1. 透析歴 10 年以上の長期透析患者に対する腎移植の臨床的検討

—第 40 回日本透析医学会ワークショップより—

春 口 洋 昭 尊 田 和 徳** 河 合 達 郎 中 島 一 朗
中 川 芳 彦 淵之上 昌平 八木沢 隆* 田 辺 一 成*
寺 岡 慧 阿 岸 鉄 三 東 間 紘* 太 田 和 夫
東京女子医科大学第 3 外科 同泌尿器科* 白石病院内科**

key words : long term hemodialysis, renal transplantation complications

〈要旨〉

今回我々は、シクロスポリンの投与が開始された 1983 年 2 月から 1992 年 12 月の間に当科で行った腎移植のうち、透析歴が 10 年以上の透析患者 55 例（長期透析群）と、透析歴が 10 年未満の透析患者 723 例（非長期透析群）で、腎移植の成績、合併症を比較検討した。平均年齢、死体腎移植の割合は、長期透析群で有意に高かった。生体腎移植では、親からの提供は比較的少なく、同胞、夫婦間の移植の割合が高かった。また HLA AB DR mismatch 数は、両群間で有意差を認めなかった。

移植患者の 5 年生存率は、長期透析群で 88.4%、非長期透析群で 91.8%、移植腎の 5 年生着率は、長期透析群で 79.3%、非長期透析群で 78.1%であり、いずれも両群間で有意差を認めなかった。

長期透析群では、低血圧を呈した全症例が移植後に正常血圧となった。また移植前に高血圧を呈した症例の 25% が正常血圧となったが、逆に移植前に正常血圧であった症例の 23% が高血圧となった。また総コレステロール値は腎移植後に有意に上昇した。

二次性上皮小体機能亢進症は、上皮小体摘出後症例も含めて長期透析群の 19 例(34.5%)に認めた。うち 3 例は、腎移植後に上皮小体全摘術を施行し、その他の 1 例は、移植腎結石を形成し、最終的には移植腎機能が廃絶した。

移植前の膀胱容量は長期透析群で有意に少なかったが、それに由来する尿路合併症は認めなかった。

悪性腫瘍は、長期透析群で 3/56 (5.3%)、非長期透析群で 9/760 (1.1%) に認めた。長期透析群の 3 例のうち 2 例は腎癌であり、移植前より存在していた。

長期透析例の腎移植の成績は良好であり、移植後も重篤な合併症を認めなかった。合併症のコントロールが難しい長期透析患者に対して今後はさらに移植を推進していく必要があると考えられた。

Clinical study of renal transplantation in the long term hemodialysis patients for more than ten years

Hiroaki Haruguchi, Kazunori Sonda**, Tatsuo Kawai, Ichiro Nakajima, Yoshihiko Nakagawa, Shohei Fuchinoue, Takashi Yagisawa*, Kazunari Tanabe*, Satoshi Teraoka, Tetsuzo Agishi, Hiroshi Toma*, Kazuo Ota

Third Department of Surgery, and Urology*, Tokyo Women's Medical College ; Department of Internal Medicine, Shiraishi Hospital**

Fifty-five renal transplant patients who had received HD for more than ten years before transplantation (long term group) were compared with 723 patients who had received HD for 0 to 9 years (non-long term group). The mean age and ratio of cadaveric transplantation were higher in the long term group. Patient survival rates

after five years were 88.4% in the long term group and 91.8% in the non-long term group. Graft survival rates after five years were 79.3% in long term patients and 78.1% in short term patients. There were no significant differences in allograft and patient survival between the two groups.

In the long term group, hypotension changed to normal blood pressure in all hypotensive patients. In 25% of hypertensive patients, hypertension changed to normal blood pressure, and normal blood pressure changed to hypertension in 23% of patients with normal blood pressure after transplantation. Total cholesterol levels after transplantation increased significantly.

Three of 19 secondary hyperparathyroidism (2° HPT) cases received total parathyroidectomy after transplantation in the long term group. In one case, a graft stone was found to be due to 2° HPT, and the graft function was lost.

In long term group, pretransplant urinary volumes were significantly low, and almost all patients suffered from urinary disorders one to two months after transplantation. Two cases of urinary leakage, one of graft stone, and one of graft VUR were found in the long term group. The patient with graft VUR had a neurogenic bladder but graft function was maintained under self catheterization.

We found 3/55 (5.3%) cases of neoplasia in the long term group, and 9/723 (1.2%) cases of neoplasia in the non-long term group. Two of the three cases were renal tumors which had existed prior to transplantation in the long term group, and one was accompanied by acquired cystic disease of the kidney that was evident after transplantation.

In conclusion, long term hemodialysis patients have good graft outcome and no severe complications. Specific complications in the long term hemodialysis patients do not interfere with kidney transplantation. Therefore kidney transplantation is indicated in long term hemodialysis patients who suffer from uncontrollable complications.

はじめに

長期透析によるさまざまな合併症の克服が現在の透析医療の最も大きな課題となっているが、腎移植が最も有効な方法であることには論を待たない。腎移植症例の多い欧米では長期透析患者が少なく、逆にわが国では腎移植症例が少ないことから、長期透析患者の腎移植の成績や合併症の改善に関する報告はほとんどなされていない。

本稿では、長期透析患者の腎移植の成績、合併症の改善の有無などを検討することにより、その問題点を明らかにし、今後長期透析患者に対して腎移植を推進していくには、なにが必要なのかを考察した。

対象と方法

免疫抑制剤として、シクロスポリンの投与が開始された1983年2月から1992年12月の間に、我々の施設の腎移植症例を対象とした。図1に透析歴別の患者数を示した。透析歴が10年以上の55例を長期透析群、10年未満の727例を非長期透析群として、腎移植患者の生存率、移植腎の生着

図1 透析歴別の患者数

率を比較検討した。また悪性腫瘍発生率、上部消化管病変、膀胱容量については、長期透析群と非長期透析群での比較を行い、また長期透析群では、心血管系・脂質代謝・骨代謝が移植前後でどのように変化するかを検討した。

背景因子を表1にまとめた。長期透析群は年齢、死体腎移植、同胞および夫婦間の移植の割合が高くなっていた。HLA AB, DR mismatch 数は、いずれも両群間で有意差を認めなかった。

シクロスポリン、メチルプレドニゾロンの2剤

表 1 背景因子

	長期透析群 (n=56)	非長期透析群 (n=790)
男女比 (M/F)	39/17	548/242
年齢 (歳)	16~ 57 (40.1±9.0)	2~ 60 (31.0±10.0)
透析歴 (M)	120~233 (150.0±25.3)	0~121 (35.4±28.9)
HLA		
AB mismatch 数	1.17±0.96	1.35±0.92
DR mismatch 数	0.73±0.63	0.75±0.57
ドナー		
死体腎 (人)	12 (21.4%)	115 (14.6%)
生体腎 (人)	44 (78.6%)	675 (85.4%)
親	23	481
同胞	18	166
夫婦	3	18
その他		10

1983~1992 年

表 2 患者生存率と移植腎生着率の比較

	生存率 (%)			生着率 (%)		
	1 年	3 年	5 年	1 年	3 年	5 年
長期透析群	98.1	92.6	88.7	96.1	86.7	76.4
非長期透析群	96.8	94.1	92.1	90.4	83.8	77.2

または、それにアザチオプリンまたはミゾリピンを加えた3剤を基本的な維持免疫抑制療法とした。統計解析は、unpaired *t*-test を用い $p < 0.05$ で有意差とした。生存率、生着率の計算は Kaplan-Meier 法で行い、有意差検定には logrank 法を用いた。

結果

1. 腎移植の成績の比較

長期透析群の腎移植患者の生存率は、1年、3年、5年それぞれ98.1%、92.6%、88.7%であった。非長期透析群では、1年、3年、5年それぞれ96.8%、94.1%、92.1%であり、両群間で有意差を認めなかった(表2)。

長期透析群の移植腎の生着率は、1年、3年、5年それぞれ96.1%、86.7%、76.4%であった。非長期透析群では、1年、3年、5年それぞれ90.4%、83.8%、77.2%であり、両群間で有意差は認められなかった(表2)。

2. 長期透析群の術前合併症と移植後の変化

1) 心血管系、脂質代謝

① 移植前後の血圧の変化

表 3 長期透析群における腎移植前後の血圧の変動

移植前		移植後	
低血圧	5 (10)	{ 低血圧 正常血圧	0 (0) 5 (100)
正常血圧	39 (75)	{ 正常血圧 高血圧	30 (77) 9 (23)
高血圧	8 (15)	{ 正常血圧 高血圧	6 (75) 2 (25)

() 内は%

長期透析群で術前収縮期血圧が100 mmHg以下であった低血圧の患者5例は、腎移植後いずれも正常血圧になった。術前に正常血圧であった患者の23%が高血圧となり、収縮期血圧が160 mmHg以上の高血圧患者の75%が腎移植後正常血圧となった(表3)。

② 移植前後の総コレステロール (T-Chol) 値の変化

長期透析患者の19例で移植前後のT-Chol値を比較した。移植前 144.4 ± 35.1 mg/dl, 移植後2~4週間後は 179.3 ± 31.3 mg/dl, 移植後3~11年の最近のデータでは 195.2 ± 41.5 mg/dl であり、移植後は移植前と比べて有意にT-Chol値が上昇した(図2)。

2) 二次性上皮小体機能亢進症

二次性上皮小体機能亢進症(2° HPT)を呈していた19例(34.5%)のうち、すでに上皮小体全摘

図 2 長期透析群における腎移植前後の T-Chol 値の変化

図 3 移植腎機能が良好であった 2°HPT 症例の移植後の C-PTH, ALP 値の推移

術 (PTx) を受けていた症例は 11 例 (20.0%) であった。移植後に典型的な経過をとった 1 症例を図 3 に示した。C-PTH 値は腎移植後早期に正常値まで低下し、以後低値を維持した。ALP 値は、移植後一時的に上昇したが、次第に低下し、正常値となった。

移植腎結石による通過障害のため移植腎機能が低下した症例の経過を図 4 に示した。透析再導入後に急激な C-PTH の上昇と手指骨折を伴う著明な線維性骨炎を認めたため、PTx を施行した。

3) 悪性腫瘍

長期透析群では、腎腫瘍 2 例、悪性リンパ腫 1 例 (計 3 例 (5.5%)) を認めた。悪性リンパ腫の症例は死亡した。腎腫瘍のうち 1 例は移植前に摘出し、他の 1 例は図 5 に示したように後天性腎嚢胞 (ACDK) に伴っていた。移植後は嚢胞の消失

図 4 移植腎機能が不良であった症例の Ca, C-PTH, ALP 値の推移

図 5 腎嚢を伴った ACDK 症例。
a : 移植前, b : 移植後。

に伴い腫瘍が明瞭となったため、腎摘出術を施行した。一方非長期透析群では 9 例 (1.1%) に移植後悪性腫瘍を認めた。

4) 消化器系

長期透析群 38 例と非長期透析群 86 例で移植前の胃内視鏡検査を行い、その所見を比較した (表 4)。胃のタコイボびらんは長期透析群で多く認め

表 4 上部消化管内視鏡所見の比較

	長期透析群	非長期透析群
正常範囲内, 萎縮性腎炎	17 (53)	49 (52)
表層性胃炎, 胃びらん タコイボ胃炎	7 (22) 4 (13)	19 (22) 3 (3)
十二指腸炎 十二指腸潰瘍	4 (13) 2 (5)	11 (13) 4 (5)
食道裂孔ヘルニア 食道炎	2 (5) 2 (5)	0 (0) 0 (0)
計	38	86

長期透析群 : 平均透析歴

非長期透析群 : 平均透析歴

() 内は%

られた。

5) 尿路系

長期透析群 35 例 (平均透析歴 154.4 ± 27.0 年) と, 非長期透析群 53 例 (平均透析歴 32.4 ± 27.3 年) で術前の膀胱容量を比較検討した結果, 前者で 51.3 ± 20.0 ml, 後者で 118.8 ± 70.1 ml であり, 前者で有意に少なかった。なお長期透析群では, 尿瘻 2 例, 腎結石 1 例, 移植腎 VUR を 1 例に認めた。

考察

1994 年 12 月 31 日現在の慢性透析患者数は 143,709 人で, そのうち 10 年以上透析を続けている患者は 31,774 人 (22.1%) であり¹⁾, 長期透析患者は年々増加傾向にある。しかし, 当センターで行われた腎移植 1,000 例の集計では透析歴 10 年以上の腎移植症例は 6.0% に過ぎない。

今回, 透析歴が 10 年以上の長期透析患者と, 10 年未満の非長期透析患者を比較した。背景因子としては, 長期透析群で年齢および死体腎移植の占める割合が高くなっていた。透析の長期化に伴い生体腎ドナー候補が限られてくることが原因と推測される²⁾。また生体腎移植でも親からの腎提供の割合は比較的少なく, 同胞, 夫婦間移植が多くなっていた。これは両親の高齢化が主な原因と考えられた。

両群の生存率, 移植腎生着率を比較したが, い

ずれも有意差を認めなかった。Cacciarelli ら³⁾は, 透析期間別に生存率, 移植腎生着率を比較し, いずれの群でも有意差を認めなかったと報告しているが, 透析歴 10 年以上の患者を対象とした比較は極めて少ない。

透析患者の死因の第 1 位は心血管疾患であり, 1994 年の統計では 31.3% に達している。今回の検討では, 移植前に高血圧であった症例の約 1/4 が高血圧のままであり, また正常血圧であった症例の約 1/4 が高血圧になった。移植後の高血圧の原因として, 自己腎⁴⁾, 拒絶反応⁵⁾, 移植腎動脈狭窄⁶⁾, 再発性腎炎⁷⁾, de novo 腎炎⁸⁾, ステロイド⁹⁾などが関与していると考えられている。鬼塚ら¹⁰⁾は, シクロスポリン投与群と非投与群で高血圧の頻度を比較し, 前者で 48.7% であるのに対して後者では 72.6% であり, シクロスポリン投与群で有意に高くなっていたと報告した。

長期透析患者では, しばしば, 心筋の肥大を主因とした心機能低下を認める。Huting¹¹⁾ は, 24 例に対して移植前後に心エコーを行い, 移植後で平均左房径と拡張終期の左室径の有意な拡張を認めたが, 左室壁重量に変化は見られなかったこと, また左室の ejection fraction, 心拍出量の有意な増大が認められたことを報告している。Okouchi¹²⁾, Van Den Broek¹³⁾ らも, 腎移植後に左室機能が改善した症例を報告しており, 腎移植後に心機能は改善すると考えられる。

移植患者では, T-Chol, TG, HDLC, LDLC, リポ蛋白の異常が見られると報告がある^{14,15)}。我々の検討では, 長期透析群で, 移植後に有意に T-Chol が高値となった。しかし, 250 mg/dl 以上の高 T-Chol 値を呈したものは, 移植後 3~11 年でも 19 例中 3 例にすぎず, この結果から移植後に高脂血症が悪化したとはいえない。

腎不全状態における代謝異常は移植により改善するが, 高脂血症や, 高血圧症は免疫抑制剤の副作用で悪化する可能性がある。移植によって動脈硬化が改善するか否かは, 術前の程度や, 免疫抑制剤の種類, 投与量にも関与することであり, 一概に論ずることはできない。

腎性骨異常栄養症および透析アミロイドーシス

図6 長期透析患者における腎移植後の尿路系の問題

は、長期透析にしばしば認められる合併症である。

高度の2° HPT 症例に腎移植を施行した場合、移植腎機能が悪化し、Ca, P 代謝が障害されると、PTx が必要になることがある¹⁶⁾。また今回の症例でも見られたように、移植腎結石を形成することも報告されている¹⁷⁾。PTH 値が著明に高値であるような症例では、腎移植前に PTx を行うのが望ましい。

また、移植腎機能が良好な症例でも、腫大した上皮小体、高カルシウム血症、ALP 値の上昇、骨関節痛が認められた場合は、PTx を躊躇する必要はないと考えられた。

アミロイドーシスは客観的に評価することが難しく、腎移植によって改善するかどうかは疑問視されているが、Nelson ら¹⁸⁾は ¹²³I SAP を用いた核医学検査で、腎移植症例ではわずかしこアミロイドが描出されないことを示し、アミロイドーシスが腎移植により改善することを示唆している。

透析の長期化に伴い、萎縮膀胱の程度が強くなることが予想されるが、今回検討した結果、長期透析群は、非長期透析群と比べて有意に術前の膀胱容量が少ないことが判明した。巴¹⁹⁾は腎移植前では無尿患者群で膀胱容量、コンプライアンスとも有意に低かったのが、移植後ではいずれも同等に増加していることを示した。また組織学的にも萎縮膀胱でも若干長が短くなるものの、5～6層の移行上皮が保たれていることを報告している。

長期透析群の1例で移植腎の VUR をきたしたが、この症例は術前の膀胱造影検査で排尿が不可能であった。その後自己導尿により VUR は軽快

しているが、慢性尿路感染による移植腎機能低下を引き起こす可能性が高く、注意が必要である。

移植腎結石を呈した症例は、腎機能の悪化に伴い2° HPT が進行し、腎結石を形成するという悪循環が起こったものと思われる。

2例で術後の尿瘻を認めたが、萎縮膀胱との因果関係は明らかではなかった。長期透析患者では、図6に示したような移植後の尿路系の問題を念頭において術後管理を行うことが重要である。

透析患者の ACDK とその癌化は最近注目されてきている。石川²⁰⁾は透析患者の腎癌を全国的に調査し、長期透析患者で危険性が高いこと、79.2%が嚢胞を有していたことを報告している。当センターでも、近年 ACDK に伴う腎癌患者数は増加している。また、今回の症例のように腎移植後に腫瘍が顕性化することがあるので、自己腎に対しても CT・超音波検査などを定期的に行う必要がある。

長期透析患者の合併症が、腎移植によって改善するか否かを整理して見ると、以下のように分けられる。

- 1) 改善の可能性が高いもの：低血圧・貧血・異所性石灰化
- 2) 進行の抑制が可能なもの：2° HPT・透析アミロイドーシス
- 3) 改善あるいは悪化するもの：高血圧症
- 4) 新たに出現あるいは悪化するもの：白内障・耐糖能異常・高脂血症・尿路合併症

腎移植が成功すれば、透析から離脱し、食事および水分摂取制限から解放され、身体的な爽快が得られるなど、医学的・精神的・社会的に大きなメリットがあることはいうまでもない。

長期透析患者に対して移植を推進するものとして、医学的には、透析アミロイドーシス、腎性骨異常栄養症、治療抵抗性の高血圧や低血圧、尿毒症性ニューロパチー、悪性腫瘍の危険性の増大などが、社会的には、透析施設やスタッフの相対的な不足や、医療費の増加などの問題がある。

逆に、長期透析患者が腎移植を受ける際の障害として、医学的には高齢化や心機能の低下が、また社会的、心理学的には、ドナー候補の不在、移

植医療に対する否定的な考え、社会生活のリズムの変化や、免疫抑制剤の副作用に対する不安などがある。しかし透析では、もはやコントロールがつかなくなった合併症に対しては、腎移植が最良の治療法であり、今後は長期透析患者への腎移植をさらに推進する必要がある。

結論

東京女子医科大学腎センターで行った腎移植を、透析歴が10年以上の長期透析群、10年未満の非長期透析群に分け、成績・合併症などに関して比較検討した。

移植患者の生存率、移植腎生着率はいずれも両群間で有意差は認めなかった。

長期透析患者に多い合併症としては、心血管疾患・脂質代謝異常・骨代謝異常・悪性腫瘍があるが、1) 低血圧・貧血などの腎移植で改善するもの。2) 2° HPT・透析アミロイドーシスなどの進行が抑えられるもの。3) 白内障・耐糖能異常・高脂血症などの悪化する可能性の高いものに分けられた。

悪化するものの多くは、免疫抑制剤の副作用によるもので、長期透析患者に特有に見られるものではなかった。

長期透析患者では、萎縮性廃用膀胱や神経因性膀胱などによる移植後の排尿障害が出現することが多く、注意を要する。

悪性腫瘍の発生率は長期透析患者で高かったが、3例中2例は移植前に悪性腫瘍が存在していた。特に長期透析患者の移植前後では悪性腫瘍の発生を考慮し、定期的な検索が必要である。

文献

- 1) 前田憲志：わが国の慢性透析療法の現況（1994年12月31日現在）. 日本透析医学会統計調査委員会, 1995
- 2) 太田和夫, 高橋公太, 本田 宏, 岡 隆宏, 高橋 隆, 遠藤 晃：わが国における腎移植施設の現状と患者および施設に対する実態調査—第2報 移植腎生着患者の医学的状況—。腎と透析 35 : 801-807, 1993
- 3) Caccinarello TV, Sumrani N, Dibenedetto A, Hong JH, Sommer BG : Influence of length of time on dialysis before transplantation on long-term renal allograft outcome. Transplant Proc 25 : 2474-2476, 1993
- 4) Van Ypersele de Strihou C, Vereerstraeter P, Wauthier M : Prevalence, etiology and treatment of late posttransplantat hypertension. In "Advances in nephrology", ed Hamburger J, et al. vol 12, p 41, year book medical, Chicago, London, 1983
- 5) Curtis JJ, Luke RG, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P : Benefits of removal of native kidneys in hypertension after renal transplantation. Lancet ii : 739-742, 1985
- 6) Huysmans FT, Hoitsma AJ, Koene RA : Factors determining the prevalence of hypertension after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2 : 34-38, 1984
- 7) Tilney NL, Rocha A, Strom TB, Kirkman RL : Renal artery stenosis in transplant patients. Ann Surg 199 : 454-460, 1984
- 8) Campese VM, Feinstein EI, Finck E, Silberman H, Chandrasoma P : Hypertension in a renal transplant recipient. Am J Nephrol 4 : 262-271, 1984
- 9) Curtis JJ : Hypertension and kidney transplantation. Am J Kidney Dis 7 : 181-196, 1986
- 10) 鬼塚史朗, 八木沢隆, 海老原和正, 中沢速和, 高橋公太, 寺岡 慧, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫, 加藤貞春 : 腎移植後高血圧—azathioprine 使用群と ciclosporine 使用群との比較検討。東女医大誌 59 : 161-166, 1989
- 11) Huting J : Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after transplantation. Am J Cardiol 70 : 1481-1484, 1992
- 12) Okouchi Y, Arisaka H, Shimada A, Miyamoto K, Takase S, Suzuki T : Improvement of left ventricular function in a patient with uremic cardiomyopathy : report of a case. Surgery today 23 : 998-1002, 1993
- 13) Van Den Broek JH, Boxall JA, Thomson NM : Improved left ventricular function after renal transplantation. Medical J Australia 154 : 279-280, 1991
- 14) Ponticelli C, Barbi GL, Cantaluppi A, DeVee-

- chi A, Annomi G, Donati C, Cecchetti M : Lipid disorders in renal transplant recipients. *Nephron* 20 : 189-195, 1978
- 15) Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF : Lipid abnormalities in uremia, dialysis, and transplantation. *Kidney Int* 19 : 625-637, 1981
- 16) 富永芳博, 打田和治, 山田宣夫, 折原 明, 河合真千夫, 田中勇治, 森本剛史, 加藤忠行, 佐竹 満, 平 昇, 加藤 裕, 幅 俊人, 浅野浩史, 林 衆治, 高木 弘 : 腎移植後のホルモン調節—上皮小体機能. *臨床透析* 3 : 527-534, 1987
- 17) Sitges-Serra A, Esteller E, Ricort MJ, Caralps A : Indications and late results of subtotal parathyroidectomy for parathyroidism after renal transplantation. *World J Surg* 8 : 534-539, 1984
- 18) Nelson SR, Hawkins PN, Richardson S, Lavender JP, Sethi D, Gower PE, Pugh CW, Winearls CG, Oliver DO, Pepys MB : Imaging of haemodialysis-associated amyloidosis with ^{125}I -serum amyloid P component. *Lancet* 338 : 335-339, 1991
- 19) 巴ひかる : 透析患者の廃用膀胱に関する研究. *東女医大誌* 58 : 1185-1193, 1988
- 20) 石川 勲 : 透析患者にみられる腎細胞癌の現況—1992年度アンケート集計報告—. *透析会誌* 26 : 1355-1362, 1993