

腎代替療法の一つとしての腎移植の提案

腎臓内科医長 島本真実子

はじめに

長期透析患者では、合併症の出現は避けられず、ときに著しいQOLの低下につながる。腎移植のメリットという、週3回の透析に拘束されずにすむという社会的な面が注目されがちだが、一番のメリットは、長期透析による合併症が最小限に抑えられ、生命予後も改善することにある。透析を経ずに移植を行う先行的腎移植は、その点で理想的な治療と言えよう。本稿では、慢性腎臓病 (chronic kidney disease:CKD) 保存期の管理と、腎代替療法 (renal replacement therapy :RRT) の一つとしての腎移植の至適なオプション提示について概説する。

CKD とは

2002年に米国腎臓財団 (National kidney foundation) が CKD の定義と糸球体濾過値 (GFR) による stage 分類を提唱し¹⁾、2011年にKDIGO (Kidney Disease :Improving Global Outcomes) が、従来の糸球体濾過量 (GFR) のみによる CKD の病期分類に尿蛋白 (アルブミン尿) を加えた新重症度分類への変更を発表した。その動きを受けて、本邦でもCKDガイド2012において新重症度分類を採用した (表1)²⁾。

表1 CKDの定義および重症度分類

(1)CKDの定義

①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に0.15g/gCr以上の蛋白尿 (30mg/gCr以上のアルブミン尿) の存在が重要
②GFR<60 mL/分/1.73㎡
①、②のいずれか、または両方が3カ月以上持続する

(2)CKDの重症度分類

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73㎡)	G1 正常または高値	≥90		
	G2 正常または軽度低下	60~89		
	G3a 軽度~中等度低下	45~59		
	G3b 中等度~高度低下	30~44		
	G4 高度低下	15~29		
	G5 末期腎不全 (ESKD)	<15		

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑色のステージを基準に、黄、オレンジ、赤の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

(文献2より)

このCKDの概念が提唱された背景には、大きく3つの因子があげられる。第一に、世界的な慢性腎不全の増加、第二に、CKDは透析や移植を必要とする末期腎不全の予備軍としてだけでなく、心血管合併症 (CVD) や死亡の重要なリスクであること、第三に、早期発見により、寛解や退縮が期待できる場合もあることである。例えば、糖尿病の早期腎症では、血糖・血圧の管理を十分おこなうことで、約半数の症例で、アルブミン尿が正常化して寛解することが明らかにされた。以上より、CKDの重要性と対処の必要性が世界中で認識されるようになった。

KDIGOの新しい重症度分類では、GFR45mL/分/1.73㎡で全死亡、心血管死亡、末期腎不全の罹患率が急激に増加することが明確に示された。

本邦の慢性維持透析患者数は、右肩上がりに増加し、2014年には32万人に達した³⁾。透析医療にかかる費用は、日本国民である限り公費負担でまかなわれるため、年齢制限なくだれでも透析を受けられる理想的な社会福祉となっているが、透析にかかる医療費は膨大で、2012年の時点で1兆5千万円と、総医療費の4%を占めている。CKDの進展増悪は、CKD患者の社会生活やQOLを脅かすだけでなく、合併症治療や透析医療による社会経済的側面からも深刻な問題になっている。

CKDの管理

CKDの管理を良好に行うことで、腎不全の進行を遅らせ、透析導入後の生命予後を改善させよう。保存期CKD症例の診療を担当する医師は、腎臓内科医とは限らず、一般にさまざまな分野の内科系あるいは外科系医師が担当している。日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012では、腎臓専門医への紹介に関して、eGFRを用いた一定の紹介基準を明記している。これによれば、一般的にはCKDステージG3a (GFR 45~59mL/分/1.73㎡)、70歳以上の高齢者ではCKDステージG3b (GFR 30~44mL/分/1.73㎡) の段階で腎臓専門医に紹介することが推奨されている²⁾。

CKDの集学的治療を図式化したものを図1に示す⁴⁾。ステージG3以降で、専門医が行う介入としては、薬物療法 (RAS阻害薬等目標血圧を達成するための降圧薬の開始、スタチン、ESA製剤)、腎毒性薬剤の変更などである。また、栄養士、看護師による介入として食事・生活療法等腎疾患に対する指導があげられる。この段階から、多職種によるチーム医療が重要となってくる。

腎臓内科医が早期から関わることで、腎不全の悪化速度を遅くできたとの報告もある。当科では、腎不全教育入院を行い、食事指導、生活指導、蓄尿による外泊時の蛋白質や塩分摂取量の評価、内服調整などを通して、患者さんへの啓発を行っている。血清クレアチニンの逆数を経時的にグラフにして線で結ぶと、透析導入時期が予測される。これを用いながら、治療計画を立てて行くとともに、薬物療法、食事療法などにて介入することで、この傾きを浅くして、透析導入を遅らせる努力をしている。

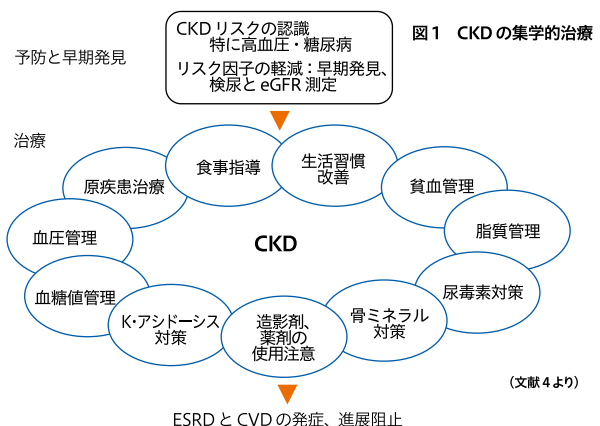


図1 CKDの集学的治療

(文献4より)

透析導入基準について

透析が必要な状態とはどういう状態を指すのか。血清クレアチニンが8mg/dlを超えたら透析導入、という1992年に作られた古典的基準があり、今も参考にされているが、実際は血清クレアチニン値だけではなく、血清カルシウム、血清カルシウム等の電解質異常と、代謝性アシドーシスの有無、貧血、過水状態でないかどうか、自覚症状・年齢や基礎疾患など、総合的に判断していく。そのため、血清クレアチニンは低くても、透析導入せざるを得ない場合もあり、糖尿病性腎症などによるネフローゼ症候群や心機能低下症例に多い。

腎代替療法のオプション提示

RRTの説明は、上記のような透析導入を必要となった時点で初めて行うのでは間に合わない。
 RRTには血液透析、腹膜透析、腎移植の3つのオプション（選択肢）があり、腎臓内科医は、患者の医学的条件だけでなく、患者の年齢、病識、性格、家庭環境にも配慮して、患者に最も適切な治療方法について助言する。RRTの説明を行う時期は、個々の症例にもよるが、CKD ステージ G4 (GFR 15~30ml/分/1.73㎡) に至った時点で推奨されている⁵⁾。実際に腎移植を受けた患者へのアンケート調査では、「腎臓内科医や透析医が腎移植について説明するのはいつが適切ですか？」という質問に約75%の患者が「バスキュラーアクセス作製前と答えており、CKD ステージ G4~5の早い段階での移植のオプションの説明を望んでいると報告されている⁶⁾。とくに、後に述べる先行的腎移植を目指す場合は、腎移植術前評価には6ヶ月~1年近い時間がかかりうるため、ステージ G4のうちに早めに腎移植外科に紹介する必要がある。

それぞれの腎代替療法について

日本腎臓学会、日本透析医学会、日本移植学会、日本臨床腎移植学会との合同事業として、図に示す冊子を作製し、全国の医療機関に配布している（図2）⁷⁾。表2に冊子に記載された3つの腎不全治療法の比較を示す⁷⁾。

図2 RRT説明用パンフレット



(文献7より)

表2 各治療法の治療上および日常生活の相違点と特徴の比較

	血液透析	腹膜透析	腎移植
腎機能	悪いまま(貧血・骨代謝異常・アミロイド沈着・動脈硬化・低栄養などの問題は十分な解決ができない)	かなり正常に近い	
必要な薬剤	慢性腎不全の諸問題に対する薬剤(貧血・骨代謝異常・高血圧など)	免疫抑制剤とその副作用に対する薬剤	
生命予後	移植に比べ悪い	優れている	
心筋梗塞・心不全 脳梗塞の合併	多い	透析に比べ少ない	
生活の質	移植に比べ悪い	優れている	
生活の制約	多い(週3回、1回4時間程度の通院治療)	やや多い(透析液交換・装置のセットアップの手間)	ほとんど無い
社会復帰率	低い		高い
食事・飲水の制限	多い(蛋白・水・塩分・カリウム・リン)	やや多い(水・塩分・リン)	少ない
手術の内容	バスキュラーアクセス(シャント)(小手術・局所麻酔)	腹膜透析カテーテル挿入(中規模手術)	腎移植術(大規模手術・全身麻酔)
通院回数	週に3回	月に1~2回程度	移植後1年以上は月に1回

	血液透析	腹膜透析	腎移植
旅行・出張	制限あり(通院・透析施設の確保)	制限あり(透析液・装置の準備)	自由
スポーツ	自由	腹圧がかからないように	移植部保護以外自由
妊娠・出産	困難を伴う	困難を伴う	腎機能良好なら可能
感染の注意	必要	やや必要	重要
入浴	透析後はシャワーが望ましい	腹膜炎カテーテルの保護必要	問題ない
その他のメリット	医学的ケアが常に提供される。最も日本で実績のある治療方法	血液透析にくらべて自由度が高い	透析による束縛からの精神的・肉体的解放
その他のデメリット	バスキュラーアクセスの問題(閉塞・感染・出血・穿刺痛・ブラッドアクセス作成困難)	腹部症状(腹が張る等)カテーテル感染・異常腹膜炎の可能性蛋白の透析液への喪失	免疫抑制剤の副作用拒絶反応などによる腎機能障害・透析再導入の可能性
	除水による血圧低下	腹膜炎の透析膜としての寿命がある(10年位)	移植腎喪失への不安

(文献7より)

1. 血液透析とは：わが国のRRTの割合は、血液透析が圧倒的に多く、9割以上を占める。このように血液透析が普及する背景には、全国に多くの透析施設があり、便利に治療を受けられるということや、40年以上にわたる実績がある標準的治療法であり、安定した透析で長期生存できることも関連していると思われる。血液透析治療のためにはバスキュラーアクセス手術が必要である。週3回、各4~5時間の間欠の治療であり、社会生活がかなり制限される。良好な透析を継続するには水分制限、カリウム制限、リン制限等の食事療法が必要である。血液透析が長期化し、10~15年以上になると長期透析合併症が出現するのを避けられない。

2. 腹膜透析とは：腹膜に透析液を一定時間貯留させる治療法で、標準的な1日に4回の交換を分割しておこなうCAPDと、夜間に透析液自動交換装置を使用するAPDがある。緩やかな透析療法で、体液量や組成の急激な変化はないため血行動態が安定していることが利点であるが、合併症としては、腹膜炎の合併やカテーテル関連合併症がある。中でも、被嚢性硬化性腹膜炎は生命に関わる重篤な合併症であるため、それが起こる前に腹膜透析を中止する必要があり、5年以内に50%はほかの治療法に変更されていく。PDテストという、人生の終末期のRRTを腹膜透析で行う方法もあるが、毎日のバッグ交換を誰がするのか、などの治療環境の問題をクリアできれば、高齢者に有用な治療方法のひとつといえる。

3. 腎移植とは：必ず腎提供が必要であり、献腎移植（脳死下または心停止下）と生体腎移植がある。腎移植ドナーは、ドナーとしての医学的、倫理的な確条件を満たす必要がある。情報提供項目について表3に示す。

腎移植には全身麻酔と、免疫抑制薬の使用が不可欠である。免疫抑制剤の急薬は、貴重な移植腎機能を喪失につながるため、アドヒアランスはきわめて重要である。2000年以降の免疫抑制薬の効果は絶大で、腎移植成績は大きく向上し、1年生着率98%以上、5年生着率も93%を超えている。腎移植後数年以内の腎機能喪失、透析療法への再導入はほとんどなく、腎移植後の社会復帰状況は良好で、妊娠・分娩ができた女性も多い。ABO不適合腎移植も可能となり、生体腎移植の20%以上を占めている。従来は、透析に入ってから腎移植をする例が多かったが、近年、透析療法を経ないで行う先行的腎移植が増えている。

表3 腎代替療法のオプション提示における腎移植の情報提供

1. 腎移植の透析療法（血液・腹膜）との相違および利点・欠点
2. わが国の腎移植の現状・成績（生着率・生存率）
3. 腎移植のドナー・レシピエント関係（献腎/生体、血液型適合/不適合、血縁間/非血縁間）
4. 腎移植の施行時期（先行的/透析導入後）とその利点・欠点
5. 生体ドナーの適応、リスク
6. 腎移植の手術方法、免疫抑制療法
7. 腎移植後の合併症
8. 腎移植後の生活の実態
9. 腎移植に関する医療費助成と社会福祉サービスについて

(文献5より)

以上の3つのRRTは、途中で他の方法に切り替えることもできる。しかし、すべてのCKD症例が自由に全ての腎代替療法を選択できる訳ではない⁵⁾。腹膜透析は、癒着を伴う腹部手術の既往、横隔膜交通症、重症の呼吸不全、回腸導管や人工肛門、腹部膨満、筋肉量が多いこと等が不向きとされている。血液透析は、動静脈シャントを作成できる血管に乏しいこと、循環動態が不安定であること、尖端（針）恐怖症が不向きとされる。

腎移植には禁忌事項があり、レシピエントが悪性腫瘍、全身性感染症、活動性肝炎を有する場合は選択できない。レシピエントの年齢に制限はない⁸⁾が、わが国では70歳以上の腎移植は2.2%しか行われていない⁹⁾、欧米のガイドラインでも、適切な評価と教育を受けた70歳以上の腎移植対象者は余命に対する利点がある可能性を示しているにとどまる¹⁰⁾。

個々の症例に合わせて、オプション提示を行うことが重要である。

先行的腎移植 (preemptive kidney transplantation:PEKT) とは

PEKTとは、維持透析療法への導入を経ないで腎移植を実施することを指す。1990年代前半までは、透析療法(HD・PD)に導入してから腎移植が行われることが一般的であった。以前より、小児ではRRTに困難を伴い、生命予後、成長・発育・学業等の観点から、PEKTが推奨されていたが、2000年頃からPEKTの患者生存率、移植腎生着率における優位性が相次いで示された¹¹⁾。移植腎予後を規定する因子として、透析期間が知られており、PEKTが透析してからの腎移植に比べて移植腎予後を優位に改善させることも証明された¹²⁾。後藤らは、PEKTが透析してからの腎移植に比べ、腎喪失、患者死亡、CVDの予後を改善することを報告している¹³⁾。

PEKTのメリットは、具体的には腎性貧血の改善、CKDに伴う全身性のミネラル代謝異常(CKD-MBD)の軽減、CVDリスクの軽減、栄養状態の改善、慢性炎症の軽減がもたらされることである(表4)¹⁴⁾。PEKTの予後が良好とされる背景には、急性拒絶反応が少ないこと、動脈硬化が少ないことに加え、早期の外来受診・大規模医療機関への受診・経験豊かな腎臓内科医の診察・数々のスクリーニングを受け手厚い管理を受けてきたという、PEKTを受けることができた環境などが指摘されている。

終わりに

透析を宣告された患者の100%が大変な衝撃を受けると言われ、さまざまな不安や疑問を持つ¹⁵⁾。RRTのオプション提示は、実際の透析よりもずっと以前に行われることになるが、透析のことなどまだ考えたくないという患者の心情に配慮し、時間をかけ、丁寧に説明する必要がある。特に腎移植については、全国的に、まだまだ情報提供が足りないと感じている。患者の気持ちに寄り添いつつも、血液透析に偏らない正確な情報提供や腎予後の予測を行い、患者それぞれにとっての最良のRRTが受けられるように、各科および多職種との協力、地域連携を深め、より良い治療を目指して行きたい。

表4 先行的腎移植、透析後腎移植、継続的透析療法の各側面に及ぼす影響

	身体的側面	精神的側面	食事・生活的側面	美容的側面	医療経済的側面
先行的腎移植	◎ ・GFRが30-70ml/min/1.73㎡獲得される ・尿毒症からの開放 ・小児では身長獲得が期待される ・移植腎生着・生存に有利	◎ ・精神発達面に好影響 ・生活を維持したままの治療が可能 ・特に小児では、人格形成にも利点(友人との行動)	◎ ・移植後はほぼ通常の食事が可能 ・生活を維持したままの治療が可能 ・特に小児では、学業・遊戯への影響がほぼない	◎ ・透析アクセスがない ・透析による皮膚の色素沈着が避けられる ・脱水による皮膚乾燥の回避	◎ ・合併症治療を含む透析医療費の回避 ・初期の移植医療費は高額であるが、維持期となると透析医療より速かに安価
透析後腎移植	×→○ ・DT期間中の有害事象は存在するが、KT後改善するものもある ・一定期間が経過すれば、死亡リスクは軽減される	×→○ ・DT期間の治療の継続による精神的負担 ・生活・仕事・食事の変更が必要となる場合 ・小児では人格形成面での影響	×→○ ・透析中は食事・水分制限は必要 ・移植後は仕事・学業面で有利に	×→○ ・透析アクセスは存在する ・透析による皮膚の色素沈着は薄らぐ ・DT中は脱水による皮膚乾燥	×→○ ・透析中の医療費が発生 ・透析中の有害事象に費やした医療費も発生
継続的透析療法	△ ・尿毒症による死亡は回避 ・GFRは10ml/min/1.73㎡の依然ESKDの状態の持続 ・小児では身長獲得はあまり期待できない	△ ・DT治療の継続による精神的負担 ・生活・仕事・食事の変更が必要となる場合 ・小児では人格形成面での影響	△ ・水分制限が必要 ・リン、カリウム制限 ・仕事や学業に支障	△ ・透析アクセスの存在 ・皮膚の色素沈着が起こる ・脱水による皮膚乾燥 ・異所性石灰化	△ ・透析医療費が半永続的に発生 ・透析中の有害事象に費やした医療費も発生

(文献14より)

参考文献

- National Kidney foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ;39 (2 suppl) :5-266.
- 日本腎臓学会編, CKD診療ガイド2012. 東京医学社, 東京, 2012
- 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現況. 2014年12月31日現在.
- 成田一衛:CKD診療のための手引きチャート;CKDのすべて. 東京医学社, 東京, 2009, 267-269
- 山懸邦弘編;CKDステージG3b~5診療ガイドライン2015. 東京医学社, 東京, 2015
- 柴垣有吾, 東岡 紘, 寺岡 慧: 腎移植における腎臓内科医・透析医の関与—腎移植患者のアンケート調査から—. 日腎会誌 2004;46:20-25.
- 日本腎臓学会, 日本透析医学会, 日本移植学会, 日本臨床腎移植学会: 腎不全 治療選択とその実際. 2016.
- 向角國男. 日本の腎移植でのガイドライン 移植 2014;49 :410-416.
- 日本移植学会・日本臨床腎移植学会. 腎移植臨床集計報告(2014) 2013年実施症例の集計と追跡調査結果. 移植 2014;49 :240-260.
- Bunnapradist S, Danovitch GM, Evaluation of Adult Kidney Transplant Candidates. Am J Kidney Dis 2007 ;50:890-898.
- 斎藤和英: 透析を経ない先行的腎移植の意義. 原田 浩・後藤憲彦編, 腎移植の病身連携~これで腎移植が身近な医療になります~. 医薬ジャーナル社. 大阪, 2015, 64-67.
- 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 :726-731.
- Goto N, Okada M, Yamamoto T, et al: Association of dialysis duration with outcomes after transplantation in a Japanese cohort. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 :497-504.
- 原田 浩: PKTのメリット. 先行的腎移植 最良の腎代替療法を目指して. 2016. 医薬ジャーナル社, 東京, 2016, 61-73
- 島本真実子: 透析開始にあたり、患者さんにどのように説明したら良いですか? 透析ナース Q&A 第2版, 総合医学社, 東京, 2012, 34-35.