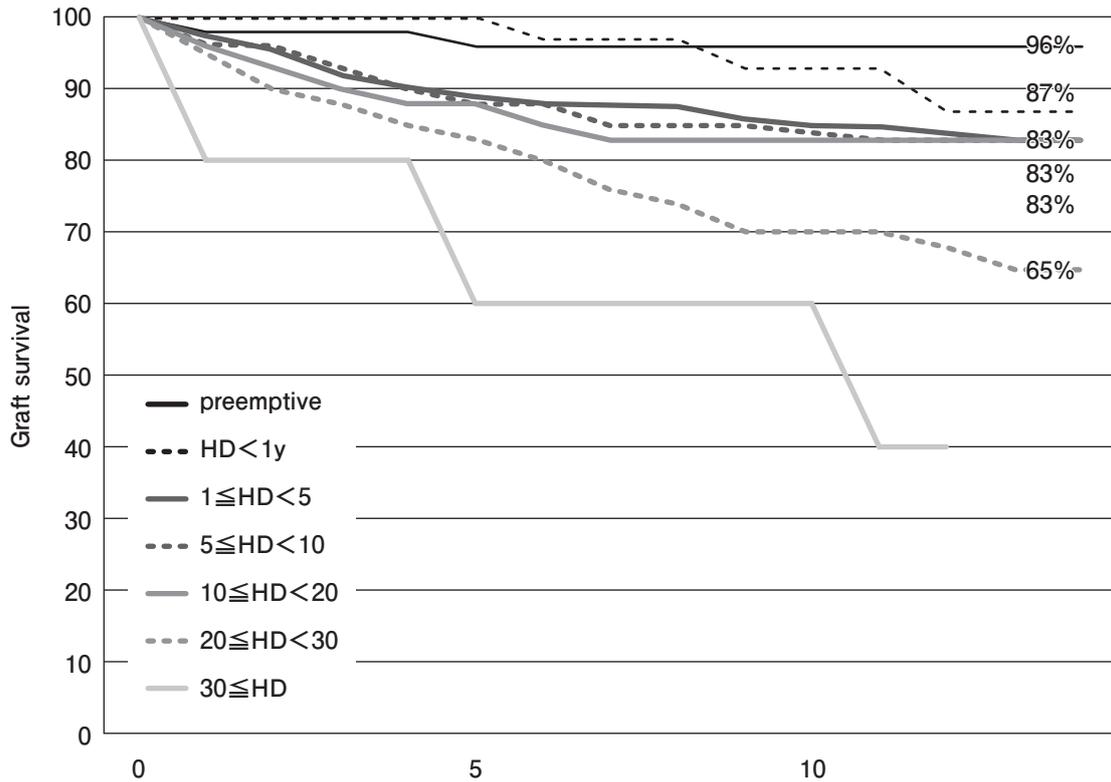


図7 新潟大学における透析期間別の移植腎生着率の比較

透析歴 30 年以上の群では有意に生着率が不良であった。その原因は心血管病死亡による death with functioning graft (DWFG) が最多であった。

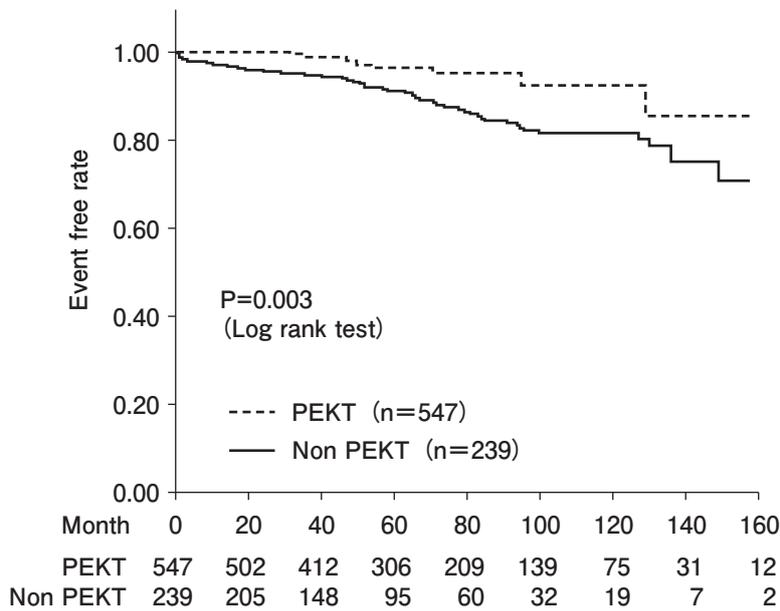


図8 名古屋第二赤十字病院における PEKT 群と non-PEKT 群間の event-free survival 比較

PEKT 群の event-free survival は non-PEKT 群に比して有意に良好であった。  
(文献 9 より)

学的な有意差は見られなかった (図 5)。新潟大学の田崎ら<sup>8)</sup>は、PEKT と non-PEKT 群を比較したところ、5 年生着率に有意差は認められなかった (図 6)。しかし中川は、non-PEKT 群をさらに透析期間で分けて

比較すると超長期透析群では予後不良であり、その原因として CVD による Death with functioning graft (DWFG) が問題であったと報告した (図 7)。名古屋第二赤十字病院の後藤ら<sup>9)</sup>は、5 年の event free graft

survival で、PEKT, non-PEKT で有意差をもって PEKT 群が良好であった, としている (図 8).

### 3 PEKT のメリット・デメリットと 実施基準, 実施時期

PEKT のメリットとしては, 前述のような生命予後, 移植腎予後の改善があげられる. 次にブラッドアクセスやペリトネアルアクセス作成, 透析療法導入に係る時間的・医療経済的損失, そして特に小児・若年者ではタイムリミットがある成長発育に与える影響が最小限であることがあげられる. 一方, 最大のデメリットあるいは弱点として, これは移植医療すべてに通じる問題であるが, 適切なドナーの存在がなければ移植そのものが不可能である, という点がある. とくに献腎提供が極端に少ないわが国においては, 献腎 PEKT はルール上は可能であるが現実にはかなり難しい. 医学的・社会的に提供可能な生体ドナーの存在が PEKT の実施にはほぼ不可欠, というのが現状である.

また, 適切な手術時期の設定をいかにするか, ということも問題になる. 2013 年に発表された「一般社団法人日本透析医学会維持血液透析ガイドライン: 血液透析導入」<sup>10)</sup> のステートメント 6 によると, 「透析療法導入の判断時期は, 十分な保存的治療を行っても進行性に腎機能の悪化を認め,  $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  になった時点で (1D), 腎不全症候, 日常生活の活動性, 栄養状態を総合的に判断し, それらが透析療法以外に回避できないときに決定する (1D)」こととされている. 一方, ステートメント 7 では「腎不全症候がみられても  $GFR < 8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  まで保存的治療での経過観察が可能であれば, 血液透析導入後の生命予後は良好であったが, 腎不全症候がなくとも, 透析後の生命予後の観点から  $GFR 2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  までには血液透析を導入することが望ましい (2C)」とも記されている.

最近, 厚生労働科学研究班から発表された「CKD ステージ G3b~5 診療ガイドライン 2015」では, CKD ステージ 4 になったら腎移植, 透析療法を含む適切な腎代替療法についての情報提供を行い, ステージ 5 になったらその準備に入るべきと勧告している<sup>11)</sup>. PEKT の適応基準も CKD ステージ 5, すなわち  $GFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  であるが, 生体腎移植であればドナーと日程を合わせたうえでの予定手術, 献腎移植

であれば緊急手術であり, 患者の状態に合わせて随時手術時期を設定することは至難の業である.

いっぽう, 易感染性宿主に対して免疫抑制療法を行いつつながら行う関係上, 手術実施にさいしては, 貧血・アシドーシス・栄養状態を安全に手術に耐えうる状態までコンディショニングする必要がある. われわれ<sup>12)</sup>が全国の移植施設 10 施設を対象に行った 196 例の調査では, 紹介から移植実施までの平均期間は  $7.5 \pm 7.6$  カ月, 移植実施時の eGFR の平均値  $8.4 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  であったが, このうち 43.4% の症例は直前透析を行っていた. 全身状態が良くコンディショニング透析が必要ない状態で移植するためには, eGFR  $10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  程度までに十分な準備評価を行ったうえで, eGFR  $10 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  以下で臨床症状がある場合には速やかに, そうでない場合も  $GFR 8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  程度で移植手術の時期を設定すべきと考えられる<sup>11)</sup>. しかし, 原疾患ならびに病状の進行速度には個人差があり, ドナー・レシピエントの評価を行い慎重に病態を見極めつつ, 入院・手術日を適切に設定するのは多忙な実臨床現場においては, 大きな課題である.

### 4 献腎移植登録における PEKT の位置づけ

国内外での良好な成績と, わが国における生体腎移植を中心とした PEKT の普及状況を受けて, 2012 年 7 月の規約改正により, 透析導入前の献腎登録が可能となった. 先行的献腎移植の登録基準は成人例で eGFR  $15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  未満, 20 歳未満の小児・若年者ならびに二次腎移植例では同  $20 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  未満となっている. わが国では待機年数の加算が大きいいため, 実際に先行的献腎移植の恩恵を受ける患者はかなり限定されるが, すでに小児例においては, わが国でも PEKT で献腎移植を受けた症例が存在する<sup>11)</sup>.

### 5 腎代替療法別の心血管病発症の危険性ならびに腎移植のもつ循環器病改善効果について

Foley RN ら<sup>13)</sup>は, 健常人と末期腎不全患者, 血液透析患者, 腹膜透析患者, 腎移植患者の CVD 発症リスクについて meta-analysis を行い, HD/PD 患者の 40% に冠動脈疾患, 75% に左室肥大を認め, 心血管死は年間 9%, 健常人の 10~20 倍と報告している. いっぽう, 腎移植患者の 15% に冠動脈疾患, 50~70

%に左室肥大を認め、心血管死は年間0.54%でHD/PD患者よりも明らかに低く、死因に占める心血管死の割合はHD/PD 40~50%に対し17%と低いが、それでもなお心筋梗塞による死亡は健常人の3~5倍であると報告している。

Goodman WGら<sup>14)</sup>は、腎不全患者の冠動脈石灰化や無症候性冠動脈疾患は透析期間とともに増加することを示し、Rosas SEら<sup>15)</sup>は、79名の無症状の腎移植患者の冠動脈を評価したところ65%に冠動脈石灰化病変が見つかり、高齢、糖尿病、献腎移植、non-PEKT患者で有意に高率であると報告している。Wali RKら<sup>16)</sup>は、LVEF<40%でうっ血性心不全を有する状態で腎移植を受けた103例を評価した。術前LVEF 31.6±6.7%が術後12カ月で52.2±12.0%に改善し、69.9%の患者がEF>50%に達し、心不全による入院・死亡のリスクが低下した。しかし長期透析後の移植ではLVEFの正常化が得られなかった。

## 6 PEKTを考慮する真の意義について

PEKTが末期腎不全患者の生命予後、移植腎予後を改善することは内外から多くの報告がなされており、わが国においても今後、末期腎不全に対する腎代替療法として、PEKTを含む腎移植という選択肢の提示を推進すべきと考える。

CKDステージ3・4でPEKTを治療選択の視野に入れた場合、「腎移植」という、より具体的な目標に向けて早期に腎臓専門医・移植医への紹介が行われ、移植実施の可否を見据えた全身検索、すなわち虚血性心疾患・心血管病、感染症・悪性疾患・CKD-MBD、腎性貧血などへの評価と積極的治療が行われることが期待される。

Johnston Nら<sup>17)</sup>は、腎機能低下例(CCr<69 mL/min)の不安定冠動脈疾患においても、侵襲的検査・治療が心筋梗塞による死亡リスクを軽減することを示し、Chertow GMら<sup>18)</sup>は、CKD患者では冠動脈疾患の死亡率が高いが冠動脈造影・PCIを行う頻度が低いこと、しかしCKDステージ4であっても適切な検査治療を行えば死亡リスクを軽減できることから、造影剤腎症を恐れるがあまり冠動脈造影を躊躇すべきではないとしている。

このように、CKD患者においては適切な冠動脈評価を行い、PEKTを視野に入れた治療選択を模索する

ことにより、結果として冠動脈疾患、弁膜疾患による死亡を減少させることができる可能性がある。

いっぽう、PEKTには適切な移植実施時期設定の困難さがある。早すぎる実施は固有腎機能の温存という原則との矛盾があり、遅すぎる実施は周術期合併症リスクの上昇を招く。また、必ずしも早期のPEKTが理想的とも限らないと警鐘を鳴らす報告もある。

Akkina SKら<sup>19)</sup>は、単一センターにおける671例の初回PEKT症例をGroup 1 (eGFR<10 mL/min)、Group 2 (10≤eGFR<15)、Group 3 (15≤eGFR)の3群に分けて検討した。移植腎喪失のリスクはGroup 1を1とするとGroup 2:0.99、Group 3:1.35であり、必ずしも早期のPEKTが良好な成績ではないことを示した。CKDステージ4,5においては、心血管病のハイリスクステージであることにより注意をはらい、慎重に患者の病態を評価し治療介入する。そのモチベーションと治療モダリティの一つとしてPEKTをとらえ、柔軟に対応すべきである。

## さいごに

わが国の末期腎不全医療、とくに血液透析療法は、先人の多くの優れた医師・メディカルスタッフならびに多くの患者の、まさに命をかけた壮大、かつ不断のたゆまぬ努力により、世界に誇る高い社会復帰率と良好な生命予後を達成してきた。いっぽう、臓器提供が少ない社会環境ではあるものの、腎移植医療の成績もまた、世界の水準を大きく上回る成績を達成している。PEKTという治療概念の登場と普及は、けっして透析療法へのアンチテーゼではない。透析療法とPEKTを含めた移植医療は、今まで以上に末期腎不全治療の「車の両輪」として、患者生存率とQOLのさらなる向上に向けてともに発展すべきものである。

## 文 献

- 1) Meier-Kleicsche HU, Port FK, Ojo AO, et al.: Effect of waiting time on renal transplant outcome. *Kidney Int* 2000; 56(3): 1311-1317.
- 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(10): 726-731.
- 3) Meier-Kriesche HU<sup>1</sup>, Kaplan B: Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002;

- 74(10) : 1377-1381.
- 4) Naveed A, Nilubol C, Melancon JK, et al. : Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2011; 43(10) : 3713-3714.
  - 5) Harada H, Seki H, Nonomura K, et al. : Pre-emptive renal transplantation in children. *Int J Urol* 2001; 8 : 205-211.
  - 6) 日本移植学会・日本臨床腎移植学会：腎移植臨床登録集計報告（2015）2014年実施症例の集計報告と追跡調査結果。移植 2015; 50(2・3) : 138-155.
  - 7) Kohei N, Sawada Y, Hirai T, et al. : Influence of Dialysis Duration on the Outcome of Living Kidney Transplantation. *Ther Apher Dial* 2014; 18(5) : 481-488. doi : 10.1111/1744-9987.12169
  - 8) Tasaki M, Saito K, Nakagawa Y, et al. : 20-Year Analysis of Kidney Transplantation : A Single Center in Japan. *Transplant Proc* 2014; 46 : 437-441. doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.10.052
  - 9) Goto N, Okada N, Yamamoto T. et al. : Association of Dialysis Duration with Outcomes after Transplantation in a Japanese Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 11 : XX-XX. doi : 10.2215/CJN.08670815
  - 10) 日本透析医学会：維持血液透析ガイドライン：血液透析導入 JSDT\_Guidelines for Maintenance Hemodialysis : Hemodialysis Initiation. 透析会誌 2013; 46(12) : 1107-1155.
  - 11) 慢性腎不全診療最適化による新規透析導入減少実現のための診療システム構築に関する研究研究班（編集代表 山縣邦弘）：腎障害進展予防と腎代替療法への移行 CKD ステージ G3b～5 診療ガイドライン 2015. 東京医学社.
  - 12) 齋藤和英：先行的腎移植ガイドラインワーキンググループによる実態調査. 高橋公太, 編. 腎移植連絡協議会からの提言 変貌する腎移植. 東京：日本医学館, 2012; 28-37.
  - 13) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ : Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5S3) S : 112-119.
  - 14) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. : Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342(20) : 1478-1483.
  - 15) Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB. et al. : Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(8) : 1942-1947.
  - 16) Wali RK, Wang GS, Gottlieb SS, et al. : Effect of kidney transplantation on left ventricular systolic dysfunction and congestive heart failure in patients with end-stage renal disease. *Am Coll Cardiol* 2005; 45(7) : 1051-1060.
  - 17) Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, et al. : Early invasive treatment benefits patients with renal dysfunction in unstable coronary artery disease. *Am Heart* 2006; 152(6) : 1052-1058.
  - 18) Chertow GM, Normand SL, McNell BJ : “Renalism” : inappropriately low rates of coronary angiography in elderly individuals with renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(9) : 2462-2468.
  - 19) Akkina SK, Connaire JJ, Snyder JJ, et al. : Earlier is not necessarily better in preemptive kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8(19) : 2071-2076.

#### 参考 URL

- ‡1) 「臓器移植ファクトブック 2015」 <http://www.asas.or.jp/jst/index.html>