腎移植100例の経験

	橋	中	保	男
	高	原	史	郎
兵庫県立西宮病院泌尿器科	加	藤	良	成
	小	田	剛	士
	永	野	俊	介
同腎移植センター	福	西	孝	信
	石	橋	道	男
大阪大学泌尿器科	市	川	靖	二
	井	原	英	有
	有	馬	正	明
愛媛大学泌尿器科	大	岡	啓	二
	藤	田		潔

CLINICAL EXPERIENCE OF 100 RENAL TRANSPLANTATION

Yasuo Hashinaka, Shiro Takahara, Yoshinari Kato, Takashi Oda,
Shunsuke Nagano, Takanobu Fukunishi*, Michio Ishibashi**,
Yasuji Ichikawa**, Hideari Ihara**, Masaaki Arima**,
Keiji Ohoka*** and Kiyoshi Fujita***

Department of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

*Renal Transplantation Center, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

**Department of Urology, Osaka University

***Department of Urology, Ehime University

One hundred and six kidney transplants were performed at our clinic from February 1973 until December 1982. They consisted of 99 living related transplants and 7 cadaveric transplants. The total survival rate was 95% at 1 year and 89% at 5 year.

The graft survival rate in the living related transplant was 85% at 1 year and 73% at 5 year. On the other hand, the number of cadaveric transplant was only 7 and the graft survival rate was 51% at 6 month. The decrease of posttransplant serious complications resulted in good patient survival and graft survival in the living related transplant. No case with urological complications was led to graft loss or patient death.

Two factors, histocompatibility and pretransplant blood transfusion which would have an influence upon graft survival, were analysed. 5 year graft survival of no mismatch in HLA AB was 100%, which was significantly higher than that of 1 or 2 mismatch ($p < 0.01$). The correlation between pretransplant transfusion and graft survival of the living related transplantation was present at 1 year and 2 year graft survival, but was not at 5 year.

要旨：1973年2月より1982年12月までに当院で行った腎移植は生体腎移植99回(97例), 死体腎移植7回, 計106回である。今回これら症例の, (1) 患者生存率, (2) 移植腎生着率, (3) 男女別生着率, (4) 合併症を集計し, 同時に生体腎移植における, (5) HLA-AB Locus の mismatch 数と生着率の関連, (6) MLC と生着率の関連, (7) 術前輸血量の生着率におよぼす影響について検討した。

- (1) 死体腎移植を含めた104例の患者生存率は1年94.9%, 5年89.1%であった。
- (2) 生体腎移植の生着率は1年82.5%, 5年73.1%であった。死体腎移植はわずか7例であるが、6ヵ月生着率51.4%であった。
- (3) 男女別生着率は1年および5年共女性が男性より有意に良好な成績を示した。
- (4) 泌尿器科的合併症は尿瘻など5例(4.7%)で全て手術的に治癒した。また感染症により死亡した症例はなかった。
- (5) HLA-AB Locusの0 mismatch群は5年生着率100%であり、1 mismatch群や2 mismatch群に比較して有意に良好な結果を示した。
- (6) MLCのLow response群はHigh response群に比較して、有意差はなかったが良好な生着率を示した。
- (7) 生体腎移植の生着率は短期(1年および2年)において、有意差はなかったが術前輸血量の多い群ほど良好な成績を示した。

I. 緒 言

兵庫県立西宮病院泌尿器科および腎臓移植センターでは1973年2月の第1例目の腎移植以来1982年12月末までの約10年間に106回の腎移植を行った。今回これら症例の成績と組織適合度の生着率におよぼす影響、術前輸血量と生着率の関連について検討し、若干の文献的考察を加えた。

II. 対象および方法

対象は1973年2月より1982年12月末までに腎移植を行った104例(106回)で、生体腎移植97例(99回)、死体腎移植7例(うち米国死体腎2例、血縁提供者1例)である。それら症例の内訳と受者の原疾患、受者および提供者の年齢分布、年次別推移はTable 1, Fig. 1, Fig. 2の如くである。

Fig. 1 Age distribution

Table 1 Details of transplantation

1. Sex	
Recipient	Male 62 cases, Female 44 cases
Donor	Male 39 cases, Female 67 cases
2. Donor relationship	
Father	22 cases
Mother	45 cases
Sibling	32 cases
Cadaver	7 cases
3. Original disease	
Glomerulo nephritis	96 cases
Pyelonephritis	3 cases
Polycystic disease	3 cases
Others	4 cases

Fig. 2 Graft number

術前組織適合性検査としてはABO型, Rh型, LewisおよびP型, HLA-ABC, HLA-DR, リンパ球混合培養(MLC), T・Bクロスマッチ(Donor specificおよびPanel cell)を行っている。

Living Donor Nephrectomy は竹内ら¹⁾が報告した方法で行い、摘出腎の灌流はハルトマン液にプロカイン、ヘパリン、マンニトール、プレドゾロンを混じた液にて行っている。

免疫抑制療法は Azathioprine と Steroid (Methylprednisolone, Prednisolone) を基本としている。Azathioprine は術前 2 日目より 2~3mg/kg/day 投与し、術後は白血球数や肝機能を示標として投与している。Steroid は Methylprednisolone 500mg/day で開始し、その後 Prednisolone に切り換え漸減して通常 20mg/day 程度を維持量としている。Acute rejection の際には Methylprednisolone の pulse therapy 500~1,000 mg/day の隔日投与、ALG 500~1,500mg/day の連日投与を行っている。また肝障害を認めた場合や Azathioprine にて著明な白血球減少症を発症した場合には Azathioprine の減量ないし中止と Bredenine への切り換えを行っている。

今回、(1) 患者生存率、(2) 移植腎生着率、(3) 男女別生着率、(4) 合併症および死亡原因について集計した。また組織適合度の移植成績におよぼす影響を検討するため、(5) HLA-AB Locus の mismatch 数と生着率の関連、また MLC の Stimulation index (S.I.) が 7 以下のものを Low response 群とし 7 以上のものを high response 群として、(6) MLC と生着の関連について統計学的に検討した。同時に術前輸血量の判明した 67 例の生体腎一次移植症例を輸血量別に分け、(7) 術前輸血量の生着率におよぼす影響についても検討した。生存率・生着率は全て actuarial survival rate で示した。

III. 結 果

(1) 患者生存率

死体腎移植 8 例を含めた 104 例の当院での患者生存率と 1981 年度腎移植臨床登録集計報告²⁾による患者生存率の全国平均を表わしたものが Fig. 3 である。1 年生存率は当院 94.9%，全国平均 81.2% であり、5 年生存率は当院 89.1%，全国平均 68.1% である。

(2) 移植腎生着率

当院での生体腎移植 99 例の生着率と腎移植臨床集計報告による 1971 年以降の生体腎生着率の全国平均を表わしたものが Fig. 4 である。1 年生着率は当院 85.2%，全国平均 72.2% であり、5 年生着率は当院 73.1%，全国平均 52.5% である。

死体腎移植は 1980 年 11 月 1 日より開始し現在までわずかに 7 例であるが、一応生着率を計算してみると、6

Fig. 3 Overall patient survival

Fig. 4 Graft survival (living transplantation)

Fig. 5 Graft survival (living transplantation)

ヵ月生着率 51.4% であった。Warm ischemic time は 0~60 分、平均 19 分であるが、米国腎を除くと平均 26 分であった。

(3) 男女別生着率 (生体腎移植)

生体腎移植の男女別生着率を検討すると、1 年生着率男 77.9%，女 95.0% であり、5 年生着率男 62.1%，女 87.0% であった。1 年および 5 年生着率共に女性の方が男性より有意に成績がよかった ($p < 0.05$) (Fig. 5)

(4) 合併症 (Table 2)

腎移植後の合併症は Herpes zoster, 肺炎, 膿瘍などの感染症計 26 例で、次いで術前より肝障害を認めたも

Table 2 Complications

○ Infection	
Herpes zoster	8
Pneumonia	6
Abscess	3
Urinary tract infection	3
Pulmonary tuberculosis	2
Inflammation of the middle ear	2
Appendicitis	1
Sinusitis	1
○ Hepatic dysfunction	21
○ Fracture	20
○ Diabetes mellitus	15
○ Gastrointestinal bleeding or ulcer	6
○ Cataract	6
○ Scoliosis	6
○ Leukopenia	4
○ Urinary leakage	3
○ Bone necrosis	3
○ Lymphocele	2
○ Abdominal hernia	2
○ Alopecia	2
○ Myocardial infarction	1
○ Cerebral embolism	1
○ Arterial embolism	1
○ Glaucoma	1
○ Renal rupture	1
○ Bladder stone	1
○ Thrombocytopenia	1

のを含めて術後一時的にしる GPT が100mU/ml 以上になったもの21例である。整形外科的合併症としては骨折20例、無腐性骨壊死3例である。骨折は殆んどが肋骨骨折で、無症状に経過しレ線によって初めて診断され、移植腎機能良好のものでは自然に化骨形成を起し治癒している。尿路感染症を除いた泌尿器科的合併症は尿瘻3例、リンパ嚢腫による尿管閉塞1例、膀胱結石1例であるが、これらは全て手術的に治癒し Graft loss の原因にはなっていない。

死亡症例は計9例で、そのうち移植と関連したと思われる7例の死因は、胃十二指腸潰瘍穿孔ないし穿通2例、消化管出血、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞、劇症肝炎各1例であった。7例中慢性拒絶反応にて透析再導入後に消化管出血で死亡した女性1例を除いて全て男性が死亡しており、また殆んどの場合 Graft functioning の時期に合併症を起こしている。

(5) HLA-AB Locus の mismatch 数と生着率の関連(生体腎移植)(Fig. 6)

0 mismatch 群(n=25) と 1 mismatch 群(n=36) および 2 mismatch 群(n=37) を比較すると、1年および5年生着率に於て 0 mismatch 群が有意に 1 mismatch 群や 2 mismatch に比較して良好な成績を示した($p < 0.01$)。また 1 mismatch 群と 2 mismatch 群との間には1年および5年生着率ともに有意差を認め

Fig. 6 Graft survival (living transplantation) and HLA-AB matching

Fig. 7 Comparison of graft survival and mixed lymphocyte culture in 49 cases of living transplantation

Fig. 8 Survival of first living grafts by volume of pretransplant transfusions

めなかった。

(6) 最近の生体腎移植49例の MLC と生着率との関連(Fig. 7)

Low response 群(n=25) と High response 群(n=24) と比較すると、Low response 群が High response 群に比較して良好な結果を示したが、有意差は認めなかった。

(7) 術前輸血量と生着率の関連

術前輸血量の判明した67例の生体腎一次移植の生着率と術前輸血量との関連を調べると、1年および2年生着率に於て輸血量の多い群の順で成績が良好であった。しかし有意差は認められなかった(Fig. 8)。

またそのうち、0 mismatchを除いた HLA-AB 1 mismatch および 2 mismatch の計49例にしばって調べても、同様に1年および2年生着率に於て輸血量の多い群ほど良好な生着率を示した。しかし、有意差は認められなかった。5年生着率では輸血量との間に何ら相関を認めなかった。

IV. 考 察

腎移植は慢性腎不全に対する治療法として本邦でもようやく定着しつつある。1981年度には356回の腎移植が施行され、1981年12月末までに計2,059回(生体腎1,701回、死体腎358回)となり、そのうち1,059例が現在機能維持している²⁾。しかしながら、米国とカナダの登録集計では1975年から1982年の間に約23,000回の腎移植が行われ、最近では年間およそ3,500回の腎移植が行われている³⁾。現在本邦では約4万人の慢性腎不全患者が血液透析をうけ、年間4,000~5,000人の患者発生が認められている。血液透析の普及度や透析患者の移植希望者に比較して、本邦での腎移植が如何に少いかがうかがい知れよう。

当院では1973年2月に最初の腎移植を施行して以来約10年間に100例を越す腎移植を行ったが、死体腎移植7例を含めて1年生着率94.9%、5年生着率89.1%であった。また生体腎移植1年生着率85.2%、5年生着率73.1%といずれも良好な結果を示した。生存率がよかった最大の要因は、腎移植後の死因のうち最も多いとされる敗血症による死亡例がなかったことであろう。また HLA-AB 0 mismatch の5年生着率100%にみられる様に外科的合併症により Graft loss に至ったものが全くなかったことが生着率良好の要因と考えられる。

男女別生着率に於て女性が男性より有意に成績がよかった最大の要因は、透析再導入後死亡した女性一人を除いて死亡例が全て男性であり、しかもその大部分が Graft functioning の時期に合併症を起し死亡しているためである。これら移植と関連した死亡例は、我々が移植を開始した38例目までのものであって、現在では死亡例は皆無である。

腎移植に伴う合併症としては感染症・肝障害・糖尿病・消化管出血ないし潰瘍、骨折および無腐性骨壊死などの整形外科的合併症、外科および泌尿器科的合併

症、白内障・緑内障などの眼科的合併症があげられる。これら多方面の領域にわたった合併症に対しては早期に診断し、免疫抑制剤の減量ないし中止を含む早期治療が重要であることは勿論であるが、その為には関連各科との協力体制が肝要である。術後一時的にしろ肝障害を認めたものは21例であり、このうちかなりの症例は術前より肝障害を有していたと考えられた。これらの症例に対して我々は内科医の協力により積極的に腹腔鏡・肝生検を施行している。肝障害症例に対しては Azathioprine の減量ないし中止と Bredinine への切り換えを行い、肝障害改善傾向が認められた⁴⁾⁵⁾。外科的合併症のうち頻度が最も高く、Graft loss や patient loss に連なりやすいとされる泌尿器科的合併症は5例(4.7%)で全て手術的に治癒し得た⁶⁾。このことは尿路系の手術に精通した外科医である泌尿器科医が移植に携わるべきことを示していると思われる。移植術後の感染症の多くは日和見感染であって複雑な病像を呈し、死体腎移植ではさらに Donor からの感染など種々の不利な条件が増大する。当院での肺炎・膿瘍などの感染症は計26例であるが、感染症のため死亡した症例は幸いなかった。丁度当院で腎移植を開始した時期に新館が建設され、院内感染が抑えられたことが一因かもしれない。

一般的に腎移植の生存率・生着率は向上の傾向にあり、これらの要因としては血液透析療法の普及と進歩がまずあげられる。次いで HLA typing や Cross match 等の Histocompatibility test の確立がある。当院での HLA-AB 0 mismatch 群の生存率・生着率は100%であって、当然のことながら 1 mismatch 群および 2 mismatch 群と比較して有意に良好な成績を示した。また MLC の Low response 群と High response 群を比較しても、有意差はなかったものの Low response 群が良好な成績となった。これらの結果は特に生体腎移植(血縁提供者)に於ける HLA-AB の重要性を再確認したものと言える。一方、死体腎移植に於ては HLA-AB の matching は10~20%程度の生着率の改善しか示さないとされ⁷⁾、HLA-DR の合致が成績との相関上重要視されている⁸⁾。我々も HLA-DR の合致を最重要視しているが、死体腎移植の場合には死体腎摘出時に於ける Donor の腎機能の影響が大きくこれに加味される。法的にも脳死の状態では Heart beating で摘出可能な欧米と比較して、本邦では提供者も少くまた死戦期の長い条件でしか摘出できないのが現状である。

従来、術前輸血は Preformed antibody を形成し移植に関して不利な因子と考えられてきた。しかし、1973 年 Opelz らが術前輸血量に比例して死体腎生着率は良好となると報告し⁹⁾、以後輸血量と生着率に関して種々検討されている。生着率向上のメカニズムについては今だ不明なものの、一般に術前輸血は生着率向上因子として考えられてきている。我々の成績もこれらの報告と合致するものであって、1 年および 2 年では有意差は認められないものの輸血量の多い群ほど成績が良好な結果となった。しかし、長期（5 年）では輸血量と生着率には相関を認めなかった。長期観察例は例数も少なくなり、現時点での結論は差し控えたい。輸血の種類や時期、術中輸血量などに関して施設での集計報告もされているが¹⁰⁾、我々も術後の Donor リンパ球に対する抗体の出現パターンなど現在検討中である。また 1980 年 Salvatierra らが生体腎移植の MLC・high response 群に Donor specific transfusion (DST) を施行し、有意に成績が向上したと報告している¹¹⁾。我々も 16 例に DST を行っているが、DST の生着率におよぼす影響についての検討は今後報告する予定である。

最後に、少なくとも生体腎移植に於ける当院の成績そのものは欧米に勝るとも劣らないと考えられる。また The 13th Report of the Human Renal Transplant Registry¹²⁾にみられるように、死因の約 2/3 は Functioning graft に発生している。従って現在の非特異的免疫抑制療法の限界を十分認識して、重篤な合併症を起さないことが臨床医にとって移植術後管理上最も留意しなければならない点であることを強調したい。またそれによって Patient loss, Graft loss が減少し腎移植本来の目的である慢性腎不全患者の生活の質の向上が果せられると思われる。

V. 結 論

1. 死体腎移植を含めた患者生存率は 1 年 94.9%、5 年 89.1% であり、生体腎移植生着率は 1 年 85.2%、5 年 73.1% であった。
2. 移植後合併症は比較的少く、特に泌尿器科的合併症により Graft loss に至ったものはなかった。これらのことが生存率・生着率良好の要因と考えられた。
3. HLA-AB Locus 0 mismatch 群の生着率は 100% で、1 mismatch 群および 2 mismatch 群に比較して有意に良好な成績を示した。

4. 術前輸血は短期（1 年乃至 2 年）では生着率に良好な影響を与える因子と考えられた。

本論文の要旨は第 71 回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 竹内正文, 高羽 津, 佐川史郎, 秋山隆弘, 有馬正明, 栗田 孝, 永野俊介: Living Donor Nephrectomy. 移植, 10, 17—20, 1975.
- 2) 日本移植学会: 1981 年度腎移植臨床登録集計報告. 移植, 17, 462—466, 1982.
- 3) Perdue, S.T., Terasaki, P.I., Cats, S. and Mickey, M.R.: Kidney transplantation trends from UCLA registry data, 1975—1982, Transplantation, in press.
- 4) 高原史郎, 橋中保男, 大岡啓二, 永野俊介, 福西孝信, 進士義剛, 雄原英有, 市川靖二: 腎移植後肝障害に対する Bredinin の効果. 移植, 17, 737—748, 1982.
- 5) 福西孝信, 高原史郎, 橋中保男, 大岡啓二, 永野俊介, 高田寛治, 市川靖二: ブレデニン血中濃度と免疫抑制効果. 移植, 17, 749—752, 1982.
- 6) 井原英有, 高川靖二, 永野俊介, 福西孝信, 石橋道男, 有馬正明, 宇佐美道之, 佐川史郎, 岡田孝夫: 腎移植後の尿瘻. 移植, 13, 283—286, 1978.
- 7) Morris, P.J., Batchelor, J.R. and Festenstein, H.: Matching for HLA in transplantation, Brit. Med. Bull., 34, 259—262, 1978.
- 8) Morris, P.J. and Ting, A.: Studies of HLA-DR with relevance to renal transplantation, Immunological Rev., 66, 103—131, 1982.
- 9) Opelz, G., Sengar, D.P.S., Mickey, M.R. and Terasaki, P.I.: Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants, Transplant Proc., 5, 253—259, 1973.
- 10) 橋本 勇, 稻生綱政, 岩崎洋治, 葛西森夫, 柏木登, 佐藤 博, 横山健郎, 松井武男, 岡 隆宏: 術前輸血と生体腎移植成績. 移植, 17, 457—461, 1982.
- 11) Salvatierra, O. Jr., Iwaki, Y., Vinecenti, F., Amend, W., Potter, D., Opelz, G., Terasaki, P., Duca, R., Hopper, S. and Feduska, N.: Incidence, characteristics, and outcome of recipients sensitized after donor-specific blood transfusion. Transplantation, 32, 528—531, 1981.
- 12) Advisory, committee to the renal transplant registry: The 13th report of the human transplant registry. Transplant Proc., 9, 9—26, 1977. (1983 年 9 月 2 日受付)