

図4 臓器提供件数(1997年10月～2009年12月；日本臓器移植ネットワークホームページより)
A：脳死下臓器提供，B：心停止後腎提供。

倍となり、この成功は Spanish miracle として各国のドナーアクションプログラムの先駆けとなった¹¹⁾。

アメリカでは1990年には施行された腎移植9,416件のうち78%が献腎移植、22%が生体腎移植であったが、2003年には15,128件の腎移植のうち生体腎移植の割合が43%を占めるようになり、生体腎移植が増加している。また、韓国やオランダでは生体腎移植において血液型などにより家族内に適切なドナーがない場合、別家族のなかでより条件のよいドナーどうしを交換する、非血縁生体腎移植が行われている^{12,13)}。

● 今後の献腎移植の展望

脳死ドナーの増加により若干数の献腎移植が増加したとはいえ、いまだ12,000人の待機患者を抱えているのが現状である。待機期間の延長はレシピエントの高齢化につながり、高齢や高血圧などの基礎疾患をもつマージナルドナーからの献腎移植は、腎機能のみならず患者生命にも危険を及ぼす。毎年増え続ける透析患者のQOLを向上させ、生命予後をよくするためには、ドナーの確保以外に方法はない。現在の免疫抑制療法の発展により、従来では考えられなかった血液型不適合や夫婦間(非血縁)生体腎移植も行われるようになり、良好な成績を収めている。しかし、生体腎移植ではドナーへの負担も考慮しなければならず、糖尿病性腎症で透析導入される患者の多くは高齢で、家族

内に適切なドナーが存在しないことが多い。やはり脳死または心停止ドナーからの献腎移植を増加させ、慢性腎不全患者の治療の第一の選択肢として献腎移植が定着することが今後のわれわれ移植医が進む方向であると思われる。

文献/URL

- 1) Cassuto, J. R. et al. : *Am. J. Transplant.*, **10** : 2502-2511, 2010.
- 2) Cohen, D. J. et al. : *Am. J. Transplant.*, **6** : 1153-1169, 2006.
- 3) Stock, P. G. et al. : *Am. J. Transplant.*, **9** : 1519-1522, 2009.
- 4) Health Resources and Services Administration : 2007 Annual Report of the U. S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients : Transplant Data 1997-2006. Healthcare System Bureau, Division of Transplantation. Rockville, MD, 2007.
- 5) Summary of the Kidney Committee Report to the OPTN Board of Directors, September 20, 2007. (www.unos.org)
- 6) Ubel, P. A. et al. : *JAMA*, **270** : 2469-2474, 1993.
- 7) IRODaT : 2004 Donation and Transplantation preliminary figures. *Organ Tissues*, (**1**) : 7-10, 2005.
- 8) Hoshinaga, K. et al. : *Clinical Transplants 1998*. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, 1990, pp.213-220.
- 9) 藤田民夫・他 : 日本泌尿器科学会雑誌, **72** : 452-459, 1981.
- 10) 日下 守・他 : 第44回日本臨床腎移植学会抄録集. 2011, p.252.
- 11) Miranda, B. et al. : *Am. J. Transplant.*, **3** : 1189-1196, 2003.
- 12) Park, K. et al. : *Transplantation*, **67** : 333-336, 1995.
- 13) Mahendran, A. O. et al. : *Br. J. Surg.*, **94** : 657-664, 2007.

心停止ドナーからの献腎摘出法

Kidney procurement technique from donors after cardiac death

日下 守 星長 清隆
Mamoru Kusaka Kiyotaka Hoshinaga

Key words: 心停止ドナー, 体内局所灌流冷却法, 虚血再灌流障害
donation after cardiac death, *in situ* cooling technique, ischemia/reperfusion injury

改正臓器移植法が施行され、脳死下臓器提供が増加しつつあるが、心停止下の献腎提供も従来通り行われることが予想されている。本邦における心停止下献腎移植の成績は欧米の脳死ドナー腎を用いた移植成績と遜色なく、良好な移植成績を残している。これまで当施設では心停止ドナーからの献腎摘出法として、ダブルバルーンカテーテルを用いたカニューレションを行い、機械灌流による体内局所灌流冷却法 (*in situ* cooling technique) により温阻血時間を短縮しグラフトを摘出し良好な結果を収めてきた。本稿では体内局所灌流冷却法を中心に、心停止下献腎摘出法についてその詳細と新たな工夫について述べる。

(腎移植・血管外科, 23 : (2)70—(2)75, 2011)

Reforms to the Organ Transplant Act were enacted and since the number of organs available for donation from brain dead donors is expected to increase, and kidney donation after cardiac death (DCD) will continue to be performed as in the past. The recent results of cadaveric renal transplants using DCD kidneys in Japan are comparable to results at some selected centers in Europe and the United States. The *in situ* regional cooling technique, using a double-balloon triple lumen catheter, was developed to shorten warm ischemic time ; this technique has been especially improved in our facilities. This review mentions the current status of kidney donations from DCD using *in situ* regional cooling technique with a double-balloon triple lumen catheter and the new strategies.

(Renal Transplant.・Vasc. Surg., 23 : (2)70—(2)75, 2011)

*藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科 Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

はじめに

改正臓器移植法が施行され、脳死下臓器提供が増加しつつあるが、本邦で従来主に行われてきた心停止下の献腎提供も従来通り行われることが予想されている。当施設では、1974年4月から現在に至るまで、263ドナーから521腎を心停止下に摘出した。当施設では、脳死下に家族の同意が得られている場合、心停止前にダブルバルーンカテーテルを用いたカニューレーションを行い、心停止後ダブルバルーンを拡張させ、機械灌流による体内局所灌流冷却法 (*in situ cooling technique*) を用いて十分に灌流を行ってから臓器を摘出し、良好な移植成績を報告している¹⁾。藤田らによって開発された体内局所灌流冷却法の利点として^{2,3)}、温阻血時間の短縮が挙げられる。また、体内局所灌流冷却法を用いることによって、直ちに臓器摘出が行えない状況下でも対応が可能と考えている。摘出に際しては、摘出に習熟していない術者の場合でも、体内局所灌流冷却法を用いることによって既に灌流冷却が進んでいるため慌てず余裕を持って操作を行うことが出来るという利点がある。当施設で行ってきた心停止下献腎法について、体内局所灌流冷却法を中心に述べる。

献腎ドナーの管理

当施設では、心停止下献腎ドナー候補として院内コーディネーターに報告が上がるのは、原則的に主治医による一般の脳死と診断された後で、臨床的脳死の判定は脳外科医や救急医など移植医以外の専門医が行っている。脳死判定までは、脳圧上昇を抑える目的で補液量は極力抑えられていることが多い。脳死判定後に腎提供の承諾が得られれば、腎血流量を十分に保ち、腎機能の維持回復を目的に輸液量を増加させる。時間100ml以上の尿量を目標とし、電解質を正常に維持する必要がある。血圧維持のために使用されていたカテコールアミンは、減量することが多いが、ドナー治療上主治医の判断となり、患者家族との話し合いなどで変更が困難な場合が多くみられる。脳死状態に至ったドナーは、尿崩症を併発し、脱水による

腎機能低下や電解質異常をきたしやすいので、尿崩症治療と電解質管理が必要である。移植医の立場からは良好な状態でグラフトを摘出したいが、死線期が長期化する場合などドナー担当医とドナー家族の関係には十分配慮しながらドナー管理を行うべきと考える。

カニューレーション

当施設では、脳死下に家族の同意が得られている場合、心停止前にダブルバルーンカテーテルを用いたカニューレーションを行っている。カテーテルの挿入は、原則的にベッドサイドで行っている。脳死判定が終了している場合には、文書による家族の承諾を得た上で、血圧が50mmHg程度まで下降した時期に、脳死判定が出来ていない場合には心停止直後に行う。あらかじめドナーの剣状突起から鼠径部のカテーテル挿入部位に実際に挿入するカテーテルを置いて距離を測定し、カテーテル留置に際し大腿動脈内の最近位端となるカテーテル部に絹糸でマーキングしておく。当施設では藤田らが開発に関わったクリニー社製ダブルバルーンカテーテルを用いているが^{2,3)}、12Fr、14Fr、16Frの3種類があり、ドナーの年齢、性別、身長などからカテーテルのサイズを選択し使用する。当施設では12Fr、14Frを常時準備している (Fig. 1)。

カテーテル挿入前の準備として、鼠径部を剃毛する。基本的にドナーの右に留置を予定するが、既に他のカテーテル留置が行われている場合は左とする。鼠径靭帯に沿って5～6cmの横切開を加える。筋膜を開いて大腿動脈、大腿静脈をそれぞれ2～3cm剥離する。動静脈は末梢側を結紮し、中枢側に通常2本結紮糸を通しておく。大腿動脈に小横切開を加え、腹部大動脈まで挿入する (Fig. 2)。絹糸のマーキングを参考に、先端が剣状突起の高さに位置するようにカテーテルを固定する。挿入前には必ずバルーンを一度拡張させて、破損のないことを確認する。青が中枢側のバルーン、緑が末梢側のバルーンにつながる。バルーンは10～20mlで拡張させる。カテーテル挿入に際し、先端に勾のある器具を用いるとバルーン損傷を起こ

すことがあり、使用を控える。位置確認には超音波を用いて先端のバルーンを確認することもある。大腿動脈が細い場合など、無理にカテーテルを挿入しようとすると動脈が裂けていく場合があり、小児用ケリーなどで切開を加えた大腿動脈の血管壁を内外で把持しておくといよい。次いで脱血用に大腿静脈から14Frあるいは16Frの胃管カテーテルを留置する (Fig. 3)。静脈の剥離操作中カテーテル挿入を予定する付近に分枝が多くみられる

ことがある。分枝のないところへの操作を心掛けるが、必要な場合は操作をいとわず、一つずつ結紮切断していく。胃管カテーテルは下大静脈に達していれば十分であり、挿入しすぎると摘出操作で腎静脈を損傷することがあるため注意を要する。動静脈のカテーテルにヘパリン生食を用いて、通過を再確認し、コッヘルでしっかりクランプする。留置が終了したら、皮膚を縫合し、この時の縫合糸を用いてカテーテルが抜去されないよう固定す

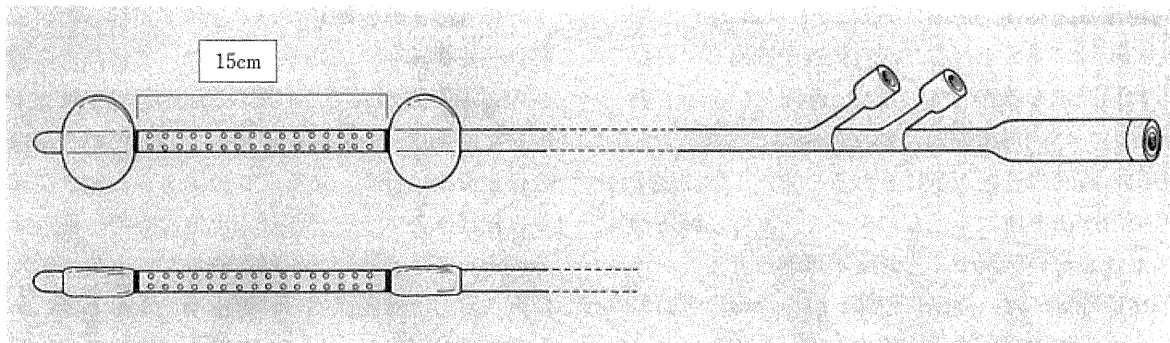


Fig. 1 ダブルルーメンカテーテル
2つのバルーンの間隔は15cmで、1cmおきに小孔が設けられている。バルーン的位置は透視下で確認できる。

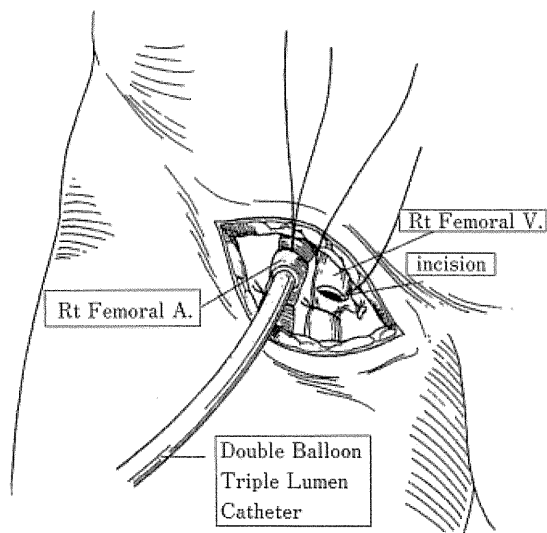


Fig. 2 ダブルルーメンカテーテルの挿入
右 (または左) 鼠径部に5~6cmの横切開を加え、大腿動静脈を剥離し、末梢部を結紮する。動脈切開部からダブルバルーンカテーテルを挿入し、カテーテルの先端が剣状突起の高さに来るよう固定する。大腿静脈にも小切開を加え、脱血用の胃管チューブを下大静脈まで挿入する。

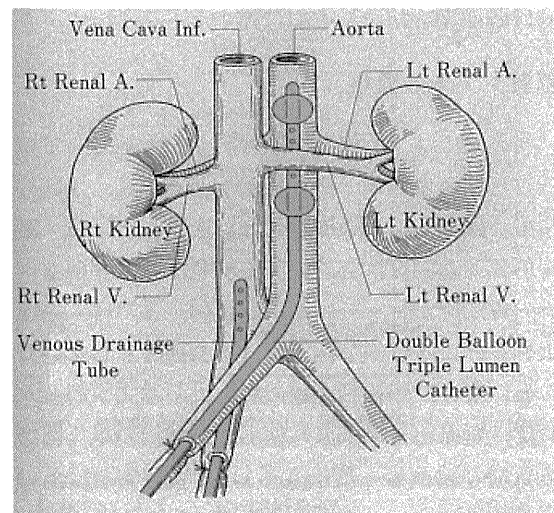


Fig. 3 体内局所灌流冷却法
心停止後にダブルルーメンカテーテルの2つのバルーンを膨らませ、この間に開けられた小孔から冷却灌流液を腹部大動脈に注入する。灌流用ポンプにより灌流速度を20ml/kg/分前後に調整する。

る。あまり強く結紮するとバルーンを膨らませる時に困難となる場合があるので注意を要する。

カテーテル挿入から心停止まで時間を要する場合、6時間毎に動脈のカテーテルにヘパリン生食を用いて通過を確認する。

体内局所灌流冷却法

ドナーの心停止後、担当医からドナーファミリーへの死亡宣告があり、ドナーファミリー退室後体内局所灌流冷却を開始する。ドナーファミリーに対しグリーンケアに時間を要する場合や警察の検死が行われる症例でも、体内局所灌流冷却法を用いることで阻血時間の短縮につながる。WITは記録上、心停止時間ではなく担当医からドナーファミリーへの死亡宣告時間から灌流開始時間までとして記載される。心停止前に可能であればヘパリン10,000単位を静脈内投与する。体内局所灌流冷却は冷却した乳酸化リンゲル液を、体内局所灌流冷却用に試作したポータブル灌流用ポンプを用いて行っている。灌流用の回路はメラ エクセラインN（型式名古屋KKA-2）を用いている。回路には一度に8本の灌流液をつなぐことが出来るよう工夫されている。実際に用いる灌流液はハルトマン液pH8 1,000mlを用い、初期灌流液の5本には灌流液1本に対してヘパリン2,000単位とサクシゾン200mgを追加している。灌流量は1分間1L前後（ドナーの体重1kgあたり20ml）となるよう調節している。灌流開始と同時に下大静脈に留置した脱血用胃管カテーテルを解放する。これにより両腎は急速に冷却され、WITは短縮される。我々のポータブル灌流用ポンプにはバッテリーが装着され、ポンプを作動させたまま体内局所灌流冷却を維持しながら、ドナーを手術室まで搬送することが可能である。搬送前に気管チューブは抜去するが、胃管チューブは挿入したままとして搬送する。搬送中もドナーの腹部あるいは背部を時々触診しながら、冷却を確認する。尚、脱血用の静脈留置カテーテルの位置が不適当な場合やダブルバルーンカテーテル先端のバルーンの膨らみが不十分な場合、破損している場合などは、ドナーの顔面に浮腫が出現するので注意を要し、

搬送中随時観察するよう心掛ける。

心停止ドナーからの腎摘出

手術室ではドナーは通常手術と同様、ポピドノードによるブラッシング、皮膚消毒、ドレーピングの後黙祷を行ってから手術を開始する。手術は皮膚切開を剣状突起から恥骨結合までの正中切開とする。ただし恥骨結合側は下まで切り過ぎ、膀胱をあけないよう注意する。開腹は腹壁に消化管の癒着があればこれを丁寧に剥がしながら行う。腸管損傷を来せば、移植腎が汚染されることになるので、手術既往のあるドナーでは開腹は慎重に行う。当施設ではこれを避ける工夫として、肝臓の前面で腹膜を切るよう心掛けている。

開腹後、下行結腸外縁で左後腹膜を開き、左尿管を確保し下端まで剥離して結紮切断する。この際尿管の栄養血管を可及的に残すよう周囲の結合織を十分つけるように心掛ける。結腸間膜の剥離は左腎前面と左腎静脈が露出されるまで内側に向かって行う。脾臓を内側へ脱転し、膵臓も左腎上極から剥離しておく。次に右後腹膜の切開を回盲部より開始し、上行結腸外側まで切開を進める。右尿管を確保し下端まで剥離して結紮切断する。尿管に対する留意点は左と同じである。盲腸、上行結腸、十二指腸を右腎前面から順次内側へ剥離し、右腎静脈と下大静脈が露出されるまで行う。次に肝十二指腸靭帯で肝動脈、門脈、総胆管をそれぞれ結紮切断する。総胆管の切断時にはイソジンで消毒の後切断している。下大静脈は腎静脈起始部の頭側で結紮切断しておく。次いで横隔膜の腰椎部内側脚を切開し、横隔膜直下にある腹部大動脈を手指的に剥離する。術者の指で腹部大動脈を全周剥離確保した後、腹部大動脈に2本指示糸を通す。腹部大動脈を横切開すると、内部に留置していたダブルバルーンが確認される。先端部のバルーンを拡張させたまま腹腔内に引き抜き、未冷却の腹部大動脈頭側の血液が術野に流入しないよう注意しながら、頭側の腹部大動脈を結紮し、次いで足側の腹部大動脈を結紮する。体内局所灌流冷却はこの時点で終了する。上腸間膜動脈、下腸間膜動脈をそれぞれ結紮切断し、腸間膜を完全

に遊離する。これにより、肝と胆嚢以外の腹腔内臓器は左側に脱転可能となり、両腎ならびに両尿管の剥離操作が同一視野で可能となる。両腎は副腎を付着させたまま周囲の結合織ごと完全に遊離し、横隔膜下で切断された腹部大動脈、下大静脈を足側に向かって鋭的に剥離する。両血管と腎を把持し摘出臓器を損傷しないよう、切離は椎体に沿うように行っていく。また、下端まで剥離された両側尿管は損傷を防止すべく頭側に挙上しておく。腹部大動脈、下大静脈は大動脈分岐部の高さで切断し、両腎は尿管を十分な長さに保持したまま、周囲の結合織とともにen-blocで摘出する。腎の摘出に際しては、腎基部、尿管に張力が加わらないように注意しながら行う。

最近では体内局所灌流冷却に加えて、開腹後直ちに用手的に両腎を腎周囲組織とともに背側の腸腰筋から剥離し、氷冷水をいれるポケットを作成し、準備しておいた氷冷水を直ちに腹腔内へ挿入する表面冷却を追加している⁴⁾。局所灌流冷却と併用することで速やかに十分な冷却が行える利点がある。

大動脈分岐部の高さで切断した腹部大動脈、下大静脈は、さらに足側に向かって剥離を加え、必要な場合は総腸骨から内外腸骨動脈分岐に至るところまで動脈、静脈を採取し、ドナーを閉創する。

グラフト摘出後の処理と冷却保存

摘出した両腎はバックテーブルへと移し処理を行う。前後を反転して、大動脈を背側正中で縦切開し、大動脈内腔から左右の腎動脈を確認する。複数腎動脈が存在することもあり、それぞれの大動脈分岐部から腎灌流保存液を注入し腎を再灌流する。当施設ではこれまで基本的にEuro-Collins液で再灌流、保存していたが、保存効果の向上のためにはUW液を使用すべきと考える。左右の腎動脈は大動脈カフごと左右に切離する。左腎静脈は下大静脈流入部で切離する。右腎静脈には下大静脈をつけたままとし、移植施設での腎静脈形成に委ねる。腎とともに摘出された副腎や腎周囲組織は腎門部と下極を除いて除去し、ドナーへ戻す。

灌流液の一部と左右の腎盂尿を採取し、感染の

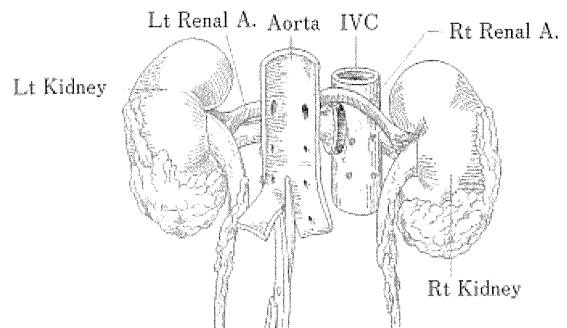


Fig. 4 腎の分離

バックテーブルでen blockに摘出された両腎を前後に翻転する。大動脈を背側で正中切開し、内腔から腎動脈の位置と数を確認する。両側の腎動脈には大動脈カフを付け、左腎静脈にも下大静脈カフを付ける。右腎静脈には下大静脈を付けたまま残しておく。

検索を行う。左右の腎臓は二重のプラスチック袋内で灌流保存液に浸けたまま単純冷却とし、さらに氷冷水を満したプラスチック容器に密封しドレープをかける。クーラーボックスに梱包後ネットワークを通じて移植施設に搬送を委ねる。

本灌流摘出法の特徴、利点欠点、今後の改良点、展望

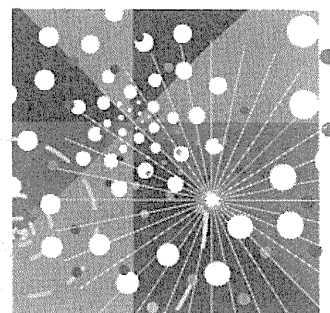
ダブルバルーンを用いた体内局所灌流冷却を用いることにより、阻血時間が短縮される。ドナーの心停止後、諸事情により直ちに腎摘出が行えない場合でも、臓器の持つviabilityを低下させることなく維持させることが可能である。腎摘出に際しては、既に灌流冷却が進んでいるため、摘出に習熟していない術者の場合でも、慌てず余裕を持って操作を行うことが出来るという利点がある。また、本灌流法を利用することで、心停止下の状況でも、脾臓を摘出して精製し、脾臓移植に必要なラ氏島を分離し、I型糖尿病患者への脾臓移植が施行された⁵⁾。一方灌流用ポンプや多くの灌流液を必要とするため、本灌流摘出法を行う場合、機材搬送や待機に際し十分な人員を確保する必要がある。保存灌流に関しては従来Euro-Collins液で再灌流、保存していたが、保存効果の向上のためには現時点ではUW液を使用すべきと考える。さらに、Histidine-Tryptophan Ketoglutarate (HTK)

液，ET-Kyoto液など新たに臨床導入されつつある灌流液についても検討が必要である。最近では体内局所灌流冷却に加えて，開腹後直ちに用手的に両腎を腎周囲組織とともに背側の腸腰筋から剥離し，氷冷水をいれるポケットを作成し，準備しておいた氷冷水を直ちに腹腔内へ挿入する表面冷却を追加する工夫を加えている。局所灌流冷却と併用することでさらに速やかに冷却が行える利点があり，今後併用していく方針である。臓器摘出後の臓器保存に関しては，従来の単純冷却保存法を継承しているが，欧米ではいわゆるマージナルドナーからの腎提供の場合，低温持続灌流（machine perfusion）を行うことが推奨されている⁶⁾。本邦では臨床応用には至っていないが，今後検討されるべき保存法と考えられる。

文 献

- 1) Hoshinaga K, Shiroki R, Fujita T, et al. : The fate of 359 renal allografts harvested from non-heart beating cadaver donors at a single center. *Clin. Transpl.* 1998 : 213-220, 1998.
- 2) 藤田民夫, 浅野晴好, 玉井秀亀ほか : Double Balloon Catheterによる死体内局所的腎灌流法の実験的観察及び臨床応用. *日泌尿会誌* 72 : 452-459, 1981.
- 3) 藤田民夫, 平林 聡, 名出頼夫ほか : 死体腎摘出腎における死体内局所的腎灌流法の臨床応用. *移植* 21 : 525-531, 1986.
- 4) 杉谷 篤, 北田秀久, 大田守仁ほか : 当施設における献腎摘出方法. *Organ Biology* 13 : 53-64, 2006.
- 5) Nagata H, Matsumoto S, Okitsu T, et al. : Procurement of the human pancreas for pancreatic islet transplantation from marginal cadaver donors. *Transplantation* 82 : 327-331, 2006.
- 6) Moers C, Smits JM, Maathuis MH, et al. : Machine perfusion or cold storage in deceased-donor kidney transplantation. *N Engl J Med.* 360 : 7-19 ; 2009.

膵臓移植



杉谷 篤

藤田保健衛生大学臓器移植再生医学教授

吉田淳一

藤田保健衛生大学肝脾外科助教

星長清隆

藤田保健衛生大学腎泌尿器外科教授

膵臓移植とは、おもに1型糖尿病患者でインスリン分泌が枯渇した患者を対象に、血糖コントロールの正常化、2次性合併症の発生・進展阻止、そして救命・延命を目的として行なうもので、欧米では1型糖尿病の根治療法として確立されています。本稿では、糖尿病を専門とする内科系の医師の方をはじめ、コメディカルスタッフにも理解していただくことを目的に現状を概説します。

膵臓の機能と糖尿病

どういう人が膵臓移植の適応になるのか

.....

膵臓は胃の後ろで脊椎の前にある、横に長く15cmぐらいでピストルのような形をした臓器です。十二指腸に近い膵頭部と、左側の脾臓に向かって伸びる膵体尾部とに分けられます。消化酵素や重炭酸を産生して十二指腸に分泌する外分泌組織と、インスリンやグルカゴンなどの血糖調節をするホルモンを産生して血中に分泌する内分泌組織からできており、後者は組織像で見ると外分泌組織の大洋に浮かぶ島のように点在してみえるので、膵島、あるいは発見者の名前にちなんでランゲルハンス氏島と呼ばれています。

遺伝素因やウイルス感染などを契機に、膵島細胞に対する自己抗体ができて自分の膵島細胞を破壊してしまい、急に発症して重篤な

高血糖、多飲多尿、昏睡などの症状をひきおこすのが1型糖尿病です。若年発症が多いため若年型糖尿病、また、ただちにインスリン注射が必要になり、かつ生命維持に不可欠なのでインスリン依存性糖尿病 (IDDM) とも呼ばれます。これに対し、成人になってから、過食や肥満、運動不足で血糖値が上がると膵島はインスリンを産生して対応しますが、過度になると疲弊し、相対的にインスリン量が不足し糖尿病になることがあります。これが2型糖尿病で、成人型糖尿病とも呼ばれます。当初は食事療法、運動療法や経口血糖降下剤などで対応し、しだいに膵島が疲弊してくるとインスリン注射が必要になることから、インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) とも呼ばれます。

インスリン分泌細胞が枯渇した1型糖尿病で、インスリン注射では血糖コントロールが困難な人を対象にして、発症まもないところに膵単独移植 (pancreas transplantation alone; PTA) が選択され、糖尿病性腎不全を併発すると膵腎同時移植 (simultaneous pancreas kidney transplantation; SPK)、あるいは腎移植を先行したあとに腎移植後膵移植 (pancreas after kidney transplantation; PAK) が選択されます。

国際膵臓移植登録によると¹⁾、世界における膵臓移植の2004年末までの累積症例数は2

万3034例に達し、2000年以降は年間約1700～1800例が全世界で行なわれています。本邦でも、膵臓移植中央調整委員会の尽力によって膵臓移植の登録から移植手術までを全国支援体制で行なえるようになり、1997年10月の臓器移植法制定後、2000年に第1例目の脳死下膵腎同時移植が行なわれ²⁾、2011年1月20日現在、脳死ドナーから85例、心停止ドナーから2例の計87例のSPKあるいはPAK、PTAが施行されました。また、生体ドナーからの部分膵移植も18例が施行されています。表1に施設別の膵臓移植実施数を示しました。

一方、膵臓移植については、2000年のエドモントンプロトコルで良好な成績が発表されましたが³⁾、その後の多施設からの報告で、長期成績が^{かんばしくなく}、複数ドナーからの移植で感作される危険があることが指摘され、欧米では実験的な医療として位置づけています⁴⁾。現時点では、膵臓移植の適応は、①心機能や全身状態が悪く長時間の全身麻酔に耐えられない、②動脈硬化が高度で血管吻合ができない、③患者が膵臓移植を拒否している、というような場合に限定され、今後の免疫抑制療法の改善や再生医療の進展を待たねばならないでしょう。

膵臓移植手術の実際

手術はどういうふうにするのか

……………

本邦で施行された脳死あるいは心停止ドナーからの膵臓摘出（ドナー手術）には、海外例とは異なる特徴があります。

日本臓器移植ネットワークから第一報を受けると、各臓器の移植施設はそのレシピエント候補に移植を受ける意思を確認します。ただちに摘出チームを編成し、交通手段を確保して、摘出道具を携えて提供病院に集合します。膵臓摘出については、小腸、肝臓の摘出を優先して肝膵別個にするか、あるいは肝膵

表1 膵臓移植施設別実施数 (2011年1月20日現在)

施設名	脳死・心停止	生体
九州大学	22	
大阪大学	20	1
東京女子医科大学	16	
藤田保健衛生大学	5	2
京都府立医科大学	5	
東北大学	4	
神戸大学	4	
千葉東病院	3	13
福島県立医科大学	2	
北海道大学	2	
名古屋第2赤十字病院	2	
新潟大学		2
広島大学	1	
香川大学	1	
	87	18

一塊で摘出したのち分離するかにより、また先行する摘出臓器の種類によって、摘出手技と摘出に要した時間が異なってきます。

心・肺を摘出する胸部チームと腹部チームに分かれて、それぞれ大動脈に灌流用のカニューラを挿入します。摘出後の搬送経路や時間経過を考慮したうえで、胸部と腹部で同時に灌流を開始するとともに、腹腔内に氷冷水を入れて急速に臓器を冷却します。膵臓を摘出した後に、左右腎臓を一塊として摘出し、bench surgeryで左右に分離して、膵腎同時移植では1腎を膵臓とともに保存液の中に入れて移植施設に持ち帰ります。腹部臓器の灌流・保存にはUniversity of Wisconsin (UW)液を用います。

その間に、連絡を受けたレシピエントは移植施設に到着して、術前検査や透析を受けて待機しています。第一報から摘出チームが帰還するまで12時間以上あるので、移植施設とレシピエントには十分な準備時間があります。

移植病院でのレシピエント手術は膵グラフトのbench surgeryからはじまります。膵実質の脂肪浸潤や灌流状態を確かめて、十二指腸を短縮し周囲組織をトリミングします。血管切離腺は肝臓や小腸に優先的に供与して

いるので、血行再建を行ないます。膵頭部と膵体尾部の動脈をドナー腸骨動脈のY字部分を用いて一本化したり、短い門脈はドナー腸骨静脈を用いて延長しておきます。本邦例においては、肝動脈にさらにI字グラフトを間置き、胃十二指腸動脈を介し膵頭部の血流を保つような工夫をすることが多くみられます。

レシピエント手術では、原則として別々の下腹部斜切開を用いて膵臓を右腸骨窩の腹腔内に、腎臓を左腸骨窩の腹腔外に移植しています。膵臓は全虚血時間が16時間以内になるよう先に移植します。右下腹部斜切開を加え、各層を確認しながら開腹します。腸骨動静脈の周囲組織を剝離して吻合に適した部位を探し、静脈、動脈の順で外腸骨動静脈に端側連続吻合を作成します。再灌流は静脈のほうから行ない、つづいて動脈を開放します。止血を確認し、脾臓を摘出します。

脾動脈、上腸間膜動脈の拍動が触知でき、静脈血流、膵実質の血流も良好ならば、十二指腸に膵液が充満してきます。再灌流直前にステロイドを静脈内投与します。正常なグラフトは膵液を産生するとともにインスリン分泌がはじまり、術前の血糖200~300mg/dℓが手術室を退室するころには100~150mg/dℓにまで低下します。

膵液の流出経路として、膵グラフトの十二指腸を小腸か膀胱に吻合します。膵腎同時移植の場合は、対側に腎移植を行ないます。左下腹部斜切開で腹膜外腔を開き、外腸骨動静脈を露出して端側吻合で腎動静脈を吻合します。尿管膀胱吻合は外側から尿管と膀胱の粘膜を吻合して閉創し、手術を終了します。

登録待機患者

どんな人がどのように登録待機しているか
.....

2011年1月20日現在、18施設が膵臓移植実施施設として認定されており⁹⁾、中央調整委員会の下に認定施設の代表からなる実務者委

員会が組織されています。そこで作成されたガイドライン「膵臓移植に関する実施要綱2001年版」(近日中に改訂予定)にしたがって運用されています。

レシピエントの登録作業は、膵臓移植または膵腎同時移植を希望して患者主治医により膵臓移植中央調整委員会に申請された書類を、移植が行なわれる地域の適応検討委員会に委託し、当該患者の膵臓移植の適応と耐術性を検討するという手順で行なわれています。地域適応検討委員会は、日本糖尿病学会の各地方会支部に一致した地域(7支部)よりなり、2名の委員と日本腎臓学会より選出された2名の合計4名で申請書が検討されています。

日本臓器移植ネットワークへの膵臓移植登録は1999年3月より開始されました。2010年5月末までに、日本臓器移植ネットワークに登録された患者数は累計295名で、11年1月4日現在の登録者数は174名と報告されています⁹⁾。01年以降は毎年20名弱の新規患者が登録されていますが、登録後に糖尿病性合併症などにより28名が死亡し、20名が登録を取り消しています。待機期間が5年以上の患者は59名にのぼります。

本稿では、膵・膵島移植研究会で公表されたデータ、日本臓器移植ネットワークのホームページ、自験例などから可能なかぎり最新の情報と海外文献を加えて、本邦の膵臓移植の現状を要約します。

米国の膵臓移植と比較して本邦症例の際だった特徴は、40歳以上の高齢ドナーが63%、死因が脳血管障害の場合が59%を占めていて、心停止ドナー2例も含めた膵臓移植のドナーという観点から述べると、その多くが“marginal donor”の範疇に入ることです。レシピエントについても、長期のインスリン治療歴、透析歴に加え合併症が進行していて、条件のきびしい“marginal recipient”が増えています。藤田保健衛生大学のレシピエントに関しても、他施設からの変更希望も含め

図1 生存率とグラフト生着率

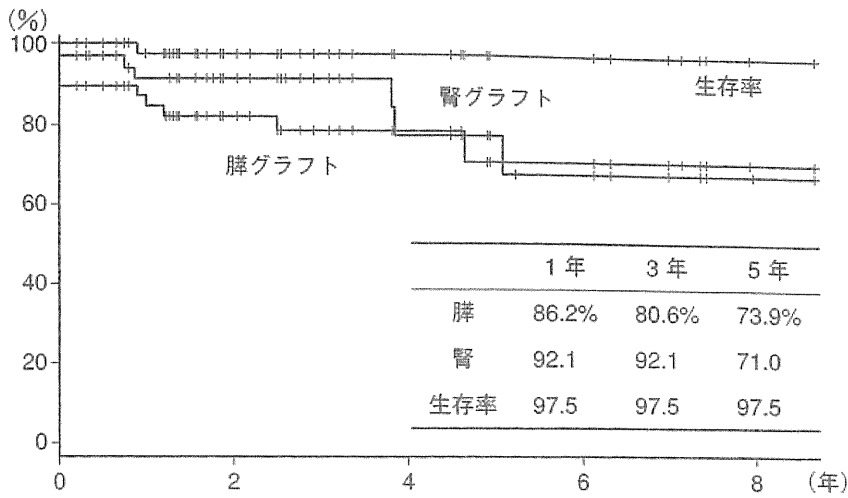


表2 提供率と生着率：日米比較

	米 国 (1999~2004)				日 本 (2000~2007)					
	ドナー数	提供率 (%)	1年生着率 (%)	3年生着率 (%)	ドナー数	提供率 (%)	移植者数	グラフト ロス	1年生着率 (%)	3年生着率 (%)
全臓器	6457				62					
腎	5754	89.1	88.7	78.4	55	88.7	105	11	95.0	86.8
肝	5682	88.0	71.5	70.6	41	66.1	44	11	85.7	78.7
心	2120	32.8	85.3	77.2	49	79.0	49	2	97.6	97.6
肺	962	14.9	77.0	57.7	35	56.5	37	10	76.9	68.2
膵	1773	27.5	85.1	76.8	42	74.6	41	4	91.4	80.6

た登録待機と審査中、すでに移植した例を含め31名のレシピエント候補を解析すると、平均年齢が41.5歳、糖尿病治療歴28.4年、透析歴7.4年、平均待機期間1482日で、欧米に比較して悪い条件のもとで移植を実施しなくてはならない状況となっています。それでもネットワークの尽力により、全体では臓器搬送時間が平均3時間59分、膵臓と腎臓の総虚血時間はそれぞれ11時間42分、12時間37分と迅速に提供、移植が行なわれています。

移植成績の概要

実際の移植数と結果はどうなっているか

.....

2010年7月17日に改正臓器移植法が施行され、その前後で脳死ドナーの提供数と膵臓移

植の実数に大きな変化があったので、ここでは臓器移植法改正前までの64例の成績を紹介し、改正後の23例については後に詳述します。2000年に脳死ドナーから第1例目の膵臓移植（SPK）が行なわれ、06年に9例、07年には12例と漸増しましたが、08年10例、09年7例と減少し、10年は7月までに3例ありました。04年以降は生体ドナーからの膵臓移植が増えています。膵臓移植事務局から公表されたレシピエント54名の生存率と生着率だけを図1に提示しました。1例（SPK）が移植後11カ月に原因不明の心肺停止で死亡していますが、そのほかは全例生存しており、生存率は97.5%、膵グラフト、腎グラフトの5年生着率はそれぞれ73.9、71.0%です。

表2に、米国と日本の脳死ドナー総数に対

する膵臓提供率と生着率を比較して示しました。1999年から2004年までに米国で発生した死体ドナー6457例のうち、膵臓提供がされたのは1773例 (27.5%) に対し、00年から07年までに日本で発生した脳死ドナー62例のうち42例 (74.6%) で膵臓が提供されています。生着率をみると、米国の3年生着率が76.8%であるのに対し、日本は80.6%と良好な結果を出しています。

米国の報告では、1999年から2003年5月15日までの膵臓移植患者の1年生存率は、SPK 95.0%, PAK 94.9%, PTA 98.4%, 移植膵グラフトの1年生着率はSPK 84.7% (腎グラフトでは92%), PAK 78.5%, PTA 78.2%でした⁹⁾。とくに、PAKとPTAの生着率が飛躍的に改善しており、これは移植にまつわる technical failure の減少と、強力で副作用の少ない免疫抑制剤の登場によるところが大きいとしています。

長期成績

糖尿病性合併症や QOL は改善したか

.....

前項では、日本の膵臓移植全体の生存率、生着率を紹介しましたが、膵臓移植、膵腎同時移植を受けたことによって、長期糖尿病による合併症や QOL は改善したのでしょうか。筆者が九州大学時代に執刀した症例については、ほかの文献に公表していますので⁶⁾、ここでは藤田保健衛生大学で移植希望の29名と臓器移植法改正後に施行した5例を加えて簡単に紹介のみしておきます。

平均して14歳ごろに糖尿病を発症、35歳ごろに透析導入となり、低血糖発作をおこさないように、HbA1c を7%ぐらいに保っている人が多いです。心機能、血管系については登録検査のときにきびしくチェックをしますが、検出されにくい合併症として、下肢末梢の感覚障害、起立性低血圧などの自律神経障害、便秘・下痢・腹部膨満・嘔吐などの消化

管機能障害、萎縮性・神経因性などの膀胱機能障害があり、移植時や移植後に問題となってくる場合があります。また、突然死する患者では自宅での不意な低血糖による意識消失、誤嚥性肺炎、感染の悪化などが多く、あれだけ厳格な適応検査をクリアしても待機中の死亡率は10%に及んでいます。

九州大学で執刀したレシピエント19名 (SPK 17名, PAK 1名, PTA 1名) の長期糖尿病と腎不全にともなう合併症は改善したのでしょうか。運動神経伝導速度 (脛骨神経)、感覚神経伝導速度 (腓腹神経)、自律神経機能 (安静時 CVrr)、胃排出能 (¹³C オクタ酸呼気試験) で調べた消化管機能障害も、移植後2年ぐらいから改善傾向を認めます。大動脈波速度 (baPWV)、頸動脈内中膜厚、左心室壁厚で調べた動脈病変も改善していました。また足潰瘍を繰り返していた2名の患者は、移植後3年には治癒して再発を認めなくなっていました。血糖コントロールを正常に保ち、腎機能を補完することによって、1型糖尿病による生命予後と QOL 改善を期待できます。

また、移植後の社会生活は改善したのでしょうか。待機患者17名、膵臓移植患者10名について、2年間にわたり2回 SF-36 を用いて身体的、社会的、精神的な QOL も報告しています。移植患者10名の平均年齢は36.0歳、女性9名、男性1名で、平均糖尿病罹病期間22年、平均透析期間4年、平均待機期間27カ月であり、全例がインスリン療法と透析療法から離脱できています。本人が感じる身体的健康度、精神的健康度はともに待機患者に比べて著明に改善し、日本人の平均レベルまで到達していました。また、女性レシピエント14名のうち、30歳代の未婚女性は6人いましたが、そのうち3人が膵腎同時移植後に結婚しており、移植後の第二の人生を享受しています。

表3 臓器移植法改正後の脳死下臍移植・腎移植

(2011年1月20日現在)

	臓器提供日	提供病院	臍臓移植施設	臍臓移植 レシピエント	臍臓移植	対側腎移植施設
1	2010/ 8/10	関東甲信越地方の医療機関	藤田保健衛生大	50歳代女性	臍腎同時	群馬大
2	2010/ 8/19	近畿地方の医療機関	名古屋第2日赤	30歳代女性	臍腎同時	神戸大
3	2010/ 8/22	東海地方の医療機関	名古屋第2日赤	30歳代女性	臍腎同時	藤田保健衛生大
4	2010/ 8/27	松山赤十字病院	東京女子医大	40歳代女性	臍腎同時	愛媛県立中央
5	2010/ 8/29	関東甲信越地方の医療機関	九州大	40歳代女性	臍腎同時	千葉大
6	2010/ 9/ 4	東北地方の医療機関	藤田保健衛生大	20歳代女性	臍単独 PTA	福島医大・福島医大
7	2010/ 9/ 7	関東甲信越の医療機関	東京女子医大	40歳代女性	臍腎同時	長野日赤
8	2010/ 9/12	市立札幌病院	藤田保健衛生大	50歳代女性	臍腎同時	市立札幌
9	2010/ 9/18	近畿地方の医療機関	東京女子医大	40歳代女性	臍腎同時	近江八幡
10	2010/ 9/29	市立札幌病院	東北大	40歳代女性	臍腎同時	札幌北楡
11	2010/10/ 1	東北大病院	大阪大	40歳代女性	臍腎同時	仙台社保
12	2010/10/13	西日本地方の病院	東京女子医大	40歳代女性	臍腎同時	和歌山日赤
13	2010/11/ 3	九州大学病院	藤田保健衛生大	30歳代女性	臍腎同時	福岡日赤
14	2010/11/26	札幌医大病院	東北大	40歳代女性	臍腎同時	市立札幌
15	2010/12/ 2	関東地方の病院	千葉東	60歳代男性	臍腎同時	東京女子医大
16	2010/12/ 4	九州大学病院	藤田保健衛生大	30歳代男性	臍腎同時	九州大
17	2010/12/10	大阪市立総合医療センター	千葉東	40歳代女性	臍腎同時	大阪市大
18	2010/12/13	長崎医療センター	九州大	40歳代男性	臍腎同時	長崎大
19	2010/12/18	岐阜県総合医療センター	京都府立医大	30歳代女性	臍単独 PAK	岐阜大・豊橋市民
20	2010/12/18	関東地方の病院	香川大	50歳代女性	臍腎同時	北里大
21	2010/12/25	藤田保健衛生大学	東京女子医大	40歳代女性	臍腎同時	藤田保健衛生大
22	2010/12/29	大阪市立大学	千葉東	40歳代女性	臍腎同時	関西医大
23	2011/ 1/ 2	福井大	神戸大	30歳代女性	臍腎同時	福井大

臓器移植法改正後の臍臓移植

.....

2010年7月17日、改正臓器移植法が施行されて以後、これまでに全国で31例の脳死ドナー提供が行なわれ、改正前と比べて状況が変わってきました。ドナー本人の生前意思表示がない場合、家族承諾のみで脳死判定、臓器提供が可能になり、実際に提供31例のうち30例が家族承諾によるもので、高齢者の提供や医学的理由で臍臓摘出・移植が却下されるケースも増えてきました。

また、提供された臓器とレシピエントをみると、心：21名、肺：23名、肝：30名、小腸：2名、臍（臍腎含む）：23名、腎：38名と、多くのレシピエントが移植を受けています。臍臓移植レシピエント23名に関する提供病院と移植施設を表3に示しましたが、藤田保健衛生大学では4名の臍腎同時移植、1名

の臍単独移植、2名の腎単独移植を施行しました。しかし、1名のレシピエントは移植時に判明した重篤な膀胱炎、尿路感染から敗血症で死亡しています。今後は、臍臓移植・臍腎同時移植も増加してくる一方で、ドナー、レシピエントともに適応が厳格に考慮されてくるものと思われます。

移植臍・移植腎を長もちさせるために

.....

このように臍臓移植後の長期成績がよくなってきたのは、前述したように technical failure の減少と強力な免疫抑制療法の開発・普及によるところが大きいです。一方でこれまでみられなかったような感染症への対応や、グラフト機能を長もちさせるための工夫も必要になってきました。

移植後数カ月以降いつでも発症しうるサイ

トメガロウイルス (CMV) 感染症は、症状が出る前に CMV アンチゲネミア陽性で見つかることが多く、免疫抑制剤とくにミコフェノール酸の減量・中止、ガンシクロビル投与で治療します。発見が遅れると、CMV 胃炎、肺炎、肝炎などを発症します。BK ウイルス感染症では血清クレアチニンの上昇をみて腎生検を行なうと、拒絶反応と酷似した組織所見を呈するので、ステロイドパルス療法をしていますが、発見が遅れると慢性拒絶様所見から移植腎廃絶にいたることがあります。尿中にデコイ細胞が出現する段階で免疫抑制剤を減量しなければなりません。また、最近地域性に散発したニューモシスチス肺炎も、数日で臨床症状が悪化します。ST 合剤の予防内服や点滴治療が必要となります。

規則的な免疫抑制剤の内服や外来通院、適切な食事、適度な運動などに加えて、移植臓や移植腎を長もちさせるための内科的治療が欠かせません。臓器移植患者が移植後に体重増加、過食すると、インスリン必要量が増えて、免疫抑制剤やステロイドそのものがインスリン分泌を抑制する、インスリン不応性の 2 型糖尿病のような状態になることもあります。インスリンの過剰産生・分泌を避け、移植臓を保護する目的で、 α -グルコシダーゼ阻害剤 (食後高血糖予防)、チアゾリジン誘導体 (インスリン抵抗性改善)、DPP-4 阻害剤 (高血糖改善) などの経口薬を処方します。高血圧に対しては各種降圧剤を投与しますが、正常血圧でも腎移植後のタンパク尿予防、腎保護の目的で ARB を投与しています。

このように、長期生着のためには外科系移植医とともに、移植患者を診ることもできる総合内科医の協力を得ることが必須の時代になっており、移植医療が一般医療、地域医療として拡大・普及していくことを願っています。

多くの 1 型糖尿病の患者は、早期発見・早期治療により病気と共存しながら人生を享受しています。しかし、日本人の 1 型糖尿病で進行が速い場合、10代で発症、30代で透析導入、40代で心疾患、脳循環疾患、感染症で死亡するという経過が懸念されており、本稿であげた患者さんは、まさしくそのような運命を背負った人たちです。このような内科的治療が困難な 1 型糖尿病の人に対しては、臓器移植あるいは臓器同時移植が、人生の最良のときを健康人と同様な充実した日々で送り、できるだけ長生きしてもらうための、現時点でもっとも効果的な治療法です。脳死移植が開始されて10年が経過し、さらに臓器移植法改正によって、全国で87人の患者さんが臓器移植を受けました。その多くが新たな人生をスタートすることができた事実を明記しておきます。

<文 献>

- 1) International pancreas transplant registry. <http://www.med.umn.edu/iptr/>
- 2) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男ほか: 臓器移植法実施後に施行された脳死下腎同時移植の 1 症例. 移植 36(3): 174-183, 2001
- 3) Shapiro AM, Lakey JR et al: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 343(4): 289-290, 2000
- 4) Bromberg JS, Kaplan B, Halloran PF, Robertson RP: The islet transplant experiment: Time for a reassessment. Am J Transplant 7(10): 2217, 2007
- 5) 日本臓器移植ネットワーク: 移植希望登録者数. <http://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>
- 6) 杉谷 篤, 吉田淳一, 星長清隆ほか: 臓器移植. 日本臨床 68(12): 2283-2290, 2010

[すぎたに・あつし/臓器移植再生医学]

[よしだ・じゅんいち/肝脾外科]

[ほしなが・きよたか/腎泌尿器外科]

特集 2 「移植医療の新展開—改正臓器移植法施行後 1 年を経過して—」

改正臓器移植法施行後の当院における変化： 提供病院において DAP を推進する移植医の立場から

日下 守，星長清隆

藤田保健衛生大学腎泌尿器外科学教室

はじめに

改正臓器移植法が 2010 年 7 月 17 日から施行され 1 年が経過した。脳死下での臓器提供が増加しつつあるものの、腎移植を例にとると、献腎移植希望登録者 1 万 2 千人に対し、献腎提供は、従来行われてきた心停止下献腎提供と合わせても年間 110 件前後にとどまり、平均待機年数は約 15 年と長く、臓器提供に関してはいっそうの普及啓発が必要である。臓器提供者の増加を図ることを目的とし、当院ではドナーアクションプログラム (DAP) を推進し、東海地区ならびに愛知県における臓器提供のモデル病院として事業を継続して展開してきた。当院は大学病院、提供病院そして移植施設という特色を持ち、当院での DAP に対する取り組みが愛知県、東海地区そして全国へ広がることを願い、改正臓器移植法施行を踏まえて、当院が行ってきた取り組みと変化について報告する。

当院での心停止下献腎提供

そして脳死下臓器提供

当院の概要は総病床数 1,494 床で、そのうち総合救命救急センターが 57 床存在する。内訳は脳外科の care unit である NCU が 14 床、循環器内科の care unit (CCU) 10 床、そして救急部の care unit (GICU) 33 床で構成され、主に心停止下の献腎提供は NCU から行われてきた。当院での心停止下の献腎提供数ならびに献腎移植数は、1997 年 4 月から 2011 年 10 月までにおのおの 525 腎ならびに 180 例に至っている¹²⁾。また、1986 年から 1989 年は移植医のいない状態でも献腎提供が継続して行われてきた。一方、脳死下の臓器

提供については法改正前の 2007 年にドナーカードを有するドナーから 1 例の提供があり、法改正後は 2011 年 10 月までに 3 例の提供が行われた (図 1)。

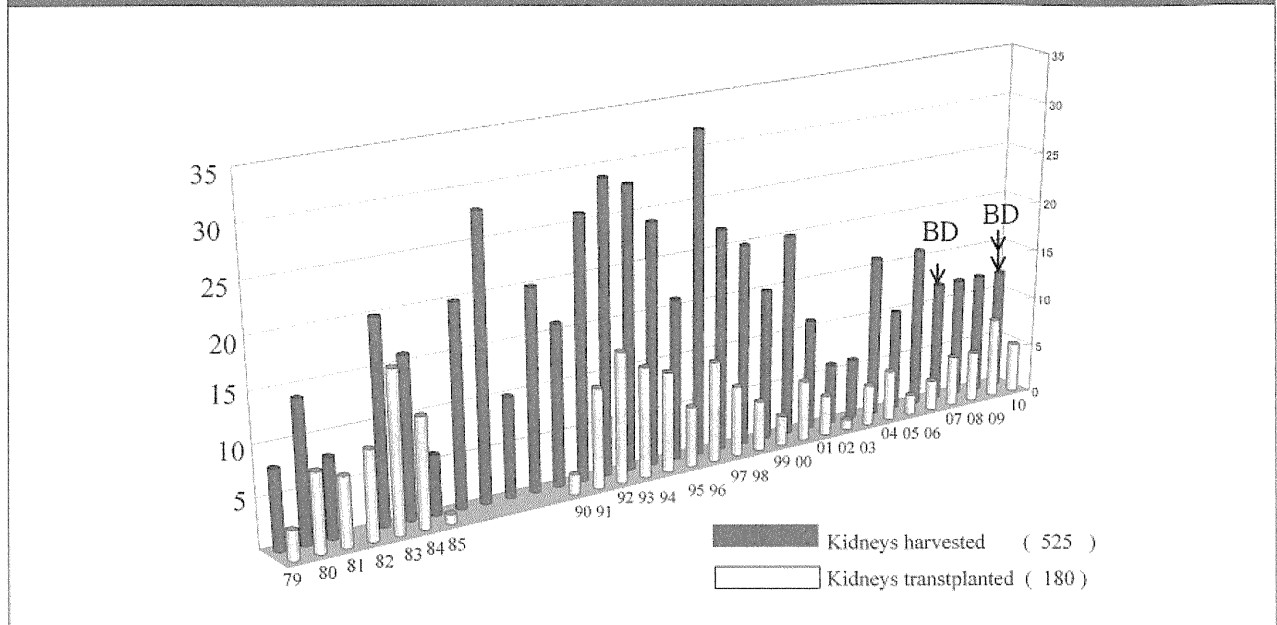
改正臓器移植法施行に向けて：

HAS 調査と MRR

2010 年 7 月の改正臓器移植法施行に向けて、2010 年度の DAP 活動目標を、当院および近隣 (関連) 病院を含めての臓器提供数の増加、具体的に年 10 例を掲げ活動を展開した。臓器提供数を増加させるためには、医療スタッフに臓器移植に対し関心を高めてもらう必要があると考えられる。具体的な活動として hospital attitude survey (HAS) 調査と medical record review (MRR) を継続して行い、普及啓発を広げることとした。HAS の目的は、実施することで医療スタッフの臓器移植への関心を高めるとともに、解析の結果から今後の医療スタッフへの啓発の方向性を示すことを目的とする。HAS および MRR の活動は 2008 年から開始し、HAS 調査は当院のみならず東海地区の近隣 5 大学病院にも協力を依頼した。この間、従来臓器提供を行ったことのない愛知県下の大学病院からの臓器提供を、2009 年に初めて実現させるに至った。

2010 年度は 5 大学病院のうち 4 大学から協力を得て、各大学 40 部ずつ 160 部送付し 52 名の回答 (33%) を得た。モデル病院である当院では、移植に関連する医療スタッフを対象に継続して本年度も HAS 調査を行い、91 名から回答が得られた。傾向として過去に臓器提供を行ったことのある病院と、ない病院では、回答率ならびに医療スタッフの臓器提供に関する意識に差が認められた。従来から当院で実施していた

図1 1997年から2010年における当院の心停止下献腎提供ならびに献腎移植数



MRRについては継続調査し、解析結果からドナーとなりうる患者の情報を収集し、臓器提供へつながりやすさ、つながりにくさなどに関する問題点を抽出した。MRRの実施は藤田保健衛生大学救命救急センターにてドナーコーディネーターを中心として行われた。2011年2月末までのMRRでは、医学的にポテンシャルドナーと考えられた患者は20名。そのうち18名(90%)に、オプション提示が行われた(前年度は78%)。8名から承諾を得て、そのうち2名が脳死下での臓器提供に至った。

臓器提供に関する普及啓発活動

1. 臓器移植シミュレーション

臓器移植に対する啓発活動の一環として、2010年7月13日、当院にて臓器移植法の改正に伴うシミュレーションを実施した。脳外科医を中心とする医師、看護師、コーディネーター、検査技師、事務など多職種が124名参加したシミュレーションとなり、院内でも関心を集めた。近隣病院や新聞、TVなどのマスコミ関係者に対しても参加を呼びかけた結果、東海地区では新聞、TVなどでも大きく取り上げられた。後に、当院での法改正後3例の脳死下臓器提供につながり、円滑に遂行する基盤となった。参加できなかった近隣病院からも多くの問い合わせを受けた。シミュレーシ

ョンについてはDVDを作成し、参加できなかった近隣病院へも配布した。

2. 市民公開講座

愛知県医師会と当科の共催で、臓器移植法改正の日にあたる2010年7月17日に市民公開講座を開催した。約100名の参加があり、移植医、コーディネーター、メディアなど多方面の参加者による講演と座談会を行った。臓器移植法の改正後も、愛知県における移植医療が円滑に進み、発展するよう、臓器提供の推進を呼び掛けた。同年7月25日には臓器提供側である当院の脳神経外科の主催で市民公開講座を開催し、約900名の参加があった。続いて11月7日にはNPO日本移植者協議会、日本移植学会主催で臓器移植フォーラムを開催し、約120名の参加があった。7月の市民公開講座との違いは、会の開催にあたり、移植を受けた患者やドナーファミリーが中心となって、会が企画運営されたことである。2011年3月12日には医師会主催のシンポジウムでも救急医療と臓器移植医療のシンポジストとして啓発活動を行った。いずれも、一般市民、医療スタッフ、患者家族などを巻き込んだ活動となり、臓器移植への関心を高めることに貢献できたと考えられる。前年度と比較し、開催回数も増え、主催者の立場が異なる会が開催され、普及啓発が各分野で進んでいることがうかがわれた(表1, 図2)。

表1 2010年度愛知県における当院の啓発活動

- 市民公開講座 2回
 - 愛知県医師会共催 7/17
 - 当院脳神経外科主催 7/25
- 臓器移植フォーラム 11/7
 - NPO 日本移植者協議会、日本移植学会主催
- 臓器移植シミュレーション実施 7/13
 - 当院主催 近隣病院、メディア参加よびかけ
 - 希望病院へシミュレーションDVD配布
- 救急医療・災害医療シンポジウム
 - 医師会主催シンポジウム 2011.3/2

図2 市民公開講座のパンフレット

●市民公開講座●
臓器移植法改正に向けて
 主催：愛知県医師会・名古屋市医師会

日時：平成22年7月17日(土)
 開演時刻：13:30～16:30

会場：東建ホール
 名古屋市中区丸の内二丁目1番31号

内容：挨拶 愛知県医師会会長 名古屋医師会会長 日本移植学会理事長

講演 司会：愛知県医師会会長 大野和光先生
 厚生労働省臓器移植対策室 (臓器移植法改正に関する最新動向 西岡龍文氏)
 日本臓器移植ネットワーク (日本臓器移植ネットワーク中日本支部 加藤 浩氏)

愛知県医師会救急委員会 (救急医療と臓器移植 上田浩史先生)
 臓器移植法改正に関する講演 金澤利夫先生

ビデオ：藤田健康科学大学における小児ドナーを想定したシミュレーション(藤田健康科学大学脳神経外科 加藤浩史先生)
 座談会：司会：藤田健康科学大学救急科 野口達也先生
 藤田健康科学大学臓器移植科 藤田浩史先生
 参加者：上記講演者、ドナーご家族、移植待機患者、移植医、小児科医、警察関係者、報道関係者など

共催：日本移植学会・日本脳神経外科学会・NPO日本移植者協議会
 日本臓器移植ネットワーク中日本支部・愛知県医師会
 後援：愛知県・名古屋市長・愛知県医師会・愛知県看護協会
 名古屋新聞協会愛知支所・愛知県新聞協会

問い合わせ先：藤田健康科学大学 腎臓病内科 日下 幸司 由本
 TEL: 0562-83-5257 FAX: 0562-83-7863
 E-mail: org@med.na2171.hi.ac.jp

左は医師会主催、右は移植者協議会が主催

臓器移植フォーラムINあいち2010

移植医療についてみんなで考えよう・・・
 伝えてください、あなたの意思を・・・

2010年11月7日(日)
 開演 14:00～16:30 閉演 13:30

栄ガスビル・ホール
 名古屋市中区栄3丁目15-33
 ●http://www.gasbidg.net/

入場無料!

●プログラム

特別講演
 「移植医療への思い」 河野 洋平さん 前衆議院議員
 講演
 「心臓移植者からの思い」 北崎 英二さん 心臓移植者

座談会
 「移植医療についてみんなで考えよう・・・伝えてください、あなたの意思を」
 司会 安部 まみこさん 中京テレビアナウンサー
 臓器移植広場ライブ James Havensさん

主催：特定非営利活動法人日本移植者協議会、日本移植学会、
 後援：厚生労働省、社団法人日本臓器移植ネットワーク、
 愛知県、名古屋市長、愛知県医師会、名古屋医師会、
 学校法人藤田学園、臓器移植者関係団体連合会

問い合わせ先：NPO日本移植者協議会
 〒530-0054 大阪市北区高津町2-3-20-507
 TEL 06-6360-1180 FAX 06-6360-1126

ギフト・オブ・ライフ15周年記念作品展
 『移植を受けた子どもたちの作品展』
 11月11日(木)～15日(月)
 名古屋山崎ビル1階ロビー

グリーンリボン
 フォンドレイズ

改正臓器移植法施行前後の当院における臓器提供の変化

当院での提供臓器を比較すると、法改正前は脳死下での提供数が1例であったことと比較し、法改正後脳死下での提供数が3例と増えたため、大きく変化した。2009年は提供者が5名、10臓器であったが、2010年の提供者は7名、臓器提供数は32臓器と増加した。

2010年度の当院ならびに近隣の関連病院と連携した臓器提供の実績としては、年度開始時に目標を10件とし、その9割を達成した。また、1997年の臓器移植法制定以後、低迷していた承諾率についても50%と改善した(図3)。

ドナーコーディネーターとグリーフケア

臓器移植シミュレーションを行うことで、スタッフ間の行動に対する大きな不安を解消することができた。DAPの推進と、HAS調査ならびにMRRを実施する過程で、院内でのドナーコーディネーターの役割が明確化され、活動が活性化されつつある。一方、臓器移植シミュレーションでは経験できなかった家族への対応について問題点が残った。現代社会での家族のあり方の複雑化、臓器提供と脳死という2つの問題を短期間に受容し決定する負担など、グリーフケアをいかに行っていくかについて議論がなされた。当院ではドナーコーディネーターは従来1名であったが、2009年から2名を新たに任命し、3名とした。この3名が中心となり、ドナーファミリーに対するグリーフケアチームが立ち上げられた。グリーフケアチームの活動を支援すべく、院内の医療連携福祉相談部（社会福祉士）、精神科医、臨床心理士、ソーシャルワーカーが協力し、主治医、ドナーコーディネーターとともに情報を共有し、ドナーファミリーに対応する体制が整いつつある（図4）。グリーフケアを行う施設設備の改善、改善が行われ、提供臓器搬送の際に使用するBoxにも創意工夫が行われるようになった。

考 察

2010年7月17日の臓器移植法改正に伴い、国民の臓器移植への関心は高まりつつある。当院では従来心停止下の臓器提供が多く行われてきたが、脳死下の臓器提供に関しては、法改正前はドナーカードを有するドナーから1例の提供があったのみであり、法改正後は1年間で脳死下に3例の臓器提供が行われるに至り、法改正の実施と普及啓発の広まりを強く感じる。一方臓器提供数に関しては、世界的にみても臓器不足は深刻であり、脳死下臓器提供が広まりつつあるとはいえ、欧米ならびにアジア諸国と比較しても本邦の現状が飛躍的に改善したとは言い難い。

臓器提供推進を目指すDAPについては、広く多くの病院から臓器提供が行われることが、提供総数の増加につながることは明白である。一方、普及啓発とその浸透には時間を要すると考えられる。HAS調査の意義は意識調査を契機に臓器移植に対する意識が活性化されることであり、ポテンシャルドナーの掘り起こしとして行われるMRRが意識改革とともに広がれば、実際の臓器提供へと徐々に浸透していくのではないかと推測される。実際、2009年には従来まったく臓器提供が行われたことのなかった東海地区の大学から初めてドナーが得られ、臓器提供に至った。これは継続して行ってきたDAPの波及効果のひとつと推測

図3 臓器提供者数と承諾率の推移

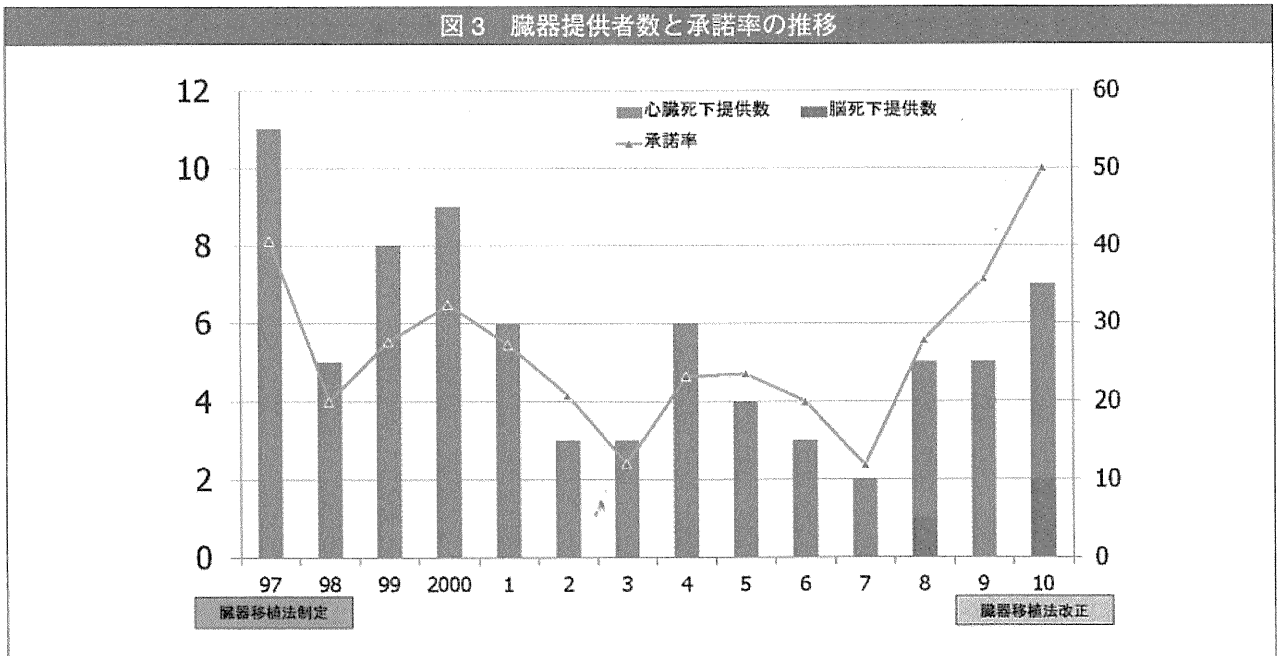
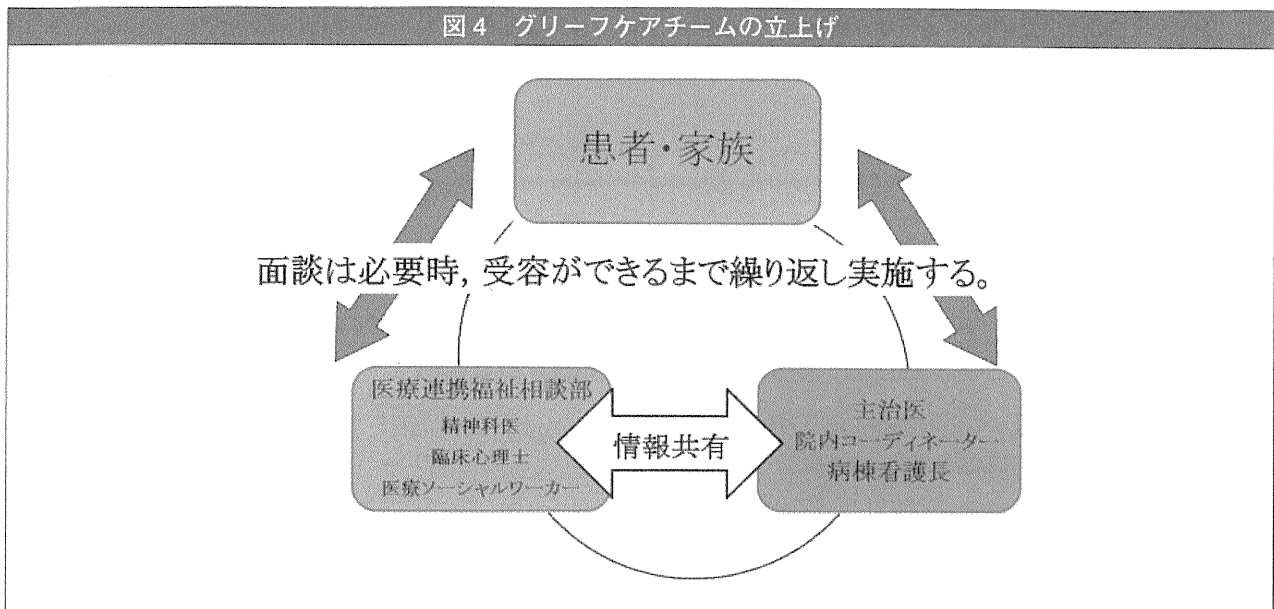


図4 グリーフケアチームの立上げ



され、今後も DAP を継続し、地道な啓発活動を行うことが実際の臓器提供につながる可能性が示唆された。地道な普及啓発と DAP の継続、HAS 調査、MRR の実施継続をすることにより、モデル病院と同様、関連病院、地域そして全国へ臓器提供推進活動が波及することを願う。

当院で行った臓器移植法の改正に伴う脳死下での臓器提供に関するシミュレーションは、東海地区ではマスコミなどでも大きく取り上げられ、他の医療施設からも同様のシミュレーションを実施する目的で問い合わせが多く、普及啓発活動の一助になったと考えられる。市民公開講座の継続、開催数の増加、さらに違う立場の側から開催されるに至った経緯など、普及啓発には継続が重要と考えられ今後の発展を期待したい。

当院ではドナーコーディネーターを中心として臓器提供推進の活動が活性化された。グリーフケアの充実、関連学会での発表など、従来では十分行われていなかったことに関しても発展をみせている。実際の腎提供数の倍増までには至っていないが、活動の地道な継続は、いずれ臓器提供数の増加につながると推測される。

結語

今回改正臓器移植法施行後の当院における変化につ

いて、提供病院における DAP を推進する移植医の立場から報告した。臓器提供にかかわる普及啓発は、活動を地道に繰り返し継続することにより、周知浸透すると考えられる。また、コーディネーターを含め、臓器提供にかかわる人員の増員も必要であるが、おのこの経験と修練が少しずつ実を結び、臓器提供推進の一助となることを期待する。依然臓器提供数としては不十分なわが国の現状ではあるが、DAP の実施継続と拡大、普及啓発活動の地道な継続は、提供施設のドネーション活動を活性化し、今後臓器提供の推進の一助となる可能性がある。

文献

- 1) Hoshinaga K, Shiroki R, Fujita T, *et al.* The fate of 359 renal allografts harvested from non-heart beating cadaver donors at a single center. *Clin Transpl* 1998; 213-220.
- 2) Kubota Y, Hayakawa K, Sasaki H, *et al.* Should we discard the graft? Analysis of the renal grafts with a total ischemia time of more than 24 hours donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2007; 7: 1177-1180.



Mizoribine—An inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor—acts synergistically with cyclosporine A in prolonging survival of murine islet cell and heart transplants across major histocompatibility barrier^{☆,☆☆}

Naohiko Fukami^{a,1}, Vijay Subramanian^a, Nataraju Angaswamy^a, Wei Liu^a,
T. Mohanakumar^{a,*}, Kiyotaka Hoshinaga^b

^a Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

^b Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 July 2011

Received in revised form 26 October 2011

Accepted 28 October 2011

Keywords:

Mizoribine

Cyclosporine

Immunosuppression

Murine heterotopic heart transplantation

Murine islet transplantation

ABSTRACT

Introduction: Mizoribine (MZR) is an inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor. It has been widely used in Japan in the treatment of autoimmune diseases and is known to inhibit T and B cell proliferation. The aim of this study was to evaluate the efficacy of MZR as an immunosuppressive agent and determine its ability to synergize with a commonly used calcineurin inhibitor Cyclosporine A (CsA) in prolonging survival of murine islet cells and heart transplanted across major histocompatibility barrier.

Methods: Murine allogeneic islet cell transplantation between Balb/c donor mice and C57BL/6 recipient mice and heterotopic heart transplantation was done between C3H/He donor mice and Balb/c recipient mice. Recipients were divided into groups based on immunosuppression: Group 1—No immunosuppression, Group 2—MZR alone (20 mg/kg/day), Group 3—CsA alone (20 mg/kg/day), Group 4—MZR + CsA (20 mg/kg/day). Donor specific IFN- γ , IL-10, IL-2, IL-4 secreting cells were enumerated by ELISpot. Serum cytokine and chemokine concentration was measured by Luminex.

Results: Islet cell allograft recipients treated with CsA and MZR had prolonged islet function compared to other groups [normoglycemia (blood glucose <200 mg/dL) up to 32 \pm 4 days, p <0.05]. Similarly, heart allograft survival was significantly improved in mice treated with CsA and MZR compared to other groups (50% 30-day survival, p =0.04). Donor specific IFN- γ , IL-4, IL-2 secreting cells were significantly decreased in recipients treated with CsA and MZR with marked increase in IL-10 secreting cells (p <0.05). There was also an increase in serum IL-10 with decrease in IFN- γ , IL-4, IL-2, MCP-1, and IL-6 in mice treated with CsA and MZR.

Conclusion: MZR and CsA when used in combination are potent immunosuppressive agents in murine islet cell and heart transplantation models. These agents lead to a decrease in donor specific IFN- γ with increase in IL-10 secreting cells leading to improved allograft survival and function.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Mizoribine (MZR) is an immunosuppressive agent that was initially isolated as an antibiotic from the mold *Eupenicillium brefeldianum* [1]. In its active form—mizoribine-5'-monophosphate, MZR acts as a competitive inhibitor of Inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH).

Abbreviations: MZR, Mizoribine; MMF, Mycophenolate mofetil; CsA, Cyclosporine; IMPDH, Inosine monophosphate dehydrogenase; NFBG, Non-fasting blood glucose.

[☆] Funding: TM is supported by the BJC Foundation.

^{☆☆} Authors have no relevant conflicts of interests to declare.

* Corresponding author at: Washington University School of Medicine, Department of Surgery, Box 8109, 3328 CSRB, 660 S. Euclid Ave, St Louis MO 63110, USA. Tel.: +1 314 362 8463; fax: +1 314 747 1560.

E-mail address: kumart@wustl.edu (T. Mohanakumar).

¹ Naohiko Fukami is presently at Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan.

IMPDH plays a role in the de novo synthesis of guanosine nucleotides especially in lymphocytes. Due to this MZR has a potent immunosuppressive effect on both humoral and cellular immunity [2–4]. MZR was approved for clinical use in 1984 in Japan and has been used as an immunosuppressive agent in rheumatoid arthritis [5] and a variety of autoimmune kidney diseases like lupus nephritis [6], IgA childhood nephropathy [7], steroid resistant nephritis [8] and even in renal transplantation [9]. It is also known to have anti-viral properties especially against respiratory syncytial, influenza and parainfluenza, measles and hepatitis C virus [10–12].

Cyclosporine A (CsA) is a widely used immunosuppressant that is used in both autoimmune diseases as well as in the setting of transplantation. As an inhibitor of calcineurin, it prevents the activation of both T-cells and B-cells [13]. Due to the different modes of action of MZR and CsA, we postulated that immunosuppressive properties of these two agents may synergize leading to better islet and heart allograft survival across MHC mismatches.