

膵・膵島移植 pancreas and islet transplantation

【膵・膵島移植とは】

重症糖尿病（とくに1型糖尿病）に対する根治療法としてインスリンを分泌するβ細胞を移植するもので、膵臓そのものを血管吻合法を用いて移植する膵臓移植と、膵臓から膵ランゲルハンス島細胞（膵島）を抽出して移植する膵島移植に大別される。

膵・膵島移植の現況

膵臓移植は2004年までに世界で23,000例以上が施行されており、糖尿病治療法として確立している。膵・腎同時移植（SPK）が約80%と大半を占め、腎移植後膵移植（PAK）が約16%、その他が膵臓単独移植（PTA）である。わが国の症例は1997年臓器移植法実施後は、2008年8月31日までに、脳死膵臓移植が50例（SPK38例、PAK9例、PTA3例）、心停止膵臓移植が2例（SPK2例）行われている。わが国の膵臓移植ドナーの特徴として、ドナーの死因として動脈硬化性疾患の頻度が高いこと、高齢者が多いことなど、条件の悪いドナーいわゆる marginal donorが多いことである。また国立病院機構千葉東病院（以下当院）の12例をはじめとし、2008年8月末までに国内で15例の生体膵臓移植も行われている。

膵島移植は1974年ミネソタ大学で初の臨床例が行われたが、成績が飛躍的に向上したのは、2000年にカナダのアルバータ大学で考案されたEdmonton protocolの実施からであり、世界ではすでに800例以上の臨床例がある。一方わが国では、膵・膵島移植研究会主導で進められてきた臨床膵島移植は、2004年4月に開始され2007年3月までに18人（33回）への膵島移植が施行された。

病態生理

内因性インスリンの枯渇した糖尿病ではインスリン治療を中心とする内科的治療が原則であるが、血糖値コントロールの不良な症例では、頻回な低血糖発作や合併症の進行などによりQuality of life (QOL) の低下や予後の低下がみられる。このような症例に対し、脳死や心停止ドナーから摘出した全膵・十二指腸または生体ドナーから摘出した部分膵を移植する膵臓移植を行い、インスリン分泌と血糖値の正常化が得られ、多くはインスリン不要となり、合併症の進行も抑制される。腎不全を伴っている場合には膵・腎同時移植を行う。また近年膵臓から膵島を分離して移植する膵島移植の臨床例も増加している。膵島移植は分離された膵島を局所麻酔で門脈内に点滴で移植する簡便な方法であり、安全性が高い。しかしながら1回の移植でインスリン不要となることは少なく、長期の血糖維持も困難であり、現時点では膵臓移植に比較して有効性は低い。

移植手技

1. 膵臓移植

①脳死・心停止ドナーの場合：全膵および十二指腸を採取し、レシピエントの腹腔内に移植する。動脈は通常レシピエントの腸骨動脈、静脈は腸骨静脈に血管吻合する。膵液ドレナージは移植片十二指腸とレシピエント小腸を吻合する腸管ドレナージが多いが、膀胱へのドレナージ法もある。

②生体ドナーの場合：ドナーの膵体尾部を摘出し、レシピエント手術は血管吻合・膵液ドレナージ法ともに全膵・十二指腸移植に準ずる。当院では生体膵臓移植は腹膜外・膀胱ドレナージ法を用いている（図1）。

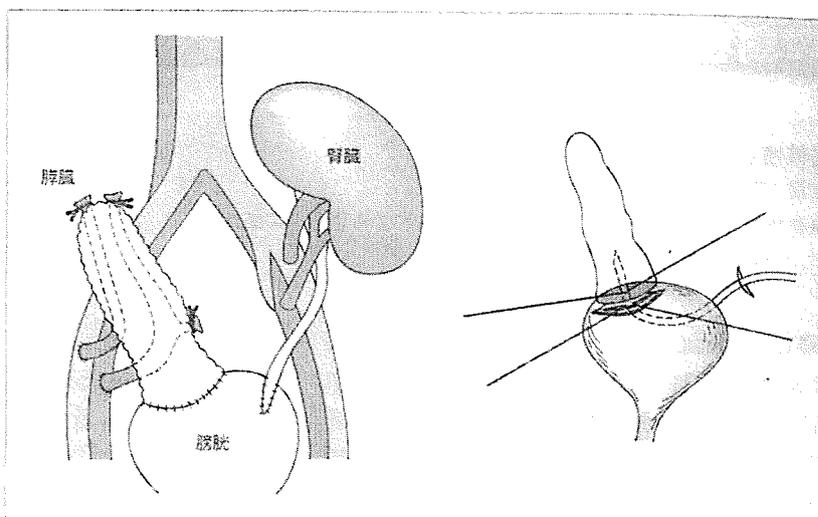


図1 生体膵・腎同時移植手術術式

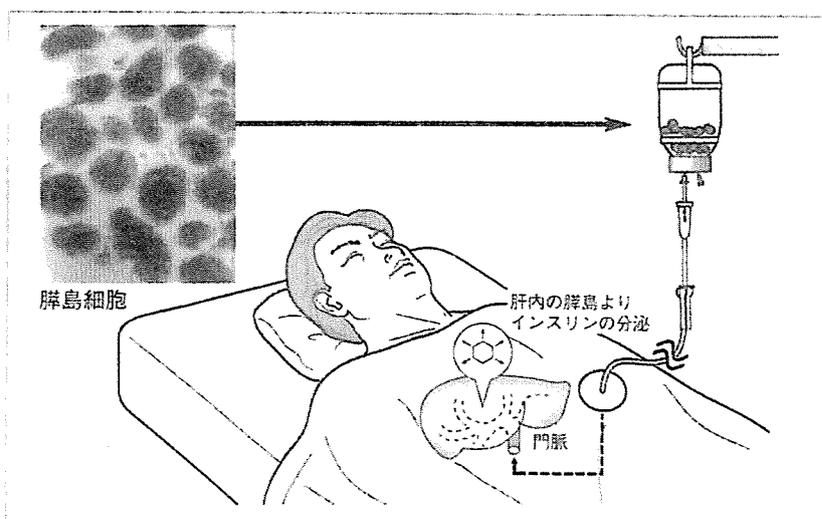


図2 膵島移植法

③手術手技に伴う合併：動静脈血栓症，膵・腸管ないしは膀胱吻合部縫合不全，腹腔内膿瘍，イレウスなどがあげられる。

2. 膵島移植

膵島移植は，摘出した膵臓から膵島を分離し，膵島浮遊液を局所麻酔下でレシピエントの門脈内にカテーテルを留置し，点滴で行う（図2）。痛みはほとんどなく，合併症も少ない。

免疫抑制法

膵・膵島移植後にはほかの臓器移植と同様，終生の免疫抑制薬投与が必要である。図3に当院の生体膵臓移植後免疫抑制プロトコルを示す。維持免疫抑制薬としてT-cell receptor 情報伝達阻害作用を有するカルシニューリンインヒビター（シクロスポリン：CsA，タクロリムス：FK）を主免疫抑制

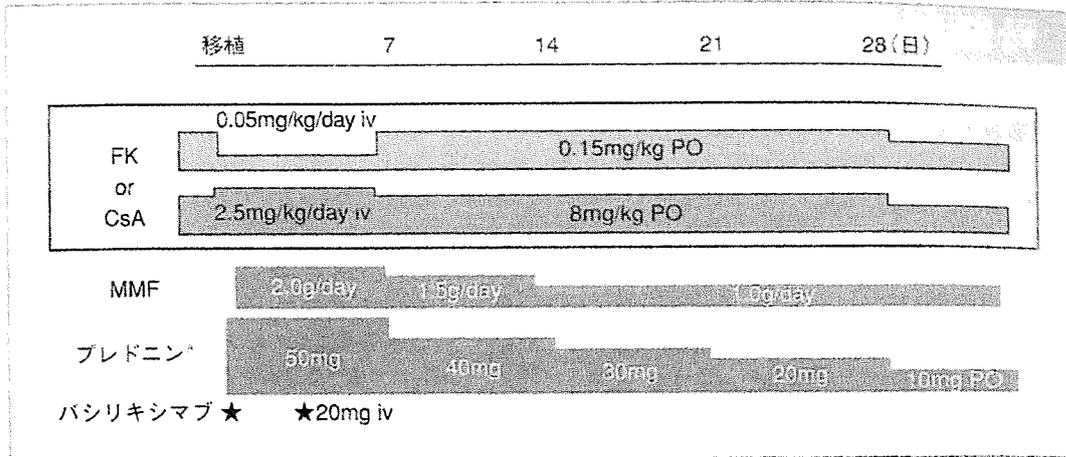


図3 生体膵臓移植後免疫抑制法 (国立病院機構千葉東病院外科2007年)
FK: タクロリムス, CsA: シクロスポリン A, MMF: ミコフェノール酸モフェテル

薬とし、核酸合成阻害作用を有するミコフェノール酸モフェテル (MMF)、およびステロイド薬を用いる。移植日と4日後にキメラ型CD25モノクローナル抗体であるバシリキシマブを使用している。

移植成績

世界の脳死膵臓移植成績は、膵の1年膵生着率がSPK85%、PAK78%、PTA76%と近年は腎臓・肝臓と同等の良好な成績である。SPKの成績がもっともよいが、PAK、PTAの成績は年々向上しており、SPKに近づいている。これは近年の免疫抑制法の進歩によるところが大きい。わが国の成績をみると、52例の膵臓移植後に死亡例はなく、移植後急性期に静脈血栓症などで5例が移植膵摘出術を余儀なくされた。また1例が移植後2年目でイレウスに伴って移植片十二指腸穿孔を併発し、移植膵摘出術を施行している。ほかの例はいずれもインスリン離脱し良好に経過している。移植腎は1例が抗体関連性拒絶反応により透析再導入となったが、ほかは全例生着している。

生体膵臓移植の成績はきわめて良好であり、15例全例にインスリン離脱または少量のインスリンに減量、低血糖発作の消失がみられている。

Edmonton Protocolを用いた膵島移植の成績は短期的には良好 (1年インスリン離脱率: 80%) であるものの、長期成績は不良 (5年インスリン離脱率: 7.5%) である。わが国の膵島移植成績はいまだ長期の成績は論じられないが、2回移植、3回移植を受けた3人がインスリン離脱し、ほかにも全例低血糖発作の消失ないし減少、インスリン投与量の減少、血糖の安定化が得られ、膵島移植の有効性が臨床的に示されている。

(剣持 敬)

膵臓移植の現況と展望

剣持 敬

(独立行政法人国立病院機構千葉東病院臨床研究センター)

はじめに

膵臓移植は1型糖尿病をはじめとする重症糖尿病の根治療法として1966年にMinnesota大学において世界で初めて実施された¹⁾。世界では2004年末までにすでに23,000例以上の臨床例の蓄積があり²⁾、治療法として確立されている。わが国においても1984年に最初の脳死膵臓移植(膵・腎同時移植)が施行されたが³⁾、脳死問題が社会的な論議を呼び、その後心停止ドナー膵臓移植が行われた⁴⁾。1997年の臓器移植法の施行後、わが国の膵臓移植実施体制作りが進められ、2000年より脳死膵臓移植が再開された⁵⁾。現在までに50例以上が行われている。また、筆者らは、2004年1月にわが国で初めて生体膵臓移植(膵・腎同時移植)を実施し⁶⁾、現在までに当施設12例を含めて日本で15例の生体膵臓移植が行われている。

膵臓移植は世界で始められた頃と比較し、飛躍的な成績向上が得られ、現在では腎臓移植に匹敵する生存率、生着率が得られるようになっていく。しかしながら、移植治療に特有な終生の免疫

抑制剤の服用や感染症の発症などの問題点も存在する。このような点より、膵臓移植は糖尿病患者すべてに実施するものではなく、重症度、緊急性、必要性、安全性などを十分考慮したうえで適応を決定するものである。

本稿では、膵臓移植の適応、手技、成績を含めた現状について、わが国の脳死・心停止膵臓移植症例と、当施設における生体膵臓移植症例を中心に述べるとともに、今後の展望につき考察したい。

1. 膵臓移植の分類

表1に示すように、膵臓移植はドナーにより、脳死膵臓移植、心停止膵臓移植、生体膵臓移植に大別される。また膵臓移植と腎臓移植の関係により三つのカテゴリーに分類され、これらカテゴリーは脳死、心停止、生体いずれの場合にもあてはまる。すなわち膵・腎同時移植(SPK)、腎移植後膵臓移植(PAK)、膵臓単独移植(PTA)の三つのカテゴリーに分類されるが、世界的にもわが国でも膵臓移植症例の80%がSPKである。その主な理由として、1型糖尿病性腎不全では、インスリン注射、人工透析が必要なことに加え、頻回の低血糖発作によりきわめてquality of life(QOL)が低く、内科的治療では限界がある症例が多いこと、また1型糖尿病性腎不全の予後はわが国の統計でも5年生存率が50%以下であるなどきわめて不良であり、救命治療としての医学的適応があることなどがあげられる⁷⁾。さらに、SPKでは同時に移植された腎臓機能をモニタリングすることにより拒絶反応の診断が可能で、移植膵の生着率が良いことなども理由である。しかしながら近年では新たな免疫抑制剤の開発などが

表1 膵臓移植の分類

- | |
|--|
| <p>1. ドナー別の分類</p> <p>1) 脳死膵臓移植</p> <p>2) 心停止膵臓移植</p> <p>3) 生体膵臓移植</p> <p>2. 腎移植との関係による分類(カテゴリー)</p> <p>1) 膵・腎同時移植(simultaneous pancreas and kidney transplantation : SPK)</p> <p>2) 腎移植後膵臓移植(pancreas after kidney transplantation : PAK)</p> <p>3) 膵臓単独移植(pancreas transplantation alone : PTA)</p> |
|--|

表2 膵臓移植の適応基準(移植関係学会合同委員会 膵臓移植特別委員会 平成10年4月20日)

<p>1. 対象</p> <p>膵臓移植の対象は、以下の(1)、(2)のいずれかに該当する者であり、かつ、該当者が居住する地域の適応委員会において長期間にわたる臨床データおよび臨床検査をもとに、適応ありと判定されたものとする。なお、レシピエントの評価をする際には、心血管機能と腎機能に十分配慮する必要がある。</p> <p>(1) 腎不全に陥った糖尿病患者であること。 臨床的に腎臓移植の適応がありかつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており、移植医療の十分な効果を得るうえで膵腎両臓器の移植が望ましいもの。 患者はすでに腎臓移植を受けていてもよいし、腎臓移植と同時に膵臓移植を受けるものでもよい。</p> <p>(2) IDDM 患者で、糖尿病学会認定医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝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もの。 本例に膵臓単独移植を考慮する場合もあり得る。</p> <p>2. 年齢 年齢は原則として60歳以下が望ましい。</p> <p>3. 合併症または併存症による制限</p> <p>(1) 糖尿病性網膜症で進行が予測される場合は、眼科的対策を優先する。</p> <p>(2) 活動性の感染症、活動性の肝機能障害、活動性の消化性潰瘍。</p> <p>(3) 悪性腫瘍 悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し、この間に再発の徴候がなく、根治していると判断される場合は禁忌としない。</p> <p>(4) その他 膵臓移植地域適応検討委員会が移植治療に不相当と判断したものも対象としない。</p>
--

寄与し、PAK や PTA の移植生着率も飛躍的に向上しており、糖尿病合併症特に腎症の進行する前に PTA を行うべきとの議論もなされている。

II. わが国の脳死・心停止膵臓移植の現状

1984年筑波大学において、わが国で初めて脳死 SPK が行われ³⁾、その後は1994年までに心停止ドナー SPK が14例に行われた⁴⁾。脳死下臓器移植に関する法整備の後、2000年4月に大阪大学において脳死 SPK が再開された⁵⁾。

脳死・心停止膵臓移植を受けるためには、表2に示す適応基準を満たした例では、以下の手順で日本臓器移植ネットワークに登録する必要がある。

- 1) 糖尿病の主治医により適応判定申請書を中央調整委員会に送付
- 2) 膵臓移植地域適応検討委員会で適応の有無を判定
- 3) 適応ありの場合、移植実施施設での移植可能の確認
- 4) 日本臓器移植ネットワークへの登録

平成20年9月9日現在、日本臓器移植ネットワークに150例(膵・腎同時:124例、膵単独:26例)が登録待機中である⁶⁾。

2000年以降2007年12月までに44例(脳死膵臓移植:42例、心停止膵臓移植:2例)が行われている。44例のカテゴリーはSPK:36例、PAK:5例、PTA:3例と全症例の81.8%がSPKであった。わが国の膵臓移植の特徴として、条件の悪いドナーいわゆる marginal donor が多いことがあげられる⁹⁾。44例中33例(75%)が marginal donor からの移植であった。ドナーの死因として動脈硬化性疾患の頻度が高い、高齢者が多い(45歳以上)、多量または複数の昇圧剤を使用している、心停止ドナーである、などが要因である。

わが国では、膵臓移植実施にあたり、移植実施施設+膵臓移植実務者委員会の National Team 体制で行っており、移植成績の向上と安定化を目指すとともに、少ない症例を全国で共有し、膵臓移植経験を積んでいくシステムが構築されている。

移植成績をみると、44例の膵臓移植後に手術

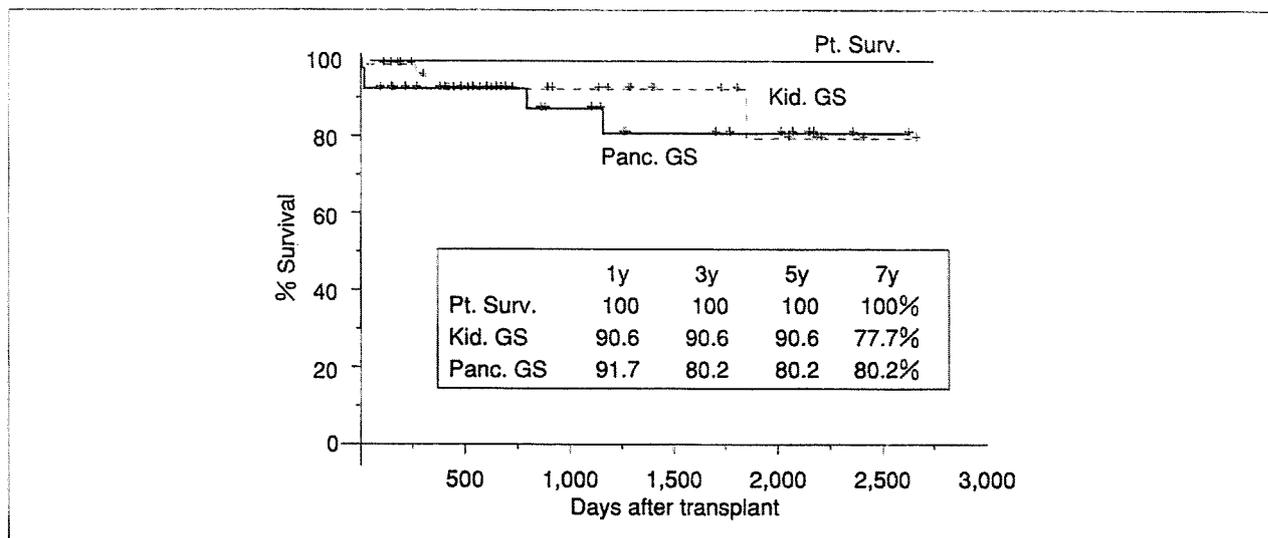


図1 わが国の脳死膵臓移植成績(生存率, 生着率: n = 36, 膵臓移植実務者委員会)
Pt. Surv.: 患者生存率, Kid. GS: 腎臓生着率, Panc. GS: 膵臓生着率.

死亡例はなかったが, 移植後急性期に血栓症で4例が移植膵摘出術を余儀なくされた。うち1例は2年後に再度膵臓移植(PAK)を受け, インスリン離脱している。また1例が移植後2年目でイレウスに伴って移植片十二指腸穿孔, 汎発性腹膜炎を併発し, 移植膵摘出術を施行している。他の例はいずれもインスリン離脱し良好に経過した。移植腎は3例が透析再導入, 1例が腎臓の二次移植を受けているが, 他は全例生着している。36例までの脳死膵臓移植の成績は, 図1のように, 患者生存率, 膵, 腎の生着率ともに好成績を示している。5年生着率は腎が90.6%, 膵が80.2%と良好である。この成績は, marginal donorが多いわが国の背景といまだ少ない症例数を考慮すると, 欧米の膵臓移植の成績をも凌駕するすばらしい成績といえる。しかし, marginal donorが多いわが国の膵臓移植の長期成績が欧米と同等であるのかは今後の課題であり, 十分な検討を要する。

III. わが国の生体膵臓移植の現状

わが国の移植医療の最大の課題は深刻なドナー不足である。事実2008年9月現在で膵臓移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録されたうちの20名が待機中死亡されている。糖尿病性腎不全では決して長く待てない患者さんがい

ることが明らかである。以上を背景として, 筆者らは2004年1月7日に生体膵臓移植(SPK)を施行した⁹⁾。2008年9月末までにわが国で15例(国立病院機構千葉東病院12例, 新潟大学病院2例, 大阪大学病院1例)の生体膵臓移植が行われている。

当院ではSPK 10例, PAK 1例, PTA 1例の計12例を施行したが, SPK 10例の経過を示す。背景因子を表3に示すが, レシピエントは10例全例が20歳以下発症の1型糖尿病で, 18~30年のインスリン治療歴を有していた。糖尿病性腎症のため, 人工透析またはクレアチニン値上昇と腎不全(糖尿病性腎症IV期, V期)を合併していた。全例頻回の無自覚性低血糖発作を示し, 血糖日内変動の指標であるM値は平均66.5と血糖コントロールはきわめて不良であった。ドナーは父親3名, 母親6名, 弟1名で, 年齢は平均56.8歳であった。当院の生体膵臓移植適応基準を満たした症例とした(表4)。

2006年7月よりABO不適合間での移植を開始し, 10例のうち3例は血液型不適合間の移植であった。ドナー手術は左腎を摘出, 膵体尾部を周囲より剝離し, 脾臓とともに摘出した。当初8例は腹部正中切開(必要に応じ横切開を追加)によるOPEN手術で行ったが, 最近の2例では腹腔鏡手術(HALS)で腎摘出, 膵体尾部摘出を行う

表3 生体膵・腎同時移植背景因子(国立病院機構千葉東病院外科, 2004.4-2008.6)

レシビエント	
症例数	10例
年齢	30~40歳(33.1±3.6)
性	男性4名, 女性6名
原疾患	1型糖尿病腎不全
インスリン治療歴	18~30年(21.9±4.0)
インスリン投与量	16~40単位(38.9±16.2)
透析歴	0(透析未導入)~50月(18.9±19.6)
血中Cペプチド値	<0.03 ng/mL
M値	66.5±15.0
ドナー	
症例数	10例
年齢	28~66歳(56.8±11.2)
性(関係)	男性4名(父親3, 弟1), 女性6名(母親)
血液型	一致7名, 不適合3名
75g-OGTT	正常型
IV-GTT(ΔCPR: 0~5 min.)	7.02±1.73 ng/mL/5 min
HbA1c	5.07±0.31%
Body Mass Index	22.3±1.72
CCR	105.4±8.77 mL/min
GFR	114±23.7 mL/min

ため、創は臍上部正中に7cmのみとなり、疼痛軽減、離床の早期化に有効である。移植膵の動脈は脾動脈根部、静脈は脾静脈根部とした。レシビエント手術は腎を左腸骨窩に膵体尾部を右腸骨窩に腹膜外法にて移植した。膵液ドレナージは9例が膀胱ドレナージ、1例が腸管ドレナージとした。膵・膀胱吻合は膵管・膀胱粘膜縫合法+膵密着縫合(柿田式)で行っている(図2)。免疫抑制法は、tacrolimusまたはcyclosporin, mycophenolate mofetil, prednisolone, basiliximabの4剤併用にて行っている。ABO不適合では、移植14日前に脾摘、3回(-6, -4, -2日)の2重濾過プラスマフェレーシス(DFPP)、移植前日に血漿交換(PE)を行う。血栓予防を目的とする抗凝固療法はheparinを術後10日間、1日10,000~20,000単位持続投与し、以後はaspirinを経口投与した。

ドナーは糖尿病発症、膵液瘻などの合併症はみられず、術後15~34日で退院し、全例社会復帰

表4 生体膵臓移植ドナー適応基準(国立病院機構千葉東病院糖尿病内科: 2004.4)

1. 年齢: 65歳以下が望ましい
2. レシビエント以外に糖尿病家族歴がないこと(両親, 兄弟, 子)
3. 当院の生体腎移植ドナー基準を満たすこと(膵・腎同時移植の場合)
4. 以下の項目をすべて満たすこと
 - 1) 複数回の75g-OGTTが正常パターンであり、血糖値が180mg/dLを超えないこと
 - 2) IV-GTTでΔCPR(0~5min)が正常値である
 - 3) HbA1c: <5.5%
 - 4) 抗GAD抗体陰性
 - 5) BMI: <25
5. 以下の疾患, 状態のないこと
 - 1) 全身性, 活動性感染症
 - 2) HIV抗体, HTLV-I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と考えられるものを除く)
 - 4) 膵の解剖学的異常

した。しかしながら、1例に手術後約6ヵ月で軽度の背部痛を伴う膵仮性嚢胞がみられたため、内視鏡的(経胃的)ドレナージを施行し治癒した。

レシビエントは全例透析離脱したが、1例は移植膵に明らかな血栓症や膵炎は認めなかったが、移植後インスリン分泌がみられず primary non-functionであった。本例は移植前の抗GAD抗体が2,940 U/mLと以上高値であり、関連性が示唆される。9例は移植直後~30日以内、平均19.8日でインスリンを離脱した(図3)。インスリン離脱例では移植後血糖値の著明な安定化を示し、低血糖発作は起こらず、quality of lifeの改善が得られた。移植後の空腹時血中Cペプチド値は2~7 ng/mLと高値で推移しHbA1cも90日以内に5%台となった(図4)。移植前に66.5±15.0ときわめて高値であったM値は、インスリン離脱後、退院前には4.42±1.99と有意に(p<0.01)低下し、血糖値の安定化が得られた。移植後に施行した移植膵のパワードプラー検査では、明瞭に膵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、血栓形成は認めなかった。初期に施行した3例に少量の膵液漏出を認め

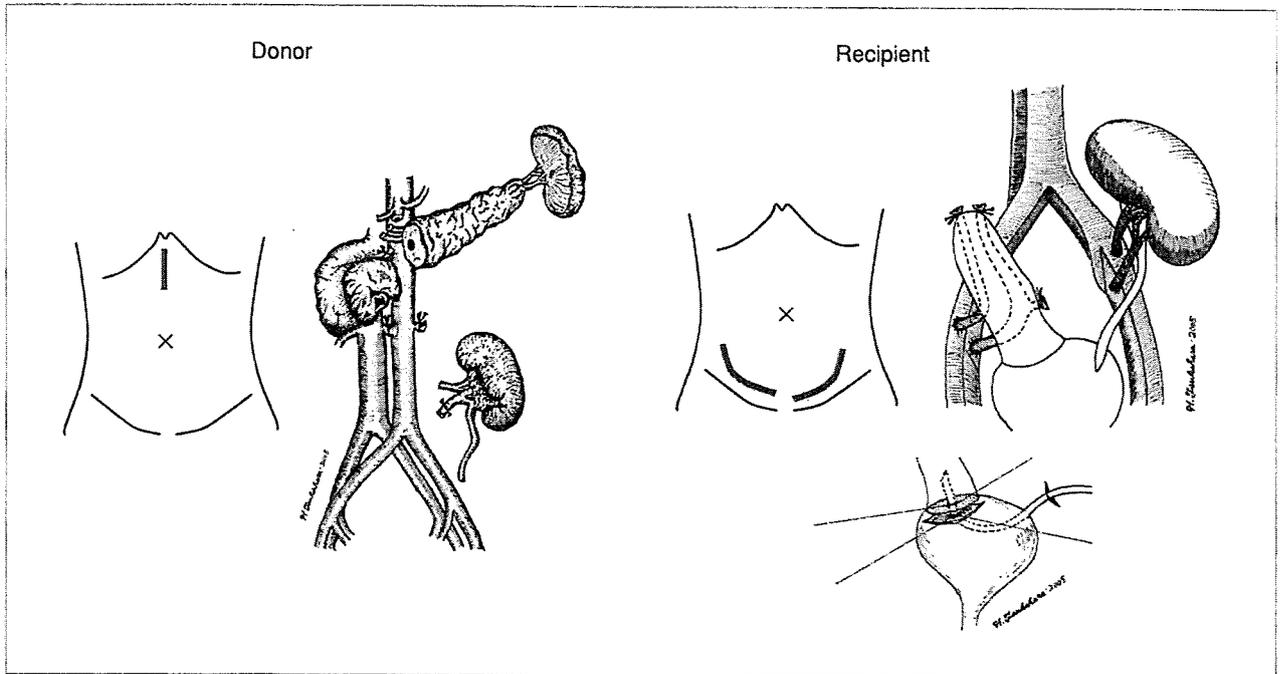


図2 生体膵・腎同時移植手術術式(国立病院機構千葉東病院外科)

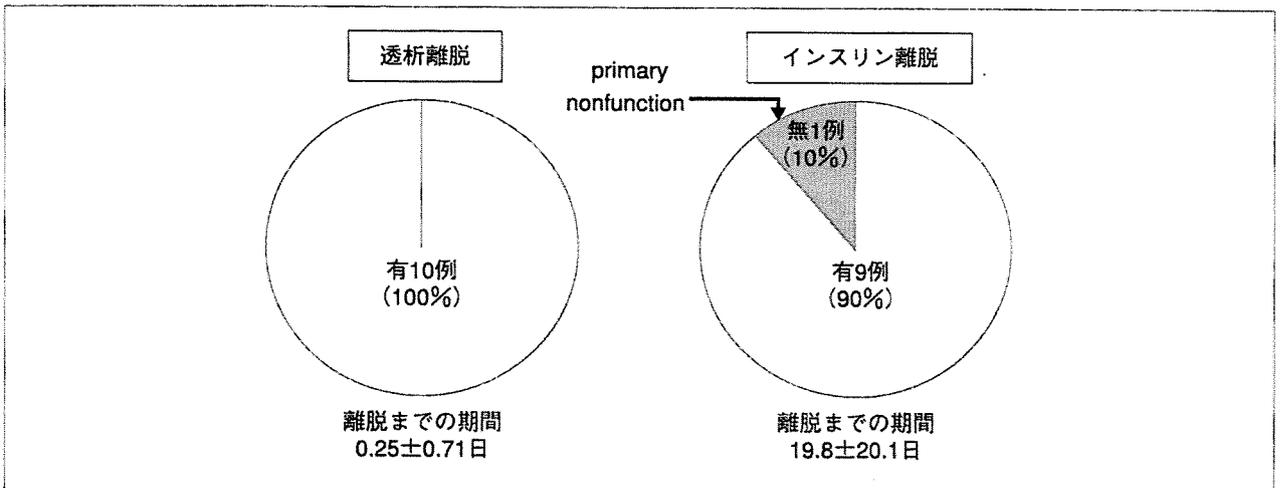


図3 生体膵・腎同時移植結果(レシピエント数:10例, 観察期間:4ヵ月~4年10ヵ月, 国立病院機構千葉東病院外科)

たが、2週間の経過で保存的に治癒した。感染症としては、無症状のサイトメガロウイルス抗原血症を5例(50%)に認めたが、ガンシクロビル投与にて陰性化した。また2例にPC肺炎を認めたが、ST合剤で保存的に治癒した。移植後定期的に施行した75g-OGTTでは、移植後3~4ヵ月で2例は境界型であったが、他は正常型を示し、1年後、2年後、3年後においても正常型で推移している。血中インスリン値については基礎値が移植直後より10mU/mL以上の例も多く、高インスリン血症を呈していた。

IV. 膵臓移植の課題と今後の展望

1型糖尿病患者は頻回の自己血糖測定(SMBG)と綿密なインスリン療法が必須であり、腎不全に至ると人工透析という負担を強いられ、血糖コントロールも悪化することも多い。低血糖発作や自律神経障害による突然死のリスクに直面しており、精神的負担も大きい。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、現在脳死・心停止膵臓移植が実施されているが、わが国においては十分なドナ

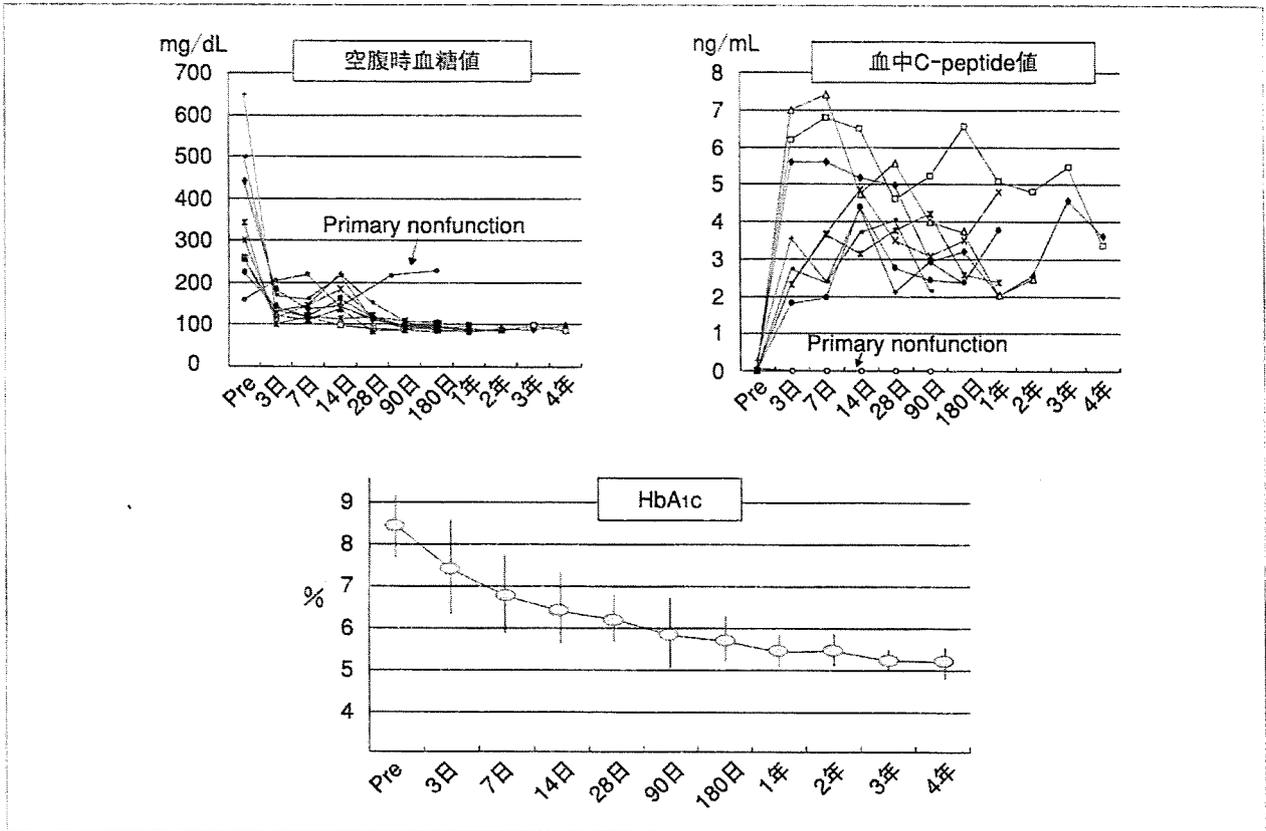


図4 生体膵・腎同時移植後膵機能の推移 (国立病院機構千葉東病院外科, 2008.9月現在)

一が得られず、待機中死亡例も増加している。わが国の膵臓移植医療最大の課題は他の臓器移植医療と同じく、ドナー不足である。現在筆者らも種々の活動を、医師、移植コーディネーター、行政サイド、患者会のチームを作り地域レベルで行っているが、やはり臓器移植法の改正がひとつの突破口になる可能性が高く、筆者らも移植学会員として活動を続けている。しかしながら、緊急を要する患者も少なくなく、このような症例に対し、生体膵臓移植、特に生体膵・腎同時移植はきわめて有効な治療であると考えられる。

わが国の脳死・心停止膵臓移植は前述した通り、欧米の成績をも凌駕するものであるが、血栓症は早期の移植膵廃絶ひいては命にかかわる重要な合併症である。血栓形成の原因は、ドナー側要因として、1)年齢・既往歴：動脈硬化、膵線維化、2)心肺停止・昇圧剤使用：膵の血流障害、3)死戦期の管理：過剰補液による膵浮腫、4)灌流・摘出：膵の機械的障害、など種々の原因があげられる。わが国では marginal donor が多いことよ

り、これらドナー側の要因は大きいと思われる。わが国の膵臓摘出に際しては、熟練した摘出医がチームで行う national team 体制となっており、摘出後、Y グラフトを用いるなど、血管再建による膵への血流確保の工夫を行っている。またレシピエント側の要因としては急性拒絶反応のほか、血管吻合手技に伴うものや移植後の管理で脱水や低血圧をきたした場合などがあげられる。血栓予防として、抗血栓療法が行われるが、出血傾向もきたすため一定のプロトコールは得られておらず、施設間で差がある。

一方ドナー不足で緊急性のある場合に行われる生体膵臓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。Minnesota 大学においては、IV-GTT による第1相インスリン分泌能を重視している^{10,11)}。当施設でも 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¹²⁾。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、十分なドナー検査を施行、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，看護師などからなる膵臓移植適応評価委員会で十分に検討したうえで適応評価している。現在までドナーに術後膵液瘻を認めていないが，1例に膵仮性嚢胞の形成があり，ドレナージにて軽快したが今後の十分な膵機能の経過観察が必要である。また，術後糖尿病の発症は認めないが，75 g-OGTTでは，インスリン分泌量は低下しており，今後加齢に伴う耐糖能低下に注意する必要がある。現在当施設では体重，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。現在まで90%の症例で移植後迅速にインスリン離脱し，移植後の耐糖能も正常型で推移している。このことは生体膵臓移植においては体積が約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供給し得ることが明らかとなった。移植後の合併症としては，当院の10例のSPKでは血栓症は認めなかったが，軽症ではあるが，サイトメガロウイルス感染症が50%に，ニューモシスティス肺炎が20%にみられ，やはり感染症の予防と治療が重要な課題と考えられる。

膵臓移植の今後の展望としては，私見ではあるが膵臓移植の早期の実施に目を向けるべきと考える。現在は少ないドナーと重症度，成績などの点より，1型糖尿病腎不全に対する膵・腎同時移植が脳死・心停止膵臓移植，生体膵臓移植ともにニーズが大きく，主として行われている。しかし，受ける患者さんは20年以上の重症糖尿病歴を有しており，その間の闘病による身体的，精神的苦痛また社会生活の障害および家族の心配は計り知れない。可能であれば，糖尿病性合併症進行の前に，膵臓単独移植を行って合併症を予防し，辛い思いを最小限にさせてあげることが医療の本質と

考える。この時期には，次章で述べられる膵島移植も良い適応であり，低侵襲性，安全性に関しては膵島移植が優れている。膵島移植の臨床が進歩し，長期成績が改善すれば，十分膵臓移植に代わる治療法となる可能性もあり期待される。重要なことは，現在の膵臓移植，膵島移植の成績や合併症，また費用負担などについて十分に説明したうえで患者さんの希望される治療法を選択してゆくことである。

文 献

- 1) Kelly WD et al: Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967, 61: 827-837.
- 2) International Pancreas Transplant Registry, annual reports 2004 (http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html)
- 3) 深尾 立ほか: 同種膵腎同時移植の1例. *移植* 1986, 21: 331-340.
- 4) 寺岡 慧ほか: 膵移植の現状と将来の展望. *分子糖尿病学の進歩*, 金原出版, 1999, pp.133-142.
- 5) 伊藤壽記ほか: 臓器移植法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) 剣持 敬ほか: わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. *移植* 2005, 40: 466-472.
- 7) 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実況(2002年12月31日現在), 2003
- 8) 膵臓移植中央調整委員会ホームページ (<http://www.ptccc.jp/>)
- 9) Kapur SC et al: Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999, 67: 284-289.
- 10) Gruessner RW et al: Simultaneous pancreas-kidney transplantation from living donors. *Ann Surg* 1997, 226: 471-482.
- 11) Kendall DM et al: Metabolic effect of hemipancreatectomy in donors. Preoperative prediction of postoperative glucose tolerance. *Diabetes* 1989, 38: 101-103.
- 12) Tokuyama Y 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.

ABO血液型不適合膵移植

膵・腎同時移植は1型糖尿病腎不全に対する根治的治療法として臨床応用されている。わが国の深刻な脳死ドナー不足と1型糖尿病腎不全の不良な予後を背景とし当院では2004年1月国内初となる生体膵腎同時移植を実施し¹⁾、現在までに生体膵移植12例(うち生体膵・腎同時移植10例)を実施している。

生体腎移植の臨床での良好な成績を背景とし、2006年7月よりABO血液型不適合生体膵・腎同時移植も導入した。ABO血液型不適合生体膵移植報告例は、世界的にはミネソタ大学で1990年代に行われた2例のみであるが²⁾、当院で行われた10例の生体膵・腎同時移植うち3例がABO血液型不適合である。3例とも膵、腎ともに機能し抗体関連性拒絶反応もみられず良好な経過を示した。ここではABO血液型不適合生体膵・腎同時移植3例の方法と成績につき報告

し、本法の有効性、問題点につき考察する。

●対象と方法

レシピエント

レシピエントの背景因子を表1に示す。3例ともに若年発症の1型糖尿病腎不全で、インスリン治療歴は20~29年であった。年齢・性は31歳・女性、30歳・女性、30歳・男性で、ABO血液型はO型(ドナー:A型), B型(ドナー:AB型), O型(ドナー:A型)で、ドナーに対しABO不適合であった。空腹時、グルカゴン負荷後ともに血中C-ペプチド値(sCPR)は感度以下(<0.03ng/ml)で内因性インスリン分泌枯渇例であった。低血糖発作の頻度が1日2~5回と頻回で無自覚性であり、ときに遷延性を示した。糖尿病専門医による管理を行っていたが血糖コントロー

表1 ABO血液型不適合生体膵・腎同時移植症例の背景因子(国立病院機構千葉東病院外科)

sCPR: 血中C-peptide値, HD: 血液透析, BMI: body mass index, 75g-OGTT: 75g経口グルコース負荷試験, IV-GTT: 経静脈的グルコース負荷試験, GFR: 糸球体濾過率

レシピエント	症例1	症例2	症例3
年齢・性	31歳, 女性	30歳, 女性	30歳, 男性
ABO血液型	O(ドナー:A)	B(ドナー:AB)	O(ドナー:A)
HLA mismatch	3	0	3
糖尿病発症	10歳	11カ月	11歳
抗GAD抗体	陽性	陰性	陽性
空腹時sCPR	←	<0.03ng/ml	→
グルカゴン負荷後sCPR	←	<0.03ng/ml	→
HbA _{1c} (%)	8.5	7.5	9.8
インスリン投与量(単位)	30	16	38
低血糖発作	←	無自覚・頻回	→
M値	49.0	49.7	84.1
血清クレアチニン値	7.55mg/dl	HD	HD
ドナー			
年齢・性	58歳, 女性(母)	55歳, 女性(母)	60歳, 女性(母)
糖尿病家族歴	なし	なし	なし
抗GAD抗体	陰性	陰性	陰性
BMI	20.5	20.4	23.6
HbA _{1c} (%)	5.0	4.9	4.8
75g-OGTT	正常型	正常型	正常型
IV-GTT(CPR 0~5分)	5.7	4.9	8.3
HOMA-R	0.61	0.46	0.79
GFR(ml/分)	113	107	111

ル不良でM値は49.0~84.1と高値で、HbA_{1c}も7.5~9.8%であった。【症例1】は透析未導入例で、血清クレアチニン(SCr)値は7.55mg/dlであったが、【症例2, 3】は人工透析例であった。リンパ球クロスマッチ(LCT法, flow CM法)はT細胞, B細胞ともに陰性, flow PRAはclass I, class IIともに陰性であった。脱感作療法, 免疫抑制療法(図1)は当時の当院のABO血液型不適合生体腎移植のプロトコルに準じ行った。脱感作療法は移植4週間前からのミコフェ

ノール酸モフェチル(MMF)の投与, 移植2週間前に脾摘出術, 移植前6, 4, 2日に二重濾過血漿交換(DFPP), 移植前日に血漿交換(PE)を行った。免疫抑制法はタクロリムス(FK506), MMF, プレドニゾン(PSL), バシリキシマブ(Basi)の4剤併用にて行った。移植法の詳細はすでに報告しているが¹⁾, 左腸骨窩に腎移植, 右腸骨窩に膵移植を行う(図2)。膵液ドレナージは, 膀胱ドレナージ法とした。抗凝固療法として移植後10日間ヘパリンを1日約10,000

図1 脱感作療法および免疫抑制法(国立病院機構千葉東病院外科, 2006年7月)

Spl.: 脾摘出術, DFPP: 二重濾過血漿交換, PE: 血漿交換, FK506: タクロリムス, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, PSL: プレドニゾン, MP: メチルプレドニゾン, Basi.: バシリキシマブ

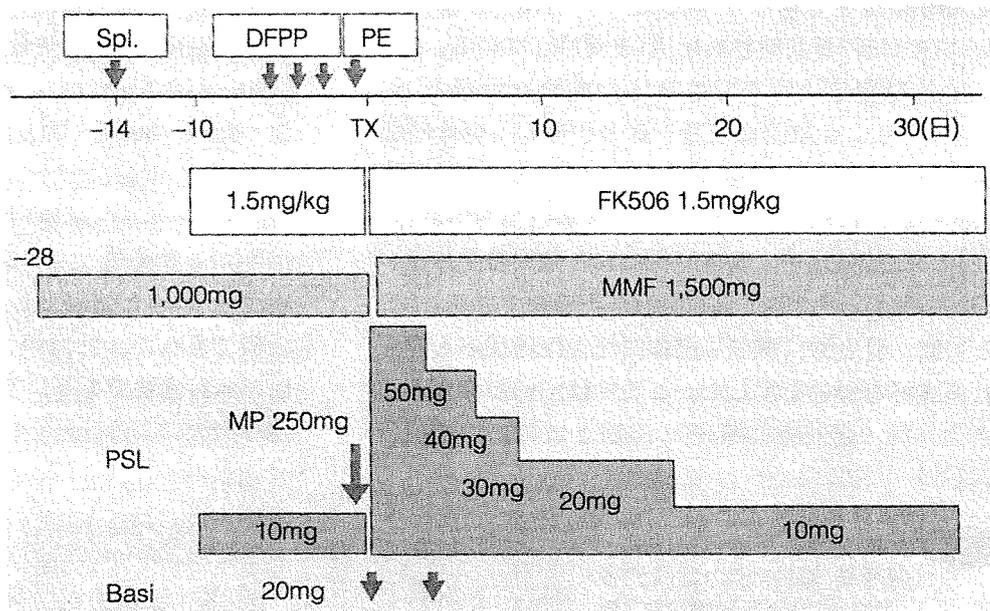
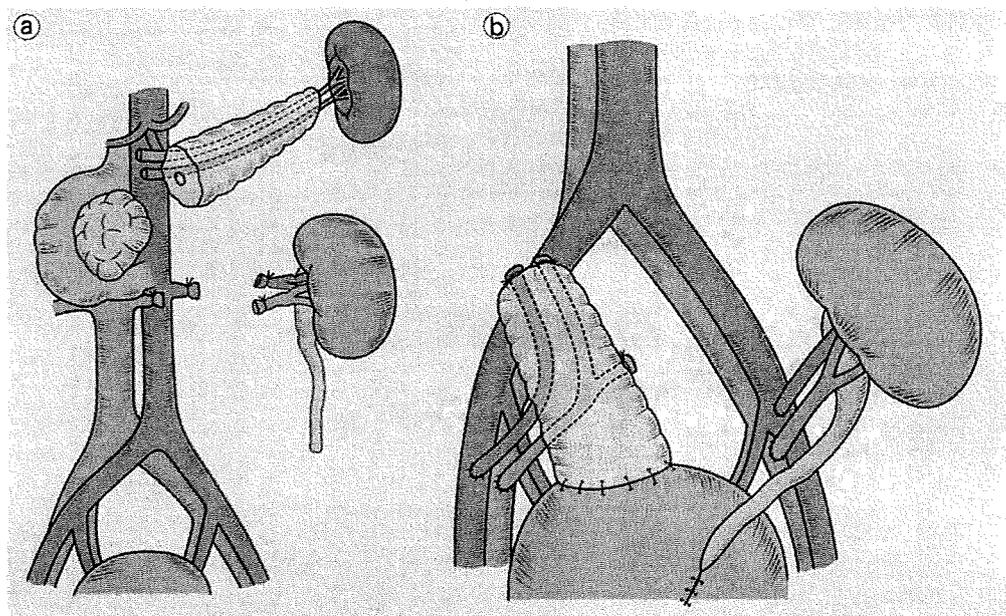


図2 生体膵・腎同時移植手術術式(国立病院機構千葉東病院外科, 2004年1月)

①: ドナー手術。開腹下に左腎採取術を先行, その後膵体尾部を脾臓とともに切除する。
②: レシピエント手術。左腸骨窩に腎臓移植, 右腸骨窩に膵移植を行う。膵液ドレナージは, 膀胱ドレナージ法とする。



単位持続投与した。移植後7日間 メシル酸ガベキセートを持続投与，オクレオチドを5日間皮下投与した。また感染予防として，ピペラシリン，フルコナゾール，ガンシクロビルを7～10日間静脈内投与した。移植後は血糖値を100mg/dl台前半に維持するようにインスリンを静脈内投与した。移植後1週間で食事を開始した。

ドナー

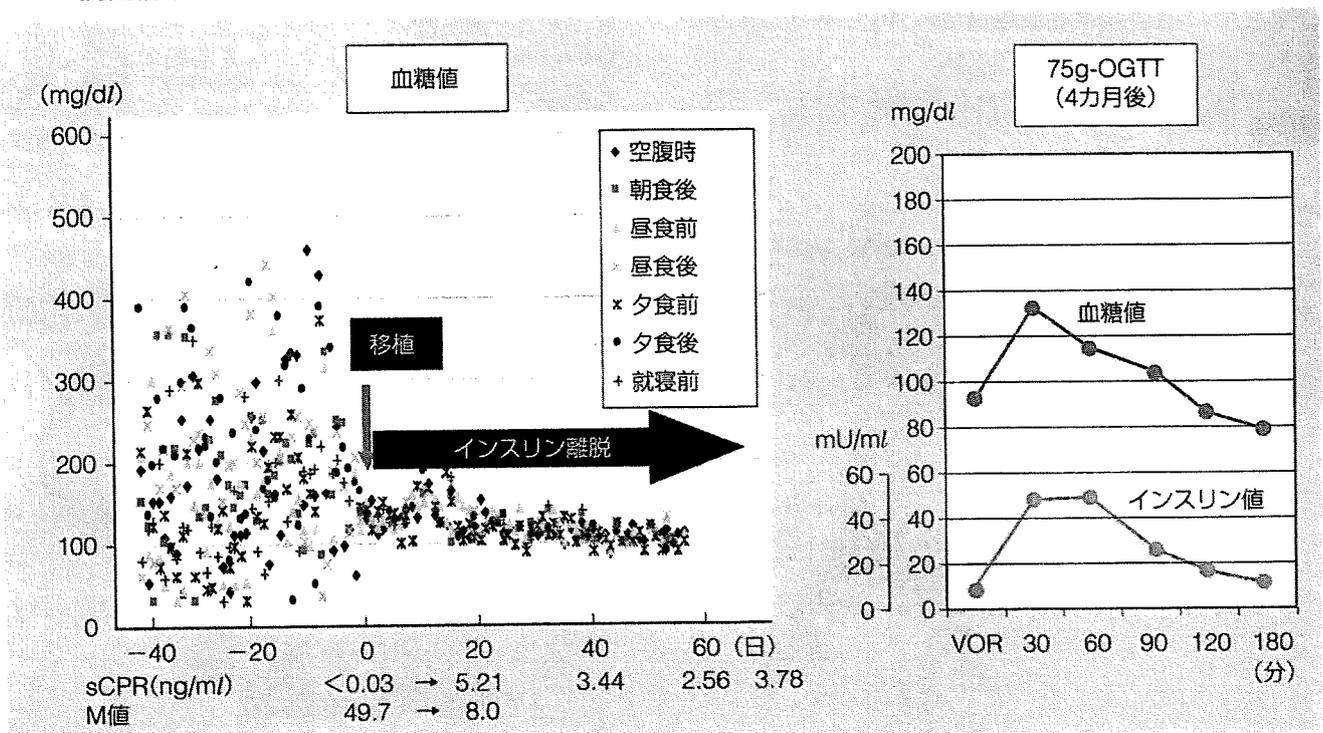
ドナーは当院の生体膵臓移植ドナー適応基準を満たし，院内適応検討委員会，倫理委員会で承認された。表1に示すように，全例母親で，年齢は55～60歳。75g-OGTTで正常であり，IV-GTTのCPR(0～5分)が正常であった。またCT，3D血管像にて評価した膵および腎の血管系も正常であり，¹¹C-メチオニンPET(¹¹C-Met PET)で測定した膵機能も膵頭部，体尾部ともに良好であった。ドナー手術は開腹下に左腎採取術を先行，その後膵体尾部を脾臓とともに切除した(図2)。術後管理は通常の膵体尾部切除術後に準じて施行した。抗生物質投与，膵液瘻予防と膵機能温存効果目的にメシル酸ガベキセートを7日間持続投与した。

●結果

レシピエント

処置前の抗A抗体価はIgMが8～32倍，IgGが8～256倍であったが，脱感作療法にて移植当日の抗A抗体価は8倍以下となった。移植後，抗体関連性拒絶反応は認めなかった。レシピエントは3例とも移植後膵・腎は即機能発現し，移植直後透析離脱し，全例移植直後～30日以内にインスリンを離脱した。移植後低血糖発作は起こらず，著明なQOLの改善が得られた。移植後のsCPRは2～5ng/mlと高値で推移し，HbA_{1c}も60日以内に4～5%台となった。M値は，退院前には8.0，6.2，4.7と低下し，血糖値の安定化が得られた。血栓形成などの手術合併症は認めず，拒絶反応や感染症も認めなかった。移植後4～5カ月に施行した75g-OGTTでは，3例とも正常型であり良好なインスリン分泌能を認めた。図3に【症例2】の経過を示す。移植直後より透析を離脱し，移植直後インスリンも完全離脱した。現在移植後1年10カ月を経て，透析・インスリン離脱であり，SCr値：1.0mg/dl，空腹時血糖値：88mg/dl，HbA_{1c}：5.2%と良好な経過を示している。

【図3】 【症例2】の生体膵・腎同時移植後経過(血糖値，血中C-ペプチド値(sCPR)，M値，75g-OGTT，国立病院機構千葉東病院外科)



ドナー

3例に膵液瘻、糖尿病、腎機能障害、蛋白尿などの手術合併症なく、術後27日、27日、19日で退院し、社会復帰している。ドナーに3カ月後、1年後に施行した75g-OGTTでも正常型で推移しており、糖尿病の発症は認めていない。しかしながら、今後の長期の経過観察の必要性から、当院では生体膵臓移植ドナーは3~4カ月に一度通院していただき、糖尿病専門外来、腎臓内科外来、移植ドナー外来でフォローアップしている。

● 考案

ABO血液型不適合間移植は、生体腎移植、生体肝移植ですでに臨床応用され、当院の生体腎移植においては2004年4月~2008年12月までの全症例の26.9%(32/119)を占めるに至っている。その成績も良好であり³⁾、全国的にも当院でも適合例と遜色ない成績を示している。献腎移植の少ないわが国の現状から、ABO血液型不適合生体腎移植は腎不全の治療オプションとしてきわめて重要な腎不全の治療法として確立している。脱感作療法、免疫抑制療法の進歩もめざましく、当院では原則として脾臓摘出は施行せず、リツキシマブ(RIT):200mgの移植前1回投与を行っている。2004年4月~2008年12月までに32例のABO血液型不適合生体腎移植を施行したが、現在までに抗体関連性拒絶反応は1例もみられずきわめて良好な成績を示している。

膵移植は腎移植に次いで生体間移植が行われた臓

器移植であり、1979年6月に世界で初めてSutherlandらによりミネソタ大学で施行され、1994年に同大学で生体膵・腎同時移植に成功している⁴⁾。その後も同大学を中心に臨床例が実施されており、その成績も同時期の脳死膵・腎同時移植に比較して良好であった。世界での良好な成績とわが国での深刻なドナー不足を背景とし、きわめて重症の1型糖尿病腎不全患者に対し、当院ではわが国で初となる生体膵・腎同時移植を導入した。

また、ABO血液型不適合生体腎移植の良好な成績を背景として、ABO血液型不適合間の生体膵・腎同時移植を2006年7月に実施した。当院で施行した3例の結果から、腎移植と同様のプロトコルを用いることにより、膵移植に対しても抗体関連性拒絶反応が抑制しうることが示された。

● おわりに

1型糖尿病腎不全患者は長きにわたりインスリン注射、低血糖発作、網膜症や腎症を始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、十分なインフォームド・コンセントを行ったうえで施行していくことは十分に意義を有すると考えられる。また生体腎移植と同様膵移植もABO不適合間で十分に可能であることが臨床的に証明され、脳死ドナーの少ないわが国でのオプションとして重要であると考えられる。

(劍持 敬)

● 文献

- 1) 劍持 敬, 浅野武秀ほか: わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. 移植, 2005; 40: 466-472.
- 2) Gruessner RWG: Crossmatch positively and ABO incompatibility. Transplantation of the pancreas, Gruessner RWG, Sutherland DER, ed, Springer-Verlag, New York, 2004, pp398-403.
- 3) Kenmochi T, Saigo K, et al: Results of kidney transplantation

from ABO-incompatible living donors in a single institution. Transplant Proc, 2008; 40: 2289-2291.

- 4) Gruessner RWG, Sutherland DER: Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. Transplantation, 1996; 61: 1265-1268.

ABO 血液型不適合ドナーからの生体膵・腎同時移植の成績

剣持 敬・西郷健一・丸山通広・坪 尚武・岩下 力・
大月和宣・伊藤泰平*

腎移植

Successful simultaneous pancreas and kidney transplantation from ABO incompatible living donors

筆者らは、世界でもほとんど例のない ABO 血液型不適合の生体膵・腎同時移植を 3 例施行した。レシピエントは 1 型糖尿病腎不全であり、ドナーは全例母親であった。脱感作および免疫抑制療法は生体腎移植に準じた。ドナーは開腹下に左腎、膵体尾部+脾臓を摘出、レシピエントの両腸骨窩に腹膜外に移植した。膵液は膀胱にドレナージした。

3 例ともに膵・腎は良好に機能し、インスリン離脱、透析離脱を達成した。また抗体関連性拒絶反応は認めなかった。

生体膵臓移植においても ABO 血液型不適合間の移植は成立し、1 型糖尿病の有効な治療オプションとなりうる。

key words : 生体膵臓移植, 膵・腎同時移植, ABO 血液型不適合, 膵・膀胱吻合, 生体ドナー

膵・腎同時移植は 1 型糖尿病腎不全に対する根治的治療法として欧米やわが国で臨床応用され、2004 年までに世界で行われた 2 万 3,000 例の膵臓移植症例の 80% 以上が膵・腎同時移植であり、1 型糖尿病腎不全の治療法として確立しているといえる¹⁾。わが国においても、1997 年の臓器移植法施行後 1999 年に大阪大学で脳死膵・腎同時移植が開始され²⁾、2007 年末までに 52 例が施行され良好な成績をあげている³⁾。しかし、わが国の深刻な脳死ドナー不足と 1 型糖尿病腎不全の不良な予後を背景とし、当院では 2004 年 1 月に国内初となる生体膵・腎同時移植を実施し⁴⁾、現在までに生体膵・腎同時移植 10 例を含む生体膵臓移植 12 例を実施している。

わが国の生体腎移植の臨床での良好な成績を背

景とし、2006 年 7 月より ABO 血液型不適合生体膵・腎同時移植も導入した。ABO 血液型不適合生体膵臓移植の報告例は、世界的にはミネソタ大学で 1990 年代に行われた 2 例のみであり⁵⁾、当院で行われた 10 例の生体膵・腎同時移植例では 3 例(30%)が ABO 血液型不適合である。3 例ともに移植された膵、腎ともに即時機能し、抗体関連性拒絶反応もみられず良好な経過を示した。

本稿では、ABO 血液型不適合生体膵・腎同時移植 3 例の方法と経過より、本法の有効性、問題点につき考察したい。

方 法

1. レシピエント

レシピエントは 3 例ともに 1 型糖尿病腎不全で、表 1 に背景因子を示す。糖尿病発症は 10 歳、

* 国立病院機構千葉東病院外科

表1 ABO 血液型不適合生体腎・腎同時移植症例の背景因子

	症例1	症例2	症例3
レシピエント			
年齢, 性	31, 女	30, 女	30, 男
ABO 血液型	O (donor: A)	B (donor: AB)	O (donor: A)
HLA mismatch	3	0	3
糖尿病発症	10 歳	11 カ月	11 歳
抗 GAD 抗体	陽性	陰性	陽性
空腹時 sCPR	←—————	<0.03 ng/mL	—————→
グルカゴン負荷後 sCPR	←—————	<0.03 ng/mL	—————→
HbA1C (%)	8.5	7.5	9.8
インスリン投与量 (単位)	30	16	38
低血糖発作	←—————	無自覚・頻回	—————→
M 値	49.0	49.7	84.1
血清クレアチニン値	7.55 mg/dL	HD	HD
ドナー			
年齢, 性	58, 女(母)	55, 女(母)	60, 女(母)
糖尿病家族歴	なし	なし	なし
抗 GAD 抗体	陰性	陰性	陰性
BMI	20.5	20.4	23.6
HbA1C (%)	5.0	4.9	4.8
75 g-OGTT	正常型	正常型	正常型
IV-GTT (Δ CPRO~5 min)	5.7	4.9	8.3
HOMA-R	0.61	0.46	0.79
GFR (mL/min)	113	107	111

sCPR: 血中 C-peptide 値. HD: 血液透析. BMI: Body mass index. 75 g-OGTT: 75 g 経口グルコース負荷試験. IV-GTT: 経静脈的グルコース負荷試験. GFR: 糸球体濾過率

(国立病院機構千葉東病院外科)

11 カ月, 11 歳と若年発症であり, インスリン治療歴は 20~29 年と長きにわたっていた. 年齢・性は 31 歳・女性, 30 歳・女性, 30 歳・男性で, ABO 血液型は O 型(ドナー: A 型), B 型(ドナー: AB 型), O 型(ドナー: A 型)で ABO 血液型不適合であった.

内因性インスリン分泌枯渇例で空腹時, グルカゴン負荷後ともに血中 C-peptide 値は感度以下(<0.03 ng/mL)であった. 低血糖発作の頻度は頻回かつ無自覚性であり, 全例通常の社会生活を制限されており, 入退院を繰り返していた. 糖尿病専門医による管理を行っても血糖値は不安定であり, M 値は 49.0~84.1 と高値で, HbA1C も 7.5~9.8% を示した. 糖尿病性腎症は症例 1 は IV 期で透析未導入例であり, 血清クレアチニン値は 7.55

mg/dL であったが, 症例 2, 3 は V 期(人工透析例)であった. ダイレクト・リンパ球クロスマッチ(LCT 法, flow CM 法)は T 細胞, B 細胞ともに陰性, flow PRA は class I, class II とともに全例 5% 以下と陰性であった.

脱感作療法を含む免疫抑制療法は当時の当院の ABO 血液型不適合生体腎移植のプロトコールに準じ行った(図 1). 脱感作療法は移植 28 日前からミコフェノール酸モフェチル(MMF)を投与, 移植 2 週間前に脾臓摘出術, 移植前 6, 4, 2 日に二重濾過プラスマフェレーシス(DFPP), 移植前日に血漿交換(PE)を行った. 免疫抑制法は原則として血液型適合のレシピエントと同様, タクロリムス, MMF, プレドニゾン, バシリキシマブの 4 剤併用にて行った.

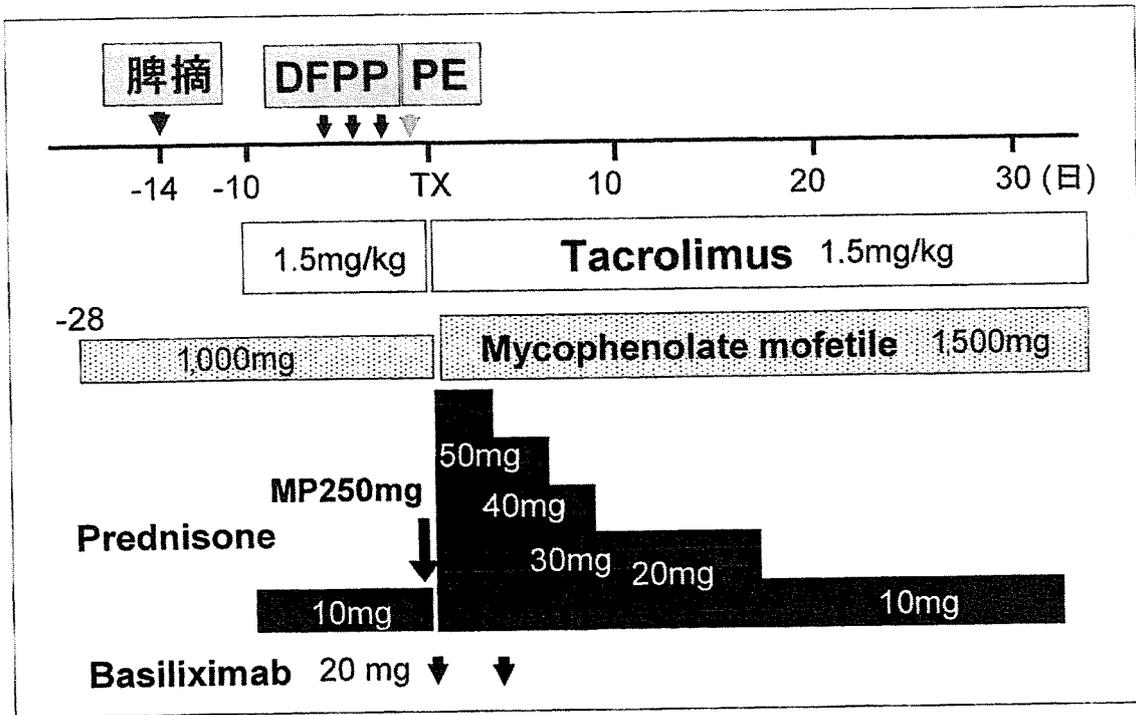


図1 ABO 血液型不適合生体腎・腎同時移植における脱感作および免疫抑制プロトコール
 脾摘：脾臓摘出術。DFPP：二重濾過プラスマフェレーシス。PE：血漿交換。MP：メチルプレドニゾン
 (国立病院機構千葉東病院外科，2006年7月)

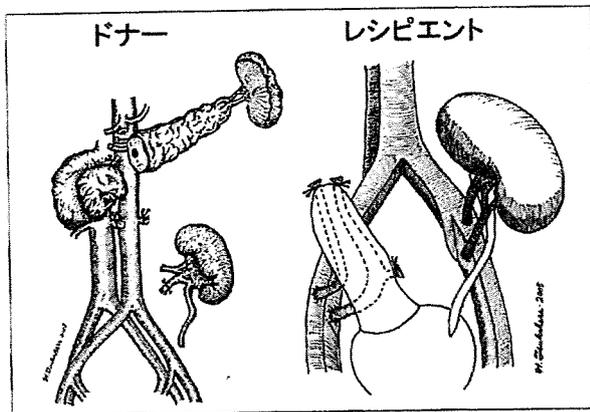


図2 生体腎・腎同時移植手術術式
 (国立病院機構千葉東病院外科，2004年1月)

移植法は、左腸骨窩に腎臓移植，右腸骨窩に膵臓移植を両者ともに腹膜外で行った(図2)。膵液ドレナージは、膵管粘膜・膀胱粘膜縫合，膵実質・膀胱漿膜筋層縫合，膵密着縫合(柿田式)を用いた膵・膀胱吻合を施行し，膀胱ドレナージ法とした。血栓予防目的のため抗凝固療法として移植後10日間ヘパリンを1日約1万単位持続投与した。膵

表2 生体膵臓移植ドナー適応基準

1. 年齢：原則として65歳以下
2. レシピエント以外に糖尿病家族歴がないこと
3. 当院の生体腎移植ドナー基準を満たすこと
(生体腎・腎同時移植の場合)
4. 以下の項目をすべて満たすこと
 - ① 複数回の75g-OGTTが正常パターンである
 - ② IV-GTTでΔCPR(0~5min)が正常値である
 - ③ HbA1C：<5.5%
 - ④ 抗GAD抗体陰性
 - ⑤ BMI：<25
5. 以下の疾患，状態のないこと
 - 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と考えられるものを除く)
 - ④ 膵の解剖学的異常

(国立病院機構千葉東病院糖尿病内科，2004年4月)

炎予防，膵液分泌抑制目的にて移植後7日間メシル酸ガベキセートを持続投与，オクレオチドを5

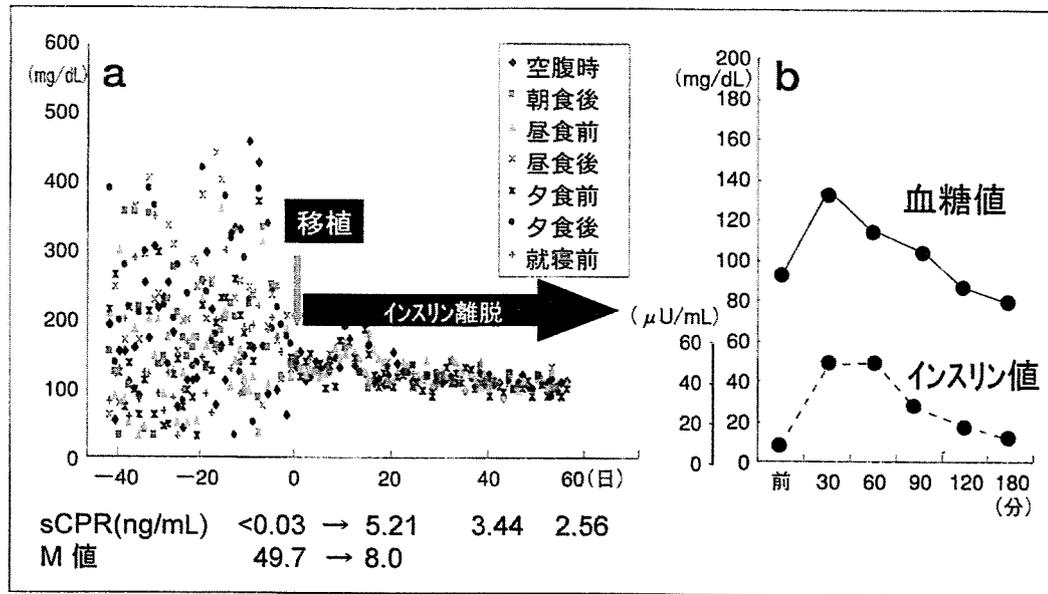


図3 生体膵・腎同時移植後経過(症例2: 血糖値, 血中 C-peptide 値(sCPR), M 値, 75 g-OGTT)
 a: 血糖値. b: 75 g-OGTT(4 カ月後) (国立病院機構千葉東病院外科)

日間皮下投与した。また感染予防として、ピペラシリン、フルコナゾール、ガンシクロビルを7~10日間静脈内投与した。

移植後は血糖値を 100 mg/dL 台に維持するようにインスリンを静脈内持続投与した。移植後1週間で食事を開始し、インスリンを皮下注射に切り替えた。

2. ドナー

ドナーは当院の生体膵臓移植ドナー適応基準(表2)を満たし、院内適応検討委員会、倫理委員会で承認された。表1に示すように、全例母親で、年齢は55~60歳。75 g-OGTTで正常であり、IV-GTTのΔCPR(0~5 min)が正常であった。またCT、3D血管像にて評価した膵、腎の血管系も解剖学的に正常であり、¹¹C-methionine positron emission tomography(¹¹C-methionine PET)で測定した膵機能も膵頭部、体尾部ともに良好であり、頭体尾部に差を認めなかった。

ドナー手術は開腹下に左腎摘出術を施行し、レシピエントへの腎移植実施と平行し、ドナー膵体尾部を脾臓とともに切除した(図2)。ベンチサージェリーで膵グラフトを冷却 UW 液にて灌流し、

ベンチで脾臓を切離した。術後管理は通常の膵体尾部切除術後に準じて施行したが、絶食期間は7日間とした。抗生剤投与、膵液瘻予防と膵機能温存効果目的にメシル酸ガベキセートを7日間持続投与した。

結果

1. レシピエント

抗 A 抗体価は処置前は IgM が 8~32 倍、IgG が 8~256 倍であったが、脱感作療法にて移植当日の抗 A 抗体価は IgM、IgG とともに全例 8 倍以下となった。移植後、2 週間は抗体価は 16 倍以下で推移し、抗体関連性拒絶反応は認めず、血漿交換や rituximab 使用例はなかった。全例移植後膵、腎は即機能発現し、移植直後透析離脱し、全例移植直後~30 日以内にインスリンを離脱した。超音波ドプラー検査で膵、腎の血流も良好であり、血栓形成も認めなかった。

移植後、低血糖発作は消失し、著明な QOL の改善が得られた。移植後の血中 C ペプチド値は 2~5 ng/mL と高値で推移し、HbA_{1c} も移植後 2 カ月以内に 4~5% 台となった。M 値は、退院前

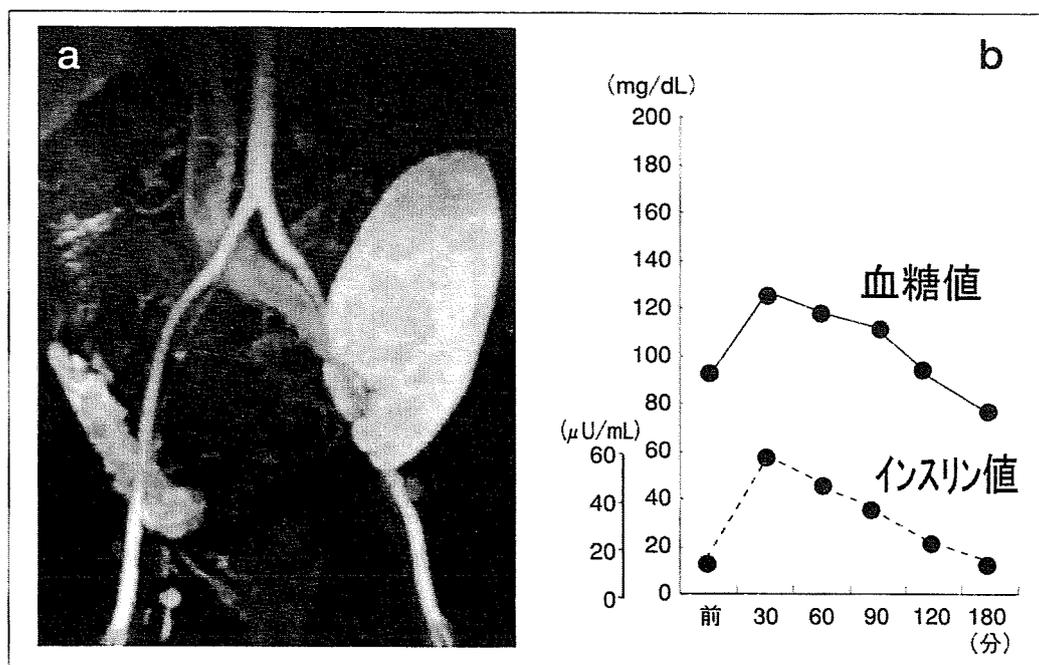


図4 生体膵・腎同時移植1年後(症例2)
a : MR angiography. b : 75g-OGTT 結果
(国立病院機構千葉東病院放射線科, 外科, 糖尿病内科)

にはそれぞれ 8.0, 6.2, 4.7 と著明に低下し, 血糖値の安定化が得られた. 血栓形成などの手術合併症は認めず, 拒絶反応も認めなかった. 移植後 4~5 カ月に施行した 75 g-OGTT では, 3 例とも正常型であり良好なインスリン分泌能を認めた.

症例 2 の移植後経過を図 3 に示す. 移植直後より透析を離脱し, 同時にインスリンも完全離脱した. 現在移植後 2 年を経て, 透析・インスリン離脱であり, 血中クレアチニン値 1.0 mg/dL, 空腹時血糖値 88 mg/dL, HbA1C 5.2% と良好な経過を示している. また 1 年後の検査にても MR angiography で膵, 腎の良好な血流, 75 g-OGTT での良好なインスリン分泌能を確認している(図 4).

2. ドナー

全例, 膵液瘻, 糖尿病, 腎機能障害, 蛋白尿などの手術合併症もなく, 術後 27 日, 27 日, 19 日に退院し, 社会復帰している. ドナーに 3 カ月後, 1 年後に施行した 75 g-OGTT でも正常型で推移しており糖尿病の発症は認めていない. しかしなが

ら, 今後の長期の経過観察が必要であり, 当院では生体膵臓移植ドナーは 3~4 カ月に一度通院し, 糖尿病外来, 腎臓内科外来, 移植ドナー外来でフォローアップするとともに, 栄養指導, 移植コーディネーターによる面談などを実施している.

考案

高橋らによりわが国で導入された ABO 血液型不適合腎移植は, 現在ではわが国全域に広がり 2006 年末ですでに 1,000 例を超えている⁶⁾. その成績も年次的に向上し, 2001 年以降の成績は 1 年生着率 96%, 3 年 94%, 5 年 90% と適合例と同等の良好なものである⁶⁾.

当院の生体腎移植において, ABO 血液型不適合移植は 2004 年 4 月~2008 年 12 月までの全症例の 26.9% (32/119) を占め, 適合例と遜色ない成績を示している⁷⁾. 献腎移植の少ないわが国の現状から, ABO 血液型不適合生体腎移植は腎不全の治療オプションとしてきわめて重要であり, 腎

不全の治療法として確立している。脱感作療法、免疫抑制療法の進歩も目覚ましく、当院では現在、原則として脾臓摘出は施行せず、rituximab 200 mgの移植前1回投与を行っている。2004年4月～2008年12月までに32例のABO血液型不適合生体腎移植を施行したが、現在までに抗体関連性拒絶反応は1例もみられず、きわめて良好な成績を示している。

膵臓移植は腎移植について生体間移植が行われた臓器移植であり、1979年6月に世界初の生体膵臓移植がSutherlandらによりミネソタ大学で施行され⁸⁾、1994年に同大学で生体膵腎同時移植に成功した⁹⁾。その後も同大学を中心に臨床例が実施されており、その成績も同時期の脳死膵腎同時移植に比較して良好であった¹⁰⁾。世界での良好な成績とわが国での深刻なドナー不足を背景とし、きわめて重症の1型糖尿病腎不全患者に対し、当院ではわが国で初となる生体膵腎同時移植を導入した⁴⁾。

生体膵臓移植での大きな問題はドナーの安全性の確保である。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¹⁰⁾。当施設でも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、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、看護師などからなる膵臓移植適応評価委員会で十分に検討したうえで適応評価している。また、膵臓の局在機能が画像で評価できる¹¹C-methionine PETを応用し、さらなる安全性向上に努めている¹²⁾。

当院で施行した12例の生体膵臓移植ドナーに術後糖尿病の発症は認めないが、今後加齢に伴う耐糖能低下に注意する必要がある。現在当院では外来において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。

ABO血液型不適合生体腎移植の良好な成績を背景として、ABO血液型不適合間の生体膵腎同時移植を2006年7月に実施した。当院で施行した3例の結果から、腎移植と同様のプロトコールを用いることにより、膵臓移植に対しても抗体関連性拒絶反応が抑制しうることが示された。また移植成績も適合例と同様であり、合併症も認めなかったことより、生体膵・腎同時移植においてもABO血液型不適合間移植は安全かつ有効に成立すると考える。

終わりに

1型糖尿病腎不全患者は長きにわたりインスリン注射、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。このような患者に対する生体膵臓移植の施行は、わが国の実情を考慮すれば、厳重なドナーとレシピエントの適応評価、十分なinformed consentを行ったうえで施行していくことは意義を有すると考えられる。また生体腎移植と同様、膵臓移植もABO血液型不適合間で十分に可能であることが臨床的に証明され、脳死ドナーの少ないわが国でのオプションとして重要であると考えられる。

文 献

- 1) International Pancreas Transplant Registry, annual reports 2004. www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html
- 2) 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 36: 174-183, 2001.
- 3) Ishibashi M, Ito T, Furukawa H et al.: Present status of pancreas transplantation in Japan-Donation predominantly from marginal donors and modified surgical technique: Report of Japan Pancreas Transplantation Registry. Transplant Proc 40: 486-490, 2008.
- 4) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一・他: わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. 移植 40: 466-472, 2005.
- 5) Gruessner RWG: Crossmatch positively and ABO incom-