死体腎移植後の透析期間の検討

— 2 施設における同一 Donor からの症例の比較 —

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 友吉唯夫教授)

朴 勺 金 哲将 井上 均 若林 賢彦
渡邊 仁 新井 豊 小西 平 友吉 唯夫

滋賀医科大学医学部第 1 外科学教室 (主任: 小玉正智教授)

迫 裕孝 沖野 功次 中根 佳宏 小玉 正智

京都府立医科大学第 2 外科学教室 (主任: 岡 隆宏教授)

安村 忠樹 相川 一郎 大森 吉弘 岡 隆宏

A STUDY ON THE HEMODIALYSIS PERIOD FOLLOWING CADAVERIC KIDNEY TRANSPLANTATION

—A Comparison Between Two Centers Sharing Cadaver Donor Kidney Pairs—

Kyun Pak, Chol Jang Kim, Hitoshi Inoue, Yoshihiko Wakabayashi, Jin Watanabe,
Yutaka Arai, Taira Konishi and Tadao Tomoyoshi

Department of Urology, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. Tadao Tomoyoshi)

Hiroataka Sako, Koji Okino, Yoshihiro Nakane and Masashi Kodama

First Division of the Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. Masashi Kodama)

Tadaki Yasumura, Ichiro Aikawa, Yoshihiro Oomori and Takahiro Oka

Second Division of the Department of Surgery, Kyoto Prefectural Medical University

(Director: Prof. Takahiro Oka)

To study the hemodialysis period following cadaveric renal transplantation, we reviewed 18 consecutive cadaver donor kidney pairs of which one kidney was transplanted at Shiga University of Medical Science (SUMS) while the contralateral kidney was transplanted at Kyoto Prefectural Medical University (KPMU) between January 1983 and September 1988. Of these 18 pairs, graft function was satisfactory and the recipient was free from hemodialysis in 13 pairs. However, the postoperative hemodialysis periods were different between the two centers.

To clarify the factors causing this difference, recipient factors, such as age, HLA matching, total ischemic time of the graft (TIT), immunosuppression, onset of diuresis and postoperative complications were studied. There were no significant differences in age, HLA matching, or immunosuppression. TIT of cases at SUMS was significantly longer than that of cases at KPMU. The postoperative hemodialysis period at SUMS was 25.8 days and that at KPMU was 17.8 days, however, the difference was not statistically significant.

The results of this study indicate that TIT seems to be a major factor relating to delayed graft function in cadaveric renal transplantation.

Key words: cadaveric renal transplantation, ischemic time, hemodialysis period

要旨: 滋賀医科大学腎移植班と京都府立医科大学第二外科学教室で, 1983年1月から1988年9月までに施行した死体腎移植症例のうち, 両施設で同一の腎提供者からの移植で, 透析を離脱できたのは13症例ずつであった。この症例について, 移植後の透析期間に係わる因子の検討をおこなった。

透析期間は、滋賀医科大学では0～39日（平均 25.8 ± 12.0 日）であり、京都府立医科大学では0～53日（平均 17.8 ± 18.6 日）であり、滋賀医科大学の方が長い傾向がみられたが、両施設の透析期間に有意な差は認められなかった。総阻血時間は滋賀医科大学では $60 \sim 1,085$ 分（平均 554.4 ± 317.7 分）で、京都府立医科大学では $146 \sim 1,200$ 分（平均 410.6 ± 296.0 分）であり、有意に滋賀医科大学において長かった（ $p < 0.05$ ）。受腎者の年齢、透析歴、それに HLA 適合度には有意な差がみられなかった。

症例数は少ないが、今回の検討結果から、総阻血時間は死体腎移植後の透析期間に係わる因子でありうると考えられた。

キーワード：死体腎移植、阻血時間、透析期間

結 言

死体腎移植後の腎機能発現には、種々の donor 側の因子や、recipient 側の因子が複雑に関与している。脳死の状態で腎摘出がなされている欧米においても、移植後血液透析を要するような急性尿細管壊死（acute tubular necrosis, 以下 ATN と略す）の発生頻度は、20～50%と報告されている^{1)~4)}。したがって、心停止後相当の温阻血時間を経て腎摘出がおこなわれている日本では、移植後の ATN の頻度はかなり高率にみられ、術直後から透析を離脱することは期待しがたい。

滋賀医科大学では、1982年7月より1988年9月までに、生体腎移植23例と死体腎移植20例を経験したが、死体腎移植症例の術後の透析期間が、他の施設より長い傾向がみられた。しかし、施設間での透析期間の比較は、死体腎の機能発現に及ぼす因子が多岐にわたり、その検討は困難である。そこで、同一の donor から死体腎移植をおこなっている滋賀医科大学と京都府立医科大学の症例で、術後の透析期間について比較検討したので報告する。

対象および方法

1983年1月から1988年9月までに、滋賀医科大学泌尿器科および第1外科学教室からなる腎移植班で経験した20例の死体腎移植症例中、京都府立医科大学第2外科学教室と同一の donor から施行した症例は18例であった。このうち、血液透析を離脱できた症例は、滋賀医科大学においては13例であり、京都府立医科大学では16例であった。この症例の中で、同一の donor からの recipient であり、両施設でともに透析を離脱できた症例は13例ずつであった。この各13症例について、滋賀医科大学での症例を滋賀医大群とし、京都府立医科大学での症例を京府医大群とし、recipient の年齢、透析歴、HLA 適合度、阻血時間、免疫抑制法、利尿発現時期、透析期間、ATN 期の拒絶反応や合併症の有無について比較検討した。

腎摘出および保存方法については、すでに報告し

た⁵⁾。すなわち、心臓死に陥った donor の大動脈に balloon catheter を挿入して、4℃の modified Collins 液にて灌流ののち、腎を摘出して同液に単純浸漬保存した。

donor の年齢は12～59歳（平均 35.5 ± 14.2 歳）で、男8例、女5例であった（表1）。死因は交通事故による脳挫傷が8例、クモ膜下出血が4例、そして脳出血が1例であった。

結 果

1. recipient の年齢と透析歴

表1に示すごとく、滋賀医大群と京府医大群の recipient の年齢はそれぞれ、21～51歳（平均 37.6 ± 7.5 歳）と27～44歳（平均 36.2 ± 4.4 歳）であり、両群間に有意な差はみられなかった。透析歴は、滋賀医大群と京府医大群でそれぞれ、9～128カ月（平均 43.6 ± 34.8 カ月）と、5～154カ月（平均 66.8 ± 48.1 カ月）であり、両群間に有意な差はみられなかった。

2. HLA 適合度

HLA-DR は全例に検索できていないので、HLA-A、B locus の mismatch 数についてのみ検討した。滋賀

表1 対象症例

症例	Donor		Recipient	
	年齢(性)	死因	滋賀医大 年齢(性)	京府医大 年齢(性)
D 1	12 (F)	脳挫傷	35 (M)	35 (M)
D 2	32 (M)	脳挫傷	21 (M)	33 (M)
D 3	59 (M)	脳出血	37 (M)	37 (M)
D 4	44 (F)	クモ膜下出血	37 (M)	35 (M)
D 5	23 (M)	脳挫傷	39 (M)	35 (M)
D 6	36 (M)	クモ膜下出血	41 (M)	41 (M)
D 7	36 (M)	脳挫傷	46 (M)	44 (M)
D 8	31 (M)	脳挫傷	26 (M)	30 (M)
D 9	23 (F)	脳挫傷	43 (M)	37 (M)
D 10	15 (M)	脳挫傷	34 (M)	36 (M)
D 11	44 (F)	脳挫傷	38 (M)	40 (M)
D 12	52 (M)	クモ膜下出血	51 (F)	27 (F)
D 13	54 (F)	クモ膜下出血	41 (F)	40 (M)

図1 総阻血時間と実質的総阻血時間

医大群と京府医大群の平均 mismatch 数はそれぞれ、 2.9 ± 0.8 と 2.5 ± 0.9 であり、両群間に有意な差はみられなかった。

3. 阻血時間

13例の donor の腎摘時における温阻血時間 (warm ischemic time, 以下 WIT と略す) は、0 ~ 23分 (平均 9.2 ± 6.1 分) であった。総阻血時間 (total ischemic time, 以下 TIT と略す) は、図1に示すごとく、滋賀医大群では60 ~ 1,085分 (平均 554.4 ± 317.7 分) であり、京府医大群では146 ~ 1,200分 (平均 410.6 ± 296.0 分) であり、有意に滋賀医大群において長かった ($p < 0.05$)。腎に対する阻血時間の影響を検討する場合、WIT と冷阻血時間 (cold ischemic time, 以下 CIT と略す) を単純に加えた TIT では、WIT を CIT と等価に扱うため問題がある。そこで、Toledo-Pereyra ら⁶⁾の換算式

$$1 \text{ hour hypothermic Collins storage} = 1.5 \text{ minutes warm ischemia}$$

を用いて、実質的総阻血時間 (substantial total ischemic time, 以下 s-TIT と略す) を求めた。図1に示すごとく、s-TIT は滋賀医大群では平均 935.2 ± 430.5 分で、京府医大群では 786.2 ± 409.2 分であり、有意に滋賀医大群の方が長かった ($p < 0.05$)。

4. 利尿発現日

尿量が移植前の尿量より増加した時点を利用発現日とした。滋賀医大群では、0 ~ 26日 (平均 14.9 ± 8.3 日) であり、京府医大群では、0 ~ 29日 (平均 11.1 ± 10.8

表2 死体腎移植後利尿発現時期および透析期間

症例	滋賀医大		京府医大	
	利尿発現日	透析期間	利尿発現日	透析期間
D 1	0	0	0	0
D 2	26	36	0	0
D 3	15	21	0	0
D 4	18	26	24	50
D 5	1	5	0	0
D 6	23	39	24	25
D 7	18	24	21	29
D 8	17	28	15	27
D 9	20	34	0	0
D 10	11	20	7	13
D 11	20	34	5	14
D 12	5	34	29	53
D 13	20	35	16	20
平均	14.9	25.8	11.1	17.8
±S.D.	±8.3	±12.0	±10.8	±18.6

図2 死体腎移植後の透析期間

日)であり(表2)、両群間には有意な差がみられなかった。

5. 移植後透析期間

移植後最後の透析日までの日数を透析期間とした。滋賀医大群の透析期間は、0 ~ 39日 (平均 25.8 ± 12.0 日)であり、immediate function は1例にみられた(表2)。京府医大群の透析期間は、0 ~ 53日 (平均 17.8 ± 18.6 日)であり、immediate function は5例にみられた(表2)。平均日数で滋賀医大群が8日間長かったが、両群間に有意な差はみられなかった(図2)。

6. 移植後透析期間と TIT

両群の26症例の TIT と移植後の透析期間との関係は、図3のごとく相関性はみられなかった。

図3 透析期間と総阻血時間の関係

表3 免疫抑制法

免疫抑制剤	滋賀医大	京府医大
Az + Pr	1 (1)	
CsA + Pr	9	7 (5)
CsA + Pr → Az + Pr		1
CsA + Pr → CsA + Az + Pr		1
CsA + Az + Pr	3	4

(): immediate function 症例

7. 免疫抑制法

両施設における免疫抑制法を表3に示す。1例を除きCsA中心の免疫抑制であり、同じprotocolであれば、両施設での投与量はほぼ同じであった。すなわち、CsAとprednisolone（以下Prと略す）の2剤投与のprotocolでは、CsAを12～14mg/kgから開始して、1～2週間ごとに2mg/kgずつ減量した。これにazathioprine（以下Azと略す）を加える3剤投与のprotocolでは、CsAを4～6mg/kgで開始した。

CsAの腎毒性は、移植腎機能発現時期に大きく関わってくる。そこで、両群におけるCsAとPrの2剤投与の17症例において、2週間以内に透析を離脱できた症例とできなかった症例について、CsAの2週間の総投与量を検討したが、図4に示すごとく両症例間には有意な差がみられなかった。

8. ATN期の拒絶反応と合併症

ATN期の拒絶反応は全例にみられず、外科的処置を必要とする合併症は、滋賀医大群に4例みられたが、京府医大群にはみられなかった。4例の合併症のうちわけは、移植腎周囲血腫が3例（症例D2, D9, D11）

図4 CsA投与量と透析期間

で、尿瘻が1例（症例D5）であった。症例数は少ないものの、腎周囲血腫症例に対応する京府医大群の症例では、2例にimmediate functionがみられた。なお、移植後の血液透析時の抗凝固剤であるが、滋賀医大群ではnafamostat mesilate（FUT-175）を全例に使用し、京府医大群ではgabexate mesilate（FOY）、またはFUT-175を用いた。

考 察

死体腎の機能発現に及ぼす因子として、donor側の因子は、donorの年齢、性別、発症から死亡までの期間、死戦期の血圧、死因、無尿期間、腎摘前の血清クレアチニン値などがあげられる⁷⁾⁸⁾。井原ら⁹⁾は、高齢（51～60歳）の提供者、女性の提供者、それに脳出血で死亡した提供者からの移植腎の機能発現は、若干遅い傾向が認められたと報告している。他の因子としては、手術操作とか、腎灌流の方法、それに腎保存方法といった数量的に評価しにくい因子もある。また、阻血時間は重要な因子と考えられており、移植腎機能発現とWIT、CIT、それにTITについては、相関性がみられた⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾といった報告や、相関性はみられなかったという報告がある⁸⁾。recipient側の因子としては、年齢、性別、原疾患、透析歴、合併症の有無、HLA適合度、免疫抑制法などがある。Halloranら¹⁰⁾は死体腎移植後、immediate function群とdelayed function群を比較して、risk factorを5項目あげている。すなわち、移植術時の血管吻合に時間がかかること、抗リンパ球抗体を使用していないこと、冷阻血時間が長引くこと、

end stage renal disease の期間が長いこと、それに recipient が男性であるとしている。

死体腎移植後の透析期間に関する報告をみると、藤田ら¹¹⁾の19例においては平均6.7日であり、西岡ら⁹⁾の19例では平均10.3日であり、有馬ら¹²⁾の29例でも平均10.3日であった。われわれの13例においては、透析期間の平均日数は25.8日と、前3施設の報告よりもかなり長かった。施設間で死体腎移植後の透析期間を比較検討することは、donor の死戦期の管理、腎摘出方法、腎保存方法などの donor 側の因子が異なり、その他にも前述の種々の因子が複雑に絡み合い、困難である。そこで、複雑な因子をできるだけ単純化して検討するために、摘出方法、WIT、それに保存方法を同じくする京都府立医科大学の症例と比較検討したのである。

滋賀医大群と京府医大群の透析期間は、それぞれ平均25.8日と17.8日であり、有意な差はみられなかったものの、滋賀医大群において8日間長かった。recipient 側の因子として、年齢、透析歴、それに HLA-A, B locus の mismatch 数では、両群間に有意な差はみられなかった。免疫抑制法であるが、死体腎移植においては、CsA が免疫抑制剤の主流となっているが、CsA の腎毒性のため移植腎機能の発現が遅れる²⁴⁾との報告がみられる。滋賀医大群と京府医大群での免疫抑制法は、表3に示すごとく CsA 中心の protocol であった。両群のうち CsA と Pr の二剤投与の17症例について、2週間以内に透析を離脱できた症例とできなかった症例について、術後2週間の CsA の総投与量について検討したが、有意な差はみられなかった。しかし、今回の透析期間の検討では、CsA を使用しない対照群がないので、CsA による腎毒性の因子については言及できない。

滋賀医大群と京府医大群の平均 TIT はそれぞれ 554.4分と410.6分で、滋賀医大群のほうが約1.3倍と長く、両群間に有意な差がみられた。これは、donor の出所が京都府において11例であり、滋賀県においては2例であるといった地理的要因だけではなく、リンパ球交叉試験を、京都府立医科大学に依頼しているといった体制面も関係していると考えられた。滋賀医大群と京府医大群の TIT を他施設の TIT と比較すると、西岡ら⁹⁾の TIT は平均272.1分であり、有馬ら¹²⁾の TIT は平均281.3分であり、この2施設の TIT に比べると、滋賀医大群と京府医大群の平均 TIT はかなり長かった。このことが、前述の2施設と両群の透析期間の差に関係している可能性もある。

今回の検討では、ATN 期に滋賀医大群の4症例に外科的処置を要する合併症がみられ、京府医大群ではみられなかった。とくに、腎周囲血腫のみられた滋賀医大群の3症例に対応する京府医大群の症例では2例に immediate function がみられた。しかし、症例数が少なく、また術後合併症は数量化して評価しがたいため、腎周囲血腫の合併の有無が死体腎移植後の透析期間に係わる因子かどうかは、今後症例数を増やして検討していきたい。

ATN 期は、拒絶反応の診断が困難であること、術後透析に付随した合併症がこの時期にみられること、そしてその治療が困難であることから、できるだけ術後の透析期間を短縮する必要がある。症例数は少ないものの、今回の検討から、当施設で死体腎移植後の透析期間を短縮するためには、TIT を短くすることが重要であると考え、滋賀県内における死体腎獲得に努力することと、リンパ球交叉試験を滋賀医科大学でこなうなどの体制面での整備が、当面の課題であると考えられた。

結 語

滋賀医科大学腎移植班と京都府立医科大学第二外科学教室で、同一の donor から施行された死体腎移植症例のうち、血液透析を離脱できた各13症例の術後の透析期間について、比較検討した。両施設間において、recipient の年齢、透析歴、HLA-A, B 座の適合度には有意な差がみられなかった。総阻血時間は、滋賀医科大学において有意に長かった。術後の平均透析期間は、滋賀医科大学における症例の方が長かったが、有意な差はみられなかった。

なお、本論文の要旨は第77回日本泌尿器科学会総会において報告した。

文 献

- 1) Brophy, D., Najarian, J.S. and Kjellstrand, C. D.: Acute tubular necrosis after renal transplantation. *Transplantation*, 29, 245—248, 1980.
- 2) The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N. Engl. J. Med.*, 309, 809—815, 1983.
- 3) Najarian, J.S., Ferguson, R.M., Sutherland, D.E. R., Rynasiewicz, J.J. and Simmons, R.L.: A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the University of Minnesota. *Transplant. Proc.*, 15, 438—441, 1983.
- 4) Squifflet, J.P., Pirson, Y., Jamart, J., Wal-

- lemacq, P., Westelinck, K. and Alexandre, G.P. J.: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation at a center with good results using conventional treatment. *Transplant. Proc.*, 17, 1212—1217, 1985.
- 5) 中根佳宏, 沖野功次, 朴 勺, 迫 裕孝, 西原和郎, 友吉唯夫, 小玉正智: 死体腎移植の実際. 滋賀県医師会報, 13, 38—41, 1987.
 - 6) Toledo-Pereyra, L.H.: Kidney perfusion. in *Basic Concepts in Organ Procurement, and Preservation for Transplantation*. Toledo-Pereyra, L.H., p. 183, Academic Press, New York, 1982.
 - 7) 阪上賢一, 淵本定儀, 堀見忠司, 藤原 徹, 湊 宏司, 竹内仁司, 田中耕太郎, 宮崎雅史, 田中信一郎, 難波 晃, 関 裕次, 折田薫三: 死体腎の機能発現と生着率に及ぼすドナー側諸因子の検討. 移植, 17, 142—145, 1982.
 - 8) 井原英有, 有馬正明, 生駒文明, 市川靖二, 石橋道夫, 佐川史郎, 高羽 津, 園田孝夫: 死体腎の機能回復性に関する検討. I. 提供者側諸因子および腎阻血時間と機能回復性の関係について. 日泌尿会誌, 75, 1611—1618, 1984.
 - 9) 西岡 伯, 上島成也, 石井徳味, 植村匡志, 國方聖司, 神田英憲, 金子茂男, 松浦 健, 秋山隆弘, 栗田 隆: 死体腎移植後の無尿期の合併症, 特に創出血について. 泌尿紀要, 33, 1755—1759, 1987.
 - 10) Halloran, P., Aprile, M. and Farewell, V.: Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. *Transplantation*, 45, 122—127, 1988.
 - 11) 藤田民夫, 浅野晴好, 平林 聡, 名出頼男, 柳岡正範: 死体腎提供者の検討. 移植, 21, 532—536, 1986.
 - 12) 有馬正明, 宮本 腎, 荻野敏弘, 細川尚三, 松井孝之, 藪元秀典, 述本幸夫, 井原英有, 寺川知良, 島博基, 島田憲次, 森 義則, 生駒文彦: シクロスポリン使用死体腎移植の成績. 日泌尿会誌, 79, 1187—1192, 1988.

(1990年6月5日受理)