

# Vascular Street

## 第12回七隈移植医療カンファレンス

臓器移植医療センター開設10周年記念講演会 - 福岡大学臓器組織移植の歩み -

特集



福岡大学医学部泌尿器科学  
講師 中村 信之 先生



福岡大学医学部眼科学  
助教 佐伯 有祐 先生

はじめに

移植（いしょく）とは、「提供者（ドナー）」から「受給者（レシピエント）」に組織や臓器を移植する医療行為のことである。移植で用いられる組織や臓器を「移植片」というが、一般には臓器を移植する場合が話題となるため臓器移植（ぞうきいしょく）として知られている。臓器移植は、腎臓、肝臓・心臓・肺などがあり、一方、組織移植は、皮膚、骨・血管・角膜などがある。今回は福岡大学泌尿器科講師の中村信之先生に「福岡大学病院の腎臓移植」について、眼科の佐伯有祐先生には「福岡大学における角膜移植術10周年」を語っていただく。

### 「福岡大学病院の腎臓移植

- 長期生着に向けての取り組み -

福岡大学医学部泌尿器科学 講師 中村 信之 先生

腎移植はどのように行われるのかとの質問がよくあります。提供者からの一つの腎臓を、移植をうける方（レシピエント）の下腹部に置きます。移植する腎臓の動脈と静脈をレシピエントの動脈と静脈とそれぞれ吻合します。移植する腎臓についている尿管は膀胱に吻合します。廃絶した2個の腎臓は、感染など起こさなければそのまま置いたままです（図1）。腎移植はどの患者さんにも最適な治療法ではありません。専門医がそれを十分に説明すると思います。

福岡大学病院の腎臓移植の現状と長期生着に向けての取り組みについて報告させていただきます。福岡大学病院では、有吉朝美名誉教授がカリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）に腎臓移植手術の見学に行かれた後、

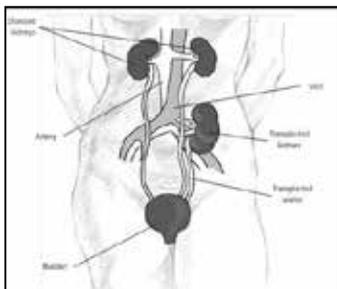


図1

1984年8月に第一例目の腎臓移植が行われました。有吉朝美先生、大島一寛先生、腎臓内科の内藤説也先生のチームでした。当時は感染症に細心の配慮をし、真夏の8月、部屋の冷房を止めて空気清浄機を使用したとのこと。その後、腎臓・膠原病内科の斉藤喬雄先生、小河原悟先生、現在は中島衛教授、笹富佳江准教授、泌尿器科は田中正利教授を中心に腎臓移植に取り組んでおります。患者さんは、福岡県内は勿論、佐賀、長崎、大分、さらには五島や対馬からも毎月通院してこられます。移植を受けるレシピエントの原疾患を見てみると、以前と比較してこの10年間、原疾患が多様化しています。来院時から視力障害や冠動脈にステントが挿入されているなど、合併症のある糖尿病性腎症の透析患者さんで腎移植を希望する方が増えてきています（図2）。このような症例では関連他科の先生方のご協力を受けております。

以前は移植できなかった ABO 血液型不適合腎移植も、術前のリツキシマブ投与や血漿交換を行うことで腎移植が可能となっており、当院でも良好な成績を取っています。その他の注意を要する原疾患として、細胞のライゾソームの酵素欠損で心臓や腎臓その他の臓器障害が生じる Fabry（ファブリー）病があります。この患者さんは酵素補充療法が必要で、移植後も腎臓・膠原病内科や循環器内科などの協力で酵素補充療法や心血管疾患の管理を行っています。

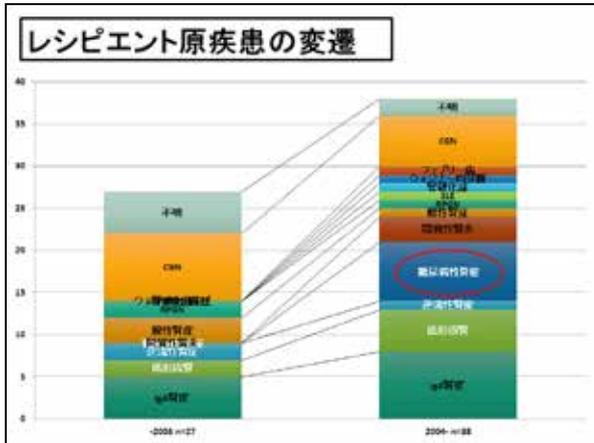


図 2

腎移植の成績に関して、最近10年とそれ以前を比較しました。免疫抑制剤やその他、感染症診断、治療技術の進歩により、腎移植の成績も改善しています。2004年以降の生体腎移植の5年生着率は100% (全国92.3%)、10年生着率は94.4% (全国84.9%)、献腎移植の10年生着率は75.0% (全国66.3%)と全国の成績を上まわっています(図3)。

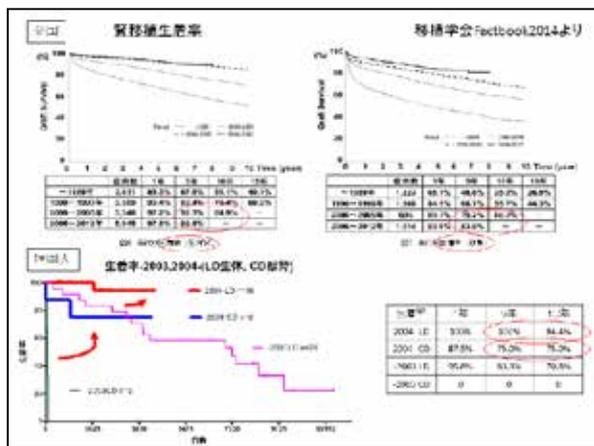


図 3

今後予定しているハイリスクの腎移植に、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) があります。aHUSは遺伝子変異による補体制御異常で血栓性微小血管障害を生じる疾患です。移植前に血漿交換とヒトモノクローナル抗体の投与を行わないと移植腎はすぐに廃絶します。現在 aHUS を原疾患とし、以前他の病院で腎移植後3ヶ月に移植腎機能が廃絶した既往のある患者さんが当院での献腎移植を希望して登録しています。また多嚢胞腎で腹腔内に両側の腫大した自己腎があり、腎移植を希望している患者さんもいます。このような症例に対して、九州のさまざまな腎移植病院との情報交換や、移植経験の豊富な国内外の移植医の意見を聞きながら行っています。

腎移植では、短期的な成績に加えて、移植腎の長期生着させるために、どうするかが重要です。課題は免疫学的因子と非免疫学的因子があります。免疫学的因子は急性や慢性の拒絶反応を生じないようにすることですが、非免疫学的因子は高血圧、高脂血症などの全身管理を行うことです。免疫学的因子に対しては、歴史的に様々な免疫抑制剤が開発されていますが、我々は維持免疫抑制剤として、主にタクロリムス、プレドニゾロン、高容量ミゾリピン、バジリキシマブに加えて、エベロリムス (EVR) を使用し

ています。高容量ミゾリピンを使用することで急性拒絶反応の頻度を増やすことなく、サイトメガロウイルス感染などの感染症の頻度を減少させています。エベロリムスは免疫抑制作用に加えて、感染症の抑制、長期的には抗腫瘍効果や心血管障害にも良いとされています。移植後5年以内で血清クレアチニン3以下の症例には良いとの報告があり、使用してみたところ血清クレアチニンが低下し、eGFRの上昇が認められる結果が得られ、現在すべての適応症例に投与しております。また非免疫学的因子に対して、腎移植後の内科的合併症のガイドラインがありますので、それに沿って高血圧、脂質異常症、糖尿病などを外来で管理し、時に全体を横断的に振り返って患者さんにフィードバックしております。また他施設の講師を招いての患者さん向けの講演会を年1回程度開催しております。

大学病院ですので、情報発信にも努めております。国内の学会には年1-2回、国際学会にも2年に1回程度発表、雑誌への投稿も行っております。学会の開催は、これまで腎臓内科の内藤説也先生が組織適合学会、第14回九州腎移植研究会を開催され、泌尿器科でも昨年第35回九州腎移植研究会を開催しました。この時には、新たな移植腎病理の検討やレシピエント移植コーディネーターの初めての会合などを行いました。また腎移植では、心停止後に腎臓が提供される献腎移植が行われることがありますが、原則として人工呼吸器を外すなど行わずに心停止まで待機する日本独特の提供では、死戦期に血圧が低下する過程で、尿量減少や腎機能の低下が生じることがあります。その際に提供される腎臓が移植に使用できるか否かの評価を求められます。日頃悩んでいるこのドナー因子について、臓器移植ネットワークと協力してデータ解析を行い、入院時の血清クレアチニンが良好であれば、心停止前の血清クレアチニン上昇は問題なことや、血圧低下による無尿は3日間程度までであれば問題ないことなどのデータを得ることが出来ました(図4)。

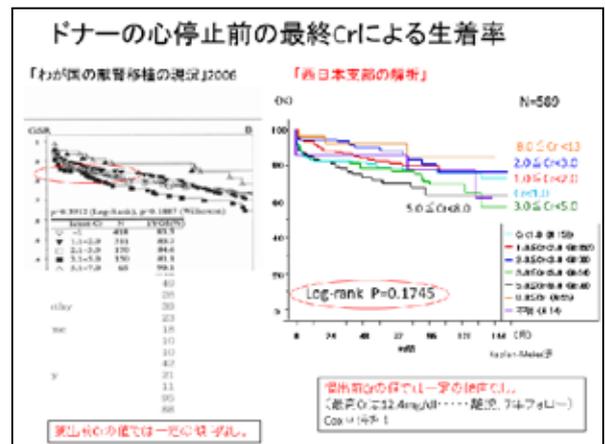


図 4

生体腎移植の腎臓提供者(ドナー)保護に関しても、数年前に私の留学先の Oregon Health Science University(OHSU) の John Barry 教授の協力で調査を行い、OHSU の生体腎移植3500例の調査で生体腎移植の腎臓提供者の0.33%がその後腎不全に陥っていることがわかりました。当院の生体腎移植ドナー 54例についても同様に調査しました。当院では母親がドナーとなることが多く、年齢的には50-60歳頃提供された方が多いのですが、1例で40歳代後半に腎臓を提供し、50歳代後半に蛋白尿が出現、70歳になり血清クレアチニンが4まで上昇している方がおられました。このような事が起こりえますので、生体腎移植ドナーの方にも術後年に1回は通院していただき、ドナー保護にも努めております。

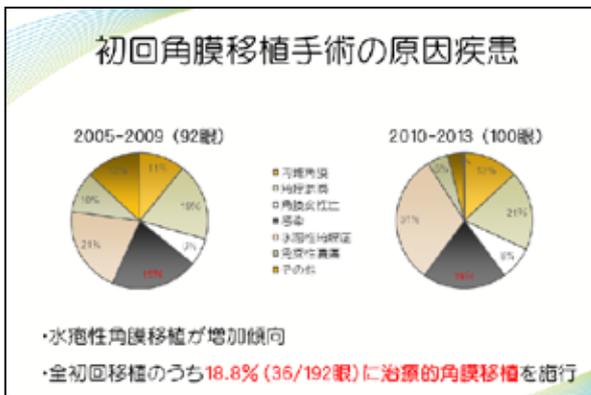
福岡大学病院での腎臓移植は、これら様々な点を考慮しながら、外来、手術室、病棟、透析室の看護師さんや技師さん、病理部の久野敏先生を始めとした他科の先生方や事務担当の方、検査技師さん、薬剤師さんなど、多くの方々にサポートしていただいております。今後は栄養士さんや、メディカルフィットネスセンターなどを活用しながら移植患者さんを支えていけないかと考えております。

「福岡大学における角膜移植術  
～ 10th anniversary ～」

福岡大学医学部眼科学 助教 佐伯有祐先生

福岡大学医学部眼科学教室に内尾教授がご就任され、角膜移植を開始して10年ということで話をさせていただきます。

まずは角膜と角膜移植術について簡単に説明させていただきます。角膜は目の表面を覆う、透明な組織で、血管がないことが移植医療に非常に大きな利点となっています。そして、上皮、実質、内皮の3層構造で実質と内皮は再生致しません。特に内皮は角膜の実質の水分を前房中に引いているという非常に大切な働きをしていますので、これが障害されると角膜の透明性を維持できなくなり移植の適応になります。その他の特徴は、眼外からは涙液、眼内からは房水に接触しており、厚さは0.5mmです。角膜移植が必要な疾患は、遺伝的疾患としては角膜変性症や円錐角膜、外因的疾患としては、感染症や外傷、内眼手術後の角膜内皮の障害(水疱性角膜症)などがありますが、角膜の透明性が失われたことが原因で視力が低下している症例はほぼ全て適応となります。



角膜移植の最もオーソドックスな基本術式は全層角膜移植です(図5)。これは前述した角膜三層(上皮、実質、内皮)をすべて交換する術式です。真空トレパンで全層を打ち抜いてドナー角膜を全層縫合します。最近では、角膜の悪い層のみ交換するいわゆるパーツ移植が確立してきました。当院でも積極的に施行している深層層状角膜移植ですが、これは上皮もしくは実質の浅層が障害されている症例に行います。だいたい8割から9割の角膜実質まで交換し、角膜内皮が温存できます。内皮を残すことのメリットとして、拒絶反応がおこりにくいことが挙げられます。もう一つのパーツ移植は内皮移植です。角膜内皮だけを移植する方法ですが、これに向けての体制が当科でも整っておりこれから施行していく予定です。

次に現状や手術成績についてお話をします。角膜移植を開始した2005年から2015年まで、角膜移植症例数は増加しており現在

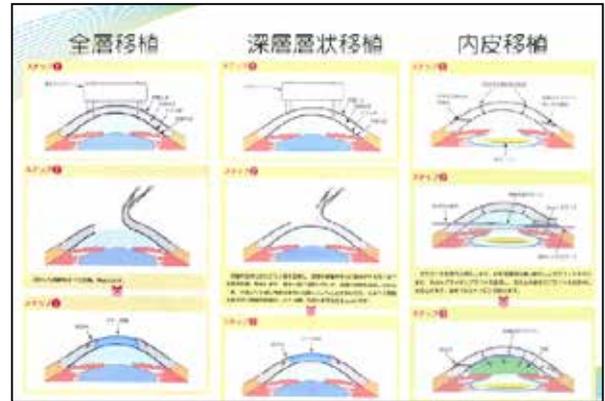


図 5

では年間50症例強施行しております。福岡県アイバンクで供給できるドナー角膜は3割から4割程度であり、その他は他県にコンサルトして手術を行っているのが現状です。

角膜移植の原因疾患ですが、前述した角膜内皮の障害によりおこる水疱性角膜症が最も多く、次に多いのは感染症です。当院の特徴として、感染症の急性期に移植を行う、いわゆる治療的角膜移植を多く施行しています。まず全層角膜移植の術式を説明します。真空トレパンで角膜を全層うちぬき、はさみで切り取り合します。高濃度のヒアルロン酸を置いてドナー角膜を4方向仮縫合して、その後は、連続縫合を行って手術を終了します。次に表層角膜移植について説明します。これはトレパンで角膜実質の80%の深さまで切開し、層状に剥離します。空気で実質を分離し層状に実質を切除していきます。内皮層を残してドナー角膜を厚みがあうようにトリミングして連続縫合を行います。角膜移植の手術成績は、ほぼ手術後に視力は向上している結果となっております。

角膜手術のこれからについて述べさせていただきます。まず、課題として再手術を減らさなければいけません。全層角膜手術57症例の21%が最終的に再手術となってしまいます。他の施設と比較し決して悪いわけではないのですが、やはりなるべく再手術はさけないといけません。最大の再手術の原因は拒絶反応です。そこで、拒絶反応がどの程度起こるのかということも調べました。1年で25%の症例で拒絶反応がおこります。拒絶反応はステロイドを使用することにより回復することもあります。再手術の最大の原因となります。そして初回手術と二回目以降のいわゆる再手術で拒絶反応の起こりやすさを比較したグラフ(図6)ですが、明らかに再手術の方がさらに拒絶反応が起こりやすいですね。

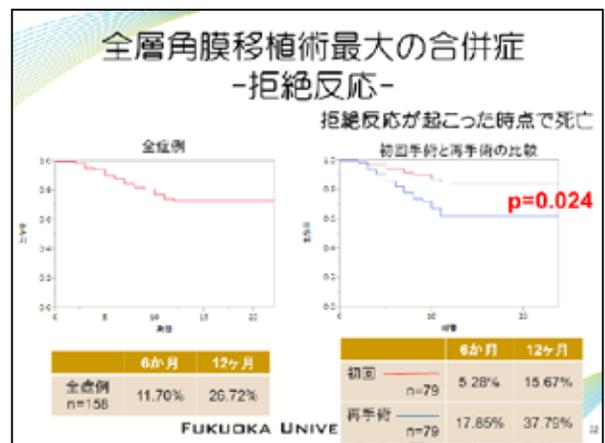


図 6



再手術症例は拒絶反応をきたしやすく、さらなる再手術が必要となります。当院でも7回手術した方がおられます。再手術や難症例に対する対策として、当院では免疫抑制薬を内服併用して移植術を行っております。シクロスポリンとタクロリムスを術後にルーティーンで飲ませた再手術症例を比較したデータですが(図7)、タクロリムス内服で有意に拒絶反応を抑制することができました。

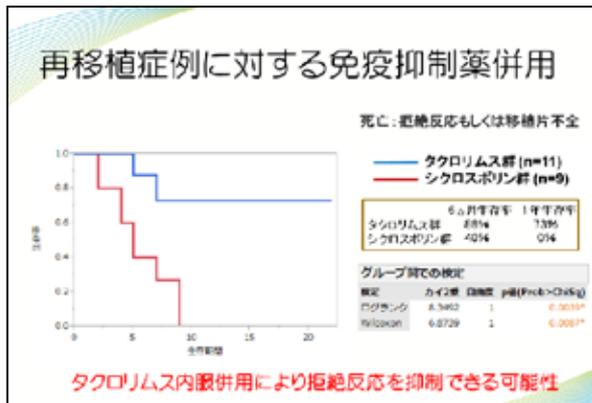


図 7

再手術だけではなく初回症例の対応もしていかなければなりません。拒絶反応への関与を要因別にハザード比を出したところ、炎症性疾患、感染症や外傷の急性期に施行する角膜移植のハザード比が約2倍、ステロイド緑内障などでステロイドの点眼が3ヶ月以上使えない場合のリスクが1.8倍とハイリスクでした。こういった症例に対しては積極的に免疫抑制薬の使用を考慮しなければならないと考えました。また先述した拒絶反応がより少ない移植方法である内皮移植術に今後トライしていかなければいけないと思っております。

次に、当院の特徴である感染症急性期の治療的角膜移植の成績向上を目指さなければいけません。福岡大学病院では2割強の移植は感染症に対する治療的移植です。その最大の原因として真菌が挙げられます。その感染経路は主に外傷ですがレーシック術後などの症例もありました。当院での検鏡、培養による真菌の検出率は50%であり、診断に苦慮し、それが治療の遅れにつながります。そして抗真菌薬の点眼、点滴といった内科的治療に抵抗するのは角膜移植が必要となります。

当院では角膜病変が認められて平均50日で手術に至っています。多施設共同試験のデータでは、真菌性角膜炎の診断を受けて3ヶ

月後の視力は4割程度の人が0.1以下の視力となり、真菌性角膜炎はそれほど予後が悪い病気なのです。当院で治療的移植を行った場合に、表層移植で手術を終えた人は非常に良い視力を出すことが出来ております。しかし、真菌が角膜の奥深くもしくは眼内に達してしまい、全層移植になってしまった場合は視力が不良です。真菌性角膜炎を早期診断し、真菌が角膜の奥深くに達する前に、表層移植を行うことにより非常に難治である真菌性角膜炎の治療成績を向上することができるのではないかと考えられました。

**14眼の詳細**

症例番号	年齢	移植-疾患	術式	術後の視力(対数)	検鏡内視	訂文	予前移植成績
1	20	LA型角膜炎	扁平+移植	LKP	50	保存	+ 2 1.2
2	20	LA型角膜炎	扁平+移植	LKP	60	保存	+ 1 1.2
3	56	野小片移植	扁平+移植	PKP	40	新製	+ 2 丸実なし
4	90	野小片移植	扁平+移植	LKP	30	新製	+ 4 丸実なし
5	18	野小片移植	-	LKP	30	保存	+ 1 3.7
6	57	野小片移植	-	LKP	60	新製	- 1 3.7
7	74	野小片移植	-	PKP	30	新製	- 2 丸実なし
8	83	野小片移植	-	LKP	90	保存	+ 1 0.15
9	77	野小片移植	-	LKP	90	新製	+ 1 0.5
10	90	野小片移植	扁平+移植	LKP	70	保存	- 2 0.5
11	72	野小片移植	扁平+移植	PKP	60	新製	+ 2 丸実なし
12	64	なし	-	LKP	30	新製	- 1 3.7
13	77	なし	扁平+移植	PKP	60	新製	- 1 平製片
14	60	なし	LKP	30	新製	+ 1 1.2	

FUKUOKA UNIVERSITY

**術式と最終視力**

移植3か月後の視力	当院の最終視力			
	眼	%		
丸実なし	3	2.3	1	1
丸実のみへ移植	25	18.8		3
摘出片<0.05	22	16.5		
0.04~0.05	5	3.8		
0.07~0.09	7	5.3		
0.1~0.3	18	13.8	1	
0.4~0.6	16	12.0	3	
0.7以上	22	16.5	b	
未記載	20	15.0		
計	133			

真菌性角膜炎に関する多施設共同内視鏡研究  
井上孝 他

表層移植を施行し(え)た症例は視力予後がよかった

真菌性角膜炎の早期診断と早期表層角膜移植術にて治療成績が向上する可能性がある

今後も角膜移植の成績向上に教室一丸となって頑張っていこうと思います。ご清聴ありがとうございました。

### Prof. Saku's Commentary

生体腎移植のための腎臓提供者（ドナー）には、下記のような倫理的条件と医学的条件を満たす必要があります（日本移植学会倫理指針より）。

- ・親族（6親等以内の血族、配偶者、3親等以内の姻族）であること。
- ・心身ともに健康な成人であり、意思表示がしっかりできる人で、自発的に腎臓の提供を申し出ていること。
- ・2つの腎臓が機能しており、腎臓の働きが良好であること。
- ・全身性の活動性感染症、悪性腫瘍（治療したものは除く）などに罹患していないこと。

それに追加して、提供者の「自発的意思」は、倫理委員会が指名する精神科医などの第三者による確認が必要です。提供者と移植希望者との間に金銭授受などが疑われるケースはその手続きが中止になります。

このような移植医療は、医師のみならず様々な職種の方々とチーム医療が必要な部門で、腎臓移植の中村先生、角膜移植の佐伯先生の今後の移植医療の発展を期待しています。