腎移植について

信州大学医学部泌尿器科教室

教授　柿崎　勉

はじめに

最近腎移植の問題が医学界の topic の一となっているが，この研究は実はかなり古くから行われており，既に今世紀の初に Ullman, Carrel 等は動物実験を行っている。人間における同種腎移植はずっと遅れて Voronoy (1936) により初めて屍体腎によって試みられ，その後近年まで散発的に報告が見られたが，すべて不成功に終った。その理由は移植された腎と受給者との間の移植免疫反応についての知識と対策に乏しかったためである。この対策が実施されるようになったのは1960年前後からで，これを境として各国で腎移植の研究が急に盛んになり，移植後長期生存例の報告も漸次増加しつつある。本邦では腎移植の研究は根岸 (1952) ⑩の犬における腎の自家移植の報告が最初のもののようで，その後楠等 (1955)，石川 (1955) の自家及び同種移植実験の報告があり，1956年には楠等⑪は本邦で初めて同種腎移植の臨床例の1例を報告した。その後本邦でも漸次広く取上げられるようになり，3年前日本泌尿器科学会のテーマとして取上げられ，多くの研究機関でこの問題の共同研究が始められている。その成果の一端は昨年9月東大泌尿器科教室の同種移植成功例として報告されたことは周知の通りである。

然しながら腎移植に関しては尚未解決の重要問題が多数に存在しており，現在はまだ臨床的活用の段階に達していない点は銘記されねばならない。以下腎移植の諸問題について概観してみよう。

Ⅰ　腎移植の種類

次の3種類がある。

1.　自家移植 Autotransplantation

これは自己の腎を別の部位に植替えるもので，既に成功している。ただ臨床上必要となる場合は殆んど考えられない。

2. 同種移植 Homotransplantation

次の2の場合がある。

1) 健康者の腎を貰って移植する場合

2) 屍体 Cadaver の腎を移植する場合

いづれも後述の移植免疫反応が必発する。但し一卵性双生児間の腎移植では移植免疫反応が起らない点で自家移植と同じで，この意味で同系移植 Isotransplantation というが，一般の同種移植とは本質的な相異がある。

同種移植では先づ腎を入手する点に種々の困難な問題がある。このため死者の腎を適当な方法で保存し，必要に応じて移植に用いようという研究も最近盛んになりつつある。

3.　異種移植 Heterotransplantation

これは人間に近い異種動物の腎を取って人に移植する場合で，これも極く最近臨床例の報告が出始めている。勿論この場合も強い移植免疫反応が必発する。

Ⅱ　腎供給者 Donor と受給者 Recipient 間の移植に必要な前提条件

従来問題とされた事項は次の如くである。

1.　血液型

血液型は必ずしも同型を必要としないとされているが，異型の場合は移植後の初期に赤血球凝集反応を起し危険を招く恐れがあり，又従来の成績で成功率が低かった事実から現在は同型にすべきだという意見が強い。

2.　年令と性

年令については Starzl 等⑳は64例の同種移植で，1年以上生存例は34才以下が66.7%，それ以上では44%の成績を得て，若い Recipient に適することを示している。又 Donor としては20～40才の健康者が適当とされている。性については同性の方がいいという主張もあるが，細部はまだ不明である。

3.　血縁関係

これは同種移植腎の生着に重大な影響のあることが明らかとなった。いままでの成績によると同胞間が最もよく，次がその他の血縁者間で，非血縁者ではかな

り成績が落ちる。

4. 組織適合性 Histocompatibility

血液型は遺伝因子により決まる血液型抗原で分類され，同型血液間の輸血では凝集反応は起らない。組織にも同様に遺伝因子により決まる抗原があり，これが組織移植の際移植抗原として免疫反応を惹起することが明らかとなった。同種移植の場合移植組織によって起される免疫反応の強さは Donor と Recipient がどの程度に共通の移植抗原を持っているかに懸っている[30][2][3]。これが組織適合性の問題である。この際若し両者の移植抗原が全部同じであれば移植免疫反応は起らない。自家移植の場合がこれであり，一卵性双生児間の移植もこれに相当する。共通した移植抗原が少ない程強い移植免疫反応が起ると考えられる[14]。子は親より遺伝因子を受けているから当然親子兄弟間の共通移植抗原が他の場合に比して最も多いと考えられ，これが腎移植に最もいい成績を示す理由と考えられる。そこで両者間の組織適合性の程度の判定ができれば移植に至適の Donor の選択が可能となるであろうが，現在のところ未だ確実な検査法はない。この判定法 (tissue typing 又は tissue matching) として今までに考案された主な方法は次の如くである。

1) 皮膚移植試験 (所謂第3者法)

Rapaport[29]は第3者の皮膚に Recipient の皮膚片を移植し，それが脱落した後に何人かの Donor 予定者の皮膚片を移植し，最も早く脱落したものが Recipient と共通抗原を有すると推定した。この方法の価値はまだ明かでない。

2) 白血球凝集反応

赤血球には移植抗原は含まれていないが，白血球は移植抗原を持っていることが明らかとなった[7][21]。Payne[17]は多産婦の血清中にその子供の末梢血液中の白血球を凝集する特異の抗体が存在することを認めた。これは父の抗原を持った胎児の細胞が胎盤を通過するため，それによって母が免疫を起した結果であるという[4]。同様の白血球凝集反応は何回も輸血を受けた人や同種皮膚移植を受け，その脱落した人においても認められている。このような白血球凝集素を含む血清を繰返し吸収して標準血清を作ればこれを用いて白血球の型を分類し得るし，又組織適合性検査にも応用が可能となろう。この問題は van Rood 等[20]により開拓されて来たが，臨床的価値についてはまだ結論が出ていない。

3) リンパ球皮内反応

Brent 等[5]の考案した方法で，Recipient の末梢血中のリンパ球を集めて浮遊液とし，Donor 予定者に皮内注射し，48時間後の発赤硬結の程度から両者の組織適合性を判定しようとするものであるが，これもまだ臨床的価値は認められていない。

4) 白血球刺戟試験

Bain 等[2]，Bach 等[1]の考案した方法で，Donor 及び Recipient の末梢血中のリンパ球又は白血球を混合して培養すると或る細胞は大きな塩基好性細胞に変化し，核分裂も見られ，又培養液中にγグロブリンが出現する。その数は両者の組織不適合の程度に平行して増加するという。この方法の能力もまだ不明である。

5) レ線照射 Hamster test

Ramseier 等[22]の方法で，2人の血液から得たリンパ球の混合物を，致死的レ線照射した Hamster に皮内注射すると皮膚反応を起すが，その程度は組織不適合性の程度に平行するという。この方法の価値も今後の検討に待たねばならない。

5. 細菌感染の除去及び予防

移植腎又は Recipient に細菌感染があると不成功に終るという従来の経験から，移植前後に亘る感染の除去及び予防の必要性が最近強く認識されて来た。このため患者の術中術後の処置及び環境はすべて無菌的でなければならないという意見が強くなっている[13]。

Ⅲ 腎移植の操作上の問題

1. 移植の術式

この問題に関する限り大きな点は現在大体解決の域に達している。術式の概要は

①原則として Recipient の両腎は剔除

②移植部は鼠蹊靱帯の上方腸骨窩とする。

③腎動脈は a. hypogastrica 又はその分枝に，腎静脈は v. iliaca ext. に吻合

④尿管は膀胱底部に移植

尚移植腎は1本の腎動脈を持つものであること，又 Recipient の下部尿路は正常でなければならないという条件が主張されている。

2. 移植腎に対する処置

1) 移殖腎の阻血時間

Donor から腎を摘除して Recipient に移植を終るまでの時間は可及的短い方が移植後の腎機能恢復に有利であることが知られ，現在では大体30分前後で完了することが必要とされている。但し屍体腎では一応貯蔵されるため，この時間は遙かに長くなる。それでも生着期間は最近の報告では非血縁者の同種移植と大差はない。

2) 移植腎の灌流

摘除した腎は直にリンゲル液又はこれに人蛋白を加えた液等で灌流が行われる。どのような液が至適かは尚明らかではない。

3) 移植腎の損傷防止

移植腎を損傷すると生着し難くなるので，その扱いには厳重な注意が要求されている。

Ⅳ　同種移植に必発の拒否現象

これが腎移植の最難関を形成している。拒否現象 Rejection Phenomenon とは移植された腎が数時間乃至数日後突然無尿を起してその機能を停止する現象で，主として免疫反応によると考えられている。その機転はまだ充分明らかではないが，移植腎の移植抗原がまだ不明の方法で Recipient の網内系組織に達し，ここで遺伝因子情報が伝達され，免疫学的に能力のあるリンパ球様細胞が賦活されて抗体（細胞結合性といわれる）を産生する。次でこの細胞は血液を経て移植腎に達し，特にその小葉間動脈において著しい免疫反応を惹起する⑥。即ち小葉間動脈の進行性破壊，尿細管周囲間質の浮腫，間質細胞の集積等が合して腎血流を強く障害して乏尿を来たす。これは更に進んで急速な無尿と，より大きな血管の物理的破壊に導き，出血を来たすに至る⑩⑱。この現象の結果移植腎は壊死に陥り，患者は尿毒症を起して死亡する。

1. 拒否現象の臨床発現状態

次の変化が概ね順に急速に出現する。①発熱　②移植腎部の疼痛性腫脹　③尿量の減少　④蛋白尿　⑤血尿→無尿　⑥BUNの上昇　⑦移植腎の突然の出血　⑧尿毒症状態

2. 拒否現象の早期発見法

拒否現象は早期に発見して適切な処置を施せば恢復し得ること，即ち可逆性であることが明らかとなった。そのため早期発見法が探求されているが，現在のところ前記の症状を早く捕えるほかに方法がない。最近血中及び尿中の諸酵素の変動を追求して早くこれを予知しようという試みがなされている⑨⑳⑮。

3. 拒否現象抑制法

いままでの抑制法は表1の如くであるが，いづれも

表1　　拒否現象抑制法

1. レ線照射法
   1) Recipient の高圧レ線全身照射（Couvelaire）
   2) Recipient の移植部位及び脾への局所照射（Woodruff 等）
   3) 移植腎への局所照射（Shackman 等）
2. 免疫反応抑制薬物投与法
   azathioprine（Imuran）
   corticosteroids（Predonisone）
   Actinomycin C
   azaserine
   6-methylaminopurine
   4-hydroxy-pyrazolopyramidine
   methotrexate
   6-diazo-5-oxo-1-norleucine
   6-mercaptopurine
3. 脾摘除
4. 胸腺摘除

単独では力が弱く，いくつかを併用するのが一般である。どの方法が最善かまだ結論が出ていないが，現在では Imuran を主とし，Corticosteroid 或は Actinomycin C を併用する薬物投与法が主力となっている。レ線照射法と薬物投与法は共に代謝抑制作用を利用するものであるから，一般にその作用の強い程 Recipient に対する副作用は強くなる。殊に細菌に対する防衛力を著しく低下させる結果拒否現象は抑制し得ても細菌感染で死亡することが多く，その兼合が難しい問題となる。脾及び胸腺は従来抗体産生の主要臓器として知られているが，これらの摘除が移植免疫反応抑制にどの程度に力があるかは疑問として残されている。

Ⅴ　腎移植のいまゝでの成績

前記のような様々の方法を講じて人体に同種又は異種腎移植を行った成績はどうなっているか。1965年3月15日までに世界中から The Human Kidney Transplant Registry (Washington) に報告された同種腎移植672例についての Murray 等⑭の報告では表2の如き成績となっている。これによると1年以

表 2　1965年3月15日現在の腎移植成績
(Murray 等, 1965 の報告)

Donor	計	生存	1年以上生存 数	1年以上生存 %	最長生存年数と例数 年数	最長生存年数と例数 例
一卵性双生児	36	27	23/32	72	7, 9	2
二　〃	9	4	3/6	50	6, $6^1/_2$	2
同胞	102	57	34/66	50	3, $3^3/_4$	2
其他の血縁者	189	94	43/112	38	3	3
非血縁者	95	16	7/68	10		
屍体	241	70	11/108	10	2, $2^1/_2$	2
計	672	268				

上生存は一卵性双生児の場合の72%は別として，成績のいい同胞でも半数しかない。非血縁者と屍体腎では共に僅かに10%である。然しこれは免疫抑制処置の開発初期の例も含まれているからで，長期生存率は年々増加していることは表3でも明らかである。Starzl 等(1965)[28]の報告では64例中1年以上生存が57.8%で，肉親から貰ったものでは67.4%，非血縁者でも33.3%の成績を示している。彼等の最近の報告[29]ではDonorが血縁者の場合は21月以上生存が65%であるという。又 Prout 等 (1967)[21]の87例では表4の如く，血縁者では1年以上生存が72%となっている。恐らく今後成績は更に向上するであろう。

表 3　同種移植の生存率 (1965. 5. 15現在)
(Murray 等の報告)

年次	症例数	1年以上生存実数，%	症例中屍体腎移植
15. 3. 1962 以前	70	2, 3%	24
1962 ～ 1963	53	10, 19%	21
1963 ～ 1964	231	85, 37%	63
1964 ～ 1965	273		133

表 4　腎移植の成績
(Prout 等, 1967)

Donor ＼ 生存期間	0～1年	1～2年	2～3年	3～4年	1年以上計
血縁	16/18 89%	9/11 82%	12/21 57%	3/6 50%	40/56 72%
屍体	10/10 100%	6/11 55%	2/7 29%	— —	18/28 64.7%
非血縁				0/6 0%	0/3 0%
					58/87 67%

屍体腎の移植は表2の如く意外に多く行われている。その1年以上の生存率は10%である。然し最近の報告では Mowbray 等[12]は3～22月生存が40%，Straffon 等[31]は79腎を移植し，11月以上機能しているものが24%，4月以上のものが33%あるという。Prout 等[21]の成績は表4の如くで，1年以上生存が55%もある。このように屍体腎の場合でもその成績は年々向上している。

異種腎移植はまだ少数の報告を見るに過ぎない[27][25][8]。Porter 等[19]の報告によると免疫反応抑制法が案出されて以後少くとも22例あり，用いられた動物はチンパンヂーで13例，猩々で8例，赤毛猿で1例であるという。大部分の腎は10日～9週間機能を続け，唯1例 (Reemtsma) のみが9月生きたという。一般に移植免疫反応は同種移植より高度且激しかったという。この方法が臨床に役立つ可能性があるか否かは今後の研究に待つほかない。

むすび

腎移植の成績は年々向上しているが，まだ研究は初期の段階にあるのであって尚未解決の問題が甚だ多い。殊に組織適合性の検査法と移植免疫反応の抑制法は最難関をなしており，これらが今後の研究の重点となることは明らかである。この問題が解決されない限り腎移植の安易な臨床適用は許されないであろう。

参考文献

①Bach, F. et al Science 143 : 813, 1964
②Bain, B. et al. Science 145 : 1315, 1964
③Billingham, R. E. S. G. O., 121 : 275, 1965
④Billingham, R. E. New Engl. J. M., 270 : 667, 720, 1964　⑤Brent, L. et al. Brit. M. J., Ⅱ : 269, 1963　⑥Brosig, W. et al. Urol. int., 21 : 97, 1966　⑦Friedman, E. A. et al. J. Clin. Invest., 40 : 2161, 1961　⑧Hitchcock, C. R. et al. J. A. M. A., 189 : 934, 1964　⑨Koo, G. C. G. et al. Surg. Forum 16 : 256, 1965
⑩Kounts, S. L. et al. Nature 199 : 257, 1963
⑪楠隆光他：日泌尿会誌 47 : 857, 1956
⑫Mowbray, J. F. Brit. Med. J., Ⅰ : 1387, 1965
⑬Murray, J. E. et al. Am. J. Surg., 105 : 205, 1963　⑭Murray, J. E. et al. Transplantation 3 : 684, 1965　⑮Najarian, J. S. et al. Surg.

Forum **16**：258, 1965　⑯根岸博　日泌尿会誌 **43**：189, 1952　⑰Payne, R. Blood **19**：411, 1962　⑱Porter, K. A. et al. Lab. Invest., **13**：809, 1964　⑲Porter, K. A. et al. Brit. J. Urol., **37**：274, 1965　⑳Prout, G. R. et al. Surgery **56**：283, 1964　㉑Prout, G. R. et al. J. Urol., **97**：409, 1967　㉒Ramseier, H. et al. Lancet I：622, 1965, & Urol. int., **21**：173, 1966　㉓Rapaport, F. T. et al. Fed. Proc., **20**：36, 1960　㉔Rapaport, F. T. et al. Ann. N. Y. Acad. Sci., **120**：280, 1964　㉕Reemtsma, K. et al. J. A. M. A., **187**：691, 1964　㉖van Rood, J. J. et al. J. Clin. Invest., **42**：1382, 1963　㉗Starzl, T. E. et al. Transplantation **2**：752, 1964　㉘Starzl, T. E. et al. Ann. Surg., **162**：749, 1965　㉙Starzl, T. E. et al. Urol. int., **21**：159, 1966　㉚Snell, G. D., J. nat. Cancer Inst., **14**：691, 1953　㉛Straffon, R. S. et al. S. G. O., **123**：483, 1966