

原 著

脳死ドナーからの腎臓移植 —東京女子医科大学病院における経験—

東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター

¹外科, ²泌尿器科ナカジマ イチロウ トウジンバラ タモツ フチノウエシヨウヘイ
中島 一朗¹・唐仁原 全¹・瀧之上 昌平¹テラオカ サトシ タナベ カズナリ トウマ ヒロシ
寺岡 慧¹・田辺 一成²・東間 紘²

(受理 平成16年12月8日)

Renal Transplantation from Heart-Beating Cadavers at Tokyo Women's Medical University Hospital

Ichiro NAKAJIMA¹, Tamotsu TOJIMBARA¹, Shohei FUCHINOUE¹,
Satoshi TERAOKA¹, Kazunari TANABE² and Hiroshi TOMA²

Departments of ¹Surgery and ²Urology, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

In Japan, 51 cases of renal transplantation (RTx) including 13 cases of simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK) from heart-beating cadavers have been conducted since the first transplant in February 1999. Among of these cases, 8 cases including 2 cases of SPK were performed at Tokyo Women's Medical University Hospital. The present study examines these cases in detail. Between July 2000 and October 2004, 8 cases of RTx were carried out cadavers. The factors which participate in the harvesting of a functional transplant kidney were examined. There was a statistically significant correlation between the degree of functionality of a transplant kidney and such donor-related factors as age and cause of brain death. Although a high correlation was seen between the total ischemic period and functionality of a transplant liver, the value was not statistically significant. One of the 8 cases died from multiple complications. The patient and graft survival rates were 87.5%. In organ transplant facilities, it is important to take a few important cases and analyze them carefully and in detail to arrive at ways to increase successful functional organ transplantation from cadavers.

Key words: renal transplantation, simultaneous pancreas and kidney transplantation, heart-beating cadavers

緒 言

わが国では、1997年に臓器の移植に関する法律が制定され、和田心臓移植以来中断していた脳死ドナーからの臓器移植が再開された。1999年2月の第1例目より2004年11月末までに31人からの脳死下臓器提供が実現し、腎臓移植は腎単独移植として38例、膵臓・腎臓複合移植として13例実施された。これらの脳死下腎臓移植のうち、腎単独移植6例、膵臓・腎臓複合移植2例の計8例を東京女子医科大学病院において施行した。そこで、これら当院において実施した脳死下腎臓症例を詳細に検討し、心停

止下腎臓移植を含めた献腎移植の現状とその意義について考察した。

対象および方法

臓器の移植に関する法律が制定されて以降、当院における最初の脳死下腎臓移植は、2000年7月8日の腎単独移植例であり、その後、2001年に4例(腎単独移植3例、膵臓・腎臓複合移植1例)、2002年に2例(腎単独移植1例、膵臓・腎臓複合移植1例)、2003年に1例(腎単独移植)が実施された。2004年11月末までに当院で行われた脳死下腎臓移植数は計8例であり、これら8症例を検討対象とした。

表1 レシピエント背景

| 症例 | 年齢 | 性 | 原疾患 | 透析歴(年) |
|----|-------------|---|-------|------------|
| 1 | 50歳代 | 男 | ネフローゼ | 8 |
| 2 | 30歳代 | 男 | DM性腎症 | 4 |
| 3 | 30歳代 | 女 | 逆流性腎症 | 10 |
| 4 | 50歳代 | 男 | CGN | 25 |
| 5 | 50歳代 | 女 | CGN | 2 |
| 6 | 40歳代 | 女 | CGN | 23 |
| 7 | 30歳代 | 男 | DM性腎症 | 1 |
| 8 | 50歳代 | 男 | 痛風腎 | 20 |
| 平均 | 46.5 ± 10.8 | | | 11.6 ± 9.7 |

CGN: chronic glomerulonephritis.

表2 ドナー背景

| 症例 | 年齢 | 性 | 死因 |
|----|-------------|---|----------|
| 1 | 10歳代 | 女 | 外傷性SAH |
| 2 | 50歳代 | 女 | SAH |
| 3 | 50歳代 | 女 | SAH |
| 4 | 20歳代 | 女 | 外傷性硬膜下出血 |
| 5 | 60歳代 | 男 | 大脳出血 |
| 6 | 40歳代 | 女 | SAH |
| 7 | 30歳代 | 女 | SAH |
| 8 | 60歳代 | 男 | 脳梗塞 |
| 平均 | 44.5 ± 17.4 | | |

SAH: subarachnoid hemorrhage.

なお、移植の実施にあたっては、日本臓器移植ネットワークからの情報に基づき移植候補者の意志確認を行い、学内の移植適応委員会において手術適応がありと判断され、また、移植後に学内の移植評価委員会において妥当と判断された。

1. 移植患者の背景

脳死下腎臓移植患者の性別は男性5例、女性3例、平均年齢は46.5±10.8歳、平均透析期間は11.6±9.7年、原疾患は慢性糸球体腎炎3例、糖尿病性腎症2例、逆流性腎症1例、ネフローゼ1例、痛風腎1例であった(表1)。

2. ドナーの背景

脳死下腎臓提供したドナーの性別は男性2例、女性6例、平均年齢は44.5±17.4歳、死因はクモ膜下出血5例、硬膜下出血、大脳出血、脳梗塞各1例であった(表2)。

3. 免疫抑制療法

8症例の術後免疫抑制療法を表3に示す。腎単独移植の6例では、カルシニューリン阻害剤(CNI)としてcyclosporin(CYA)とtacrolimus(FK)をそれぞれ3症例に使用し、代謝拮抗薬であるmycophenolate mofetil(MMF)とステロイドを加えた3剤を併用した。ただし、症例1については、MMFの認可

表3 術式と免疫抑制剤

| 症例 | 術式* | 免疫抑制剤** |
|----|-----|---------------------|
| 1 | RTx | CYA, AZ, MP |
| 2 | SPK | FK, MMF, MP, ALG |
| 3 | RTx | FK, MMF, MP |
| 4 | RTx | CYA, MMF, MP |
| 5 | RTx | CYA, MMF, MP |
| 6 | RTx | FK, MMF, MP |
| 7 | SPK | FK, MMF, MP, Basili |
| 8 | RTx | FK, MMF, MP, Basili |

* RTx: renal transplantation, SPK: simultaneous pancreas and kidney transplantation,

** CYA: cyclosporin, FK: tacrolimus,

AZ: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil,

MP: methylpredonizolone, Basili: basiliximab.

が得られる以前の症例であったため、azathioprine(AZ)を投与した。膵臓・腎臓複合移植の2例では、FK, MMF, ステロイドの3剤に加えて、抗体製剤を使用した。

4. 統計学的検討

得られた結果は平均±標準偏差で表現した。また、二変量間の相関関係を検討するために、症例数がn=8と少数であることからノンパラメトリック法である順位相関法を採用し、その代表的な検定法のひとつであるスピアマンの順位相関係数(Rs)を用いた。この検定法のn=8における信頼度95%の判定においては、Rs>0.643をもって統計学的に有意と判断した¹⁾。

これらの症例を対象として、ドナー側の要因であるドナー年齢、死因、阻血時間やレシピエント側の要因であるレシピエント年齢、原疾患、透析歴などと移植後の透析離脱までに要した期間との相関を調べ、移植腎の機能発現に及ぼす要因を検索した。また、移植後の腎機能や術後の合併症などについても検討した。なお、本稿においては移植腎機能についてのみ評価することとし、膵臓・腎臓複合移植症例における移植膵機能についての言及は避けた。

結 果

1. 移植腎の機能発現に及ぼす要因

術中に初尿を確認できなかった症例は2例であり、確認できた6例の平均初尿時間は45.3±68.2分であった。また、移植後に血液透析を必要とした症例は4例であり、その平均透析回数は2.5±1.3回であった。

移植腎の機能発現に及ぼす各要因を検索し、その結果を表4に示す。

表4 移植腎の機能発現に及ぼす要因
—術後透析回数との相関—

| 要因 | Rs |
|-----------|--------|
| ドナー側要因 | |
| 年齢 | 0.73 * |
| 死因 (外傷死) | 0.67 * |
| TIT | 0.58 |
| レシピエント側要因 | |
| 年齢 | 0.14 |
| 原疾患 (CGN) | 0.27 |
| 透析歴 | 0.05 |

Rs: スピアマン順位相関係数, *: Rs > 0.643 をもって統計学的に有意と判断した.
TIT: total ischemic time, CGN: chronic glomerulonephritis.

表5 阻血時間と腎重

| 症例 | WIT (min) | TIT (hr/min) | 腎重量 (g) |
|----|-----------|--------------|------------|
| 1 | 0 | 6/46 | 160 |
| 2 | 0 | 8/47 | 160 |
| 3 | 0 | 6/52 | 145 |
| 4 | 0 | 5/03 | 160 |
| 5 | 0 | 9/28 | 270 |
| 6 | 0 | 6/15 | 165 |
| 7 | 0 | 8/35 | 190 |
| 8 | 2 | 8/55 | 270 |
| 平均 | 0.3 ± 0.7 | 7.6 ± 1.6 | 190 ± 50.9 |

WIT: warm ischemic time, TIT: total ischemic time.

1) ドナー側要因

(1) 年齢

ドナーの年齢は18~64歳までで、平均年齢は44.5 ± 17.4歳であった。ドナー年齢と術後透析回数との相関係数はRs=0.73と有意な相関を認めた。

(2) 死因

ドナーの死因はクモ膜下出血5例、硬膜下出血、大脳出血、脳梗塞各1例であり、全例が脳血管障害に起因するが、このうちクモ膜下出血の2例は外傷によるものであった。外傷死の2例から提供された腎臓は、いずれも移植直後に immediate function が得られ、術後透析を必要としなかった。外傷死と術後透析回数との相関係数はRs=0.67と有意な相関を認めた。

(3) 阻血時間との相関

温阻血時間 (WIT) は1例においてのみ2分を要したため平均0.3 ± 0.7分であり、この症例は術後に4回の血液透析を必要とした。総阻血時間 (TIT) は5時間3分から9時間28分までで、その平均は

表6 移植腎機能

| 症例 | 術中初尿 | 術後透析 (回) | 最新 S-Cr 値* (mg/dl) |
|----|--------|-----------|--------------------|
| 1 | 2分11秒 | 0 | 2.20 |
| 2 | 17分45秒 | 1 | 1.33 |
| 3 | 50分29秒 | 0 | 2.03 |
| 4 | 13分50秒 | 0 | 0.72 |
| 5 | なし | 3 | 死亡 |
| 6 | 7分18秒 | 2 | 1.37 |
| 7 | 3時間12分 | 0 | 2.39 |
| 8 | なし | 4 | 1.79 |
| 平均 | | 1.3 ± 1.6 | 1.7 ± 0.6 |

* 2004年11月末時点の血清クレアチニン値。

7.6 ± 1.6時間であり (表5), TIT と術後透析回数との相関係数はRs=0.58と比較的高い値を示したが、有意な関係は認めなかった。

2) レシピエント側要因

(1) 年齢

レシピエントの年齢は32~59歳までで、平均年齢は46.5 ± 10.8歳であった。レシピエント年齢と術後透析回数との相関係数はRs=0.14と低い値を示した。

(2) 原疾患

腎不全に至った原疾患は慢性糸球体腎炎3例、糖尿病性腎症2例、逆流性腎症、ネフローゼ、痛風腎各1例であった。慢性糸球体腎炎と術後透析回数との相関係数はRs=0.27であり、他の原疾患についてもいずれも低い相関を示した。

(3) 透析歴との相関

移植にいたるまでの透析期間は1~25年までで、平均透析期間は11.6 ± 9.7年であり、術後透析回数との相関係数はRs=0.05ときわめて低値であった。

2. 移植腎機能

移植後早期の急性拒絶反応は認めなかったが、症例1と症例7においてそれぞれ術後1年目と術後3年2ヵ月目に拒絶反応を合併し、いずれもその移植腎生検では focal aggressive tubulointestinal rejection を示した。現在生存中の7例における2004年11月末時点の血清クレアチニン値 (S-Cr) を表6に示す。7例の平均S-Cr値は1.7 ± 0.6mg/dlであり、良好な腎機能が維持されている。

また、全症例における平均観察期間は、36.4 ± 12.8ヵ月であり、1例が死亡していることから、生存・生着率は87.5%であった。

3. 合併症

各症例における代表的な術後合併症を表7に示

表7 合併症と転帰

| 症例 | 拒絶反応 | 術後合併症 | 転帰 |
|----|------|---------------|----|
| 1 | 2 | 膀胱結腸瘻, 腸閉塞, 他 | 生着 |
| 2 | 0 | ED | 生着 |
| 3 | 0 | なし | 生着 |
| 4 | 0 | なし | 生着 |
| 5 | 0 | 下腿血腫, 腸管穿孔, 他 | 死亡 |
| 6 | 0 | なし | 生着 |
| 7 | 1 | ED | 生着 |
| 8 | 0 | なし | 生着 |

ED: enteric diversion.

す。

1) 症例1は, 術後6ヵ月目に膀胱結腸瘻を認め, 瘻孔切除術と尿管膀胱新吻合術を行った。その後, 術後2年2ヵ月目に腸閉塞に対してイレウス解除術を, 術後4年1ヵ月目に椎間板ヘルニアに対して髄核摘出術を施行した。また, その間の術後3年10ヵ月目に狭心症発作を発症したが, 内服治療で症状の消失を得た。

2) 症例2と症例7の膵臓・腎臓複合移植症例に対して, それぞれ術後2年目と術後3ヵ月目に膵管処理法を膀胱ドレナージ法から腸管ドレナージ法に変更する手術 (enteric diversion) を行った。その理由は, 症例2においては血尿, 頻尿等の膀胱刺激症状の持続であり, 症例7では逆流性膵炎に起因する高アマラーゼ血症を発症したためである。

3) 症例5は, 移植前より不整脈に対して抗凝固薬を内服していたが, 術後2年2ヵ月目に右下腿打撲から広範囲の皮下血腫を形成し, 同部位への感染を引き起こした。さらにその治療経過中にS状結腸穿孔を来して人工肛門を造設した。一時全身状態の改善を認めたが, 術後2年7ヵ月目頃より脳梗塞様の症状が出現し, 次第に意識レベルは低下し, 術後2年11ヵ月目に呼吸不全を合併して死亡した。

4) 症例3, 症例4, 症例6, 症例8の4症例については, 術後から現在に至るまで大きな合併症を認めていない。

考 察

United Network for Organ Sharing (UNOS) からの報告によると, 2003年に米国において行われた腎臓移植総数は15,138例である²⁾。これをドナー別に見ると, livingドナーからの移植数が6,468例で, deceasedドナーからの移植数は8,670例であり, deceasedドナーの大半は脳死ドナーが占めている。米国ではこの数年間に生体腎移植数が急激に増加して

おり, 2000~2003年までの生体腎移植数は, 5,483例, 6,039例, 6,240例, 6,468例とわずか4年間で1,000例あまりの増加となっている²⁾。この要因として, deceasedドナーの不足による待機期間の延長と1995年から生体腎ドナーに対して導入された腹腔鏡下腎摘術が大きく関与していると思われる。

一方, 2003年のわが国における腎臓移植総数は859例であり, このうち献腎移植数は138例(脳死下腎移植5例を含む)で, 2002年に比較すると, 総数で103例, 献腎で16例の増加となっている。わが国における腎臓移植数は, 1989年の838例をピークとして年々減少傾向を示していたが, ここ数年主に生体腎移植を中心として増加傾向に転じ, 2003年に過去最多の腎臓移植数を達成した。生体腎移植数が増加した要因として, 米国と同様に生体腎ドナーに対する腹腔鏡下腎摘術がわが国においても徐々に普及しはじめ, ポテンシャルドナーの発掘に寄与したことなどが考えられる³⁾⁴⁾。

しかしその一方, 献腎移植数については, 1989年が265例で腎臓移植総数の31.6%を占めているのに対し, 2003年はその前年よりは増加しているものの, 138例で16.1%にすぎない。1997年に臓器の移植に関する法律が制定され, 献腎移植数の飛躍的な増加が期待されたが, 1999年の第1例目以降2004年11月末までの約6年間で脳死ドナーからの献腎移植は, 膵臓・腎臓複合移植の13例を含めても51例が実施されたのみであり, 心停止ドナーからの献腎移植数も停滞している。このようなわが国における現状を改善し, 献腎移植の普及に貢献することを目的として, われわれの施設において行われた脳死下腎臓移植症例を詳細に検討し, その医学的な意義を探った。

症例数は8例と少数ではあるが, 移植腎の機能発現に及ぼす要因を検討するために, スピアマンの順位相関係数を用いてドナー側要因, レシピエント側要因それぞれと移植後に必要とした透析回数との相関を調べた。統計学的に有意と判定された要因は, ドナー年齢とその死因であり, 阻血時間(TIT)も有意ではないが高い相関を示した。一方, レシピエント側要因である年齢, 原疾患, 透析歴などについては, いずれも有意な相関を認めなかった。

1998年末までにわが国で行われた心停止ドナーからの献腎移植症例2,015例の解析によると, ドナー側要因であるドナー年齢, 死因, 阻血時間はいずれもその後の生着率に深く関与しており, ドナー

年齢はより若く(ただし, 15歳以下は除外), 死因は事故, 外傷死で, 阻血時間はWIT 30分以内, TIT 24時間以内で摘出された腎臓がより高い生着率を示している⁵⁾. 中でもWITは移植腎生着に大きな影響を及ぼし, WITが30分以内ならばTITに関わらず生着率は良好であり, 逆にWITが30分以上ではTITが12時間以上で生着率が有意に低下するとの報告もある⁶⁾. また, レシピエント側要因では原疾患が糖尿病性腎症である場合に生着率の低下を示すが, レシピエント年齢と生着率との間には明らかな相関を認めていない⁵⁾.

当院で施行した脳死ドナーからの腎移植症例8例においては, その平均観察期間が 36.4 ± 12.8 ヵ月であり, 長期生着率の評価は困難であるため, 移植腎の機能発現に及ぼす要因を検討したが, その結果は心停止ドナーからの献腎移植における長期生着に関与する要因と類似する傾向を認めた. 脳死ドナーからの献腎移植ではWITがほぼ0分(平均 0.3 ± 0.7 分)であることから, さらに生着率の向上が期待され, このことは脳死下献腎臓移植の最大の利点と考えられる.

しかし, 非常に残念なことに1例の死亡例を経験した. 症例は移植時の体重90kg (BMI 34.7%)と高度の肥満を認め, 不整脈に対して抗凝固剤の内服をしていた. 移植後の腎機能については良好な経過を示したが, 術後2年目には肥満に由来すると思われる歩行障害を呈するようになった. このような背景のもとに下腿打撲から広範囲の皮下血腫を形成し, これを契機に様々な合併症を併発して, 術後2年11ヵ月目に死亡した. 献腎移植では, 初期情報から移植までに十分な時間的余裕がない場合が多く, 献腎移植登録者に対する定期的な術前指導が必要と思われる.

症例1では, 術後約4年間で膀胱結腸瘻, 腸閉塞, 椎間板ヘルニアに対して3度の手術を行い, また, その間に2度の拒絶反応と狭心症を合併した. これらの治療に際しては, それぞれ院内の整形外科, 循環器内科と密接に連絡を取りながら治療を進めることで, その後の腎機能に悪影響を与えることなく対応できた. 高齢で長期の透析歴(腎不全歴)がある症例に対しての腎臓移植については, 集学的治療が可能な施設での実施が望ましい.

症例2と症例7の膵臓・腎臓複合移植症例に対して, いずれも膵管処理法を膀胱ドレナージ法から腸管ドレナージ法に変更する enteric diversion を行っ

た. われわれの施設では, 心停止ドナーからの膵臓移植を12例(膵臓・腎臓複合移植8例, 腎移植後膵移植4例)に対して行い, その全例において膀胱ドレナージ法を採用してきた⁷⁾. その主たる理由は, 腸管吻合由来の合併症を回避することと移植膵における拒絶反応の診断に尿から有用な所見が得られることからである. しかし, 脳死ドナーからの2症例いずれにおいても enteric diversion を要したことから, 今后再検討が必要と思われる.

わが国における献腎移植の現状は, 前述したごとく脳死下腎臓移植の普及不足と心停止下腎臓移植の停滞である. これらにはいくつかの原因があり, その対策として臓器提供病院の開発モデルを作成して, donor action program を開始し⁸⁾, その一方で2002年1月より新たな腎配分ルールを導入した. しかし根本的な問題解決には, 臓器移植法の附則第2条に明記されている「3年後の見直し」を早急に実現することが必要である. また, われわれ移植実施施設においては, これまでの数少ない貴重な脳死下移植症例について可能な限り情報を開示し, その意義を伝えることも重要と考え, 今回の報告に至った.

結 語

1997年に臓器の移植に関する法律が制定されて以降2004年11月末までに, 東京女子医科大学病院において施行した脳死下腎臓移植8症例(腎単独移植6例, 膵臓・腎臓複合移植2例)について, その詳細を検討した. 移植腎の機能発現に関与する要因を検討したところ, ドナー側要因であるドナー年齢, 死因, 阻血時間と移植後に必要とした透析回数との間に高い相関を認めた. 腎単独移植の1症例において死亡例を経験し, 現在までの生存・生着率は87.5%である.

脳死下臓器移植の普及には, さまざまな課題があるが, 移植実施施設においてはその貴重な経験を開示し, 意義を伝える努力が必要と考えられる.

文 献

- 1) 水野哲夫: ノンパラメトリック法. 「統計の基礎と実際」. pp189-234, 光生館, 東京 (1989)
- 2) Based on Organ Procurement and Transplantation Network data as of September 12, 2004
- 3) Flowers JL, Jacobs SC, Cho E et al: Comparison of open and laparoscopic live donor nephrectomy. *Ann Surg* 226: 483-490, 1997
- 4) 中島一郎, 唐仁原全, 佐藤純彦ほか: 生体腎ドナーに対する腹腔鏡下腎摘術—100症例の検討. *移植* 39 (1): 77-84, 2004
- 5) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会: 腎移植臨床登

- 録集計報告 (2003)-3 2000 年追跡調査報告. 移植
39 (1): 57-64, 2004
- 6) **Teraoka S, Kurokawa K, Nomoto K et al:** Multi-
variate analysis of factors contributing to early
graft function in 759 kidney transplants from non-
heart-beating donors. *Transplant Pros* **33**: 1125-
1126, 2001
- 7) **Teraoka S, Babazono T, Tomonaga O et al:** Do-
nor criteria and technical aspects of procurement
in combined pancreas and kidney transplantation
from non-heart-beating cadavers. *Transplant Pros*
27: 3097-3100, 1995
- 8) **大島伸一:** 病院開発モデル作成. 平成 13 年度厚生
科学研究費補助金ヒトゲノム・再生医療等研究事
業研究報告書: 117-128, 2002
-