● 総 説 ●

小児腎移植の適応拡大について

大田 敏之*¹・服部 元史*²

要 旨

小児の腎移植の非適応は、成人に比較して非常に少ないとされている。教科書的には、活動性ないし未治療の悪性腫瘍、HIV 感染症、最近のダイレクトクロスマッチ陽性例、多臓器障害を伴っているものが絶対的非適応に挙げられている。また、慢性活動性肝炎、知的障害児、家族の支援のないものなども条件付き非適応と考えられてきた^{1)~5)}。従来、適応となりにくいと考えられてきた、下部尿路障害を伴った移植、ABO 血液型不適合間移植も、十分な術前の工夫により、可能となってきたのは周知のことと思われる。本稿では従来、腎移植の適応なし、あるいは限定適応と考えられていた疾患、病態が、現在どのように克服されているかを、自験例と最新の知見を示しながら解説する。

1. 絶対的非適応と言われていたもの

1) ABO 血液型不適合間移植

移植腎の血管内皮細胞に主として存在する A 型, B 型抗原に、血流再開後に流入するレシピエント血液中の抗 A, 抗 B 抗体が反応することにより、強力な免疫反応や血栓形成が生じることが、急速な移植腎機能廃絶につながる。術前の conditioning を行わず、全く通常と同様な

方法で施行した場合の生着率は、1 カ月と 1 年で、各々 20% と 4% と極めて低かった⁶⁾。また、Osorio らは、11 例の小児 ABO 血液型不適合間腎移植の中、5 例が機能廃絶したと報告し、生着のポイントは血球凝集素価が 8 倍未満であることを示している⁷⁾。Alexandre らは、血球凝集素の産生部位としての脾臓を摘出することにより良好な成績を報告した⁸⁾。

本邦では、宗教観の問題などにより献腎が極端に少ない。特に ABO 血液型不適合により O 型レシピエントの移植待機者が多くなり、その解決策として施行されるようになった。1989 年の初例以降、年間移植の一割程度を占め、非不適合間移植と比較して、全く遜色ない成績を挙げている⁹⁾。小児の移植成績のみに着目すると、術後の血球凝集素価の推移や拒絶反応の種類など幾つか異なる面があるが¹⁰⁾、筆者ら^{11)~13)}、Shishido ら¹⁴⁾ともに非常に良好な移植腎生着率を報告している (図 1)。

その治療戦略では、前述の幾つかの報告を根拠として、術前の体外循環での血球凝集素の除去、術中の摘脾、強力な免疫抑制療法、抗凝固療法が基本となっている。ただ、小児、特に 5 歳以下の幼少児の場合、摘脾による易感染性が問題となり¹⁵⁾、抗原性の低い B 型不適合であれば、術前血球凝集素価の低い場合に脾臓を温存しようという意見がある。このような問題点を討論する目的で、新潟大学高橋公太教授、京都大学田中紘一教授らが中心となり、ABO 血液型不適合移植研究会が年 2 回、定期的に開催されている。

以上に述べてきたように、腎移植での ABO 血液型不適合の壁は克服された感があるが、それでも体外循環に

*¹県立広島病院 小児科

(〒734-8530 広島県広島市南区宇品神田 1 丁目 5 番 54 号)

*²東京女子医科大学 腎臓小児科

The spreading indication of pediatric renal transplantation

Toshiyuki Ohta*¹, Motoshi Hattori*²*¹Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital*²Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

Key words: 小児

腎移植

絶対非適応

条件付き非適応

図1 小児 ABO 血液型不適合腎移植の生着率
東京女子医科大学腎臓小児科での成績¹³⁾

て血球凝集素価が下がらない場合は移植が回避されてきた。しかし、Sawada らは、抗 CD 20 抗体の投与、移植前摘脾、体外循環を組み合わせることにより、凝集素価を下げる事ができ、移植後も良好な成績であったと報告している¹⁶⁾。さらにこの分野でのもう一つのトピックとしては、本邦の特殊な事情の下で行われてきたことが、腎提供の慢性的な不足によって米国でも注目され始めたことである。United Network for Organ Sharing の最新のデータによると、米国では 46,000 人の献腎移植の待機患者がおり、1990 年から 1999 年の間に waiting list が 260% に膨れあがっているのに対して、入手できた献腎の増加は 9% に過ぎなく、その結果として待機年数も 3 年を超えるものが一般的となってきた。このような状況の中で、18 例の ABO 不適合間移植が施行され、1 年生着率が 89% であったと報告されている¹⁷⁾。今後、米国でもドナーアクションが上手く作用しなければ、ABO 不適合間移植が増加してくるはずである。

2) 最近のダイレクトクロスマッチ陽性

過去に輸血、移植、感染などにより感作を受けたレシピエントは、移植後に hyperacute rejection ないし accelerated acute rejection が起こる可能性が高いため（その場合、非常に高率に移植腎機能廃絶に至る）非適応とされている。移植前にクロスマッチ検査にて調べる 3 種類のリンパ球抗体の中、cold B 抗体は陽性であっても移植可能と言われているが、T cell 抗体陽性例は移植後 95% に上記のような拒絶反応が生ずるために、腎機能予後は極めて不良である。Tanabe らは、他ドナーが得られないクロスマッチ陽性例に、術前 3 カ月前より免疫抑制剤を使用し、ABO 血液型不適合間腎移植に準じた conditioning にて移植を行い、良好な短期、長期成績を報告している¹⁸⁾。また、前述の Sawada らの方法が、この場合でも有効ではないかと考えられる。

3) 治療不応の悪性腫瘍

腎移植のレシピエントが以前に悪性腫瘍に罹患していた場合、移植後の免疫抑制療法により腫瘍の経過に悪影響が及ぶことが懸念される。したがって、成人レシピエントの場合には消化器系の悪性腫瘍に対して便潜血を、乳癌に対してマンモグラフィーを行う施設が多く、年配の男性レシピエントでは前立腺癌のスクリーニングのために、前立腺特異抗原の測定や超音波検査を術前ルーチンに入れている施設も多いのではなかろうか⁵⁾。一方、移植前に存在した悪性腫瘍が臨床的に消失したと判断された場合、いつ腎移植が可能となるのであろうか？

Penn は Cincinnati Transplant Tumor Registry で登録された、823 例のデータを後方視的に解析している¹⁹⁾。この領域ではバイブル的な論文ではあるが、年齢別の検討がないため、十分な回答は得られないが、小児期の腎不全を伴う悪性腫瘍の代表であるウィルムス腫瘍を含め、一般的に 2 年以上腫瘍の存在がないものに行った方がよいようである。しかしながら、現在までこのような症例に積極的に腎移植を行った報告はみられない。一般的にウィルムス腫瘍では再発までの期間は通常 2 年以内であり²⁰⁾、この recommendation の妥当性を示すが、予後不良の組織型と言われる clear cell sarcoma では約 20% の症例で、3 年以降に再発がみられたと報告されており²⁰⁾、症例個々に検討される必要がある。

4) 後部尿道弁などの下部尿路障害を伴ったもの

閉塞性尿路障害や後部尿道弁に対する腎移植例では、反復性尿路感染や高圧刺激に由来する、移植腎損傷を原因とする生着率の低さから、移植自体に慎重な意見が多かった²¹⁾。このような移植を成功させるためには、高圧蓄尿（排尿筋過反射、低容量/低コンプライアンス膀胱など）の改善と間欠導尿を中心とした低圧排尿の確保が重要である。このため、時間排尿、導尿の回数の設定、膀胱拡大術などの必要性の評価のために、小児泌尿器科の協力の下、事前の urodynamic study が必要となってくることが多い。

下部尿路障害を伴わない末期腎不全にみられる萎縮性膀胱は、腎移植後短期間で十分な容量を獲得する。しかし、下部尿路障害を伴う低容量膀胱では、そのような成長は多くの場合望めなく、膀胱拡大術を必要とすることが多い。その際、使用した臓器の特性が残る。胃を使用した場合には、胃酸による hematuria-dysuria 症候群の発症や穿孔、腸を使用した場合には、感染症や腸液分泌による結石形成、高クロル性アシドーシスを起こす可能性があり、洗浄訓練やアルカリ剤内服が必要である²²⁾。このような尿路再建が必要な場合、拡大膀胱の安定のた

図2 尿管利用膀胱拡大術とミトロファノフの新尿道

自己膀胱を拡張尿管を利用して拡大した後に無痛性導尿路を作成して自己導尿させる。
(現：神奈川県立こども医療センター泌尿器科山崎雄一郎先生原図)

図3 臍部よりの間欠的自己導尿

めには移植の6週間以上前に拡大術を行う必要があり、この間に洗浄指導やアルカリ剤内服の必要性を判断し、同時に間欠導尿が無理なくできるかを判断するとよい。最近では、水尿管を伴うものでは、拡張尿管を使用すること行われ、元来尿路の一構成要素を使用するために煩雑な洗浄などが不要で、術後管理も平易である²³⁾。膀胱拡大術後に多くの症例で間欠導尿が必要となるが、後部尿道弁などの陰部知覚が残存しているものでは、導尿そのものが苦痛となる。術前に導尿が困難なものでは、無痛性の導尿路を確保しなければならない。その場合、虫垂を利用したミトロファノフの新尿道を作成しておくといふ(図2, 3)。

以上を計画的に行わなければならないが、我々が行った1例目の具体的なタイムスケジュールを示す(表1)。その症例の原疾患は後部尿道弁であり、末期腎不全に至った後は腹膜透析で管理していたが、まず最初に開腹

表1 腎移植前の下部尿路再建と管理の具体例

平成7年5月	内シャント造設
6月	経尿道的後部尿道弁切開術 間欠的自己導尿開始
7月	回腸利用膀胱拡大術、左腎摘 膀胱洗浄開始、血液透析への変更
9月	生体腎移植術、右腎摘

手術に備えて、血液透析に変更するための内シャントを作成した。その次に膀胱以下の下部尿路の尿流出をスムーズにするために、経尿道的弁切開術を行い、間欠自己導尿の指導を行って無理なく導尿可能であることを確認した。次に回腸を利用した膀胱拡大術を行い、分泌腸液の洗浄と血液透析移行を行い、2カ月後に生体腎移植を施行した。

5) HIV 陽性者

HIV 陽性で腎移植を受けた者の1年生存率は約50%である²⁴⁾。HIV 陽性者でも移植腎を拒絶する免疫能を有しており、これを抑えるため免疫抑制療法が必要であるが、このことがHIV感染の自然歴を変えるため、上記のような生存率の低さにつながっているのであろう。AIDS患者の予後は、多剤併用療法いわゆる highly active antiretroviral therapy の導入により格段に良くなっており、上記の成績を考えた場合、腎移植は完全に非適応とするべきであろう²⁵⁾。

図4 HCV陽性レシピエントの腎移植の考え方

2. 条件付き非適応と言われているもの

1) 活動性B型、C型肝炎

本邦では、HBV母子感染予防対策事業の成功によりHBVキャリアーの数が激減している。また、C型肝炎もエリスロポエチン使用による透析患者の輸血の減少、および日赤血のHCVスクリーニングの進歩による供給血の安全性の改善により、ウイルス保有率が減少してきている。このように患者数は減少しつつあるが、いまだ活動性B型、C型肝炎の症例も存在している。

小児B型慢性肝炎の自然経過でのseroconversionの率は高く、肝機能異常がみられてから約3年までの経過では30~40%であるが、その後は低率になる²⁶⁾。したがって、3年間の経過観察が原則である。小児の場合には、肝移植を伴わない腎単独移植の絶対非適応である肝硬変例はないことから、HBVキャリアーの腎移植は、慢性活動性肝炎状態であるか否かで決定される。HBs抗原陽性でHBV関連DNAポリメラーゼが高値の場合は、活動性ありと判断され、インターフェロン(IFN)単独、あるいはラミブジン併用療法²⁷⁾により、活動性の鎮静化をみて移植を検討する。

一方、HCV陽性レシピエントの短期的な生命予後は問題ないが、長期的には悪化するとされている²⁸⁾。一般的には、下記のような基準に基づいて移植が行われている²⁹⁾。すなわち、HBV陰性、肝機能正常、薬物乱用の既往のないこと、homosexualでないこと、肝生検にて肝硬変を認めないという条件にて、HCV陽性レシピエントに移植が行われている。HCV-RNAが陽性の場合には肝生検を行い、①正常であれば移植可能、②慢性肝炎であれば、IFNを使用してRNAが陰性化すれば移植可能、陽性のままであればリバビリンを併用して陰性に導いて

移植、③肝硬変であったり、各種治療にてもRNAが陽性のままであれば、肝腎移植を考慮する(図4)。しかし、肝生検にて慢性活動性肝炎と判定されたものの移植後の予後は十分に判明しておらず、十分なinformed consentの後に移植が施行されるのは問題がないと言われている。小児のC型肝炎に対するIFN療法の成績は、成人に比べると良く、副作用が少ないという³⁰⁾。C型肝炎が長い経過をとって、肝硬変から肝臓になる可能性が高い疾患であることを考えれば、小児の場合は特によい適応となると考えられる。

移植後のIFNの使用についてであるが、それが急性拒絶に関係するという報告³¹⁾、あるいは組織所見上明らかな急性拒絶ではなく、ステロイドパルス療法が無効の腎機能障害を招きやすいとの報告³²⁾があり、術前に活動性を落としておく必要がある。

一方、HCV抗体陽性ドナーからの腎移植には問題がある²⁸⁾。米国の献腎の5%がHCV陽性であり、それを有効利用しようとHCV陽性レシピエントに提供することが勧められている。しかし、HCV株は複数あり、このような移植により新たなHCVを持ち込む恐れがあり、慎重な対応が求められている³³⁾。

2) 原発性尿酸尿症

原発性尿酸尿症は常染色体劣性の遺伝形式を採る先天性代謝異常症である。その症状のスペクトラムは、乳児期に腎不全に至る症例から成人期の結石形成まで幅広い。肝臓のアミノ基転移酵素の欠損が原因とされ、尿酸カルシウムが腎臓、骨髄、心臓などに沈着して機能低下を起こすことがその病態である。特に、心臓は刺激伝導系に沈着しやすく、突然死する例もある。いったん腎不全に至るとその排泄系がなくなり、加速度的に沈着が進行する。原発性尿酸尿症に対する腎移植では、原因酵素

図5 腎不全時の心機能悪化の要因

腎移植後には心機能悪化因子の多くが改善される。

の補酵素であるビタミン B₆内服により尿中の尿酸が減少する症例は問題ないが³⁴⁾、ビタミン B₆に反応しない症例の腎移植単独の成績は芳しくなく、早期に腎機能廃絶に至ることが多い³⁵⁾³⁶⁾。これらの症例には、酵素補充療法としての肝移植が必要となるが、肝移植後には沈着臓器より再溶出してくる。このため、これを処理するための透析療法を施行した後に、二期的に腎移植を施行することが理想と言われている。Shiraga らは、この手順に従って施行した、生体肝腎異時移植を報告しており、その症例は長期にわたって正常な肝、腎機能を維持している³⁷⁾。

3) 心不全例

腎移植の術中には primary non-functioning kidney を防ぐ目的で十分な水分負荷を行う。したがって、レシピエントにはその循環器系への負荷に耐える心機能が必要となってくる。一方、小児透析患者の心機能の悪化には多くの要素が関与していると言われている。副甲状腺ホルモンなどの尿毒性物質、レニン-アンギオテンシン系を介した心筋肥大や細胞外基質増殖、貧血、高血圧などが代表とされているが(図5)、その中でも水分過剰と高血圧の管理が重要である³⁸⁾。筆者らも、透析歴7年で拡張型心筋症様の変化を起こし、十分な水分負荷の必要な、肉親からの生体腎移植の非適応症例と考えられていた体重17kgの10歳女児に、体重10kgの1歳4カ月の献腎を移植して著明な心機能の回復をみた例を経験した³⁹⁾。この事実は、前述した心機能の悪化因子が一掃されるため、腎移植が尿毒症性心の有効な治療法となりえることを示唆するものである。

小児 PD 研究会の成績では、本邦の小児 PD 患者の死因の38%が心血管系の問題であり、特に乳幼児の心血管系の死亡が多いことが指摘されている⁴⁰⁾。この時期を管理する小児腎臓病医は、肝心要の心機能を守っていかなければならないと、絶えず肝に銘じておくべきであろう。

4) 巣状糸球体硬化症(FSGS)を原疾患とするもの

小児 PD 研究会の15歳以下の1991年以降の成績では、末期腎不全に至った原疾患の18%がFSGSであった⁴⁰⁾。北米の統計では、それは11.6%であり⁴¹⁾、洋の東西を問わず、小児の腎不全に占めるFSGSの占める割合は大きい。FSGSの腎移植後の成績は、以前より数多くの報告があり、その特徴として、再発率が30~50%と高いこと、再発例の約半分が腎機能廃絶に至ることが知られている⁴²⁾。一方、最近では糸球体の透過性を規定するものとしての上皮細胞の重要性が注目され、そのスリット構造を維持するポドシンや α アクチニン-4の異常など、遺伝性、家族性に生じるFSGSの存在が知られるようになった⁴³⁾。遺伝性FSGSは、一般的に移植後再発がないと言われており、再発するものは、その発症にFSGS factorなどの液性因子が深く関与していると言われていている。筆者らは、FSGSの移植予定者に対して、FSGS factorを術前除去する目的で血漿交換を行った成績を報告した。すなわち、FSGSの再発について、術前施行群では15例中5例のみで、非施行群では6例中4例であり、再発した場合でも施行群の蛋白尿は明らかに少なかった⁴⁴⁾。また、そのエビデンスレベルは低いものの、移植後再発例に対する治療の血漿交換の有用性が報告されている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。以上より、FSGSを原疾患とする場合にはドナーソースは献腎が望ましいが、生体腎でも特に問題はないと思われる。

FSGSが上皮細胞障害の結果生ずる組織像であることを考えた場合、原発性FSGSであっても非常にheterogeneityの高い疾患であることが考えられ、その遺伝的、組織学的な要素を考慮した治療戦略の再構築が必要である。

5) 知的障害児

障害児に行われた腎移植の報告は散見されるものの、

まとまった症例数の報告は少ない。イリノイ大学の Benedetti らは、IQ 70 以下の障害児に腎移植を行った成績を報告している⁴⁶⁾。それによると、平均観察期間 7.3 年で 7 人の移植腎が生着し、10 年目に慢性拒絶にて 1 腎を失った。すなわち、1 年、5 年生着率は 100% であり、薬剤内服のコンプライアンスも良好であった。北米のグループ (NAPRTCS) は、8 年間に 14 例の Down 症の患者に腎移植を行った成績を報告している⁴⁷⁾。平均観察期間 40 カ月で 9 例生着しており、機能廃絶した 5 例の原因は、2 例が急性拒絶、3 例がレシピエントの死亡 (1 例はウイルス感染、2 例は心肺合併症による) であった。以上の結果を基に、腎不全以外の臓器障害が問題なければ、腎移植も治療のオプションとなりうると結論している。

このような症例では、障害の状態により透析が困難となることが多い。障害児の透析の是非が小児 PD 研究会で論議されたことがあるが、いまだ主治医の医療哲学に任されている面が大きいと思われる。筆者は最近経験した、寝たきりの重度精神発達遅滞の女兒の移植⁴⁸⁾を通じて、透析を経ないで施行する preemptive な腎移植もオプションとして考えられるのではないかとの見解を持つに至った。筆者らは、今後の障害児の末期腎不全医療の方向性の判断材料とすべく、本邦で施行された障害児に対する腎移植の成績を調査しているところである。

6) 幼少児

幼少児の移植成績は不良である。それは、体内でのクレアチニン産生が低いため軽度の段階で拒絶反応に気付かれにくいことと、その強い免疫反応により拒絶反応が強くなり、回復しがたい腎障害が起こりやすいことが大きな原因であると言われてきた。しかし、より大きな問

題として、口径の小さい血管吻合、閉腹するときに血管系が捻れやすいことによる血栓症が挙げられている。Harmon らは NAPRTCS の共同研究の中で、小児献腎移植での移植腎血栓症の発生頻度は 3.4%、移植腎機能廃絶例の 13.0% が血栓症によるものであったと報告している⁴⁹⁾。UNOS のデーターに基づいた報告では、比較的血栓症の発生の低い生体腎移植でさえ、2 歳未満の 161 例を対象とした移植腎機能喪失の原因の中で 23.8% が血栓症であった⁵⁰⁾。

しかし、最近の報告では、幼少レシピエントの成績はさほど悪くない。Minnesota のグループは、1 歳未満の症例には生体腎を使用し、ALG/ATG を使用してカルシニューリン阻害薬の使用開始を遅らせるといった工夫をして、30 例中 24 例に生着したと報告し、移植の時期は年齢や体重で決定すべきでないことを強調している⁵¹⁾。Kari らも献腎は 3 歳以上のレシピエントに廻すように注意しているようである⁵²⁾。しかし、同施設の Rees の総説の中で、予防接種を積極的に施行した後に移植を行うとすれば、多くは 18 カ月以降となると述べているように⁵³⁾、実際には乳児期の移植には大きな困難がある。本邦では、東邦大学のグループが、体重 6.6 kg の 2 歳 6 カ月の幼児の生体腎移植を成功させている⁵⁴⁾。現状では、生体腎移植は 1 歳以上で、体重 6 kg 以上、献腎移植は 3~4 歳以上で、体重 12~13 kg 以上を目安とするのが無難であろう⁵⁵⁾。

ま と め

多くの移植医、腎臓病医の努力により、教科書的な小児腎移植の非適応項目が克服されつつある (表 2)。

表 2 まとめ

すでに良い適応と考えられているもの	A B O 血液型不適合間移植
術前準備により適応となりえるもの	原疾患 F S G S B 型肝炎、C 型肝炎例 知的障害児 下部尿路障害合併例 心不全例 原発性尿酸尿症 T cell 抗体陽性例
経験深い施設で考慮されるべきもの	幼少児
絶対的非適応	HIV 感染者 治療不応の悪性腫瘍例

しかし、治療困難な悪性腫瘍、HIV 感染症は絶対的の非適応である。

術前処置により血球凝集素を下降させられない症例、最近の T cell クロスマッチ陽性例も術前準備の工夫により可能となりつつあるが、幼少児の移植と同様、そのような難易度の高い移植を施行するのは leading hospital に限られるべきである。

長期にわたって本邦の小児腎臓病医療に携わり、この分野に多大かつ国際的な足跡を残し、幾多の後進を育てられ、この度退任された元東京女子医科大学腎臓小児科教授伊藤克己先生に深く感謝し、本稿を捧げる。また、本論文作成に当たりご助言頂き、ご高聞頂きました、県立広島病院小児科坂野堯部長に深謝致します。

尚、第 20 回中国四国小児腎臓病学会(平成 15 年 10 月、米子)の教育講演にて本稿の内容を講演した。

文 献

- 1) 長谷川昭：腎移植，小児科医のための臓器移植の現状と未来，小児科臨床 50：2483-2491，1997.
- 2) Kasiske BL, Ramos EL, Gaston RS, Bia MJ, Danovitch GM, Bowen PA, Lundin PA, Murphy KJ. : The evaluation of renal transplant candidates : clinical practice guidelines. J Am Soc Nephrol 6 : 1-34, 1995.
- 3) Davis ID, Bunchman TE, Grimm PC, Benfield MR, Briscoe DM, Harman WE, Alexander SR, Avner ED. : Pediatric renal transplantation : indications and special considerations. Pediatr Transplantation 2 : 117-129, 1998.
- 4) Berthouix F. : Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 15 [Suppl 7] : 3-38, 2000.
- 5) Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH. : Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. Transplantation 71 : 1189-1204, 2001.
- 6) Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. : ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. Transplant Proc 39 : 4549-4552, 1987.
- 7) Osorio AV, Sullivan EK, Alexander SR, Bryan CF, Warady BA. : ABO-mismatched renal transplantation in children : A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) and the Midwest Organ Bank (MOB). Pediatric Transplantation 2 : 26-29, 1998.
- 8) Alexandre GPJ, Squiffet JP, Bruyere MDE, Latinne R, Reding R, Gianello P, Carlier M, Pirson Y. : Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. Transplant Proc 19 : 4538-4542, 1987.
- 9) Takahashi K. : ABO-incompatible kidney transplantation. Amsterdam : Elsevier BV, 2001.
- 10) Ohta T, Kawaguchi H, Tanabe K, Hattori M, Shiraga H, Ito K. : Questions regarding ABO-incompatible kidney transplantation in children. Transplantation 74 : 284-285, 2002.
- 11) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y, Mizushima W, Ishikawa N, Tanabe K, Toma H, Takahashi K, Ota K, Ito K. : ABO-incompatible pediatric kidney transplantation in a single-center trial. Pediatr Nephrol 14 : 1-5, 2000.
- 12) 大田敏之, 川口 洋, 白髪宏司, 鈴木俊明, 服部元史, 伊藤克己, 田辺一成, 東間 紘, 高橋公太 : 小児 ABO 血液型不適合腎移植 12 例の経験. 日本小児腎不全学会雑誌 21 : 46-49, 2001.
- 13) 伊藤克己, 服部元史, 永淵弘之 : 臓器移植の現状と展望 - 腎移植 - . 小児科診療 64 : 2130-2136, 2001.
- 14) Shishido S, Asanuma H, Tajima E, Hoshinaga K, Ogawa O, Hasegawa A, Honda M, Nakai H. : ABO-incompatible living-donor kidney transplantation in children. Transplantation 72 : 1037-1042, 2001.
- 15) Eraklis AJ, Filler RM. : Splenectomy in childhood : a review of 1413 cases. J Pediatr Surg 7 : 382-388, 1972.
- 16) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. : Successful A 1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD 20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. Transplantation 74 : 1207-1210, 2002.
- 17) Gloor JM, Lager DJ, Moore SB, Pineda AA, Fidler ME, Larson TS, Grande JP, Schwab TR, Griffin MD, Prieto M, Nyberg SL, Velosa JA, Textor SC, Platt JL, Stegall MD. : ABO-incompatible kidney transplantation using both A 2 and non-A 2 living donors. Transplantation 75 : 971-977, 2003.
- 18) Tanabe K, Takahashi K, Agishi T, et al. : Kidney transplantation for highly sensitized recipients : The effect of splenectomy, plasma exchange, and heavy immunosuppression in induction phase. Therapeutic plasmapheresis 9 : 537-542, 1991.
- 19) Penn I. : The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. Transplantation 55 : 742-747, 1993.
- 20) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB. : Clear cell sarcoma of the kidney : a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. Am J Surg Pathol 24 : 4-18, 2000.
- 21) Koo HP, Bunchman TE, Flynn JT, Punch JD, Schwartz AC, Bloom DA. : Renal transplantation in children with severe lower urinary tract dysfunction. J Urol 161 : 240-245, 1999.
- 22) Luke PPW, Herz DB, Bellinger MF, Chakrabarti P, Vivas CA, Scantlebury VP, Hakala TR, Jevnikar AM, Jain A, Shapiro R, Jordan ML. : Long-term results of pediatric renal transplantation into a dysfunctional lower urinary tract. Transplantation 76 : 1578-1582, 2003.
- 23) Yamazaki Y, Tanabe K, Ohta T, Ito K, Toma H. : Renal transplantation into augmented bladders. Int J Urol 5 : 423-427, 1998.
- 24) Dummer JS, Erb S, Brein MK, Breinig MK, Ho M, Rinaldo Jr CR, Gupta P, Ragni MV, Tzakis A, Makowka L, Thiel DV, Starzl TE. : Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population. A study of 583 donors and 1043 recipients, 1981-1986. Transplantation 47 : 134-140, 1989.

- 25) Ramos EL, Kasiske BL, Alexander SR, Danovitch GM, Harmon WE, Kahana L, Kiresuk TJ, Neylan JF. : The evaluation of candidates for renal transplantation : the current practice of U.S. transplant centers. *Transplantation* 57 : 490-497, 1994.
- 26) Kimura A, Matsuyuki M, Yuge K, Ono E, Kuriya N, Kato H. : Natural history of Japanese children with chronic hepatitis B : Seroconversion from HBeAg to HbeAb. *Acta Paediatr Jpn* 35 : 537-540, 1993.
- 27) 乾あやの, 小松陽樹, 十河 剛 : 肝炎ウイルス感染症に対する抗ウイルス薬の使いかた. *小児内科* 32 : 259-263, 2000.
- 28) Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. : Hepatitis C and renal disease : An update. *Am J Kidney Dis* 42 : 631-657, 2003.
- 29) Morales JM, Campistol JM. : Disease of the month : transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 11 : 1343-1353, 2000.
- 30) Iorio R, Pensati P, Porzio S, Fariello I, Guida S, Vegnente A. : Lymphoblastoid interferon alfa treatment in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 74 : 152-156, 1996.
- 31) Kovaril J, Mayer G, Pohanka E, Schwarz M, Traindl O, Graf H, Smolen J. : Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant interferon-alpha treatment in renal transplant recipients. *Transplantation* 45 : 402, 1988.
- 32) Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. : Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 59 : 1426-1431, 1995.
- 33) Kiberd BA. : Should hepatitis C infected kidneys be transplanted in the United States? *Transplantation* 57 : 1068-1072, 1994.
- 34) Scheinman JI, Alexander M, Campbell TD, Chan JL, Laffa K, Cochat P. : Transplantation for primary hyperoxaluria in the USA. *Nephrol Dial Transplant* 10 [Suppl 8] : 42-46, 1995.
- 35) Hariharan S. : Recurrent and de novo diseases after renal transplantation. *Sem Nephrol* 13 : 195-199, 2000.
- 36) Abstracts of 5th Work Shop on Primary Hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 2784-2789, 1999.
- 37) Shiraga H, Fuchinoue S, Takahashi K, Nagafuchi H, Akioka Y, Tanaka K, Ito K. : Living related two-organ transplantation for hyperoxaluria type I and ARPKD. *Pediatr Nephrol* 12 : C 201, 1998.
- 38) 本田雅敬 : 小児末期腎不全の管理. *日児会誌* 108 : 3-11, 2004.
- 39) 大田敏之, 川口 洋, 石川暢夫, 田邊一成, 兼松明弘, 服部元史, 此元隆雄, 高橋和浩, 永渕弘之, 秋岡祐子, 白髪宏司, 東間 紘, 富松宏文, 中澤 誠, 伊藤克己 : 献腎移植後に著明な心機能の改善を認めた尿毒性心の一女兒例. *移植* 34 : 261-267, 1999.
- 40) 服部新三郎, 吉岡加寿夫, 本田雅敬, 伊藤 拓 : 2000 年小児末期腎不全調査. *日児腎誌* 14 : 165-173, 2000.
- 41) Warady BA, Hebert D, Sullivan K, Alexander SR, Tejani A : Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 annual report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 11 : 49-64, 1997.
- 42) Floege J. : Recurrent glomerulonephritis following renal transplantation : an update. *Nephrol Dial Transplant* 18 : 1260-1265, 2003.
- 43) Conlon PJ, Lynn K, Winn MP, Quarles LD, Bembe ML, Pericak-Vance M, Speer M, Howell DN. : Spectrum of disease in familial focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56 : 1863-1871, 1999.
- 44) Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, Shiraga H, Ito K, Takahashi K, Ishikawa N, Tanabe K, Yamaguchi Y, Ota K. : Effect of pre- and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation* 71 : 628-633, 2001.
- 45) Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Ligny BH, Niaudet P, Charpentier B, Souillou JP. : Effect of protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 330 : 7-14, 1994.
- 46) Benedetti E, Asolati M, Dunn Ty, Walczak DA, Papp P, Bartholomew AM, Smith Y, Washington AW, Pollak R. : Kidney transplantation in recipients with mental retardation : Clinical results in a single center experience. *Am J Kidney Dis* 31 : 509-512, 1998.
- 47) Baqi N, Tejani BN, Sullivan EK. : Renal transplantation in Down syndrome : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplantation* 2 : 211-215, 1998.
- 48) 大田敏之, 坂野 堯, 香川直樹, 木下義久, 若井麻里, 藤原満美, 眞田 修, 福田康彦, 田中一誠 : 生体腎移植を施行した重度精神発達遅滞, 脳性麻痺の一女兒例. *小児腎不全学会誌* 2004 (印刷中).
- 49) Harmon WE. : Treatment of children with chronic renal failure. *Kidney Int* 47 : 951-961, 1995.
- 50) Humar A, Arrazola L, Mauer M, Matas AJ, Najarian JS. : Kidney transplantation in young children : should there be a minimum age? *Pediatr Nephrol* 16 : 941-947, 2001.
- 51) Ishitani M, Isaacs R, Norwood V, Nock S, Lobo P. : Predictors of graft survival in pediatric living-related kidney transplant recipients. *Transplantation* 70 : 288-292, 2000.
- 52) Kari JA, Romagnoli J, Duffy P, Fernando ON, Rees L, Tromperter RS. : Renal transplantation in children under 5 years of age. *Pediatr Nephrol* 13 : 730-736, 1999.
- 53) Rees L. : Management of the infant with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17 : 1564-1567, 2002.
- 54) 本山 治, 岩瀬七重, 林 郁子, 山口仁美, 相川 厚, 鈴木智子, 小原武博, 水入苑生, 長谷川昭, 平田清文, 河村貞夫 : 幼児 (2 歳 6 カ月) 6,600 g への生体腎移植の経験. *小児科診療* 53 : 557-562, 1990.
- 55) 長谷川昭 : 乳幼児腎不全に対する腎移植による挑戦. *小児科* 41 : 1452-1462, 2000.

The spreading indication of pediatric renal transplantation

*¹Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital

*²Department of Pediatric Nephrology, Tokyo Women's Medical University

Toshiyuki Ohta*¹ and Motoshi Hattori*²

Renal transplantation (RT) is the optimal form of renal replacement therapy for children with end-stage renal disease (ESRD). Although in the previous textbooks and reviews there were several contra-indications to RT, most of which have been resolved to date. We discuss the contra-indications to pediatric RT and delineate the indications of RT through the recent literatures and our experiences.

Absolute contra-indications to RT include only incurable malignancy and chronic HIV infection because the risk of immunosuppressive therapy definitely outweighs the benefits of RT in these cases.

Relative contra-indications include chronic infection of hepatitis B and hepatitis C virus, ABO blood type incompatibility, positive T cell crossmatch, mental retardation, the primary disease of focal segmental glomerulosclerosis and primary oxalosis, severe lower urinary dysfunction, severe cardiac dysfunction, and small children. However, recent advance in the pre-, intra- and post-operative treatment enables us to expand RT previously regarded as contraindication.

RT for patients with the primary disease of focal segmental glomerulosclerosis and primary oxalosis was a matter awaiting solution. In primary oxalosis, combined liver and renal transplantation may be a better solution to date. In recurrent focal segmental glomerulosclerosis, early use of plasmapheresis leads to prolonged allograft survival and prophylactic plasmapheresis reduces the incidence of recurrence. Successful RT across ABO barrier is possible with adequate pre- and post-transplant management and may be established as a standard procedure in Japan to settle a shortage of cadaveric allografts. The cardiac performance of an uremic patient is one of the most important determinant influencing the decision of putting on the waiting list. Nevertheless, RT itself eliminates several factors of cardiotoxicity and subsequently improves cardiac function. The recipients with hepatitis B and C infection have an increased risk of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma and interferon therapy after RT is contraindicated because of the high risk of triggering acute rejection. Therefore, sufficient treatment for hepatitis is required before RT.

According to a report from the NAPRTCS registry, the age under 2 years of the recipients was a significant risk factor for decreased graft survival because of kinking of redundant donor vessels and subsequent vascular thrombosis. Therefore, most of centers wait until children with ESRD grow enough to be recipients. Recently, a few leading centers attempted to perform RT from living donors for small pediatric children. RT may be successfully performed in children with ESRD caused by severe lower urinary tract dysfunction by making a practice of good urinary drainage using clean intermittent catheterization and augmentation cystoplasty prior to RT.

Many efforts to rescue children with ESRD by many pediatric nephrologists and transplant surgeons have resulted in remarkable accomplishments in pediatric RT.

Key words : renal transplantation, children, absolute contraindications, and relative contraindications