

れている患者を対象に ITA を実施してきたが、2006年9月に膵・膵島移植研究会で IAK の実施が承認され始まっている。この場合、基本的に腎移植の免疫抑制法を使うことになっている。SIK の実施については今のところ制度上の問題で不可能である。

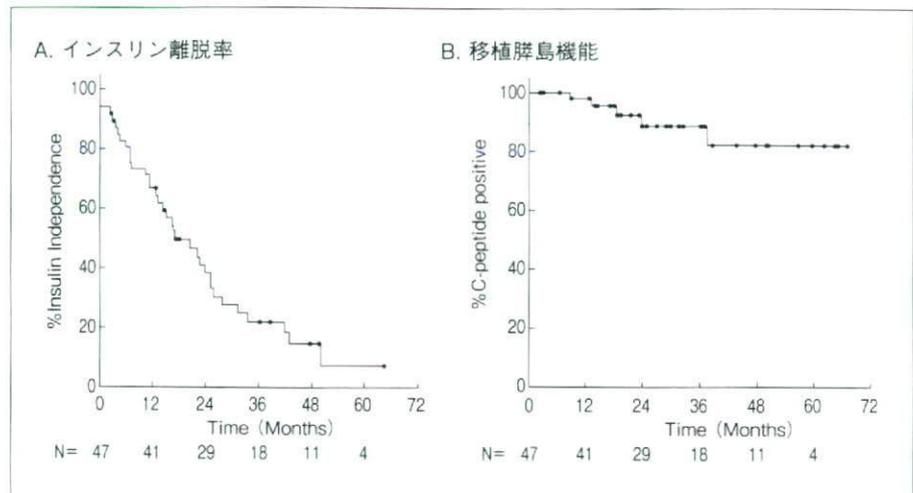
IV. 展望

膵島移植は低侵襲で安全性が高い治療法で、血糖値の安定化が得られるため糖尿病合併症の発症を予防できることが期待できる。しかしながら、改善しなければならない点はまだ多くある。具体的には、膵島分離で多くの膵島収量を得られるようにすること、移植後生着率を上げること、長期にわたってその生着を維持させるようにすることである。

私達の施設では多くの膵島収量を得るためにこれまで膵島分離技術の開発を行ってきた⁵⁾ (図3 A)。欧米では膵島移植前の膵臓保存には膵臓保存液として開発された UW (University of Wisconsin) 液あるいは人工血液として開発された perfluorocarbon (PFC) と UW 液の2つの溶液で構成された二層保存法が用いられている。私達は臓器保存液として開発された Kyoto 溶液にトリプシン阻害剤を加えた M-Kyoto 溶液という膵島移植に特化した溶液を開発し、UW 液の代わりに膵臓保存工程に用いた。また、これを膵島純化工程にも応用することで、従来法よりも多くの膵島収量を得ることができた (図3 B)。そして臨床応用したところ、ヒト膵島分離 24 例のうち 20 例 (83%) が移植基準を満たし、分離の成功率 (移植率) を飛躍的に向上させた (図3 C)。そのうち 19 例を実際にインスリン依存状態糖尿病患者 8 名に移植したが、移植後必要インスリン量は減少し、特に複数回の移植を受けた 7 名中 3 名がインスリン治療から離脱することができた。

次に、移植後膵島生着率については移植早期の

図2 膵島移植の成績 (文献4より改変)

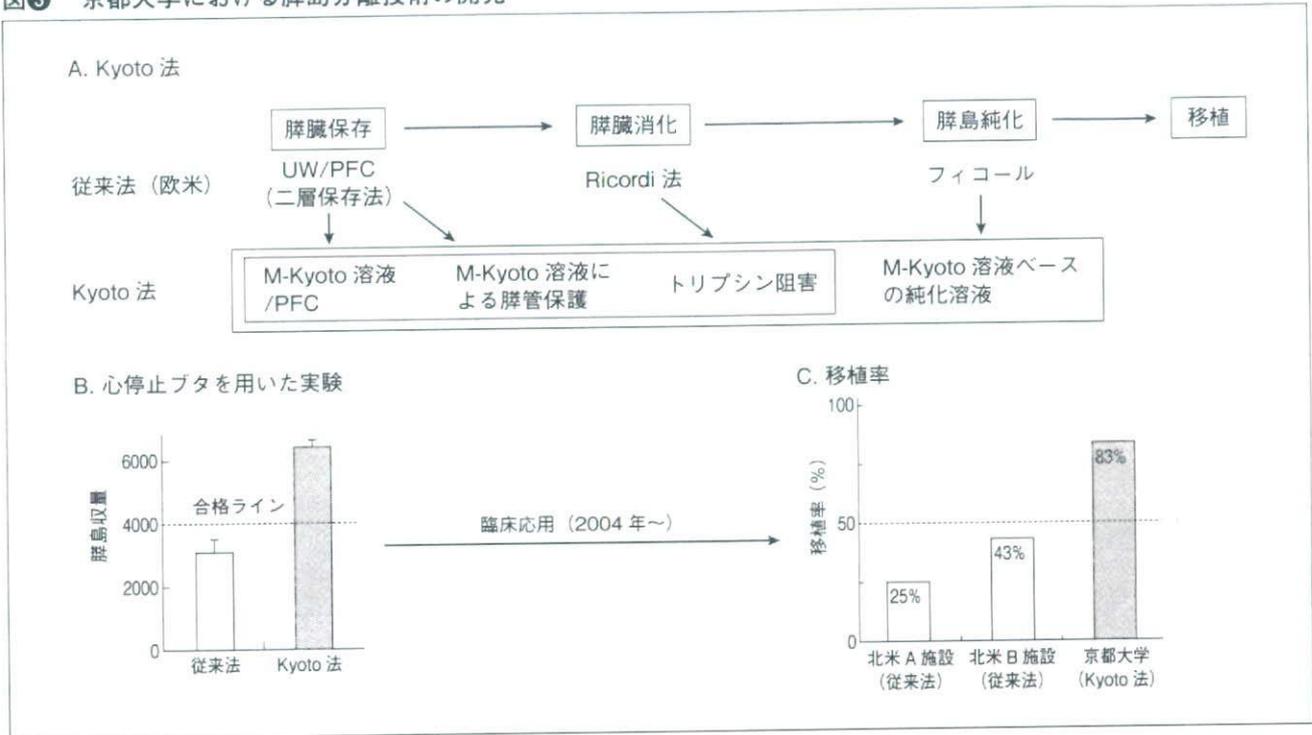


炎症反応を抑えることが重要であることが明らかになってきているが⁶⁾、それらの炎症反応を抑える方法については一部を除いてまだ実践段階にきていない。

長期にわたって移植膵島の生着を維持させる方法としては、deoxyseparin (DSG)、リツキシマブ、LEY29Y などの免疫抑制剤導入が試みられている。さらに、移植膵島のβ細胞を増殖させる目的で glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog の使用が試みられている。マイアミ大学から、膵島移植によっていったんインスリン離脱した後インスリン注射を再開した患者に GLP-1 analog の投与を試みたところ、再びインスリン離脱することができたとの発表があり、移植膵島の再生による長期成績改善の可能性が示唆されている。しかしながら、免疫抑制剤が細胞の再生を阻害している事実があり、移植膵島をさらに効率よく再生増殖させるためには免疫抑制剤を不要にまたは使用量を減量させる技術の開発も同時になされなければならない。

移植医療には深刻なドナー不足の問題がある。これまであまり使用されなかった心停止ドナー膵あるいは生体ドナー膵を用いることはこの問題を解決する1つの方法である。そのため日本の心停止ドナーを用いた膵島移植の成功は世界的に注目されている。また生体ドナー膵島移植については、2005年1月に京都大学で実施されたのが世界初の成功例となった⁷⁾。脳死ドナーでは通常2、

図3 京都大学における膵島分離技術の開発



3回の移植が必要であるのに対して、一度のしかも半分の膵臓でレシピエントはインスリン離脱が得られた。生体ドナーの膵臓を用いることによって高品質・高収量の膵島が得られることが証明され、生体ドナー膵島移植を用いることの利点が明らかになった⁸⁾。

他にドナーの供給源としてブタ膵臓を用いた異種移植が欧米で本格的に検討されている。異種間の移植では非常に強い拒絶反応が起こるが、細胞性免疫を標的とした免疫抑制法によってブタ-サル間の異種膵島移植における拒絶を制御できることがすでに報告されている^{9) 10)}。ただしブタをドナーとした場合、内在性ウイルスのヒトへの感染が問題となるが、さらに研究が進めば近い将来臨

床応用される可能性が高いと考えられる。

おわりに

膵島移植は2000年以降臨床応用が加速され、高い安全性と重症糖尿病患者の血糖値の安定化、低血糖発作の減少によるQOLの改善といった治療効果が証明されている。まだ実験的医療ではあるが、糖尿病に対する細胞移植医療の臨床型として確立されつつあることは重要な意義がある。膵島移植は今後、多くの異なった学術分野が有機的に融合することによってトランスレーショナルリサーチのプロトタイプとしてさらなる発展を遂げることが予想される。

用語解説

1. Hb_{A1c} : 現時点より過去1~1.5ヵ月間の平均血糖値を

反映する検査値 (正常値: 5.8%以下)。

参考文献

- 1) Shapiro AMJ, Lakey JRT, et al : N Eng J Med 343, 230-238, 2000.
- 2) Robertson RP : N Engl J Med 350, 694-705, 2004.
- 3) Fiorina P, Folli F, et al : J Am Soc Nephrol 14, 2150-2158, 2003.
- 4) Ryan EA, Paty BW, et al : Diabetes 54, 2060-2069, 2005.
- 5) Matsumoto S, Iwanaga Y, et al : Transplantation 82, 460-465, 2006.
- 6) Yasunami Y, Kojo S, et al : J Exp Med 202, 913-918,

2005.
 7) Matsumoto S, Okitsu T, et al : Lancet 365, 1642-1644, 2005.
 8) Iwanaga Y, Matsumoto S, et al : Ann NY Acad Sci 1079, 335-339, 2006.
 9) Hering BJ, Schuurman HJ, et al : Nat Med 12, 301-303, 2006.
 10) Cardona K, Korbitt GS, et al : Nat Med 12, 304-306, 2006.

岩永康裕

- | | | | |
|-------|-----------------------------|-------|----------------------|
| 1992年 | 広島大学医学部医学科卒業
神戸大学医学部第一外科 | 2001年 | 神戸大学大学院修了 |
| 1993年 | 兵庫県立成人病センター外科 | 2002年 | 米国シンシナティー大学移植外科主任研究員 |
| 1994年 | 淀川キリスト教病院外科 | 2003年 | 京都大学医学部移植外科 |
| 1995年 | 神戸海岸病院外科 | 2006年 | 同附属病院臓器移植医療部助手 |
| 2000年 | 米国シンシナティー大学移植外科客員研究員 | 2007年 | 同助教 (名称変更) |

06

糖尿病の移植と再生に関する新たなる展開

膵臓移植の現況と課題

寺岡 慧^{*1,2} Teraoka, Satoshi 馬場園哲也^{*3} Babazono, Tetsuya 井上愛子^{*3} Inoue, Aiko
 岩本安彦^{*3} Iwamoto, Yasuhiko
 東京女子医科大学^{*1}腎臓病総合医療センター外科, ^{*2}先端生命医科学研究所代用臓器学, ^{*3}糖尿病センター

はじめに

わが国における糖尿病患者数は増加しつつあり、糖尿病性腎不全のために透析療法を導入される患者数も増加の一途をたどっている。糖尿病透析患者においては、糖尿病合併症である網膜症、神経障害、腎症、大血管障害に加えて、腎不全/透析合併症が進展し、糖尿病透析患者の5年生存率は49%と、その予後はきわめて不良であり、また患者のQuality of Life (QOL) は著しく損なわれる。欧米においては糖尿病透析患者に対して膵腎複合移植 (CPK) が積極的に実施され、糖尿病性腎不全に対する根治的療法としてすでに定着している¹⁾。

わが国においては臓器の移植に関する法律 (臓器移植法) の施行以来、44例のCPKが実施され^{2,3)}、さらに最近では生体ドナーからの膵部分移植も少数例ながら実施されている⁴⁾。わが国においても糖尿病および糖尿病性腎不全に対する治療上の選択肢が拡がりつつある。本稿では膵移植の最近のトピックスについて概説する。

1 膵移植の目的

膵移植の目的は、移植膵からのインスリン分泌

によって糖代謝を是正し、糖尿病性合併症の進展の予防、患者のQOLの向上を図ることである。糖尿病透析患者の長期予後は不良であるため、長期的な視点からはCPKは患者の生存率の向上を図るものともいえよう。

2 膵移植の分類

1) 膵腎複合移植と膵単独移植 (PTA)

糖尿病性腎不全患者に対する膵腎複合移植 (CPK) と、非腎不全糖尿病患者に対する膵単独移植 (PTA) とに大別され、前者はさらに膵と腎を同時に移植する膵腎同時移植 (SPK) と、あらかじめ腎移植を行ったのちに膵移植を追加する腎移植後膵移植 (PAK) とに分類される⁵⁾。かつてはPAKの成績は不良であったため、ほとんどの場合SPKが実施されていたが、近年PAKの成績も次第に改善し、最近ではPAKも増加しつつある。

2) 提供者による分類

死後、善意で提供された膵を移植する死体膵移植と、健常近親者から膵の一部 (膵体尾部) を移植する生体部分膵移植とに大別される。前者は脳死した者の身体から提供された膵の移植 (脳死膵移植) と、心臓が停止した死後に提供された膵の

移植（心停止下膵移植）とに分類され、欧米では脳死膵移植がほぼ定着している。

膵は虚血に比較的強い臓器とされ、わが国においては少数例ではあるが心停止下膵移植が実施されている^{6,7)}。また、米国においては少数例ではあるが、血縁者間での生体部分膵移植が行われており、最近わが国においても14例の生体部分膵移植が実施されている⁴⁾。

3 膵移植の適応

1) レシピエント適応基準⁸⁾

膵腎複合移植の適応については、腎不全に陥った糖尿病患者で内因性インスリン分泌が著しく低下していること（Cペプチド0.5 ng/ml未満）、PTAについては1型糖尿病のうち血糖コントロールがきわめて困難な状態が長期にわたり持続していることとされている。原則として60歳以下、活動性の感染症、肝機能障害、消化性潰瘍、悪性腫瘍が存在しないこと、耐術可能であることがその条件とされている。

2) ドナー適応基準

(1) 医学的基準

厚生省（現厚生労働省）の諮問機関である公衆衛生審議会（現厚生科学審議会）の臓器移植専門委員会（現臓器移植委員会）の膵移植作業部会において以下の基準が作成されている。すなわち、年齢は60歳以下で、HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体が陰性で、全身性活動性感染症、悪性腫瘍（原発性脳腫瘍および完治したと考えられる場合は除く）、糖尿病など器質的膵疾患がなく、細菌感染を伴った腹部外傷などが存在しないことなどである⁸⁾。

心停止下での膵臓提供の場合は、より厳しいドナー適応基準が必要である。筆者らは、11例の心停止ドナーからの膵腎複合移植の経験に基づいて、より厳格なドナー適応基準を試作したが⁷⁾、この条件を満たした心停止ドナーからの移植においては全例が移植後1~4時間以内にインスリン離

脱となり、長期生着が得られている。膵・膵島移植研究会のワーキング・グループでは過去わが国で実施された14例の心停止ドナーからの膵移植のデータを検討し、心停止下膵移植におけるドナー適応基準に関するガイドラインを作成した²⁾。

(2) 膵臓提供の法的要件

臓器移植法の規定では、脳死下での提供の場合は本人が提供の意思を生前に書面で表示し、家族がこれを拒まないか、または家族がいない場合で、臨床的に脳死と診断され、脳死判定承諾書および臓器摘出承諾書が得られた後に2回にわたって法的脳死判定が行われ、法的に死亡したとされた後に膵の提供が可能となる。

心臓が停止した死後の提供の場合、膵については書面による本人の提供意思の表示が必要であるが、腎については本人の生前意思が不明な場合、家族の書面による同意でその提供は可能である。これは腎の提供については、本人の意思が不明の場合でも書面による家族の承諾で可能とする「角膜と腎臓の移植に関する法律」が経過措置として適用されるのに対し、膵の提供では本人の意思と家族の承諾を必要とする臓器移植法がそのまま適用されるからである。

4 膵移植希望者の適応評価とネットワーク登録

1) 適応評価

膵移植の登録については、患者から希望があった場合に主治医がインフォームド・コンセント（1回目）を行い、所定の検査を実施して膵移植適応評価申請書を作成し、適応判定にかかわる承諾書とともに中央調整委員会に提出する。中央調整委員会は申請書を各ブロックごとに設置された地域適応検討委員会に送付し、判定結果は中央調整委員会に報告され、膵臓移植適応判定報告書が主治医に送付される。膵移植の適応ありと判定された場合は、主治医は当該患者を患者が希望する移植実施施設（現在全国16施設）に紹介し、移植実施施設の適応検討委員会において膵移植手術の適応が検討される。移植手術可能と判定された場合は

担当医によるインフォームド・コンセント（2回目）が行われ、移植実施施設から移植手術承諾書、膵臓移植実施施設意見書が中央調整委員会に送付され、確認の後ネットワーク登録申請書が移植実施施設に送付される^{5,8)}。

2) ネットワーク登録手続き

移植実施施設の担当医はネットワーク登録申請書に必要事項を記入し、ネットワークに送付するが、同時に当該患者からネットワークへ登録料が振り込まれた時点で登録が完了する。膵腎同時移植を希望する場合は膵移植と腎移植とを個別に登録する必要がある。送付されたデータはコンピュータ入力され、ネットワークの膵移植待機者データベースに保管され、毎年一定の時期に更新される^{5,10)}。



図1 膵移植術

5) レシピエント選択基準⁸⁾

血液型の一致ないし適合（一致が優先）した臓器移植ネットワーク登録者のなかから、HLA 適合度、移植法（優先順位は SPK, PAK, PTA の順）、待機期間に基づいて適合者を検索して意思確認を行い、ドナー T 細胞に対する抗体が陰性である上位者が選択される。この場合、DR 抗原が 1 抗原以上適合している場合は 1 腎は SPK の登録者に配分されるが、DR 抗原が適合する待機者がいない場合は膵のみの配分となり、PAK あるいは PTA の待機者への移植となる。

6) 膵臓移植の術式

1) 膵摘出術

脳死下での膵の摘出は、通常は心、肺、肝、腎、小腸を含む多臓器摘出手術として行われる。開腹後、各臓器および血管系の周囲組織からの剝離後、腹部大動脈に灌流用カテーテル、下大静脈内に脱血用カテーテルを挿入し、全身へパリン化を行い、大動脈を横隔膜直下で遮断した後に灌流用カテーテルから冷却した臓器保存液¹²⁾で灌流する。灌流

開始と同時に各臓器の周囲にアイススラッシュを入れて膵の表面冷却を行う。十分な灌流の後、十二指腸および膵・脾を剝離、授動し、これらを一塊として摘出する。摘出後、十二指腸内を十分に洗浄し両端を閉鎖して保存する。肝と同時に摘出される場合は、総肝動脈、門脈は肝につけて摘出されるため、移植時に腸骨動脈・静脈を用いた膵血管系の再建が必要である。

心臓が停止した死後における膵の提供の場合は、あらかじめ大腿動脈から腹部大動脈内に挿入した灌流用カテーテルから、死亡確認後、冷却した臓器保存液で灌流する。開腹後、灌流を継続しつつアイススラッシュを用いて表面冷却を行い、十二指腸および膵・脾の周囲を剝離、授動し、これらを一塊として摘出する。摘出された膵臓は臓器保存液に浸漬して移植施設へ搬送する。

2) 膵移植術

膵移植の場合は、患者自身の膵は温存し、膵を異所性（腸骨窩あるいは腹腔内）に移植する。腸骨動脈を露出し、移植膵の門脈を患者の腸骨静脈に、腹腔動脈と上腸間膜動脈を患者の腸骨動脈

にそれぞれ端側吻合する。脾に付属する十二指腸は膀胱(図1)あるいは回腸に吻合する。SPKでは腎を対側の腸骨窩に移植する(図1)。

7 免疫抑制法

メチルプレドニソロン(MPS)、シクロスポリン(CsA)あるいはタクロリムス(Tac)などのカルチニューリン阻害薬(CNI)、およびミコフェノール酸モフェチル(MMF)に、ムロモナブCD3(OKT3)あるいはバシリキシマブ(Bas)を加えた4剤で導入する。MPSは移植後1週間を目途に急速に減量し、以後漸減して維持量とする⁵⁾。CNIについては、頻回に血中濃度を測定して投与量を調節する。このような厳密な薬剤濃度測定により、安全で有効な免疫抑制効果が得られるようになった。

最近臨床に導入されたMMFとCNIとの併用により拒絶反応の発生頻度は減少し、移植脾の拒絶反応による機能廃絶の頻度は2%以下となった。拒絶反応に対してはステロイドパルス療法を行い、これに抵抗性の場合はOKT3が用いられる。

8 拒絶反応の診断

脾移植後の拒絶反応を早期かつ特異的に診断するマーカーは存在しない。血糖上昇、あるいはIRIおよびCPRの低下は脾臓障害が高度となるまで出現しないため、拒絶反応の早期診断の指標としての有用性は少ない。移植十二指腸を膀胱に吻合した場合は、尿中の脾液を簡便に採取することが可能で、尿中脾液の分析が拒絶反応の補助診断として用いられる¹¹⁾。拒絶反応時には尿(脾液)中アミラーゼ活性が低下し、尿(脾液)細胞診でリンパ球分画の増加ならびにリンパ芽球の出現が認められる¹¹⁾。また超音波ドップラー法による移植脾血流パターンの測定も拒絶反応の補助診断として用いられる¹¹⁾。拒絶反応が疑われる場合は移植脾生検を行って組織学的に診断を確定する。

9 移植後合併症

1) 移植脾血栓

脾移植における最も重要な合併症として移植脾血管の血栓形成が挙げられる。これを防止するために、ヘパリン、蛋白分解酵素阻害剤などの抗凝固薬、あるいはアスピリン、チクロピジン、PGE₁などの抗血小板薬などを用いた抗血栓療法が行われる。また移植直後から、超音波ドップラー検査により経時的に移植脾動静脈の血流パターンの観察を行い、移植脾血管内血栓のモニタリングを行う。

2) 脾液瘻

かつては成績に影響する危険な合併症であったが、最近では脾瘻の発生頻度は減少した。しかしいったん発生した場合は局所における膿瘍の形成から、血管吻合部への波及と出血の危険があり、危険な合併症であることには変わりない。

3) 出血

一般の外科手術と同様に術後の出血性合併症が発生しうるが、移植後血栓予防のために抗血栓療法が行われる場合は特に注意が必要である。

4) 免疫抑制薬による副作用

免疫抑制薬による副作用としては、腎毒性による腎機能低下(CsA, Tac)、インスリン分泌能低下⁷⁾(CsA, Tac)およびインスリン抵抗性の増大(ステロイド)による耐糖能異常、高血圧(CsA, Tac, ステロイド)、顆粒球減少症、貧血などの骨髄抑制(MMF)、リンパ組織増殖症(CsA, Tac, OKT3)などが挙げられる⁵⁾。

また免疫抑制が過剰になると肺炎、尿路感染症、髄膜炎、敗血症、皮膚真菌症、肺真菌症、肝炎、脈絡網膜炎などの感染症が発症することがある。

5) その他

上記のほかに、代謝性アシドーシス、移植脾脾

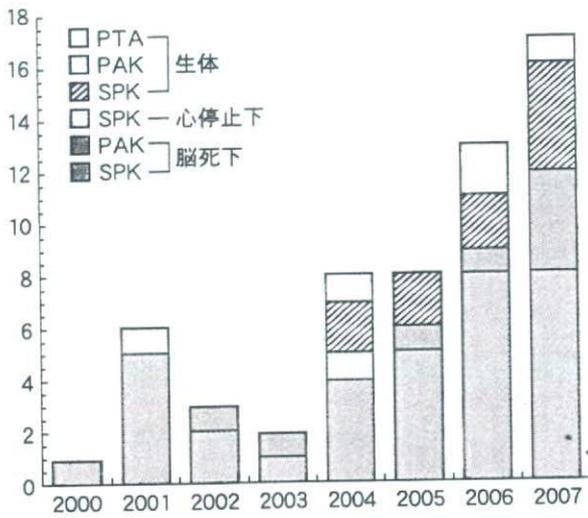


図2 わが国における膵移植

炎などが挙げられるが、糖尿病あるいは糖尿病透析患者では、心血管系合併症がおこる可能性があり、移植前の評価が重要である。

10 膵移植の件数と成績

1) 欧米における現況

SPKは1,264~1,307件/年間(米国で866~908件/年間, 米国以外で416~501件/年間), PAK/PTAは611~695件/年間(米国で463~502件年間, 米国以外で148~193件/年間)で、臓器提供の伸び悩み、膵の利用率が低いことなどからここ数年間頭打ちとなっている。特に米国においては1988年の930例をピークに膵腎同時提供の件数は頭打ちとなっており、866~908件/年間で推移している。2005年度の米国における全膵摘出件数は2,034件であり、SPKが896件、PAKが343件、PTAが129件実施されている。膵移植全体としては前年の1,429件から1,368件と減少している¹⁾。

国際膵移植統計によると膵移植患者の生存率は、1年生存率がSPKおよびPAKで95%、PTAで98%、3年生存率がSPKで90%、PAKで88%、PTAで96%とされている。移植膵の生着率

(インスリン離脱率)は、1年生着率がSPKで85%、PAKで78%、PTAで76%、3年生着率がSPKで79%、PAKおよびPTAで62%とされている¹²⁾。

2) わが国における現況

(1) 臓器移植法施行以前

1984年に脳死ドナーからわが国初のSPKが行われた後、しばらくのあいだ空白の時代が続いたが、その後1990年筆者らが心停止ドナーからのSPKを行い、わが国ではじめて長期生着を得て以来¹³⁾、1994年までに15例のCPKが実施された^{7,11)}。しかし1995年新しい腎臓移植ネットワークの発足とともに腎の配分ルールが変更され、SPKの実施が事実上不可能となった。そのため臓器移植法のもとで2000年に再開されるまで再び空白の時代が続いた^{5,10)}。

(2) 臓器移植法施行以降

1997年の臓器移植法の施行に伴って、1999年に新しい配分ルールが策定され、SPKの実施が可能となった。この新しい膵移植レシピエント選択基準に基づいて、2007年末までに44例の膵移植が実施された^{2,3)}。このうち42例が脳死ドナーからの膵腎複合移植(SPKおよびPAK)であり、2例が心停止ドナーからのSPKであった。44例の膵腎複合移植のうち、36例がSPKで、8例がPAKであった(図2)。患者生存率は100%であり、移植膵の生着率は1年で91.7%、5年で80.2%、移植腎の生着率は1年および5年で90.6%であった(図3)²⁾。移植膵機能廃絶の原因は移植膵血栓形成2例(移植直後)、移植十二指腸穿孔1例(移植後2年)、慢性拒絶反応1例(移植後3年)、原因不明1例(移植後4年)であった²⁾。

2004年以来生体部分膵移植が開始され⁴⁾、2007年末までに3例の血液型不適合移植を含む総計14例が実施されている。その内訳はSPK10例、PAK1例、PTA3例であった。そのうち2例において移植後6カ月後、2年7カ月でインスリン再開となり、PAKの1例で膵移植後2カ月後に透析再導入となっている。

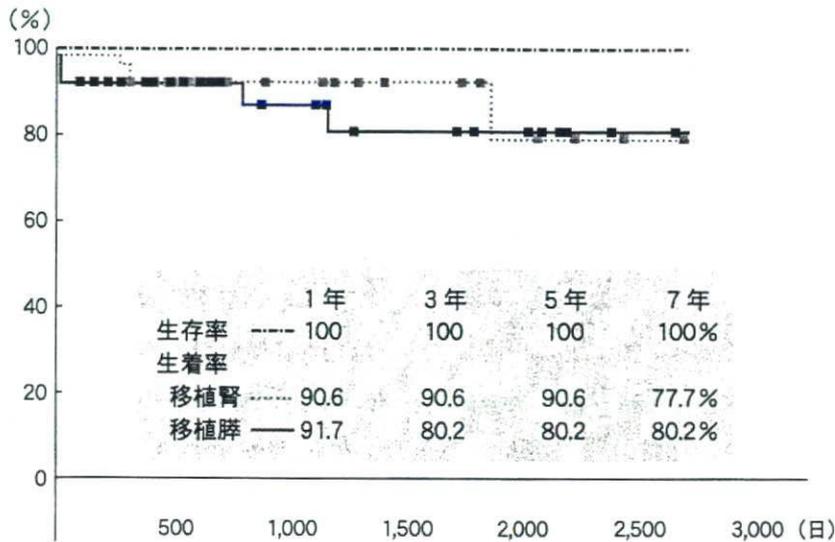


図3 膵腎複合移植における患者生存率，移植腎および移植膵生着率 (2000.4.～2007.4., n=36)

11 今後の課題

1) 臓器提供の推進と膵移植の普及

わが国における膵移植はいまだ少数ではあるが、その成績は欧米の成績を凌駕しており、膵移植の普及が今後の課題である。現時点での累積膵移植登録患者数は229例であり、そのうち44例が膵移植を受け全例生存しているが、20例が膵移植を待ち望みながら死亡し、1例が生体部分膵移植を受け、10例が登録を取り消し、残りの154例が現在移植を待機中である。

膵移植の普及のためには臓器提供の増加が前提であり、そのためには臓器移植法の改正、ならびに関連諸規則の改定が不可欠であろう。また臓器提供のための普及啓発をさらに促進し、社会の理解を得る必要がある。

2) 成績のさらなる向上

また成績のさらなる向上が課題であるが、より有効な免疫抑制法の開発が不可欠である。Jak3阻害薬、PKC阻害薬、ベラタセプトなどの分子標

的治療薬が開発されつつあり、今後の臨床膵移植への導入が待たれる¹⁴⁾。また免疫抑制剤が不要となる免疫寛容の導入の研究が進んでおり¹⁵⁾、今後の臨床への導入が期待される。同時に、移植膵血栓形成機序の解明とその防止策の開発、拒絶反応の特異的診断法の開発などが今後の課題と考えられる。

おわりに

膵移植の概要と現況、さらに今後の課題について概説した。膵移植は本来、糖尿病による合併症を予防し、QOLを改善することを目的とするが、長期的には生存率の改善をも目指すものといえる。膵移植はわが国においても糖尿病治療法のひとつとして定着しつつあるが、今後いっそうの普及が期待される。

文 献

- 1) Andreoni, K.A., Brayman, K.L. et al.: kidney and pancreas transplantation in the United States. *Am J Transplant*, 7: 1359~1375, 2007.
- 2) 伊藤壽記・他 (膵・膵島移植研究会登録委員会): 本邦膵移植

- 症例登録報告 (2007). 移植, 42: 433~438, 2007.
- 3) Ishibashi, M., Ito, T. et al.: Present status of pancreas transplantation in Japan-Donation predominantly from marginal donors and modified surgical technique: Report of Japan Pancreas Transplant Registry. *Transplant Proc.*, (in press).
 - 4) 剣持 敬: 生体膵臓移植. 移植, 42: 514~522, 2007.
 - 5) 寺岡 慧: 膵移植. 最新糖尿病学-基礎と臨床 (垂井清一郎, 門脇 孝, 花房俊昭編). 朝倉書店, 2006, pp. 429~440.
 - 6) 寺岡 慧, 馬場園哲也・他: 我が国における糖尿病患者と膵移植の現況. 最新医学, 53: 2154~2167, 1998.
 - 7) 寺岡 慧, 馬場園哲也・他: 膵移植の現況と将来の展望. 分子糖尿病学の進歩 (矢崎義雄監). 金原出版, 1999, pp. 133~142.
 - 8) 金澤康徳: 膵臓移植の現況. 糖尿病, 43: 267~271, 2000.
 - 9) 厚生省保健医療局臓器移植法研究会: 臓器の移植に関する法律の運用に関する指針 (ガイドライン) の制定について. 臓器の移植に関する法律関係法令通知集. 中央法規出版, 1998, pp. 28~33.
 - 10) 寺岡 慧, 中島一朗・他: 膵移植. カレントセラピー, 18: 28~37, 2000.
 - 11) 寺岡 慧, 馬場園哲也. 他: 膵移植の現況と将来の展望. 糖尿病臨床ノート V (坂本信夫・他監修), 現代医療社, 1997, pp. 177~197.
 - 12) http://www.med.umn.edu/print/IPTR/annual_reports/2004_annual_report/analysis.html
 - 13) 寺岡 慧, 中川芳彦・他: 糖尿病腎不全患者に対する膵腎合併移植の7例. 日外会誌, 93: 997~1001, 1992.
 - 14) 寺岡 慧: 免疫抑制薬としての分子標的治療薬. Annual Review 腎臓 2008 (御手洗哲也・他編), 中外医学社, 2008, pp. 153~170.
 - 15) 村上 徹, 河合達郎: 免疫寛容-基礎と臨床. Annual Review 腎臓 2007 (御手洗哲也・他編), 中外医学社, 2007, pp. 152~173.

マージナルドナーからの膵臓移植

中島 一郎, 寺岡 慧

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター外科

Pancreas transplantation from marginal donors in Japan

Nakajima Ichiro, Teraoka Satoshi

Department of Surgery, Kidney center, Tokyo women's medical university

Pancreas transplantation has gained widespread acceptance as a treatment for patients with type 1 diabetes mellitus. Recent evidence supports its benefits on the quality of life and the life saving effect in the long-time period. However, in Japan, organ transplantation from donation after brain death has been limited by the uncompleted law. For this reason, the attempt to maximize pancreas utilization to satisfy demands is a problem of increasing significance and the using organs from marginal donors including donation after cardiac death are needed. We report here on the impact of donor factors on the outcome of pancreas transplantation.

はじめに

インスリン分泌が枯渇した I 型糖尿病の患者に対する膵臓移植や腎不全も合併した患者に対する膵・腎同時移植は、QOLの改善のみならず生命予後の改善をも期待でき、欧米においてはこれらの病態に対する根治療法としてすでに確立している。しかしわが国においては、臓器移植法が成立後も脳死ドナーからの膵臓移植は年間数例の実施に止まっており、現行法において移植適応となる脳死ドナー数の不足がその主たる要因と考えら

れ、臓器移植法の改正や心停止ドナーも含めたマージナルドナーからの膵臓移植の必要性が示唆される。

このような背景を踏まえて、まずわが国における膵臓移植の実施状況や実施にあたっての適応基準を紹介し、マージナルドナーの定義や移植成績、さらにはその病態を検討して、今後の展望について言及したい。

I. わが国における膵臓移植の現況

わが国における膵臓移植の実施においては、1997年10月の臓器の移植に関する法律、いわゆる臓器移植法の施行がおおきな転換点となっており、これ以降的根拠を背景とした脳死ドナーからの膵臓摘出が可能となった。したがって今日までの膵臓移植の実施状況を振り返る際は、臓器移植法の施行を境としてそれぞれに検討することが

【キーワード】

Pancreas transplantation, Marginal donor, Non-heart beating donor, 臓器移植法, 膵臓移植ドナー適応基準

別刷請求先：中島一郎 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医大腎臓病総合医療センター外科

妥当と思われる。

1. 臓器移植法施行前

1984年の第1例目から1997年10月までに15例の膵臓移植が実施されている。脳死ドナーから提供された第1例目以外の14例はすべて心停止ドナーから摘出された膵臓を用いており、長期にわたってインスリンが不要な完全生着例が3例ある一方で、機能発現を得られなかったPrimary non-function (PNF) 例が4例(移植後早期に血栓症にて移植膵を摘出した3例を含む)報告されている¹⁾。これら完全生着例(n=3)と血栓症例(n=3)におけるドナー因子との関連性を調べると、完全生着例では、いずれも40歳以下で平均年齢24歳であり、全例で温阻血時間を最短にすることを目的とした摘出前灌流用カテーテルの留置と、心停止にいたる直前の死線期の期間を最短にするための人工呼吸器継続の中止(レスピレーターオフ)がなされていた。一方血栓症例では、平均年齢は42歳であり、摘出前灌流用カテーテルは2例に留置されていたが、いずれもレスピレーターオフを実施することができなかった。

2. 臓器移植法施行後

法施行後、膵臓移植特別委員会(現在の膵臓移植中央調整委員会)や地域適応検討委員会などの発足を経て臓器移植ネットワークへのレシピエント登録が始まり、並行して移植実施施設の認定や実務者委員会などの移植実施体制の整備が行われ、2000年4月に脳死ドナーから法施行後第1例目の膵臓移植が実施された。以降2008年3月末までに43例の脳死ドナーからの膵臓移植と2例の心停止ドナーからの膵臓移植が行われ、2004年からは生体ドナーからの部分膵移植も開始されている。なお心停止ドナーからの膵臓移植再開にあたっては、臓器移植法施行前の成績を参考にして、年齢は40歳以下を目安とし、摘出前灌流用カテーテルの留置とレスピレーターオフを前提とした心停止ドナーからの膵臓移植適応基準が検討され、2000年10月に脳死ドナーからの提供を念頭に作成された膵臓移植ドナー適応基準に附則として追加された。

II. 膵臓のマージナルドナー

膵臓のMarginal Donor(マージナルドナー)とはいかなる状態のドナーであり、移植成績にどのような影響を及ぼすのであろうか。マージナルドナーの定義は、膵臓に限らず肝臓などにおいてもやや不透明なところがあるが、元来米国などにおいてこの用語が用いられる場合は、その臓器が移植に使用可能であるか境界線上の脳死ドナーを主に指すものと考えられる。わが国において行われてきた心停止ドナーからの膵臓移植などは、マージナルドナーとして位置づけられるより、Expanded Criteria DonorとしてNational Conference on Donation after Cardiac Death(DCD)などにおいて別途検討されることが多い²⁾。しかしマージナルドナーの中に心停止ドナーも含めて議論する施設もあり、統一した定義は見当たらないが、臓器移植に使用可能であるか境界線上のドナーであることは共通しており、またこのような臓器の使用については、その時々において移植実施施設単位で妥当性を総合的に判断しているのが現状であろう。

そこでまずわが国の膵臓移植ドナー適応基準を紹介し、マージナルドナーに言及していくこととする。

1. 膵臓移植ドナー適応基準

1997年10月の臓器移植法の施行にあわせてガイドラインとして制定されたこの基準は、全身性、活動性感染症などの除外すべき疾患又は状態を規定し、糖尿病の既往がないことと60歳以下を目安とすることなどが定められている(表1)。ただしこの基準が脳死ドナーからの提供を考慮して作成されたものであることから、前述したごとく2000年10月に、40歳以下を目安として、摘出前灌流用カテーテルの留置やレスピレーターオフなどを前提とした心停止ドナーからの膵臓摘出基準が附則として追加された(表2)。

公衆衛生審議会成人病難病対策部臓器移植専門委員会において膵臓移植ドナー適応基準が制定された後、1999年には、日本臓器移植ネットワーク

表1 膵臓移植ドナー適応基準

公衆衛生審議会難病対策部臓器移植専門委員会（平成9年9月29日）

1. 以下の疾患又は状態のないこととする
 - 1) 全身性、活動性感染症
 - 2) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体陽性
 - 3) 悪性腫瘍(原発性脳腫瘍および治癒したものと考えられるものを除く)
 - 4) 細菌感染を伴った腹部外傷
 - 5) 膵の機能的あるいは器質的障害のため移植に適さないと考えられるもの
2. 糖尿病の既往がないこと
3. 年齢：60歳以下がのぞましい

表2 心臓が停止した死後の膵臓の摘出について

膵・膵島移植研究会（平成12年10月13日）

1. 年齢：40歳以下が望ましい
2. 下記の承諾が得られていることが望ましい
 - 1) 心停止前に大腿動・静脈に膵臓を灌流するためのカテーテルを留置すること
 - 2) 人工呼吸器の継続が中止されること
 - 3) 心臓が停止した死後にカテーテルから灌流液により膵臓を冷却し膵臓の摘出がなされること
3. 灌流液はUW液を使用すること
4. 以下の事項がみられた場合は慎重に検討すること
 - 1) 一過性の心停止
 - 2) 低血圧
 - 3) 低酸素血症
 - 4) 無尿
 - 5) 高Na血症
 - 6) ノルアドレナリンや15 μ g/kg/分以上のドーパミンの投与
 - 7) 膵機能、肝機能の異常

より臓器提供についてのマニュアルが発刊され、平均血圧60mmHg以上、FiO₂ 0.4にてPaO₂ 60mmHg以上、Dopamine <15 μ g/kg/minなどのより具体的な目安が示された。また2001年12月には、厚生科学審議会疾病対策部臓器移植委員会において、クロイツフェルト・ヤコブ病を新たに除外疾患に加えた膵臓提供者の適応基準を脳死下と心停止下別に制定している（表3、表4）。しかし心停止ドナーからの膵臓移植は、適応基準に附則として追加された2000年以降も2例しか実施されておらず、現状の臓器移植法においては心停

止ドナーの適応拡大が必須と考えられ、ドナー年齢の引き上げとレスピレーターオフの必要性を中心に現在再検討中であり、ほぼその骨子はまとまりつつある（表5）。

2. マージナルドナーの定義

このように膵臓摘出におけるガイドラインやマニュアルが制定されているが、その境界線上にある心肺停止後の蘇生例、低血圧や低酸素血症などの持続例、ノルアドレナリンやドーパミンなど血管収縮剤の大量使用例や複数使用例など移植に使用可能かを正確に判断することが困難なドナーが

表3 脾臓・臓器提供者（ドナー）適応基準（脳死下）

厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会（平成13年12月28日）

1. 以下の疾患又は状態のないこととする。
 - 1) 全身性、活動性感染症
 - 2) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体などが陽性
 - 3) クロイツフェルト・ヤコブ病及びその疑い
 - 4) 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍および治癒したものと考えられるものを除く）
 2. 以下の疾患又は状態を伴う場合には、移植の適応を慎重に検討する。
 - 1) 細菌感染を伴う腹部外傷
 - 2) 脾臓の機能的又は器質的障害
 - 3) 糖尿病の既往
 3. 年齢：60歳以下が望ましい
- 付記：上記の基準は適宜見直されること。

表4 脾臓・臓器提供者（ドナー）適応基準（心停止下）

厚生科学審議会疾病対策部会臓器移植委員会（平成13年12月28日）

1. 以下の疾患又は状態のないこととする。
 - 1) 全身性、活動性感染症
 - 2) HIV抗体、HTLV-1抗体、HBs抗原、HCV抗体などが陽性
 - 3) クロイツフェルト・ヤコブ病及びその疑い
 - 4) 悪性腫瘍（原発性脳腫瘍および治癒したものと考えられるものを除く）
 2. 以下の疾患又は状態を伴う場合には、移植の適応を慎重に検討する。
 - 1) 細菌感染を伴う腹部外傷
 - 2) 脾臓の機能的又は器質的障害
 - 3) 糖尿病の既往
 - 4) 一過性の心停止
 - 5) 低血圧
 - 6) 低酸素血症
 - 7) 無尿
 - 8) 高Na血症
 - 9) ノルアドレナリンや15 μ g/kg/分以上のドーパミンの投与
 - 10) 脾臓機能、肝機能の異常値
 3. 年齢：40歳以下が望ましい。
- 付記：上記の基準は適宜見直されること。

多く存在し、このような状態のドナーに加えて高齢、脳血管障害などの動脈硬化性疾患が死因、心停止後摘出などそれ自体が移植にとってリスクとなるドナーを総称してマージナルドナーと考えるのが妥当であろう。

米国におけるマージナルドナーの定義やその対応も施設により異なる。ピッツバーグ大学やそれを踏襲する施設においては、①45歳以上の高齢者、②Dopamine >10 μ g/kg/minまたは2種類以上の昇圧剤を必要とした循環動態不安定例、③心停止

表5 心臓が停止した死後の膵臓の摘出について (案)

膵・膵島移植研究会 (平成×年×月×日)

1. 膵臓移植ドナー適応基準(厚生科学審議会臓器移植委員会:平成13年12月28日)を満たすこと
 2. 下記の条件をみたすこと
 - 1) 心停止前に大腿動・静脈に膵臓を灌流するためのカテーテルを留置すること
 - 2) 心臓が停止した死後にカテーテルから灌流液により膵臓を冷却し膵臓の摘出がなされること
 - 3) 灌流液はUW液を使用すること
 - 4)人工呼吸器の継続中止がなされること
 3. 保存法は2層法で行うことが望ましい
 4. 以下の場合には慎重に検討すること
 - 1) 一過性の心停止
 - 2) 持続性低血圧
 - 3) 低酸素状態
 - 4) 無尿
 - 5) 高Na血症
 - 6) ノルアドレナリンや15 μ g/kg/分以上のドーパミンの投与
 - 7) 膵機能、肝機能の異常
- 付記：上記の基準は適宜見直されること。

ドナーのいずれかに該当するドナーをマージナルと分類している^{31,41}。一方ミネソタ大学では、45歳以上の高齢者または脳血管障害が死因のドナーは膵臓移植の適応外とする厳しい基準を発表している^{51,61}。

3. マージナルドナーからの移植成績

ピッツバーグ大学では、69例のマージナルドナーと68例の安定ドナーからの移植成績を比較しているが、平均観察期間23ヶ月における生着率はそれぞれ86%、89%であり有意差を認めなかった^{31,41}。また同様の基準で検討したイタリアのピサ大学でも、52例のマージナルドナーと48例の安定ドナーにおける1年生着率はそれぞれ94.2%、91.7%と有意差なく良好な成績であった⁷¹。一方、ミネソタ大学では、445例の膵臓移植症例のうち35%に腹腔内感染症やグラフト血栓症などの重大な外科的合併症を併発しており、ドナーの危険因子を多変量解析すると45歳以上の年齢と脳血管障

害が死因の2項目において危険度が高く、生存率、生着率に有意に影響を及ぼしていると報告している^{51,61}。

ピッツバーグ大学の基準をわが国における臓器移植法施行後に摘出された43例の脳死ドナーに照合すると、約8割の症例においてマージナルドナーに該当するが、43例の移植後の成績は、3例で移植後早期に血栓症にて移植膵摘出を余儀なくされたが、1年生着率92.4%、3年生着率84.0%ときわめて良好である。さらにわれわれの施設において施行した7例の脳死ドナーからの膵臓移植においては、3例がマージナルドナーに相当しているが全例生着しており、マージナルドナーに該当しない4例のうちの1例(症例5)で移植早期に血栓形成にて移植膵の摘出を余儀なくされ、また別の1例(症例7)ではインスリン離脱までに術後5ヶ月を要した(表6、表7)。この2例はいずれもその経過中に長時間の心肺停止があり(30分、

表6 ドナー情報

	年	性	BMI	死因	CPA	TIT	昇圧剤
1	54	F	23.1	CVA	(-)	7:28	DOA 7γ DOB10γ
2	38	F	32.0	CVA	(-)	10:39	DOA 3γ
3	49	F	26.2	CVA	(-)	9:20	DOA 2γ DOB10γ
4	43	F	17.3	CVA	(-)	9:02	DOA 3γ
5	34	F	24.5	低酸素脳症	30分	9:01	DOA 2γ
6	42	M	28.1	CVA	(-)	10:42	DOA11γ DOB 3γ
7	31	F	17.0	低酸素脳症	22分	8:00	DOB 3γ

表7 レシピエントの術後経過

	年	性	術式	インスリン離脱	転帰
1	33	M	SPK	83POD	生着
2	38	M	SPK	術直後	生着
3	39	F	SPK	術直後	生着
4	44	M	PAK	93POD	生着
5	33	F	PAK	術直後	5POD摘出
6	34	F	SPK	44POD	生着
7	36	M	PAK	術後5ヶ月目	生着

22分), その関与が疑われる。

このようにピッツバーグ大学の基準に基づくマージナルドナーからの移植成績は、きわめて良好であるが、その基準に含まれていない一定時間以上の心肺停止例や死線期における低血圧や低酸素血症などの持続例などについては、明確な基準を制定することは困難であり、症例ごとに慎重に検

討する必要があると思われる。

Ⅲ. 膵臓移植と阻血

マージナルドナーからの臓器移植において、その病態の中心となる虚血・再灌流障害は、臓器の血流が遮断され、阻血後に血流再開されることにより生じるものであり、臓器移植においては避け

ることのできない障害であるが、一定時間を越えた阻血は、マージナルドナーに至る重大な要因のひとつとなる。

臓器移植における阻血時間は、心停止あるいは血流遮断から保存液を用いた初期灌流を開始するまでの温阻血時間 (WIT) と、初期灌流を開始してから血流再開までの冷阻血時間 (CIT)、温阻血と冷阻血の総和である総阻血時間 (TIT) に分類される。

1. 移植後経過に及ぼす阻血の影響

腎臓移植においては、WITが30分以内、TITが24時間以内では有意に高い生着率を示し⁸⁾、なかでもWITは移植腎生着に大きな影響を及ぼす。WITが30分以内ならばTITに関わらず生着率は良好であり、逆にWITが30分以上ではTITが12時間を越えると著明な生着率の低下を招く⁹⁾。また遅延性機能発現 (DFG) の発生頻度は、生体腎移植で2~5%であるのに対し、心停止下腎移植では5~40%に及ぶとの報告もある¹⁰⁾。すなわちWIT、CITがともに短時間である生体腎移植と、CITは長いもののWITを短縮できる脳死下腎移植では良好な経過を得られやすいが、WIT、CITがともに長時間となりうる心停止下腎移植では虚血・再灌流障害を強く受けやすい傾向にある。

一方、膵臓移植においては、心停止ドナーからの摘出基準において摘出前灌流用カテーテルの留置とレスピレーターオフが実施要件となっているため、脳死ドナーと比較しても長時間のWITを要する状況に遭遇する機会はまれである。膵臓移植と阻血時間との相関については、寺岡らが11例の心停止下膵臓移植の経験から、10分以内のWITを推奨しており¹⁾、Yamamotoらは、犬を用いた膵臓の虚血・再灌流実験から、120分以上のWITでは膵臓の壊死や血栓形成を起こしてくるため90分の虚血モデルを選択している¹¹⁾。また、2005年に開催されたNational Conference on Donation after Cardiac Death (DCD) においては、心停止ドナーからの膵臓のWITは1時間以内、CITは18時間以内が望ましいと述べられている²⁾。膵臓移植における許容可能な阻血時間につ

いて、統計学的処理にもとづく報告は見当たらないものの、一定時間以上の阻血が移植後の成績に大きな影響を及ぼすのは事実であり、マージナルドナー、ひいては移植に不適格と判断されるDiscardに至る要因となる。

このように臓器移植後の経過に大きな影響を及ぼす阻血にまつわる病態とその機序はどのようなものであろうか。

2. 虚血・再灌流障害

阻血にまつわる臓器の病態は、血流が遮断され虚血に陥ることによってもたらされる虚血障害 (ischemic injury) と、血行が再建され血流が再開されることによって引き起こされる再灌流障害 (reperfusion injury) からなるが、この両障害は密接に関連しており preservation injury として総称されることもある。

i 虚血障害の機序

臓器は虚血に陥ると、酸素の供給が途絶え細胞の嫌気性代謝が促進する。その結果ATPなどのエネルギー関連物質の低下を招き、細胞膜上のイオン調節機構が障害されることにより能動的膜輸送が抑制され、細胞内への水分の移動を起こし、細胞とくに血管内皮細胞の膨化をもたらす。血管内皮細胞が膨化することによって血管内腔を狭めて血流が停滞し、アシドーシスが進行して組織PHの低下をもたらす、臓器のviabilityを損なうに至る。

ii 再灌流障害の機序

虚血障害を受けた臓器に血流が再開され再酸素化されると、血管内皮細胞や好中球などにおいて活性酸素などの過酸化産物 (free oxygen radicals) が産生され、この分子は好中球を活性化し、血小板活性因子 (PAF) や種々のサイトカインを放出させる。さらに血管内皮細胞にセレクチンやインテグリン、ICAM-1などの接着分子の発現が増強され、この仲介による相互作用により血管内皮系が活性化されて再灌流障害と定義される生体反応を生じる^{12) 13)}。この反応は虚血障害を受けた細胞にさらに追い打ちをかけるごとく血管内皮障害を助長し、臓器の微少循環を破綻して、PNF

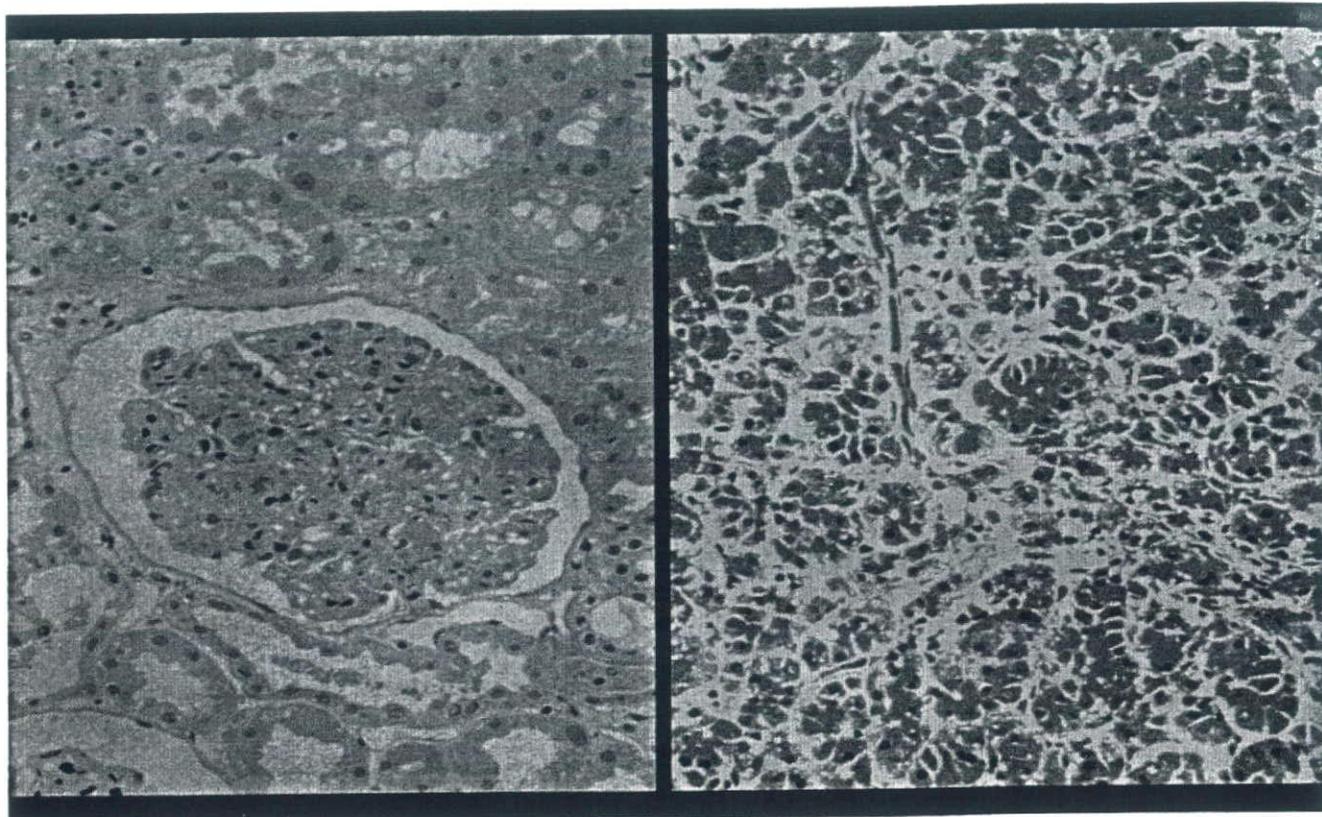


図1 血栓形成を来たした移植腎・膵の1 hour biopsy 像

などの原因となる。

3. 虚血・再灌流障害の移植膵病理像

寺岡らは、11例の心停止下膵臓移植症例のうち、血栓症にて移植膵の摘出を余儀なくされた3例の膵臓と腎臓の血流再開1時間後の1 hour biopsy 像において、膵毛細血管内と腎糸球体内に赤血球 sludging と微小血栓がすでに形成されており（図1）、WITに起因する血管内皮障害を指摘している¹¹⁾。またMatsukumaらは、コレステロール塞栓による膵の虚血像を、病理学的に検討しその特徴を報告しているが¹⁰⁾、他の文献等において、膵臓の虚血・再灌流障害にもとづくと思われる病理像の提示は、きわめて少ない。

IV. 今後の展望

1997年10月に臓器移植法が施行され、1999年10月より心・肺・肝に続いて、膵臓においても日本臓器移植ネットワークにレシピエント登録が開始された。臓器移植法施行後の10年間で43例の脳死

ドナーからの膵移植と2例の心停止ドナーからの膵移植が実施され、2008年2月現在155人がネットワークに登録されている。これまでネットワークに登録した患者の総計は231人で、そのうち44例が移植済み、2例が生体膵移植に移行、10例が登録取り消し、そして登録待機中に糖尿病合併症などで20例が死亡している。

1997年10月に施行された臓器移植法では、その附則第2条に3年後の見直しが明記されているが、施行後7年以上経過した現在においても見直しは実現されていない。その結果法施行後10年を過ぎても、脳死ドナーからの膵臓移植は43例しか実施されておらず、この間に登録待機患者が20例死亡している事実を踏まえると、早急に今後の対応を検討する必要があると思われる。すなわち速やかに臓器移植法が見直され、家族の承諾のみで臓器提供が可能となるならば脳死ドナーからの膵臓移植はかなりの増加が見込めるが、その実現が困難な状況が継続するならば心停止ドナーを含め

たマージナルドナーからの膵臓をより積極的に利用する基準を検討する必要性が生じる。特に心停止ドナーについては、欧米においてもその報告は少ないが、ウィスコンシン大学における37例の心停止ドナーからの膵・腎同時移植の5年生着率は83.3%であり、脳死ドナーからの539例との比較においても有意差はなく良好であると報告されている¹⁵⁾。

本稿が掲載される時期には、現在会期中の第169通常国会において、臓器移植法改正案が審議され、年齢制限をなくし、家族の承諾のみで提供可能なA案（中山案）が6月15日の会期末までに可決されている可能性があり、最悪秋の臨時国会までにはなんらかの結論が得られていると想定される。しかし万一そうでない場合には、心停止ドナーについてのさらなる基準見直しやその他のマージナルドナーのより積極的な利用が必要になると思われる。

参考文献

- 1) Teraoka S, Babazono T, Tomonaga O et al. Donor criteria and technical aspects of procurement in combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadavers. *Transplant Proc* 27: 3097-3100, 1995
- 2) Bernat JL, D'Alessandro AM, Port FK et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. *Am J Transplant* 6: 281-291, 2006
- 3) Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 67: 284-290, 1999
- 4) Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 31: 612-613, 1999
- 5) Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: Univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 182: 285-316, 1996
- 6) Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C et al. The surgical risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: An overview. *J Am Coll Surg* 185: 128-144, 1997
- 7) Boggi U, Chiaro M, Del, Vistoli F et al. Pancreas transplantation from marginal donors. *Transplant Proc* 36: 566-568, 2004
- 8) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告(2003)-3, 2000年追跡調査報告. *移植* 39: 57-64, 2004
- 9) Teraoka S, Kurokawa K, Nomoto K et al. Multivariate analysis of factors contributing to early graft function in 759 kidney transplants from non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 33: 1125-1126, 2001
- 10) Cecka JM. The UNOS renal transplant registry. *Clin Transplant* 2002:1-20, 2002
- 11) Yamamoto H, Sugitani A, Kitada H et al. Effect of FR167653 on pancreatic ischemia-reperfusion injury in dogs. *Surgery* 129: 309-317, 2001
- 12) Halloran PF, Aprile M, Farewell V et al. Factors influencing early renal function in cadaveric kidney transplants. *Transplantation* 45: 122-127, 1988
- 13) Lehr HA, Seemuller J, Huebner C et al. Oxidized LDL-induced leukocyte / endothelium interaction in vivo involves the receptor for platelet activating factor. *Arterioscler Thromb* 13:1013-1018, 1993
- 14) Matsukuma S, Suda K, Abe H Histopathological study of pancreatic ischemic lesions induced by cholesterol emboli: Fresh and subsequent features of pancreatic ischemia. *Human Pathology* 29: 41-46, 1998
- 15) Fernandez LA, Carlo A Di, Odorico JS et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation from donation after cardiac death. *Ann*

Surg 242: 716-723, 2005