



東間 紘 教授

東間 紘先生ご略歴

- 1940年(昭和15年) 福岡市に生まれる
 1966年(昭和41年) 九州大学医学部卒業
 1967年(昭和42年) 九州大学医学部泌尿器科学教室入局
 1968年(昭和43年) 国家公務員共済済の町病院泌尿器科勤務
 1972年(昭和47年) 東京女子医科大学人工腎臓センター助手
 1977年(昭和52年) 東京女子医科大学人工腎臓センター講師
 1979年(昭和54年) 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎臓外科講師
 1980年(昭和55年) 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター腎臓外科助教授
 1983年(昭和58年) 東京女子医科大学泌尿器科配転, 泌尿器科助教授
 1987年(昭和62年) 東京女子医科大学泌尿器科教授
 1991年(平成3年) 東京女子医科大学泌尿器科主任教授
 1993年(平成5年) クリーブランドクリニック客員教授
 明治薬科大学大学院非常勤講師
 新潟大学医学部非常勤講師
 1998年(平成10年) 北京医科大学第二臨床医学院客員教授
 2001年(平成13年) 東京女子医科大学病院副院長
 2002年(平成14年) 東京女子医科大学病院院長
 2006年(平成18年) 医療法人社団常仁会牛久愛和総合病院院長

総 説

最終講義

私と腎泌尿器外科—患者さんが教えてくれたこと—

東京女子医科大学医学部泌尿器科学

トウマ ヒロシ
東間 紘

(受理 平成19年5月8日)

What Patients Have Taught Me During My Tenure at Tokyo Women's Medical University

Hiroshi TOMA

Department of Urology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

In pursuit of my dream of successful kidney transplantation, I have been passionately involved in the practice of kidney transplantation for the last 40 years. With the development of new immunosuppressive drugs, improvements in dialysis therapy, etc., the graft survival rate in kidney transplant cases now approaches 100%. Moreover, renal cancer patients as well as patients with many other urological disorders, such as bladder or prostate diseases, are also referred to our institution from around the country. Especially, we have made every endeavor to preserve kidney function in the surgical treatment for kidney cancer, renal vascular disorders, and many other urologic diseases. Thus, our department has been one of the most active urological departments in Japan.

In this article, I report on my practice centered on kidney transplantation and the diagnosis and treatment of renal cancer during my tenure at Tokyo Women's Medical University.

In this article, I report on my practice centered on kidney transplantation and the diagnosis and treatment of renal cancer during my tenure at Tokyo Women's Medical University.

Key words: kidney transplantation, kidney preserving surgery, ex-vivo renal surgery, kidney cancer, renal vascular surgery

私と腎移植との出会い

1954年のクリスマス前夜にBostonでJoseph Murray博士が世界で最初の人間における腎臓移植に成功して2004年末でちょうど50年が経過した。博士の業績は1990年にノーベル賞に輝き、慢性腎不全に対する確立した治療として腎臓移植は確固たる地位を築いた。

Bostonに遅れること約10年、私は母校である九州大学泌尿器科教室で最初の腎臓移植を2例経験することになり、いずれも数週間で亡くなりかけたもののこの2名の患者は私に腎移植が慢性腎不全にとって起死回生の医療となる可能性を鮮明に印象づけ、これをライフワークとすることを決意させることとなった。その後の35年あまりに渡る女子医大と私を結びつけるきっかけになったことは言うまでもない。

女子医大心臓血管研究所に人工腎臓センターを開設したばかりの太田和夫名誉教授の下を訪れたのは1972年初めのことだった。現在のような科学的な拒絶反応の診断手段が何一つとしてなかった当時、信頼できる診断方法は患者に張り付いて全身状態をくまなく観察することと唯一患者から得られる尿を分析することだった。超音波検査のような移植腎を簡易かつ正確に診断できる手段がなかったため、患者の尿を毎日観察し尿中に出現するリンパ球を見つけることで診断をつけ、抗拒絶反応の治療を施した。と言っても当時は免疫抑制薬の種類も限られ拒絶反応に対する治療法といってもステロイドパルス療法のみであり、一度拒絶反応を起こすと移植腎喪失にまでいたることも決して珍しくない非常に厳しい時代であった。時代の変遷とともに、特にここ10年の免疫抑制薬の開発の速度は目を見張るものがある(表1)。

新しい免疫抑制薬の開発と著しい

移植腎生着率の改善

1983年のシクロスポリン、1993年のタクロリムスそして2000年のミコフェノール酸モフェティールが登場によって腎移植の生着率は目覚ましい改善を認め、また今まで困難であるとされていた血液型不適合移植ほか免疫学的に難しい症例も決して移植不可

能ではなくなった。現在女子医大腎臓病総合医療センターでは年間130例余の腎臓移植を行い腎臓センター創設以来の過去最多を記録している(図1)。いまや日本においてはもちろん世界的にも屈指の腎臓移植の施設であることは自他共に認めるところである。1997年臓器移植法が成立したが欧米諸国の献腎数(死体腎)には遠く及ばず、わが国の年間腎移植数はアメリカの1割にも満たない600~700例前後で推移し、しかもその8割以上が生体腎である事実は世界的に見れば大変奇異なことである。20世紀後半の科学技術の驚異的な発展がもたらした生命科学、医学・医療の進歩は、移植医療の分野においても例外ではなく、拒絶反応に対する免疫学的理解の深化による免疫抑制法の著しい進歩、感染症や合併症の早期診断、予防対策の進歩などにより、腎移植の成績は1980年代以降年々向上し、もっとも新しいデータでは1年生着率は98%、5年生着率は90%以上を示すようになった(図2)。

100%致死の病であった慢性腎不全が、この50年の間に、腎提供者さえあれば、ほぼ100%近く生きて社会に復帰することができるようになった陰には、移植医療のパイオニアとして自分の身を挺して逝った多くの患者さんたちがいることを思い、その一人ひとりに心からの哀悼と感謝を捧げるものである。

今後移植医療においてわれわれに

課せられた2つの問題

これだけの良好な成績が手に入るようになったいま、次にわれわれに求められる課題は何であろうか?それは、①いかに移植腎臓を1年でも長く持たせるか?慢性移植腎症の理解とその対策、そして、②依然として年間1~2例に認める移植腎喪失の要因である抗HLA抗体の克服、である。

1. いかに移植腎を1年でも長く持たせるか?慢性移植腎症の理解とその対策、について

われわれのセンターでは2005年12月現在総数で2,252例の腎臓移植を施行した(図1)。移植後定期的に生検を行って移植腎に生じる変化を観察すると移植後1年くらいから慢性移植腎症(chronic allograft nephropathy)と総称される慢性病態が出現し10年後にはその頻度は50%を超えその病変は進行、増

悪することが判明した。

慢性移植腎症は様々な病因が組み合わさってできた複雑な病態である。一般には免疫学的な因子が起因となっている場合と非免疫学的なものが起因となっている場合があるとされているが、われわれの観察では、まず病変の最初の引き金は免疫学的な因子によって発症すると考えられる。慢性移植腎症発症の免疫学的な因子としてはまずレシピエント血中に存在する抗体である。一般的に移植の妨げとなる

抗体には、抗血液型抗体と抗HLA抗体があるが、ともにドナーとレシピエントの型が異なった場合にドナー由来の移植抗原が存在するレシピエントの体内で抗体が大量に産生され、血管内皮細胞上に発現している抗原に抗原抗体補体反応を起こすことによって細胞障害を惹起するとされている。抗HLA抗体の関与するいわゆる抗体関連型拒絶反応をいかに克服することができるかが、慢性移植腎症の発症を抑え長期間にわたって移植腎機能を良好に保つことができる鍵とされている。非免疫学的な側面としては、両刃の剣ともなりえる免疫抑制薬による薬剤性腎毒性が挙げられる。特にカルシニューリンインヒビターであるシクロスポリンやタクロリムスの長期投与下での薬剤性腎毒性は動物実験で明確に証明されており、長期的にみた場合にはこのような薬剤に代替する新たな免疫抑制薬の開発が望まれている。その他、非免疫学的な側面としては、ドナー臓器自体の老齢化、臓器提供時の長い虚血時間の影響、レシピエントの生活習慣病、などが考えられているが、

表1 基礎免疫抑制薬の進歩

•1960	Corticosteroid
•1962	Azathioprine
•1970s	Polyclonal antilymphocyte antibodies (ALG)
•1970s	Mizoribine
•1983	Cyclosporine
•1985	Muromonab-CD3 (OKT3)
•1985	Deoxyspergualin
•1993	Tacrolimus
•2000	Mycophenolate mofetil
•2002	Monoclonal Ab to IL-2 receptor (Basiliximab)

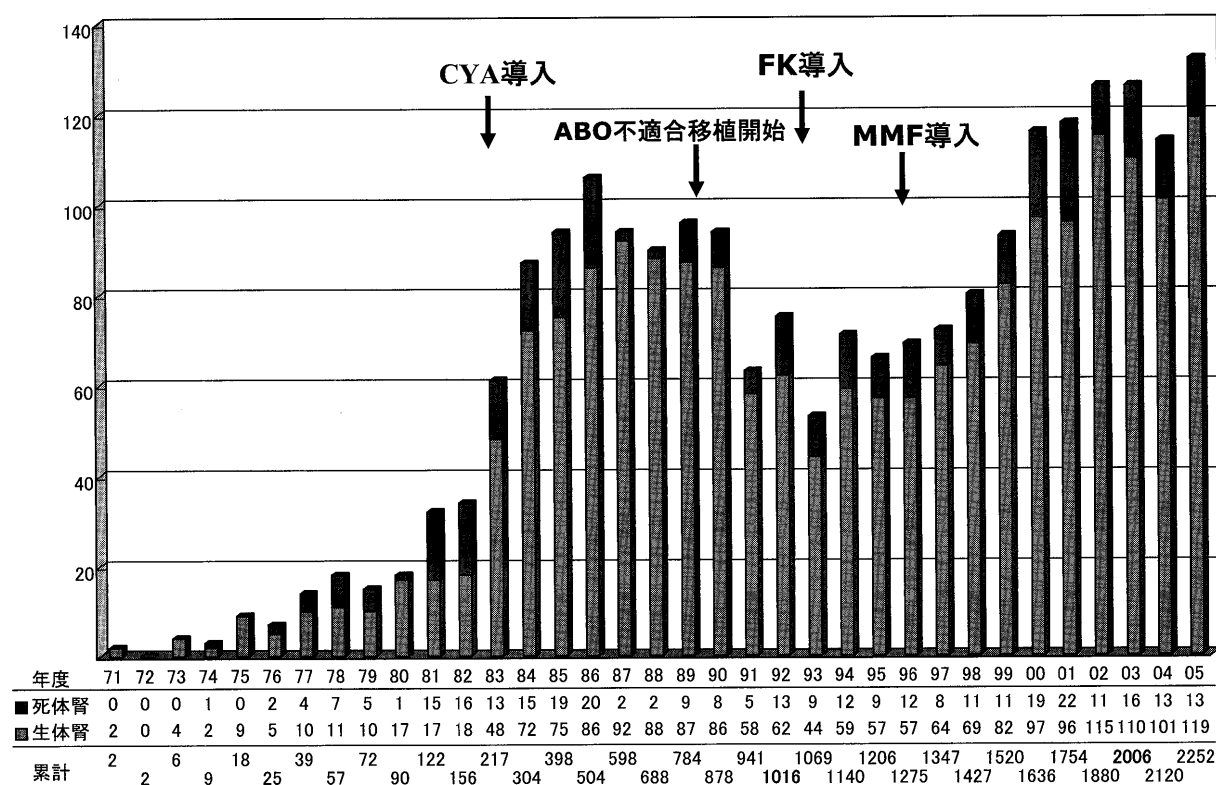


図1 東京女子医科大学年度別腎移植症例数

東京女子医大腎臓病総合医療センターにおける腎移植症例を年度別に示したものである。1971年6月に生体腎移植第1例、1974年死体腎移植第1例を施行して以来、1992年には生体腎移植、死体腎移植合わせて通算1,000例、2003年には2,000例を達成した。1983年新免疫抑制薬シクロスポリン(CYA)の導入は移植成績の飛躍的向上とともに移植症例の急増をもたらした。

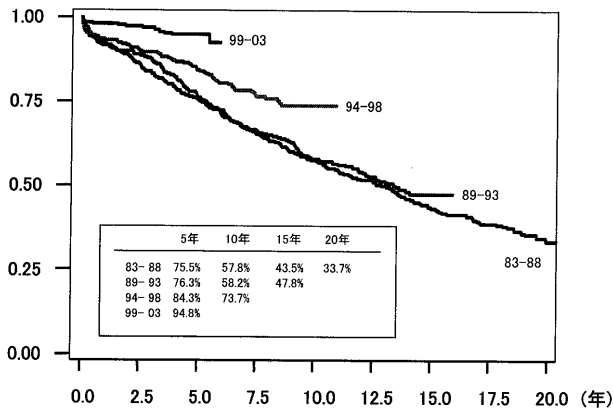


図2 年度別生体腎移植生着率
(東京女子医大 1983～2003)

シクロスポリン導入以降も拒絶反応や感染症などの診断、治療など医学医療の進歩、発展により年々移植成績の改善、向上が認められる。

いずれも免疫学的な慢性拒絶反応に加え有効な残余ネフロン容積の減少に拍車をかける要因となることが推測される。

理由はどうであれ、やはり臨床家であるわれわれにとって最も大事な情報は現実に永年生着し続けてきた移植腎の情報である。現在当科で30年以上の長期にわたってフォローされている3名の移植患者に協力を得て移植後30年経過した移植腎の情報を得ることができた。

症例1は女子医大で最初に行った生体腎移植第1例目の記念すべき患者である。現在の腎機能はクレアチニン値1.0mg/dlと34年前となんら変化なく安定しているが、最近蛋白尿を1日500mg程度認め始めたので移植腎生検を施行した。34年前は免疫学的な検査は本当に基礎的なことしか出来ておらず、現時点での評価しかできないが、表2のごとく34年間少量の免疫抑制薬を内服していたのみであったためか、微量ではあるが抗HLA抗体を保持していることが判明し、蛋白尿の原因がこれであると判断した。このような抗体は最初から微量であるから34年間大過なくすごしてきたのか、それとも免疫抑制薬の不足の結果起こってきた免疫反応なのかは不明である。

症例2は移植後31年目となった女性患者である。弟から生体腎の提供をうけ以来31年間クレアチニン値は1mg/dl以下で生着し蛋白尿もなく経過している。異なるHLAの抗原が皆無であり先日最新の機器で詳細に検討した結果かなり細かいレベルにいたるまでドナーとレシピエントの間のHLA抗原は

表2 各症例におけるドナー特異的抗体の有無について

	CDC	AHG CDC	FCXM	PRA Class I	Single Antigen
症例1	-	+	B+	-	No Specific
症例2	-	-	-	-	No Specific
症例3	unknown	unknown	unknown	+	Specific

同一であることがわかった。一時期免疫抑制薬を自己中止していたこともあったが、移植後31年目に行った腎生検では、移植された腎臓の標本はまるで自分の腎臓組織を見ているかのごとく美しく、免疫学的な反応も薬物毒性をはじめとした非免疫学的な反応も一切なく、このままこの移植された腎臓はこの患者さんが天寿を全うするまで機能し続けるものと予想される。このような状態となった移植腎を免疫学的に寛容となった移植腎とわれわれは呼んでいる。

最後の第3症例目は、第2症例目と同様に、31年前に兄をドナーとして腎臓移植を受けた。2年ほど前から1g以上の比較的多くの蛋白尿を認めているが、移植腎機能にはまだ変化はなく良好である。免疫学的にドナーに対する特異的な抗体を持っており、病理学的にも重度の慢性拒絶反応の像を認めている。抗体を移植時当初から持っていた可能性はHLAのミスマッチ数が2つあることより考えられないことではないが、その他に55歳になるこの女性は腎移植後に妊娠、出産を経験している。出産やウイルス感染など外界から自分とは異なる抗原によって絶えず攻撃を受けることでレシピエントが抗体を産生し、移植した腎臓に対しても抗原抗体反応を起こすことはよく知られている現象であり、この患者にも同様の何らかの免疫学的反応が永い間、弱いながらも連続的に起こっていることが予想された。30年以上経過したこの患者たちは臓器移植により長期に生存してきた人類史上のパイオニアであり、彼らから得られる臨床情報は何よりも得がたいものであり、1年でも長く移植腎を生着させるための今後の治療を考える上で重要な教科書となることは言うまでもない。

2. 依然として年間1～2例に認める移植腎喪失の要因である抗HLA抗体の克服、について

2番目の課題はこれだけ移植医療技術が進んだ現在でもなお喪失する1～2%程度の移植腎臓をどのような手段でレスキューできるかということであ

る。30年以上の長期生着腎臓の第1項でもお話したように、今でもなかなか克服できない問題として、レシipient本人が移植前から保持している抗HLA抗体をどのように把握しさらには移植前に消滅させることができるかという大きな未解決の問題が残されている。HLA抗原はヒト白血球にのみ表現されるペプチド蛋白であり、基本的にはヒトはこれに対する抗体は持ち合わせていない。すなわち抗HLA抗体が産生されるのは自分以外のヒトのペプチド蛋白が体内に混入するときであり、その例としては、①輸血、②妊娠などが代表的要因といえるが、ヒト白血球抗原(HLA)と似たような構造を持った抗原が体内に入ったとき、たとえばある種の特殊なウイルスなども抗HLA抗体産生の重要な原因として考えられている。

このような抗HLA抗体が移植臓器に対して悪い影響を及ぼすことは、1980年代から唱えられてきたことである。カリフォルニア大学ロス・アンジェルス校(UCLA)のPaul Terasaki博士らが抗HLA抗体を簡便に測定できる方法(PRA法)を発見しアメリカの臓器ネットワークであるUnited Network for Organ Sharing(UNOS)の登録患者を対象に移植腎機能と抗HLA抗体の出現率を評価した結果、明らかに抗HLA抗体を保持している患者群(PRA法で陽性を示す群)ではその後の移植腎機能が悪化していることを報告している。

女子医大泌尿器科では3年前より同方法(PRA法)を用いて臨床での応用を開始し移植前の患者における免疫学的なリスクを数値として評価することに着手した。Terasaki博士からの報告のとおり、抗HLA抗体が陽性を示す患者群では、移植後の移植腎機能が顕著に悪くまた移植直後の急性拒絶反応の発症率が有意に高いことがわかった。このような患者のことを高感作者と呼んでおり、2006年にアメリカ、ボストンで開催されたアメリカ移植学会ではこのような高感作者をどのように治療していくか、多くの議論があった。献腎移植が主体であるアメリカでは待機患者における高感作者の占める割合が年々多くなり問題となってきたからである。

現在高感作者に対する治療の筆頭は免疫抑制剤の長期にわたる服用および血漿交換による抗HLA抗体の除去である。また、いままで免疫疾患に対してのみ行われていた免疫グロブリンの大量輸注療法が抗HLA抗体を減少させる効果があると報告されている。しかし、移植の分野では保険の適応外であり、

医療財政的な面も含めての十分な考慮が現実的には必要である。同様に保険の適応外であるが移植分野に使用拡大が考慮されている薬剤に抗CD20抗体(リツキシマブ)がある。非ホジキンB細胞リンパ腫に対してのみ適応が認められている同薬は1996年より移植の分野でSwedenにて使用開始になった。欧米諸国を中心に、上記のような抗HLA抗体が移植前に陽性である高感作者に対して用いられた他に、血液型不適合移植における脾臓摘出の代替手段として使用が開始となった。

女子医大では1989年以来施行されてきた血液型不適合移植における脾臓の摘出は、特に免疫能が十分に成熟していない幼児に対してはその試行の是非に関して議論がされてきた。血小板減少性紫斑病(ITP)患者における大規模なスタディーでは脾臓摘出群とコントロール群との間では明らかに循環血液中における肺炎球菌量の相違があるようで脾臓摘出とくに移植における脾臓摘出に関して異論が多くあったことは事実である。そのような意味において今回リツキシマブが脾臓摘出の代替免疫抑制治療薬として登場してきたことは画期的な出来事であった。ただ、保険適応外であることより、女子医大泌尿器科では2004年12月に学内倫理委員会(IRB)の承諾を受け、2005年1月より同剤を血液型不適合移植より開始した。すなわち従来であれば、このような抗血液型抗体および抗HLA抗体の産生臓器である脾臓を摘出しなければ移植は不可能とされてきた免疫学的にハイリスクである移植に対して、脾臓を摘出せずして脾臓内の抗体産生細胞(CD20陽性細胞)を一時的に消滅させることによって移植を成功させることがリツキシマブの登場によって可能になった訳である。

腎細胞癌などに対する腎体外手術など 腎機能温存手術

私が腎臓移植以外にも泌尿器科的腎疾患はもとより膀胱、前立腺など下部尿路疾患、小児泌尿器疾患など泌尿器科全般の診療に力を入れてきたが、なかでも腎機能の保護、保存にもっとも関心をもち腎体外手術などによる腎温存手術の発展に力を尽くした。腎は2個あるので1個摘出した後も、通常健康な生活を維持することが可能である。そのため移植目的の生体腎提供も行われているのだが、できれば2個の腎が機能しているに越したことはない。限局した病変を有する腎に対し、可能であればその病的部分だけを切除または修復して腎機能を温存する

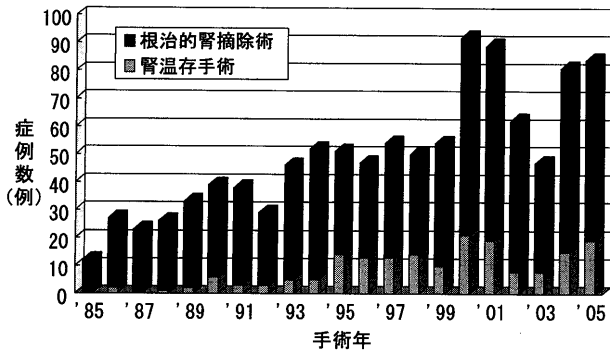


図3 東京女子医科大学泌尿器科における腎癌手術件数 (全1,075件)

東京女子医大泌尿器科における腎癌手術症例の推移を示す。2005年には1985年以来通算1,000例に達している。1995年頃から、小径腎癌に対して積極的に腎機能を温存する方針をとってきた。

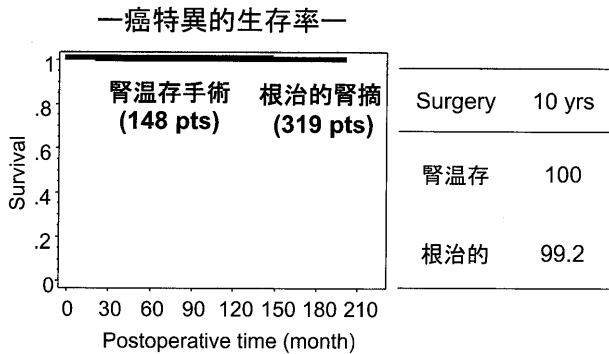


図4 T1a腎癌に対する腎温存手術の成績—根治的腎摘除術の比較—

腎癌に対する腎温存手術と従来型の根治的腎摘術の成績を比較した図であるが、癌特異的10年生存率において両者に統計学的差はない。

という考えは、泌尿器科医にとって最も基本となるものである。腎体外手術は一度腎臓を取り出し体外で修復した後に再度患者体内に自家腎移植して戻し、腎機能を温存させるといったもので、体外手術—自家腎移植という新技術の発想は移植によって培われたものである。体外手術例としては、腎臓癌における腎臓温存手術や腎動脈瘤および腎血管性高血圧に対する腎動脈再建手術はなかでも印象に深く残っている。

女子医大の泌尿器科は移植のみならず泌尿器科全般において患者数や手術数など日本有数の実績を誇っているが、なかでも腎臓癌は症例数はじめ質量ともに全国トップであり(図3)、2005年現在の症例数は総計1,075例にも上る。すでに1つしか腎臓が

表3 各因子の術後腎機能(36ヵ月)への影響

分類	因子	例	術前 Cr	術後 Cr	p
年齢	60歳以下	60	0.9±0.1	1.0±0.4	< 0.001
	61歳以上	48	1.2±0.5	1.8±1.8	
腫瘍径	25mm以下	57	0.9±0.2	1.0±0.4	< 0.001
	25mm以上	51	1.2±0.5	1.7±1.7	
糖尿病	あり	91	1.0±0.4	1.3±1.3	0.07
	なし	17	1.1±0.3	1.5±1.0	
単腎	両腎	94	1.1±0.4	1.2±1.0	< 0.01
	単腎	14	1.1±0.4	2.0±2.4	
術前腎機能	1.2mg/dl以下	80	0.9±0.2	1.0±0.2	< 0.001
	1.3mg/dl以上	28	1.5±0.6	2.4±2.2	

表4 腎体外手術—術式 (東京女子医大1982~2002)

腎動脈再建	74
グラフト使用せず	43
自己血管グラフト	31
腎動脈瘤切除	15
腎部分切除術	3
腎切石術	1
尿管再建	1
総阻血時間: 163.4分 (30~331分)	

ない単腎の患者や直径4cm以下の小径腎臓癌に対しては積極的に腎臓を温存するよう努力をしている。図4に示すように148例の腎温存手術と319例の腎臓摘出手術の比較検討では、癌再発に関する患者予後は手術の適応を誤らなければ有意差はなく、またその手術後の残腎機能を左右する因子(表3)としては、患者年齢(60歳)、腫瘍径(25mm)、単腎か両腎か、手術前の腎機能などであることが判明した。現在でも、非常に残腎機能に乏しいハイリスクな腎臓癌の症例の多くを全国各地の施設からご紹介をいただき、まさに腎センター泌尿器科として腎臓癌患者を透析への移行なくして救うことができる特化した泌尿器科として自負している。

もう1つの体外手術は腎動脈瘤や腎血管奇形に関する手術である(表4)。今までに100例弱と数的には決して多くはないが、大動脈炎症候群などの全身疾患の部分症状として腎動脈狭窄を手術した患者の大半は、10歳前後の子供であり救わなければ透析さらには移植しか残された道はないという一心で、血管再建および腎機能温存の長時間手術に取り組んできた。

おわりに

いろいろ書いてまいりましたが、このように私が女子医大にお世話になった35年は、医学・医療の飛躍的革新発展の時期に一致し、なかでも腎泌尿器外科領域は人工臓器、臓器移植をはじめ体外衝撃波結石破碎術、内視鏡手術など21世紀をリードする最先端医療を一つ一つ臨床実現してきた日々であり、本当に一人一人の患者に鍛えられ大きくしていただいたというのが実感である。これら共に闘った同志である患者のみなさんに心からの敬意と謝意を呈するものです。最後に冒頭に述べたMurray博士が1991年にアメリカ泌尿器科学会で述べられたお言葉を、お借りして女子医大ならびにお世話になった先輩、

後輩の先生方への謝辞に替えさせていただきたい。

本当に永い間お世話になりありがとうございました。

If one advances confidently in the direction of his dreams, and endeavors to live the life which he has imagined, he will meet with a success unexpected in common hours.

夢に向かって確信を持って進み、思い描いた人生を生きようと努力する人はありふれたときに思いがけない成功に出会うことがある(飯田 実訳. ソロー「森の生活」岩波文庫).

(2006. 3. 4, 於弥生記念講堂)