

ど例のない症例ですので、お話しします。30代女性で、O型のレシピエントでした。母親はA型で、ABO不適合はただでさえ血栓のしやすい生体臓器移植でやるのかということもありました。しかし、腎移植の成績からみると非常に拒絶反応が多いというわけではないので、抗体をきちんと落とせばできるだろうと考えて導入しました。

ところが、ABO不適合をやってみると、最初はクレアチニンも下がって4週間目までは問題なかったのですが、突如5週間目くらいから急にクレアチニンが上がり始め、拒絶反応だろうということで、とにかくバイオプシーと同時にステロイドパルスをしました。5週間目くらいに液性拒絶ということはほとんどないので、急性拒絶だろうと考えてパルスをしたわけです。ただし、その前からかなり汎血球減少がみられ、白血球が200くらいになって、血小板も20,000、10,000となって、G-CSFや洗浄赤血球や、血小板輸血をしました。

そうこうしているうちに尿が出なくなりまして、4回の透析をしました。これは何だろうと考えていたわけですが、抗A抗体価を見ても、IgMもIgGも動いておりませんし、そのときに行ったバイオプシーでもとくに細胞浸潤や好中球の浸潤もありません。ATNもとくにありません。C4dが陽性でしたが、ABO不適合では腎移植の場合には出てきますので、non specificな変化だろうと考えました。

その後、パンサイトペニアが改善すると同時に腎機能も良好になってきて、結局は透析も必要なくなりました。この例ではエンドキサンを使ったのですが、恐らくエンドキサンの副作用が関与したと考えています。血糖値に関しても、最初は100台でまあまあ良かったのですが、今のエピソードのときには200を超えたので、ここで再度インスリンを使い始めました。経過中ずっとCペプチドはかなり高く、高いときは9で、大体4~5ぐらいのところまで推移しており、HbA1cは入院時は7.9だったのですが、退院時は4.5になって、クレアチニンも、1.0以下

で退院しました。

4カ月後にOGTTをしたのですが、正常型を示しました。120分値で80になって、完全な正常型に戻っています。この方も今社会復帰をされています。

術後の患者満足度

医学的なことだけでなく、本人達の満足度はどうかということも重要です。これはSF36で、日本人の国民標準値に合わせて使っているものです。これによってQOLを判定しました。これはドナーで、今回は術前を出していないのですが、術前も国民標準値ぐらいだったのですが、術後はむしろ少し良くなっているくらいで、本来は身体的機能は下がるはずじゃないかと考えたのですが、それは意外と保っている。それから、精神的なものはかなり上がっています。これは子供が良くなったということによって上がっているのだらうと思われまます。これをもって正当化することはできませんが、少なくともドナーが満足していないようなものはできないので、ほっとしているところです。

一方、レシピエントは劇的です。移植前は精神的にも身体的にも30くらいのもものが、移植後は国民標準値50を超えている。「社会生活機能」だけが50くらいなのですが、その他はすべて50以上で、平均すると、身体的サマリースコア、精神的サマリースコアが52、54ときわめて良く、レシピエントのQOLの改善は明らかであると思います。

生体臓器移植の今後の方向性

そういうことで、生体臓器移植をどんどん進めていくという考えもありますが、やはり慎重にかなければいけない(表7)。1つはドナーの安全性とレシピエントの有効性を確保できるような人達を選ばないといけないということです。我々は8例やっていますが、適応を検討したのはその3~4倍くらいいました。もう1つは、ドナーは提供前と同じ状態が保てなければいけない。現在の6例では耐糖能障害、インスリン

表 7 生体膵臓移植における諸問題

-
1. ドナーの安全性確保
 →提供前と同じ状態が保てるか？
 ①膵体尾部切除、脾摘における Morbidity, Mortality
 ②耐糖能障害、糖尿病の発症
 ③腎機能障害、腎不全の発症
2. レシピエントへの有効性確保
 →移植前より良い状態が達成されるか？
 ①移植手術における Morbidity, Mortality
 ②インスリン離脱
 ③透析離脱
 ④感染症、免疫抑制剤の副作用
-

が少し下がっておりましたが、それ以外のところはクリアしたと考えていて、ほぼイエスだろうと思います。ただ、これは長期的にみていく必要があります。

レシピエントの有効性は、完全に患者さんの性格も変わるほど改善し、見ていて明らかです。ただし、レシピエントについては、膵液瘻や膵膀胱吻合部のリーク、それから感染の問題があり、これは今後はきちんと症例を追うごとに改善していかなければいけないと考えています。

まだ少ない8例の経験でこんなことは言えませんが、生体膵臓移植のもたらしたものは明らかで、1型糖尿病の人が普通の人になったということです。それが劇的なQOLの改善です。今後合併症が進行の抑制があって、予後の改善につながるだろうと確信しています。ただ、自律神経障害だけは改善しています。

しかしながら、長期はまだ3年しか見ていない。10年、20年はどうなるのか、それから免疫抑制剤をそれだけ投与しますので、これは膵臓移植だけの問題ではありませんが、副作用によってそのメリットが打ち消される可能性はないのかということ、常に考えていかなければいけないと思います。厳しく適応を判定したうえで今後行っていきたいと考えています。

これは移植医療全部そうなのですが、とくに生体あるいは膵臓移植に関しては、外科の手術

手技というものが内科の慢性疾患を治す唯一の方法が移植です。メスで糖尿病を治すということが私の外科医としての使命だと思って今後も続けていきたいと考えています。

ディスカッション

畠山(司会) ありがとうございます。先生が最初にご紹介してくださった新潟大学の1例は膵臓ですが、この症例ももちろん剣持先生にご指導を仰いで手術したものです。現在半年ぐらい経っていますが、HbA1cもようやく5台になってきて、術後の経過も非常に良いと聞いています。

本日は生体の膵臓移植について手術手技も含めてご紹介していただきました。最後の「メスで糖尿病を治す」という言葉が非常に的を射っていて印象的でした。日本ではまだ膵腎の同時移植が多いわけですが、ミネソタに留学していた教室員の話では膵臓移植をしているプロフェッサーは「どうして合併症を待っているのか。合併症が起こる前に膵臓移植をなさい」という考えの人ようで、世界は膵移植のほうに傾いてきているのではないかと思っています。ただ、膵島移植のことに関しては、最近ではエラストラーゼ、ウシの脳組織が…。

剣持 リベレースという膵臓を消化する酵素の中に、それを作る過程の中にウシの脳の抽出物があって、一時停止になっておりました。いま全世界的に膵島移植は臨床ストップの状態になっています。

畠山(司会) 膵島移植なのか、膵臓移植なのかということも興味のあるところですが、今のところ膵島移植は一時ストップの状態のようです。それではどなたか膵臓移植に関してご質問ございますか。まだまだ新しい分野ではございますが。

小林 隆(新潟大学消化器・一般外科) すばらしいご発表をありがとうございました。日本ではなかなか脳死が進まないという現状の中で、移植を受けても1型の糖尿病、インスリンから離脱したいという患者様に対して生体移植

を提示されて、しかもすばらしい成績で感銘を受けました。手技的なことについて一つ教えていただきたいのですが、膀胱ドレナージに関してですが、膀胱ドレナージを最初に選択されて、リークになったときのリスクが少ないということでしたが、脳死腎移植の場合だと尿路系の合併症などで10%程度にエンテリックコンバージョンが必要だというデータがあります。この点についてはいかがお考えでしょうか。

剣持 我々は脳死の腎臓移植をするときは、十二指腸と一緒に付いているので、基本的に腸管ドレナージを行うのが当然第一選択です。生体の場合は十二指腸が付いていませんので、腸を使うと、いわゆるPD後の再建のようになるわけです。そのときの、とくに合併症が起こったときかなり重篤化する可能性があるということで、我々は当初日本で導入するときに何か起こってはいけないということがありました。

しかし、実際やってみますと、尿路系の合併症、1例に出血性膀胱炎か吻合部の出血がありましたが、その他の人は一切ないのです。しかも生体腎臓単独移植の場合は、クレアチニンがわからないものですから、とくに尿中のアミラーゼで見られるというメリットも考えて、私自身は、今はこれをエンテリックドレナージに生体腎臓移植を変える必要はないと思います。ただし、脳死の場合には、腹膜外にはスペース的に無理なのと、やはり十二指腸が付いているということで、吻合が非常に有利ですから、それは生理的なドレナージを選択すべきだろうと考えています。

島山(司会) それでは、先生の今後の腎臓移植、あるいは腎臓移植、腎臓同時移植で、ますますのご活躍をされることを祈念いたしまして、この特別講演を終わらせていただきます。

■ 会 告

第62回手術手技研究会

当番世話人：呉屋 朝幸

杏林大学医学部外科学教室

開催日：2008年5月10日(土)

場 所：京王プラザホテル 東京都新宿区西新宿2-2-1

Tel: 03-3344-0111

主題Ⅰ：現在(いま)、あらためてリンパ節郭清を考える

主題Ⅱ：術中偶発症への対応

指定・奨励研究賞：手術手技研究会ホームページ

(<http://square.umin.ac.jp/jsast/>) もご参照ください。

指定研究賞：術中癌細胞散布と手術操作、その検証

奨励研究賞：手術手技全般に関するもの；但し、各領域に共通した基本的な手技、又は他の専門領域にも応用可能なものが望ましい。

第62回研究会事務局：〒181-8611 三鷹市新川6-20-2 杏林大学第2外科

Tel 0422-47-5511 Fax 0422-44-3576

事務担当 古屋敷 剛

e-mail: furuyashifuruyashi@fk9.so-net.ne.jp



特集 | 世界の介入研究から何を学んだか？

Question

膵島移植

世界の膵島移植の介入研究から何を学びましたか？

劍持 敬

独) 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター

Answer

膵島移植は1型糖尿病に対する安全な根治療法として期待されていましたが、膵臓移植に比較して成績が不良であることが課題でした。しかし、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⁾、臨床例も増加し、1型糖尿病の治療法として現実化しました。Edmonton Protocolの特徴として、脳死ドナー膵から冷却酵素液で持続膵管内灌流させて膵島分離する、分離直後にレシピエントに経皮的門脈穿刺を行い点滴法で移植する、移植後の免疫抑制剤としてステロイドは使用しない、などが挙げられます。この報告は世界の膵島移植施設に衝撃を与え、世界9施設でEdmonton Protocolによる膵島移植のトライアルが行なわれ²⁾、施設間の成績の差はあるものの安全性と短期の有効性が証明されました。しかしながら、その後アルバータ大学の単独トライアルの長期成績が報告されました³⁾。膵島移植後1カ月の成績では47人中44人(94%)がインスリン離脱するという良好な成績でしたが、5年間の結果について詳細に分析されていますが、移植後1年では50%となり、5年ではわずかに7.5%に減少しました。ただし、移植膵島機能を示す血中Cペプチド値は徐々に低下はするものの5年後でも82%が陽性でした(図1)。血糖値の変動を示すHYPO scoreやLIは移植後4年間は良好ですが、5年では移植前に比較しては良いもののかなり低血糖の頻度も増加してくるという

結果が得られています。この移植膵島の経時的機能消失の原因は明らかではありませんが、膵島の一部が移植直後に破壊されること、免疫反応により拒絶されること、また自己抗体により破壊されること、抗HLA抗体の関与、などの原因が考えられていますが、いまだ詳細は不明です。また2006年には、Edmonton Protocolを用いた世界の多施設臨床トライアル(NCT00014911)の結果が報告されました⁴⁾。このトライアルではPrimary end pointを膵島移植1年後のインスリン離脱率としましたが、36例のエントリー症例のうち16例(44%)が1年後のインスリン離脱を達成、10例(28%)が部分的機能保持、10例(28%)が膵島機能廃絶という結果でした。

以上のように、アルバータ大学での単施設臨床研究、また国際的な多施設臨床研究の結果より、以下のことが明らかとなりました。第一はEdmonton Protocolの導入により、極めて高い安全性を保持しながら、短期の有効性(インスリン離脱や血糖値の安定化)が得られることです。このことは2000年以前には到達し得なかった成績であり大きな進歩と言えます。しかしながら、一方では移植時の膵島機能を長期に保持することが困難であることも明らかとなりました。さらにその原因についても明らかではなく、今後の課題であると考えます。以上の事実を考慮してわが国でも臨床膵島移植が進められています。わが国では7施設が参加し、すで

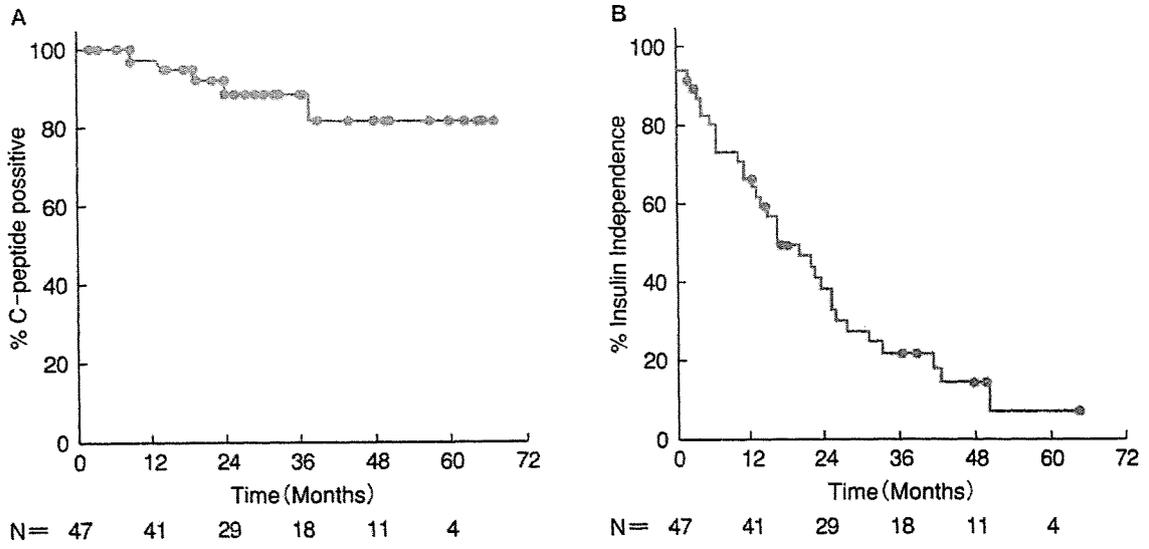


図1 アルバータ大学での単施設膵島移植トライアル結果
 (Edmond, A, Ryan BW, Peter AS, et al. : Five-year follow up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54 : 2060-2069, 2005 より引用)

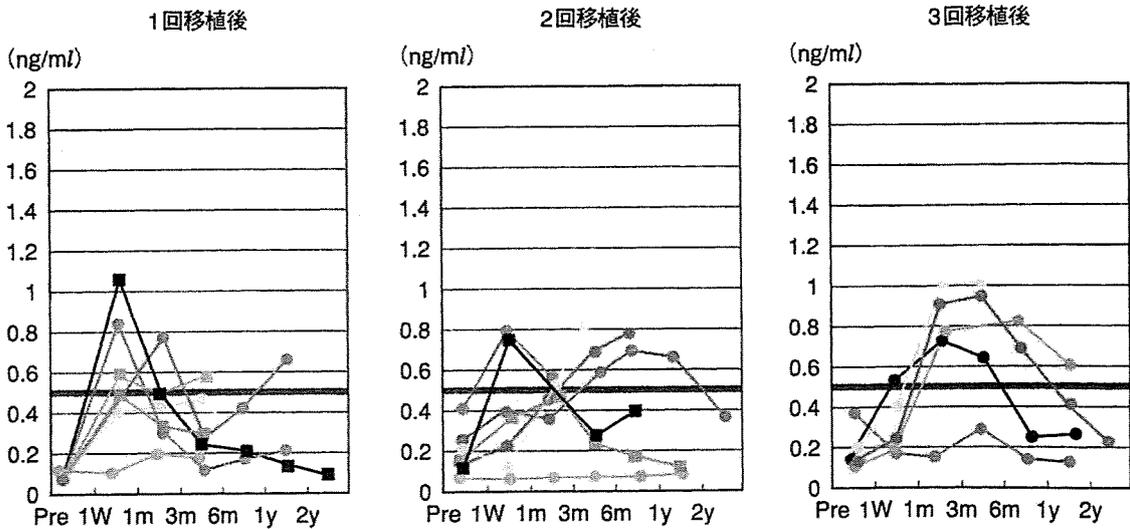


図2 わが国の膵島移植後 basal C-peptide 値の推移
 (膵・膵島移植研究会 WG「膵島移植班」2007.1)

に17人の患者さんに多施設臨床研究(膵島移植班)として膵島移植が実施されています。いまだ長期成績が出ていませんが、2007年1月に膵島移植班で集計したデータによると膵島移植後6カ月~1年は血中Cペプチドは陽性(>0.5ng/ml)に保持される例が多いのですが、以後徐々に低下してゆくことがわかってきました(図2)。当院で施行した4例(6回)の膵島移植例でも同様の経過となっています。

世界の膵島移植臨床研究およびわが国での多施設共同臨床研究のデータから、いまだ十分な症例数と観察期間がありませんが、現時点では他の臓器移植の成績と比較して、安全性においては格段に優れているといえますが、成績特に長期の成績に関してはいまだ十分とは言えず、

原因の究明と成績改善が課題であると思われます。

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) Shapiro AM, Ricordi C, Hering B : Edmonton's islet success has indeed been replicated elsewhere. *Lancet* **362** : 1242, 2003
- 3) Edmond A, Ryan BW, Peter AS, *et al.* : Five-year follow up after clinical islet transplantation. *Diabetes* **54** : 2060-2069, 2005
- 4) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* : International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* **355** : 1318-1330, 2006

KEY WORD

Edmonton Protocol : 2000年にカナダのアルバータ大学により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。

膵島移植班 : 1997年に膵・膵島移植研究会のワーキンググループとして発足し、わが国の膵島移植の準備、実施を多施設共同研究で進めてきました。現在、東北大、福島医大(事務局)、千葉東病院、京都大、大阪大、神戸大、福岡大の7施設がわが国の臨床膵島分離・移植施設に認定されています。

ADVICE

膵島移植は世界的にも、わが国でもいまだ実験的医療の段階です。したがって保険適応はなく、現在では施設負担や患者負担となっています。実際の費用は膵島分離等に100~150万円、移植1年目400~500万円、2年目以降に150~200万円がかかりますが、費用負担者は施設により異なるため各施設により異なるため各施設にお問い合わせください(当院移植情報センター : rtx@cehprinet.com)。

● PET の新しい展開

¹¹C-methionine PET を用いた膵外科手術 前後での部分膵機能評価 —生体部分膵移植ドナーへの臨床応用*

大月 和宣^{1, 4)} 剣持 敬¹⁾ 西郷 健一 丸山 通広 坪 尚武
岩下 力 河野 世章²⁾ 岡住 慎一³⁾ 浅野 武秀⁴⁾ 吉川 京燦⁵⁾

Key Words : ¹¹C-methionine PET, 膵機能, 膵切除, 生体部分膵移植

要旨 ¹¹C-methionine PET により部分膵機能評価を正常膵 16 例, 膵頭十二指腸切除例 8 例, 膵体尾部切除例 5 例, 生体部分膵移植ドナー 2 例について検討した。正常例の膵頭部と膵体尾部において集積度に差はなく SUV15 ~ 16 であった。膵頭十二指腸切除例では残膵の機能低下がみられ, 膵体尾部切除例では残膵の機能亢進がみられた。生体部分膵移植ドナーでは機能亢進および低下する症例がみられ, 今後の嚴重な膵内外分泌能の経過観察および本検査による評価が必要と考えられた。

消化器画像 2007 ; 9 : 597-602

* ¹¹C-methionine PET for the Evaluation of Partial Pancreatic Function for Surgery — Clinical Trial for Evaluation of Living Related Donors for Pancreatic Transplantation

- 1) 国立病院機構千葉東病院外科 (〒270-8712 千葉市中央区仁戸名 673) Kazunori OTSUKI, Takashi KENMOCHI, Kenichi SAIGO, Michihiro MARUYAMA, Naotake AKUTSU, Chikara IWASHITA : Department of Surgery, National Chiba East Hospital, Chiba
- 2) 熊谷総合病院外科 Tsuguaki KONO : Department of Surgery, Kumagaya General Hospital, Saitama
- 3) 千葉大学医学部先端応用外科 Shinichi OKAZUMI : Academic Surgery, Chiba University, Chiba
- 4) 帝京大学医学部外科 Takehide ASANO : Department of Surgery, Teikyo University, Tokyo
- 5) 放射線医学総合研究所 Kyosan YOSHIKAWA : National Institute of Radological Sciences, Chiba

はじめに

膵機能評価は生化学による評価が主で膵全体の評価のため, 膵外科手術の術式別に残膵となる機能評価が不可能であった。ところが, Positron Emission Tomography (PET) は膵の任意部分の評価が機能を画像化し定量数値化も可能であることから, 近年では ¹¹C-methionine PET を用いた部分機能評価が試みられてきており, その有用性が報告されている^{1, 2)}。

生体部分膵移植は糖尿病の根治療法としてミネソタ大学で導入され³⁾, その後良好な成績が報告されており^{4, 5)}, 本邦では当科が第 1 例目を報告している⁶⁾。ドナーに膵体尾部切除を施行しレシピエントに移植するため, グラフトとなる膵体尾部およびドナーの残膵となる膵頭部の膵機能を移植前に評価する必要がある。今回, 膵腫瘍における切除例の術前後の部分膵機能評価に加え, 生体部分膵移植術前後のドナーの部分膵機能を評価したので報告する。

対象と方法

1. 対象

造影 CT 画像上で膵に腫瘤性病変がなく, 空腹時血糖が正常 (FPG : 110 mg / dl 未満) を満たす正常膵

特集

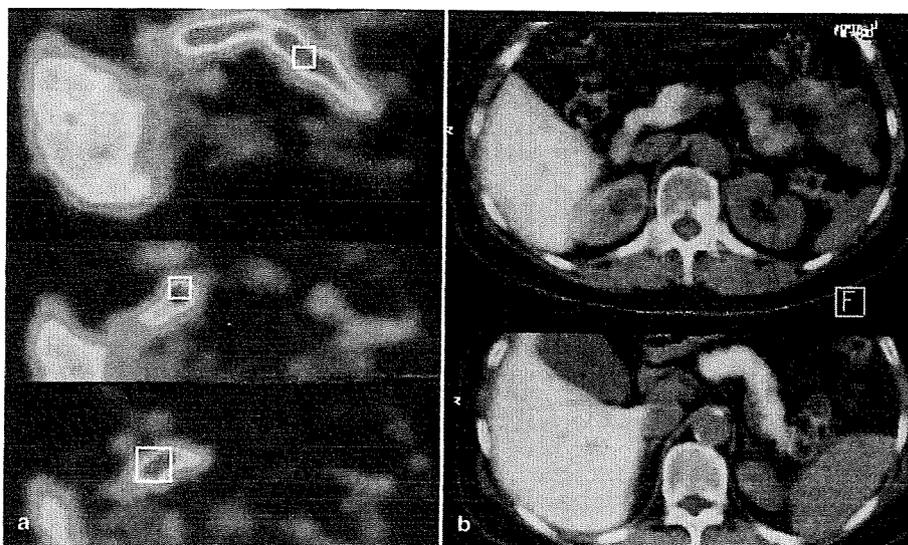


図1 方法. 膵頭部および膵尾部を SUV で評価(正常例)

a. Headtome III(～2005). 6時間以上の絶食 370 MBq injection 30分後より撮影. □は ROI(Region of Interest)を任意部分に設定し SUV(Standardized Uptake Value)を算出.

b. Biograph(2005～). 6時間以上の絶食 740 MBq injection 30分後より撮影 2 bed

¹¹C-methionine 約 370～740 MBq 静注 30分後に PET(Headtome III)または PET/CT(Biograph)にて全膵を撮像.

16例, 男:女 = 13:3, 平均年齢 60 ± 11 歳(33～76). 膵頭十二指腸切除例 8例(Duct cell carcinoma 2, Bile duct carcinoma 2, Duodenal carcinoma 1, Gallbladder carcinoma 1, Islet cell tumor 1例), 男:女 = 4:4, 平均年齢 61.1 ± 13.4 歳(41～76). 膵体尾部切除例 5例(IPMN 2, Serous cystadenoma 2, Duct cell carcinoma 1例), 男:女 = 3:2, 平均年齢 65 ± 10 歳(51～74). 生体部分膵移植ドナー 2例, 男:女 = 1:1, 平均年齢 63.5 歳.

2. 方法

¹¹C-methionine 約 370～740 MBq 静注 30分後に PET(Headtome III)または PET/CT(Biograph)にて全膵を撮像した(図1). 膵機能を反映する集積度は PET の通常の評価値である Standardized uptake value (SUV)にて評価した. 正常膵は頭部と体尾部を比較し, 膵切除例は残膵となる膵頭部および膵体尾部の術前後の変化を比較した. なお, 膵頭部と体尾部の境界は門脈左縁とし, 術後評価は術後 2～6 か月後に行った.

結果

正常膵の SUV は膵頭部 16.9 ± 4.9 , 膵体尾部 15.3 ± 4.3 と有意差がみられなかった(図2). 各症例の膵頭部と膵体尾部の SUV 比(膵頭部 SUV/膵体尾

SUV)も平均 1.1 ± 0.2 と膵頭部と膵体尾の集積度は同等であったが, 症例により SUV 比は 0.9～1.7 とばらつきがみられた. 膵頭部 SUV が優位な症例は 11例, 膵体尾部 SUV が優位な症例は 5例みられた(図3).

切除術式別の残膵機能変化では, 膵頭十二指腸切除例では残膵となる膵体尾部は術前 SUV 14.2 ± 6.0 から術後には, 6.8 ± 3.0 と 8例全例が低下した. 術前値を 100%とすると術後は 48%までに低下した(図4). 一方, 膵体尾部切除例では残膵となる膵頭部は術前 SUV 15.3 ± 6.0 から術後には, 平均 18.2 ± 2.4 と 5例中 4例に上昇がみられた. 術前値を 100%とすると術後は 128%までに上昇した(図5).

以下に症例を供覧する.

[症例 1] 73 歳, 男性.

下部胆管癌にて幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行. 残膵となる膵体尾部の術前 SUV は 21.4 から術後に 6.3 と低下し, 術前値を 100%とすると術後は 29%までに低下した(図6).

[症例 2] 60 歳, 男性.

膵管内粘液性乳頭腫瘍(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)にて膵体尾部切除術を施行. 残膵となる膵頭部の術前 SUV は 13.5 から術後に 20.7 と上昇し, 術前値を 100%とすると術後は 153%までに上昇した(図7).

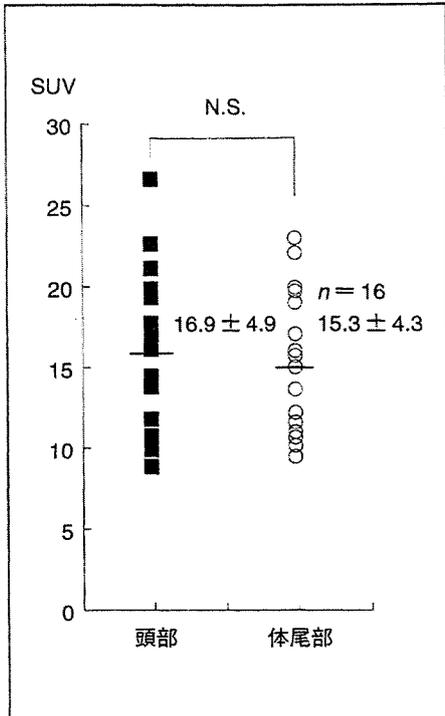


図2 正常膵における膵頭部と膵体尾部の SUV

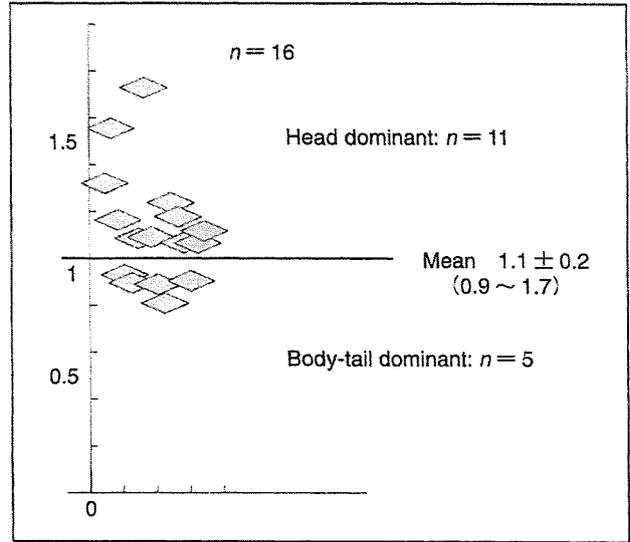


図3 正常膵における SUV 比

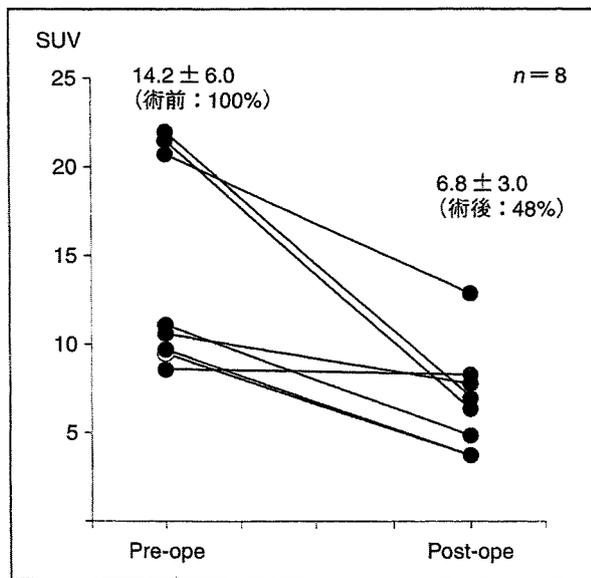


図4 膵頭十二指腸切除前後での膵体尾部 SUV の変化

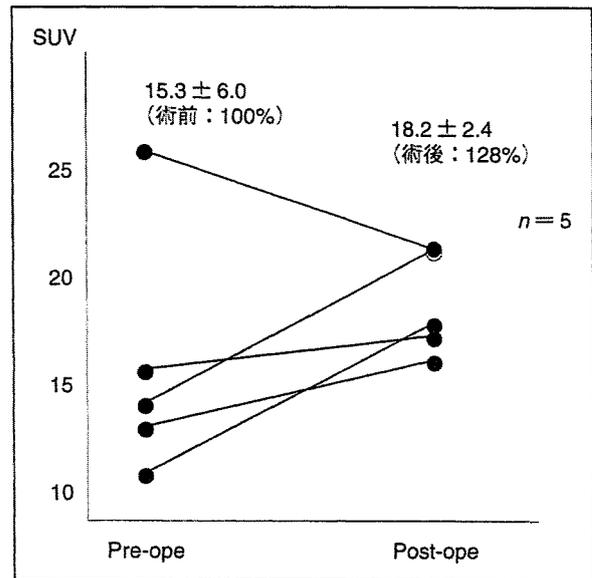


図5 膵体尾部切除前後の膵頭部 SUV の変化

[症例3] 58歳，女性。

生体部分膵移植ドナーとして術前に¹¹C-methionine PET/CT 検査を実施した。膵頭部は SUV 16.1，膵体尾部は SUV 15.1，SUV 比は 0.90 と膵体尾部が優位であるがほぼ同等の集積度であった。術後3か月の変化では術前の膵頭部は SUV 16.1 から 13.8 と

特集

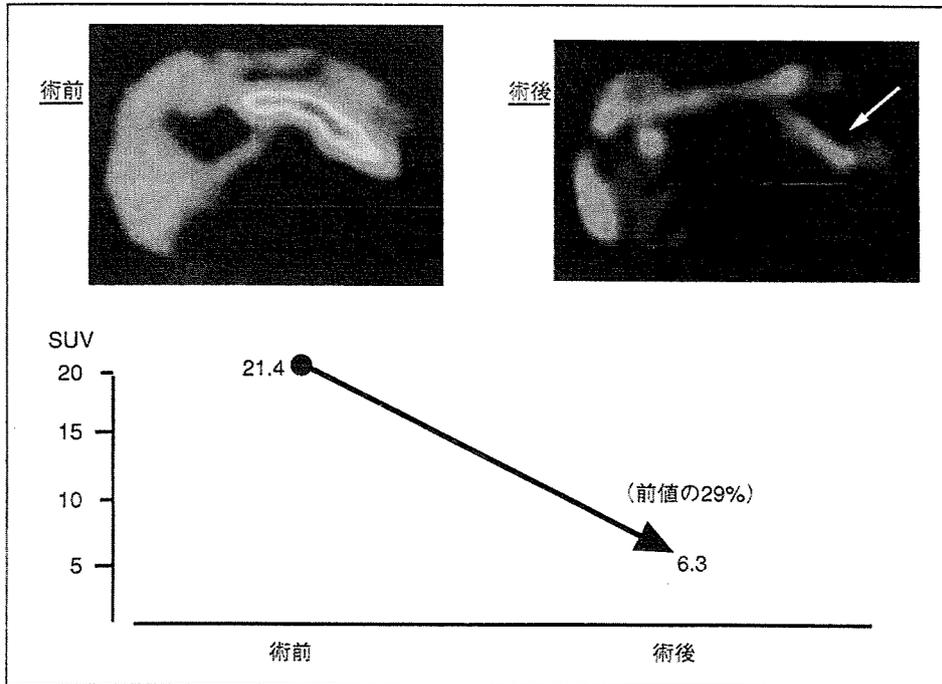


図6 [症例1]
73歳男性，幽門輪温存膵頭十二指腸切除術例。

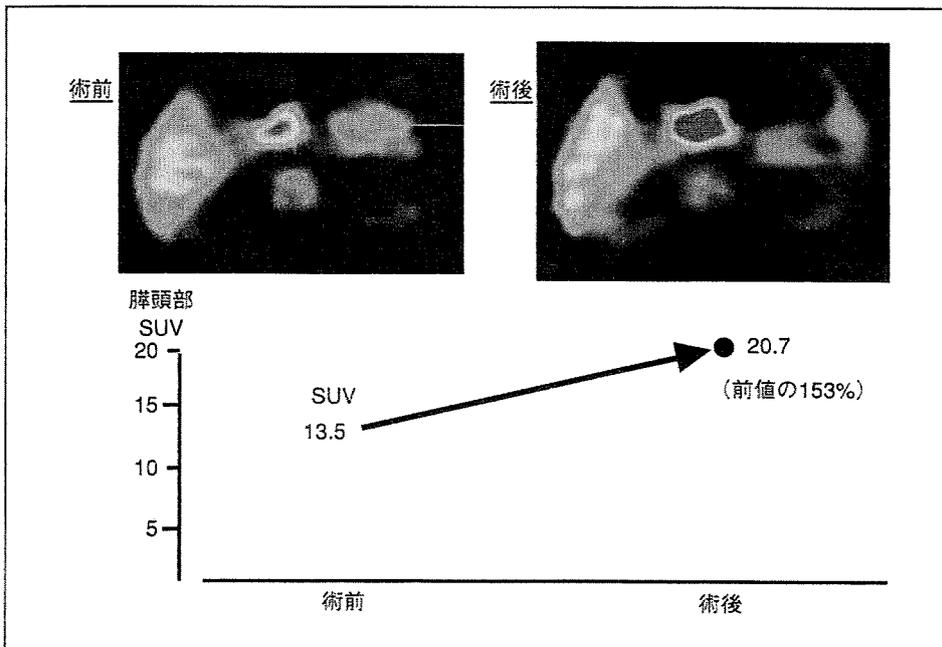


図7 [症例2]
60歳男性，膵体尾部切除術例。

低下し，術前の85%の集積度であった(図8)。

[症例4] 66歳，男性。

生体部分膵移植ドナーとして術前に¹¹C-methio-

nine PET/CT検査を実施した。膵頭部はSUV 15.5，膵体尾部はSUV 14.4，SUV比は1.08と膵頭部が優位であるがほぼ同等の集積度であった。術後3か月

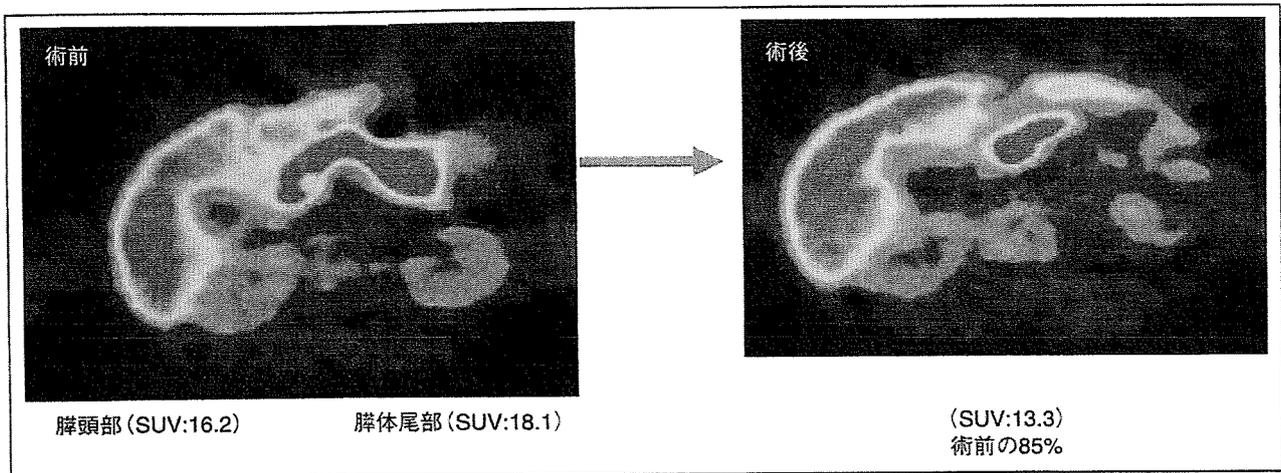


図8 【症例3】
58歳女性、生体部分膵移植ドナー。
SUV比(Head/body-tail) = 0.90.

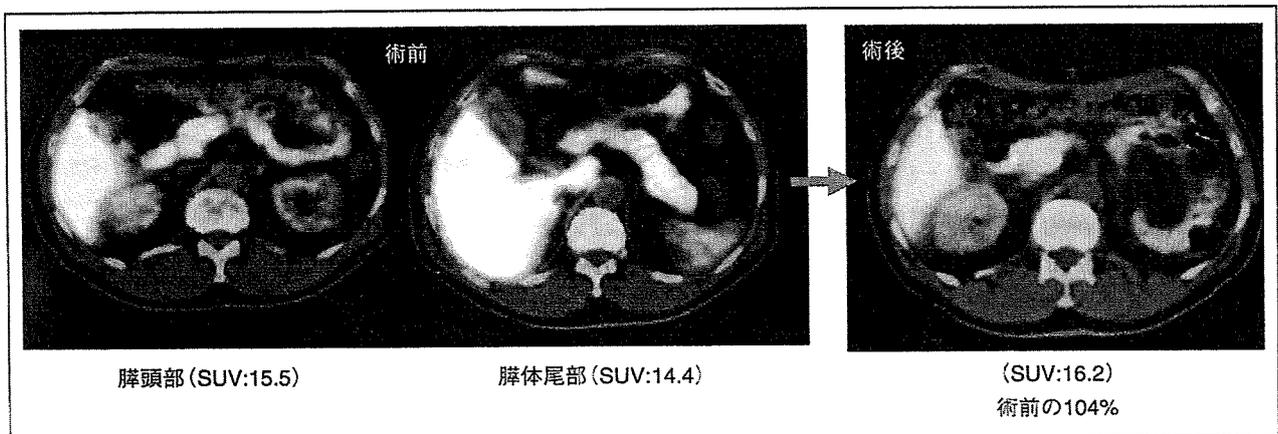


図9 【症例4】
66歳男性、生体部分膵移植ドナー。
SUV比(Head/body-tail) = 1.08.

の変化では術前の膵頭部は SUV 15.5 から 16.2 と上昇し、術前の 104% の集積度であった(図9)。

考 察

膵シンチグラフィ検査で当初使用されていた ^{75}Se -methionine は、生物学的半減期 70 日の ^{75}Se にて標識したアイソトープで methionine の代謝形態を示し、大部分は代謝されることなく消化酵素に取り込

まれ膵液中に排泄されるので、膵外分泌機能を反映するものと考えられている⁷⁾。しかし、半減期が長く被曝量が多いことから臨床に使用されることは少なく、現在は製造中止となっている。

その後、半減期 20 分と半減期がきわめて短いポジトロン放出核種の ^{11}C で標識した ^{11}C -methionine が合成されるようになった。 ^{75}Se -methionine と異なり生体内の構成物質である炭素を標識したアイソトープで、撮影も PET にて行われる。その体内動態は

特集

methionine 代謝に加えて¹¹Cで標識してある methyl 基の代謝動態を反映するため、必須アミノ酸としての methionine のタンパク合成に加えて¹², methyl 基供与体として核酸およびDNA合成にも関与し、集積度はその総和としての代謝動態を反映することとなる⁹。さらに、Parsa ら¹⁰は、methionine は膵原基の生育および分化にも必要と報告しており、膵臓における methionine 代謝はその生物学的活性を表現していると考えられる。

¹¹C-methionine PET の臨床応用は 1979 年の Syrota ら¹¹が膵癌と慢性膵炎との鑑別に使用したのが始まりで、その後は膵臓機能評価にも応用されてきた。Takasu ら¹³は慢性膵炎症例での膵外分泌能とくにアミラーゼ量との正の相関を述べており、膵での¹¹C-methionine の集積度は acinar cell でのタンパク合成への集積であると推測している。

さらに Kouno ら⁷は膵外科手術前後の膵臓機能評価にも応用しており、外分泌内分泌機能の両者を併せた全膵臓機能と考察している。

今回は、正常膵臓の集積度を膵手術での切除ラインとなる門脈を境界に膵頭部と膵体尾部を評価したが、両部位ともほぼ同等の集積度がみられた。ただし、症例により不均等な場合もあるので集積度の低い部位が残膵となる場合は切除後の膵臓機能の十分な経過観察が必要になると考えられる。

膵腫瘍の切除例では、膵頭十二指腸切除後では残膵の体尾部機能は低下し、膵体尾部切除後では残膵の膵頭部機能は上昇した。術後に機能上昇した症例では、膵臓機能の代償的機能亢進が考えられたが、膵頭十二指腸切除での機能低下例は膵吻合による残膵機能への影響が考えられる¹²。

生体部分膵移植手術におけるドナー手術では、残膵の膵頭部が術後に機能亢進や機能低下する症例がみられた。今後は、ドナー安全性確保の点より膵内外分泌機能の推移とともに¹¹C-methionine PET による評価を加え、厳重に経過観察していかなければならない。

おわりに

¹¹C-methionine PET を用いた膵外科手術における膵外科手術前後の部分膵臓機能評価について報告した。

文献

- 1) Takasu A, Shimosegawa T, Shimosegawa E, et al. ¹¹C-methionine uptake to the pancreas and its secretion : a positron emission tomography study in humans. *Pancreas* 1999 ; 18 : 392-398
- 2) 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
- 3) Humar A, Gruessner RW, Sutherland DE, et al. Living related donor pancreas and pancreas-kidney transplantation. *Br Med Bull* 1997 ; 53 : 879-891
- 4) 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
- 5) Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001 ; 233 : 463-501
- 6) 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* 2005 ; 40 : 466-472
- 7) Blau M, Manske RF. The pancreas specificity of Se 75-selenomethionine. *J Nucl Med* 1961 ; 2 : 102-105
- 8) Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, et al. Comparison of L-[1-¹¹C]methionine and L-methyl-[¹¹C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 1988 ; 29 : 1419-1427
- 9) Ishiwata K, Ido T, Abe Y, et al. Tumor uptake studies of S-adenosyl-L-[methyl-¹¹C]methionine and L-[methyl-¹¹C]methionine. *Nucl Med Biol* 1988 ; 15 : 123-126
- 10) Parsa I, Marsh WH, Fitzgerald PJ. Pancreas acinar cell differentiation. 3. Importance of methionine in differentiation of pancreas anlage in organ culture. *Am J Pathol* 1970 ; 59 : 1-22
- 11) Syrota A, Comar D, Cerf M, et al. [¹¹C]methionine pancreatic scanning with positron emission computed tomography. *J Nucl Med* 1979 ; 20 : 778-781
- 12) 河野世章, 岡住慎一, 剣持 敬, 他. MR pancreatography (MRP) と ¹¹C-Methionine positron emission tomography (Met-PET) を用いた膵切除前後における膵臓機能評価. *胆膵の生理機能* 2000 ; 16 : 27-30

学術賞—研究

腎移植術後急性期患者の移植腎超音波検査

前島 基志	剣持 敬*	太田 修司	岡村 康子
大月 和宣*	丸山 通広*	石川 淳	宮原 行雄
杉村 有司**	酒巻 建夫		

独立行政法人国立病院機構千葉東病院研究検査科，同外科*
 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部**

Ultrasonography of the Kidney Graft in the Kidney Transplant Recipients

Motoshi MAEJIMA et al.

National Hospital Organization Chiba-East Hospital

Key words

腎移植，PWD，末梢血管抵抗値，合併症

1. はじめに

腎不全の根治療法である腎移植は，血縁者がドナーとなる生体腎移植と，心停止または脳死ドナーからの臓器提供による献腎移植が行われている。また，医療技術の進歩により血液型の異なる患者への移植や，1型糖尿病で腎症を伴った患者に対する膵腎同時移植等の新しい術式や，献腎の臓器提供においては臓器提供意思表示カード（ドナーカード）や移植臓器ネットワーク事業，移植コーディネーターによる普及活動等により，移植手術件数は増加傾向にあるのが現状である。

移植後急性期の移植腎検査は，血液検査，レノグラム，移植腎生検等が行われているが，被曝や観血的であるといった問題点から，頻回にわたる検査は患者ストレスが大きくなる危険性がある。

る。超音波検査は，非観血的で繰り返し施行が可能な検査方法であり，ドプラ法を用いることにより移植腎の血流動態評価が期待され，その有用性が示唆されてきた¹⁾。

今回我々は，腎移植の術後急性期患者に対して超音波による経過観察を行い，得られた画像とパルスドプラ（Pulsed wave Doppler，以下PWD）法による血流波形から，移植腎の状態を把握し早期治療に結びつけることで，良好な移植成績を得ているので報告する。

2. 対象および方法

2002年1月から2007年9月まで，腎移植を行った125症例を対象とした。内訳は，生体腎移植99例，献腎移植26例で，生体腎移植99例には通常の腎移植72例，ABO型不適合腎移植20例，膵腎同時移植4例，ABO型不適合膵腎同時移植3例が，献腎移植26例には心停止ドナーからの腎移植23例，脳死ドナーからの腎移植3例が含まれる。レシピエントは男性77名，女性48名，平均

原稿受付：2008年1月8日 受諾日：2008年4月9日
 独立行政法人国立病院機構千葉東病院：〒260-8712
 千葉県千葉市中央区仁戸名町673

年齢41歳(12~69歳)であった。

腎移植術は、摘出された移植腎をレシピエントの右または左腸骨窩に移植、ドナー腎動静脈はレシピエントの内・外いずれかの腸骨動静脈にそれぞれ吻合、尿管はレシピエント膀胱に吻合した。

超音波検査は、移植術直後より連続3日間と退院までに3回以上の計6~26回行った。移植後レシピエントは、仰臥位安静呼吸状態で右または左腸骨窩の移植腎を描出、カラードブラ法にて葉間動脈を同定しサンプルポイントを設定、PWD法を用いて血流波形を記録し、最高流速、最低流速、平均流速より末梢血管抵抗値である Pulsatility Index (以下PI) と、Resistive Index (以下RI) を求め、3カ所の平均値を算出した^{1~4)}。血流波形の記録条件として、超音波と血流のなす角度は60°以内とし、3心拍以上安定して描出できた波形を採用した。超音波検査時は、術直後の切痕や創部に入出するドレーンチューブによるアーチファクトを避ける必要性から、狭いecho windowでも比較的広い範囲の描出が可能なコンベックスプローブを用い、フェザータッチにて走査した。

症例は、移植後30日間の経過観察中に急性拒絶反応、急性尿細管壊死(acute tubular necrosis以下ATN)、移植腎水腎症、血栓症などの合併症を認めなかった経過良好群と、何らかの合併症を認めた合併症群とに分類し、PI・RIの変動を比較検討した。統計学的検定は、student *t*-testを用い、 $p < 0.001$ をもって有意差ありとした。

使用機器は、東芝社製nemio35、プローブは3.75 MHzコンベックス型を用いた。

3. 結果

1) 移植後の臨床経過

腎移植を施行した125例のうち、術後30日間に合併症の認められなかった経過良好群は85例68%、合併症が認められた合併症群は40例32%であった(図1)。合併症群の内訳は、ATN15例37%、急性拒絶反応10例24%、移植腎水腎症5例12%、移植腎周囲血腫形成3例8%、移植腎周囲尿貯留2例5%、移植腎動脈硬化2例5%、静脈血栓症1例3%、動静脈血栓症1例3%、貧血1例3%であった(図2)。

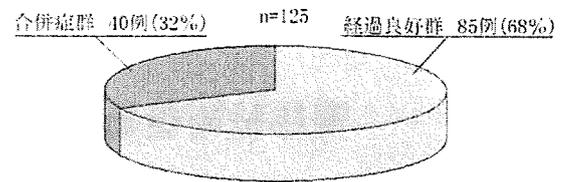


図1 移植後の臨床経過

腎移植を施行した125症例を、経過良好群と合併症を認めた合併症群の2群に分類した。

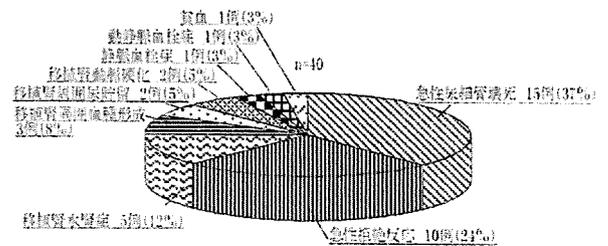


図2 合併症群の内訳

合併症群40症例を、合併症別に分類した。

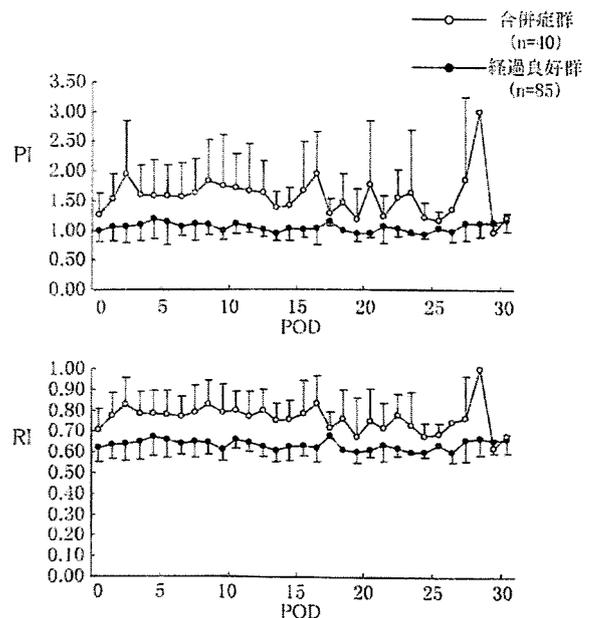


図3 移植後の末梢血管抵抗値推移

経過良好群と合併症群について、移植後30日間のPI・RIの推移を示す(mean±SD)。

2) 臨床経過と末梢血管抵抗値推移

経過良好群と合併症群について、移植後30日間の末梢血管抵抗値推移を示す(図3)。経過良

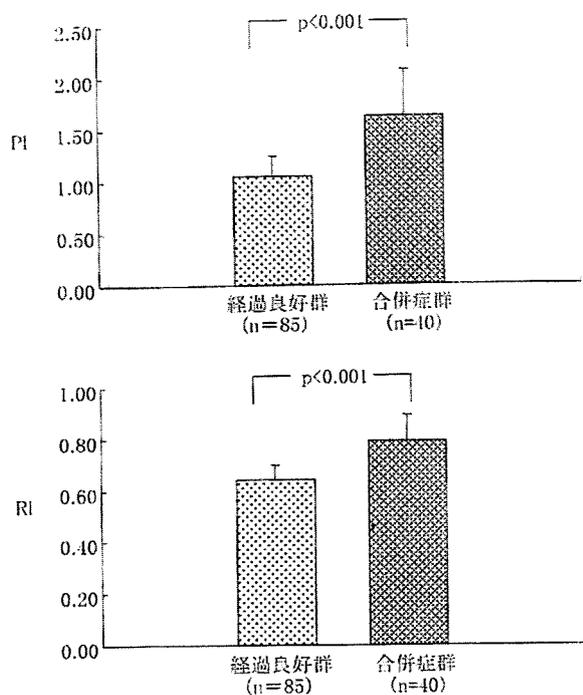


図4 移植後の末梢血管抵抗値比較

症例別に算出した移植後30日間の末梢血管抵抗値推移の平均値について、経過良好群85例と合併症群40例を比較検討した。

好群のPIは1.05±0.07 (mean±SD)であったのに対し、合併症群では1.57±0.36で推移した。RIについても、経過良好群では0.64±0.02であったのに対し、合併症群では0.77±0.07で推移した。

3) 臨床経過良好群と合併症群の末梢血管抵抗値比較

症例別に算出した移植後30日間の末梢血管抵抗値推移の平均値を、経過良好症群85例と合併症群40例について比較検討した(図4)。PIは、経過良好群1.05±0.20に対して合併症群1.57±0.45、RIは経過良好群0.64±0.06に対して合併症群0.77±0.10と、PI・RIともに経過良好群に比べて合併症群は有意に高値を示した(p<0.001)。

4) 合併症群の末梢血管抵抗値推移

i) 移植腎周囲血腫形成例(図5)

生体腎同時移植患者39歳女性

術直後はPI 1.28~1.23、RI 0.71であった末梢血管抵抗値は、移植後2日目に生じた腎周囲からの出血による血腫形成に同期してPI 1.51、RI 0.80と上昇、その後は血腫の器質化消失に伴い徐々に

改善し、術後8日目にはPI 1.18、RI 0.71となった。

ii) 移植腎水腎症例(図6)

生体腎移植患者57歳男性

尿管-膀胱吻合部狭窄のため移植腎水腎症となった症例は、移植直後から28日目までは平均尿量229ml/dayと乏尿であったが、術後28日目に施行した尿管-膀胱再吻合術により、水腎症は改善し平均尿量は2,137ml/dayと著しく増加した。移植直後から28日目まではPI 1.13~3.49(平均PI 2.49)、RI 0.68~1.00(平均RI 0.92)で推移したが、尿管-膀胱再吻合術によりPI 1.48、RI 0.74と正常化した。

iii) 急性拒絶反応例(図7)

生体腎移植患者53歳男性

移植術直後は良好であった移植腎は、術後1日目より尿量は減少し術後2日目の移植腎生検では急性拒絶反応Banff IAが確認された⁵⁻⁷⁾。同日より行ったステロイドパルス療法により尿量は徐々に回復し、術後34日目に施行した生検において拒絶は認められなかった。術直後はPI 1.31、RI 0.71であった末梢血管抵抗値は、術後1~2日目にかけてPI 1.56~3.26へ、RI 0.76~1.00へと急激に上昇し、治療により術後9日目にはPI 1.08、RI 0.65と速やかに改善、その後は一定で推移した。

iv) 動静脈血栓症例(図8)

生体腎移植患者30歳男性

血栓性血小板減少性紫斑病患者に対して行った移植では、術直後は即利尿を認め経過は順調であったが、術後9日目の移植腎生検で術直後では存在しなかった循環障害性と思われる支配領域血管の関与した壊死が確認され、血栓形成と考えられた。術直後はPI 0.74、RI 0.51であった末梢血管抵抗値は、血栓形成を反映して術後9日目にはPI 4.10、RI 1.00と急激な上昇を示した。

v) 静脈血栓症例(図9)

生体腎移植患者34歳男性

移植術直後は良好であった移植腎は、術後1日目に移植腎静脈-吻合部血栓を生じ、同日移植腎は摘出となった。術直後はPI 1.32、RI 0.71であった末梢血管抵抗値は、術後1日目には計測部の葉間動脈より遠位部での閉塞を示唆するDias-

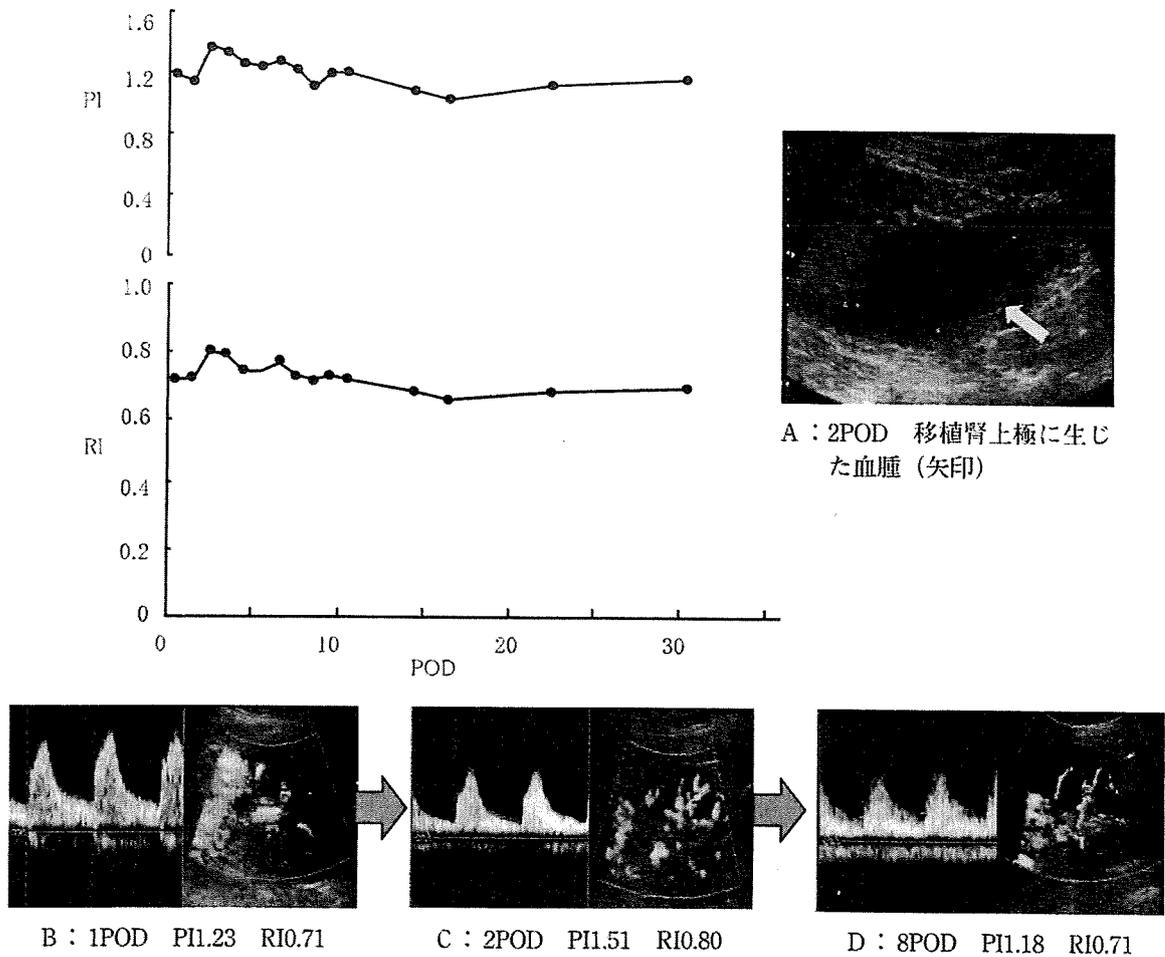


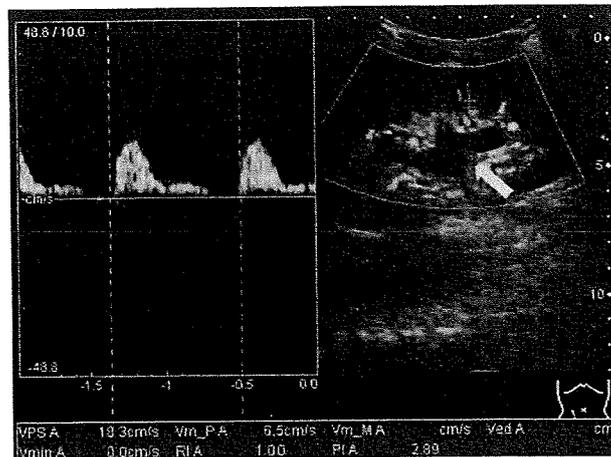
図5 移植腎周囲血腫形成例

toxic reversal of flow⁸⁾ (to and fro pattern) となり、PI 4.25, RI 1.00 と急激に上昇した。後日行った血液検査にて、ループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン- β 2-GPI 複合体抗体陰性で、抗リン脂質抗体症候群と診断された。

4. 考 察

腎移植後の末梢血管抵抗値は、合併症の認められなかった経過良好群で術直後から30日間はほぼ一定で推移したのに対し、何らかの合併症が認められた合併症群では変動が大きくかつ有意に高値であった。葉間動脈で行ったPWD法を用いた血流波形解析で末梢血管抵抗値が上昇したことは、葉間動脈より末側領域での血管の狭小化による血管抵抗の上昇を示唆している。移植腎の血流

動態に影響する因子としては、拒絶反応、移植腎 ATN 期、血管吻合部狭窄、血栓症などが指摘されている⁹⁻¹¹⁾。ATNは移植時の温阻血により生じ、今回の検討では移植後合併症の37%を占めた。ATN期の血流は、血管攣縮により間質浮腫を来すためPI・RIが上昇し、ATN期が離脱に向かうにつれ血管攣縮が治まり浮腫がとれるため血流は改善すると言われている^{12,13)}。一方、移植後合併症の24%を占めた急性拒絶反応は、間質に浸潤するリンパ球により腎の内圧が上昇し、葉間動脈より末梢領域での血管の狭小化により血管抵抗が増大するため拡張期流速が低下、PI・RIは上昇することが指摘されている¹⁴⁾。特に血管型の拒絶反応では弓状動脈から小葉間動脈といった比較的太い動脈に拒絶の場があり¹⁵⁾、強烈的な血管



A：超音波検査にて、移植腎CECの拡大を認めた（矢印）。血流波形は途絶パターン。

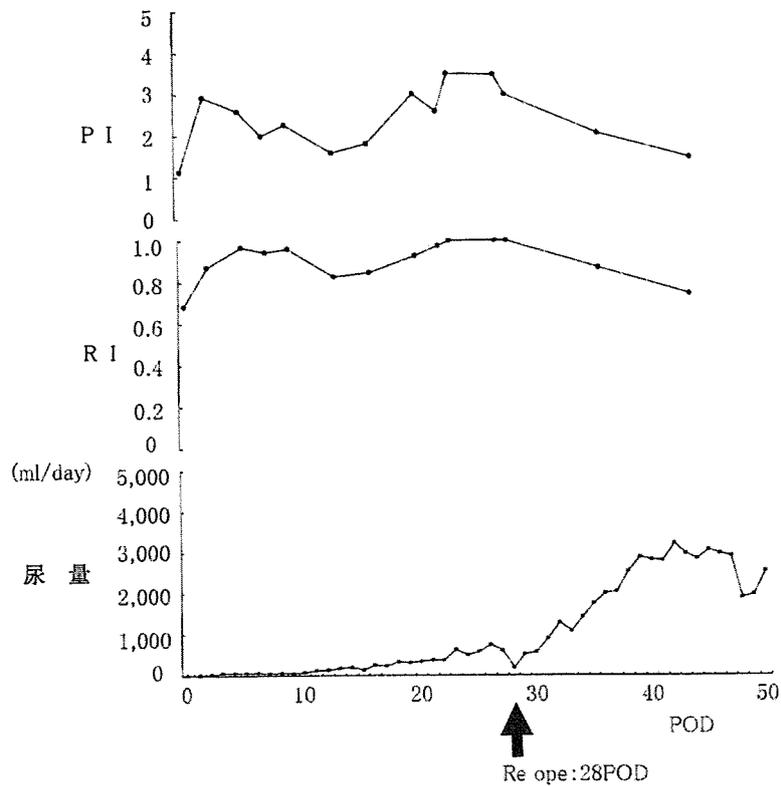
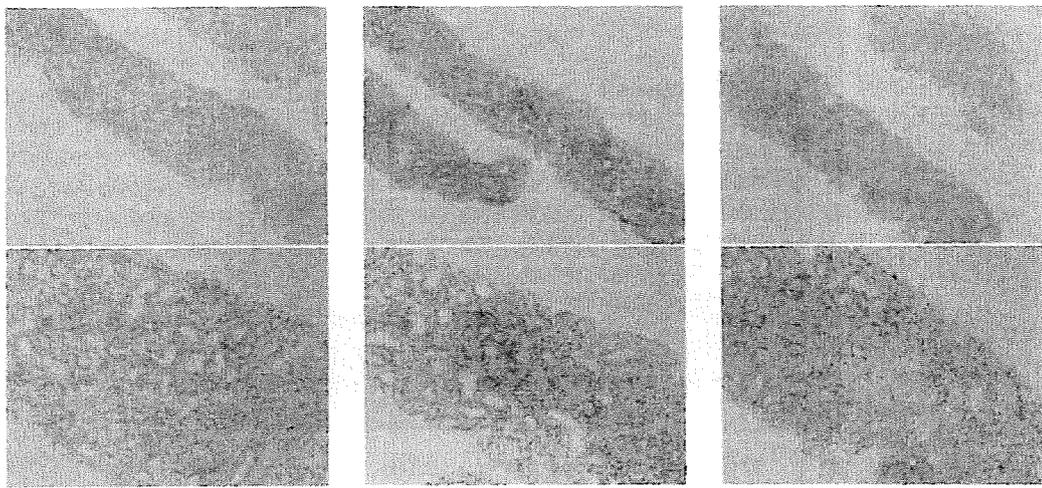


図6 移植腎水腎症例

型の拒絶反応ではPIも急激に上昇することが報告されている¹¹⁾。今回提示した急性拒絶反応例は、術後に即利尿は認められたがその後尿量の著しい減少と、移植腎生検で急性拒絶反応Banff IAが認められ、拒絶に伴うPI・RIの上昇とステロイドパルス療法による血流の改善を確認した。

移植腎水腎症例では腎盂拡張により、移植腎周囲血腫形成例では周囲からの移植臓器圧迫により、いずれも腎内圧が上昇したため計測部の葉間動脈より末側での血流が障害され、PI・RIは上昇したと考えられた。これは機械的な移植腎圧迫のため生じた腎内圧上昇に起因する拡張期血流の



0POD

2POD

34POD

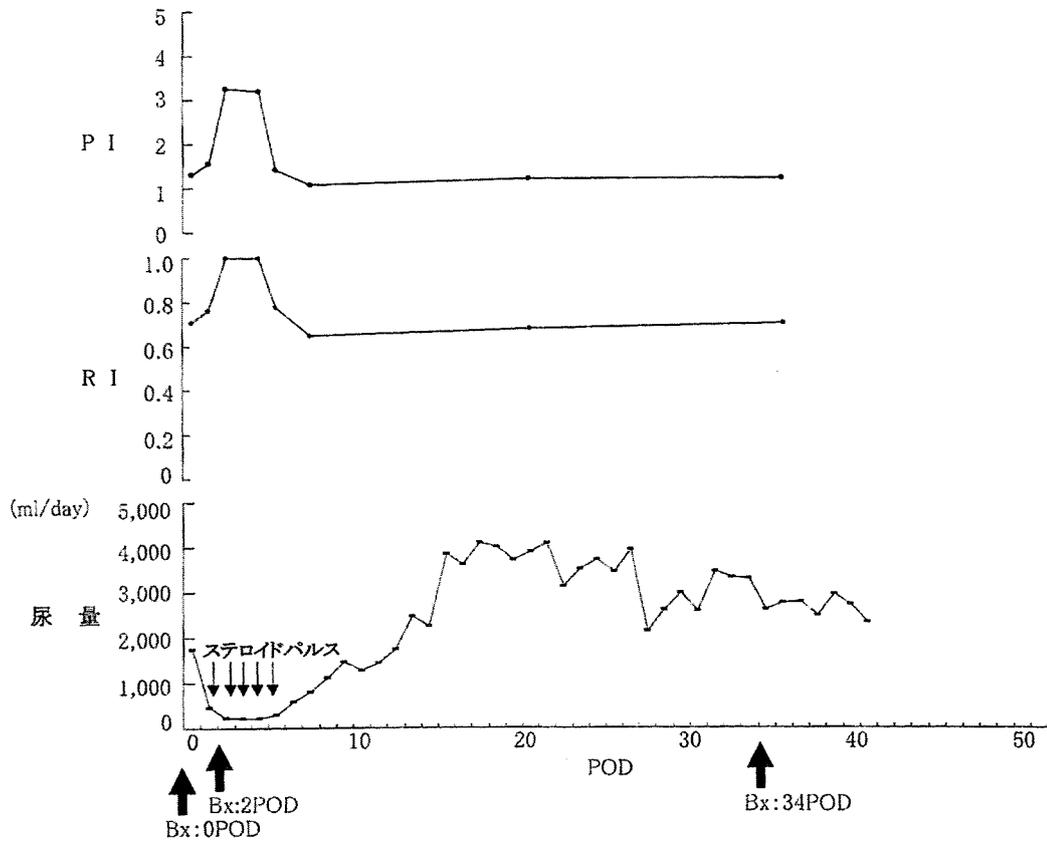


図7 急性拒絶反応例

術後2日目には、PI・RIの急激な上昇と尿量の減少をみた。同日行った移植腎生検において、間質へのリンパ球浸潤を認め急性拒絶反応Banff IAと診断された。

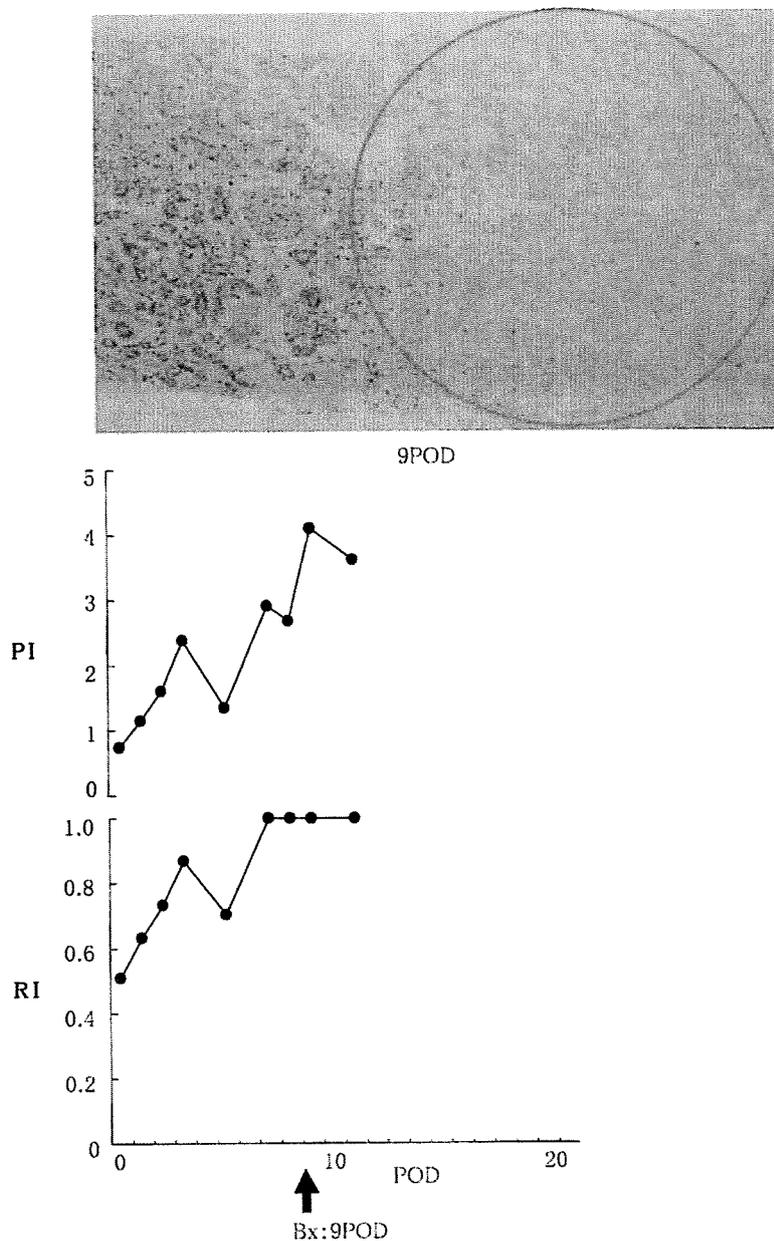


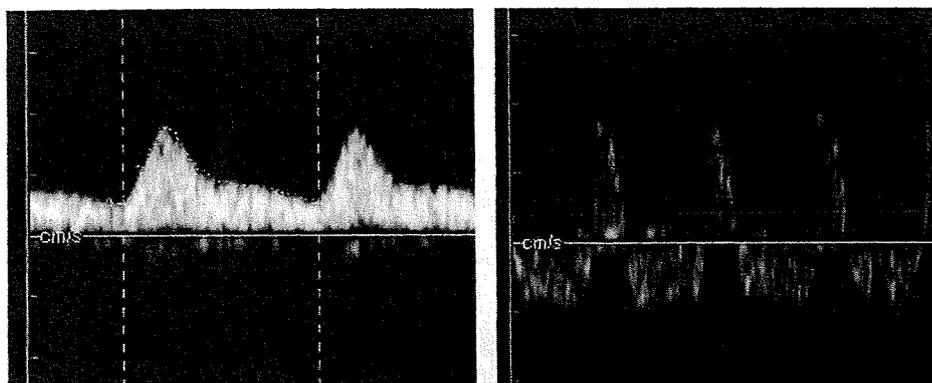
図8 動静脈血栓症例

術直後は良好であったPI・RIは、翌日から持続的な上昇を示した。術後9日目の移植腎生検で、循環障害性の壊死が確認された(枠内)。

低下であり、これらが解消されれば血流は改善すると考えられた。今回の検討でも、血腫消失や水腎症改善に伴い、PI・RIは正常化した。

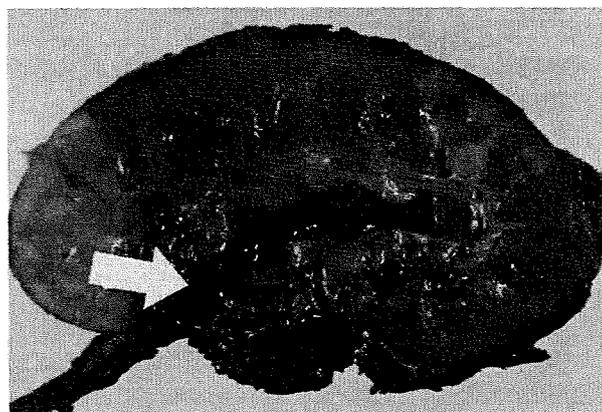
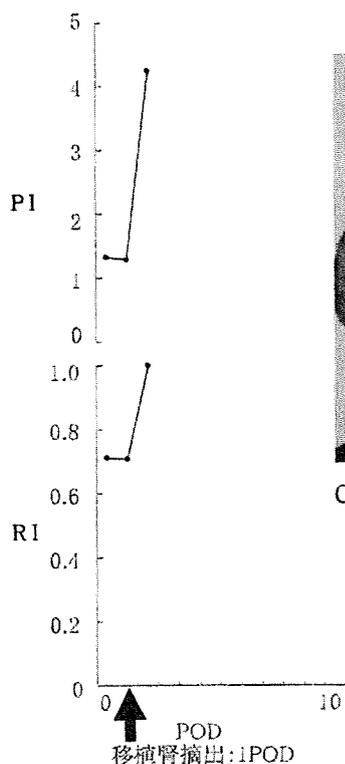
血栓性血小板減少性紫斑病による動静脈血栓症例は、移植腎内に形成された微小な血栓により循環障害性の壊死に陥り、その壊死領域に一致した

血流障害によって、PI・RIは持続的かつ急激な上昇を示したと考えられた。また、静脈血栓症例では、計測部である葉間動脈より遠位部での閉塞を示唆する Diastolic reversal of flow いわゆる to and fro pattern の血流波形が得られた。このように、血栓症においては特徴ある血流波形やPI・



A：移植術直後の血流波形。

B：移植術後1日目の血流波形は、Diastolic reversal of flow (to and fro pattern) となった。



C：摘出された移植腎静脈に、移植腎静脈-吻合部血栓を確認した(矢印)。

図9 静脈血栓症例

RIの急激な上昇といった変化が認められたことから、移植腎の血栓形成の有無を観察する方法として、PWD法を用いた血流波形解析は有用であると考えられた。

移植腎の超音波検査を行うにあたり、B-mode画像で移植腎の性状や周囲との関連性について詳細に観察することは大切である。今回提示した移植腎周囲血腫形成例や移植腎水腎症例は、血流障害の原因がB-modeで描出され、血流波形変化

を裏付けるための重要な検査所見を得ることができた。移植腎葉間動脈でのPWD法による末梢血管抵抗値経過観察は、非観血的に移植腎の血流動態を把握できる検査方法であるが、今回の検討では超音波検査のみですべての合併症を診断することは出来なかった。しかし、末梢血管抵抗値上昇とその後行った移植腎生検等のさらなる検索により、病態の把握が可能であったことから、移植後急性期の移植腎合併症発生を早期に発見できる有