

日本臨床腎移植学会
第16回集中セミナー



最近の小児腎不全と腎移植

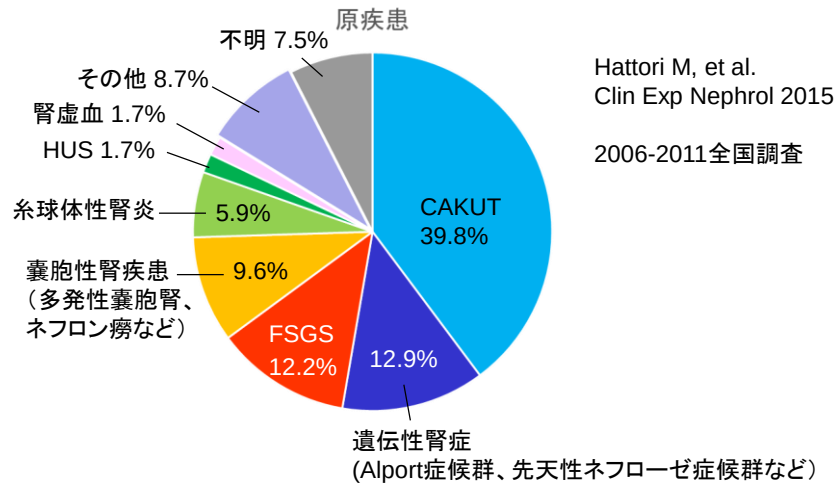
東京女子医科大学腎臓小児科
三浦健一郎、服部元史

2019/2/15 大阪

本日の内容

1. 小児末期腎不全の原因疾患
2. 小児末期腎不全の腎代替療法
3. 小児腎移植の現況
4. 原疾患に応じた治療戦略
5. 今後の課題

1. 小児末期腎不全の原因疾患



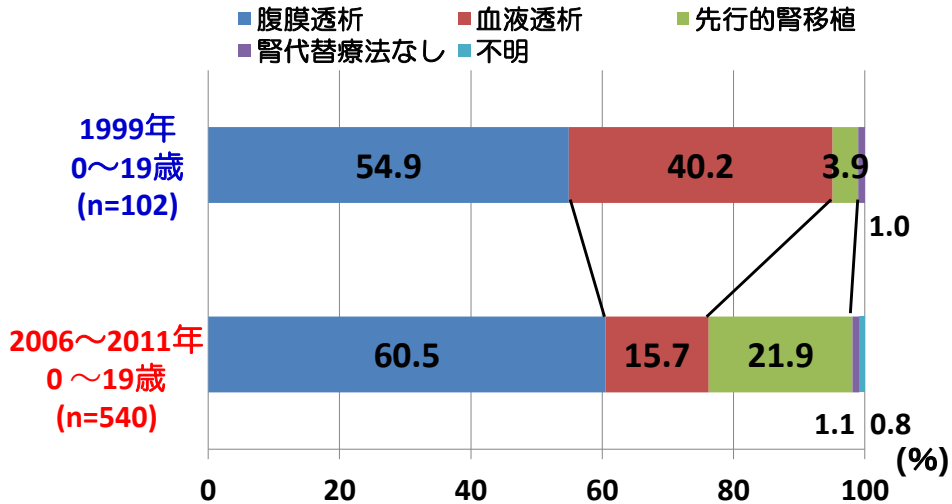
本日の内容

1. 小児末期腎不全の原因疾患
2. 小児末期腎不全の腎代替療法
3. 小児腎移植の現況
4. 原疾患に応じた治療戦略
5. 今後の課題

本邦小児末期腎不全患者の疫学調査2012
日本小児腎臓病学会統計調査委員会

Hattori M et al. Clin Exp Nephrol 19:933-938, 2015

初回腎代替療法——経年的変化



小児末期腎不全の腎代替療法

初回腎代替療法の選択——年齢別

—日本小児腎臓病学会調査報告 2006-2011年—

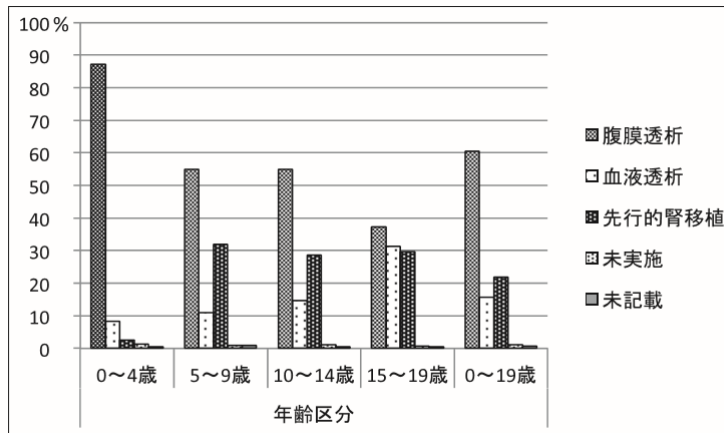


図 1 年齢別にみた初回腎代替療法の選択状況

透析療法開始後の腎移植実施率

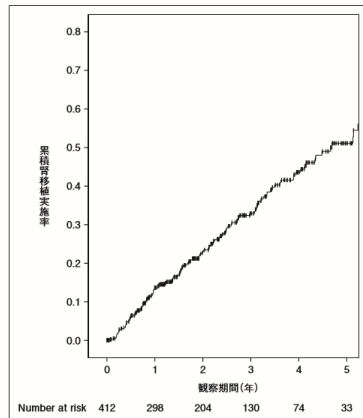


図 2 初回腎代替療法で透析療法を選択した 412 例の累積腎移植実施率曲線

腎代替療法開始後の生存率

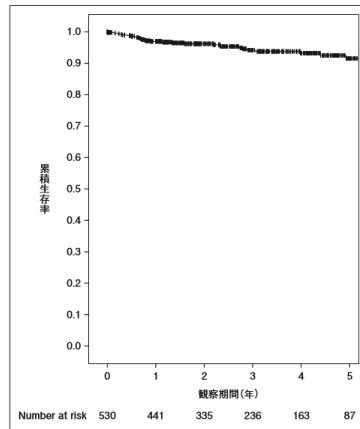


図 3 腎代替療法を開始した 530 例の累積生存率曲線

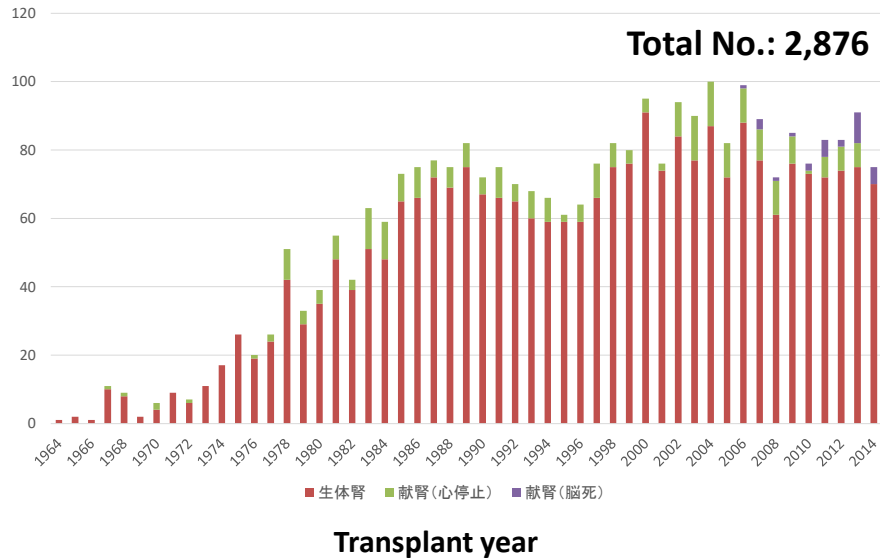
服部ほか. 透析会誌2014

本日の内容

1. 小児末期腎不全の原因疾患
2. 小児末期腎不全の腎代替療法
3. 小児腎移植の現況
4. 原疾患に応じた治療戦略
5. 今後の課題

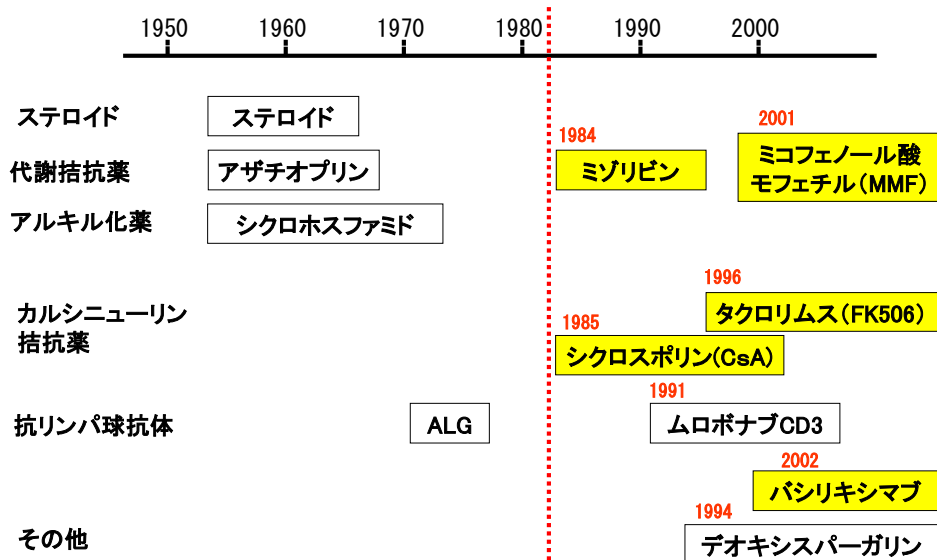
小児腎移植数の推移

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



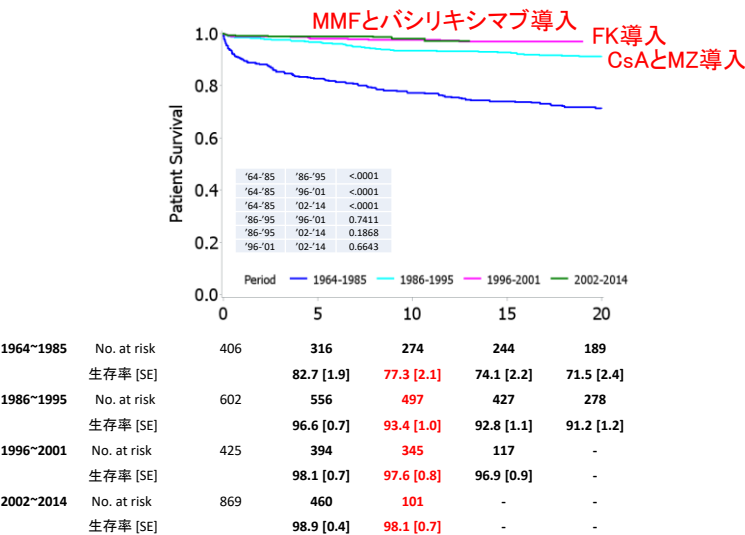
免疫抑制薬開発の歴史

服部元史, 移植 49: 209, 2014



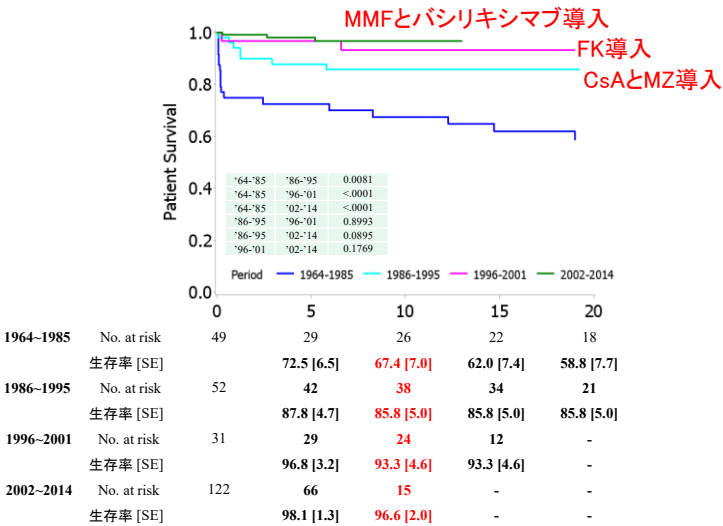
移植年代別生存率:生体腎移植

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



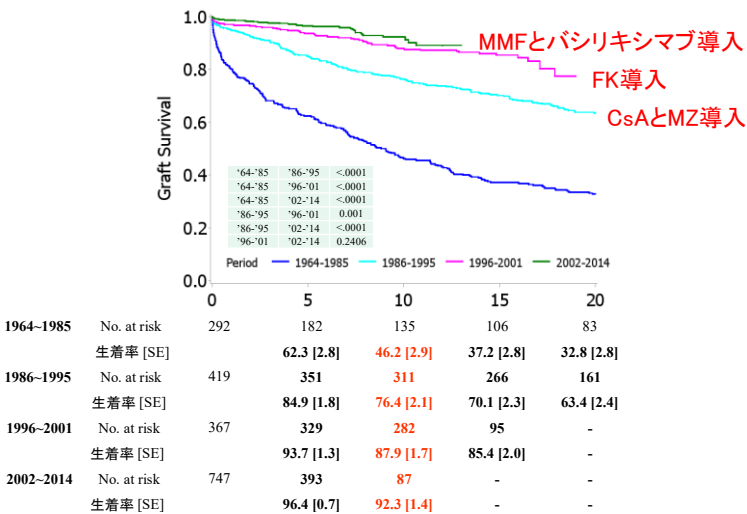
移植年代別生存率:献腎移植

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



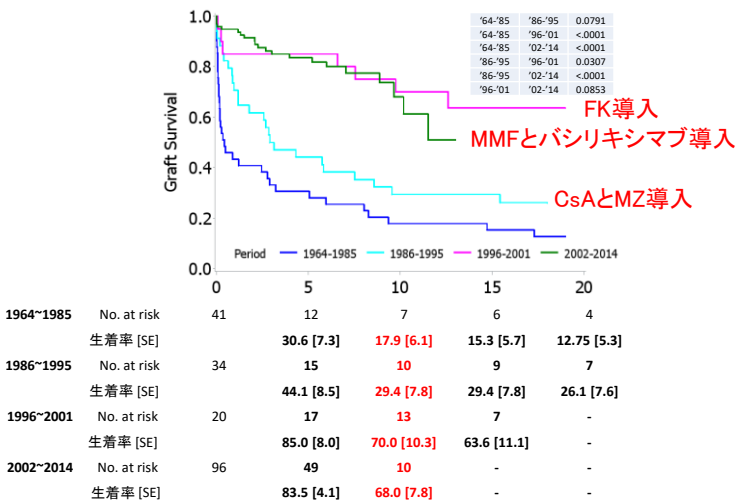
移植年代別生着率:生体腎移植

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



移植年代別生着率:献腎移植

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



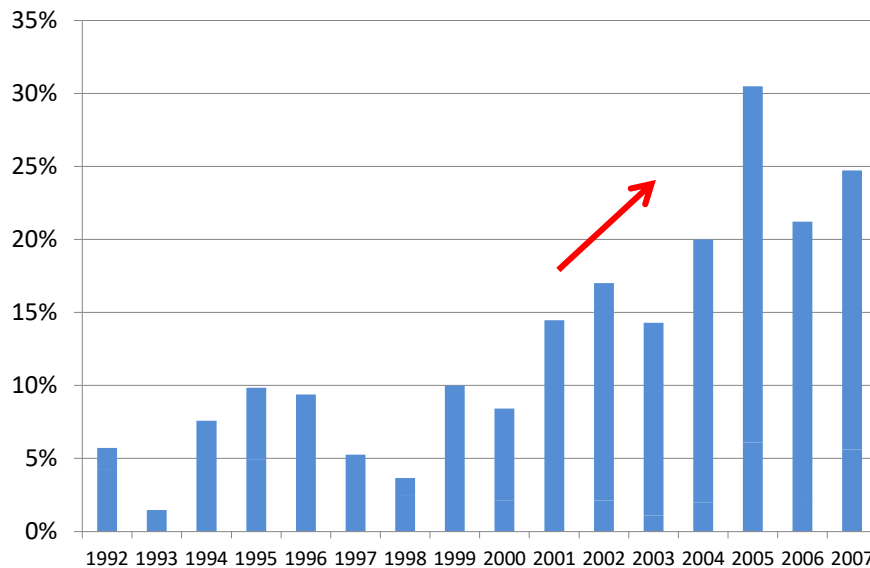
移植腎生着率の国際比較

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016
Dharnidharka VR et al, N Engl J Med 371:549-558, 2014

	1年生着率	5年生着率
NAPRTCS 2003-2010 生体腎移植	97	84
NAPRTCS 2003-2010 献腎移植	95	78
CTS 2005-2008 生体腎移植	98	92
CTS 2005-2008 献腎移植	94	84
日本 2002-2014 生体腎移植	99	97
日本 2002-2014 献腎移植	99	91

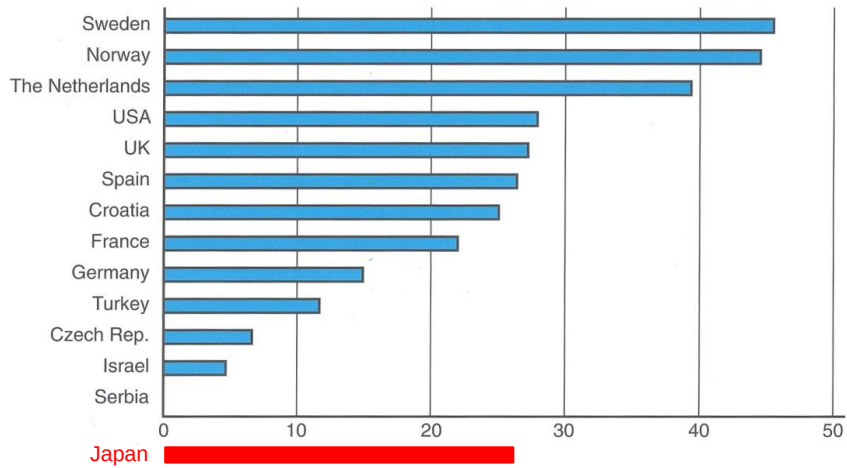
先行的腎移植 (PEKT)

服部元史ほか、日本小児腎不全学会雑誌 31:57, 2011



先行的腎移植：国際比較

adopted from Comprehensive Pediatric Nephrology, Mosby, 2008



小児献腎移植の動向

矢戸清一郎、腎と透析 85:493-498, 2018

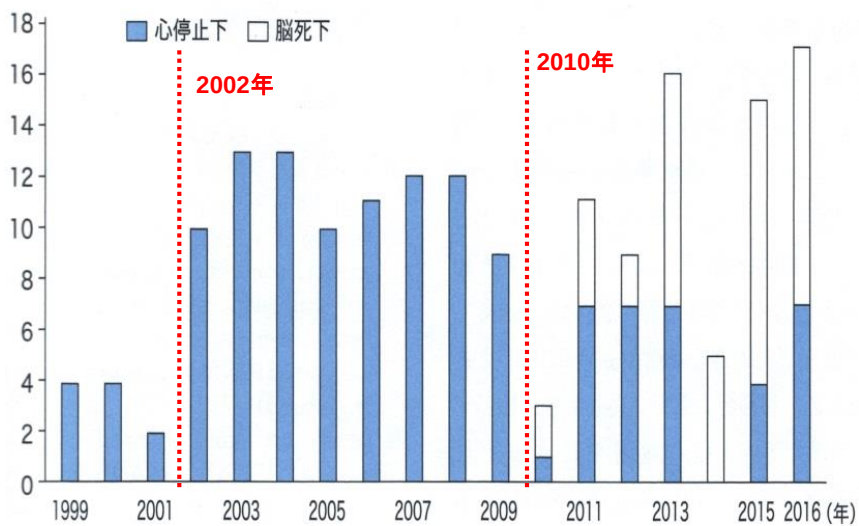
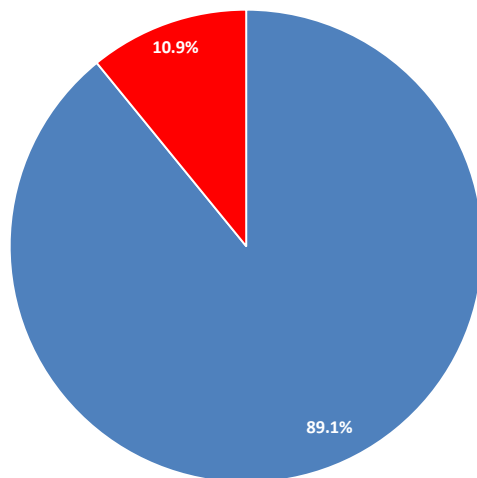


図4 わが国における小児の献腎移植数の推移

小児ABO不適合腎移植の割合

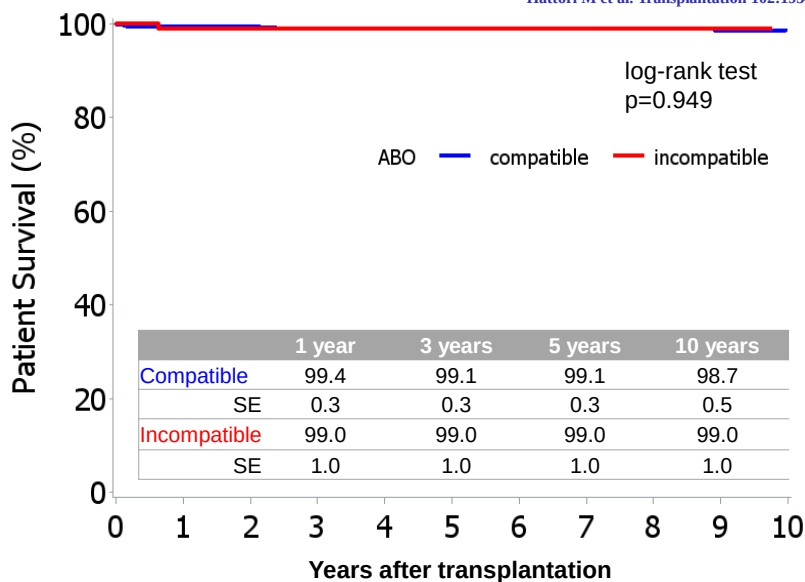
JPKTSG 2015



■ ABO適合 ■ ABO不適合

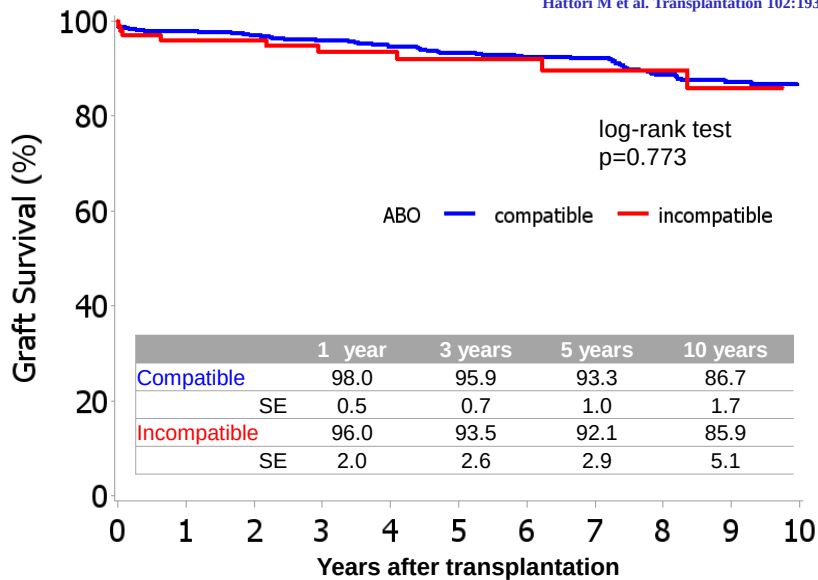
患者生存率 (2002-2015) ABOi-recipients と ABOc-recipientsの比較

Hattori M et al. Transplantation 102:1934-42, 2018



移植腎生着率 (2002-2015) ABOi-recipients と ABOc-recipients の比較

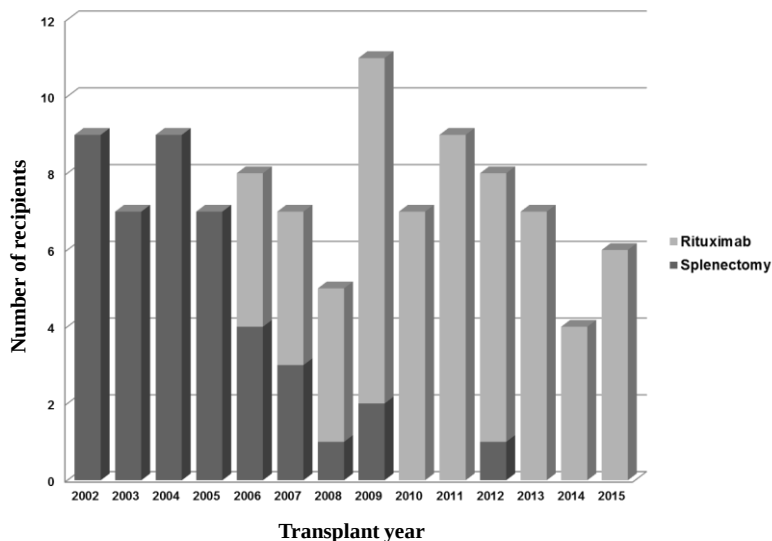
Hattori M et al. Transplantation 102:1934-42, 2018



Bリンパ球の除去: 脾臓摘出とリツキシマブ

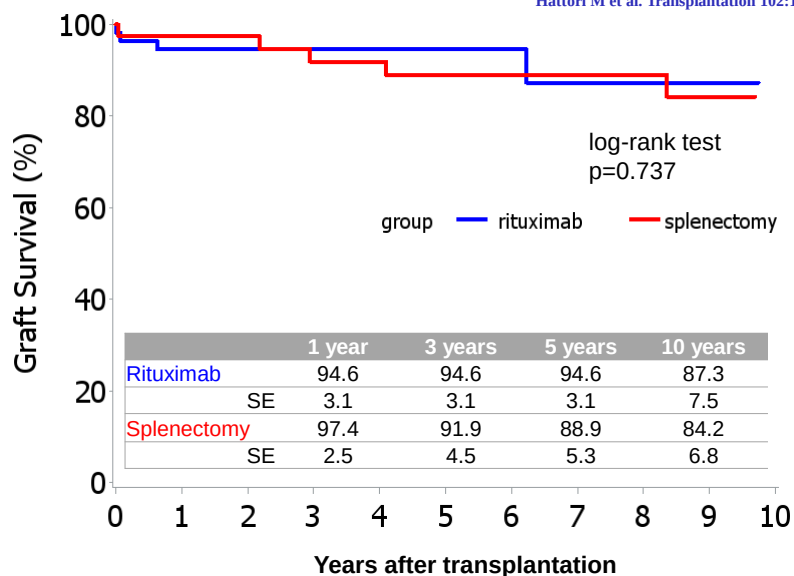
Hattori M et al. Transplantation 102:1934-42, 2018

- **Splenectomy** was performed at the time of transplantation until the middle to the late 2000s, and thereafter **rituximab** was administered before transplantation.



ABO不適合腎移植患者の移植腎生着率 (2002-2015) 脾臓摘出とリツキシマブの比較

Hattori M et al. Transplantation 102:1934-42, 2018

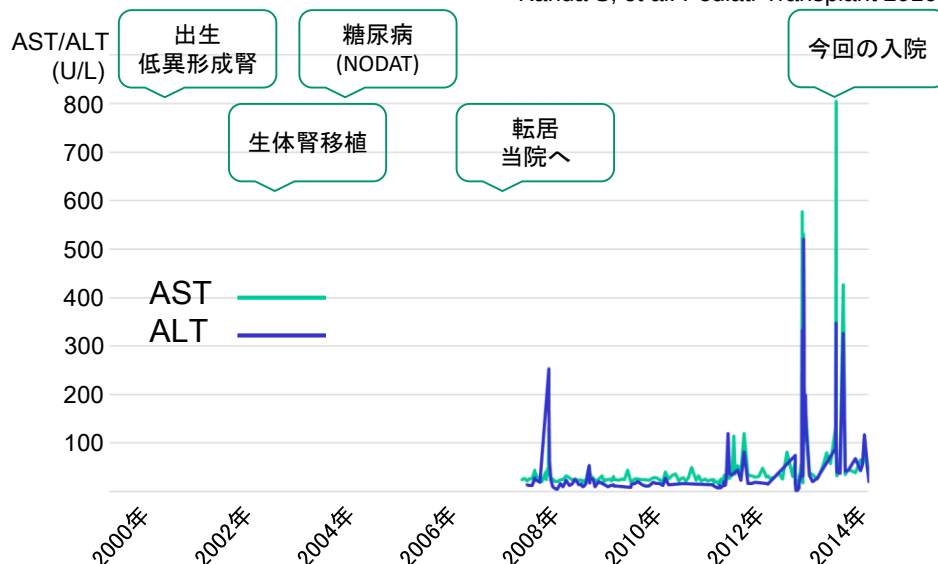


本日の内容

1. 小児末期腎不全の原因疾患
2. 小児末期腎不全の腎代替療法
3. 小児腎移植の現況
4. 原疾患に応じた治療戦略
5. 今後の課題

①CAKUT (congenital anomalies of kidney and Urinary tract ; 先天性腎尿路異常)

Kanda S, et al. Pediatr Transplant 2016



症例のまとめ

Kanda S, et al. Pediatr Transplant 2016

【肝臓】頻回の肝酵素上昇 (過去5年間に10回)

【腎臓】両側低異形成腎

【膵臓】移植後、糖尿病発症

(New-onset diabetes after transplantation : NODAT)

一元的に説明するには？

HNF1B異常

- Hepatocyte nuclear factor 1B = 転写因子
- MODY5(家族性糖尿病)の原因として知られていた。
- CAKUT、肝機能障害、女性生殖器異常をとみなうことがある。

HNF1B-associated renal and extra-renal disease
-an expanding clinical spectrum.

(Clissold RL, et al. Nat Rev Nephrol 2015)

HNF1Bスコア

Table 2 | *HNF1B* score

Characteristics	Item	Value
Family history		+2
Antenatal renal abnormalities	Uni/bilateral abnormality by renal echography	+2
<i>Kidneys and urinary tract</i>		
Left kidney	Hyperechogenicity	+4
	Renal cysts	+4
	Hypoplasia	+2
	Multicystic and dysplastic kidney	+2
	Urinary tract malformation	+1
Right kidney	Solitary kidney	+1
	Hyperechogenicity	+4
	Renal cysts	+4
	Hypoplasia	+2
	Multicystic and dysplastic kidney	+2
Electrolyte or uric acid disorders	Urinary tract malformation	+1
	Solitary kidney	+1
	Low serum Mg^{2+} (<0.7 mmol/l)	+2
	Low serum K^+ (<3.5 mmol/l)	+1
	Early-onset gout (>30 years of age)	+2
Pathological findings	Oligomeganephronia or glomerular cysts	+1
Pancreas ^a	MODY or hypoplasia of tail and neck of the pancreas or pancreatic exocrine insufficiency	+4
Genital tract	Genital tract abnormality ^b	+4
Liver	Live test abnormalities of unknown origin ^c	+2

Faguer S. et al, Kidney Int, 2014

8点以上でHNF1B
遺伝子解析を推奨

本症例
+10

HNF1B遺伝子異常を検出

CAKUTの遺伝子診断とその意義

- 99人の低異形成患者のうち17人(17%)に遺伝子変異あり
HNF1B 8人
PAX2 7人
(Weber S. et al, J Am Soc Nephrol, 2006)
- 650家系のCAKUT患者(VUR 288, 低異形性 120, 片腎 90)のうち41家系(6.3%)に遺伝子変異あり。
SALL1 9家系
HNF1B 6家系
PAX2 5家系
(Hwang DY. et al, Kidney Int, 2014)
- 腎外症候への対応をより適切に行うことができる可能性
(事前の準備、迅速な対応、過剰な検査の回避など)
Kanda S, et al. Pediatr Transplant 2016

②FSGS—腎移植後再発

- 巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis; FSGS)はステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid-resistant nephrotic syndrome; SRNS)を呈し、10-20年で40-60%が末期腎不全に至る希少難病である。
Am J Transplant 2013
- FSGSの腎移植後再発例ではグラフトロスの危険性が高まるため、再発リスク評価はきわめて重要である。
- 腎移植後再発率は6-55%と報告によって頻度が大きく異なる。
Pediatr Nephrol 2015

病因分類の重要性

(1) FSGSの病因分類

分類	病因	ネフローゼ	病理像,特にfoot process effacement (FPE)	治療	腎移植後再発
Primary	Circulating factor (CF)	+	FPE: びまん性	ステロイド、免疫抑制薬の有効例あり	あり
Secondary					
adaptive	ネフロン数の減少(低形成腎、低出生体重)、肥満、逆流性腎症など	－	FPE: 部分的 Perihilar variant 糸球体肥大	RAS阻害薬	なし
viral	HIV, CMV, パルボウイルスB19, EBVなど	+/-	さまざま	ウイルスに対する治療	感染が続けばあり
drug-induced	CNI, bisphosphonate, interferonなど	+/-	さまざま	薬剤中止	なし
Genetic	遺伝子変異	+/-	FPE: 部分的が多い	ステロイド、免疫抑制薬はほぼ無効	なし

Rosenberg AZ, Kopp JB. Clin J Am Soc Nephrol 2017, De Vriese AS, et al. J Am Soc Nephrol 2018 より改変

Genetic FSGS

これまでに30以上の責任遺伝子が同定されている

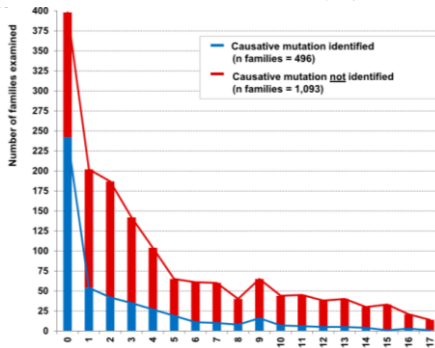
細胞外基質	スリット膜	細胞骨格	ミトコンドリア機能	DNA修復、転写、核輸送	シグナル伝達	ライソソーム	繊毛
non-syndromic							
COL4A3 COL4A4 COL4A5	NPHS1 (nephrin) NPHS2 (podocin) CD2AP PTPRO MYO1E	ACTN4 INF2 AHRGP24 AHRGDIA	INF2	WT1 NUP95 NUP107 NUP203 XPO5 NXF5 PAX2	PLCE1 TRPC6		TTC21B
syndromic							
ITGB4 LAMB2		MYH9	INF2 MTTL1 MTTL2 COQ2 COQ6 PDSS2 ADCK4	WT1 LMX1B SMARCAL1 NXF5 EYA1 WDR73 LMNA	KANK4	SCARB2	

次世代シーケンサーによるSRNSの遺伝子解析

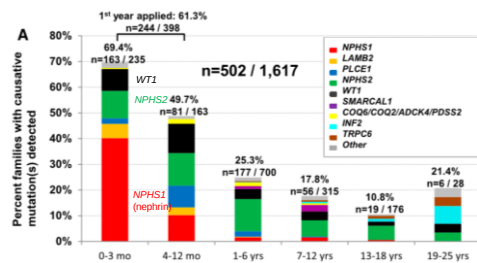
Sadowski, Hildebrandt, et al. J Am Soc Nephrol 2014

米国、ヨーロッパのコホート 1783名 27遺伝子を対象とするパネル解析

▼発症年齢別患者数



▼発症年齢別の遺伝子変異割合と種類



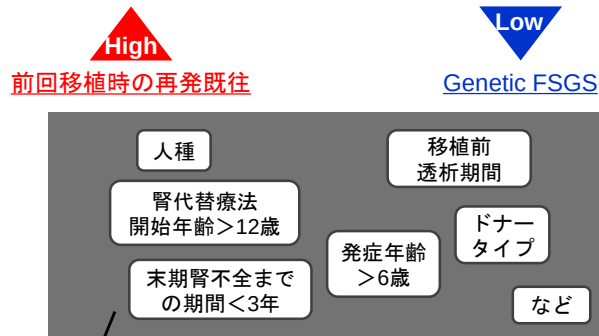
低年齢発症ほど遺伝子変異の検出率が高い
全体として29.5%の家系に遺伝子変異あり

(2) 移植後再発のリスク評価

Nat Rev Nephrol 2015 11: 371-384

J Am Soc Nephrol 2014; 25:1342-1348

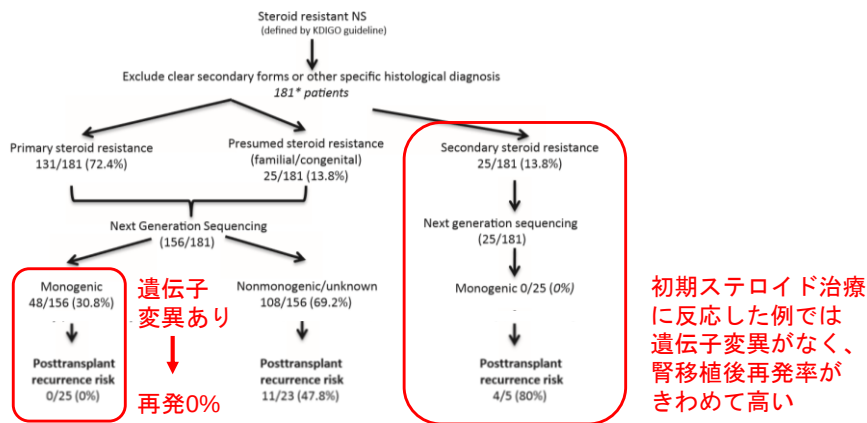
既報では・・・



これらは再発リスク因子として確立していない

初期ステロイド治療への反応性とFSGS再発リスク

Bierzynska A, et al. Kidney Int 2017



FSGSにおけるfoot process effacement (FPE)とネフローゼ症候の関係

Table 2. Biopsy characteristics

	Nephrotic syndrome	Non-nephrotic syndrome	P-value
n	18	23	
FPE	diffuse 96 ± 5.9 (80–100)	segmental 48.3 ± 16.9 (20–90)	<0.0001
FSGS lesions			0.4
Collapsing	1 (5%)	2 (9%)	
Tip	3 (17%)	1 (4%)	
Perihilar	2 (11%)	7 (31%)	
Cellular	2 (11%)	1 (4%)	
NOS	10 (56%)	12 (52%)	
Glomerulomegaly (Y (%)/N (%))	6 (33)/12 (67)	16 (70)/7 (30)	0.02
Global glomerulosclerosis (%)	11.4 ± 13.5	30.5 ± 24.1	0.005
Tubular atrophy and interstitial fibrosis (≤25%/>25%)	18 (100)/0 (0)	18 (78)/5 (22)	0.04
Arteriosclerosis and arteriolar hyalinosis (<2+/≥2+) ^a	13 (76)/4 (24)	10 (50)/10 (50)	0.09

^aOne biopsy in the NS and three biopsies in the NNS did not have arteries on the renal biopsy.

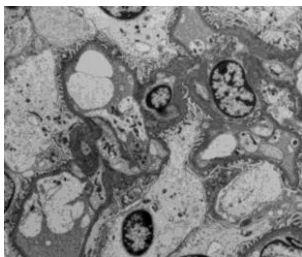
Sethi S, et al. Clin Kidney J 2014, Nephrol Dial Transplant 2015

ネフローゼを呈する例は diffuse FPE

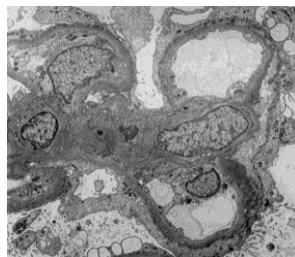
非ネフローゼ例は segmental FPE

移植後再発と遺伝子変異の有無で層別化した固有腎電顕像 (FPE) の検討

- 対象：東京女子医科大学腎臓小児科で腎移植を行ったFSGS 18例
 - 移植後再発なし+遺伝子変異あり = genetic FSGS 8例
 - 移植後再発あり = primary FSGS 10例



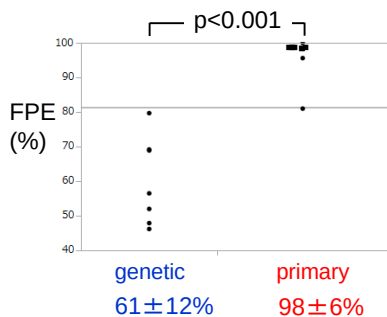
genetic FSGS



primary FSGS

移植後再発と遺伝子変異の有無で層別化した固有腎電顕像 (FPE) の検討

- 対象：東京女子医科大学腎臓小児科で腎移植を行ったFSGS 18例
 - 移植後再発なし+遺伝子変異あり = genetic FSGS 8例
 - 移植後再発あり = primary FSGS 10例

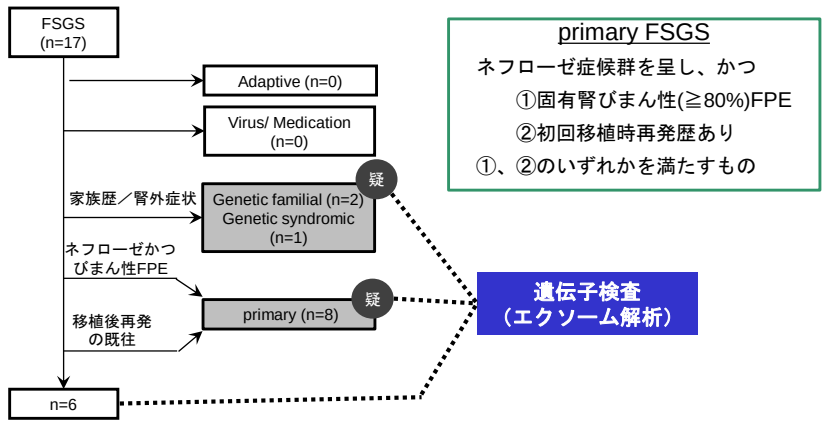


Genetic → segmental FPE

Primary → diffuse FPE

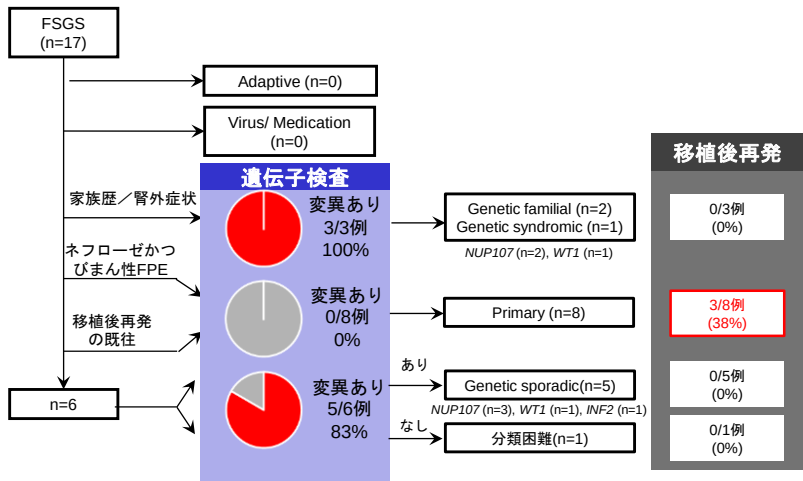
当科で腎移植を受けたFSGS患者の再発リスク評価

対象：2008年1月～2018年3月に腎移植を施行したFSGS患者のうち、
遺伝子解析を施行済みの症例



当科で腎移植を受けたFSGS患者の再発リスク評価

対象：2008年1月～2018年3月に腎移植を施行したFSGS患者のうち、
遺伝子解析を施行済みの症例

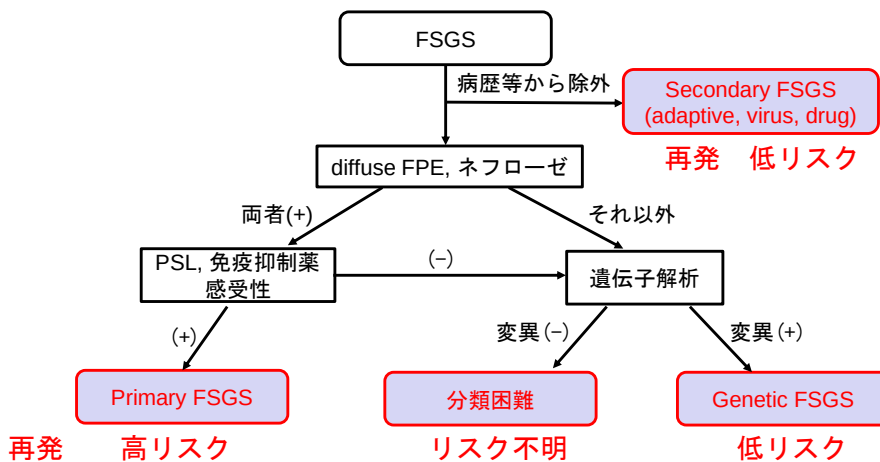


FSGSの病因分類

分類	病因	ネフローゼ	病理像,特にfoot process effacement (FPE)	治療	腎移植後再発
Primary	Circulating factor (CF)	+	FPE: びまん性	ステロイド、免疫抑制薬の有効例あり	あり
Secondary					
adaptive	ネフロン数の減少(低形成腎、低出生体重)、肥満、逆流性腎症など	ー	FPE: 部分的 Perihilar variant 糸球体肥大	RAS阻害薬	なし
viral	HIV, CMV, パルボウイルスB19, EBVなど	+/-	さまざま	ウイルスに対する治療	感染が続けばあり
drug-induced	CNI, bisphosphonate, interferonなど	+/-	さまざま	薬剤中止	なし
Genetic	遺伝子変異	+/-	FPE: 部分的が多い	ステロイド、免疫抑制薬はほぼ無効	なし

Rosenberg AZ, Kopp JB. Clin J Am Soc Nephrol 2017, De Vriese AS, et al. J Am Soc Nephrol 2018 より改変

FSGSの腎移植後再発リスク評価(案)



FSGSの腎移植後再発リスク評価 まとめ

- FSGS再発リスクの評価においては、**primary FSGS**とそれ以外をいかに鑑別するかが重要である。
- 次世代シーケンサーの普及により、genetic FSGSの診断が比較的容易になってきている。
- **ネフローゼ症候、FPE (diffuse or segmental)、ステロイド/免疫抑制薬への反応性**を参考にした病因分類は、移植後FSGSの移植後再発リスク評価および遺伝子解析の適応を判断するうえで非常に有用である。

(3)腎移植後FSGS再発の治療

therapeutic plasma exchange (PE)

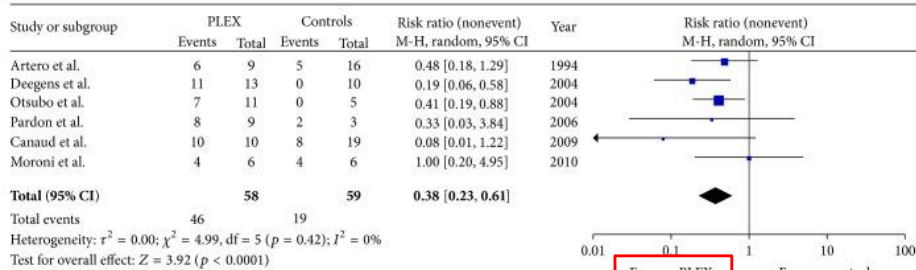
prophylactic PE

移植後FSGS再発に対するtherapeutic PEの報告

—メタアナリシス—

Vlachopoulos G, et al. J Transplant 2015

6つの非ランダム化比較研究、117例が対象



PE群79%, control群32%でCRまたはPR

PEは移植後FSGS再発に対する有効な寛解導入療法である。

PEへの反応性と関連する因子—メタアナリシス

Kashgary A, et al. BMC Nephrol 2018

- 対象: 77 case reports and case series, 全423名
- 寛解率71% (95%CI: 66-75%).

Table 3 Associations with remission: Individual-level meta-regression of available data

	OR (95 % CI)
Adults vs. children (235 patients; 55 studies)	1.09 (0.55 to 2.16)
Males vs. females (212 patients; 54 studies)	2.85 (1.44 to 5.62)
Proteinuria at recurrence (≥ 7 g/day vs. < 7 g/day) (148 patients; 40 studies)	0.43 (0.19 to 0.97)
Received rituximab (404 patients; 72 studies)	0.60 (0.21 to 1.75)
Transplant type (living vs. deceased) (423 patients; 46 studies)	1.00 (0.43 to 2.30)
Plasma exchange within 2 weeks of FSGS recurrence (230 patients; 54 studies)	2.16 (0.93 to 5.01)

Odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals estimated using generalized linear estimating equations to account for within-study clustering

完全寛解 (UP < 0.5 g/日)
寛解 = or
部分寛解 (UP 0.5-3.5 g/日)

蛋白尿が少ないことが
寛解と有意に関連

再発から2週間以内にPEを
開始することが寛解と関連
する傾向

移植後FSGS再発に対するprophylactic PEの報告

著者 年	年齢	n	結果	
Ohta 2001 Transplantation	小児	21	PPなし:再発4/6 PPあり:再発5/15	} '効果あり'
Rainthavorn 2005	小児	13	PP1回:再発3/3 PP <5回:再発4/7 PP >5回:再発0/3	
Gohh 2007 Am J Transplant	成人	10	周術期に2週間PE:再発3/10 (6人は一次移植で再発あり)	
Gonzalez 2011 Pediatr Transplant	小児	34	PPなし:再発10/17 PPあり:再発 9/17	→ '効果なし'

prophylactic PEの報告は乏しい

移植後FSGS再発に対する予防的rituximab (+ PE) の報告

Audard V, et al. Transplant Int 2012

全員2次移植かつ前回移植で再発あり

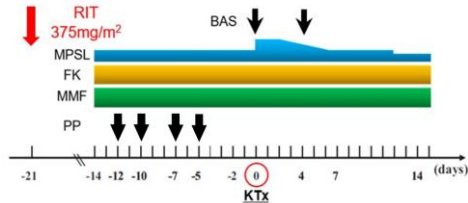
No.	年齢	腎種	DSA	rituximab	PE	induction	再発
1	33	献腎	B7, B59	375 mg/m ² day 0	6回	ATG	(-)
2	43	献腎	(-)	375 mg/m ² day 0	(-)	IL2Ra	(-)
3	28	生体腎	(-)	375 mg/m ² day 0, 7	(-)	IL2Ra	(-)
4	40	献腎	A24	375 mg/m ² day 0, 7	15回	ATG	(-)

rituximab (+PE)が移植後FSGS再発予防に有効な可能性

移植後FSGS再発に対する予防的rituximab + PE（当科の試み）

Chikamoto H, et al. Pediatr Transplant 2012

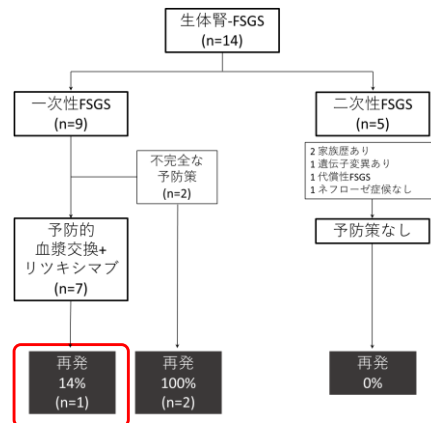
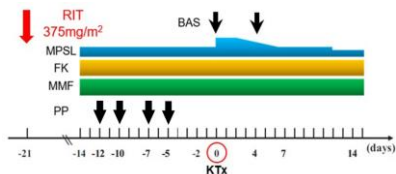
7歳女児、1回目の移植時にFSGS再発あり



Rituximab + PEを施行し再発なし。3年後も蛋白尿なく腎機能安定。

移植後FSGS再発に対する予防的rituximab + PE (当科その後)

二次性/遺伝性FSGSを除外
 ・家族歴あり／腎外症候性
 ・遺伝子異常あり
 ・ウイルス性、薬剤性、代償性
 ・ネフローゼ症候群の基準を満たさない

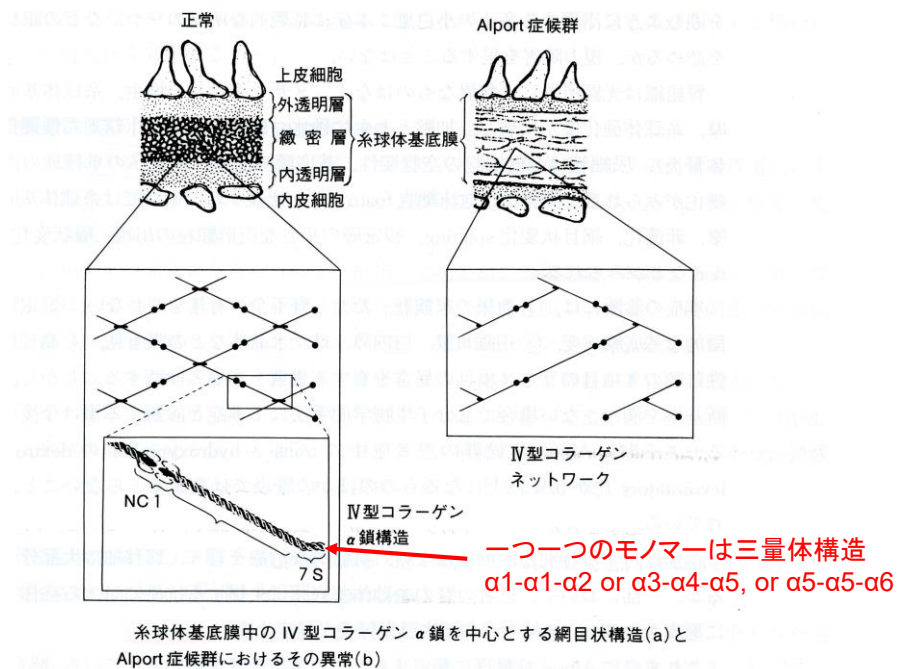


FSGSの移植後再発に対する治療 まとめ

- FSGSの腎移植後再発に対するPEで約6~7割の症例が寛解している。
- 蛋白尿が少ないことと早期にPEを開始することが寛解と関連する可能性がある。
- 再発の高リスク群において、予防的リツキシマブ+血漿交換は再発予防に有効である可能性がある。
- 今後、さらに症例を蓄積して寛解に関連する因子を解析し、FSGSの移植後再発に対する治療法を確立する必要がある。

③ Alport症候群

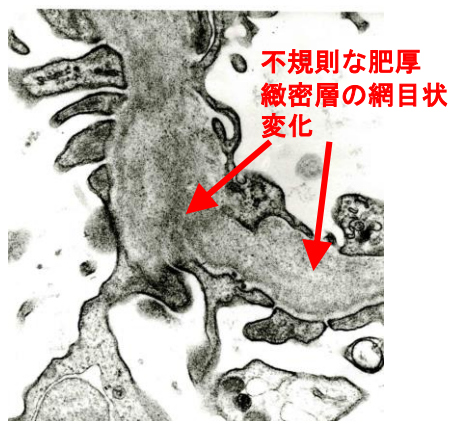
- 代表的な遺伝性腎炎
- 糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの形成不全による 遺伝性進行性腎症、血尿で発症、蛋白尿が次第に増悪
- 遺伝様式
 - 80%: X連鎖 α5鎖
 - 15%: 常染色体劣性 α3鎖またはα4鎖
- 感音性難聴(高音域)合併



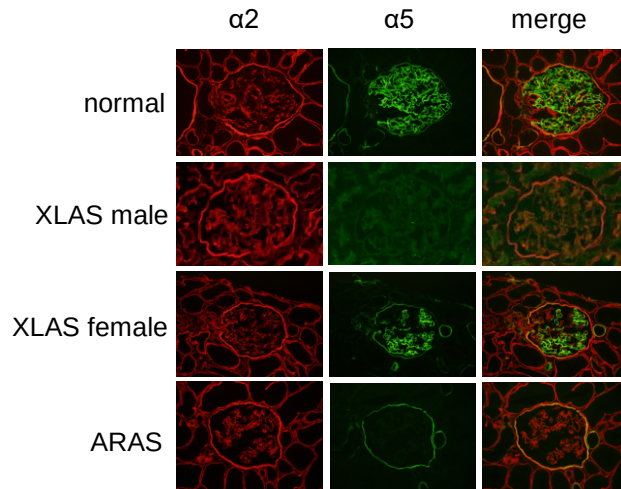
正常基底膜



Alport症候群



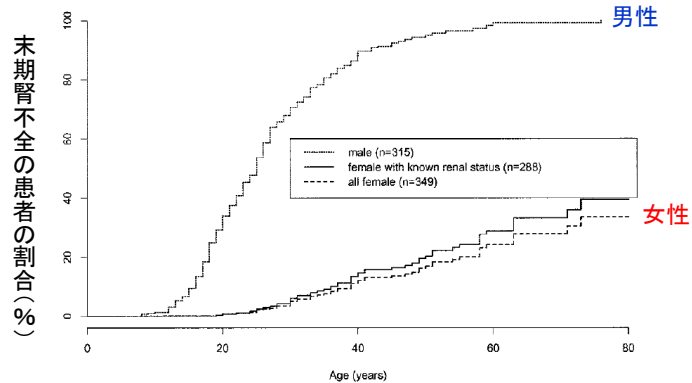
Alport症候群のIV型コラーゲン $\alpha 2$, $\alpha 5$ 染色像



Alport症候群の腎予後

J Am Soc Nephrol 14: 2603–2610, 2003

XLAS



Alport症候群の腎移植におけるドナー選択

- X連鎖型女性がドナー候補の場合

アルポート症候群診療ガイドライン2017

適応	45歳を超え尿異常がなく腎機能正常
相対的適応	45歳を超え血尿を有するが腎機能正常
非適応	45歳以下または蛋白尿、腎機能障害あり

※海外ガイドライン(JASN 2013)では「XLAS女性は腎提供を極力避けるべき」

- 常染色体劣性型保因者がドナー候補の場合

アルポート症候群診療ガイドライン2017

適応	血圧正常、蛋白尿なし、腎機能正常
----	------------------

※「一部、蛋白尿、腎機能障害を呈する場合があります、注意が必要」

5. 今後の課題

- 献腎ドナーの不足
- 慢性抗体関連拒絶
- ノンアドヒアランス

透析導入後の累積腎移植実施率

服部元史ほか、日児腎誌 26:330, 2013

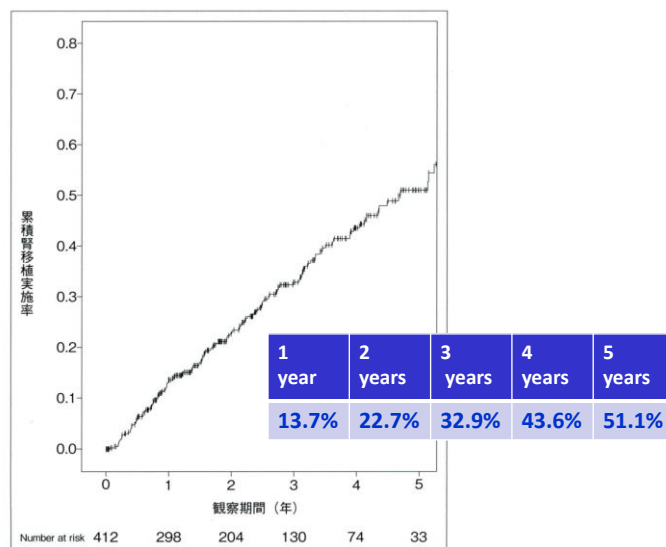
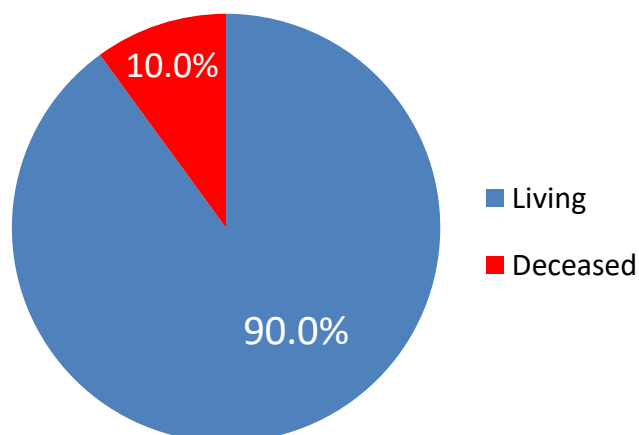


図2 初回腎代替療法で透析療法が選択された412例の累積腎移植実施率曲線

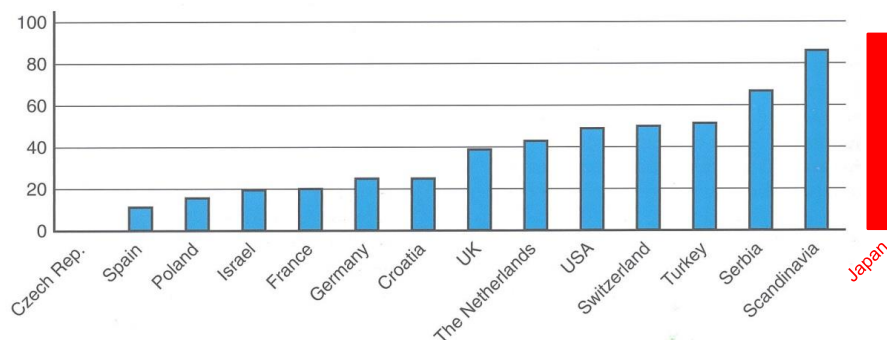
献腎移植と生体腎移植(日本)

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016



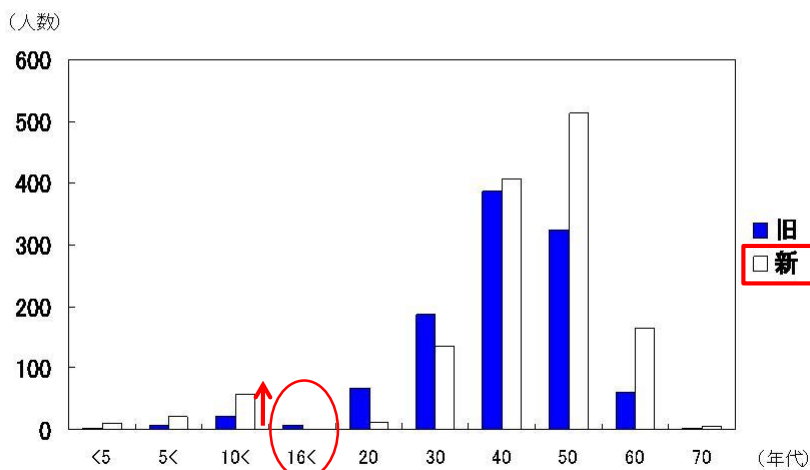
生体腎移植の割合：国際比較

adopted from Comprehensive Pediatric Nephrology, Mosby, 2008



配分基準・年代別移植者数

旧基準 (1995.4.1 ~ 2002.1.9 N=1,063)
新基準 (2002.1.10 ~ 2009.12.31 N=1,327)



日本臓器移植ネットワークより提供

15歳未満と20歳未満を対象とした場合の小児末期腎不全患者数と原因疾患

日本小児腎臓病学会調査(1998～1999)報告をもとに作成
服部元史、五十嵐隆、日児腎誌 22:222-225, 2009

	15歳未満(n=120)	20歳未満(n=207)	増加症例数
IgA腎症	0	11	11
膜性腎症	0	2	2
ループス腎炎	0	1	1
ANCA関連腎炎	0	1	1
抗GBM抗体腎炎	0	1	1
膜性増殖性糸球体腎炎	1	3	2
急速進行性腎炎症候群	2	4	2
紫斑病性腎炎	1	2	1
巣状分節性糸球体硬化症	26	40	14
低・異形成腎	38	50	12
逆流性腎症	2	10	8
アルポート症候群	5	11	6
閉塞性尿路疾患	4	6	2
溶血性尿毒症症候群	2	3	1
ネフロン癆	5	6	1

改正臓器移植法

2009年7月成立、2010年7月施行

- 本人の意思不明でも家族の承諾があれば臓器提供が可能
- 15歳未満の小児からの脳死下臓器提供が可能

- 「腎臓移植の基準等に関する作業班」

2009年11月～2010年11月

大島進一、相川厚、飯野靖彦、佐多徹太郎、服部元史、両角國男、湯沢賢治

16～20歳未満にも12点を加点(2011年3月～)

腎臓移植選択基準の改正：腎臓移植小児優先ルール

腎臓移植の基準等に関する作業班2014～2016年、2018年～

- 2018年3月20日：小児優先ルール運用開始
：ドナーが20歳未満の場合は、選択時20歳未満であるレシピエントを優先
- 2018年10月1日：血液型一致と適合のレシピエント優先ルール運用開始
：ドナーが20歳未満の場合は、選択時20歳未満である**血液型一致と適合**のレシピエントを優先

順位	血液型	年齢	所在地	合計点
1	親族優先			
2	一致	20歳未満	全国	①～④の合計点が高い順 ①搬送時間 ②HLA適合度 ③待機日数 ④未成年者
3		20歳以上	ブロック内	同上
4	適合	20歳未満	全国	同上
5		20歳以上	ブロック内	同上

順位	年齢	所在地	血液型	合計点
1	親族優先			
2	20歳未満	全国	一致	①～④の合計点が高い順 ①搬送時間 ②HLA適合度 ③待機日数 ④未成年者
3			適合	同上
4	20歳以上	ブロック内	一致	同上
5			適合	同上

5. 今後の課題

- 献腎ドナーの不足
- 慢性抗体関連拒絶
- ノンアドヒアランス

移植腎廃絶の理由 (1996～2014年)

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016

	生体腎移植 n=174	献腎移植 n=53
慢性拒絶反応 n (%)	54 (31.8)	15 (28.3)
急性拒絶反応 n (%)	9 (5.2)	8 (15.1)
原疾患の再発によるもの n (%)	10 (5.7)	3 (5.7)
Primary Nonfunction n (%)	5 (2.9)	2 (3.8)
拒絶反応に感染症・多臓器不全などが合併 n (%)	3 (1.7)	3 (5.7)
患者自身による免疫抑制薬の中止 n (%)	18 (10.3)	3 (5.7)
医学的理由による免疫抑制薬の中止 n (%)	3 (1.7)	0
薬剤性腎障害 n (%)	1(0.6)	0
技術的問題 n (%)	4 (2.3)	0
死亡のため n (%)	6 (3.4)	1 (1.9)
その他 n (%)	20 (11.5)	6 (11.3)
不明 n (%)	41 (23.6)	12 (22.6)

AMRの治療

1. ドナーに対する免疫反応の抑制
induction agents, triple immunosuppression
(CNI, MMF, steroid)
2. 抗体除去
PE, DFPP, immunoadsorption
3. 抗体産生および補体活性化の抑制
IVIg, Eculizumab
4. 抗体産生細胞の除去
Rituximab, Bortezomib

小児での報告は乏しい

de novo DSAとAMR、腎機能

小児レシピエント82名(中央値14歳)

Ginevri, et al. Am J Transplant 2012

観察期間4.3 (1-8.7)年

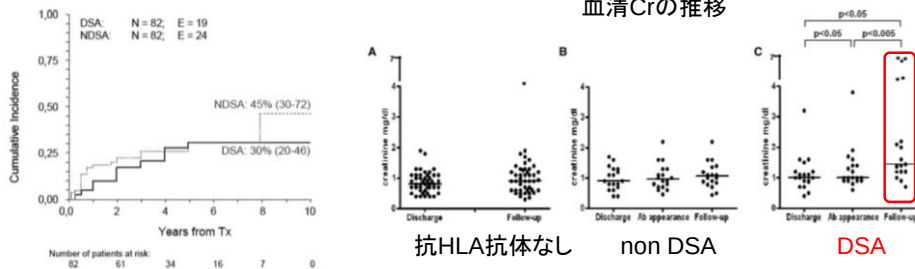


Table 2: Pathology findings according to HLA antibody presence

	Patients			
	DSA n = 19	NDSA n = 18	Negative n = 45	p-Value
Number of patients with biopsy	17/19 (89%)	8/18 (44%)	5/45 (11%)	<0.0001
AMR	11/17 (65%)	1/8 (12.5%)	0/5 (0%)	<0.01
C4d positive	8/17 (47%)	—	—	
C4d negative	3/17 (18%)	1/8 (12.5%)	—	
TCMR				
≥1A	4/17 (24%)	0/8 (0%)	3/5 (60%)	<0.05

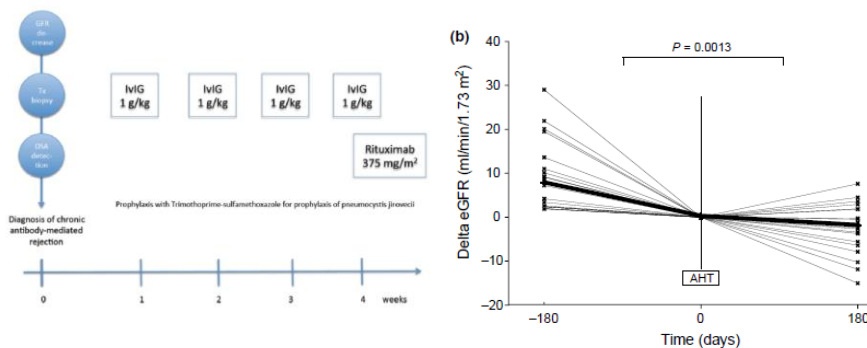
de novo DSAはAMR、腎機能低下と有意に関連

小児chronic AMRに対するIVIg+rituximab

Billing H, et al. Transplant Int 2012

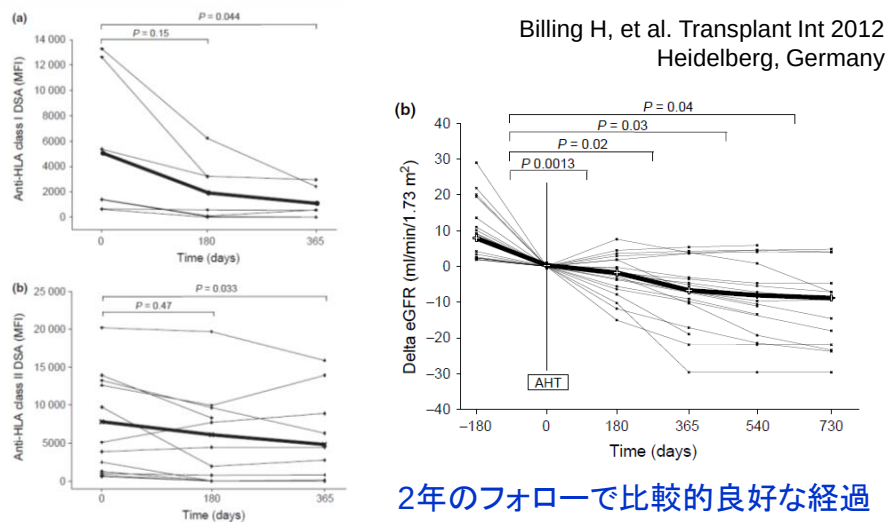
Heidelberg, Germany

対象:20名の小児レシピエント(中央値15歳)



Transplant glomerulopathy (+) 11例 → 5例改善
Transplant glomerulopathy (-) 9例 → 9例改善

小児chronic AMRに対するIVIG+rituximab



2年のフォローで比較的良好な経過
小児AMRに対してIVIG+rituximabが有効である可能性
今後の検証が必要

5. 今後の課題

- 献腎ドナーの不足
- 慢性抗体関連拒絶
- ノンアドヒアランス

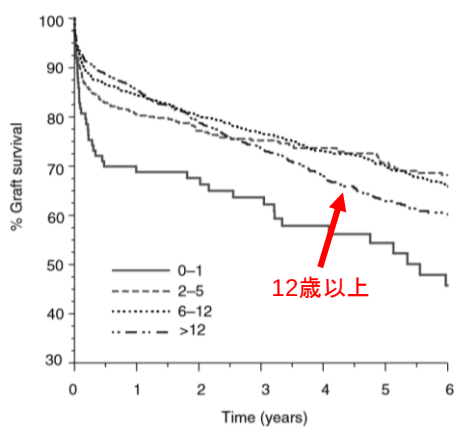
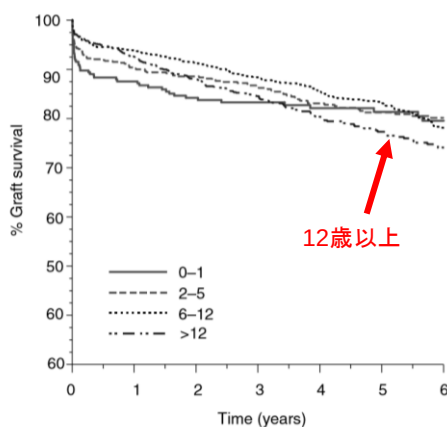
移植腎廃絶の理由 (1996～2014年)

服部元史ほか、日本臨床腎移植学会雑誌 4:301-312, 2016

	生体腎移植 n=174	献腎移植 n=53
慢性拒絶反応 n (%)	54 (31.8)	15 (28.3)
急性拒絶反応 n (%)	9 (5.2)	8 (15.1)
原疾患の再発によるもの n (%)	10 (5.7)	3 (5.7)
Primary Nonfunction n (%)	5 (2.9)	2 (3.8)
拒絶反応に感染症・多臓器不全などが合併 n (%)	3 (1.7)	3 (5.7)
患者自身による免疫抑制薬の中止 n (%)	18 (10.3)	3 (5.7)
医学的理由による免疫抑制薬の中止 n (%)	3 (1.7)	0
薬剤性腎障害 n (%)	1(0.6)	0
技術的問題 n (%)	4 (2.3)	0
死亡のため n (%)	6 (3.4)	1 (1.9)
その他 n (%)	20 (11.5)	6 (11.3)
不明 n (%)	41 (23.6)	12 (22.6)

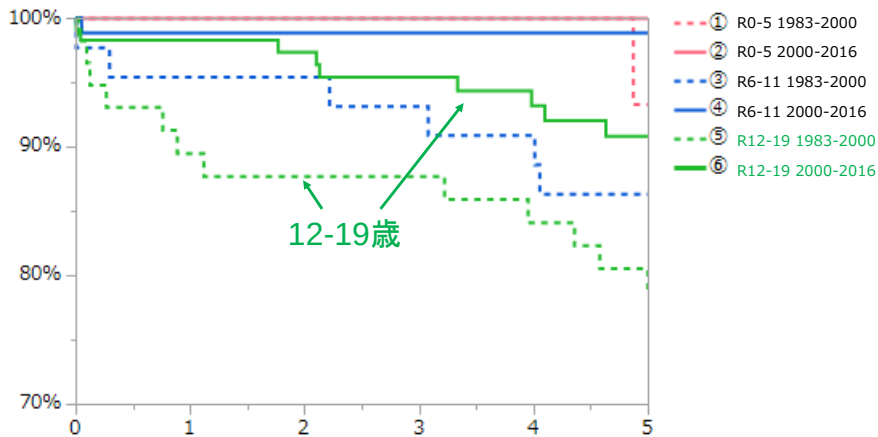
年齢別腎移植成績

NAPRTCSデータ Smith JM, et al. Pediatr Transplant 2002



Non-adherenceの問題

レシピエント年齢別の移植腎生着率 (東京女子医科大学腎臓小児科)



年齢別のgraft lossのリスク

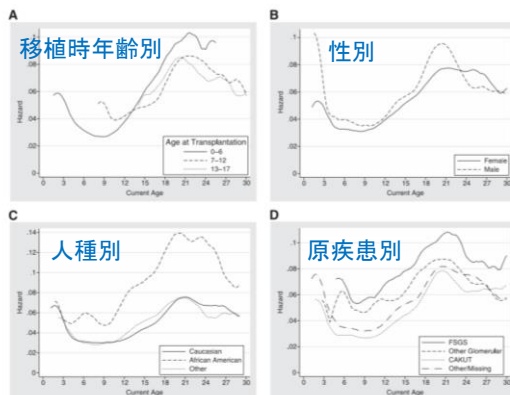
Van Arenconk KJ, et al. CJASN 2013

the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR)を用いた検討 (n=16,266)

Graft lossのリスクは17-24歳で有意に高い

vs 3-17歳 aHR 1.61 (95%CI, 1.52-1.70; P,0.001)

vs >24歳 aHR 1.28 (95% CI, 1.18-1.38; P,0.001)



◀どのサブ解析でみても
思春期～青年期の
graft lossのリスクが高い

日腎会誌 2016 ; 88(10) : 1207-1211.

思春期・青年期の患者のための CKD診療ガイド

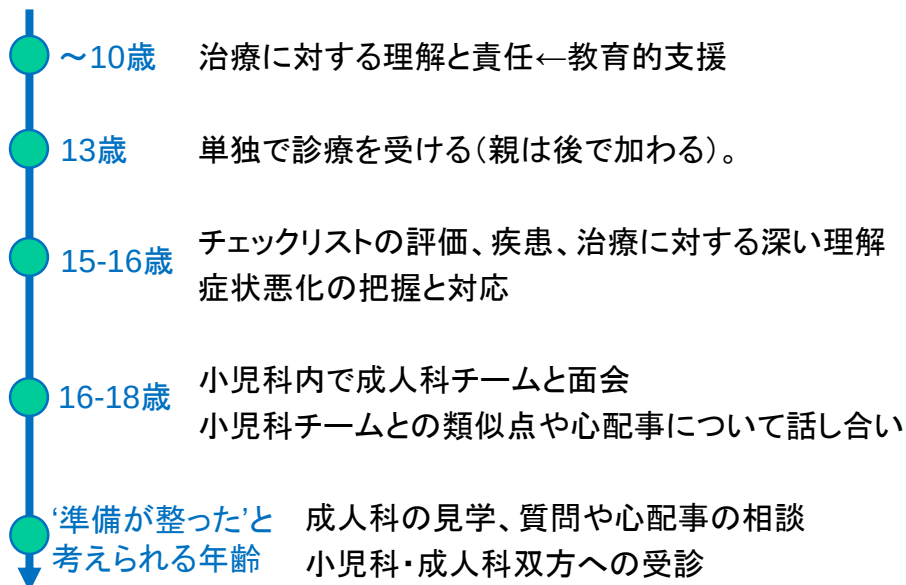
監修：日本腎臓学会
日本小児腎臓病学会
編集：厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性腎疾患に関する調査研究班



東京医学社

日腎会誌2016

移行スケジュール



チェックリスト

- ・ 病気・治療に関する知識
病名・治療などを自分で説明できる
- ・ 体調不良時の対応
どういうときに、どういう方法で受診すべきか
- ・ 医療者との対等なコミュニケーション
質問する、質問に答える、自己管理の状況を伝える
- ・ 診療情報の自己管理
検査結果などを記録・保管する
- ・ 自立した受療・セルフケア行動
受診スケジュール・薬剤の管理、自宅でも血圧測定や検尿
- ・ 思春期・青年期患者としての健康教育
喫煙・飲酒の質問、就職・進学、妊娠・出産に関する相談
- ・ 主體的な移行準備
自ら必要な情報を収集する

移行サマリー

[illegible]

- ・診断名
- ・今までの治療歴
- ・現在の治療・薬の内容
- ・検査結果(腎生検含む)
- ・通院先、薬局、学校、職場の情報
- ・対応が必要な場面、対応法

患者が自分で記入し持参する

小児腎不全と腎移植:まとめ

- 免疫抑制薬の開発と周術期管理の進歩により、1980年代半ば以降の**生命予後**と1990年代半ば以降の**短期(10年)移植腎生着率**は、一定のレベルに達している。
- 小児**ABO血液型不適合生体腎移植**の成績は、血液型適合生体腎移植と比べ全く遜色はない。
- 2000年代前半より、約20～25%の症例で、**先行的腎移植**が実施されている。
- 原疾患の診断(**遺伝子解析**を含む)が移植後管理に有用な場合がある。
- **FSGS**においては事前の**病因分類**と**移植後再発のリスク評価**が重要である。

今後の課題

- 献腎ドナーが乏しいなか、**小児優先ルール**が運用され、小児献腎移植システムは整備されつつある。
- 小児の**抗体関連拒絶**の実態と治療法に関する報告は乏しい。
- **ノンアドヒアランス**は移植腎機能廃絶の大きな要因であり、チーム対応(患者本人の理解を高める)が不可欠。
- **移行医療**の導入が喫緊の課題である。

謝辞

- 大変お忙しいなかデータ入力を行って頂いている全国の先生方に心より感謝申し上げます。
- データ解析のご許可を賜った日本移植学会前理事長:高原史郎先生、日本移植学会理事長:江川裕人先生、日本移植学会登録委員会:湯沢賢治先生、八木澤隆先生、日本臨床腎移植学会前理事長:吉村了勇先生、日本臨床腎移植学会理事長:剣持敬先生、日本臨床腎移植学会登録委員会:田邊一成先生、八木澤隆先生に深謝いたします。
- 山形大学ゲノム情報解析ユニット 佐藤秀則 小児科 橋本多恵子
- 東京大学小児科 張田豊 神田祥一郎
- 東京女子医科大学遺伝子医療センター 山本俊至
- 東京女子医科大学腎臓小児科 石塚喜世伸 金子直人 藪内智朗
- 日本臨床腎移植学会「臨床研究奨励制度」