

# 腎移植後の立場

## —腎移植後の体液・代謝管理—

国立循環器病センター研究所 林 良 輔

### I. はじめに

腎移植患者の術後管理は、水分バランスを中心に行うものであるが、術後の移植腎機能の発現の時期などの違いによっても異なり、当然のことながらそれぞれの場合に応じた管理を行わなければならない。腎移植後の体液・代謝管理を、生体腎移植と死体腎移植とに分けて、術後経過の違いを比べるとともに、現在の日本における腎移植の現況についても報告する。

### II. 腎移植の現況

わが国における腎移植症例数は、1987年末までに5,328例を数えるが、そのうち死体腎移植数は1,297例で24%に過ぎない。1981年より年間死体腎移植症例数も100例を越すようになったが、最近伸び悩んでいるのが現状であり、生体腎移植を含めても年間症例数は600例程度である<sup>1)</sup>。現在8万人以上いる慢性腎不全患者のうち移植希望者数が18,000余人いるのに比べて、日本における実際の腎移植症例数がいかに少ないかわかる。<sup>2)</sup>

一方、非常に強力な免疫抑制剤であるサイクロスポリンA (CsA, 現在一般名はシクロスポリンと呼ばれている)の登場により、各種移植の臨床成績が向上し、それに伴って欧米では心・心肺・肝・脾移植の症例数も増加している。わが国においても1982年頃よりCsAが腎移植臨床例に導入され始め、特に死体腎移植の生着率に対して著しい成績向上をもたらし、今やCsAなしに移植を語れないまでになっている。生体腎における生着率も向上しているが、死体腎における生着率の向上は顕著で、1981年より1987年までに行われた症例は、1年生着率が64.6%、5年生着率が47.7%となっている。

一方、1976年から1980年までの症例では1年生着率36.0%、5年生着率21.7%であり、最近の死体腎移植の

臨床成績が飛躍的に伸びているのがわかる。また、1981年以降に死体腎移植症例をCsA使用群と非使用群に分けると1年生着率はそれぞれ79.1、54.9%、5年生着率はそれぞれ63.1、37.6%と両者間にかかなりの開きがあることがわかる。<sup>1)</sup>

しかし、このように移植臨床成績を飛躍的に向上させているCsAにも使用上の難点があり、時として腎毒性、肝毒性などの重大な副作用を伴うことがある。<sup>3), 4)</sup> 腎移植後の腎毒性は拒絶反応との鑑別が難しく、特に死体腎移植後の急性尿細管壊死による無尿期では、拒絶反応および腎毒性ともに診断が困難で、そのために重症になることが多い。このようなCsAの毒性は、一般的に血中濃度と比例するものであるため、多くの移植施設において、他の免疫抑制剤を加えることにより、CsA投与量を減量しようという試みがなされている。つまり、CsA減量により惹起されることが予想される拒絶反応の発現を抑える目的で、多剤合併投与免疫抑制法が工夫されている。<sup>6), 7)</sup> 併用する免疫抑制剤はCsA以前に中心に用いられていたアザチオプリン (AZP) であることが多いが、肝障害および骨髓抑制の副作用がかなりの頻度で発現し、併用薬剤としてはあまり感心したものではない。日本で開発されたミゾリビン (MZ) は、副作用の少ない免疫抑制剤として、以前より腎移植患者のうちAZPによる副作用発現症例などに使用されていた。<sup>8)</sup> われわれは、このMZがCsAとの合併投与によりラット異所性同種移植心の生着延長に相乗的な効果を示すことを発表した。<sup>9)</sup> また、イヌでの同種腎移植においても、少量のCsAと少量のMZの合併投与が移植腎の生着延長に相乗的な効果をもたらすことを報告している。<sup>10)</sup> このように単独では免疫抑制効果の弱いMZもCsAと併用することにより、どちらも免疫抑制効果の不十分な少量投与でも

強力な免疫抑制効果を示すことを動物実験にて確認している。

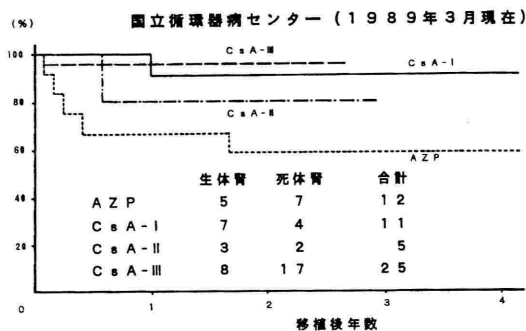
表1 腎移植における免疫抑制療法の変遷

国立循環器病センター				
プロトコール	シクロスポリン (mg/kg) <CsA>	ミゾリピン (mg/kg) <MZ>	プレドニゾン (mg) <PSL>	抗リンパ球グロブリン (mg) <ALG>
CsA I 1984, 5, - 85, 12,	初期量 12 8週より 4 (維持量)	8週より 2 - 2.5 (維持量)	初期量 60 4週より 15 (維持量)	初期免疫抑制療法 としては投与せず
CsA II 1986, 1, - 86, 6,	初期量 10 4週より 4 (維持量)	4週より 2 - 2.5 (維持量)	同上	移植後5日間投与 1, 000/日
CsA III 1986, 7,	初期量 5 4週より 4 (維持量)	移植日より 2 - 2.5 (維持量)	同上	移植後7日間投与 1, 000/日

表1に示してあるように、当センターにおける腎移植患者に対する免疫抑制法のCsA投与量は、当初シクロスポリン研究会のプロトコールに則って12mg/kg/日から開始していた。その後、10mg/kg/日を初期量として、CsAが維持量となった時から、MZの併用を行った。しかし、CsAとMZによるラット心肺移植での生着延長効果を確認後、CsA初期投与量を5mg/kg/日に減量し、MZを初めから併用する療法に切り替えている。この免疫抑制法により、CsAの毒生から逃れるとともに、急性拒絶反応の発現も最少限度に抑えようとした。

これらの各免疫抑制法による移植腎生着率(図1)は、

図1 プロトコール別移植腎生着率



AZP使用症例に比べてCsA導入後の各プロトコールともほぼ満足すべきものである。特にCsA少量投与のCsAⅢは、死体腎移植症例の割合が多いにも拘わらず、脱落症例は移植腎が機能しながら合併症にて失った1例のみである。

### Ⅲ. 腎臓摘出時の実際

死体腎移植に際しての腎臓摘出の実際の手順を簡単に説明する。腎移植施設と協力体制にある救急病院などの

施設で脳死患者が出ると、年齢・腎機能・合併症の面で移植提供者(ドナー)に適していると判断された後、移植施設に通報がある。この際、救急医側からの説得あるいは家族からの申し出により、腎提供に関してすでに家族の承諾があるのが普通である。通報があると家族の承諾の許に、HLA(ヒト白血球抗原)検査用の血液を採血している。ABO血液型とこのHLAタイピングの結果により、地方毎に登録をしている死体腎移植希望者の中から5~6名の候補者を選択する。最初に、これらの候補者の通っている透析センターと連絡し、透析医側から患者に関する情報を得る。次いで、移植施設にてそれぞれの候補者と面談し、また緊急検査などを行い、短時間でそれぞれの現在の状態を把握しなければならない。また、ドナーのリンパ球に対する抗体が受腎者(レシピエント)の血清中にないことをクロスマッチにより確認する。以上の諸検査を参考にして、最終的に2名のレシピエントを決定し、2カ所の移植施設に入院させ、移植手術に備える訳である。これらの通報から患者の入院までの所要時間は通常少なくとも24時間を要する。

一方、心停止後にドナーより腎摘出を行うが、この際あらかじめ経大腿動脈的に大動脈腎動脈起始部付近に挿入したカテーテルより、腎保護のため心停止後出来るだけ速やかに冷やした灌流液を流している。現在われわれが使用しているカテーテルは、2個のバルーンが付いているもので、腎動脈の上下で膨らますことにより腎臓を選択的に冷却できるようにしてある。この心停止から灌流開始までの時間である温阻血時間(WIT)は、移植後の腎機能発現までの期間に影響を与えるものであり、長くなるにつれて腎にダメージを与え、急性尿管細管壊死(ATN)を発生させる。生体よりの腎提供でのWIT

表2 死体腎における温阻血時間と利尿開始時期との関係

	温阻血時間 (分)	尿量 1,000 ml 以上 (術後日)	術後透析 (回)
1978-83 (n=9)	16.0 ± 6.0	8.3 ± 4.2	5.4 ± 1.8
1984-87 三次救急* (n=11)	1.4 ± 2.9	8.8 ± 6.5	5.4 ± 3.0
1988- 三次救急* (n=7)	0.7 ± 1.1	2.6 ± 3.3	1.6 ± 2.0
1986- 生体腎 (n=13)	4.1 ± 1.9	0	0

三次救命救急センターよりの腎提供

は、腎動脈を結紮してから腎を摘出した後、体外で灌流を始めるまでの時間である。しかし、死体からの提供の際には心停止前に血圧低下の時間があるため、WITに加えてその長さの程度も腎機能発現に対して影響を及ぼす。

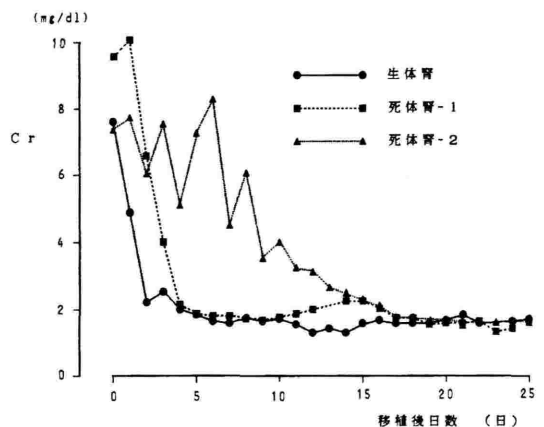
当センターでの死体腎移植におけるWITと腎機能発現までの期間との関係を表2に示した。1983年までのWITの平均は16分であり、移植腎が機能して尿量が1,000 mlを越えるのに平均 8.3日要し、その間の平均透析回数は 5.4回であった。その後ダブルバルーンを使用するようになり、確かにWITは短くなったが、利尿発現時期には変化がなかった。しかし、1988年のみでみると、腎機能の発現時期が早まり、それに伴い術後透析も平均 1.6 回となっている。この腎機能発現までに要する期間の違いは、主に先ほど述べた心停止までの血圧低下の期間の長さをあいは死体内灌流の仕方の工夫などに起因しているものと思われる。生体腎摘出の際のWITは平均 4.1 分であった。

#### IV. 腎移植後の患者管理

腎移植後の患者管理の基本は、水分バランスを保つようにすることであり、そのためには移植後十分な利尿が得られている場合には、時間尿をチェックし、その同量を点滴ラインから経静脈的に補っている。1時間に 500 ml以上の尿量が排泄されることもあり、脱水に傾かないようにしなければならない。尿量の排泄が不十分な場合は、点滴量を 100ml/hr あるいはそれ以下にしている。移植後に行っている検査項目は、血液検査、血液化学検査、尿化学検査、新鮮尿検査であり、一般的なものであ

る。腎機能検査として血清クレアチニン値 (Cr) と血清尿素窒素値 (BUN) を調べている。また、蓄尿中の尿化学検査にて24時間内因生クレアチニン・クレアランス値 (CCr) を算出したり、尿中電解質のNa/K比を拒絶反応の指標として用いたりもしている。

図3 血清クレアチニン値の推移



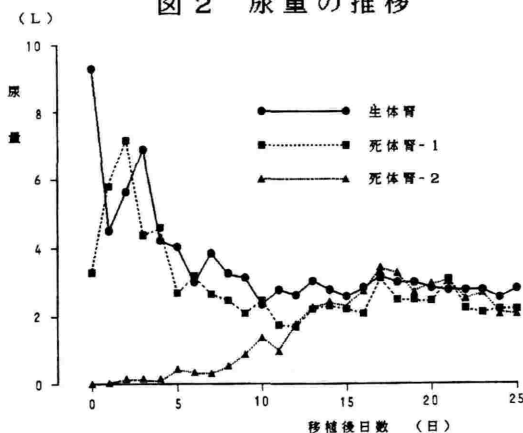
生体腎移植症例、死体腎移植ですぐに利尿がみられた症例 (死体腎-1)、および死体腎移植後ATNに陥りすぐには腎機能が発現しなかった症例 (死体腎-2) の3症例を例にとって移植後の経過の違いを説明する。

#### 1. 症 例 (表3)

表3 腎移植術後症例

症例	生体腎症例 33 M	死体腎-1 47 M	死体腎-2 42 F
提供者	70 M (父)	14 F	59 M
温阻血時間	2 分	1 分	3 分
冷阻血時間	0 : 35	4 : 13	7 : 25
尿量 > 1 L	即利尿	即利尿	10日目

図2 尿量の推移



生体腎移植例は透析歴1年の33歳の男性で、70歳の父親をドナーとして左腎の提供を受けた。WITは2分、灌流開始から血流再開までの冷阻血時間 (CIT) は35分であった。当然のことながら、血流再開後すぐに十分な利尿が得られ、移植後の血液透析を必要としなかった。

死体腎-1は透析歴2年半の47歳の男性で、頭部外傷にて脳死に至った14歳の女性から右腎の提供を受けた。なお、左腎は他の移植施設にて移植されている。WIT 1分、CIT 4時間13分で、血流再開後すぐに十分な利尿が得られた。

死体腎-2は透析歴5年の42歳の女性で、脳幹部出血にて脳死に至った59歳の男性をドナーとして、右腎の提供を受けた。WIT3分、CIT7時間25分であり、ATNに陥ったため1日尿量が1,000mlを越すのに10日を要した。このようなそれぞれ典型的な3例を例として、移植後の経過を比較検討した。

## 2. 移植後尿量の推移

1日尿量の推移を図2に示したが、生体腎、死体腎-1ともに移植後多量の利尿が得られ、1日尿量が3,000ml以下になるのに1週間程度かかっている。その後、安定はするが2,000～3,000ml/日と多く、一般的には移植後1カ月頃より2,000mlを下回るようになるのが普通である。死体腎-2のATN症例では十分な利尿が得られるまで10日かかっており、その間移植前と同じく1日毎に血液透析を施行した。利尿が付き移植腎機能が発現するようになると透析療法から離脱できるようになる。一般的にATNを伴う症例では利尿は段階的に得られるようになり、1日尿量が500mlを越すようになると、たとえ血液透析にてオーバー分の水分を引いてもすぐに1日1,000～2,000mlの尿量が得られるようになる。急性腎不全後の利尿期と同じように2,000～3,000ml/日で暫く安定する。これらの術後尿量のパターンがそれぞれに特徴的なものである。

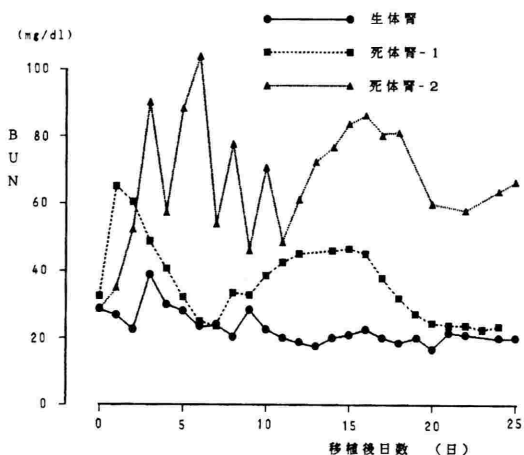
## 3. 移植腎機能の推移

移植腎機能のモニタリングとして、Cr値、BUN値およびCCr値の推移にて経過観察を行っている。

Cr値の推移は、図3に示してあるように移植腎機能の発現と良く相関するものであり、即利尿の得られる生体腎例および死体腎-1例ではすぐに2.0mg/dl程度まで下降する。症例により1.0mg/dlと良好な腎機能を有するようになるものもあるが、大体1.0～2.0mg/dlの範囲内で安定するのが普通である。死体腎移植後のATN症例ではCrの下降の程度は緩徐であり、十分な利尿が得られてから1～2週間で安定な値になるのが普通である。

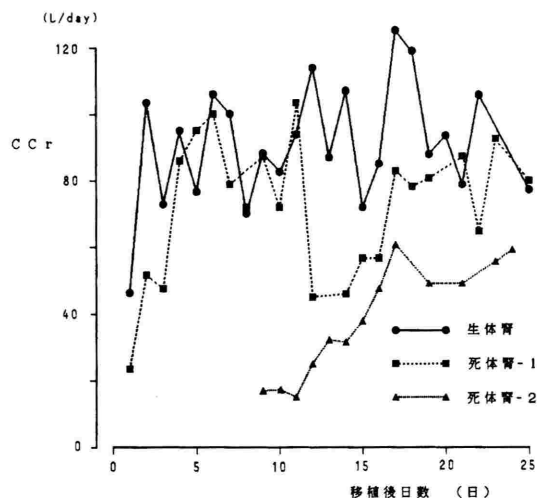
図4に示したようにBUN値は、生体腎移植症例では移植直後から順調に下降し安定しているが、尿量およびCr値において同じような経過を辿った死体腎-1では

図4 尿素窒素値の推移



安定するまでに時間が掛かった。死体腎-2におけるBUN値は腎機能の発現後もなお上昇し、下降し出しても非常に緩徐であるのがわかる。一般的にATNを伴うような死体腎移植症例においては、BUN値はCr値と平行するものではなく、Cr値が下降し始めても下降せず、また多尿にも拘らず、5～7日程度経ってから遅れて緩徐に下降する。

図5 クレアチニン・クリアランス値の推移



CCrは図5に示してあるように、移植腎機能の発現とともに良好な値を示すようになり、少しのCr値の動きにもよく反応する。ATNを伴う死体腎移植症例では、緩徐に良くなっている。

#### 4. 拒絶反応時の腎機能の変動

死体腎-2の症例において移植後12週間目に急性拒絶反応の発現を見ているが、その時の腎機能の変動を表4

表4 拒絶反応時の腎機能の変動

死体腎-2 (42 F)

移植後日数	クレアチニン	尿素窒素
6 5 (病日)	1.2 mg/dl	3 1 mg/dl
7 2	1.7	3 7
8 6 <入院加療>	2.5	5 3
8 7	2.7	6 5
8 8	3.0	7 0
8 9	2.6	6 2
9 0	1.9	6 2
9 1	1.9	6 0
9 2	1.8	5 6
9 3	1.7	6 2
9 4	1.5	6 2
1 0 4	1.5	3 3

に示した。退院後当センター外来にて経過観察を行っていたが、術後12週間目の外来時に移植腎の腫大、硬化を伴って来院し、血液検査にても腎機能の低下が確認された。入院の上、メチルプレドニゾロンの大量投与を行ったところ、治療によく反応しCr値の低下が得られ、移植腎の腫脹と硬化も元に戻った。ステロイドの大量投与ではCr値の低下にも拘らず、BUN値は初め上昇しずつには低下して来ない。

#### 5. 移植後利尿期における管理

移植後の利尿期は、急性腎不全での利尿期と同じく、大量の水・電解質が勝手に流出する時期である。すなわち、尿細管の調節機能が完全には正常に復しておらず、腎動脈の阻血による近位尿細管の障害により、Naの吸収障害が起こるためである。利尿期には水・電解質の欠乏を生じやすく、脱水・低K血症に注意し、欠乏量に相当する量の水・電解質を補充しなければならない。先に述べたように、術後の利尿期には1時間の尿量を次の1時間の補液量としており、Naの喪失量も多いので生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液を中心に補液を行っている。また、このような状態が続いたりATN回復後の利尿期には低K血症になることが多いので適宜Kの補給も行う。

また、移植早期での血清K値は、手術侵襲およびステロイドの異化亢進により、高値を示すのが普通である。利尿が得られている場合でもKの補給を控えている。

血清中電解質のバランスが崩れる一方、初期において

は尿より蛋白が大量に排泄されることも多く、一時的に低蛋白血症に陥ることもある。しかし、一般的に移植後の低栄養状態に対しては、食事の摂取のみで対処し、特別の場合を除いては高カロリー輸液あるいは血漿製剤などは用いていない。

#### 6. 移植後無尿期における管理

死体移植ではATNに陥ることが多いため、移植腎機能が発現するまでの間、通常では移植後1～2週間程度無尿あるいは乏尿の状態が続く。この時期には、特に全身状態を良好に保てるように管理しなくてはならない。つまり、合併症の予防のため、食事・水分制限をしないようにし、血液透析を行い全身状態の改善を図る。特に血液透析を行う前の移植直後では、高K血症に対してブドウ糖・インスリン治療などを行う場合も多い。貧血に対しては、Ht30%程度を目標に輸血を行っている。また、移植腎に十分な血流量があるかの判定に、超音波ドップラー検査あるいは<sup>99m</sup>Tcを用いたRIアンギオグラフィ検査を用いている。しかし、一般的には移植前の透析施行時と大差ないことになる。

#### V. おわりに

腎移植術後の体液・代謝管理として、移植腎機能の変動を中心に、生体腎移植と死体腎移植に分けて説明した。特に、移植後の利尿期における管理は、急性腎不全のそれと大差なく、全身管理に加えて、水分バランス、低Na血症および低K血症にも注意しなければならない。また、腎移植の現況及び腎摘出の実際についても説明を加えた。

#### 文 献

- 1) 日本移植学会：腎移植臨床登録集計報告（1987年）．移植23：315～333, 1988
- 2) 日本透析療法学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況〔1987年12月31日現在〕．日本透析療法学会, 1987年7月
- 3) The Canadian Multicenter Transplant Study Group : A randomized trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med 309 : 809-815, 1983

- 4) Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD : Hepatobiliary complication of cyclosporine therapy following renal transplantation. Transplant Proc 19 : 1808-1810, 1987
- 5) Novick AC, Ho-Hsieh H, Steinmuller D, Goormastic M, Burszta C. Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaveric renal allografts following extended preservation. Transplantation 42 : 154-158, 1986
- 6) 鈴木 盛一, 林 良輔, 渡辺 浩志, 雨宮 浩 : 腎移植におけるciclosporin, mizoribine, steroid, ALG の4者併用療法. 移植23 : 149 ~156, 1988
- 7) Lorber MI, Flechner SM, Buren CT, Kerman RH, Kahan BD : Cyclosporine, azathioprine and prednisolone as treatment for cyclosporine-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. Transplant Proc 17 : 282-285, 1985
- 8) 稲生 綱正 : 腎移植におけるBredininの免疫抑制効果—BREDININ研究会集計—移植17 : 547~561, 1982
- 9) Suzuki S, Hijioka T, Sakakibara I, Amemiya H : The synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on heterotopic heart and partial-lung transplantation in rats. Transplantation 43 : 743-744, 1987
- 10) Amemiya H, Suzuki S, Niiya S, Watanabe H, Kotake T : Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on survival of dog renal allografts. Transplantation 46 : 768-771, 1988
- 11) シクロスポリン研究会 : 多施設協同研究による腎移植におけるシクロスポリンの臨床評価に関する研究. 移植20 : 399~421, 1985