

## ⑥ 現況と問題点：

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2000年に第1例目のSPKが施行（3）されてから2009年末まで脳死下での臓器提供は83例あり、その内、膵臓が提供に至ったのは59例（71.1%）であった（4）。その内訳はSPKが47例、PAKが9例、及びPTAが3例であった。また、同期間中に2例の心停止下での膵臓移植（SPK）が行われた。さらに、生体ドナーからの膵臓移植も20例行われた。移植症例数の年次推移が示されている（図3）。

本邦の膵臓移植はマージナルドナー（marginal donor）が多いことが特徴である。Kapurらのmarginal donorの定義（5）（1. 45歳以上、2. 不安定な血行動態（高用量のカテコラミンの使用）、3. 心停止下での提供）によると、生体を除く61例中45例（73.8%）がmarginal caseであった。

脳死・心停止下での膵臓移植症例61例の内、移植後11ヶ月原因不明の心肺停止の1例（SPK）が死亡したが、他の60例は全例生存している。

移植膵の生着については、移植後急性期に5例が血栓症にて移植膵が摘出され、1例は門脈血栓症を認め6ヶ月後にインスリン再導入となった。移植後2年目に1例がイレウスからグラフト十二指腸穿孔により摘出された。他に、5例が慢性拒絶反応などの理由で、各々移植後1年～4年7ヶ月でインスリン再導入となった。以上より、計13例（移植膵が機能するも死亡例も含め）が移植膵の機能喪失となっている。1年、3年、5年生着率はそれぞれ88.4%、83.6%、73.3%であった（図4）。

一方、SPK症例の移植腎の生着については、49症例中、1例がPNF（primary non-function）、他の4例の内、2例がそれぞれ10ヶ月、2年（8ヶ月で透析再導入）で再移植、他の2例がそれぞれ3年と5年で透析再導入となっている。1年、3年、5年生着率はそれぞれ93.7%、93.7%、88.8%であった。

さて、移植成績をマージナルとの関係でみると、移植膵の機能喪失例15例中、マージナルケースは13例（86.7%）と多くを占め、非マージナルケースではわずか2例であった。後者の非マージナルの2例は1例が血栓症、他は慢性拒絶にてインスリン再導入となった。

### 4) 本邦での膵臓移植・膵島移植の特徴と問題点について

これまでに本邦での脳死下で膵臓が提供されたドナーの解析でmarginal donorが多いことはすでに述べた。その特徴として、ドナー年齢が高く（65%が>40歳）、不安定な血行動態や脳死に至った原因の多くが動脈硬化性疾患による脳血管障害であることなどが挙げられる。従って、グラフトの動脈にも硬化性変化が存在すること、さらにはこうしたドナーの方には明らかな糖尿病がなくとも潜在的な耐糖能異常や膵の脂肪変性などの可能性を否定できない。こうしたドナーの傾向は、欧米の状況とは大いに異なる所である。すなわち、米国では膵臓移植のドナーの年齢が平均で24歳と若く、また脳死の原因で頭部外傷が42%と多いことが挙げられる（6）。

また、本邦での脳死下ならびに心停止下での膵臓移植61例の内、移植膵の機能廃絶13例中11例がmarginalであり、SPKの移植腎の機能廃絶5例はすべてmarginalであった。こうした状況に鑑み、肝臓が摘出される場合には、グラフト膵の頭部への血流をより良好にすべく、通常結紮されるGDAの血行再建を可及的に行っている（7）。また、現行の臓器摘出に至るまでのシステムでは死戦期が長くなり、そのため昇圧剤の需要が増すことにより、移植後の臓器機能の発現に大

いに影響すると考えられ、システムの改善が望まれる。

こうした中で、2010年7月17日より念願の臓器移植法が改正された。その後半年間で、臓器提供は29例と急速に増加傾向が認められ、今後のさらなる飛躍が期待される。それと並行して、これまでの心停止下での膵臓移植ならびに膵島移植において、変化が生じる可能性がある。すなわち、心停止下での膵臓移植は多くが脳死下膵臓移植に移行し、心停止下で行われる膵島移植の機会が減少するのではと危惧される。また、現行のルールではDR抗原が一つ合えば、片方の腎臓はSPKレシピエントに優先配分されるが、圧倒的に多い腎単独の待機者に不利にならないかなどの可能性が考えられる。今後、脳死下ならびに心停止下での臓器提供の状況をみて検討しなければならぬかもしれない。

## 文献

- 1) Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, et al. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int* 18; 1054-1060, 2005.
- 2) 「膵臓移植に関する実施要綱」(移植関係学会合同委員会ならびに膵臓移植中央調整委員会) 2011年3月版
- 3) 伊藤壽記、弓場健義、田中知徳、他：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* 36; 174-183, 2001.
- 4) 伊藤壽記、石橋道男 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班、本邦膵移植症例登録報告(2010) *移植* 45(6) : 641-646、2010
- 5) Kapur SC, Bonham CA, Dodson SF, et al. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 67; 284-290, 1999.
- 6) Organ donation in the United States: 1988-2000. Cecka & Terasaki, Eds. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, California. *Clinical Transplants* 2001. 87-96.
- 7) Ito T, Ishibahi M, Sugitani A, Nakajima I, Teraoka S, Goto M, Idetsuki Y, Kanazawa Y. Present status of pancreas transplantation in JAPAN. In: Terasaki PI & Cecka M, Eds. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, *Clinical Transplants* 2004. p.167-175, 2005.

図1. 移植臓グラフトの動脈再建

A. Y graft to SPA & SMA

B. Carrel patch

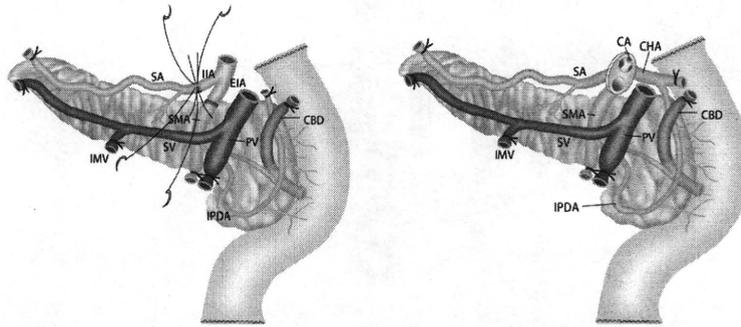
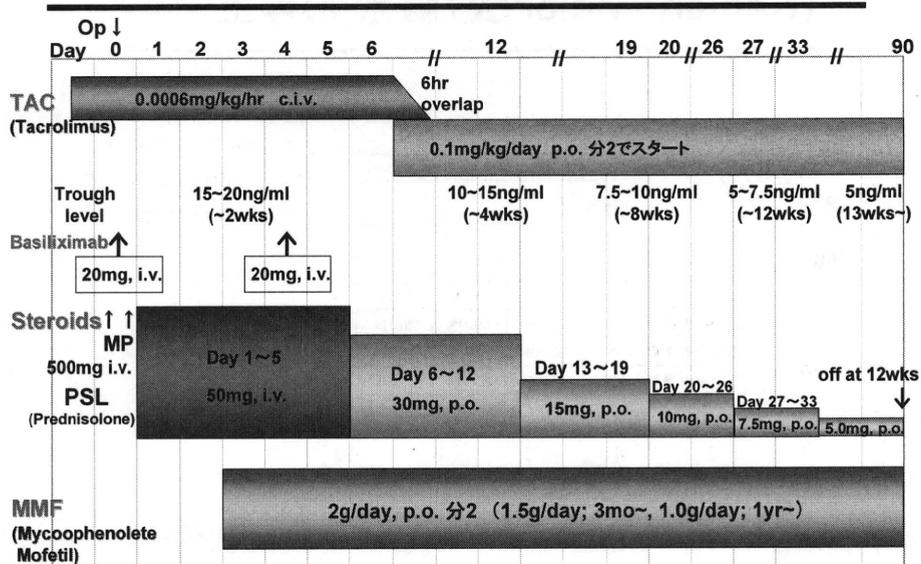


図2. 大阪大学臓器移植免疫抑制  
プロトコール



(症例数) 図3. 膵移植症例数の推移

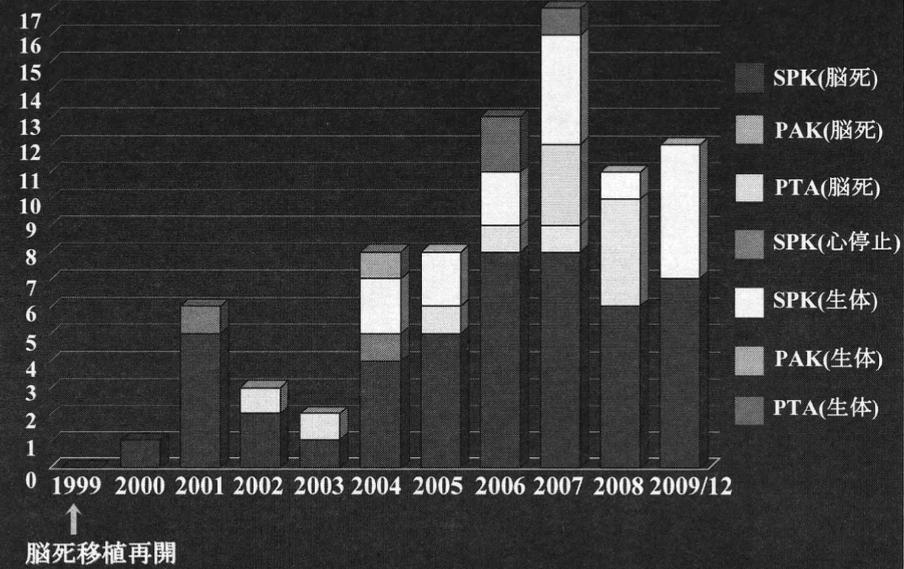
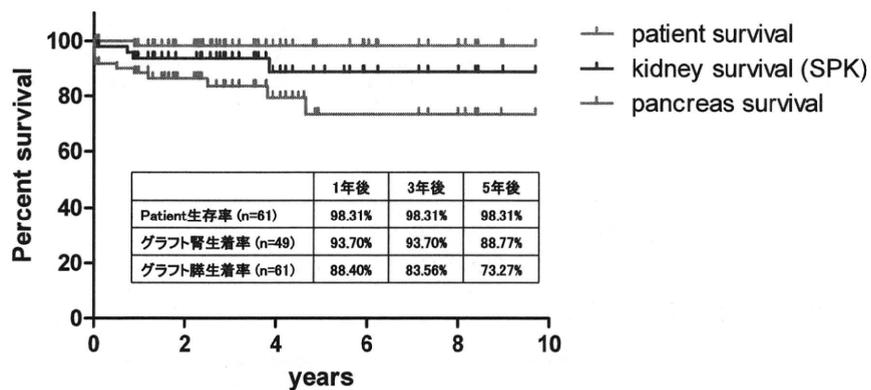


図4. 生存率とグラフト生着率  
(Kaplan-Meier法)脳死・心停止



### 第3章 臨床医学

#### 臓器摘出術と移植術の実際

##### 小腸

和田 基 東北大学大学院医学系研究科小児外科学分野 准教授

佐藤 紀子 東北大学病院臓器移植医療部

日本国内における脳死ドナーからの小腸移植実施数は少なかったが、年長児や成人で、肝機能障害の高度でない症例に関しては比較的長期間の待機も可能なため、最近では移植待機症例数、実施数ともに増えており、これまで9例に対して施行され8例が生存している。9例の移植待機日数は34～1040日で、2011年2月末の時点で5例が移植待機中である。移植時の年齢は、19歳以上の成人症例が5例、6歳～18歳の学童～若年症例が4例で、6歳未満の乳幼児例に対する脳死ドナーからの小腸移植は行われていない。原疾患は生体小腸移植後の再移植が2例、短腸症候群が3例、腸管運動機能障害が4例であった。肝不全合併例に対し、生体肝移植後に脳死ドナーからの小腸移植を施行したものが最近2例あるが、肝臓-小腸同時移植は未だ行われていない。小児の腸管不全は肝不全に陥り肝臓-小腸移植が必要な症例が多い。体重、体格の小さい乳幼児症例に対する小腸移植と肝臓-小腸移植への対応が今後の課題である。

静脈栄養から離脱の見込みのない短腸症候群、腸管機能障害などの腸管不全のうち、①肝機能障害、②繰り返すカテーテル敗血症、③大静脈の血栓閉塞に伴う中心静脈ルートアクセス困難、④その他、代謝障害、著しい成長発育障害、QOLの低下などのため、静脈栄養の継続が困難な症例を小腸移植適応とする。個々の症例について各移植施設および中央の適応評価委員会において小腸移植の適応および医学的緊急度の評価を行い、十分なインフォームドコンセントを得て臓器移植ネットワークに登録する。小腸移植候補者の選出/順位は医学的緊急度、血液型（一致/適合）、待機日数により決定される。待機中の症例が移植候補にあがりドナー発生の連絡を受けた移植施設の担当者は、候補者の状態と意思を確認し、ドナーの状態、臓器の搬送時間、ドナー/レシピエントの体格比なども含めて総合的に判断し、摘出チームを派遣するかどうかを決定する。

摘出チームは外部からの協力者、見学者などを含め通常4～5名で編成される。ドナー発生情報から摘出チーム派遣までの時間は多くの場合10時間以内と極めて短く、最終的な脳死判定前に移植施設に第一報が入るようになるなどの制度の改善が望まれる。摘出チームは臓器提供施設に臓器摘出・運搬のための機材などを搬入し、超音波などドナーの状態の評価を行い、他の臓器摘出チームと摘出手順などについて打ち合わせを行う。

小腸を含めた腹部臓器の摘出手順はほぼ標準化されている。正中切開で開腹し、開腹時の臓器の状態を評価する。上腸間膜動静脈の走行とその切離ラインを確認しマーキングする。腸管を生食で湿らせたタオルなどで包み保護する。通常は肝臓摘出チームが主体となり肝門部などの剥離を行うが臓器還流前の操作は最小限とし、腸管に対する不要な操作を

避けるよう依頼する。腎下部腹部大動脈に還流用カニューレを挿入し、横隔膜直下の腹部大動脈を遮断、冷 UW 液を用いて腹部臓器を還流する。脱血は下大静脈より行う。腹腔内を粉碎した生食氷で満たし、臓器を冷却する。臓器を十分に還流、冷却後、上腸間膜動静脈を右結腸動静脈よりも遠位、回結腸動静脈をグラフトに含む部位で剥離し、切離する。上行結腸および空腸を自動吻合器で切離し、腸間膜を切開し、小腸グラフトを摘出する。摘出した小腸グラフトはバックテーブルで冷 UW 液に浸し冷却、必要に応じて還流を追加する。グラフト血管の走行を確認し、マーキングする。冷 UW 液および生食氷の入った 3 重のビニールバックでグラフトを包み、アイスボックスに収納し、移植施設に運搬する。

レシピエントの手術は通常、摘出チームよりグラフト摘出後の状態の評価の連絡を受け、移植の実施を決定し、開始する。残存する腸管を剥離し、走行を確認し、腸管機能障害の症例の場合は胃、十二指腸、結腸の一部を除く腸管を切除する。グラフトの動静脈はレシピエントの腎下部腹部大動脈および下大静脈にそれぞれ吻合する術式を第一選択とするが、下大静脈が血栓により閉塞しているなど大静脈系への静脈の吻合が困難な場合には、上腸間膜動静脈や門脈系の血管に吻合する。グラフト血流再開後は十分に輸液を負荷、昇圧し、グラフトの血行を確保する。レシピエントの循環動態、グラフトの血行が安定し、止血を確認したのち、消化管吻合を行う。グラフトの口側は多くの場合、レシピエントの十二指腸あるいは空腸と吻合する。グラフトの肛門側はレシピエントの結腸などと吻合するか人工肛門として腹壁に縫合する。グラフトの浮腫が強い場合やレシピエントが小児で腹腔容積が小さい場合には一期的な閉腹が困難となる。このようなときは人工材料を用いた閉腹や二期的な閉腹をせざるを得ないが、合併症のリスクは高くなる。経過が良好な場合には、術後 1 週間前後より経腸栄養が可能となり、数ヶ月で静脈栄養から離脱可能である。

日本国内の小腸移植症例数は已然少ないものの、最近の成績は著明に向上し、海外の成績と比しても遜色のないものとなっている(1)。今後さらなる症例数の増加と成績の向上が期待されるが、①小腸移植は未だ健康保険の適応となっていないため、移植手術、臓器摘出、運搬、移植後の管理に必要な高額な費用が患者や移植施設の経済的負担となっており、潜在的な適応患者は数多く存在するにも関わらず症例数が少ない原因となっていること、②小児脳死ドナーからの臓器提供はいまだ実施されておらず、体重、体格の小さい乳幼児の症例への対応ができていないこと、③肝臓-小腸移植、多臓器移植への対応が不十分なこと、など解決すべき課題も多い。

## 文献

- 1) 日本小腸移植研究会：上野 豪久、福澤正洋：本邦小腸移植症例登録報告：移植 45(12)  
(印刷中)，2010.

### 第3章 臨床医学

#### 臓器摘出術と移植術の実際

#### 骨

占部憲、成瀬康治、糸満盛憲 北里大学医学部 整形外科学

#### 同種骨移植術

##### I) 適応

①骨腫瘍切除後の骨欠損や外傷に伴う骨欠損の修復、②人工関節置換術時の骨欠損の修復、③先天性・外傷性偽関節の骨癒合促進、④ある種の新鮮骨折や骨切り術、⑤骨延長術、⑥形態の修復

##### II) 本邦における現状

日本整形外科学会移植・再生医療委員会では整形外科領域の組織移植に関するアンケート調査を5年おきに実施している。日本整形外科学会認定研修施設2,239施設を対象とした2000年から2004年における調査では、4,886例の同種骨移植が行われていた。1995年から1999年に行われた同種骨移植と比較すると1,897例増加していた。対象疾患は人工関節50%、脊椎疾患19%、その他の関節疾患9%、骨欠損8%、偽関節6%、良性骨腫瘍3%、悪性腫瘍1%、固定術1%であり、1995年から1999年の調査と比較し、人工関節の割合が急増していた。

##### III) 利点

- ①自家骨移植のように移植する患者から骨を採取する必要がなく、採取に伴う侵襲や術後の疼痛がない。また感染や骨折、末梢神経障害といった合併症を回避できる。
- ②人工骨と異なり、移植した母床の未分化間葉系細胞を骨芽細胞に分化させる能力（骨誘導能）と骨形成細胞を伴った血管進入可能な格子構造（骨伝導能）をとともに有する。
- ③様々な形状や大きさ、力学的強度を持った骨を準備することが可能である。
- ④12mlの体積を有する人工骨は約230,000~280,000円の材料費がかかる。一方我々の研究では同体積の切除大腿骨頭を準備する費用は約18,000円であり、医療費を軽減できる。

##### IV) 問題点

###### 1) 疾患伝播の可能性

疾患伝播を予防するためには厳密なドナーのスクリーニングが必要である。十分な血液検査、細菌検査を行うとともに、詳細な渡航歴の聴取を行う。現在はクロイツフェルト・ヤコブ氏病のための検査法やプリオンの滅菌方法が確立されておらず、今後の課題である。

###### 2) 骨癒合不全の可能性

骨髄内の過酸化脂質は細胞のアポトーシスを誘導し、骨芽細胞分化を抑制し、骨芽細胞から毒性物質を放出させ、移植骨の癒合不全を生じさせる可能性があるため、移植前に十分骨髄から脂質を除去する必要がある。現在我々は超音波を応用した洗浄法の開発を行っている。

### 3) 需要と供給のアンバランス

#### ①需要の増加

高齢化に伴い人工関節置換術を受ける人口が増加していることから、人工関節置換術や再置換術に対する保存同種骨の需要がますます増加している。

#### ②安定した供給が困難

##### i) 非生体ドナーの不足

下肢の大腿骨、脛骨を採取されると「三途の川を歩いてわたれない」などの日本人的宗教観から、他の組織と比較しても、家族からのインフォームドコンセントが得にくい。

##### ii) 採取施設の不足

本邦には約 210 の骨バンクが存在するが、この中で非生体ドナーから骨を採取し処理保存して他施設に供給しているのは 2 施設だけである。その他の施設は生体ドナーから切除大腿骨頭を採取、処理、保存しているだけであり、様々な形状や大きさの骨を供給することはできない。

##### iii) 供給される組織の安全性と質の問題

日本整形外科学会では骨バンクに対し移植・再生医療委員会が作製したガイドライン、マニュアルに沿って活動をするように指導をしている。しかし委員会が行ったアンケート調査では、必ずしも各施設での骨採取・処理・保存における方法は一定でない。

##### iv) 骨バンク運営費用の問題

2007 年から先進医療「非生体ドナーから採取された凍結保存同種骨・靭帯組織」によって非生体ドナーから採取した組織を移植する場合はその材料費を患者に請求することが可能となった。しかし生体ドナーから採取する切除大腿骨頭はこの先進医療の適応ではなく、本邦のほとんどの骨バンクは移植骨の費用を患者に請求することができない。そのため骨を採取、処理、保存し、骨バンクを運営する費用は自施設で負担している。

### 第3章 臨床医学

#### 臓器保存

#### 温阻血、冷阻血、阻血の限界

浅野武秀 帝京大学医学部附属病院 教授

臓器移植では、摘出から移植の操作を、移植臓器の阻血なしに行うことは出来ない。阻血により、臓器は虚血におちいり細胞内エネルギーは低下する。酸化的リン酸化によって絶え間なく生成されていたATP(アデノシン三リン酸)が枯渇し、Naの蓄積、Caの過負荷、浮腫をきたし、やがてはミトコンドリアの障害、細胞骨格の破壊等がおこり、細胞死から臓器障害が進行する。

これらの変化は温度を下げることによって、進行を遅らせることが出来る。阻血臓器は出来るだけ速やかに、体内で、さらには摘出後に、冷却した液で血液をウオッシュアウトして、冷保存液に浸漬(しんせき)、あるいは低温持続灌流装置に装着すれば、この虚血による障害の進行を軽減でき、移植に供することが出来る。

この過程のウオッシュアウトまでを温阻血、冷却後を冷阻血(低温阻血)と呼んで区別している。移植術中のレシピエント体内での再加温時間も肝臓等では長時間となることもあり温阻血と考える。(図参照)

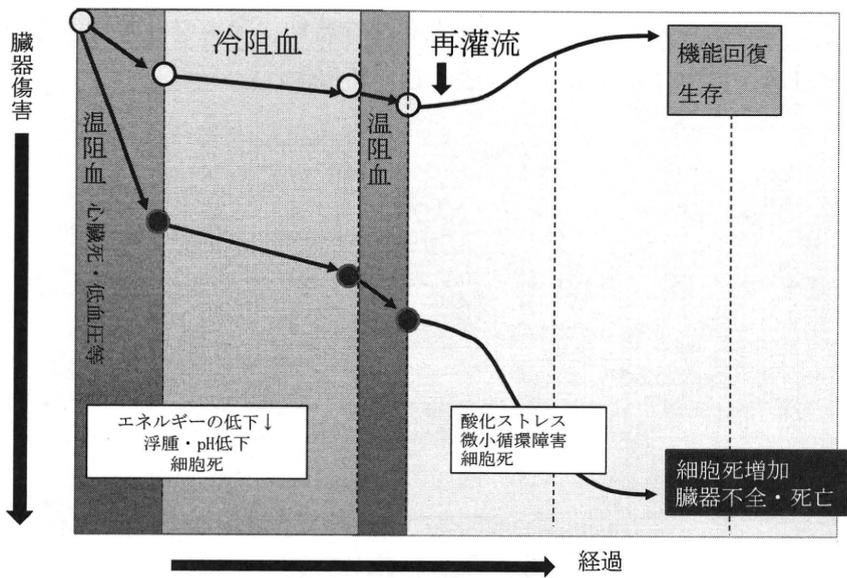
脳死ドナーや生体ドナーでは温阻血時間を極力短くできるが、心停止ドナーでは温阻血はかならず加わり、体内灌流や摘出ウオッシュアウトまで、素早く進めることが肝要である。心、肺、肝等の移植では温阻血は致命的であり、心停止ドナーからの提供は行われないうが、腎や、脾では温阻血30分程度までは、機能再開が期待できるとして、様々な工夫のもと、臨床移植が行われている。組織/細胞移植では、脾ランゲルハンス島移植が脾臓移植同様、温阻血30分までは利用可能であるが、心臓弁、角膜、皮膚、骨等の組織グラフトはさらに長時間の温阻血があっても利用できることから、提供して下さる方々のご意志を無意にしないようにしたい。

一旦冷却し、然るべき保存液に浸漬すれば、この虚血障害の進行は阻止できるとはいえ、障害は徐々に進むことから、次項で述べるように、保存液にはいろいろな工夫がされている。冷保存の臨床的限界は、UW液を用いた保存で腎臓は48時間の、肝臓、脾臓は12-24時間の浸漬保存が可能である。心臓ではCelsior液で、6-12時間程度、肺では京都大学開発のET-Kyoto液、東北大学開発のEp-TU液が用いられており、12時間程度が保存可能とされている。現状の技術では、腎臓以外は、いまだ日本中どこにでも運搬し移植できるだけの保存時間は確保できていない。

この温阻血、冷阻血における、虚血障害はそれ自身で細胞障害/臓器障害を引き起こすが、次々項でのべる、再灌流障害を惹起する元になっている。最初に述べたように、虚血によるエネルギーの低下のみならず、細胞膜の障害、活性酸素種の生成、転写因子の核内移行、Caの過負荷による各種酵素の活性化が起きている細胞/臓器に、血流が再開されると激しい

臓器障害を惹起する。詳細は次々項にゆずるが、これらの障害は、臓器提供から摘出/保存の期間に進行する代謝変化や障害によって惹起されるのであり、温阻血を出来るかぎり短くし、冷阻血における障害発生を軽減させる努力が必要である。近年、持続灌流保存法が欧米を中心に再評価されているが、移植前の保存時間に障害を改善できる可能性を秘めており、冷却浸漬保存の限界を超える方法として期待される。

# 温阻血・冷阻血障害 と グラフト機能



### 第3章 臨床医学

#### 臓器保存

#### 臓器・組織の保存法と保存液

玉置 透 特定医療法人北楡会札幌北楡病院腎臓移植外科 部長

##### I. 臓器保存法と保存液

臓器保存法には単純冷却浸漬保存、低温灌流保存および凍結保存があるが、現在、臨床的に用いられているのは圧倒的に単純冷却保存である。Euro-Collins (EC) や university of Wisconsin (UW) 液が広く臨床に用いられている。

##### 1) 心臓保存

多くの施設では CS 液が臨床の場で使用されている。通常は、初期灌流に CS 20 用いて、心摘出後は同様に CS 液による単純冷却保存を行い、移植施設まで搬送する。保存許容時間は 4～6 時間である。

##### 2) 肺保存

Ep4 (商品名 EP-TU) 液と ET-Kyoto 液が肺保存液として主に利用されている。一般に、肺は膨らんだ状態で保存され、その許容時間は 6～8 時間とされているが、実際には 10～12 時間保存後も行われている。

##### 3) 肝臓保存

わが国の脳死下臓器摘出においては UW 液の使用が原則となっている。保存許容時間は 12～18 時間とされているが、保存時間が長いと移植後の機能発現の回復が遅れることがある。

##### 4) 膵臓保存

実際の膵臓保存は肝と同時に摘出されるので、保存液として UW 液が使用されることが多い。保存許容時間は 30 時間とされているが、安全面から平均 12 時間以内に移植することが望ましい。

##### 5) 小腸保存

他の腹部臓器と同様に UW 液により初期灌流を行うが、灌流圧が高かったり、量が多すぎると術後膵炎などの合併症を併発することがあるので注意する。摘出後は 4℃ に冷却した UW 液に単純浸漬保存する。小腸の最大保存許容時間は 6～8 時間とされている。

## 6) 腎臓保存

臨床では0〜4℃の単純浸漬保存が主であるが、marginal donorからの摘出腎では6〜10℃の低温灌流保存が行われる場合もある。単純浸漬保存において阻血時間が短い時はEC液を用いるが、通常はUW液を使用する。保存許容時間は18〜36時間とされている。

## II. 組織保存法

臓器移植法が規定しているのは、眼球を含む臓器の移植についてであって、皮膚、血管、心臓弁、骨などの組織の移植については対象としておらず、また、これら組織の移植のための特段の法令もない。通常、本人又は遺族の承諾を得た上で医療上の行為として行われ、医療的・社会的見地などから相当と認められる場合には許容されるものである。臓器の採取チームが組織の採取も兼ねることはむずかしいので組織採取チームを有する各組織保存・移植施設に連絡して行うことになる。

### 1) 皮膚保存

ドナーからの採取時期は最長心停止後8時間を目安にしている。採取部位は主に背部、臀部、下肢後面の目立たない部位を選択しているが、家族の承諾があれば前面からも採取している。摘出した皮膚組織は4℃の抗生物質添加した一時保存液に浸漬した後、72時間以内にトリミングと凍結保存操作を行う。トリミングした組織は凍結保護剤を加えた培養液に浸漬し、専用プログラミングフリーザーを用いて-80℃まで冷却する。その後は液体窒素に-196℃の凍結保存を行う。保存年数は最大5年と定めている。

### 2) 心臓弁保存

ドナーの心停止後6時間以内に採取し、保存することを原則としている。提供された心臓弁は組織保存バンクへ搬送される。クリーンベンチ内でサイズの測定、トリミングおよび細菌検査用の組織片を採取後、パッキングされた組織はプログラミングフリーザーを用いて凍結し、液体窒素の入ったタンク内で凍結保存される。

### 3) 骨保存

ドナーの心停止後24時間以内に採取し、骨組織は滅菌下に包装し、-80℃の冷凍庫内に保存する。使用直前に室温にて自然解凍し、手術室で無菌的に取り出し、抗生物質添加滅菌水で十分に洗浄してから移植する。

#### 4) 膵島保存

膵・膵島移植研究会が作成したマニュアルに従い、レシピエント体重あたり 5.000 IEQ/kg 以上の収量があり、純度は 30%以上、組織量 10 ml 未満、viability 70%以上、Endotoxin 5IU/kg 未満、グラム染色陰性などの基準を満たしていれば、新鮮膵島移植が行われるが、満たしていなければ凍結保存あるいは廃棄されることになる。凍害保護液で調整した膵島懸濁液を凍結バックに充填し、プログラミングフリーザーを用いて凍結し、液体窒素の入ったタンク内で凍結保存される。

#### 5) 眼網膜保存

強角膜切片に以上がないことを確認した後、Optisol-GS液に浸漬するが抗生物質の効果を得るために3時間以上室温に放置する。その後、4℃で7日間冷却保存する。有効期間内に使用されなかった強角膜切片は、無菌的に-80℃で凍結保存される。

### 第3章 臨床医学

#### 臓器保存

#### 虚血・再灌流細胞障害

玉置 透 特定医療法人北榆会札幌北榆病院腎臓移植外科 部長

移植医療において臓器の摘出・保存中の温冷虚血障害、移植後の血流再開（再酸素化）によって引き起こされる再灌流障害は避けることの出来ない一連の事象である。

#### I 腎虚血・再灌流障害の発症メカニズム

献腎移植において、虚血障害の発症には多くの因子が関与している。遷延した低血圧などの循環ショック状態のドナーから摘出された腎臓では、①死戦期の深刻な低酸素状態に加えて、摘出時の血流遮断や心停止に伴う温阻血障害、②使用された昇圧剤などの腎細胞毒性、③摘出操作に伴う物理的腎損傷、④初期灌流時の血管内膜の損傷、⑤保存時間の延長に伴う冷阻血障害、⑥bench surgeryや移植時の温阻血障害などが加わることになる。

一般的に虚血は細胞内の嫌気性代謝を促進するが、遷延すると組織内 pH やエネルギー関連物質の低下を招き、腎グラフトの viability を減衰させる。摘出時にすでに viability が低下したグラフトは、冷却保存によってさらに細胞内エネルギー関連物質の枯渇を招くことになる。移植されたグラフトに血流が再開されると過酸化物質の集積や炎症性サイトカインなどが活性化されて血管内皮細胞の障害を引き起こし、血管内凝固による循環不全からいわゆる再灌流障害と呼ばれる生体反応が生じる。

#### II 献腎移植と虚血再灌流障害

献腎移植において問題になる虚血再灌流障害は、移植片の機能低下すなわち急性尿細管壊死による機能発現の遅延や無機能腎の発生、急性拒絶反応の引き金になることである。一般的には死戦期の低血圧や保存時間、ドナー年齢などが関与している。さらに腎摘出前には、脳死ドナーにおける内分泌環境の変化からの尿崩症、尿毒性薬剤の影響さらには易感染性など多くの要因が移植腎に影響を与えている。このような虚血再灌流障害は、脳死下でも心停止下摘出腎において発生するが、生体腎移植においても発症することがあるので注意を要する。

#### IV 虚血・再灌流障害の対策

虚血再灌流操作の各段階における傷害となる反応を阻止するために種々の対策が検討されてきた。主なものとして、①薬剤による保護、②preconditioning による細胞保護物質の

誘導および③移植遺伝子治療があげられる。

薬剤による保護効果として、献腎移植では死戦期における臓器の viability を低下させないために循環状態を維持させるため最小限の dopamine や mannitol などの利尿剤を使用する。また、過去には生体膜安定作用のある methylprednisolone、エネルギー代謝維持剤である coenzyme Q<sub>10</sub>、allopurinol、vitamin E、ATP-MgCl<sub>2</sub>、末梢循環改善剤である PGE<sub>1</sub> なども用いられてきたが、現在はあまり使用されていない。心停止が切迫している場合は heparin 投与が極めて有効である。

Preconditioning による細胞保護物質の誘導として、heat shock protein (HSP) 70、heme oxygenase (HO)-1 あるいは Bcl-1 などのストレス蛋白をドナー臓器に誘導することで、その後の虚血再灌流障害に耐性を獲得させる試みが盛んに行われてきた。実験的には FK506 や cyclosporine のような免疫抑制剤のドナー投与により、その後の再灌流障害の抑制効果も preconditioning の一つである。

ウイルスベクターの開発や遺伝子導入技術の進歩により、ドナー臓器に Mn-SOD、HO-1 などの細胞保護遺伝子が導入され、活性酸素の消去やアポトーシスの制御などの細胞内反応により、その後の再灌流障害に耐性を示すことが報告されている。最近では、虚血再灌流障害のメカニズムとして、各種の細胞内シグナル伝達機構が解明されてきている。NF- $\kappa$ B、AP-1 などの転写因子は虚血再灌流時には活性化されると細胞障害を誘発するサイトカインの生成やアポトーシスを惹起させる。このような細胞死を導く因子の生成を阻止し、細胞再生を促す移植遺伝子治療が今後の大きなテーマである。

### 第3章 臨床医学

#### QOL と社会復帰

#### 心臓移植後の QOL

堀 由美子 国立循環器病研究センター レシピエント移植コーディネーター

##### 1. はじめに

心臓移植は、末期的重症心不全患者の救命のみならず、QOL の改善を期待できる治療法である。心臓移植後の患者は、社会生活を行うことが可能となり、就職、就学、主婦業など社会復帰している。

心臓移植は脳死者からの善意の提供があって成り立つ医療である。臓器提供の少ない我が国では、待機期間が長期化し、待機中に亡くなる患者も少なくない。また、長期に及ぶ待機中に休職から退職を余儀なくされる者も多い。今回、国立循環器病研究センター (NCVC) で心臓移植手術を受けた 32 例の患者の QOL を報告する。

##### 2. NCVC で心臓移植を受けた 32 例の状況

###### 1) 待機状況

2011 年 1 月までに NCVC で心臓移植を受けた 32 名、移植時全例 Status 1 で、その内訳は、男性 24 名、女性 8 名で、平均年齢は 39 歳であった。心臓移植待機期間は、総待機期間 29~2751 日 (中央値 912 日)、Status 1 での待機期間は 29~1504 日 (中央値 900 日) であった。また、左心補助人工心臓 (LVAS) 装着患者は 28 名 (87.5%)、装着期間は 39~1593 日 (中央値は 860 日) であった。

###### 2) 移植待機中および移植後の就業、就職状況

移植待機中および移植後就職・就学状況を図 1 に示す。

待機中に退職した患者は 14 名 (44%) で、総待機期間の 1068 日 (中央値) と長期であった。待機中の退職者で移植後新たに就職をした者は 4 名 (29%) で、再就職に要した期間は 5.5 ヶ月~2.5 年 (中央値 11 ヶ月) であった。2 名 (14%) が求職準備中であるが、待機期間はいずれも 3 年以上であった。

休職していた患者は全例職場復帰し、そのうち会社勤めで元の職場に復職した 2 名の総待機期間は 29 日および 69 日と短期間であった。

以上のことから、移植後の就業に関しては待機期間が影響していることが示唆された。

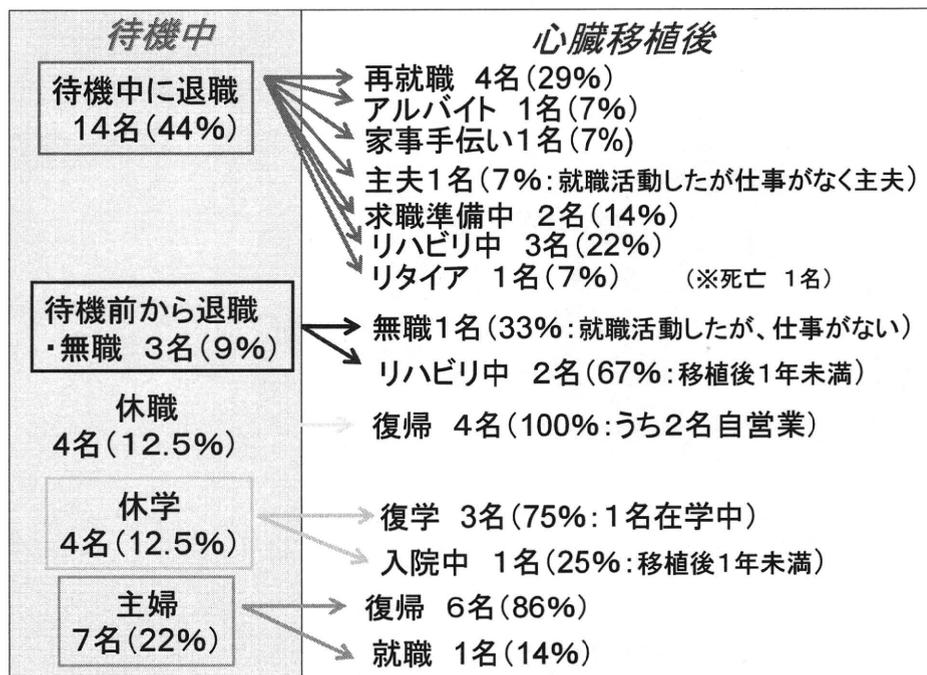


図1. 待機中・移植後の就業状況

### 3) 心臓移植後の QOL

図2に心臓移植後の社会生活状況を示す。68%の患者が就職、主婦、アルバイト、学生等で社会復帰をしている。無職、リタイア、リハビリ中患者についても、自立した生活を送っている。

待機中、移植後1年、移植後3年と検討が行われた9例における健康関連尺度 SF-36 身体的健康度サマリースコア (PCS) と精神的健康度サマリースコア (MCS) を調査した結果、PCS は、移植待機  $16.6 \pm 17.3$ 、移植後1年  $40.9 \pm 14.9$ 、移植後3年  $49.9 \pm 9.6$  であった (図3)。MCS は移植待機  $50.4 \pm 11.3$ 、移植後1年  $50.2 \pm 9.2$ 、移植後3年  $47.6 \pm 9.4$  であり、いずれも有意差は認めなかった (図4)。今回の検討より、心臓移植を受けることで、身体的 QOL が改善されることが示された。