腎移植におけるマージナルドナーおよびハイリスクレシピエント

白川　浩希，田邉　一成
東京女子医科大学泌尿器科

MARGINAL DONOR AND HIGH RISK RECIPIENT IN KIDNEY TRANSPLANTATION

Hiroki Shirakawa and Kazunari Tanabe
The Department of Urology, Tokyo Women's Medical University

With the current shortage of solid organs for transplant, the transplant community continues to look for ways to increase the number of organ donors, including marginal donors. In Japan, deceased organ donation is limited and ABO-incompatible kidney transplantation has flourished since the 1990's. Recently, older donors have been increasing in kidney transplantation. There has also been an increase of older recipients and high-risk recipients such as highly sensitized recipient is recognized. We review the evaluation and management for the marginal donor and high-risk recipient.

(Hinyokika Kiyo **56**: 469-472, 2010)

Key words: Marginal donor, High risk recipient

は　じ　め　に

腎移植は慢性腎不全の最善の治療法であり，腎移植により生命予後および QOL の改善が期待される．しかし現在，慢性腎不全の患者は増加し続けているにもかかわらず，世界的なドナー不足が問題となっている．わが国では，以前から献腎提供が少なく，生体腎移植が中心となっており，そのなかでドナー不足を克服するために血液型不適合生体腎移植，さらには夫婦間での生体腎移植を積極的に行ってきた．さらに最近では高齢のドナーも増加傾向にある．高齢ドナーは脳・心血管系疾患，悪性腫瘍などの合併の可能性も高く，また腎機能がすでに軽度低下している症例もあることからマージナルドナーであり，十分な術前の評価検討が必要である．

またレシピエントに関しては，高齢の透析患者の増加に伴い，高齢のレシピエントも増加傾向にある．高齢レシピエントも，高齢ドナーと同様に，脳・心血管系疾患の十分な評価が必要である．また骨盤内動脈の動脈硬化により血管吻合が困難な症例や，術後の輸液過多により心不全を引き起こす症例など，手術手技や周術期の管理に十分な注意が必要である．

また二次，三次移植，輸血歴，妊娠歴のある免疫学的高感作状態であるハイリスクレシピエントの移植症例も増加している．今回，これらマージナルドナーおよびハイリスクレシピエントに対する治療戦略に関して，当科の経験を交えて報告する．

マージナルドナーの適応評価

ドナーの適応評価において，下記の項目が，一般的に禁忌であることは，よく知られている．

1）腎移植後にドナーの生活習慣病（高血圧，DM など）の進行が予測される．
2）ドナーからレシピエントに活動性感染症や悪性腫瘍を持ち込む可能性がある．
3）腎摘除術の手術侵襲への耐容力の欠如．
4）意思確認に疑問のあるとき．

最近は，世界的なドナーの不足から，ドナーの適応を拡大する動きがある．その中で，高齢ドナーや，高血圧や糖尿病などの合併症を有するドナー候補を評価する機会が増えている．このようなドナーを表す言葉として，“Marginal kidney donors”，“living donors with some acceptable medical risks” があるが，これらのドナーからの腎提供で問題となるのは，ドナーの立場においては，片腎摘を施行してもドナーの生命および腎予後に問題はないのか？レシピエントの立場においては，その腎臓は有効に機能するのか？ということである．

以下に，マージナルドナーの内科的疾患の評価ポイントを述べていく．

《年齢および腎機能》

年齢の上限に関する明確な基準はないが，UNOS の調査では73％の施設で年齢の上限が規定されていると報告している[1]．日本腎臓学会 CKD ワーキンググループによると65歳以上で，GFR が 60 ml/min 以下

の割合は，男性30%，女性40%以上と報告されており[2]，切実なドナー不足から，夫婦間での生体腎移植に頼らざるを得ない高齢レシピエント，高齢ドナーでは問題となる．Amsterdam Forum 2004 では GFR は 80 ml/min 以上が望ましいとされており[3]，60歳以上の高齢ドナーに関しては，加齢による腎機能低下，他の合併症の有無，手術侵襲への耐容力などを総合的に評価してドナーとしての適応性の有無を決定することが重要と思われる．

《肥　満》

最近はメタボリックシンドロームが問題になっているが，ドナー評価においても重要であり，肥満は耐糖能障害，高血圧，心血管疾患のリスクファクターである．Amsterdam Forum 2004 では BMI 35 kg/m^2 を越える場合は，ドナーの適応はないとしているが[3]，日本人では BMI 35 kg/m^2 以上の肥満は稀であり，われわれは BMI 25 kg/m^2 以下を目標としており，これを越えるドナー候補の患者には，肥満であることの短期および長期のリスクを知らせ，生活習慣指導を行うようにしている．そして，減量により BMI が 25 kg/m^2 以下となれば腎提供を検討している．

《高血圧》

高血圧は脳血管系疾患や心血管系疾患のリスクファクターであると同時に腎機能障害のリスクファクターでもある．Amsterdam Forum 2004 では 140/90 mmHg 以上は不適格とされている[3]．現在，当科では 2 剤までの降圧剤の内服で血圧が良好にコントロールされており，腎機能が正常，尿中微量アルブミンが正常範囲内で，糖尿病，高脂血症，肥満などがなければドナーの適応ありと考えている．また，当初は適応がないと思われていたドナー候補が，減量後に，血圧および微量アルブミン量が正常化し，腎提供が可能となる症例もある．

《糖尿病》

ドナーに糖尿病が疑われる場合は，糖負荷テストを行い，耐糖能の評価を行う．当科では，もし糖負荷テストが糖尿病型であっても，網膜症などの症状がなく，HbA1c が6.5未満であれば，減量後に糖負荷テストにて再評価する．再評価で耐糖能が改善していれば，腎提供可能と判断している．Amsterdam Forum 2004 では耐糖能障害が認められた場合はドナーの適応はないとしている[3]．

《尿検査異常》

持続する顕微鏡的血尿があれば，泌尿器科的精査を行い，悪性腫瘍，尿路結石を除外した後，糸球体性疾患の精査を行う．蛋白尿に関しては，Amsterdam Forum 2004 では 1 日尿中蛋白量が 300 mg 以上はドナーの適応がないされているが[3]，われわれは，随時尿での微量アルブミンを測定し評価している．微量アルブミンは腎機能の信頼できる指標であり，当科では 30 mg/g·Cr 以上を陽性としているが，ドナーの腎機能評価における微量アルブミンの国際的な基準は現時点ではなく，Amsterdam Forum 2004 では尿中蛋白尿が 300 mg/日を超える場合は，ドナーの適応はないとしている[3]．糸球体性腎炎が疑われる場合は腎生検を考慮する．

Table 1.　Criteria for living kidney donors

	Amsterdam forum	東京女子医科大学 泌尿器科
Ccr (ml/min/1.73 mim^2)	≧80	≧70
年　齢	≦65	≦70＋α
B M I	＜35 kg/m^2	≦25 kg/m^2
蛋白尿	蛋白尿 ＜300 mg/日	微量 Alb 尿 ≦30 mg/g Cr
高血圧	＜140/80 mmHg	＜ 140/80 mmHg 降圧剤の内服は 2 剤まで
糖尿病	適応なし	減量により 75 g OGTT で耐糖能が改善すれば許可すれば再検討する．

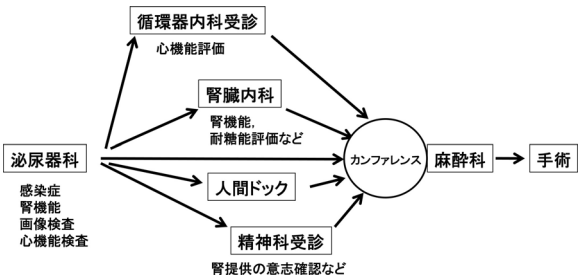

Fig. 1.　Preoperative evaluation of a living donor.

Table 1 に当科と Amsterdam Forum 2004 のドナー選択基準を示す．最近は，世界的にマージナルドナーからの腎提供が増える傾向にあり，これらのドナーは上記のポイントを中心に，循環器内科，腎臓内科，精神科，麻酔科と協力して慎重に評価し，その適応を判断すべきである（Fig. 1）．

ハイリスクレシピエント

最近は，レシピエントに関しても適応を十分に検討しなければならない症例が増えている．高齢で，かつ糖尿病，動脈硬化，心機能低下を合併した症例や，高齢者でなくても，免疫学的に高感作状態の症例などは，十分な評価および準備が必要である．以下に，これらハイリスクレシピエントに関して述べる．

《高齢レシピエント》

高齢の透析患者は，当然のことながら同時に複数の合併症を有している場合が多く，特に透析期間が長期に及んでいる症例や糖尿病を合併する症例では心機能低下や著明な全身血管の動脈硬化が認められることが多く，手術侵襲への耐容力，低心機能による移植腎機

能不全，手術時の血管吻合困難などが問題となる．

心機能が低下した症例で，手術侵襲や手術時の輸液負荷に耐えられなければ，当然，移植の適応はないが，手術侵襲には耐えられるが，移植後に腎血流を維持するだけの有効な心拍出量が維持できなければ，移植腎機能発現は困難と思われる．また，このような心機能低下症例では，術後速やかに移植腎機能が発現しない場合には，漫然と輸液負荷を続けるのでなく，速やかに輸液負荷を中止し，一時的な血液透析を併用して，体液量の補正を行いながら移植腎機能の発現を待つことが必要となる．また，血流再開後に速やかに移植腎機能が発現しても，術後の輸液管理には細心の注意が必要である．特に尿量が減少した場合は，拒絶反応なのか，血管吻合に起因する外科的な問題なのか，体液量過剰による心不全が原因の腎機能低下なのかを慎重に判断し，対処法を検討する必要がある．

吻合すべき骨盤内の動脈の著明な動脈硬化を認める症例では，内腸骨動脈に吻合すべきなのか，外腸骨動脈に吻合すべきか，またその際の血流遮断のための血管鉗子をかける部位，血管吻合のデザインを十分に考える必要がある．不用意に動脈硬化の強い部分の血管鉗子による遮断により，動脈硬化のプラークの断裂から動脈内膜の剥離を引き起こすことがあり注意が必要である．また動脈硬化が強く，蛇行した外腸骨動脈に端側吻合する場合は，術後に外腸骨動脈が予想外の変位を来たし，結果的に吻合部の圧排，狭窄を生じ，移植腎への血流低下を来たすことがあるので，動脈硬化で蛇行した血管の血管吻合完成時の状態をイメージしながら，吻合部位および動脈の遮断部位の決定には細心の注意を払うことが必要である．高齢レシピエントでは，周術期のトラブルが重篤化しやすいので，外科的なトラブルは絶対に起こさないようにしなければならない．しかし，高齢レシピエントは周術期の慎重な管理が必要ではあるが，最近の報告では移植成績は悪くなく，透析を継続するよりも生存率は良いと考えられている[4]．当科の1987年1月から2009年9月までの期間における60歳以上の高齢レシピエント，71例（平均年齢63.2±3.21歳）の検討では，生着率は5年76.2％（Fig. 2），10年46.5％，生存率は5年85.5％，10年63.1％（Fig. 3）であり，高齢透析患者の生存率より良好であると考えられた．よって，生体腎移植の場合は，高齢レシピエントのドナーは高齢の配偶者であることが多くマージナルドナーである可能性が高いが，ドナーおよびレシピエントの十分な術前評価を循環器内科，麻酔科などと連携して行い，慎重な周術期管理を行えば移植は可能と思われる．

《高感作レシピエント》

免疫抑制剤の進歩により，腎移植の成績は向上しているが，二次移植，三次移植，輸血歴，妊娠歴，これらは免疫学的に感作された状態であり，抗ドナー抗体を有するハイリスクレシピエントと考えられている．特に最近は夫婦間の移植も増加しておりドナーが夫で，レシピエントである妻に妊娠歴がある場合は要注意である．これらの症例においては，術前に十分な免疫学的評価を行い，抗ドナー抗体の有無を調べる必要がある．術前の免疫学的評価法としては，flow cytometric crossmatch（FCXM）が，かなり一般的となり，従来の検査では検出できなかった微量の抗ドナー抗体が検出可能となり，これらのハイリスク症例を術前に鑑別することが可能となった．また，最近ではマイクロビーズを用いた panel reactive antibody（PRA）検査で，抗ドナー抗体が抗 HLA 抗体であるのか，ドナーに特異的な抗体であるのかを調べることが可能となった．そのため，術前にドナーに特異的な抗 HLA 抗体の存在が認められた症例には，抗体除去の preconditioning を術前に行うという治療戦略を立てる事が可能となった．当科では PRA 検査としては，Luminex 法（LABScreen）を用いて抗 HLA 抗体を検出している．Luminex 法の原理は，抗原を結合させた100種類の色分けされた直径 5.6 μm のマイクロビーズに，血清中の抗体がどの抗原と反応したかを，2つのレーザーによって測定し，おのおののビーズの蛍光

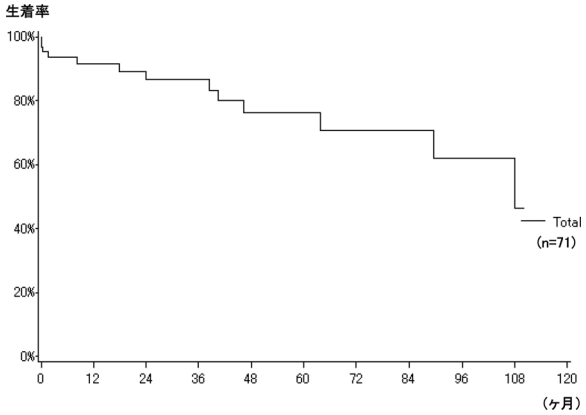

Fig. 2. Graft survival in older recipient.

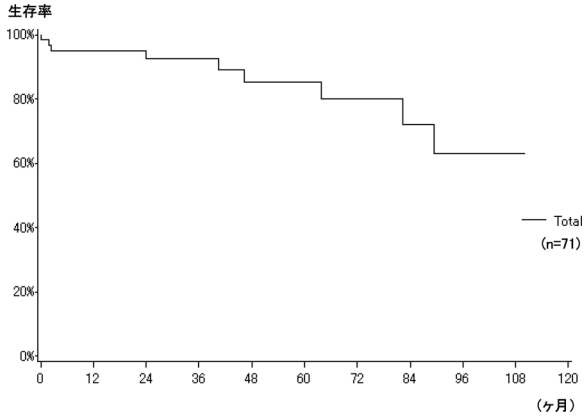

Fig. 3. Patient survival in older recipient.

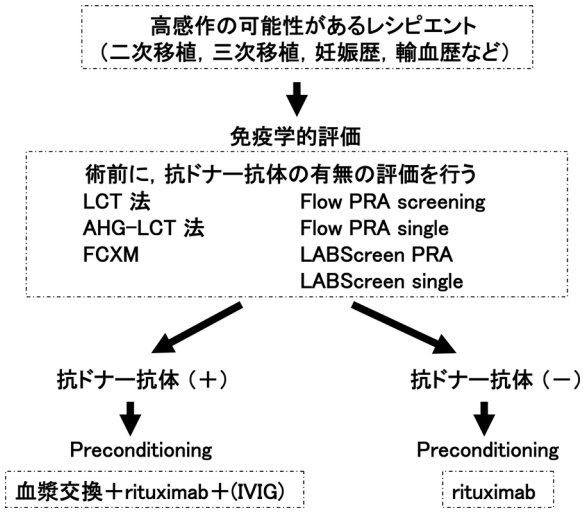

Fig. 4.　Graft survival in older recipient.

強度の中央値を，専用ソフトで自動解析している．

当科において，Luminex 法を用いて，抗ドナー抗体陽性群と陰性群を比較すると，急性抗体関連型拒絶反応の発生率は陽性群で有意に高かった．また陽性群で慢性 AMR の発生率が有意に高かったことより，Luminex 法による抗ドナー抗体の検索は，移植腎の長期の予後を予測するうえでも重要と考えられた．

次に，当科における高感作レシピエントに対する術前の preconditioning を Fig. 4 に示す．術前に抗ドナー抗体を有する場合は，以前は DFPP のみであったが，2005年以降は，これに rituximab を併用して良好な成績がえられている．また，高感作のレベルがさらに高い症例では術前術後の IVIG 併用が望まれるが，rituximab も IVIG も保険適応外の治療であり，今後の保険医療への認可が望まれる．

結　　語

1．マージナルドナーの手術適応に関しては，ドナー自身の腎予後，また，移植後の機能発現および予後に関して，腎臓内科，循環器内科，麻酔科などと連携をとり，総合的に判断すべきである．

2．高齢レシピエント，特に DM，心機能低下症例では，術前の綿密な評価および慎重な周術期管理が重要である．

3．高感作レシピエントにおいては，FCXM や PRA 検査で術前に十分な免疫学的評価を行い，必要であれば preconditioning を行い，手術に望むことが重要である．

参　考　文　献

1）Handbook of Kidney Transplantation : Gabriel M Danovitch Fifth edition Lippincott Williams and Wilkins 2009
2）CKD 診療ガイド：日本腎臓学会編，CKD ワーキンググループ，東京医学社，第 1 版，2007
3）Delmonico F : A report of the Amsterdam Forum on the care of the live kidney donor : data and medical guidelines.　Transplantation **79** : S53-66, 2005
4）Foss A, Heldal K, Scott H, et al. : Kidneys from deceased donors more than 75 years perform acceptably after transplantation. Transplantation **87** : 1438-1441, 2009

(Received on April 19, 2010
Accepted on May 6, 2010)