

腎移植ドナー不足の現状と当院での取り組み

香川大学医学部泌尿器科

上 田 修 史*・田岡利宜也・杉 元 幹 史

(受付日: 2023 年 8 月 18 日, 受理日: 2023 年 8 月 29 日)

抄録:

世界中で末期腎不全患者の増加は著しく、腎代替療法として生命予後や QOL を改善する腎移植の需要は大きい。しかし献腎ドナーの数は十分ではなく、特にわが国において顕著である。そしてその背景には法制度、宗教・思想、国民の臓器移植、臓器提供に関する知識不足などがある。ドナー不足を補うための再生医療や異種移植などの研究もすすんでいるが、本邦においてはまずはドナー確保に対する対策が強く望まれると同時に、現状で腎移植のおよそ 9 割を占めている生体腎ドナーについては残腎機能を含めた身体機能および健康関連 QOL (health related quality of life: HRQOL) も損なわれないようにすべきである。生体腎ドナーの精神機能が HRQOL に影響することや、精神障害の既往が腎提供後の身体機能の低下と関連することも報告されており、当院ではドナーの精神的状況を改善するため、2020 年より腎提供前後のドナーの面談と精神的評価を開始した。

(西日泌尿. 86: 1-6, 2023)

キーワード: 腎移植, ドナー, 健康関連 QOL

はじめに

高齢化に伴い、世界的に腎不全患者の増加は著しい。腎代替療法としては透析治療と腎移植があるが、生命予後や QOL の観点からは腎移植が優位である。しかし本邦のドナー不足は深刻である。ドナー確保の対策が急務であると同時に、ドナー腎のおよそ 9 割を占める生体腎ドナーに対しては残腎機能を含めた身体機能だけではなく QOL も損なわれないフォローが望まれる。本稿ではわが国でのドナー不足の現状と将来展望、そして生体腎ドナーに対する当院での取り組みについて述べる。

本邦及び諸外国の腎移植医療の実態

国によって腎代替療法の割合は大きく異なる。わが国は血液透析の割合が圧倒的に多く、献腎移植が少ないという特徴がある。日本透析医学会の統計調査によれば、2021 年末時点の慢性透析患者総数は 34 万 9,700 人であり、人口 100 万人あたり 2,786.4 人で国民 358.9 人に一人が透析患者であり、これは台湾に次いで世界 2 位の多さである¹⁾²⁾。わが国の透析の治療成績、患者の生命予

後は世界最高水準にある。腎代替療法の内訳は 97.0% が血液透析で、腹膜透析や移植の普及率は諸外国に比べ著しく低い。ここ数年のわが国における新規透析導入患者は年間 40,000 人、新規腎移植件数は 2,000 件弱であり³⁾、腎代替療法に占める腎臓移植の比率はおよそ 5% 以下と推計される。この比率は国によって大きく異なっており、北米や欧州ではおよそ 40% 以上である。また日本と同じアジア諸国の中でも韓国、中国、台湾などと比べてわが国の腎移植数は極めて少ない⁴⁾⁵⁾。さらにわが国では献腎移植は腎移植の 1 割にすぎず、ほとんどが生体腎ドナーからの腎提供に委ねられている。献腎移植が少ない理由の 1 つとして法制度があげられる。臓器提供を増やすべく 2010 年に臓器移植法が改正された。しかし脳死に関しては、世界の多くの国では臓器提供とは無関係に、脳死は人の死として認められているのに対して、わが国では臓器を提供する場合に限定してのみ脳死は人の死とされるといった違いがある。さらに臓器提供の同意取得についても、日本には厳しい決まりがある。臓器提供の同意取得には大別して、本人の生前の同意を必要とするオプトイン方式と本人が生前、臓器提供しない意思を示しておかない限り、臓器提供するものとみなされるオプトアウト方式があり、オプトアウト方式は多くの欧州の国で採用されている。当然ながらオプトアウ

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1
TEL 087-898-5111, FAX 087-891-2203

ト方式のほうが臓器提供数が多い傾向にある。IRODaT (International Registry in Organ Donation and Transplantation) による世界の臓器提供数（単位は人口 100 万人当たりの提供数）によれば（図 1），アメリカを除いた上位 10 位をオプトアウト方式の国が占めている（ベラルーシは不明）。臓器提供数が下位 10 位である日本の法律はオプトイン方式を採用している。さらに日本では本人の生前の同意の意思表示に関わらず（本人が同意していたとしても）家族の同意が必要とされる（狭

いオプトイン）。それに対し，アメリカ，ドイツ，韓国などでは，本人の生前の意思表示または，家族の同意のどちらかがあれば，脳死後の臓器提供が行われる（広いオプトイン）。厚労省の検討では毎年 200 ～ 300 人のポテンシャルドナーの報告がある中，家族への説明がなされた場合は約 70 % が提供に至っているものの，実際に家族の説明に至った例はおよそ 3 分の 2 から半数にとどまっている⁷⁾。そして日本の厳しい法律の中で，臓器提供の意思を示している者は 10 % 程度にすぎず，家族が

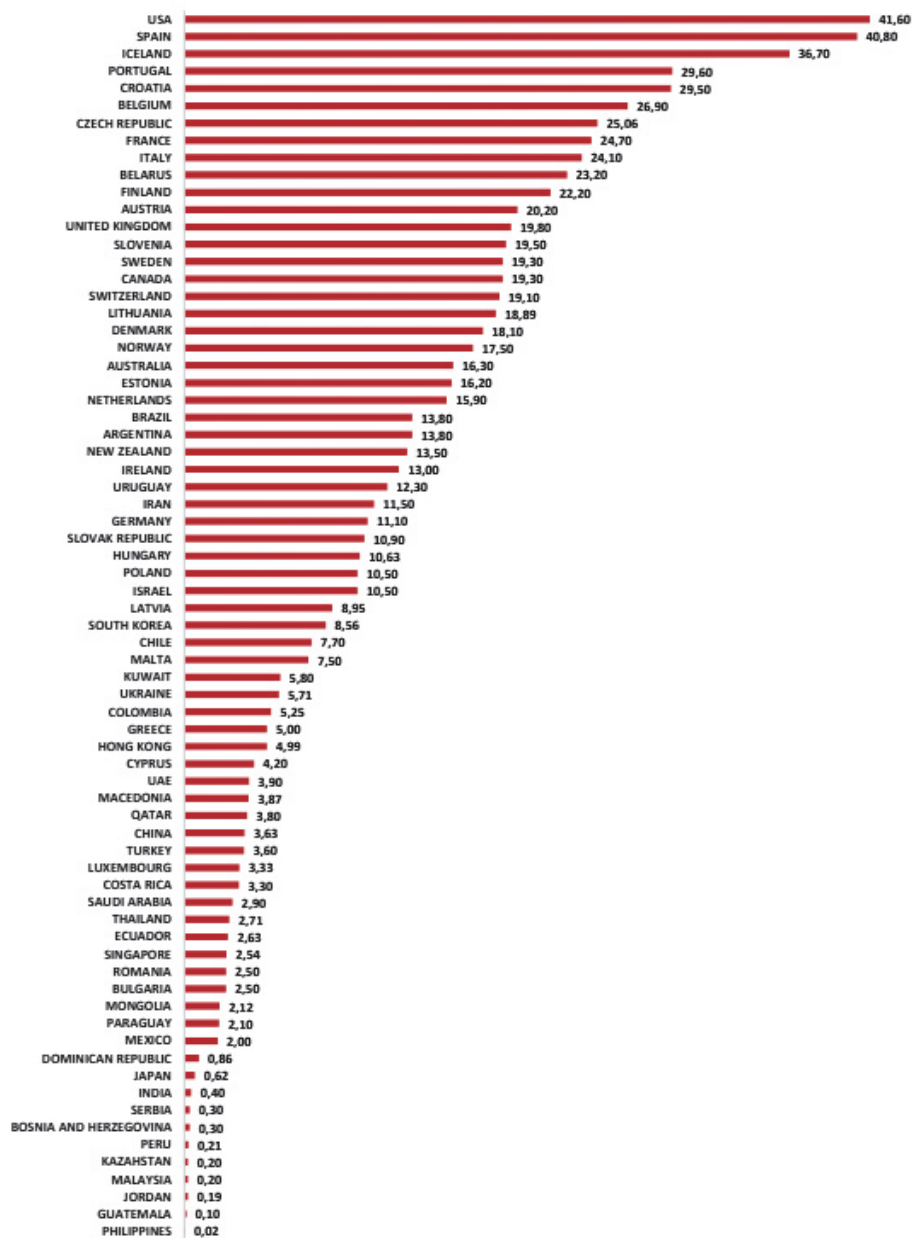


図 1 各国の臓器提供数（2021 年 単位は人口 100 万人当たり） IRODaT 集計データより引用⁶⁾

臓器提供を決断することの負担につながっている。

献腎移植が少ない他の理由として、臓器提供に至るプロセスの問題、宗教・思想、医療者側と提供側（患者、遺族）の知識不足などがあげられる。臓器提供が行われる場合、①臓器提供可能な方（ポテンシャルドナー）がいる ②家族への情報提供 ③家族の同意 ④（脳死下提供の場合は）脳死判定 ⑤臓器摘出、臓器提供 という流れですすんでいくが、この5つのプロセス全てが円滑に進まないと臓器提供は成立しない。①②に関しては、ポテンシャルドナーがいる病院が臓器提供施設でなければならず、臓器提供施設であっても医療者側（多くは主治医）が臓器提供のことを知らない、忘れていた、知識はあっても家族に情報提供しない、ということも少なくない。救急現場で悲しみにくれている家族に対して臓器提供の話を持ち出すストレスや、臓器提供の選択肢を提示するタイミングの難しさもあるだろうし、主治医が多忙で臓器提供を考える余裕がない、あるいは臓器提供に関心がないということもあろうかと思われる。このようにポテンシャルドナーがいるにも関わらず臓器提供の話に至らない状況が献腎移植の少ない主要因の1つであり、早急な改善が望まれる。スペイン、アメリカや韓国では、脳死者が発生した場合に病院に報告義務が課せられている。わが国でも2023年7月から、脳死が強く疑われる患者の毎月の人数を医療機関から日本臓器移植ネットワークに報告する新制度の試験運用が始まっている。まずポテンシャルドナーの具体的な数を把握することが重要で、将来的に臓器提供数の増加、促進につながる第一歩になると期待される。また臓器提供施設に関しては、日本集中治療医学会が中心となり、脳死とされうる状態あるいは終末期の患者を臓器提供可能施設（いわゆる5類型施設）へ転院搬送する制度を検討中であり、将来は施設理由により提供ができないという問題は解決されるかもしれない。

他の問題点として臓器移植に対する患者側の理解不足や考え方、生命観による影響もあげられる。峯村ら⁸⁾の研究によると、日本では若い世代、高学歴の人ほど臓器移植について肯定的な傾向があったものの、脳死についてわからないという割合が欧米に比べ多く、また臓器移植を望ましいとする意見も欧米より少なかった。この傾向は意思表示の少なさにも影響を及ぼしていると考えられ、脳死、臓器移植に関する情報発信と啓蒙活動の重要性が示唆される。

将来の腎移植の展望

まずはわが国においては世界的に少ない献腎提供数の

増加が望まれる。前述したIRODaTによる世界の臓器提供数はアメリカが2020, 2021年と連続1位であり(2022年の暫定報告ではスペイン、アメリカの順)、日本は71か国中62位となっており、人口に対する臓器提供者数ではアメリカは日本の約70倍、同じアジア圏の韓国でも約14倍とその差は大きい。しかし献腎提供数が増えればドナー不足は解決するかというと必ずしもそうではない。世界有数の臓器提供数であるアメリカでさえも臓器提供数は不足しており、2022年のUNOS (United Network for Organ Sharing)のデータベースによると⁹⁾生体腎移植が年間約6,400例、献腎移植は約14,900例行われている中で、臓器提供を待っている待機患者はおよそ10万人にのぼる。

ドナー不足は世界中の深刻な問題であり、再生医療や異種移植に期待がかかる。人工多能性幹細胞(iPS細胞)を含む多能性幹細胞は、再生医療においては治療用の組織、細胞を再生するためのソースとして非常に期待されている。特にiPS細胞は、自分自身の細胞から自分自身の治療に用いる組織や細胞を良くも悪くも無限に作り出すことが可能であり、移植後の拒絶反応の問題も回避できる¹⁰⁾。すでに加齢黄斑変性症(iPS細胞から作製された網膜色素上皮シート)、パーキンソン病(iPS細胞から分化誘導したドパミン産生細胞)、心不全(心筋シート)など多くの領域で10件以上の臨床試験が行われている¹¹⁾。しかし腎臓を含めた実質臓器に関しては、種類の異なる細胞の分化が必要となることもあり、まだ完全に再生させるまでには至っていない。

一方、異種移植は1900年代から行われてきた。2022年1月にはアメリカで遺伝子操作したブタの心臓を重度の心臓病患者に移植する手術が行われた¹²⁾。残念ながら患者は2カ月後に亡くなったが異種移植に新たな歴史を刻んだ。またその少し前にも遺伝子操作したブタの腎臓を初めて(脳死と判定された)人に移植した報告もなされている¹³⁾。しかし異種移植の実現には未だ多くの課題が残っている。臨床応用に至るためには免疫反応、生理学的不適合、感染症、倫理・規制の問題がある。古くはヒトと同じ霊長類ということでヒヒやチンパンジーの臓器が使われてきたが、そもそも成人にはサイズが小さすぎることで、大量の繁殖が困難、高価で希少、ヒトに近縁であるため人畜共通感染症を持ち込む可能性や動物愛護の観点から、近年はドナーとしては用いられなくなっている¹⁴⁾¹⁵⁾。そして2000年代からドナーとしてブタが再び着目されるようになってきた。ドナー動物としてブタが最適な理由としては、入手が容易、臓器の大きさなど解剖学的、血液生化学的にヒトに比較的近い、飼

育の歴史が長くブタ特有の疾患についてよく知られている、多産系で繁殖力が強い、飼育スペースが比較的狭く無菌飼育に適していること、多くは食肉用として飼育されており倫理的な動物愛護の問題が少ないなどの利点がある¹⁴⁻¹⁶⁾。しかしヒトに近い霊長類からの移植と異なり、種の離れているブタ臓器を移植すると超急性拒絶反応を起こすため生着期間は非常に短い。その原因はブタ臓器に発現する抗原がヒト血液中に存在する自然抗体によって認識されることが主な要因となる¹⁴⁾¹⁵⁾。そこで異種抗原の発現を抑制するか、補体活性化反応の抑止を目指した遺伝子改変が進められてきている。2022年の心臓移植に使われたブタ心臓も遺伝子操作されたものである。ほかにもブタとヒトとの生理学的不適合（体位の違い、赤血球の大きさ、体温、pH、電解質などの違い、臓器寿命の問題）、酵素、サイトカイン、ホルモンなど分子レベルでの不適合などが指摘されている。また分子レベルの不適合からブタの血管内皮細胞とヒト凝固線溶系との相互作用による制御が行われず、凝固系が亢進しグラフトの機能低下につながることも指摘されており、ブタから霊長類への心臓、腎臓移植の研究でも生着率はほとんどが数カ月にとどまっている¹⁴⁻¹⁶⁾。

基本的な異種移植は、異種成獣からヒトの大きさに近い完成された臓器を摘出して移植するが、移植抗原による拒絶反応の制御が難しく、遺伝子改変や大量の免疫抑制剤が必要となるため、現時点では長期生着する方法は確立しておらず、感染症の問題も克服されていない。一方で再生医療は多能性幹細胞から臓器を再生することで拒絶反応を回避できる可能性があるが、再生された臓器

の癌化のリスクや種類の異なる細胞を分化させる技術、立体的でヒトへの移植に適した大きさの臓器を作製する必要性など多くの課題が残されている。そういった課題を克服すべく、異種胚胎盤補完法 - 特定の臓器・組織を欠損するように遺伝子操作された動物由来の胚盤胞に正常な多能性幹細胞を注入し多能性幹細胞を増殖・分化させることで、多能性幹細胞由来の臓器を形成させる方法 - を用いて腎臓欠損ラットの体内にマウス ES 細胞由来の腎臓を作製した報告¹⁷⁾や、横尾ら¹⁶⁾の提唱する異種再生医療 - 摘出したドナー動物の胎児期の腎臓（腎臓発生環境）にヒト iPS 細胞から作製した腎前駆細胞をドナー動物の腎臓発生ニッチ（環境）に注入し、腎臓系譜へ分化誘導させた後にヒトの体内に移植して iPS 細胞由来の再生腎臓を完成させる方法 - などの研究¹⁸⁾¹⁹⁾がすすんでおり今後の発展が期待される。

生体腎ドナーに対する当院での取り組み

前述のように、わが国では生体腎ドナーに依存せざるを得ない状況である。生来健康であるドナーが腎提供を行った後は、十分な腎機能を含めた身体機能だけではなく、心の健康も維持することが求められる。生体腎ドナーの約4人に1人が精神障害を抱えているという報告もある。精神障害は腎提供の後悔や HRQOL を悪化させる。生体腎ドナーの腎提供前の精神機能は、HRQOL に影響するといわれており、精神障害の既往が腎提供後の身体機能の低下と関連することも報告されている²⁰⁾²¹⁾。当教室において生体腎ドナーの腎提供前後の SF-36v2 (version 2 of the 36-item short-form health survey)

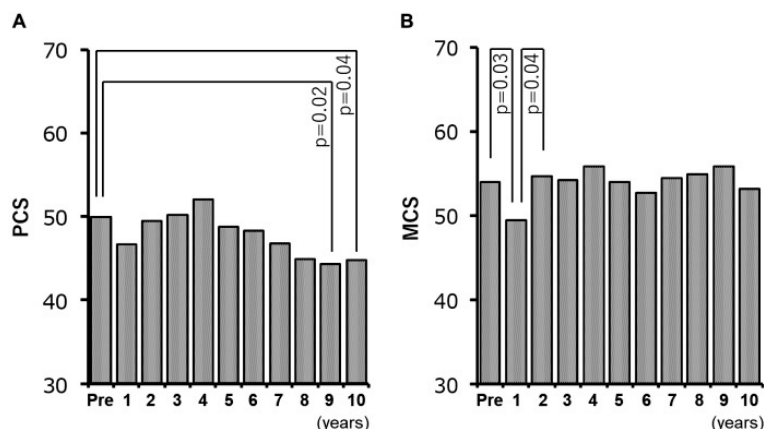


図2 SF-36v2による腎提供後ドナーのHRQOLの推移
 PCS (physical component summary): 身体的側面の QOL サマリースコア
 MCS (mental component summary): 精神的側面の QOL サマリースコア

による QOL 調査の結果、腎提供後 1 年目に精神的 QOL (MCS) が有意に低下することが明らかとなり (図 2)、この研究結果を報告した²²⁾。2017 年から国家資格となった心理専門職に対し、2020 年に本学では国立大学で初めてとなる臨床心理学科が開設された。そこでドナーの精神的状況を改善するため、毎年行っていた診察に加えて臨床心理士の協力のもと、腎提供前後のドナーの面談と精神的評価を開始した。腎提供前には精神的に問題となるドナーを見逃さないようにし、腎提供後には精神機能の低下を早期に発見して介入を行うことによってドナーの精神機能を維持し向上につなげられると考えている。

おわりに

世界上位の長寿国の日本であるが、平均寿命の延長に伴い慢性腎不全を含めた生活習慣病の割合が増加している。そして献腎提供数については先進国の中でも国際水準から大きく外れて取り残されている。さらに需要が高まる移植医療において、将来的には臓器再生や異種移植に期待したいが、実現可能となるまでは献腎ドナーの増加の促進と生体腎ドナーの身体的・精神的健康の担保に努めなければならない。

文 献

- 1) 日本透析医学会 2021 年末の慢性透析患者に関する集計. <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html/>
- 2) United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.
- 3) 日本移植学会ファクトブック (2022 臓器移植ファクトブック) URL: <http://www.asas.or.jp/jst/pro/factbook/>
- 4) 石川 勲: 最新の腎移植統計: 欧米と日本の末期腎不全治療の対比 日腎会誌 **46**: 12-19, 2004.
- 5) 田村純人: 移植の国際状況 移植 **56**: 165-184, 2021.
- 6) International Registry in Organ Donation and Transplantation (IRODaT) Donations in 2022. URL: <https://www.irodat.org/>
- 7) 日本臓器移植ネットワーク 移植に関するデータ URL: <https://www.jotnw.or.jp/datas/public-opinion/>
- 8) 峯村芳樹・他: 生命観の国際比較からみた臓器移植・脳死に関するわが国の課題の検討 保健医療科学 **59**: 304-312, 2010.
- 9) UNOS (United Network for Organ Sharing) URL: <https://unos.org/>
- 10) 山口智之: 再生医療はどこまで進んだか (vol. 19) 異種動物を用いた三次元臓器の作出 医学のあゆみ **275**: 906-911, 2020.
- 11) 京都大学 iPS 細胞研究所 <https://www.cira.kyoto-u.ac.jp/>
- 12) Griffith, B. P. et al.: Genetically modified porcine-to-human cardiac xenotransplantation. N. Engl. J. Med. **387**: 35-44, 2022.
- 13) Montgomery, R. A. et al.: Results of two cases of pig-to-human kidney xenotransplantation. N. Engl. J. Med. **386**: 1889-1898, 2022.
- 14) 小林孝彰: 異種移植の現状と展望 日腎会誌 **47**: 83-93, 2005.
- 15) 福嶋教偉: 異種移植の現況 Organ Biology **30**: 15-27, 2023.
- 16) 横尾 隆: 異種移植の現状と課題 腎と透析 **89**: 1022-1026, 2020.
- 17) Goto, T. et al.: Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sal11-targeted anephric rats. Nat. Commun. **10**: 451, 2019.
- 18) Takamura, T. et al.: In vivo development of fetal pig kidneys in mature monkeys under clinically approved immunosuppressant drugs. Engineering. **10**: 65-73, 2022.
- 19) Takamura, T. et al.: Techniques of orthotopic renal transplantation. II. Size-matched porcine grafts in monkey recipients. Acta Cir. Bras. **36**: e360503, 2021.
- 20) Shrestha, A. et al.: Quality of life of living kidney donors: a single-center experience. Transplant. Proc. **40**: 1375-1377, 2008.
- 21) Holscher, C. M. et al.: Anxiety, depression, and regret of donation in living kidney donors. BMC Nephrol. **19**: 218, 2018.
- 22) 田岡利宜也・他: 生体腎移植ドナーにおける健康関連 QOL 評価の意義 日本臨床腎移植学会雑誌 **7**: 137-142, 2019.

CURRENT STATUS OF KIDNEY TRANSPLANT DONOR SHORTAGE AND INITIATIVES AT OUR HOSPITAL

NOBUFUMI UEDA, RIKIYA TAOKA AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract :

The number of patients with end-stage renal disease is increasing significantly worldwide, and there is a great demand for kidney transplantation as a renal replacement therapy that improves life prognosis and QOL. However, the number of kidney donors is not enough, especially in Japan. The background to this is the legal system, religion and ideology, and lack of knowledge about organ transplantation and organ donation among the general public. Study into regenerative medicine and xenotransplantation to compensate for the shortage of donors is also progressing, but there is an urgent need in Japan to take measures to secure donors. This disease requires unimpaired physical function and health-related quality of life (HRQOL), including residual renal function. It has also been reported that the mental function of living kidney donors affects HRQOL, and that a history of mental illness is associated with decreased physical function after kidney donation. From 2020, we started interviews and psychological evaluations of donors before and after kidney donation. (Nishinohon J. Urol. **86**: 1-6, 2023)

key words : Kidney Transplant, Donor, Health-Related Quality of Life
