

生体臓器移植の現況と将来

生体膵・腎同時移植の現況と将来

- 1) 国立病院機構千葉東病院外科, 2) 同臨床研究センター, 3) 千葉県がんセンター消化器外科,
4) 千葉大学大学院先端応用外科学

剣持 敬¹⁾²⁾, 浅野 武秀³⁾, 丸山 通広¹⁾, 落合 武徳⁴⁾

キーワード 生体膵・腎同時移植, 膵臓移植, 1型糖尿病, IV-GTT

I. 内容要旨

1型糖尿病腎不全に対し、インスリン治療、人工透析が行われるが、QOLは著しく低くかつ予後不良である。生体膵・腎同時移植は欧米において施行され良好な成績を示している。筆者らは国内で初めて2例の生体膵・腎同時移植を施行した。[ドナー]75g-OGTT, IV-GTTにて正常を確認。画像検査にて解剖学的に異常なしを確認。[レシピエント]:インスリン枯渇した1型糖尿病、腎症にて人工透析を受けている。無自覚性低血糖発作頻回(Brittle型)。[移植手技]1)ドナー:開腹手術により、左腎ついで膵体尾部を摘出。2)レシピエント:左腸骨窩に腎移植。右腸骨窩に膵移植。膵グラフトの脾動静脈を外腸骨動静脈に端側吻合し、血流再開後、膵・膀胱吻合を施行。[術後経過]1)ドナー:2例ともに合併症なく退院。2)レシピエント:免疫抑制法はCyA, MMF, Predonine, Basiliximabを用いた。血栓症、拒絶反応、感染症なく、2例ともにインスリン完全離脱、血糖正常化、透析離脱が得られた。[考察]生体部分膵・腎同時移植は1型糖尿病性腎不全に対して、患者QOL、合併症進行抑制、予後向上の点より極めて有効な治療法であり、脳死または心停止下の膵臓移植に比較して免疫学的に有利、待機手術が可能などの利点を有し、厳重な適応検討の上実施する意義を有する。

II. はじめに

1型糖尿病性腎症のため人工透析を受けている患者はインスリン注射、人工透析が不可欠であることに加え、頻回の低血糖発作、心血管系や網膜症などの多彩な合併症を有しており、quality of life (QOL)が極めて不良であるのみでなく、その予後も5年生存率が約50%と不良である¹⁾。膵臓移植は1型糖尿病の根治療法として欧米で20,000例以上が施行され、その80%が膵・腎同時移植である²⁾。わが国でも1984年に筑波大学で初の脳死膵・腎同時移植が施行され³⁾、その後臓器移植法施行後2005年3月18日までに20例の脳死または心停止膵臓移植が行われている⁴⁾。生体膵・腎同時移植はミネソタ大学を中心に約40例が施行されている⁵⁾⁶⁾。筆者らは、1型糖尿病腎不全患者に対し、2例の生体膵・腎同時移植をわが国において導入し良好な成績を得た。本稿では生体膵・腎同時移植の現況と将来につき、筆者らの経験を含め報告する。

III. 生体膵・腎同時移植の現況

生体膵移植は1978年にミネソタ大学で行われて以来、現在までに140例以上が行われたが、生体膵・腎同時移植は同大学で1994年に開始された⁵⁾。ドナーの条件として正常な膵内分泌機能を有することを確認する。レシピエントは右の骨盤腔内に膵臓、左骨盤腔内に腎

CURRENT AND FUTURE STATUS OF SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANT FROM LIVING DONOR

Takashi Kenmochi^{1,2)}, Takehide Asano³⁾, Michihiro Maruyama¹⁾ and Takenori Ochiai⁴⁾

Department of Surgery, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO)¹⁾, Department of Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO)²⁾, Division of Digestive Surgery, Chiba Cancer Center³⁾, Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University⁴⁾

表1 生体膵・腎同時移植症例 (国立病院機構千葉東病院外科)

	症例 1	症例 2
レシピエント		
年齢	31 歳	39 歳
性	女性	女性
血液型	A 型	A 型
発症年齢	11 歳	18 歳
インスリン治療歴	20 年間	21 年間
血中 C-peptide 値	< 0.05ng/ml	< 0.05ng/ml
Glucagon 負荷試験	陰性	陰性
HbA1C	7.5 ~ 10.3%	6.8 ~ 8.5%
低血糖発作	無自覚かつ遷延性	無自覚
人工透析歴	3 年 2 カ月	6 カ月
ドナー		
年齢	64 歳	61 歳
性	男性 (父親)	男性 (父親)
血液型	A 型	A 型
BMI ^a	24.2	21.1
75g-OGTT	正常パターン	正常パターン
IV-GTT (Δ CPR ^b) (ng/ml/5min)	7.937	6.568
CCr ^c (ml/min/1.48)	101.4	109.5
GFR ^d (ml/min)		
Right	82	88
Left	81	86

^a : body mass index, ^b : Δ C-peptide (0-5minutes), ^c : creatinine clearance rate, ^d : glomerular filtration rate

臓を移植する。膵液ドレナージは膀胱に行う。2001年にミネソタ大学から報告された生体膵・腎同時移植32例の検討によると⁵⁾、ドナー手術後の合併症として、膵仮性嚢胞4例(12.5%)、肺炎・膿瘍2例(6.3%)がみられたが死亡例は0例(0%)であった。レシピエントの合併症は縫合不全5例(15.6%)、術後出血(12.5%)、動脈・静脈血栓症3例(9.4%)にみられたが、死亡例はなかった。また移植腎1年生着率は100%、移植膵では87%と良好であり1994年以前の症例と比較すると各段に成績が向上した。これは、新しい免疫抑制剤の登場、抗凝固療法の施行、移植後感染症の制御などが寄与していると考えしている。またこの時期の脳死下膵・腎同時移植の成績と比較しても有意に良好であり、生体膵・腎同時移植の有効性が明らかになったといえる。

IV. 当院における生体膵・腎同時移植症例

筆者らは、1)わが国での脳死膵・腎同時移植の開始と良好な成績、2)生体腎移植の臨床において拒絶反応を制御し得る優れた免疫抑制プロトコールを作成し得

たこと、3)極めてQOLが不良なBrittle型糖尿病腎不全患者の存在、などを背景として、2004年1月7日国内初の生体膵・腎同時移植を施行した。また同年6月30日に2例目を施行した。[症例1]レシピエント、ドナーの背景因子(表1):レシピエントは31歳、女性。1型糖尿病腎不全のため強化インスリン療法と人工透析療法を受けている。無自覚かつ遷延性の低血糖発作を頻回に認める。ドナーは64歳の父親。ABO血液型はA型で一致。ドナー適応評価:ドナーは採血・検尿検査で異常なく、Direct crossmatchにて陰性を確認後、入院して適応評価を行った。特に基準としたのはHbA1c、75g-OGTT、IV-GTTである。筆者らはIV-GTTをminimal model analysis法にて解析しているが⁷⁾、インスリン第1相分泌能を示すΔC-peptide(0-5分)が正常であることを必須条件とした。本ドナーは7.937 ng/ml/5minと正常であった。また解剖学的にはdynamic CTにて、膵臓が十分なサイズを有する(図1a)、MRCPにて胆管、膵管に走行異常を認めない(図1b)、dynamic CTより3Dで構築した膵臓と腎臓の血管像で安全な摘出が可能であること(図2)などを確認

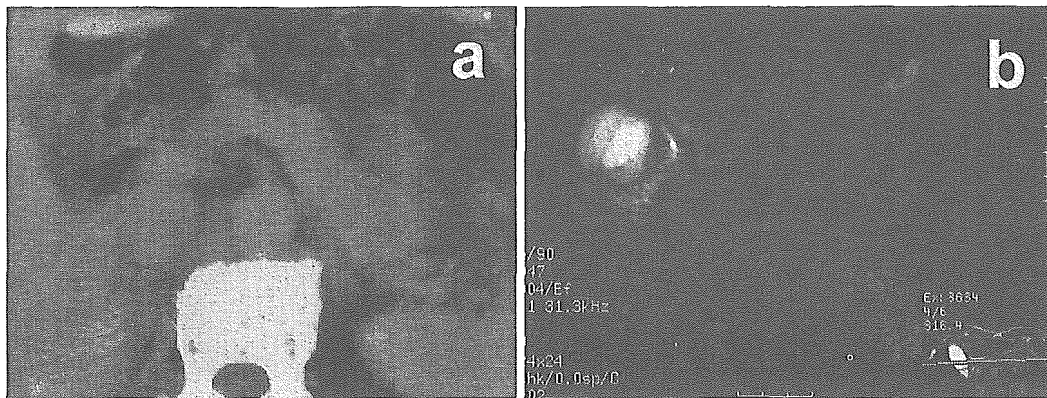


図1 症例1ドナーの dynamic CT (a), MRCP (b): 国立病院機構千葉東病院放射線科

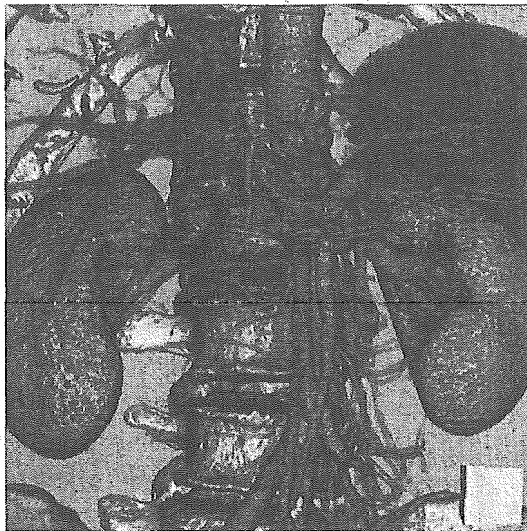


図2 症例1ドナーの3D angiography (dynamic CTより構築): 国立病院機構千葉東病院放射線科

した。移植手術: ドナーは開腹下で左腎を摘出。摘出腎はベンチで冷却灌流され、腎移植に供した。膵体尾部を周囲より剥離、脾臓とともに摘出した。移植膵の動脈は脾動脈根部、静脈は脾静脈根部とした。膵の摘出前にヘパリンを投与、摘出後プロタミンで中和した。摘出した膵体尾部+脾臓は4℃UW液にて灌流し、ベンチで脾臓を分離切除した。レシピエント手術は、左腸骨窩腹腔外法にて腎移植を施行。ついで右腸骨窩腹腔外に膵体尾部を移植した。血管吻合はレシピエントの外腸骨動静脈に移植膵の脾動静脈を end-to-side で行った(図3a)。膵液は膵管粘膜縫合にて膀胱にドレナージした(図3b)。膵管には6Fr 節つきステントチューブを挿入経膀胱的に体外に誘導した。移植後管理: ドナー

は術後7日間 piperacillin, gabexate mesilate を投与した。術後5日間絶食とした。レシピエントの移植後免疫抑制剤は ciclosporin, mycophenolate mofetil, prednisone, basiliximab の4剤投与を行った。抗凝固療法として術中、術後10日間 heparin を持続投与し、以後は1年間 aspirin を経口投与した。感染症予防のため piperacillin, fluconazole, ganciclovir を投与した。移植膵炎予防として gabexate mesilate を7日間, octreotide を5日間投与した。1週間は絶食として中心静脈栄養を施行した。移植後経過: ドナーは血糖値、血清クレアチニン値ともに正常範囲で合併症なく経過し移植後15日退院した。レシピエントの経過は図4に示す。移植手術中より血糖値は安定し、移植後2週間インスリンを投与したがその後は完全離脱し、移植後102日退院した。1年6カ月経過した現在もインスリンは使用していない。移植後即利尿が得られ、現在血清クレアチニン値は0.8~0.9mg/dlである。移植後、移植膵、腎の血流ドプラー検査を頻回に行ったが、血流は終始良好で血栓形成や拒絶反応を認めなかった。血中高感度C-peptide 値は移植前が感度以下 (<0.05ng/ml) であったのに対し、移植直後は5~10ng/ml、2カ月以降現在まで3~5ng/mlで推移している。低血糖発作は移植後全くみられず、移植前頻回(1日8~10回)に起こった起立性低血圧も現在では消失した。[症例2]レシピエント、ドナーの背景因子(表1): レシピエントは39歳、女性。1型糖尿病腎不全のためインスリン療法、人工透析療法を受けている。無自覚性の低血糖発作が頻回。ドナーは61歳の父親。ドナー適応評価: 症例1と同様の検査を行い適応評価した。ΔCPRは6.568ng/ml/5minと正常であり、dynamic CT, MRCP, 3D血管像



図3 症例1手術スナップ：血管吻合(a)，膵・膀胱吻合(b)：国立病院機構千葉東病院外科

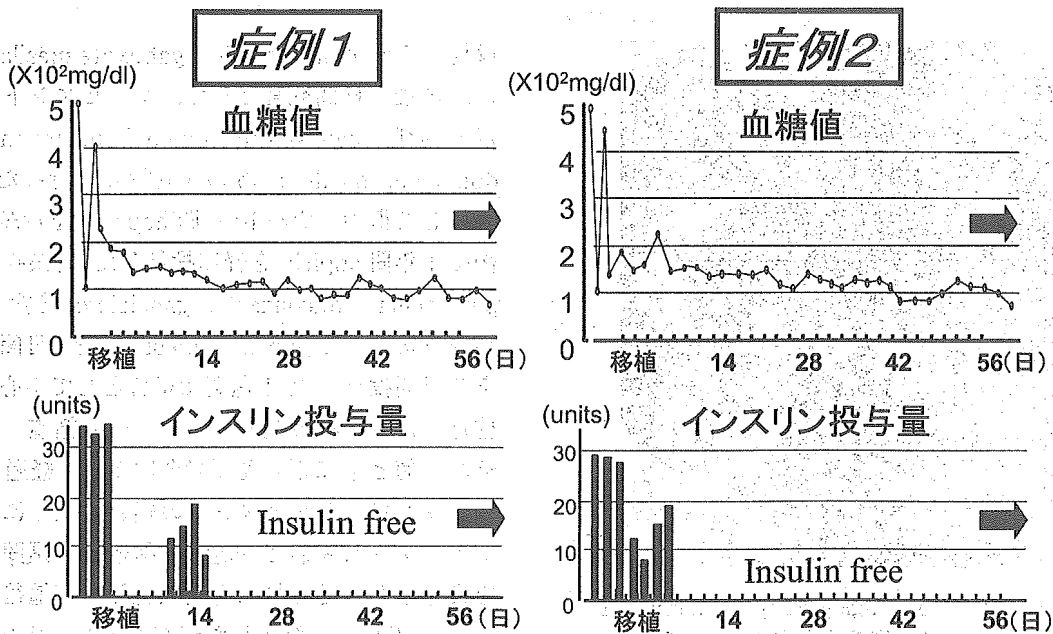


図4 生体膵・腎同時移植後レシピエント経過：国立病院機構千葉東病院外科

で異常を認めなかった。移植手術：ドナー手術は症例1と同術式とした。レシピエント手術も同様で、左腸骨窩腹膜外法にて腎移植を施行。ついで右腸骨窩腹膜外に膵体尾部を移植した。移植後管理：ドナー、レシピエントともにも症例1と同じプロトコルを施行した。移植後経過：ドナーは合併症なく経過し移植後31日退院した。レシピエントの経過は図4に示す。症例1と同様に血糖値は安定し、移植後1週間インスリンを投与したがその後はインスリン離脱した。即利尿が得られ、現在血清クレアチニン値は1.5mg/dl前後である。血栓形成や拒絶反応は見られず、移植後99日退院した。血中高感度C-peptide値は、1年経過した現在5~7ng/

mlで推移している。低血糖発作は完全に消失した。

V. 考 察

1型糖尿病腎不全患者は頻回の自己血糖測定と綿密なインスリン注射、週3回の人工透析という負担を強いられるのみでなく、低血糖発作や自立神経障害による突然死の危機に直面しており、精神的負担も大きい。また心血管系合併症進行例では予後も不良である。このような患者に対して、膵・腎同時移植は極めて有効な治療である。生体膵・腎同時移植での大きな問題点は他の生体間移植と同様にドナーの安全性確保である。ミネソタ大学においても当院においても、IV-GTTによ

る第1相インスリン分泌能 (rapid insulin release) を重視している。しかしこの指標だけで安全性が確保されるものではなく、当院では種々の全身精査のデータを移植・膵臓外科医、糖尿病内科医、腎臓内科医、麻酔医などからなる適応評価委員会で十分に検討・評価している。また現在さらに精密な膵機能評価法として¹¹C-methionine PETの導入を行っている。また当院で施行した2例のドナーは術後の合併症なく、1年、1年6カ月を経過した現在、糖尿病の発症はなく(75g-OGTT正常パターン)、通常の社会生活を送っているが、今後長期の経過を慎重に観察する必要がある。外来にて検査を行うのみでなく、体重や血圧のコントロールなど糖尿病、腎不全発症のリスクファクターを減らすよう指導している。またレシピエント側の問題点としては、提供する膵臓は体尾部のみであり、十分な膵内分泌機能がもたらされ、インスリン離脱が可能であるかという点が危惧される。しかし当院の2例の生体膵・腎同時移植および1例の腎移植後生体膵臓移植症例はすべてインスリン離脱し、移植後の耐糖能も正常パターンで推移していることより、ミネソタ大学での臨床例と同様、生体膵移植の場合は体尾部でも十分な機能をレシピエントにもたらしことが明らかとなった。一方、脳死・心停止ドナーからの移植に比較しての生体膵・腎同時移植の利点は以下があげられる。親子間の場合、HLAはone haplotype matchであり免疫学的に有利で、その結果免疫抑制剤の投与量を減量し得ること、阻血時間を最小限にし移植膵のviabilityを良好に保つことが可能であることが最大の利点である。しかし筆者らの経験より更に重要なのは、待機的手術であるため、移植前に十分なドナー、レシピエントの評価および移植前処置(特にレシピエントへの免疫抑制剤投与、血糖のコントロール)が可能であり、安全性が高められる点である。レシピエントは1型糖尿病かつ透析患者であり、種々の合併症を伴っている場合が多く、この点は極めて重要であると実感している。生体間移植においては常に、ドナーの安全性、レシピエントへの有効性(身体的、精神的、社会的側面を含めて)、倫理的・社会的問題点を考慮しつつ進めるべきであるが、当院の1例目においては、移植学会の生体間移植における

倫理ガイドラインを遵守した上での、適応検討委員会での十分な討論、倫理委員会での承認はもちろんのこと、ドナー、レシピエント、ご家族に対し繰り返し Informed consent を行った(計5回)。

VI. 終わりに

1型糖尿病腎不全患者は長きに渡りインスリン注射、低血糖発作、網膜症や腎症をはじめとする種々の合併症に苦しんでいる。かかる患者に対する生体膵・腎同時移植の施行は、わが国の実情を考慮すれば、嚴重なドナーとレシピエントの適応評価、十分な Informed consent を行った上で施行してゆくことは十分に意義を有すると考えられる。さらに今後は、1型糖尿病患者の視点に立つこと、拒絶反応を制御し得るプロトコルが存在すること、ドナーの安全性を軽減すること、を背景とし、腎不全や重篤な合併症を呈する以前に生体膵臓単独移植を行ってゆくことも十分に意義を有することと考えられる。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日現在), 2003.
- 2) The International Pancreas Transplant Registry (IPTR) Annual Reports, 2003 (<http://www.iptr.umn.edu/>).
- 3) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎洋治, 他: 同種膵腎同時移植の1例. 移植, 21: 331-340, 1986.
- 4) 膵臓移植実務者委員会資料 平成17年3月18日(膵臓移植実務者委員会, 福岡).
- 5) Gruessner RWG, Sutherland DER, Drangstveit MB, et al.: Pancreas transplants from living donors: short- and long-term outcome. Transplant Proc, 33: 819-820, 2001.
- 6) Zielinski A, Nazarewski S, Bogetti D, et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplant from living related donor: a single-center experience. Transplantation, 76: 547-552, 2003.
- 7) Tokuyama Y, Sakurai K, Yagui K, et al.: Pathophysiologic phenotypes of Japanese subjects with varying degrees of glucose tolerance: Using the combination of C-peptide secretion rate and minimal model analysis. Metabolism, 50: 812-818, 2001.

症例報告

わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例

剣持 敬^{1,2}, 浅野武秀³, 西郷健一^{1,2}, 丸山通広^{1,2}, 坪 尚武^{1,2}, 岩下 力¹,
大月和宣¹, 西村元伸⁴, 落合武徳⁵

**The first case of simultaneous pancreas-kidney transplant
from living donor in our country**

¹Department of Surgery, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO),

²Department of Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO),

³Division of Digestive Surgery, Chiba Cancer Center,

⁴Department of Internal Medicine, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO),

⁵Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

Takashi KENMOCHI^{1,2}, Takehide ASANO⁴, Kenichi SAIGO^{1,2}, Michihiro MARUYAMA^{1,2}, Naotake AKUTSU^{1,2},
Chikara IWASHITA¹, Kazunori OTSUKI¹, Motonobu NISHIMURA³, Takenori OCHIAI⁵

[Summary]

Objective: In spite of potent insulin therapy and hemodialysis, a quality of life and prognosis of type 1 diabetic patients with end-stage renal failure are extremely poor. We performed the first case of simultaneous pancreas-kidney transplant from living donor (LDSPK) in our country.

Methods: The patient was a 31-year-old female with history of type 1 diabetes for 21 years. She had undergone hemodialysis for three years because of diabetic nephropathy. Donor was 64-year-old male (father). Both 75g-OGTT and IV-GTT showed the normal glucose curve and insulin release. Vessels' anatomy of pancreas and kidneys was normal. The left kidney and the body and tail of the pancreas were removed from the donor. The kidney graft was transplanted into the left iliac fossa, followed by the transplantation of the pancreatic graft into the right iliac fossa of the recipient. Pancreatic juice was drained into the bladder using pancreaticocystostomy. Immunosuppression was achieved by the quadruple therapy using cyclosporin, mycophenolate mofetil, predonisone, basiliximab.

Results: Both pancreatic and kidney grafts functioned immediately and insulin independency was obtained at two weeks after transplantation. Any complications including vessel's thromboses and acute rejection did not occur. Antigenemia of cytomegalovirus, which was detected at 40 days after transplantation, was disappeared by the anti-viral treatment. She was discharged at 102 days PO. She is free from insulin injection and hemodialysis at 1 year and 6 months after transplantation.

Conclusion: Our results showed that LDSPK is a potent treatment tool for type 1 diabetic patients with renal failure.

Key words: Simultaneous pancreas-kidney transplantation, Living donor, First case, Type 1 diabetes mellitus, Insulin independency

1. はじめに

1型糖尿病は、わが国の750万人に及ぶ糖尿病患者のうち頻度は少ないものの、内因性インスリンの著明な低下によりインスリン治療が必須であり、血糖調節が困難な例では、頻回の低血糖発作や種々の合併症のため

極めて quality of life (QOL) が不良である。とりわけ糖尿病性腎症による末期腎不全のため人工透析を受けている患者は、心血管系や網膜症などの多彩な合併症を

¹ 国立病院機構千葉東病院外科, ² 同院臨床研究センター, ⁴ 同院内科,
³ 千葉県がんセンター消化器外科, ⁵ 千葉大学大学院先端応用外科学,
(2005・7・7受領; 2005・10・5受理)

有していることが多く、QOLの低下のみでなくその予後も不良である¹⁾。

膵臓移植は、1型糖尿病の根治療法として欧米ではすでに20,000例以上が施行されており、その約80%が1型糖尿病腎不全に対する膵・腎同時移植である²⁾。わが国でも1984年に筑波大学で初の脳死膵・腎同時移植が施行され³⁾、その後心停止ドナーからの膵臓移植が東京女子医科大学を中心に1993年までに14例行われた⁴⁾。以後わが国の脳死臓器移植のシステム化、法制化のため一時中断したが、1997年に臓器移植法施行後、わが国の脳死膵臓移植の実施体制作りを経て2000年に大阪大学で脳死膵・腎同時移植が再開された⁵⁾。この後2005年3月18日までに20例の脳死または心停止膵臓移植が行われている⁶⁾。

膵臓は腎移植の次に生体間移植が行われた臓器であり、1978年にミネソタ大学で初の臨床例が行われ⁷⁾、1994年以前は生体膵臓単独移植または腎移植後膵臓移植として行われていた。1994年からは手技的習熟、厳格なドナー適応評価法の導入を背景に生体膵・腎同時移植が施行され、良好な成績が報告されている⁸⁾。筆者らは、1型糖尿病腎不全患者に対し、わが国で初となる生体部分膵・腎同時移植を施行し良好な成績を得たので報告する。

II. 症例と方法

1. 症例

(1)レシピエント：31歳，女性

現病歴：11歳の時急激な体重減少、口渇、頻尿出現し、近医受診。1型糖尿病性ケトアシドーシスの診断にて入院、インスリン治療を開始した。糖尿病性腎症のため徐々に腎機能悪化し、2000年9月シャント造設術後、11月より透析導入となった。糖尿病専門医の治療によっても血糖のコントロール不良であり、遷延性かつ無自覚性の低血糖発作を頻回に認めた。

既往歴：ヘルペス性角膜潰瘍(26歳)左角膜移植(30歳)左白内障手術(30歳)。

適応判定のための入院時検査所見：身長151cm、体重44.0kg、BMI 19.4、血圧120/80、血液型A型Rh(+)。胸腹部X線検査で異常なし(心胸比41%)、血液検査所見では軽度貧血の他、尿素窒素、クレアチニン、カリウム、リン、マグネシウム、尿酸値の上昇を認め、C型肝炎ウイルス抗体陽性であった。抗GAD抗体、抗IA-2抗体ともに陰性であった。グルカゴン負荷テストでは血中高感度C-peptide値はグルカゴン負荷前後ともに感度以下(<

0.05ng/ml)であった。尿中C-peptide 1日排泄量は1.0 μg/日と低値であった。HbA1C：7.5～10.3%、M値：81.7、MAGE値：242と血糖コントロール不良であり、入院中も1日2～3回の無自覚性低血糖発作を繰り返した。インスリン1日投与量は24～32単位(1日4回投与)であった。視力は右0.04、左0.03で両眼角膜混濁のため網膜症の程度は評価不能であった。神経伝達速度検査では右Median N, MCV, SCV伝達速度軽度遅延、右Sural N, SCV伝達速度遅延を認め、上肢運動、知覚の軽度障害と下肢知覚の障害が見られた。また1日約10回程度の起立性低血圧と消化管排泄遅延があり、自立神経障害を認めた。安静時心電図および負荷心電図(TREDMILL)では異常所見を認めなかった。頭部、腹部CTも異常を認めなかった。

(2)ドナー：64歳，男性(父親)

血液検査データ：異常値を認めず。

免疫学的検査：HLA検査ではレシピエントとone haplotype matchでリンパ球クロスマッチはT-warm, B-warm陰性であった。適応検討のための入院時検査所見(表1)：膵内外分泌機能検査、膵臓精査は、2回施行した75g-oral glucose tolerance test (OGTT)では血糖値、インスリン分泌ともに正常範囲であった。IV-GTTでの高感度C-peptide (CPR)の分泌率も正常範囲で、第1相インスリン分泌を反映するCPR(0-5min.)(0～5分のCPRの合計)は7.937ng/ml/5minと全く正常のインスリン分泌であった。腹部造影CT(図1 a)、腹部エコー、MRCP(図1 b)、造影CTより3D構築した血管像(図2)でも脾動静脈、腎動静脈に異常走行はなかった。腎機能検査、腎精査も尿検査所見、Creatinine clearance (CCr)、レノグラムより算出したglomerular filtration rate (GFR)、Intravenous Pyelographyでも正常の所見であった。胸部

表1 生体膵・腎同時移植ドナー検査所見
(国立病院機構千葉東病院外科)

年齢	64歳
性	男性(父親)
血液型	A型
BMI ^a	24.2
75g-OGTT	正常パターン
IV-GTT (ΔCPR ^b) (ng/ml/5min)	7.937
CCr ^c (ml/min)	101.4
GFR ^d (ml/min)	
Right	82
Left	81

a: body mass index, b: ΔC-peptide(0-5minutes), c: creatinine clearance, d: glomerular filtration rate

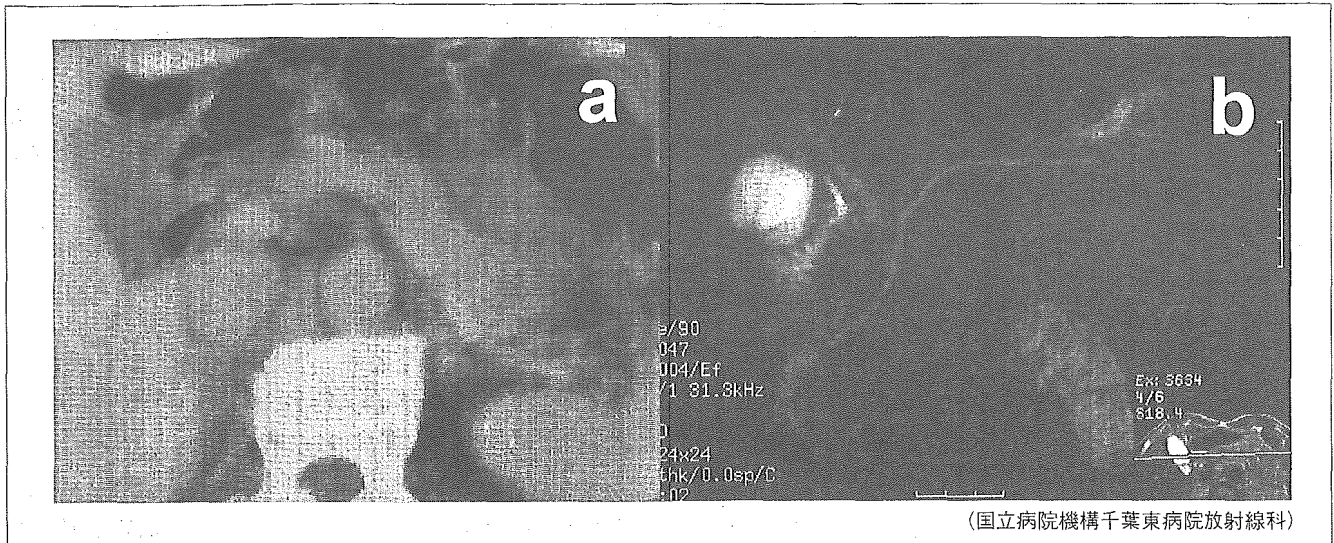
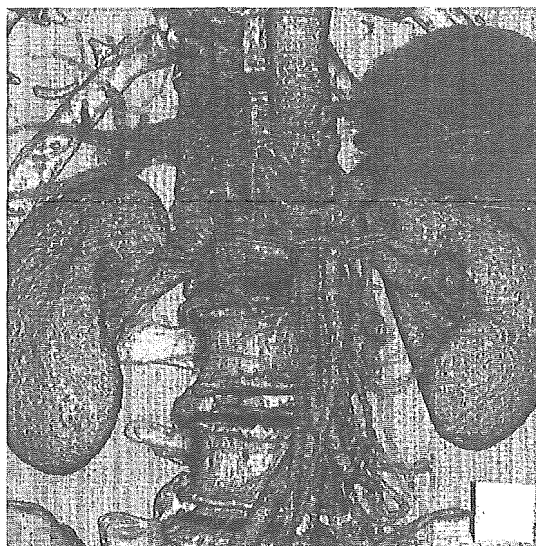


図1 生体膵・腎同時移植ドナーの dynamic CT 像 (a), MRCP 像 (b)



(国立病院機構千葉東病院放射線科)

図2 生体膵・腎同時移植ドナーの 3D angiography (dynamic CT より構築)

X線, 胸部CT, 心電図, 心エコー, ABPM (24時間血圧測定), 上部消化管内視鏡検査, 眼底所見に特記すべき所見を認めなかった。

(3) 適応判定と移植実施の決定

当院倫理委員会の生体部分膵臓移植のドナー, レシピエントの適応基準を示す。ドナー: 提供の意思の明文化されている原則 20 ~ 65 歳までの血縁者 (親子, 兄弟間) または配偶者で, 移植関係学会膵臓移植中央調整委員会のドナー適応基準⁹⁾を満たすものとする。さらに, 当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。適応検討委員会では, ドナーの膵内分泌機能が 75 G-OGTT, IV-GTT ともに正常であること, 抗

GAD 抗体が陰性であることを必須条件としているが, 家族歴に関しては, 原則としてレシピエント以外に両親, 兄弟, 子供に糖尿病患者がいないこととしている。レシピエント: インスリン注射を行っている 12 ~ 60 歳の重症糖尿病患者を対象とする。移植関係学会膵臓移植中央調整委員会の膵臓移植の適応基準¹⁰⁾を満たし, 当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。適応検討委員会では, インスリンの枯渇 (血中高感度 C-peptide 値が 0.1ng/ml 以下), 頻回の低血糖発作, 血糖値の調節の困難性, などを基準として検討している。

今回の検討では特にドナーに対する合併症や安全性確保の点, レシピエントの低血糖発作の頻度, インスリン枯渇の点より, 移植外科医, 膵臓外科医, 糖尿病内科医, 腎臓内科医, 透析医などの視点で十分議論された。2 回の審議を得て適応ありの決定がなされた。また同委員会の審議結果, 移植および糖尿病の院外専門家の意見書を当院倫理委員会に提出し, 実施承認を得た。ドナー, レシピエント, ご家族に対し計 5 回の Informed Consent を行い, 書面での確認書を作成した。

2. 方法

(1) 移植手術術式

ドナー手術: 腹部正中切開にて開腹し, S 状結腸 ~ 下行結腸を脾彎曲部を含め正中方向に脱転し, 左腎を露出, 尿管を可及的膀胱側で切離した後, 腎動脈・腎静脈をおのおの腹部大動脈, 下大静脈分岐部にて結紮切離し, 摘出した。摘出腎はベンチで冷却灌流および腎周囲組織, 血管のトリミングを行った。腎のベンチサージェリーと同時に進行にて, 膵体尾部を周囲より剥離し, 膵臓とともに摘出した。膵の切離線は術前の dynamic CT

より計測した膵体積にてほぼ50%ラインである門脈左縁とし, Laser coagulation scissors を用いて切離した。残膵の断端は主膵管を二重結紮(断端側は Transfixing)し, fish mouth にて断端を結紮縫合した。移植膵の動脈は脾動脈根部, 静脈は脾静脈根部とした。膵の摘出前にヘパリン 2,000 単位を静脈内投与し, 摘出後プロタミン (2ml) で中和した。摘出した膵体尾部+脾臓は 4°C UW 液にて 1m 落差灌流し, ペンチで脾臓を分離切除した。レシピエント手術: 腎移植は通常の献腎, 生体腎移植と同様の手技で, 左腸骨窩腹膜外法にて行った。尿管・膀胱吻合は膵移植終了後に行った。右腸骨窩腹膜外に膵体尾部を移植した。血管吻合はレシピエントの外腸骨動静脈に移植膵の脾動静脈を end-to-side で行った(図3

a)。膵液は膵管粘膜縫合にて膀胱にドレナージした。膵管には 7.5Fr 節つきステントチューブを挿入し経膀胱的に体外に誘導した(図3 b)。両腸骨窩に持続吸引ドレナージ(J-VAC drain system)を留置し手術を終了した。

(2) レシピエント移植後管理

移植後投薬プロトコルは当院生体腎移植プロトコルを基本として作成した(図4)。免疫抑制剤はシクロスポリン, ミコフェノール酸モフェチル (MMF), プレドニゾン, バシリキシマブの4剤併用投与を行った。移植膵の動静脈血栓症予防としての抗凝固療法としてヘパリンを術中は 200 単位/時間で, 術後7日間は 5,000 ~ 10,000 単位を ACT が 200 秒を基準として持続投与した。以後は 1 年間アスピリンを経口投与した。感染症予防のため

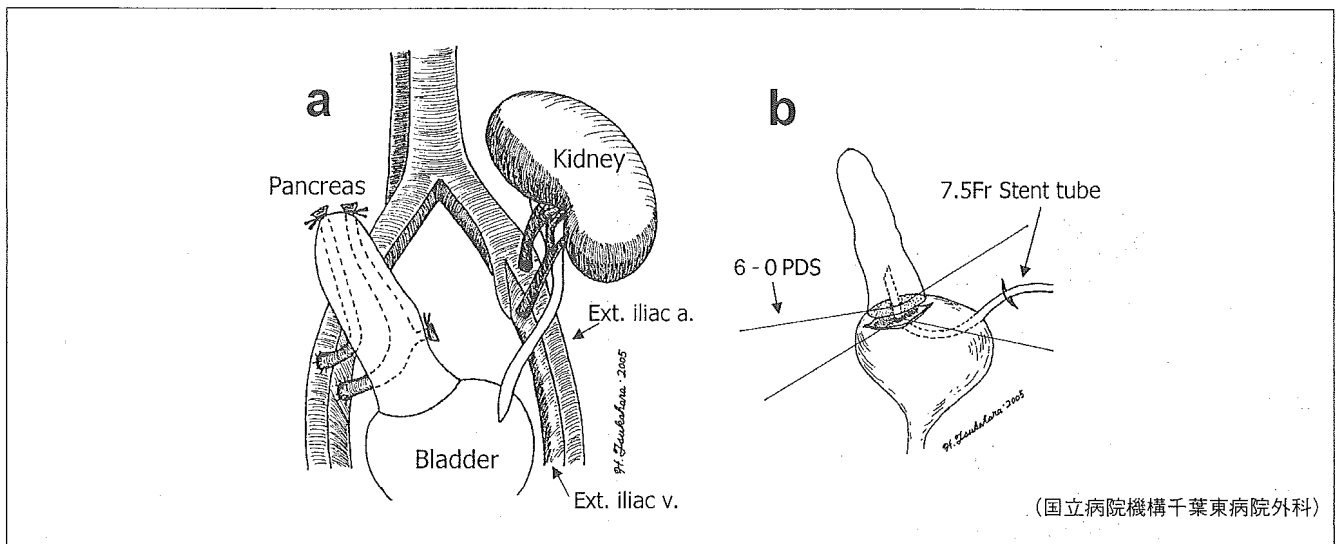


図3 レシピエント手術: 膵・腎移植術式 (a)、膵・膀胱吻合 (b)

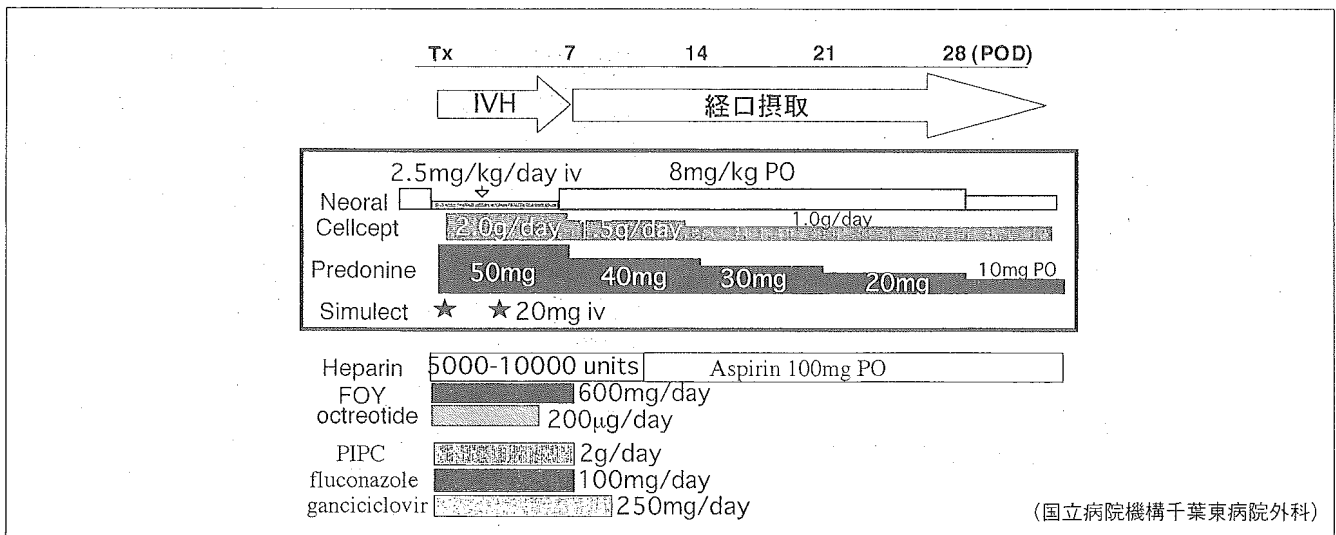


図4 生体膵・腎同時移植レシピエント・プロトコル
IVH: 中心静脈栄養, FOY: Gabexate mesilate, PIPC: piperacillin

(国立病院機構千葉東病院外科)

ピペラシリン, フルコナゾール, ガンシクロビルを7~10日間投与した。移植肺炎予防としてメシル酸ガベキサートを7日間, 酢酸オクトレオチドを5日間投与した。またインスリンは, 血糖値が150mg/dl前後になるように調整して投与した。移植臓の安静保持のため, 1週間は絶食として中心静脈栄養を施行した。移植後は血糖値, HbA1C, 血中高感度C-peptide値, 膵液量, 膵液細胞診(ステントチューブ抜去後は尿細胞診)などにて移植臓機能を, また血清クレアチニン値, 尿素窒素値, 尿蛋白などにて移植腎機能を評価した。移植臓器の血流は超音波パワードプラ法にて随時施行した。特に移植後1日間は4時間ごと, 以降は1日2~3回施行した。

(3) 退院後管理

ドナー, レシピエントともに退院後は当院外来通院とし, ドナーは血糖値, HbA1C, 75g-OGTT, IV-GTT, 血清クレアチニン値, 尿素窒素値, 尿蛋白などのデータより, 臓機能, 腎機能を厳重にフォローした。また栄養指導や服

薬指導により血圧, 体重のコントロールを重視し, 将来的な糖尿病や腎障害の発症リスクを下げるよう指導した。レシピエントの移植臓機能は血糖値, HbA1C, 血清および尿中高感度C-peptide値, 75g-OGTT, IV-GTTにて評価した。移植腎機能は血清クレアチニン値, 尿素窒素値, 尿蛋白などのデータにより評価した。定期的に移植臓・腎の血流を超音波パワードプラにて評価した。免疫抑制剤の投与量調節は外来ではシクロスポリンのtrough levelで, 必要時には入院の上AUC(0-4)で行った。

III. 結果

1. 入院中経過

ドナーは血糖値, 血清クレアチニン値ともに正常範囲で合併症なく経過し移植後15日退院した(図5)。レシピエントの経過は図6に示す。移植手術中より血糖値は安定し, 移植後7日目から14日目の1週間のみインスリンを投与したが, その後は完全離脱した。移植後に施行した移植臓のドプラ検査(図7)では, 明瞭に臓実質内動静脈の波形が描出され, 末梢血管抵抗値を示すpulsatility index (PI), resistive index (RI)の推移では, PIは0.75~1.00, RIは0.51~0.62と良好であり(図8), 血栓形成は認めなかった。移植後40日にサイトメガロウイルス抗原血症(陽性細胞数12/26,000, C7HRP)を認めため, CMV high titer γ -globulin 5g \times 3日間, ガンシクロビル 250mg/日 \times 10日間施行し, 陰性化した。移植後6週にて膵管ステントチューブを抜去した。その他の合併症は認めず, 移植後102日退院した。

2. 臓内分泌機能

空腹時血糖値は退院後常に80~90mg/dlで現在まで

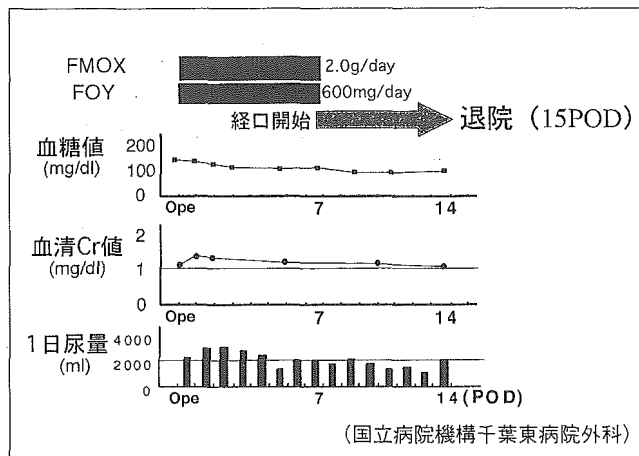


図5 生体臓・腎同時移植ドナー術後経過:
FMOX : flomoxef sodium, FOY : Gabexate mesilate

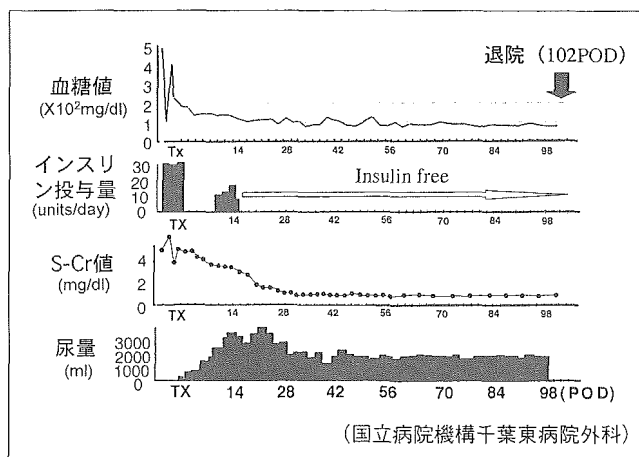


図6 生体臓・腎同時移植レシピエント移植後経過
S-Cr : 血清クレアチニン値

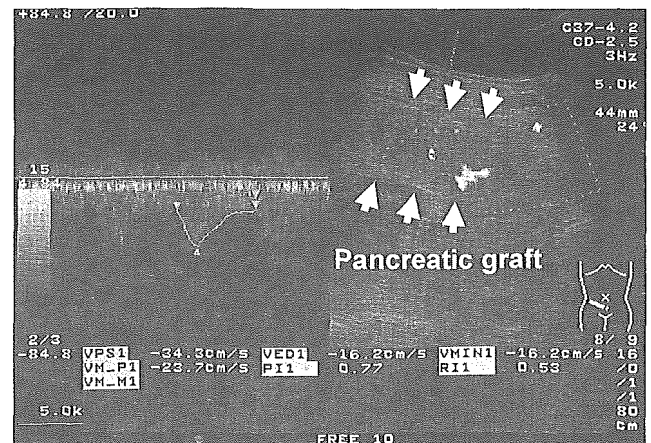


図7 移植臓超音波ドプラ検査(移植後1日)
使用機器: 東芝 Power Vision6000,
プローブ: 3.75MHz コンベックス型

推移している。血中高感度 C-peptide 値は移植前が感度以下 (< 0.05ng/ml)であったのに対し、移植後2週間は 5~10ng/ml, 2カ月以降現在まで 3~5ng/ml で推移している。75g-OGTT では1カ月後では境界型であったが、6カ月後、1年後では正常パターンとなり(図9), 1年6カ月経過した現在もインスリンを使用せず, HbA1C 5.5%と良好である。低血糖発作は移植後全く見られていない。

3. 自律神経症状

移植前頻回(1日8~10回)に起こった起立性低血圧も現在では全く消失した。さらに Holter 心電図解析による frequency domain と time domain (図10)もともに、移植前に比較し交感神経、副交感神経ともに障害の改善が見られた。

IV. 考察

1型糖尿病腎不全患者は頻回の自己血糖測定(SMBG)と綿密なインスリン注射, 週3回の人工透析という負担を強いられるのみでなく, 低血糖発作や自立神経障害による突然死の危機に直面しており, 精神的負担も大きい。

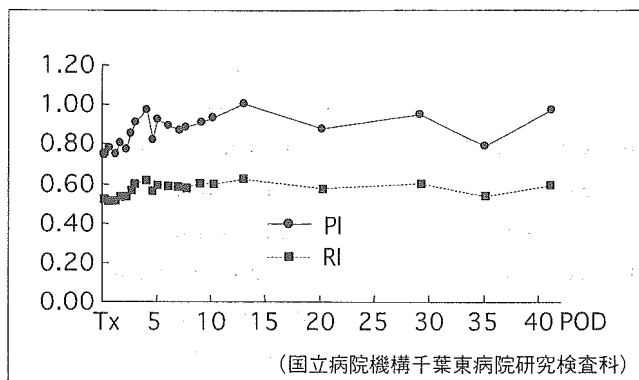


図8 移植膵超音波ドプラによる末梢血管抵抗値の推移
PI : pulsatility index, RI : resistive index

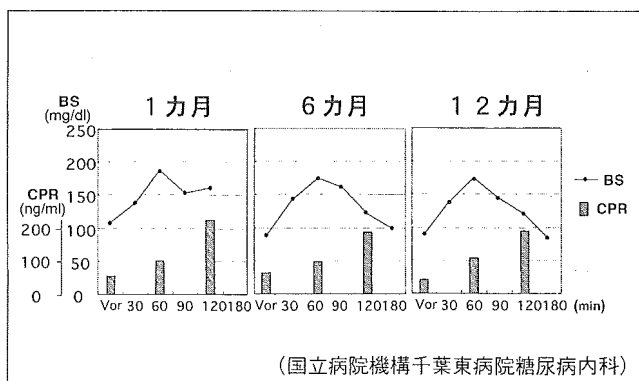


図9 生体膵・腎同時移植後75g-OGTT結果
VOR : グルコース負荷前, BS : 血糖値,
CPR : 血中高感度 C-peptide 値

また網膜症や心血管系合併症を伴う例も多く予後も不良である。このような患者に対して, 生体膵・腎同時移植は極めて有効な治療であると考えられる。

生体膵・腎同時移植での大きな問題点は他の生体間移植と同様にドナーの安全性確保である。ミネソタ大学においては, IV-GTT による第1相インスリン分泌能 (rapid insulin release) を重視している^{8,10)}。当院でも minimal model analysis 法にて同様に第1相インスリン分泌能が正常範囲であることを基準としている¹¹⁾。しかしこの指標だけで安全性が担保されるものではなく, 当院では十分なドナー検査を施行し, そのデータを移植・膵臓外科医, 糖尿病内科医, 腎臓内科医(透析医含む), 麻酔医, 移植コーディネーター, 看護師などから成る適応評価委員会で十分に検討した上で適応評価している。また現在膵臓の局在機能が画像で評価可能である 11C-methionine positron emission tomography を応用して, 更なる安全性向上に努めている¹²⁾。本症例のドナーは術後の合併症なく, 1年6カ月を経過した現在, 糖尿病の発症はなく(75g-OGTT 正常パターン), 通常の社会生活を送っているが, 今後長期の経過を慎重に観察する必要がある。外来通院では検査を行うのみでなく, 体重, 血圧のコントロールなど糖尿病, 腎不全発症のリスクファクターを減らすよう外科, 内科両外来にて指導している。

レシピエント側の問題点としては, 提供する膵臓は体尾部のみであり, 十分な膵内分泌機能がもたらされ, インスリン離脱が可能であるかという点が危惧される。本症例では移植後迅速にインスリン離脱し, 移植後の耐糖能も正常パターンで推移していること, 1年6カ月現在においてもインスリン離脱であり, 極めて良好な膵内分泌機能を維持していることより, ミネソタ大学での臨床例と同様, 生体膵移

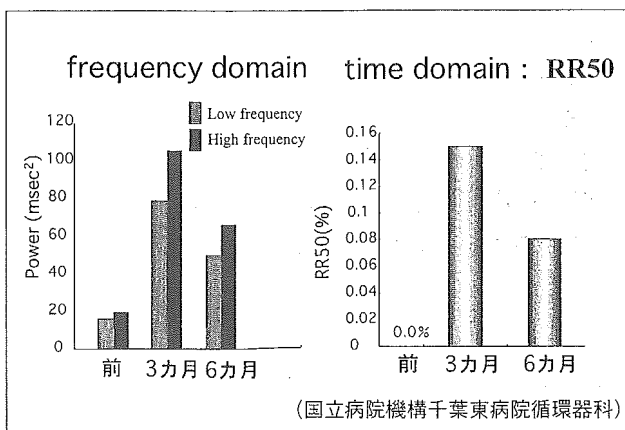


図10 生体膵・腎同時移植後ホルター心電図解析結果
Low frequency(LF) : 0.05-0.15Hz,
High frequency (HF) : 0.15-0.4Hz

植の場合は体積が約50%である体尾部のみで十分な内分泌機能をレシピエントにもたすことが明らかとなった。

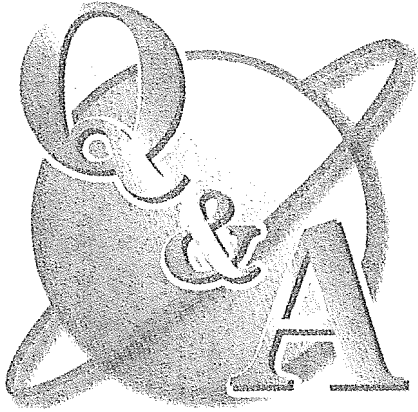
一方、脳死・心停止ドナーからの移植に比較しての生体膵・腎同時移植の利点として以下が挙げられる。本症例では親子間であり、HLAはone haplotype matchのため免疫学的に有利で、その結果免疫抑制剤の投与量を減量し得ること、阻血時間を最小限に抑えられ移植膵のviabilityを良好に保つことが可能であることが最大の利点である¹⁹⁾。しかし今回の経験よりさらに重要と実感したのは、生体膵・腎同時移植は待機的手術であるため、移植前に十分なドナー、レシピエントの評価、informed consentおよびレシピエントへの免疫抑制剤投与、嚴重な血糖のコントロールなどの移植前処置が可能であり、安全性が高められる点である。レシピエントは1型糖尿病かつ透析患者であり、種々の合併症を伴っている場合が多く、この点は移植手術を行う上で極めて重要であると考えられた。生体間移植においては常に、ドナーの安全性、レシピエントへの有効性(身体的、精神的、社会的側面を含めて)、倫理的・社会的問題点を考慮しつつ進めるべきであるが、本症例においては、移植学会の生体間移植における倫理ガイドラインを遵守し、適応検討委員会での十分な討論、倫理委員会での承認はもちろんのこと、計5回に及んでドナー、レシピエント、ご家族に対し繰り返しInformed consentを行った。

V. おわりに

1型糖尿病腎不全は極めて長期の病歴を有し、インスリン注射、低血糖発作、網膜症や腎症をはじめとする種々の合併症に苦しんでいる。このような患者に対する生体膵・腎同時移植の施行は、わが国の実情と患者サイドのニーズを考慮すれば、嚴重なドナーとレシピエントの適応評価、十分なInformed consentを行った上で施行してゆくことは医療としての意義を有すると考えられる。また、今後はさらに1型糖尿病患者のQOLと予後を向上させる目的で、腎不全や重篤な合併症を呈する以前に生体膵臓単独移植を行ってゆくことも重症糖尿病治療のオプションとなると考える。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2002年12月31日現在). 2003.
- 2) The International Pancreas Transplant Registry (IPTR) Annual Reports, 2003 (http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html).
- 3) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎洋治, 他. 同種膵腎同時移植の1例. 移植 1986; 21: 331-340.
- 4) 寺岡 慧, 馬場園哲也, 岩本安彦. 膵移植の現況と将来の展望. 矢崎義雄編. 分子糖尿病学の進歩. 東京; 金原出版, 1999: 133-142.
- 5) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男, 他. 臓器移植実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. 移植 2001; 36: 174-183.
- 6) 膵臓移植実務者委員会資料. 平成17年3月18日(膵臓移植実務者委員会, 福岡)
- 7) Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Pancreas transplantation from related donors. Transplantation 1984; 38: 625-633.
- 8) Gruessner RW, Sutherland DE, Drangstveit MB, et al. Pancreas transplants from living donors: short- and long-term outcome. Transplant Proc 2001; 33: 819-820.
- 9) 「膵臓移植に関する実施要綱」移植関係学会合同委員会. 膵臓移植中央調整委員会編(委員長: 金澤康徳). 膵臓移植に関する実施要綱. 2001.
- 10) Gruessner RW, Kendall DM, Drangstveit MB, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from live donors. Ann Surg 1997; 226: 471-482.
- 11) Tokuyama Y, Sakurai K, Yagui K, et al. Pathophysiologic phenotypes of Japanese subjects with varying degrees of glucose tolerance: Using the combination of C-peptide secretion rate and minimal model analysis. Metabolism 2001; 50: 812-818.
- 12) Kono T, Okazumi S, Mochizuki R, et al. Clinical application of ¹¹C-Methionine positron emission tomography for evaluation of pancreatic function. Pancreas 2002; 25: 20-25.
- 13) Zielinski A, Nazarewski S, Bogetti D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant from living related donor: a single-center experience. Transplantation 2003; 76: 547-552.



Question

日本の膵島移植の現況は？

日本の膵島移植の現況について教えてください。

膵臓より膵ランゲルハンス島のみを取り出して移植する膵島移植は、1型糖尿病に対する低侵襲の根治療法です。近年、カナダのアルバータ大学が実施した Edmonton Protocol により高いインスリン離脱率が報告され¹⁾、膵島移植が1型糖尿病に対する治療法として確立しつつあります。わが国でも1996年より、膵・膵島移植研究会「膵島移植班」が中心となり、実施準備を進め²⁾、2004年4月に心停止ドナー膵提供の膵島移植の臨床が開始されました。

わが国の膵島移植の適応は、(1)内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする、(2)糖尿病専門医の治療努力によっても、血糖コントロールが困難、(3)原則として75歳以下、(4)膵臓移植、膵島移植につき説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている、場合となっています。

このような患者さんが膵島移植を希望する場合には、糖尿病内科医が膵島移植適応判定申請書 (<http://www.hosp.go.jp/~chibae2/ishokuj/suitou/suitoul.html>) を記入し、申請します。適応判定にはインスリン枯渇(血中高感度C-peptide値が <0.05 ng/ml)、高頻度の低血糖発作などが重視されます。適応ありの場合には、膵島移植班事務局(福島県立医科大学第1外科内)に登録され、移植待機となります。2005年9月末日現在、登録患者数は106名(最長待機日数は1,965日)であり、ほかの臓器移植と同様に、ドナー不足に伴う長い待機日数が大きな問題点となっています。

膵島移植の方法は、ドナー膵(ほとんどが心停止ドナー)より、リベレースという酵素にて膵臓を消化した後、比重遠心法にて膵島を分離します。膵島分離はGMP準拠のCell processing center (CPC) を有する施設で厳格に行われます。膵島分離の結果、高収量($\geq 5,000$ IE/kg患者体重)、高純度($\geq 30\%$)の場合は、すぐに登録患者からレシピエントを選択し、移植実施します(新鮮膵島移植)。この条件を満たさない場合は凍結保存され、以後の移植に用います(凍結保存膵島移植)。移植は通常、局所麻酔下で、エ

Answer

剣持 敬

(独) 国立病院機構千葉東病院
臨床研究センター)

KEY WORD



Edmonton Protocol
Cell processing center
(CPC)

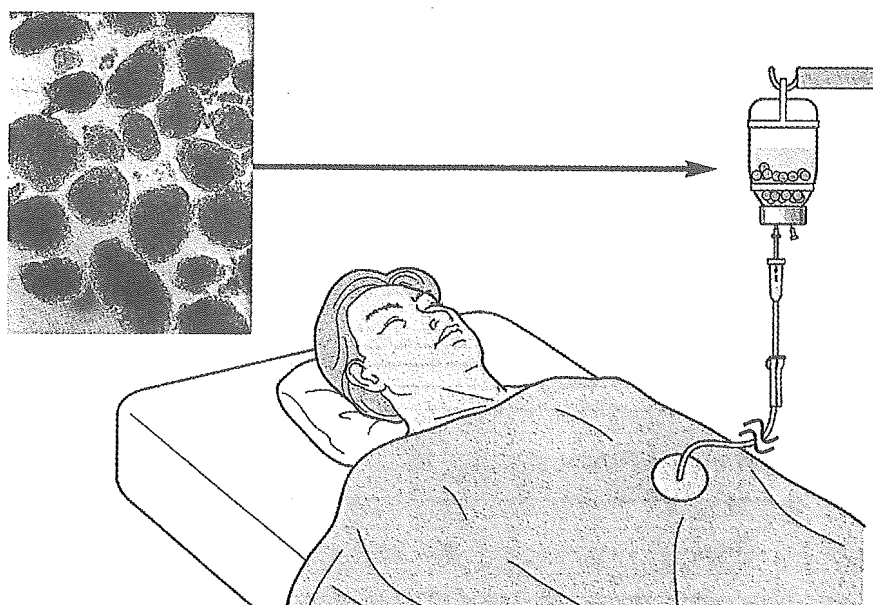


図1 膵島移植法

コーガイドで門脈を穿刺し、カテーテルを送り、膵島浮遊液を点滴して終了します(図1)。点滴に要する時間は15~20分です。移植手技による合併症はほとんどみられません。移植後は、翌日から食事や歩行も自由となります。免疫抑制剤は、Sirolimus, Tacrolimus, Basiliximab を用いますが、通常臓器移植に必須と考えられているステロイドは使用しません。しかしながら、膵島移植後の免疫抑制法については現在も種々の試みがなされており、今後さらによい方法が出現してくる可能性があります。

現在、膵島分離・凍結保存・移植を実施できる認定施設は、東北大学、福島県立大学、国立病院機構千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設です。膵島移植症例はすでに11例(千葉東病院、京都大学、神戸大学)に行われ、全例が低血糖発作の消失または減少、インスリン投与量の低下、HbA_{1c}の正常化を示しており、重篤な合併症もありませんでした。11例中2例にインスリン離脱が達成されました。当院で施行された1例目の患者さんの経過を図2に示します。16歳女性で、3歳発症の1型糖尿病。インスリン投与量は1日約50単位、血中C-Peptide値:<0.05 ng/ml、低血糖発作頻回の症例です。移植により、血中C-Peptide値の陽性化、低血糖発作の消失、必要インスリン量の低下、HbA_{1c}の正常化がみられ、QOLの格段の向上が得られました。しかしながら、1年後にはインスリン量、血糖値の変動の増加がみられ、移植膵島

文献

- 1) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238, 2000
- 2) 膵・膵島移植研究会編: 膵島移植の指針, 1998

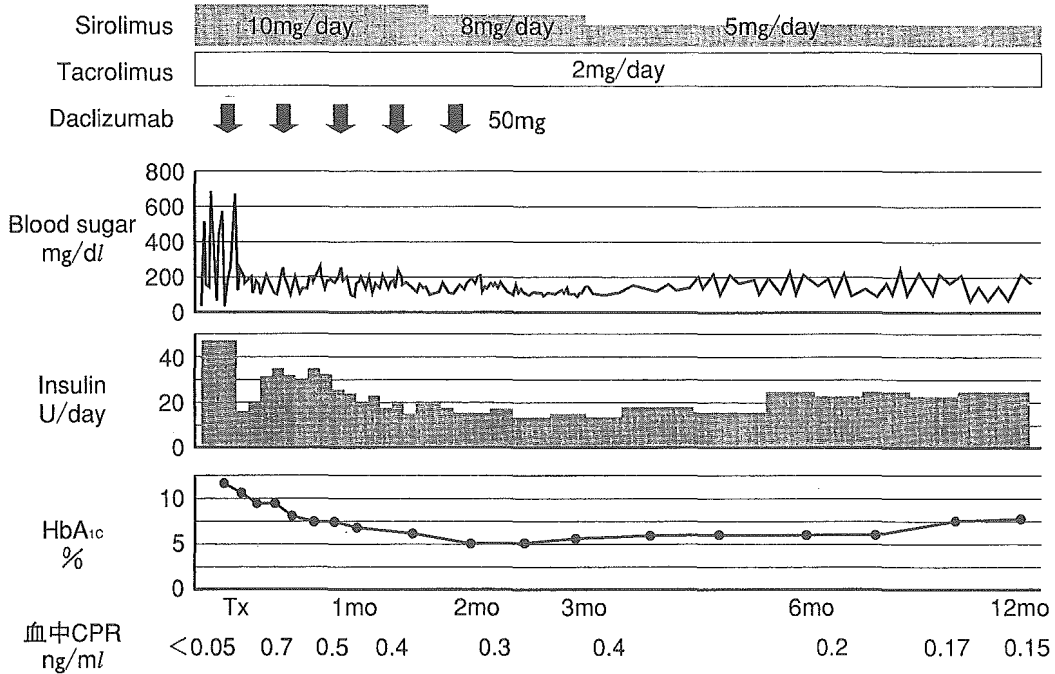


図2 移植後経過（症例#1，16歳，女性，国立病院機構千葉東病院外科）

機能の低下が示唆され，2回目の移植待機中です。

膵島移植はわが国で開始されたばかりの医療ですが，すでに11例が施行され，1型糖尿病患者に対する有効かつ安全な治療であることが示されました。今後さらなる発展が期待されます。

KEY WORD



解説

Edmonton Protocol： 2000年に，カナダのアルバータ大学により施行され報告された臨床膵島移植のプロトコルで，1）分離された膵島は培養や保存せずすぐに移植する，2）腎不全のないレシピエントに移植する，3）ステロイドを用いない免疫抑制法を用いる，などの特徴を持ち，飛躍的な成績向上をもたらした。

Cell processing center (CPC)： 米国では膵島分離の過程を厳格なGMP規格準拠で行うガイドラインを作成し，施設を限定しました。膵島移植班でも，これに従い膵島分離の品質の一定化，安全性確保の基準として，CPCを有する施設のみを認定しました。

ADVICE



重症1型糖尿病の根治療法として，膵島移植の他に膵臓移植があります。1型糖尿病腎不全の場合には膵・腎同時移植（脳死または生体）が適応となります。腎障害を伴わない場合には，膵臓移植，膵島移植の両方が選択可能です。現時点では，成績は膵臓移植が勝りますが，手術が必要で合併症の頻度も膵島移植に比較し多くなります。詳細は当院移植情報センター（rtx@nitona.hosp.go.jp）までお問い合わせください。

Hemodynamic changes of splenogastric circulation after spleen-preserving pancreatotomy with excision of splenic artery and vein

Fumihiko Miura, MD,^a Tadahiro Takada, MD,^a Takehide Asano, MD,^b Takashi Kenmochi, MD,^b Takenori Ochiai, MD,^b Hodaka Amano, MD,^a and Masahiro Yoshida, MD,^a Tokyo and Chiba, Japan

Background. The safety of spleen conservation without preservation of the splenic artery and vein was proved on the basis of short-term observation, but the long-term results of this procedure have been uncertain. To clarify the hemodynamic changes of splenogastric circulation of patients undergoing spleen-preserving pancreatotomy with excision of the splenic artery and vein, we retrospectively analyzed patient outcome with particular reference to the assessment of hemodynamic changes of splenogastric circulation.

Methods. Ten patients who had undergone spleen-preserving pancreatotomy with excision of the splenic artery and vein were retrospectively analyzed. In all patients both the short gastric and left gastroepiploic arteries and veins were preserved. All patients were observed for a minimum of 52 months. Collateral venous pathways were evaluated by computed tomography and endoscopy.

Results. Early complications such as splenic infarction and atrophy did not occur in any of the patients, but computed tomography revealed perigastric varices in 7 patients (70%) and submucosal varices in 2 patients (20%). Endoscopy showed gastric varices in 2 patients in whom submucosal gastric varices were identified on computed tomography. Gastrointestinal bleeding from gastric varices occurred in 1 patient. In 1 patient without gastric varices, a gastrosplenic shunt was demonstrated on computed tomography.

Conclusions. This study confirmed that gastric varices frequently occurred in patients who underwent spleen-preserving pancreatotomy with excision of the splenic artery and vein. (Surgery 2005;138:518-22.)

From the Department of Surgery, Teikyo University, School of Medicine, Tokyo,^a and Department of Academic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba^b

THE SIGNIFICANCE OF SPLENIC PRESERVATION has been emphasized, because overwhelming sepsis after splenectomy is a well-recognized adverse reaction, and asplenic patients are also at a higher risk of developing malignancy later in life.¹ Warshaw² first described distal pancreatotomy with conservation of the spleen in 1987. He ligated splenic artery and vein and preserved the short gastric and left gastroepiploic arteries and veins, blood supply and drainage routes for the spleen. Since then, many surgeons have performed spleen-preserving distal pancreatotomy (SPDP) without conserva-

tion of splenic artery and vein.³⁻⁶ These reports proved the safety of spleen conservation without preservation of splenic artery and vein on the basis of short-term observation, but the long-term result of this approach, to the best of our knowledge, has still to be documented. Therefore, we retrospectively analyzed patient outcome with particular reference to assessment of hemodynamic changes of splenogastric circulation.

PATIENTS AND METHODS

From January 1995 through December 2003, 11 patients underwent pancreatotomy with excision of splenic artery and vein at the Department of Surgery, Chiba University Hospital. One patient was eliminated from the study because of loss to follow-up. Therefore, 10 patients (6 men and 4 women; age, 39 to 73 years [mean, 61.9 years]) comprised the study population. Indications for this procedure were intraductal papillary mucinous adenoma (IPMA) (n = 5), mucinous cyst

Accepted for publication April 22, 2005.

Reprint requests: T. Takada, MD, Department of Surgery, Teikyo University, School of Medicine, 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo, 173-8605, Japan. E-mail: takada@med.teikyo-u.ac.jp.

0039-6060/\$ - see front matter

© 2005 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.surg.2005.04.020

Table I. Outcomes of 10 patients undergoing spleen-preserving pancreatectomy with excision of splenic artery and vein

Pt	Observation period (months)	Perigastric varices on CT	Submucosal Gastric varices on CT	Splenomegaly on CT	Thrombo-cytopenia	Gastric varices on endoscopy	Variceal bleeding
1	115	SGV 10 mm GEV 7 mm GHL 7 mm	SGV 8 mm	+	+	+	+
2	113	SGV 8 mm GHL 6 mm	—	+	—	—	—
3	110	—	—	—	—	—	—
4	108	GEV 7 mm	—	+	+	—	—
5	105	SGV 8 mm GEV 9 mm	—	—	—	—	—
6	94	—	—	—	—	—	—
7	86	SGV 5 mm	SGV 5 mm	—	—	+	—
8	84	SGV 6 mm	—	—	—	—	—
9	56	SGV 6 mm	—	—	—	—	—
10	52	—	—	—	—	—	—

SGV, Short gastric vein; GEV, gastroepiploic vein; GHL, gastrohepatic ligament.

carcinoma (MCC) (n = 2), intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC) (n = 1), mucinous cyst adenoma (n = 1), and hyperplastic cyst (n = 1). None of the patients had a history of chronic liver disease or gastrectomy. Nine patients underwent distal pancreatectomy, and 1 patient underwent middle segment pancreatectomy.

The procedure of splenic preservation was as follows: (1) the splenic artery was removed between its root and the tail of the pancreas; (2) the splenic vein was removed between the confluence with the superior mesenteric vein and the tail of the pancreas; and (3) both the short gastric and left gastroepiploic arteries and veins were preserved. In a patient undergoing middle segment pancreatectomy, the splenic artery and vein were divided and removed en bloc with the tumor because cancer invasion was suspected, and the stump of the proximal segment was closed, and the cut end of the distal segment was anastomosed to the posterior wall of the stomach. Postoperative early complications were defined as those occurring during hospitalization. Pancreatic fistula was defined as amylase-rich exudate (amylase more than 3 times normal serum concentration) from the drainage tube placed at the stump of the pancreas. All patients were observed for a minimum of 52 months (mean, 92.3; range, 52 to 115 months). As a postoperative follow-up, computed tomography (CT) scans with intravenous contrast and endoscopy were performed every 1 or 2 years in all patients. Collateral venous pathways and spleen were evaluated by CT and endoscopy. On CT, varices were diagnosed when tortuous vascular structures larger than 5 mm were evident.⁷ On endoscopy, gastric varices were defined as mass-like

nodular and tortuous winding elevations of the mucosa in the cardia or fundus.

RESULTS

There were no postoperative deaths, and all patients are alive without recurrence of initial disease. Postoperative early complications such as splenic infarction and pancreatitis were not encountered. Three of 10 (30%) patients developed pancreatic fistulas and were cured by conservative therapy.

In 7 (70%) of the 10 patients, gastric varices were identified on CT (Table 1). Their locations were short gastric veins in 3 (patients 7, 8, 9), short gastric vein, gastroepiploic vein, and gastrohepatic ligament in 1 (patient 1), short gastric vein and gastrohepatic ligament in 1 (patient 2), short gastric vein and gastroepiploic vein in 1 (patient 5), and gastroepiploic vein in 1 (patient 4). Gastric varices ranged in size from 5 to 10 mm. Collateral venous pathways around the lower esophagus were not identified in any of the patients. Gastric varices were classified into perigastric and submucosal varieties. Gastric varices located along the outside border of the gastric wall were defined as perigastric varices (Fig 1), and those existing within the wall of the stomach were designated as submucosal gastric varices (Fig 2). Perigastric varices were found in 7 patients (70%) and submucosal varices in 2 patients (20%). Splenomegaly occurred in 3 patients, and all 3 had perigastric varices. Thrombocytopenia occurred in 2 patients (patients 1 and 4). None of the patients experienced atrophied spleen, and growth of an accessory spleen was not seen in any patient. One patient (patient 3) without gastric varices exhibited a gastrosplenic shunt on CT (Fig. 3).

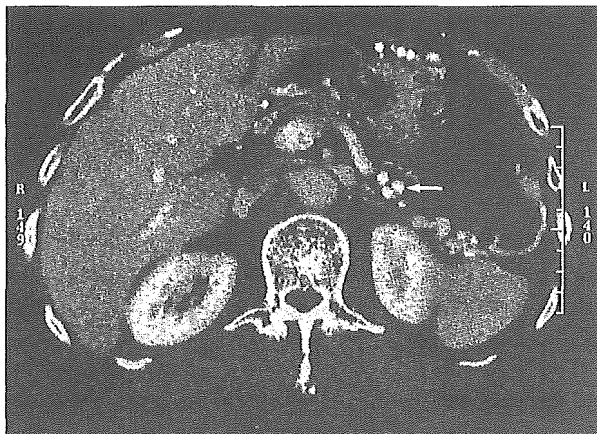


Fig 1. Perigastric varices (arrow) on CT.

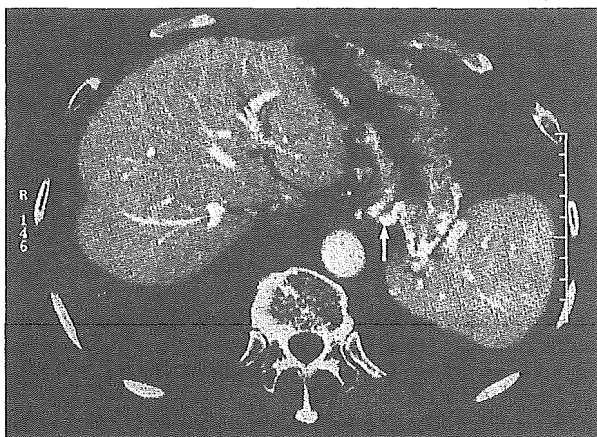


Fig 2. Submucosal varices (arrow) on CT.

Endoscopy revealed gastric varices in 2 patients (patients 1 and 7) (20%) in whom submucosal varices were revealed on CT. In 1 patient (patient 1), gastrointestinal bleeding from gastric varices occurred 6.5 years after middle segment pancreatectomy, and the patient underwent gastroesophageal decongestion and splenectomy. Esophageal varices were not identified by endoscopy in any of the patients.

DISCUSSION

In recent years, organ function-preserving pancreatectomy, meaning preservation of the functions of the pancreas, stomach and duodenum, biliary tract and papilla of Vater, and spleen, has been aggressively performed for chronic pancreatitis, pancreatic injury, benign tumors, and low-grade malignancies.⁸⁻¹¹ Warshaw² first described the feasibility of distal pancreatectomy with conservation of the spleen. He ligated the splenic artery and vein and preserved both the short gastric and left gastroepiploic arteries and veins that supplied blood to

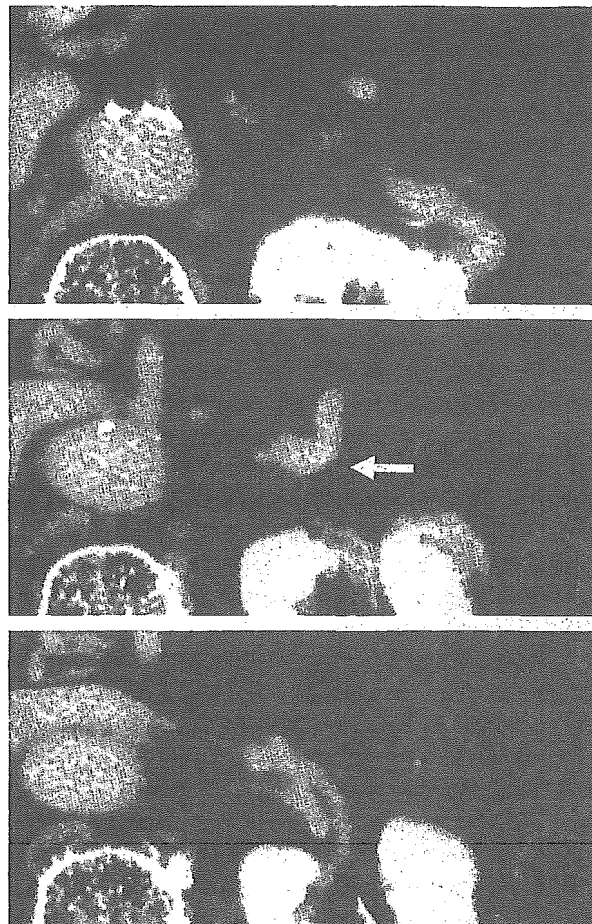


Fig 3. Splenorenal shunt (arrow) in the patient without gastric varices.

and drained blood from the spleen. Sutherland et al¹² reported a similar spleen-preserving technique in the operation of segmental pancreas transplantation from living related donors. There is another variation of SPDP that conserves the splenic artery and vein,¹³ but this procedure is more technically demanding, because delicate dissection of small branches of splenic vessels is needed.⁵ Therefore, SPDP with excision of the splenic artery and vein is often adopted for laparoscopic surgery^{6,14,15} and patients with pancreatic injury.³

Crass et al¹⁶ performed sequential ^{99m}Tc-sulfur colloid scans on 4 patients after resection of the splenic artery and vein during donor pancreatectomy. They reported a normal spleen appearance in 3 patients and peripheral defects in 1 patient 2 weeks after operation, advocating that the normal spleen could tolerate ligation of the splenic artery and vein. Sato et al⁵ evaluated splenic circulation after SPDP involving the division of splenic vessels. They reported that splenic blood supply, evaluated by laser flowmetry immediately after SPDP,

dropped to one half of the preoperative level, only to recover 10 days after SPDP, as estimated by ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin spleen scintigraphy. Indeed; in our series no patient developed splenic infarction. Thus, the feasibility of spleen conservation without preservation of the splenic artery and vein on the basis of short-term observation was confirmed. However, we recently experienced a case (patient 1) of gastrointestinal bleeding from gastric varices occurring 6.5 years after middle segment pancreatectomy, spleen-preserving with excision of the splenic artery and vein.¹⁷ That experience led us to perform the present retrospective study to clarify the long-term outcome of spleen-preserving pancreatectomy without preserving splenic artery and vein. Because this procedure is mainly indicated for patients with expected long-term survival, it is notable that an apparently favorable long-term outcome considerably outweighs the early post-operative complications.

In this study during long-term observation, gastric varices frequently occurred in patients who underwent spleen-preserving pancreatectomy with excision of the splenic artery and vein. Splenic vein thrombosis/obstruction frequently occurring with chronic pancreatitis and pancreatic carcinoma leads to a localized venous hypertension called sinistral portal hypertension.¹⁸ The cause of this condition in patients in the present study was considered to be the increase of blood flow of gastric veins, but the reason for the increasing gastric venous blood flow despite the absence of splenic arteries is unclear. Esophageal varices were not detected in any of the patients in our series, and gastric varices were located mainly in short gastric veins and gastroepiploic veins. In patients with sinistral portal hypertension the development of esophageal varices might be ruled out, because portal venous pressure is normal, and esophageal veins can usually drain through a patent coronary vein.^{19,20} Marn et al⁷ analyzed collateral venous pathways of patients with sinistral portal hypertension and patients with portal hypertension originating from liver cirrhosis by means of CT and angiography. They described that gastroepiploic varices were specific to sinistral portal hypertension.

The frequency of gastric variceal bleeding is controversial. Investigators have variously reported the incidence rate of bleeding from 3% to 60%.²¹⁻²³ It is believed that submucosal gastric varices might hemorrhage and perigastric varices do not.^{23,24} At this writing, submucosal varices were observed in 2 patients, but we think that further long-term observation is needed for patients with not only

submucosal but also perigastric varices, because it is believed that perigastric varices form into submucosal varices after penetrating the muscularis externa.²⁴

A drawback of the present study, of course, is the limited number of patients. Further follow-up and additional investigations with larger patient populations will be needed before definitive conclusions can be drawn. In any event, we think that the splenic artery and vein should be preserved as far as possible in performing spleen-preserving pancreatectomy.

REFERENCES

1. Mellemkjoer L, Olsen JH, Linet MS, et al. Cancer risk after splenectomy. *Cancer* 1995;75:577-83.
2. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg* 1988;123:550-3.
3. Aldridge MC, Williamson RC. Distal pancreatectomy with and without splenectomy. *Br J Surg* 1991;78:976-9.
4. White SA, Sutton CD, Weyms-Holden S, et al. The feasibility of spleen-preserving pancreatectomy for end-stage chronic pancreatitis. *Am J Surg* 2000;179:294-7.
5. Sato Y, Shimoda S, Takeda N, et al. Evaluation of splenic circulation after spleen-preserving distal pancreatectomy by dividing the splenic artery and vein. *Dig Surg* 2000;17:519-22.
6. Tihanyi TF, Morvay K, Nehez L, et al. Laparoscopic distal resection of the pancreas with the preservation of the spleen. *Acta Chir Hung* 1997;36:359-61.
7. Marn CS, Glazer GM, Williams DM, et al. CT-angiographic correlation of collateral venous pathways in isolated splenic vein occlusion: new observations. *Radiology* 1990;175:375-80.
8. Beger HG, Krautzberger W, Bittner R, et al. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in patients with severe chronic pancreatitis. *Surgery* 1985;97:467-73.
9. Takada T. Ventral pancreatectomy: resection of the ventral segment of the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1993;1:36-40.
10. Nakagohri T, Asano T, Takayama W, et al. Resection of the inferior head of the pancreas: report of a case. *Surg Today* 1996;26:640-4.
11. Miyakawa S, Horiguchi A, Mizuno K, et al. Preservation of arterial arcades during duodenum-preserving total pancreatic head resection for intraductal papillary tumor. *Hepatogastroenterology* 2003;50:993-7.
12. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS. Living-related donor segmental pancreatectomy for transplantation. *Transplant Proc* 1980;12:19-25.
13. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, et al. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery* 1996;120:885-90.
14. Vezakis A, Davides D, Larvin M, et al. Laparoscopic surgery combined with preservation of the spleen for distal pancreatic tumors. *Surg Endosc* 1999;13:26-9.
15. Tagaya N, Kasama K, Suzuki N, et al. Laparoscopic resection of the pancreas and review of the literature. *Surg Endosc* 2003;17:201-6; Epub 2002 Nov 20.
16. Crass JR, Frick MP, Loken MK. The scintigraphic appearance of the spleen following splenic artery resection. *Radiology* 1980;136:737-9.
17. Miura F, Takada T, Asano T, et al. Gastric varices occurring after middle segment pancreatectomy preserving spleen

- with division of splenic artery and vein. *Surgery* 2004;135:696-7.
18. Turrill FL, Mikkelsen WP. "Sinistral" (left-sided) extrahepatic portal hypertension. *Arch Surg* 1969;99:365-8.
 19. Little AG, Moossa AR. Gastrointestinal hemorrhage from left-sided portal hypertension: an unappreciated complication of pancreatitis. *Am J Surg* 1981;141:153-8.
 20. Glynn MJ. Isolated splenic vein thrombosis. *Arch Surg* 1986;121:723-5.
 21. Teres J, Cecilia A, Bordas JM, et al. Esophageal tamponade for bleeding varices: controlled trial between the Sengstaken-Blakemore tube and the Linton-Nachlas tube. *Gastroenterology* 1978;75:566-9.
 22. Paquet KJ, Oberhammer E. Sclerotherapy of bleeding oesophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 1978;10:7-12.
 23. Hosking SW, Johnson AG. Gastric varices: a proposed classification leading to management. *Br J Surg* 1988;75:195-6.
 24. Willmann JK, Weishaupt D, Bohm T, et al. Detection of submucosal gastric fundal varices with multi-detector row CT angiography. *Gut* 2003;52:886-92.