
先行的腎移植の動向

—世界・日本・名古屋第二赤十字病院における取り組み—

渡井至彦

名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター 移植外科

Trend in preemptive kidney transplantation in the world and Japan

Yoshihiko Watarai

Director of transplant surgery, Kidney disease center,
Nagoya Daini Red Cross Hospital

<はじめに>

先行的腎移植 (Preemptive kidney transplantation : PKT) は1990年代後半に維持血液透析を経た腎移植 (non-PKT) と比べて移植腎生着率や移植後患者生存優れていると報告されて以降、世界中で検証され現在最も理想的な腎代替療法と考えられている（表1）。一方、各国の血液透析の質と成績の違い¹⁾はPKTとnon-PKTの臨床成績に間接的に影響を及ぼす重要な因子である。血液透析のレベルが世界最高を誇る日本におけるPKTとnon-PKTの比較を他国と同様に語っても良いかの疑問もあり、世界と日本とのPKTの状況と成績を比較検討した。

表1 先行的腎移植の定義と適応・利点

- **先行的腎移植の定義**— 維持透析を行う前に腎移植を選択すること。
- **先行的腎移植の適応**: 末期腎不全患者で腎移植が考慮されるほとんどの患者
- **先行的腎移植の利点**:
 1. 維持透析後の腎移植と比較して移植腎生着率と患者生存率が良いこと。
 2. 血液・腹膜透析のための内シャント造設やカテーテル留置の手術が必要ないこと。
 3. 透析治療による合併症(心血管系疾患、骨代謝など)が回避できる。
 4. 小児の場合、成長の遅れを取り戻すことが出来る可能性がある。

アメリカ合衆国

PKTの移植後成績への影響

1990年代後半からPKTはnon-PKTと比較して腎移植後の生着率で優れている可能性が指摘されていた²⁾。そして、2000年にUSRDS (the United States Renal Data System Registry) の1988

年～1997年に献腎または生体移植をうけた73,103名の腎移植待機患者を検討しPKTの優位性を結論付けている³⁾。その報告でPKT症例は全体の15%で、移植腎喪失リスクは透析期間0～6か月で17%増加。透析期間48か月以降では74%増加すると報告している（図1）。加えて、患者生存率においてはPKT症例と透析期間0～6か月の有意差は認めなかったものの、透析期間6か月から12か月では患者死亡リスクが21%上昇。透析期間48か月以上では72%増加すると報告している（図1）。透析期間の延長と共に移植腎生着率や患者生存率が悪化する理由については、数々の推測が挙げられているものの確証されたものはない。

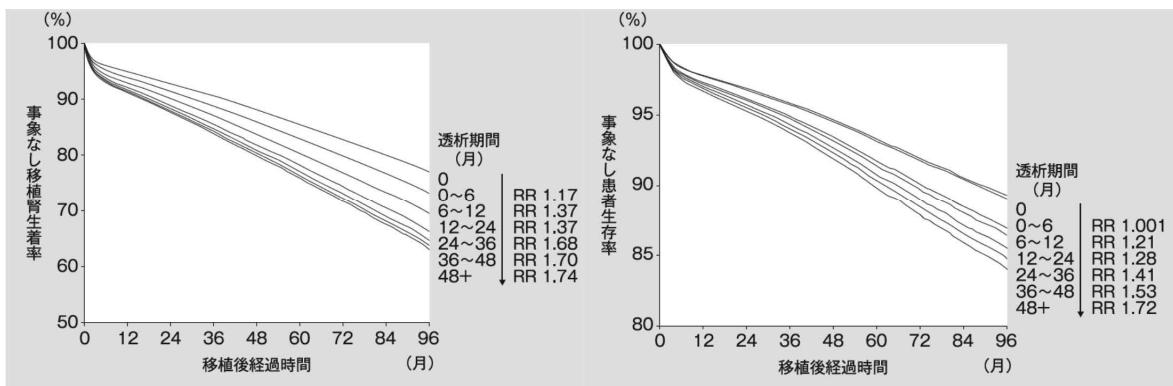


図1 腎移植における待機期間と移植腎生着率&患者生存率の関係（文献3から改変）

（アメリカ 1988～1997 献腎＋生体腎移植 UDRS data n=73,103）

加えて、Mangeら⁴⁾は、USRDSから1994年から1997年に生体腎移植患者を受けた8,481例を抽出。1,819例（21.4%）のPKTと6,662例（78.6%）のnon-PKT症例に関して、移植腎生着率および急性拒絶反応発生率について検討している。PKT症例ではnon-PKT症例より移植腎喪失率が移植後1、2、3年で52%、82%、86%低いと報告している（図2）。加えて、急性拒絶反応発生率も移植前透析期間の延長と共に増加し、移植前透析期間が約1年から2年の場合は急性拒絶反応のリスクが3倍に上昇することが報告している。

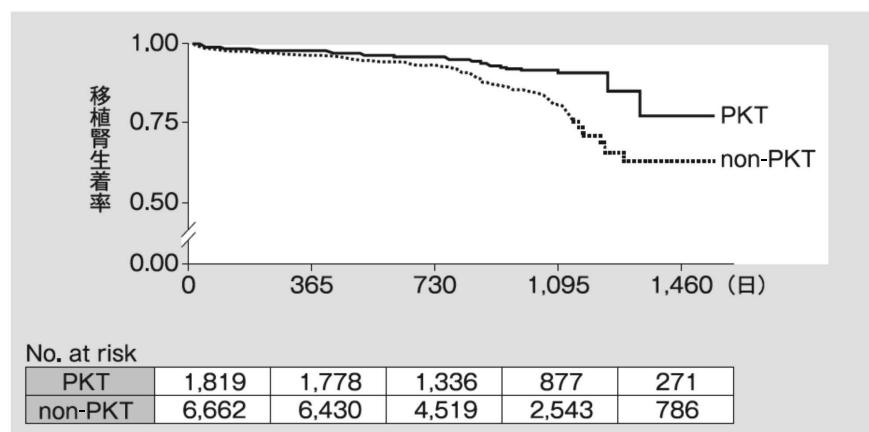


図2 生体腎移植におけるPKTとnon-PKTの移植腎生着率
（アメリカ、1994～1997年 生体腎移植 UDRS data、文献4を改変）

PKT症例（n=1819）ではnon-PKT症例（n=6662）より移植腎喪失リスクが移植後1年で52%、2年で82%、3年で86%低い。Patient survivalについては記載なし。

一方で、最新の報告は2003年から2012年に米国で腎移植を行った141,254例のデータをthe United Network of Organ Sharing (UNOS) から抽出⁵⁾。生体腎移植は46,373例（32.8%）と献腎移植は94,881例（67.2%）で、全体の17%（生体腎移植では31%、献腎移植では11%）がPKTで、生体腎移植のnon-PKTのうち30%の症例は透析期間1年未満であった。また、近年でもPKTは増加しており2004年は31.5%であったのが2011年は40.3%がPKTと報告されている。また、医療保険の違いでPKTの頻度が異なりPKTの18%が公的医療保険加入者、76%は私的医療保険加入者と差を認めている。患者生存率に関しては、透析1年未満の症例はPKT症例と同等で5年生存率が94%で、透析1年以上の症例の89%と有意差を認めている。一方で、移植腎生着率に関してはPKT症例と透析歴1年未満と1年以上の症例は有意に異なりPKTの5年移植腎生着率は87%、透析歴1年未満で83%、1年以上は79%（Log rank: p<0.01）であった（図3）。

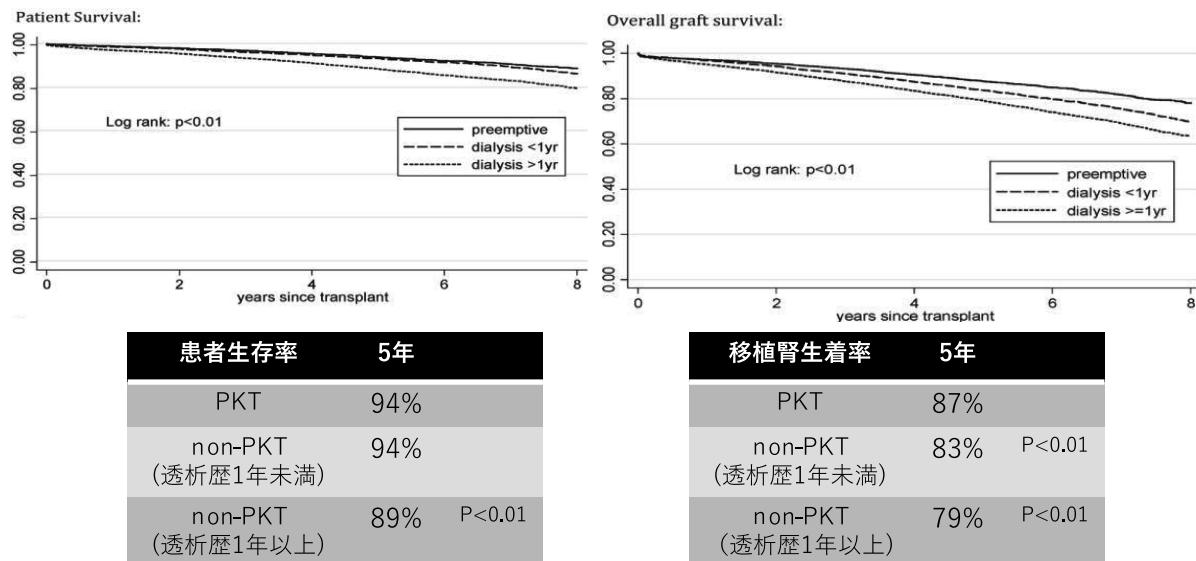


図3 最新のアメリカにおけるPKTとnon-PKTの患者生存率と移植腎生着率
(生体腎移植のみ、2003–2012年) (文献5から改変)

PKT施行時の残腎機能の変化

米国における臓器斡旋組織であるUNOSでは腎移植待機リストにはいる条件としてGFR 20ml/min/1.73m²未満となっているが、PKTが行われるようになった1995年の腎移植時平均GFRは9.2 ml/min/1.73m²であり、PKT症例の70%はGFR 10ml/min/1.73m²以下であった⁶⁾。しかし、2009年のPKT時平均GFRは13.8ml/min/1.73m²であり、移植時GFRが10ml/min/1.73m²以下の症例は28%となり、GFR15ml/min/1.73m²以上が35%と大きく変化。“Early PKT”が増加していることを報告している。一方で、PKT時の残腎機能は移植腎生着率と患者生存率に影響を与えないことが報告され、早すぎる(Too early) PKTに警鐘が鳴らされている⁶⁾。

ヨーロッパ

最近のPKTの適応に関しては、ベルギー、フランス、英国、イタリア、オーストリアの医師が集まったWorking groupで再検討され⁷⁾、生体腎移植でのPKTを推進することとPKTを行う条件

として2-3か月以内に血液浄化療法を必要とする症例に限定すべきと提唱されている。加えて、今後はPKTを行う残腎機能の違いをヨーロッパの国々で比較することと、患者生存率／移植腎生着率やQOL・合併症への影響に関して検討すべきと言及され、ヨーロッパでも早すぎるPKTに警鐘を鳴らしている。

また、ドイツ、ベルギー、オーストリア、オランダ、ハンガリー、クロアチア、スロベニア、ルクセンブルグが参加しているEurotransplantでは⁸⁾、2013年と2014年の腎移植待機患者の11.8%がpre-emptive症例であり、献腎移植患者の5.4%がPKTであったと報告されている。

ヨーロッパにおいて2000年から2014年の献腎移植症例の待機期間と移植腎生着率の関係はCollaborative Transplant Study (CTS)⁹⁾に報告され、レシピエント年齢が20-49歳の年齢群においてはPKTとnon-PKTの移植腎生着率の差は小さいものの、レシピエント年齢が55才以上の場合はその差が大きくなることが報告されている。

フランス

フランスでは、1997年から2000年の間に献腎移植待機患者に登録された患者のうち9.1%がpre-emptiveに登録されていたのに対して¹⁰⁾、2008年から2012年のFrench North-West networkでの検討では、腎移植待機者として登録された1,529例中407例（26.6%）はpre-emptiveに登録されている¹⁰⁾。

最近のPKT数に関しては、年間の移植症例数が3,500例前後で不变であるのに対して、2010年479例、2011年464例、2012年457例、2013年478例、2014年621例、2015年616例と2014年以降にPKTが全体の17%前後に増加している。

Kesslerらは¹¹⁾、フランスの4施設で2000年から2004年に行われた県腎移植1,585例を検討し、PKT 118例（7.4%）と移植前透析期間3.4±3.2年のnon-PKT症例を比較検討行っている。PKT症例には女性、糖尿病、血液型O型以外、50歳以下が多く、PKT症例はdelayed graft functionの発生がnon-PKTと比較して低く（PKT 10% vs non-PKT 34%）、移植後血液透析の頻度も低かった（PKT 2% vs non-PKT 28%）と報告されている。一方で、急性拒絶反応の頻度の差はなく（PKT 24.6% vs non-PKT 25.9%）、患者生存率や移植腎生着にも影響は認めていない。加えて、透析期間による移植腎生着への影響も認めなかったと報告している。

また、PKTに関して患者生存率や移植腎生着率だけでなく、透析導入後3年以内で腎移植に至った症例とのQOL比較試験が現在行われている¹²⁾。

アジア

韓国

最近の韓国においては、国を挙げての臓器提供推進プログラムによって献腎移植が増加しており2012年で移植総数1,210例のうち、生体腎移植739例、献腎移植471例（38.9%）であり、生体腎移植のうち19.9%がPKT症例である。献腎移植でのPKTは最近の症例では年間0から1例と報告されている¹³⁾。

Jung GO¹⁴⁾ らは、2000年-2007年に単施設で行った476例の生体腎移植で、PKT63例とnon-

PKT413例（透析期間： 25.6 ± 34.6 か月）を5年間観察した比較検討では、急性拒絶反応の発生率（non-PKT vs PKT: 19.2% vs 24.2%）や移植腎生着率（5- & 10-年移植腎生着率：non-PKT 95.3%&92.9% vs PKT 95.3%&92.9%）と有意差はなかったと報告している。

また、Son YKら¹⁵⁾は、1995年から2009年に行った糖尿病性腎症患者70例をPKTとnon-PKT群に分けて検討したところ、10年患者生存率には差を認めなかつたものの（PKT100% vs non-PKT 85%, P=0.11）、10年移植腎生着率に有意差を認める（PKT 100% vs non-PKT75%, P=0.02）ことから、糖尿病性腎症患者へのPKTを勧めている。

日本

日本において成人での献腎移植待機期間が15年以上であり、生体腎移植でしかPKTの可能性がないのが現状である。図4に示すように日本においてもPKTは年々増加し、2015年の日本での生体腎移植中33.7%がPKTとなっている。2000年以降に日本で行われ登録されたPKTとnon-PKTの患者生存率・移植腎生着率の比較は有意差を持ってPKTの方が良かったという報告はされているが今後詳細な検討が待たれる。

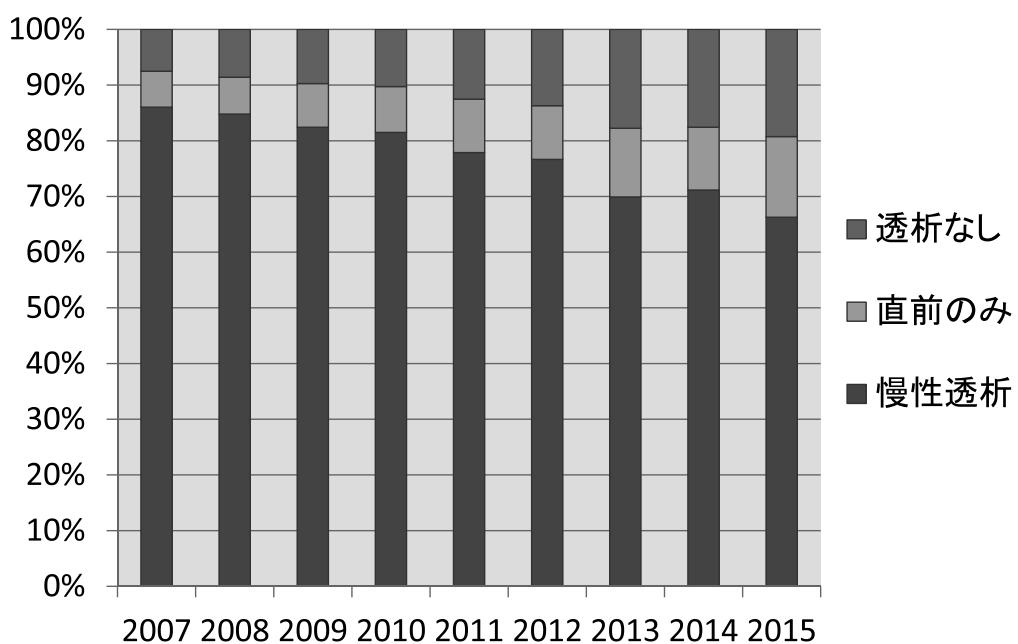


図4 日本における先行的腎移植（文献16から改変）（生体腎）

名古屋第二赤十字病院での取り組み

当院では2010年以降年間80～100数例の腎移植を行っているが、図5に示すように2007年に近隣の腎臓内科との病診連携に力を入れてから症例数と共にPKTの比率が上昇し、2015年は生体腎移植の50%以上がPKTであった。

Goto Nが2001-2013年に当科で行った786例の生体腎移植でPKT239例（30.4%）とnon-PKT 547（69.6%）を比較したところ患者生存率や移植腎生着率単独では有意差を認めなかつたものの death with functioning graft/grant loss/post-transplant cardiovascular diseasesを合わせたEvent free rateがPKT症例で良好であることを報告している（図6）¹⁶⁾。

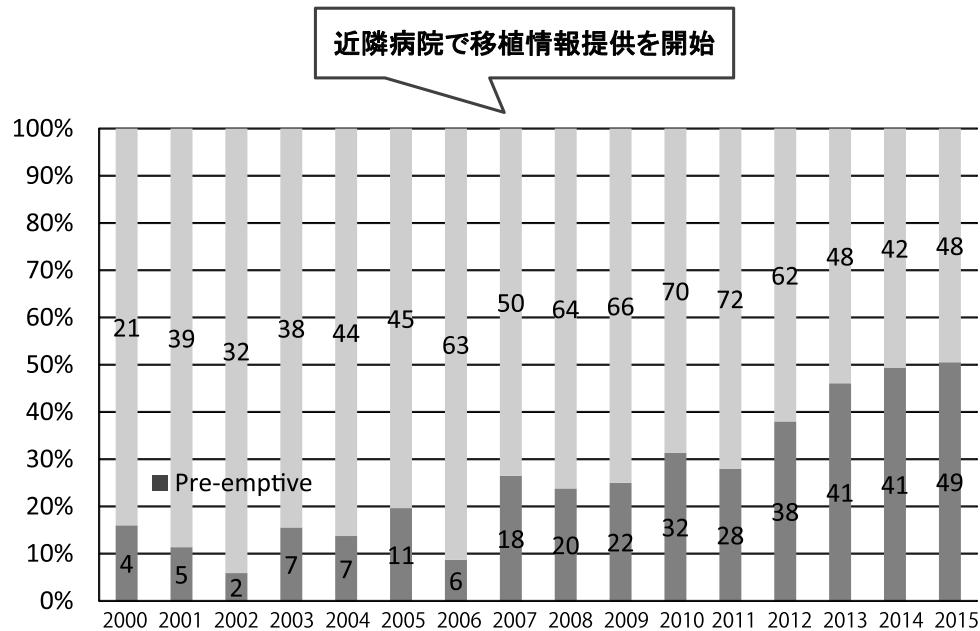


図5 名古屋第二赤十字病院における生体腎移植PKTの推移

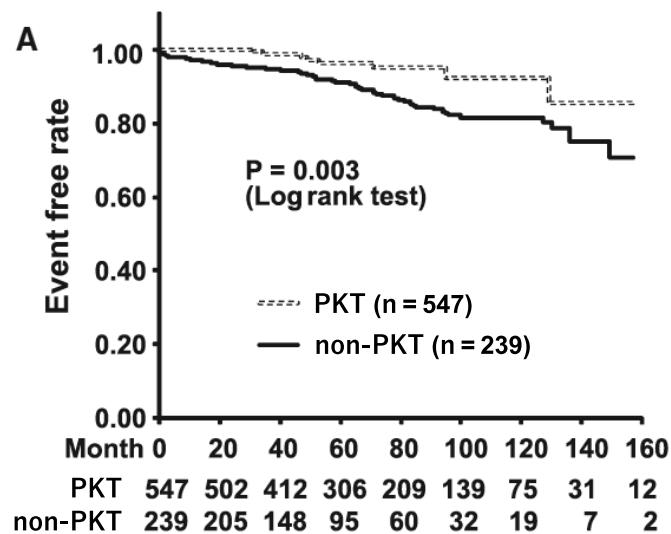


図6 名古屋第二赤十字病院におけるPKTとnon-PKTのClinical event free rate (文献17から改変)
(Eventの定義：death with functioning graft (DWFG), graft loss, or post-transplant cardiovascular disease)

<さいごに>

海外と日本におけるPKTの情勢について概説した。2000年当初、米国から報告されたPKTとnon-PKTの成績の差は米国における血液透析の成績の差に反映している可能性がある。また、従来の報告に比べて近年の報告では、PKTの患者生存率や移植腎生着率における優位性は縮小している。一方でQOLの評価等でPKTの優位性を再評価しようとする研究が行われている。

加えて、PKTは全世界的に推進されているものの、早すぎる（Too early）PKTへの警鐘があることを知っておくことも重要である。

<文献>

- 1) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG et al. Association of Comorbid Conditions and Mortality in Hemodialysis Patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) JASN 14: 3270 -3277, 2003.
- 2) RoakeJA, CahillAP, GrayCM, et al. Preemptive cadaveric renal transplantation: Clinical outcome. Transplantation 62: 1411-1416, 1996.
- 3) Meier- Kriesche HU, Port FP, Ojo AO, et al. Effect of waiting time on renal transplant outcome. Kidney International, Vol. 58 (2000): 1311-1317.
- 4) Mange KC, Joffe MM and 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 344(10), 726-731, 2001.
- 5) Jay CL, Dean PG, Helmick RA, et al. Reassessing Preemptive kidney Transplantation in the United States: Are We Making Progress? Transplantation, 2015 Oct 16 [Epub ahead of print].
- 6) Grams ME, Massie AB, Coresh J, et al. Trends in Timing of Pre-emptive kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol 22: 1615-1620, 2011.
- 7) Abramowicz D, Hazzan M, Maggiore U, et al. Dose pre-emptive transplantation versus post start of dialysis transplantation with a kidney from a living donor improve outcomes after transplantation? A systemic literature review and position statement by the Descartes Working Group and ERBP. Nephrol Dial Transplant (2015) 0; 1-7. E-pub.
- 8) Eurotransplant annual report 2014, <https://www.eurotransplant.org/>
- 9) Collaborative Transplant Study (CTS), <http://www.ctstransplant.org>.
- 10) Riffaut N, lobbedez T, Hazzan M, et al. Access to preemptive registrationon the waiting list forrenal transplantation: a hierarchical modeling approach. Transpl Int. 28(99): 1066-1073, 2015.
- 11) Kessler M, Ladriere M, Giral M, et al. Dose pre-emptive kidney transplantation with a deceased donor improve outcome? Results from a French transplant network. Transplant Int 24: 266-275, 2011.
- 12) Sebille V, Hardouin JB, Giral M et al. Prosspective, multicenter, controlled study of quality of life, phychological adjustment process and medical outcomes of patients receiving a preemptive kidney transplant compared to a similar population of recipients after a dialysis period of less than three years- The PreKit-QoL studyprotocol BMC Nephrology 17; 11, 2016.
- 13) The Korean Organ Transplantation Registry. <http://www.kotry.org/>

-
- 14) Jung GO, Kim JM, Choi GS, et al. Can Preemptive Kidney Transplantation Guarantee Longer GraftSurvival in Living-Donor Kidney Transplantation? Single-Center Study. *Transplant Proc.* 42: 766–774, 2010.
 - 15) YK. Son, JS. Oh, SM. Kim, et al. Clinical Outcome of Preemptive Kidney Transplantation in Patients With Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings*, 42: 3497–3502, 2010.
 - 16) 日本臨床移植学会・腎移植臨床登録集計 (2015) 移植51：2－3, 124–144, 2016.
 - 17) 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(3): 497–504.