臨床と研究

先行的腎移植
――特に小児腎移植について――

宍戸清一郎*1　相川　厚*2
*1 東邦大学医学部小児腎臓学講座　*2 同 腎臓学講座

key words：先行的腎移植，小児，透析治療，長期成績，思春期

要　旨

近年，安定した腎移植成績をベースとして，透析を経ずに直接腎移植を受ける先行的腎移植（PEKT）を選択する症例が増加している．PEKT の最大のメリットは，透析に関連する合併症を避けられることである．透析のための手術侵襲を加えずにすむことも利点の一つである．さらに，PEKT のほうが透析を経験した症例よりも移植後の長期成績が良好であるとする報告が多い．今後，本邦でも，末期腎不全における腎代替療法の選択肢として積極的に提示されることになるであろう．

はじめに

従来，末期腎不全に対する腎代替療法としては，まず透析導入を行い，しかる後に腎移植に移行するというアプローチが一般的であった．しかし，近年，安定した腎移植成績をベースとして，透析を導入せずに直接腎移植を施行する先行的腎移植（preemptive kidney transplantation; PEKT）を選択する症例が増えている．本稿では，最近の PEKT の現況（特に小児の PEKT を中心に）について概説する．

1　疫　学

欧米における最近の報告では，成人生体腎移植の 25%，献腎移植でも約 10% が PEKT とされている．小児における PEKT の割合はさらに高く，北米における North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies（NAPRTCS）の年次報告（2010）では，1 次移植 9,198 例のうち 2,241 例（24.4%）（生体腎移

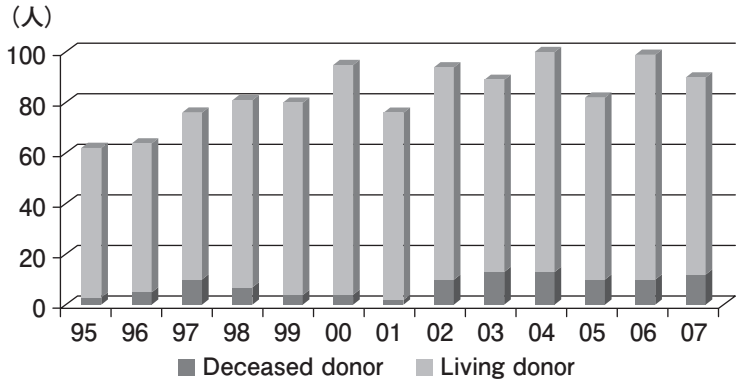

図 1　小児腎移植患者数の経年的推移
（腎移植登録集計センターのデータより）

Preemptive kidney transplantation in children
Department of Pediatric Nephrology, Toho University, Faculty of Medicine
Seiichiro Shishido
Department of Nephrology, Toho University, Faculty of Medicine
Atsushi Aikawa

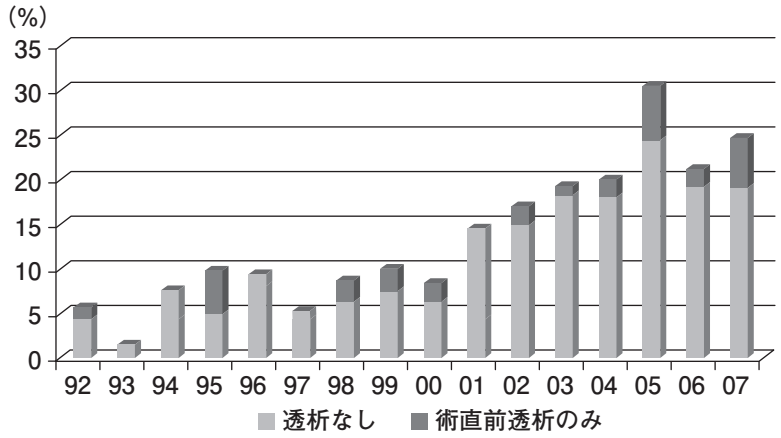

図 2　小児の先行的腎移植（PEKT）の経年的推移

植 34%，献腎移植 13%）が透析を経ずに直接腎移植を受けている．レシピエントの背景としては，男児 28%，女子 20% と男児に多く，年齢別では，0〜1 歳 20%，2〜5 歳 24%，6〜12 歳 28%，13〜17 歳 22%，18〜20 歳 21% であった．人種的には，白人（31%）が黒人（13%），ヒスパニック（16%）に比べて多い．

本邦では，1992 年から 2007 年までの期間に施行された 20 歳未満の小児腎移植は 1,293 例であり，最近では年間約 90 例前後の小児腎移植が行われている（図 1）．このうち，PEKT は 173 例（13.4%）（直前透析のみの 29 例を含む）であり，全例，両親あるいは祖父母をドナーとする生体腎移植であった．経年的にみると，2000 年までは小児の PEKT は全体の 10% 以下であったが，2004 年以降は小児腎移植の約 24% が PEKT であったと報告されている（小児腎移植臨床統計小委員会報告 2010）（図 2）．

2　小児における PEKT の利点

PEKT の最大のメリットとしては，透析をしないことにより透析に関連する合併症を避けられることがあげられる（表 1）．小児では成人に比べ透析の管理が難しく，高血圧や心不全といった循環器合併症，痙攣などの中枢神経合併症，成長障害や骨合併症など重篤な合併症がおきやすい．さらにこのような合併症は透析の長期化に伴い重篤化する傾向がみられる．

成長障害は小児慢性腎不全患者に特有で，最も重要な問題の一つである．慢性腎不全に伴う成長障害には，栄養障害，貧血，腎性骨異栄養症，アシドーシスを含めた体液異常，内分泌異常などが複合的に関与しており，不可避な合併症の一つである．透析導入時の年齢と成長障害の関係をみると，低年齢時に透析を要する症例では，透析導入時により強い成長障害を呈していることがわかる（NAPRTCS annual report 2010）（表 2）．一方，透析導入後も，食事制限の厳しい血液透析では身長の獲得は困難で，腹膜透析の場合でも成長ホルモン治療の併用がなければ十分な成長は望めない．したがって，最終身長への影響を考えた場合，慢性腎不全期の成長に対する影響を最小限に抑え，なるべく早期に腎移植治療を行うことにより腎不全を離脱することが唯一の有効な治療法となる．

現在のところ，術前透析と移植後の成長についての長期にわたる観察データは報告されていないが，

① 慢性腎不全の期間が長期化すれば着実に成長障害は進行すること

② 6 歳以上の学童患者（少なくとも思春期以降の患者）では，移植後の成長のキャッチアップが難

表 1　小児における PEKT の利点

- 透析関連合併症の回避
  - 循環器合併症（高血圧，心不全）
  - 中枢神経系合併症（痙攣）
  - 骨合併症，成長障害
- 透析に関連する手術侵襲の回避
  - blood access や CAPD カテーテル留置
- 美容的利益
- 移植後生着率の向上
- 医療経済面における利点

表 2　PD 導入時の年齢と成長障害

透析導入時年齢（歳）	0〜1	2〜5	6〜12	13〜
身長（Z score）	−2.56	−1.94	−1.63	−1.25

NAPRTCS annual report 2010 より

しいこと

を考え合わせると，より早期の（できればPEKT）腎移植治療が望まれる．さらに，社会的発達に関しても，近年腹膜透析治療の発達により，腎不全患児も健常児に近い生活が可能になっているが，透析による時間的拘束が避けられず，また行事への参加や社会的自立は，明らかに腎移植治療に軍配が上がる．

透析のための手術侵襲，例えば，CAPD用のテンコフカテーテル留置や内シャント作成といった手術侵襲を加えずにすむことも利点の一つである．美容学的にも利点は大きい．さらに，医療経済学的見地からもメリットがあると考えられている．

3　術前透析の有無が移植成績に与える影響

近年，成人の多数例の検討により，術前透析のない患者群のほうが長期の生存生着率も優れていることが報告されている．

Organ Procurement and Transplantation Network（OPTN）のデータ解析によれば，成人のPEKT（生体腎）患者は術前透析を行っていた患者群に比して，移植後初年度における移植腎喪失の危険性は約半分に減少する[1]．また，Meier-Kriescheらは[2]，同一献腎ドナーからのペア腎のデータを解析し，献腎移植の場合でも，術前透析のあった群に比べ，PEKT患者の長期予後が良好であることを確認した．さらに，術前の透析期間が長くなれば，移植腎の生着率はそれだけ低下すると報告している．

このように術前透析の有無により長期予後が異なる理由として，

① 透析患者では，より強い炎症的負荷を受けるため，免疫システムが賦活化されており，急性拒絶反応（AR）の発現率が高くなっている

② 長期透析に伴う心循環器系の負荷が移植成績に影響している可能性

などが示唆されている．

一方，小児におけるデータは，成人に比較し若干規模が小さく，結果にもばらつきがある．Vatsらは[3]，NAPRTCSのデータベースを用いて術前透析が移植成績に与える影響を検討し，生体腎移植患者において，術前透析があった群では，それが血液透析であれ腹膜透析であれ，PEKT群に比較し長期予後は不良であったと報告した．この研究では，献腎移植における術前透析の影響は認められなかった．しかし，最近のNAPRTCS（2010）のデータでは，PEKTおよび透析施行群の5年生着率は生体腎（86.3% vs 80.7%），献腎（78.4% vs 68.4%）で，ともにPEKTのほうが有意に良好であることが示されている．

また，Butaniらの[4] OPTNの小児腎移植データベースを解析した研究によれば，1995年1月～2000年12月までに腎移植を受けた3,606例のうち28%がPEKT，72%は術前透析あり（HD 38%，PD 34%）であった．1年以内のARは，HD群（45.5%），PD群（44.2%）に比べ，PEKT群（36%）で有意に低く，さらに多変量解析の結果，1年以内のARは移植腎喪失への相対的危険因子であった．長期成績に関しては，術前HDを施行されていた生体腎移植患者の予後は不良であったが，術前PDではその影響は見られなか

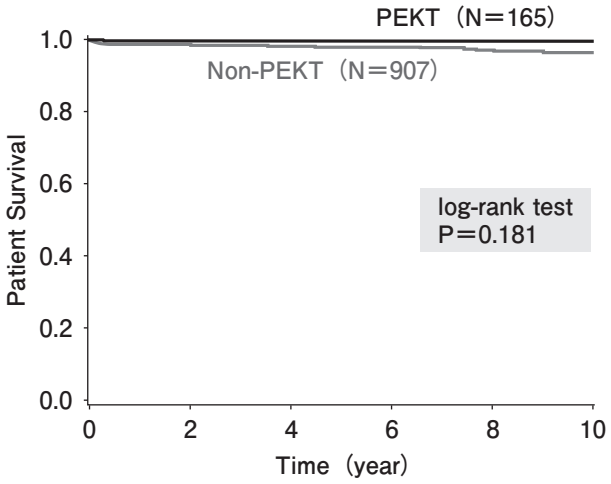

図3　PEKTとnon-PEKTの生存率の比較（生体腎）
（東京女子医科大学腎臓小児科，服部先生より提供）

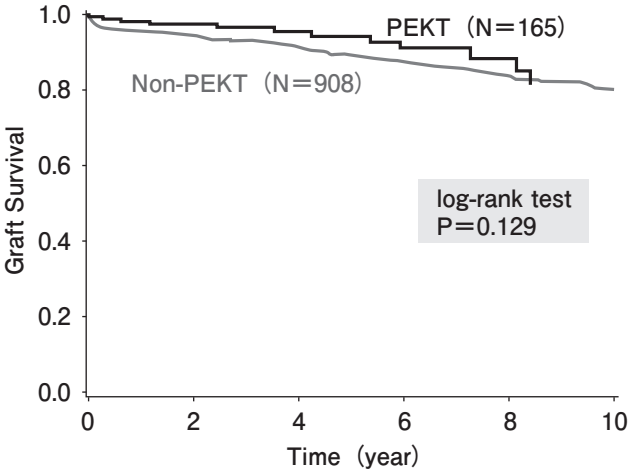

図4　PEKTとnon-PEKTの生着率の比較（生体腎）
（東京女子医科大学腎臓小児科，服部先生より提供）

った．また献腎移植の場合，術前透析の影響は認められなかった．

他方，最近の Eurotransplant データでは，PEKT の移植成績に対する利点がみられていない[5]．本邦では，服部らが，術前透析の有無による小児腎移植患者の長期予後を検討し，透析施行群（n＝1,028）に比して，PEKT 群（n＝165）では生存・生着率ともに良好であったが，その差は有意ではなかったと報告している（日本小児腎移植臨床統計小委員会報告 2010，日本移植学会総会，京都）（図 3, 4）．

4　思春期腎不全患者に対する PEKT

思春期青少年の腎移植成績は他の年齢層に比べ不良である．高い移植腎喪失率は免疫抑制剤の non-adherence（怠薬）によるところが大きいと考えられるため，成績向上のための方策として，怠薬の恐れがある患者には移植時期を遅らせるという方法も提唱されている．しかし，これは個人の服薬状況が成長とともに，あるいは透析の期間が長くなることで改善することを前提にしている．一方，近年成人では，腎移植の待機期間が移植腎喪失の危険因子であることが示されている．したがって，思春期に意図的に移植を遅らせることは，移植腎の予後や生存にも影響する可能性がある．

Kennedy らは[6]，Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry のデータを解析し，思春期の患者における長期生着率（5 年；65%，10 年；50%）は，2～10 歳（74%，58%），20～29 歳（72%，57%）に比べ有意に不良であること，移植待機期間は，思春期の生体腎移植では独立した危険因子であったことを報告した．一方，PEKT を受けた生体腎移植患者の生着率は，思春期の患者でも，5 年；82%，10 年；70% であり，他の年齢帯の患者と同等であることから，PEKT は思春期患者でも移植腎喪失の危険性を 50% 軽減させるので，移植を遅らせることは移植予後のリスクを増加させることになるかもしれないと結論している．

5　PEKT が困難な症例

PEKT が困難な症例（表 3）としては，ネフローゼ状態など原病のコントロールが不良であるもの，悪性腫瘍の合併，術前に固有腎の摘出を要するような症例などは，医学的にまず透析導入が必要になる．悪性腫瘍の既往に関しては，疾患にもよるが，Wilms 腫瘍などの小児固形癌では一般的に根治治療後 3 年というのが移植可能時期の目安とされている．

表 3　PEKT が困難な症例

- 術前に腎摘を必要とする場合
  - コントロール不良の高血圧
  - 水腎症や尿流停滞を伴う尿路感染
  - 高度蛋白尿によるネフローゼの持続
- 悪性腫瘍の既往を持つ症例
- 術前検査，準備が完了していない場合
  - ESRD にある患児を治療するチームが患者と家族を十分に評価できていない
  - 移植に対する理解，コンプライアンス，経済的基盤
  - 家族が腎不全という状況を十分理解できていない場合

従来，低体重小児に対する腎移植は年長児に比べてハイリスクと考えられていたが，近年，術前術後管理技術や免疫抑制療法の進歩とともに低体重児における移植成績は格段に向上している．低体重児における移植腎喪失の原因としては，術後早期の合併症（移植腎血管の血栓症，心・肺，中枢神経合併症など）に関連するものが多く，年長児に比して，より細心の注意を要する．しかし，NAPRTCS の最近のデータによれば，低年齢小児でも年長児に比べ遜色のない長期成績が得られており，5 歳以下の小児においても約 20% は PEKT である．通常，成人の腎を安全に移植可能な乳幼児レシピエントの体格の目安は体重 8 kg，身長 75 cm 程度としているが，腹膜透析未導入の小児の場合は腹腔内容積が小さく，体格的にはもう少し大きいほうが望ましい．

また，従来ハイリスクとされていた ABO 血液型不適合移植，巣状糸球体硬化症（FSGS）や溶血性尿毒症症候群（HUS）のように原疾患の再発が危惧される疾患への移植に関しては，PEKT の適応から外れるものではないが，術前術後管理などについては十分な配慮を要する．逆に，小児への腎移植治療は安全確実に行われるべき治療法であり，リスクが高いと判断されれば，あえて PEKT に固執しないという判断も重要である．

一方，実際の臨床で比較的多くみられる理由としては，紹介時にすでに慢性腎不全が進行しており，レシピエントおよびドナーの術前評価が間に合わないということがある．これには，患者やその家族が，十分に腎不全に対する治療の必要性を理解していないような

状況も含まれる．さらに，移植施設側の問題として，生体腎移植を含む数多くの通常の予定手術の中に，PEKT の腎移植手術を追加することは，手術枠の確保を含め，いろいろ困難な問題がある．しかし積極的に小児の PEKT を推進するためには，優先的に検査や手術予定を組み入れる努力も必要になるであろう．

6 小児の PEKT における術前の流れ

小児の慢性腎不全患者における透析導入時期は，腎機能と腎不全症状，日常生活をもとに総合的に判断される．

小児透析導入基準としては，欧米では GFR で 9〜15 ml/min/1.73 m^2 が推奨されており，腎移植施行の時期も透析導入時期と同様と考えられるが，PEKT の場合は，より早期に行うべきという意見もある．

小児の特殊性を考慮すれば，腎臓小児科医は比較的早期（CKD ステージ 3；GFR 50 ml/min/1.73 m^2 前後）から介入するのが望ましい．腎代替療法の説明（透析・腎移植），あるいは移植医への紹介は 25 ml/min/1.73 m^2 前後が妥当と考えられているが，早期に情報提供する分にはまったく問題ない．特に，他の合併奇形を有する場合には，より早期の情報提供が望ましい[7]．保存期腎不全に対する管理・治療とともに，下部尿路の評価や潜在的感染巣の検索，ウイルス抗体価チェックと予防接種，そして心機能評価を含む術前検査が必要となるため，余裕をもった PEKT の準備のためには半年程度をかけることが理想である．

成人では，保存期腎不全の時期に移植術前検査を行う場合，まだ身体障害 1 級ならびに更生医療などの公的補助が受けられないため，検査に関わる費用負担が比較的大きい．したがって，経済的理由から PEKT に向けた術前検査に踏み切れない患者も少なくない．その点小児の場合には，保存期腎不全の場合でも，検査・治療に関わる費用は，小児慢性特定疾患医療券等の公的補助によりカバーされているため，レシピエントならびにドナーの早めの検査も可能である．また，ドナーの検査・手術に関わる費用は，基本的にはレシピエントの治療費用に組込まれることになり，小児ではより経済的負担は少ないことは大きなメリットである．

おわりに

以上のように，小児慢性腎不全に対する PEKT には利点が多く，今後本邦でも，慢性腎不全に対する治療の選択肢の一つとして積極的に提示していく必要があるであろう．

慢性腎不全の時期が予測される場合には，少なくとも半年前には移植施設に紹介し，計画的な移植が予定できることが理想と考えられる．加えて移植施設としては，PEKT を希望する患者に対して，希望を尊重すべく積極的に予定の調節に努力することも必要であると考える．

文　献

1） Mange KC, Joffe MM, Feldman HI : Effect of the use of non-use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. N Eng J Med, 344; 726-731, 2001.

2） Meier-Krieshe HU, Kaplan B : Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes' A paired donor kidney analysis. Transplantation, 74; 1377-1381, 2002.

3） Vats AN, Donaldson I, Fine RN, et al. : Pretransplant dialysis status and outcome of renal transplantation in North American children : a NAPRTCS study. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Transplantation, 69; 1414-1419, 2000.

4） Butani L, Perez RV : Effect of pretransplant dialysis modality and duration on long-term outcomes of children receiving renal transplants. Transplantation, 91(4); 447-451, 2011.

5） Cransberg K, Smits IM, Offner G, et al. : Kidney transplantation without prior dialysis in children : The eurotransplant experience. Am J Transplant, 6; 1858-1864, 2006.

6） Kennedy SE, Mackie FE, Rosenberg AR, et al. : Waiting time and outcome of kidney transplantation in adolescents. Transplantation, 82(8); 1046-1050, 2006.

7） 和田尚弘：先行的腎移植 小児．腎移植のすべて；高橋公太編，メジカルビュー社，2009.