

matoid arthritis, and pulmonary fibrosis.<sup>2</sup> These diseases are characterized by chronic inflammation and fibroproliferation associated with marked vascular remodeling. Although a number of studies have focused on angiogenesis in the development of these chronic inflammatory diseases, little attention has been paid to the role of angiogenesis in the process of BO. Recently, Belperio et al showed that the CXC chemokine receptor 2/CXC chemokine receptor 2 ligand biological axis is responsible for aberrant angiogenesis and supports the fibroproliferative process in human BOS and in a murine model of BO.<sup>3</sup> This study proposes a novel therapeutic strategy designed to attenuate vascular remodeling to prevent BO after lung transplantation. No other studies focusing on modulation of vascular remodeling, however, have been reported in preventing or treating BO.

Vasohibin-1 (VASH1) has been isolated as a vascular endothelial growth factor-inducible gene from endothelial cells (ECs). VASH1 inhibits migration and proliferation of ECs in culture and exhibits a potent antiangiogenic activity *in vivo*.<sup>4,5</sup> We hypothesized that VASH1 may inhibit aberrant angiogenesis that supports the process of fibroproliferation observed in BO. The purpose of the present study is to examine whether VASH1 inhibits fibro-obliteration of the tracheal allografts in an experimental murine model of BO.

## MATERIALS AND METHOD

### Animals

Pathogen-free, 6- to 7-weeks-old male BALB/c (H2-d) and C57BL/6 (H-2b) mice were commercially obtained from Charles River Laboratories Japan, Inc (Yokohama, Japan) and housed and used in accordance with the rules of the Institutional Animal Care and Use Committee.

### Adenovirus Vectors

A replication-defective adenovirus vector encoding human VASH1 gene (Ad-VASH1) and beta-galactosidase gene (Ad-LacZ) used as the control were prepared as previously described.<sup>6</sup> Briefly, plaque-purified adenoviruses were propagated in HEK293 cells. The viral lysates were purified and concentrated through two cycles of cesium chloride step gradients.

### Experimental Design

Intrapulmonary tracheal transplantation was performed as previously described.<sup>7</sup> BALB/c tracheas were transplanted into the left lung parenchyma of the C57BL/6J mice. Ad-VASH1 or Ad-LacZ adjusted to  $1.0 \times 10^9$  plaque forming units per 75  $\mu$ L was intratracheally administered to the recipient mice on days 6, 13, and 20 posttransplantation. Our preliminary studies using a reporter gene showed the feasible gene transfer to the both lungs with this procedure. Human VASH1 messenger RNA was readily detectable in the recipient left lung transferred with Ad-VASH1 and harvested on day 21 posttransplantation and not in the lung transferred with Ad-LacZ (data not shown). Mice were sacrificed and the left lungs bearing allografts harvested on days 21 ( $n = 10, 8$ ) and 28 ( $n = 5, 4$ ) posttransplantation.

### Histology and Immunohistochemistry

The removed lungs were immediately fixed in 4% paraformaldehyde. After 24 hours of fixation, they were embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin. To examine the intensity of angiogenesis, immunohistochemical staining for CD31 was performed. Sections were deparaffinized and incubated for 5 minutes at 120°C. Primary antibody reactions were performed using an anti-CD31 antibody (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, Calif, United States) with a dilution of 1:600 overnight at 4°C. Antibody depositions were visualized using diaminobenzidine. Nuclei were counterstained with hematoxylin.

### Measurement of Luminal Obliteration and Vascular Area of the Tracheal Allografts

Histological sections of the allografts were photographed at an original magnification of  $\times 10$  with an all-in-one microscope with a computer (BZ9000, Keyence, Tokyo, Japan). The percentage of luminal obliteration in the tracheal allografts was calculated using the analysis software provided by Keyence as previously described.<sup>8</sup> Vascular area as shown by the sum total of the lumina surrounded by CD31-positive ECs in the fibroproliferative tissue was also calculated as previously described.<sup>9</sup> Vascular area was normalized by area of fibro-obliteration.

### Statistical Analyses

Data were expressed as the mean  $\pm$  SE. The significance of the difference between the groups was determined by Student *t* test. All statistical analyses were performed using GraphPad PRISM (GraphPad Software Inc, San Diego, Calif, United States). Values of  $P \leq .05$  were considered to be significant.

## RESULTS

### Effect of Ad-VASH1 Gene Transfer on Luminal Obliteration and Vascular Area of the Tracheal Allografts

On day 21 posttransplantation, the lumen of the tracheal allografts in the lung expressing LacZ was almost completely obstructed, whereas the lumen of the most of allografts in the lung expressing VASH1 was partially opened. Luminal obliteration of the tracheal allograft was significantly attenuated in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with the controls transferred with Ad-LacZ (69% versus 93%,  $P = .0276$ ; Fig 1). Vascular area in the fibroproliferative tissue was also significantly reduced in allografts in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with those with Ad-LacZ (4.6% versus 13.0%,  $P = .037$ ; Fig 2).

On day 28 posttransplantation, luminal obliteration of the tracheal allograft was almost similar in the both groups with no statistically significant difference between the groups (92% versus 97%,  $P = .48$ ). Vascular area in the fibroproliferative tissue was still significantly reduced in the allografts in the animals transferred with Ad-VASH1 compared with those with Ad-LacZ (5.4% versus 13.4%,  $P = .022$ ).

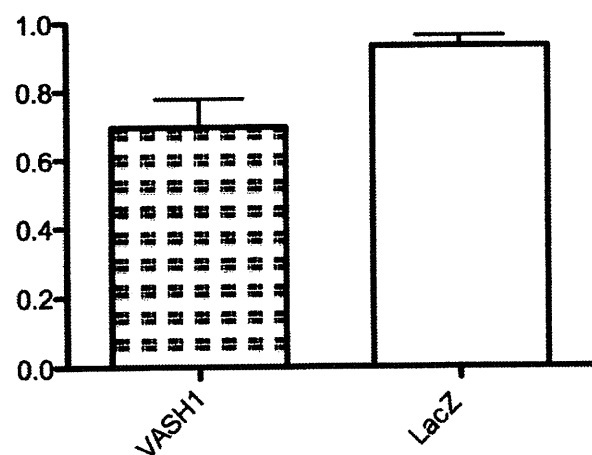
## DISCUSSION

A novel model for posttransplantation obliterative airway disease in which the trachea is transplanted into the lung

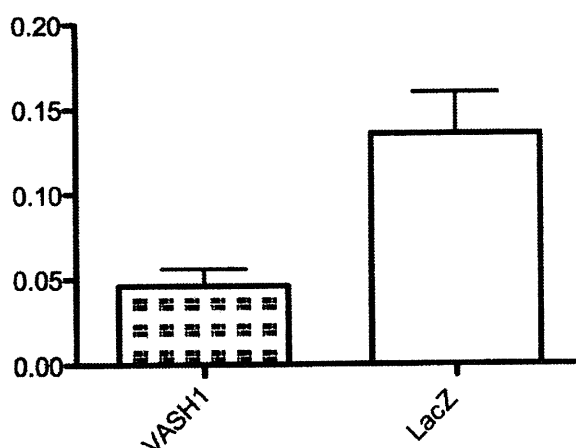
parenchyma was introduced by Andre et al in 2005.<sup>10</sup> In this model, the blood supply to the tracheal graft derives from the pulmonary circulation. This model is valuable for studying the mechanisms of fibrous obliteration of the transplanted airway in the relevant local environment of the lung and also makes it possible to study pulmonary-targeted therapies with transvascular and trans-airway routes.

The present study showed that transgene expression of VASH1 in the recipient lung significantly attenuated luminal obliteration of the tracheal allograft and this was associated with significantly reduced aberrant angiogenesis in the fibro-obliterative tissue when allografts were examined on day 21 posttransplantation. This finding primarily supports the hypothesis that vascular remodeling due to aberrant angiogenesis during fibro-obliteration of the allograft airway contributes at least in part to the pathogenesis of fibro-obliterative airway disease, as seen in other chronic inflammatory diseases. The vascular remodeling of the tracheal allograft was also inhibited by VASH1 when the allograft was harvested on day 28 posttransplantation, whereas luminal obliteration was not significantly ameliorated. This may be due to the nature of transient transgene expression of target protein with this gene delivery system that may not express sufficient amount of the target protein in the late phase after gene transfer. Another possibility is that the result reflects the limitation of the effect of anti-angiogenic approaches in preventing BO. Further studies are desirable to more clearly understand the role of angiogenesis in the pathogenesis of BO and also the effect of antiangiogenic therapy on preventing BO.

In conclusion, transgene expression of a potent anti-angiogenic substance (VASH1), in the recipient lung sig-



**Fig 1.** Luminal obliteration was significantly attenuated by VASH1 in the allografts harvested on day21 post-transplant (93% versus 69%,  $P = .0276$ ).



**Fig 2.** Vash1 treatment reduced vascular area in the allografts on day 21 posttransplant (13.0% versus 4.6%,  $P = .037$ ).

nificantly attenuated luminal obliteration of the tracheal allograft and this was associated with significantly reduced aberrant angiogenesis in the fibro-obliterative tissue in a murine model of intrapulmonary tracheal transplantation. Therapeutic potential of anti-angiogenic agents targeting BO merits further investigations.

#### REFERENCES

- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report—2008. *J Heart Lung Transplant* 27:957, 2008
- Sivakumar B, Harry LE, Paleolog EM: Modulating angiogenesis: more vs. less. *JAMA* 292:972, 2004
- Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al: Role of CXCR2/CXCR2 ligands in vascular remodeling during bronchiolitis obliterans syndrome. *J Clin Invest* 115:1150, 2005
- Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, et al: Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J Clin Invest* 114:898, 2004
- Heishi T, Hosaka T, Suzuki Y, et al: Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits broad-spectrum antilymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am J Pathol* 176:1950, 2010
- Hosaka T, Kimura H, Heishi T, et al: Vasohibin-1 expression in endothelium of tumor blood vessels regulates angiogenesis. *Am J Pathol* 175:430, 2009
- Hirayama S, Sato M, Liu M, et al: Local long-term expression of lentivirally delivered IL-10 in the lung attenuates obliteration of intrapulmonary allograft airways. *Hum Gene Ther* 22:1453, 2011
- Lau CL, Zhao Y, Kron IL, et al: The role of adenosine A2A receptor signaling in bronchiolitis obliterans. *Ann Thorac Surg* 88:1071, 2009
- Kimura H, Miyashita H, Suzuki Y, et al: Distinctive localization and opposed roles of vasohibin-1 and vasohibin-2 in the regulation of angiogenesis. *Blood* 113:4810, 2009
- Dutly AE, Andrade CF, Verkaik R, et al: A novel model for post-transplant obliterative airway disease reveals angiogenesis from the pulmonary circulation. *Am J Transplant* 5:248, 2005

## 肺移植における倫理的課題

東北大学加齢医学研究所呼吸器外科学分野

岡田克典, 近藤 丘

### はじめに

臨床肺移植における最初の長期生存例となった58歳の特発性肺線維症の男性に対する右片肺移植は、1983年にToronto Lung Transplant Groupによって施行された<sup>1)</sup>。以後、肺移植は世界各国へ急速に普及し、今日では年間約3,000例の肺移植手術が行われている<sup>2)</sup>。本邦においても、1998年の最初の生体肺葉移植、2000年の最初の脳死肺移植以来、肺移植手術数は年々増加傾向にある<sup>3)</sup>。1997年10月に施行された臓器移植法の下では、脳死下の臓器提供には本人の書面による意志表示が必要であり、提供は15歳以上に限られていたが、2010年7月より改正臓器移植法が施行され、すべての年齢で家族の承諾の下に脳死下臓器提供が可能となった。これにより、脳死下の臓器提供数は、改正臓器移植法施行前の1年間で5例であったものが、施行後の1年間では54例と飛躍的に増加した<sup>4)</sup>。脳死臓器移植が、改正法施行に伴いより一般的な医療となりつつある今日、臓器移植にまつわる倫理的課題について再度考察しておくことは重要であると思われる。

臓器移植における倫理的原則として確立しているものは、確実な脳死判定、臓器売買および受刑者からの移植の禁止、レシピエントに対する十分なインフォームドコンセント、生体肺移植よりも死体肺移植が優先されるべきであること、生体臓器移植における臓器提供の自由意志の尊重、生体移植におけるドナー保護などである。また、2008年5月のイスタンブール宣言では、移植ツーリズム（臓器取引や移植商業主義の要素が含まれる渡航移植、あるいは渡航先国民の移植医療の機会を減少させるような渡航移植）が禁止される

べきであることが明記された<sup>5)</sup>。本稿では、臓器移植にかかわる倫理的課題のうち、特に肺移植において重要と思われる以下の課題、すなわち、①生体肺葉移植におけるドナー保護、②脳死ドナー肺の分配ルール、③心停止下（donation-after cardiac death：DCD）ドナーからの肺移植に焦点をあてて考察する。

### 生体肺葉移植におけるドナー保護

#### 1. 術式に関連する問題

生体肺葉移植の基本術式は、2名のドナーから左右の下葉を一葉ずつ摘除してレシピエントの両側胸郭内へ移植するものである。肺動静脈分枝の解剖学的な理由でやむを得ず中葉を犠牲にするケースがあることは報告されているが<sup>6)</sup>、1名のドナーから1肺葉以上を切除しないのが原則であり、一側肺移植は行われていない。これは、一側肺摘除術の危険性が肺葉切除に比べ高く、肺機能の喪失もより大きくなるためである。日本胸部外科学会の2009年の全国学術調査結果によると、肺葉切除術における30日死亡は0.4%であったのに対し、肺摘除術においては3.6%であり<sup>7)</sup>、肺摘除術は肺葉切除術に比べより大きな危険性を伴う。一方、肺葉切除に伴う換気量の低下は努力性肺活量（FVC）で15-20%、一秒量（FEV 1.0）で約15%とされているが<sup>8)</sup>、一側肺摘除に伴う低下はFVCで30%、FEV 1.0で40%に上る<sup>9)</sup>。一側肺摘除術は、肺癌などで本人の救命を目的に行われる場合には妥当な術式と考えられているが、他者を救命するためのドナー手術としては危険性と肺機能喪失の程度が倫理的に許容される範囲を越えていると考えられている。

一方、生体肺葉移植は通常2名のドナーを必要とする術式であることから、この点に関連して特別な倫理

的配慮が必要である。どの生体臓器移植においても、臓器提供が家族愛や愛他主義に基づいたドナーの自発的な自由意志によるものであり、レシピエント本人や他の親族による心理的な強制によるものでないことを確認することが重要であるが、ドナーが2名必要な生体肺葉移植においては、提供に積極的なドナー候補者が、他の候補者に提供を強要することがないように配慮することに特に注意を要する。主治医は精神科医など第三者の協力を得て、臓器提供の意志がこのような強制によるものでないことを十分に評価する必要がある。

## 2. 脳死肺移植との関係

日本移植学会の生体部分肺移植ガイドライン<sup>3)</sup> (表1)によるレシピエント適応基準は、①肺・心肺移植関連学会協議会の定める脳死肺移植の適応を満たすこと、②原因疾患と全身状態を鑑みて脳死肺移植を受けられる可能性がほとんどないと判断されること、となっている。日本移植学会倫理指針<sup>4)</sup>に記載されている通り、臓器移植の本来の形態は死体からの移植であ

り、健常であるドナーに侵襲を及ぼす生体移植は望ましいものではない。脳死下臓器提供のコンセンサス形成が欧米に比べて遅れた本邦においては生体臓器移植が独自の発展を遂げた経緯があるが、病状が比較的安定している成人肺移植候補者に対しては、まず脳死肺移植登録が行われるべきであろう。本邦における肺移植適応疾患をみると<sup>3)</sup>、脳死片肺移植では肺リンパ脈管筋腫症、脳死両側肺移植では特発性肺動脈性肺高血圧症が、それぞれ全移植数の約半数を占めている。これに対し、生体肺移植の適応疾患では、特発性肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎がそれぞれ全移植数の20-25%程度を占める。血管拡張療法不応性の特発性肺動脈性肺高血圧症、特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎は、肺移植適応疾患の中でも待機中の予後が特に不良な疾患群であり、脳死肺移植待機が困難な症例に対して生体肺移植が行われていることを反映していると思われる。

なお、世界的には脳死肺移植が年間約3,000例行われているのに対し、生体肺葉移植施行例は年間数十例程度と推測される。UNOSのデータによると、米国に

表1 生体部分肺移植ガイドライン

### I. レシピエント適応基準

1. 肺・心肺移植関連学会協議会の定める脳死肺移植の適応を満たすこと
2. 原因疾患と全身状態を鑑みて脳死肺移植を受けられる可能性がほとんどないと判断されること

適応疾患：

肺動脈性肺高血圧症、肺静脈狭窄症、肺毛細血管腫症、特発性間質性肺炎、肺気腫、気管支拡張症、肺サルコイドーシス、肺リンパ脈管筋腫症、アイゼンメンジャー症候群、その他の間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、じん肺、肺好酸球性肉芽腫症、びまん性汎細気管支炎、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、多発性肺動静脈瘻、 $\alpha$ 1アンチトリプシン欠損型肺気腫、嚢胞性線維症、肺嚢胞症、慢性過敏性肺臓炎、その他肺・心肺移植関連学会協議会で承認する進行性肺疾患

### II. ドナー適応基準

1. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲内の親族。
2. 「日本移植学会倫理指針」で定める範囲の年齢であること
3. レシピエントと血液型が適合すること
4. 肺機能が正常であること
5. 全身性の活動性感染症がないこと
6. 悪性腫瘍がないこと（治癒したと考えられるものは支障ない）
7. 提供手術に関連する死亡率を増すような合併症がないこと

### III. 生体肺移植の移植実施施設基準

1. 脳死肺移植の実施施設であること
2. 施設内の倫理委員会で生体肺移植実施の承認を受けていること
3. 厚生労働省「臓器の移植に関する法律」の運用に関する指針（ガイドライン）、世界保健機関「ヒト臓器移植に関する指針」、国際移植学会倫理指針、日本移植学会倫理指針、日本移植学会「生体肺移植ガイドライン」を遵守していること。

(文献5より引用)

における生体肺葉移植は、1990年代後半から2000年代前半にかけて50例程度行われていたのをピークに減少し、最近ではほとんど行われなくなっている。

### 3. ドナーのフォローアップ

これまで生体肺葉移植ドナー手術における死亡例は報告されていないが、南カリフォルニア大学での生体ドナー手術では、3.6%の術中合併症（右中葉切除、右中葉の再移植、輸血を必要とする出血、難治性上室性頻拍）と、15%の術後合併症（遷延性気漏、心膜炎、不整脈、肺血栓塞栓症など）がみられ、3.2%のドナーにおいて再手術が行われたと報告されている<sup>6)</sup>。2006年のVancouver Forumでは、生体臓器移植ドナーの術後早期のフォローアップはもとより、1~3年に及ぶ長期フォローアップを推奨しており、これが可能なように医療保険制度も整えられるべきとしている<sup>10)</sup>。本邦においては、生体肺葉移植ドナーの術後経過観察の保険適用について、その期間の制限に関して明文化されたものはない。当施設では、通常1年間、定期的なレントゲン写真、肺機能検査などで経過観察し、この間の診療費は保険適用（レシピエントと一括請求）となっている。

### 脳死ドナー肺の分配ルール

脳死肺移植におけるドナー臓器分配は、諸外国でも本邦でも原則的にレシピエントの待機期間に基いて行われてきた。すなわち、脳死ドナーが出現した時点で、血液型と体格がマッチするレシピエントの中から、肺移植登録の順番でレシピエントを選択するシステムである。しかし、肺移植適応疾患の中でも特に予後の厳しい疾患と比較的進行が緩徐な疾患があり、また同一疾患でも肺移植待機患者の病状の進行程度にはある程度の幅がある。したがって、単純に登録順に移植を行っていくことが臓器分配ルールとして適切かどうか以前より議論されてきた。この問題に対応するために、米国では2005年にlung allocation score (LAS) が導入された。LASは、肺移植候補者の待機期間中の死亡リスクと、移植後1年間の生存の可能性を多変量モデルを用いて算出する方法で、肺移植候補者は0から100のスコアを与えられ、ドナー出現時スコアが高い順に移植の機会を得ることができる。LASの導入によって、早期に肺移植登録を行うことが移植を受けられる可能性を大きくすることに結びつかなくなったため、米国では待機患者数が大幅に減少し、これに伴い、

平均待機期間の短縮と待機中の死亡率の減少がみられた<sup>11)</sup>。しかし一方で、当初から懸念された通り、高LAS群 (LAS>75) のレシピエントは肺移植後の死亡率、合併症率が高いとの報告がある<sup>12)</sup>。また、LASが比較的高いグループ (LAS:44.9-94.3) は、LASがそれ以下のグループに比べ移植後に要する医療費が大きいとの報告がある<sup>13)</sup>。

本邦においては、肺移植登録が施設ごとに行われる米国と異なり、中央肺移植適応検討委員会による全国一律の適応検討を経てレシピエントが日本臓器移植ネットワークに登録される仕組みとなっている。このため、肺移植登録されるレシピエントの疾患ごとの重症度はある程度揃ったものになっていると考えられ、LASのようなシステム導入の必要性は米国に比べより小さいと思われる。また、米国では臓器提供の絶対数が多いため、LAS導入後も実際に移植を受けている患者の70%程度は低LAS群 (LAS<40) であると報告されているが<sup>14)</sup>、本邦でLASのようなシステムを導入した場合には、術前の状態がきわめて厳しい待機患者のみに臓器が提供され、移植後の死亡率が増加することも懸念される。しかし、一方で、肺移植待機患者の疾患別の予後には大きな違いがあり、特に間質性肺炎患者の待機中の死亡率はきわめて高率である<sup>15)</sup>。疾患別の待機中の死亡率の違いを多少なりとも是正する方法、例えば予後不良の疾患患者に待機期間の上乗せを行うような方法が、本邦ではまず試みられるべきかもしれない。

### 心停止ドナーからの肺移植

肺は、心停止ドナーからの臓器提供 (donation-after cardiac death: DCD) が可能な臓器の1つである。世界初のDCDドナーからの肺移植は1995年に米国Wisconsin大学から報告され、現在まで100例程度の臨床例の報告がある<sup>16)</sup>。DCDドナーの分類には、Koostaraらが1995年に提唱したMaastricht categoriesが用いられている<sup>17)</sup>。これにより、DCDドナーは以下の4つのカテゴリーに分類される。すなわち、Category I: dead on arrival, Category II: unsuccessful resuscitation, Category III: awaiting cardiac arrest, Category IV: cardiac arrest while brain deadである。

Category Iでは心停止で救急搬送された患者、Category IIでは心肺蘇生中であるが回復の見込みがないと判断される患者から臓器摘出を行うことになる。このような状況下で、臓器機能が保たれた状態のうちに

移植を行うためには、臓器摘出にかかわる手続きの迅速性が要求される。臓器提供意思表示システムとして *opting out* 方式（事前に本人の拒否の意思表示がない限りは摘出可能とする仕組み）を採用している国（スペイン、フランスなど）では比較的行いやすいと思われるが、*opting in* 方式（本人または家族の同意を要求する仕組み）を採用している国、とりわけ本邦では実際上難しいのが現状であろう。Category III は、例えば重症の脳挫傷や脳腫瘍の患者で、脳死判定基準は満たしていないものの救命の見込みがない場合に、家族の同意を得て生命維持装置から離脱を行い、心停止を待ってから臓器の摘出を行う場合であり、欧米では実際に行われている。あらかじめ心停止を予測できる状況での臓器摘出という意味で、このようなドナーは *controlled donor* と呼ばれ、十分な準備のものに臓器摘出が行える利点がある。しかし、本邦では、そもそも救命できないと判断される患者の延命治療を中止すること、すなわち生命維持装置をはずすことの是非に関して法的に承認も規制もされておらず、社会のコンセンサス形成も不十分である。Category IV は脳死診断中、あるいは脳死診断後臓器摘出前に予期しない状況で起こった心停止ドナーであり一般には *uncontrolled donor* に分類される。家族が脳死下での提供を希望せず心停止を待ってから臓器提供のみを承諾する場合、欧米では脳死下に生命維持装置からの離脱が行われる場合があり、この場合には *controlled donor* といえる。

本邦で実際に心停止下の腎提供などが行われている状況の多くは、Category III あるいは IV に類似した状態、すなわち、一般的な脳死下あるいは救命が困難と考えられる状況での予期しない心停止の場合である。具体的には、一般的な脳死下あるいは救命が困難と考えられる状況で、家族が脳死下の臓器提供ではなく心停止後の臓器提供を希望した場合、生命維持装置装着を継続しつつも心停止が起こった時点で臓器を提供していただく状況であり、*uncontrolled donor* である。脳死肺移植で行われているように、臓器の摘出を移植チームが行うことを前提にした場合、このような状況下での臓器摘出が実際的かどうか、心停止後まもなく胸腔ドレーンを挿入し肺を冷却すること<sup>18)</sup>についてのコンセンサス形成は可能かなど、心停止後ドナーからの肺移植を行うにあたって整備を要する課題が山積している。

## おわりに

臓器移植にかかわる倫理的課題のうち、特に肺移植とかかわりが深いものについて考察を加えた。倫理は科学データのように数値で表されるものではなく、倫理には絶対的な正解というものが存在しないように思われる、したがって、ある医療における倫理的コンセンサスが、少なくともその細部においては地域によって異なったり、時代の変遷によって変わっていったりすることはありうろと思われる。臓器移植という倫理的にデリケートな問題を含む医療を行うにあたっては、それぞれの時代における各地域の倫理的コンセンサスを十分に把握し、あるいは倫理的コンセンサスを十分に形成した上で患者一人一人の診療にあたっていくことが特に重要と思われる。

## 文献

- 1) Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. Toronto Lung Transplant Group. *N Engl J Med* 1986; 314: 1140-1145.
- 2) ISHLT home page on the Internet.  
<http://www.isHLT.org/>
- 3) 日本肺および心肺移植研究会 home page on the Internet.  
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/index.html>
- 4) 日本臓器移植ネットワーク home page on the Internet.  
<http://www.jotnw.or.jp>.
- 5) 生体部分肺移植ガイドライン. 日本移植学会 home page on the Internet.  
[http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline\\_003haiishoku..pdf](http://www.asas.or.jp/jst/pdf/guideline_003haiishoku..pdf)
- 6) Bowdish ME, Barr ML, Schenkel FA, *et al.* A decade of living lobar lung transplantation: perioperative complications after 253 donor lobectomies. *Am J Transplant* 2004; 1283-1288.
- 7) Sakata R, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2009: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 636-667.
- 8) Ali MK, Mountain CF, Ewer M, *et al.* Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection

- for bronchogenic carcinoma. *Chest* 1980; 77: 337-342.
- 9) Deslauriers J, Ugalde P, Miro S, *et al.* Adjustments in cardiorespiratory function after pneumonectomy: results of the pneumonectomy project. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 141: 7-15.
- 10) Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, *et al.* A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. *Transplantation* 2006; 81: 1373-1385.
- 11) Yusen RD, Shearon TH, Qian Y, *et al.* Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant* 2010; 10: 1047-1068.
- 12) Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, *et al.* High lung allocation score is associated with increased morbidity and mortality following transplantation. *Chest* 2010; 137: 651-657.
- 13) Arnaoutakis GJ, Allen JG, Merlo CA, *et al.* Impact of the lung allocation score on resource utilization after lung transplantation in the United States. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 14-21.
- 14) Russo MJ, Worku B, Iribarne A, *et al.* Does lung allocation score maximize survival benefit from lung transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 1270-1277.
- 15) 板東 徹. 肺移植待機患者の現状と問題点. *移植* 2011; 46: 274-280.
- 16) 大藤剛宏. 心停止ドナーからの肺移植. *Organ Biology* 2009; 16: 325-331.
- 17) Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc* 1995; 27: 2893-2894.
- 18) Steen S, Sjöberg T, Pierre L, *et al.* Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor. *Lancet* 2001; 357: 825-829.

# 本邦膵移植症例登録報告 (2012)

日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班

## The Registry of Japanese Pancreas and Islet Transplantation 2012

*The Japan Society for Pancreas and Islet Transplantation*

### 【Summary】

One hundred and forty eight cases of pancreas transplantation from deceased, non-heart beating and living-related donors have been performed in 17 institutions in Japan, since April 2000 as of the end of 2010. The following donor—and recipient—related factors were analyzed; sex and age of donor and recipient, cause of barin death, histories of diabetes and dialysis, waiting period, total cold ischemic time, operative procedure, immunosuppression and survival rates of patient and graft.

In spite of donor poor conditions which were mostly marginal in Japan, the outcome of pancreas transplants was considered comparable to that of the US and Europe.

**Keywords:** simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK), pancreas after kidney transplantation (PAK), pancreas transplantation alone (PTA), deceased donors (DD), non-heartbeating donors (NHBD), living-related donors, marginal donor, bladder drainage (BD), enteric drainage (ED), tacrolimus (TAC), anti IL-2 receptor monoclonal antibody, mycophenolate mofetil (MMF)

### I. はじめに

膵・膵島移植研究会では、2007年以降、膵臓移植登録委員会において、毎年1回、本邦膵臓移植の現状ならびにその成績を報告している<sup>1-5)</sup>。

1997年、「臓器の移植に関する法律」が実施されて以降、2011年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植ならびに生体膵臓移植の全症例について、解析結果を報告する。

### II. 対象と方法

「臓器の移植に関する法律」実施後、2000年4月に第1例目の膵腎同時移植が行われてから、2011年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植121例、ならびに生体膵臓移植25例、計146症例につき、患者数の推移、ドナー・レシピエント関連因子（ドナーの性差と年齢、ドナーの死亡原因、レシピエントの性差と年齢、透析歴と糖尿病歴、待機期間、総冷阻血時間、手術術式、免疫抑制法）、移植成績（生存率、移植膵・移植腎生着率）を解析し治療成績

を検討した。なお、累積生存率、膵および腎の生着率はKaplan-Meier法で算出した。

#### 1. 膵臓移植認定施設

現在、認定施設は北海道大学 (3)、東北大学 (5)、福島県立医科大学 (3)、獨協医科大学 (0)、新潟大学 (1+2\*)、東京女子医科大学 (19)、東京医科大学八王子医療センター (0)、国立病院機構千葉東病院 (10+18\*)、名古屋第二赤十字病院 (3)、藤田保健衛生大学 (15+2\*)、京都府立医科大学 (6)、京都大学 (0)、大阪大学 (24+1\*)、神戸大学 (5)、広島大学 (2)、香川大学 (1)、九州大学 (24+2\*)、以上、計17施設である（括弧内は2011年末までの実施移植数で、\*は生体膵臓移植数である）。

#### 2. 膵臓移植実施体制

本邦における膵臓移植は中央調整委員会の下に、認定18施設の代表からなる実務者委員会が組織され、そこで作成された実施のためのガイドライン『膵臓移植に関する実施要綱、2010年版』（12月、改訂）に従って運用されている<sup>6)</sup>。とりわけ、膵臓移植の特徴は、他の臓器と異なり、移植施設が近隣の認定施設と連携



をとりながら、対応している点が挙げられる。特に、経験の多い実務者委員が中心となり、手術ならびに術後管理に対応している。

### 3. レシピエントカテゴリーと登録システムとレシピエントの選択基準

膵臓移植には3つのレシピエントカテゴリーがあり、腎不全がある場合には膵臓と腎臓を同時に移植する膵腎同時移植(simultaneous pancreas and kidney transplantation: SPK)と先に腎臓移植を先行させ、後に膵臓移植を行う腎移植後膵移植(pancreas after kidney transplantation: PAK)とがあり、さらに腎不全のない場合には膵単独移植(pancreas transplantation alone: PTA)がある。

膵臓移植の適応基準に従い、レシピエント候補者の主治医が地域の膵臓移植適応評価委員会にデータを添えて申請して、その結果が中央調整委員会へ送付される。最終的に中央調整委員会から移植施設に対して、移植可能の是非が確認され、日本臓器移植ネットワークへ登録となる。

ドナー(脳死下、心停止下)発生時には、登録されたレシピエントの中から、選択基準に従って選択される。

## III. 結果と考察

### 1. 膵臓移植新規登録患者数

膵臓移植の日本臓器移植ネットワークへの登録は1999年10月より開始され、それ以降の新規登録患者数の推移を図1に示した。2011年末までに、日本臓器移植ネットワークに新規登録された患者数は計384名であった。2001年以降は毎年25名程度の新規患者が登録されている。2010年は臓器移植法の改正の影響もあって40例と増加した。なお、登録後5名が生体膵臓移植を受け、また、糖尿病性合併症などの理由により35名が死亡し、25名が登録を取り消した。

2011年12月末日の時点で、移植後、死亡および取り消しを除いた登録待機中の患者198名について、性別、年齢ならびに待機期間につき検討した。性別では約67%が女性で、年齢では40歳代が44%、次いで50歳代が28%、30歳代が20%であった(図2)。

待機期間では法改正に伴って、新規症例が増加(1年未満が前年の40から64例へ)した。一方、3年以上待機例が52.5%であり、とりわけ5年以上が30.3%を占めていたが、法改正後は移植数の増加と相まって、前年度の報告と比較して、やや減少した(図3)。

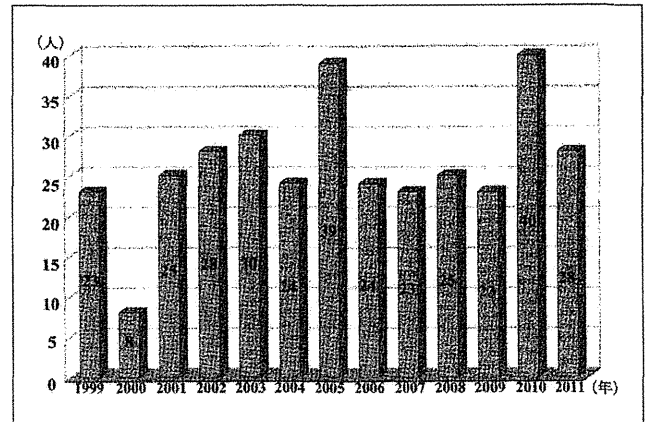


図1 膵臓移植新規登録患者数の年次推移

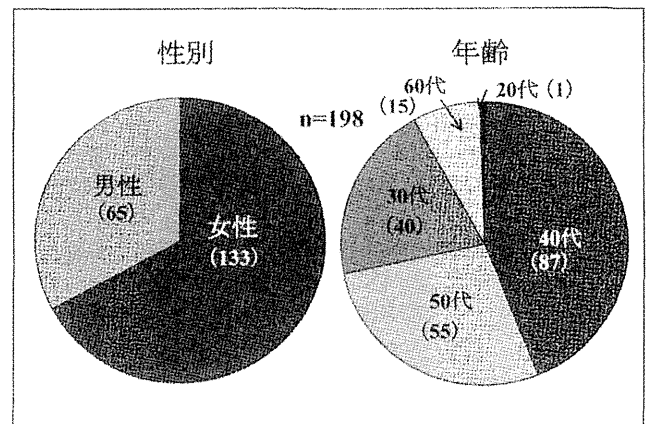


図2 膵臓移植待機登録者の性別と年齢

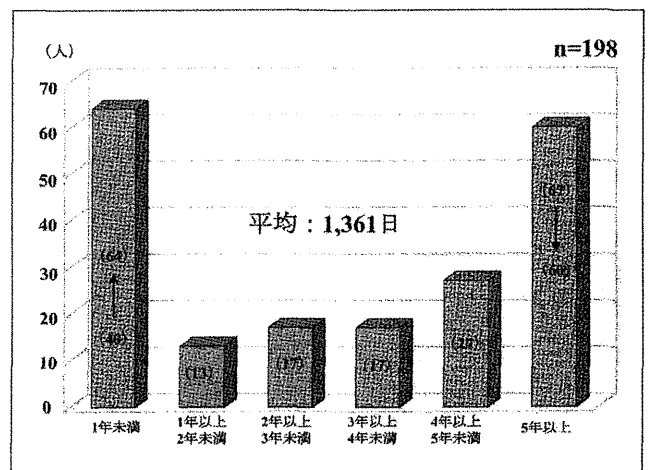


図3 膵臓移植登録者の待機期間

### 2. 膵臓移植症例数

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2011年末までの脳死下での臓器提供の承諾は159例

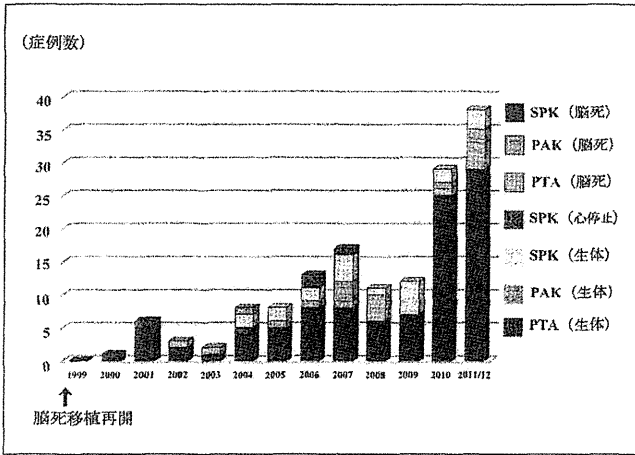


図4 臓器移植症例数の年次推移

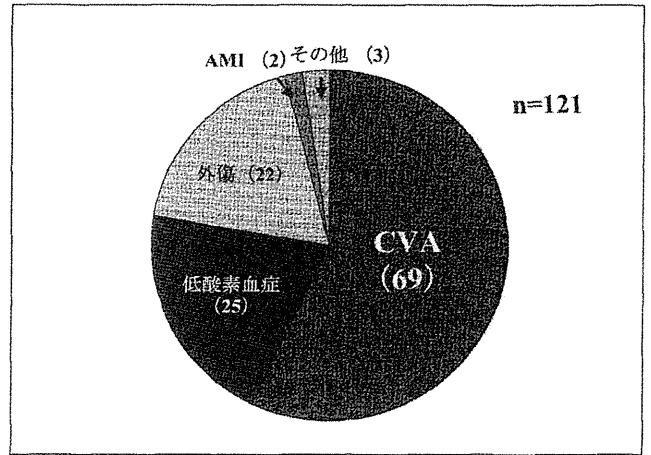


図6 ドナーの死亡原因

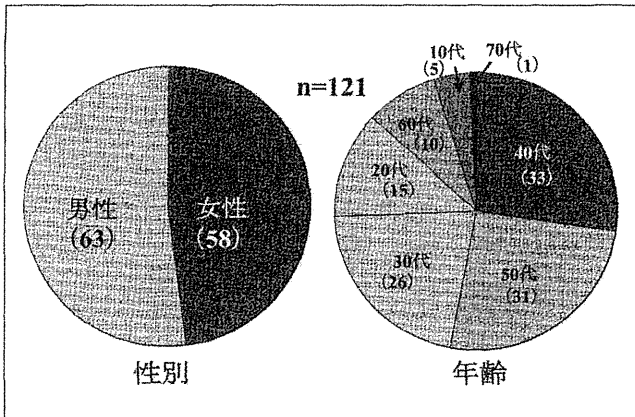


図5 ドナーの性別と年齢

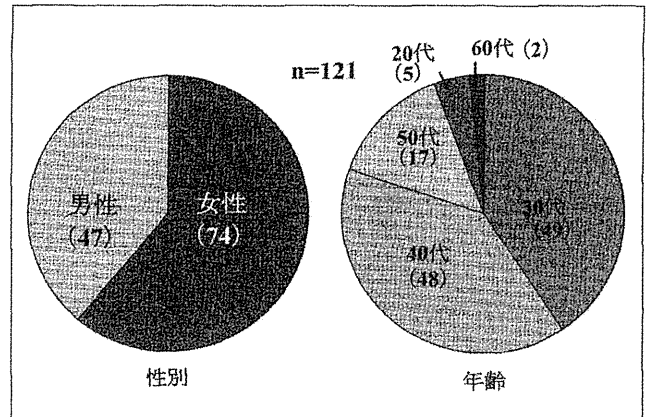


図7 レシピエントの性別と年齢

あり、そのうち、臓器の提供に至ったのは119例(74.8%)であった。その内訳はSPKが99例、PAKが14例、およびPTAが6例であった。なお、提供されなかった40例の内訳は医学的理由が28例、未登録時期(～1999年9月)での提供が4例、意思表示カード上での未承諾が4例、適合者不在が3例、クロスマッチ陽性が1例であった。また、同期中に2例の心停止下での臓器移植(SPK)が行われた。さらに、生体ドナーからの臓器移植も25例行われた。移植症例数の年次推移が示されている(図4)。

### 3. ドナー・レシピエント関連因子(脳死下・心停止下)

脳死・心停止下で行われた臓器移植症例121例のドナーならびにレシピエントの関連因子について、解析した。

#### 1) ドナー年齢・性差

男女比は63:58と男性がやや多く、年齢は40歳代

が33名と最も多く、50歳代の31名に続き、30歳代、20歳代、10歳代がそれぞれ、26名、15名、10名であり、70歳代も1名みられた(図5)。本邦では40歳以上の高齢ドナーが75名と62.0%を占めていた。

#### 2) ドナーの死亡原因

死因は脳血管障害が69名(57.0%)と最も多く、なんらかの動脈硬化性変化が否定できない。他に、低酸素血症が25名、外傷が22名、心筋梗塞が2名、その他が3名であった(図6)。

#### 3) レシピエント年齢・性差

男女比は47:74で女性に多く、年齢は30・40代がそれぞれ49名(40.5%)、48名(39.7%)と最も多く、ついで、50代が17名、20代が5名、60代が2名であった(図7)。

#### 4) 透析歴と糖尿病歴

透析歴(SPK)は平均7.0(0～19)年で、糖尿病歴は平均26.1(9～45)年であった(図8, 9)。

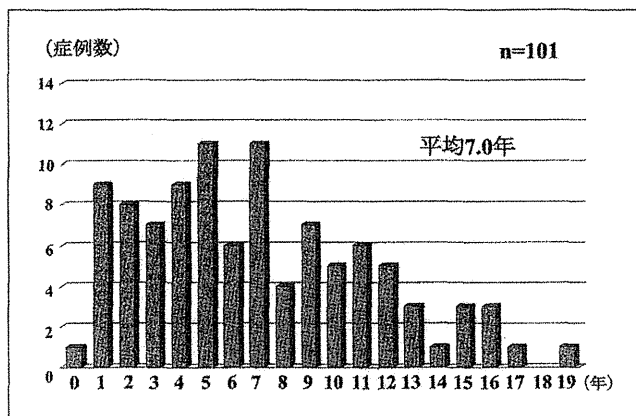


図8 レシピエントの透析歴

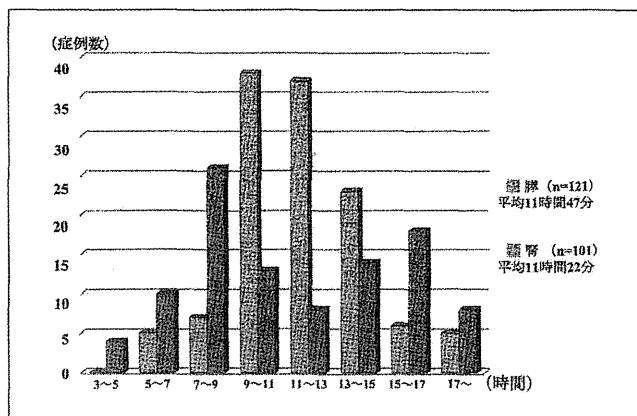


図11 移植膵・腎の総冷阻血時間

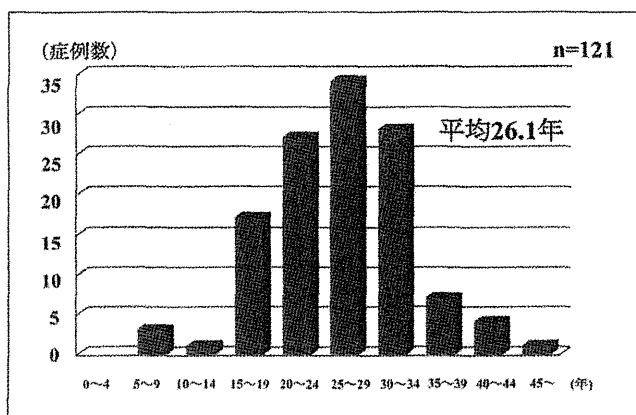


図9 レシピエントの糖尿病歴

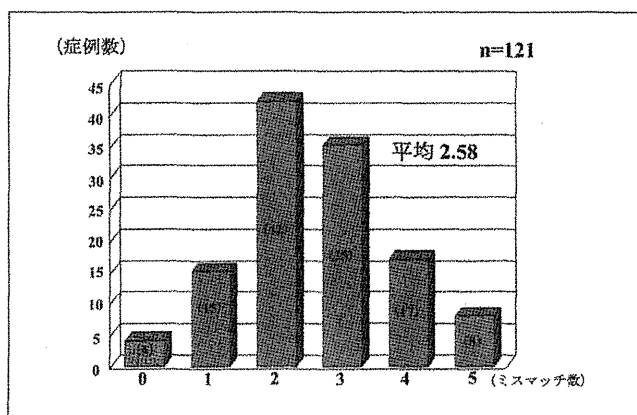


図12 HLA ミスマッチ数

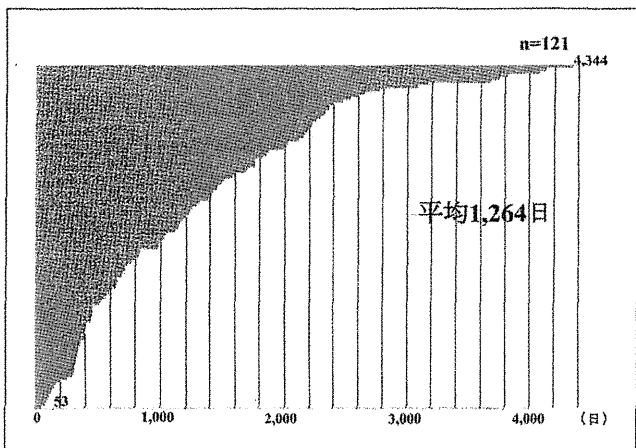


図10 レシピエントの待機期間

5) 待機期間

移植を受けたレシピエントの平均待機期間は1,264 (53~4,344) 日と年々増加しており、約3年半であった (図10)。

6) 総冷阻血時間 (TCIT)

膵の TCIT は平均 11 時間 47 分であった。腎の TCIT は平均 11 時間 22 分であり、2 峰性を示した。両臓器ともに十分許容範囲であった。これは SPK の場合、腎移植を先行させる場合と膵移植を先行させる場合があることによると考えられた (図11)。なお、臓器搬送に要する時間は平均 3 時間 59 分であった。

7) ミスマッチ

HLA ミスマッチ数は平均 2.58 であった (図12)。

8) 移植術式 (膵液ドレナージ)

脳死下 (DD) での SPK 99 例では当初は安全性、尿中アミラーゼモニターを考慮して、膀胱ドレナージ (bladder drainage : BD) が行われたが、最近ではもっぱら腸管ドレナージ (enteric drainage : ED) が 82 例 (82.8%) と大半を占めている。なお、BD 17 例のうち、尿路感染症や逆行性グラフト膵炎などの理由で 3 例は enteric conversion (EC) となった。また、心停止下 (NHBD) の場合や PAK や PTA 症例ではグラフ

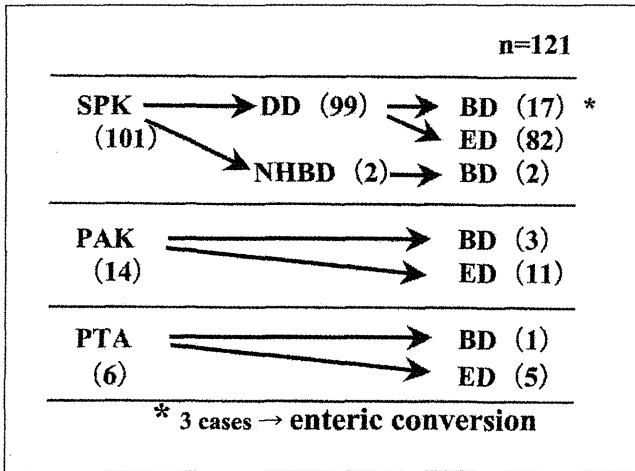


図 13 手術術式

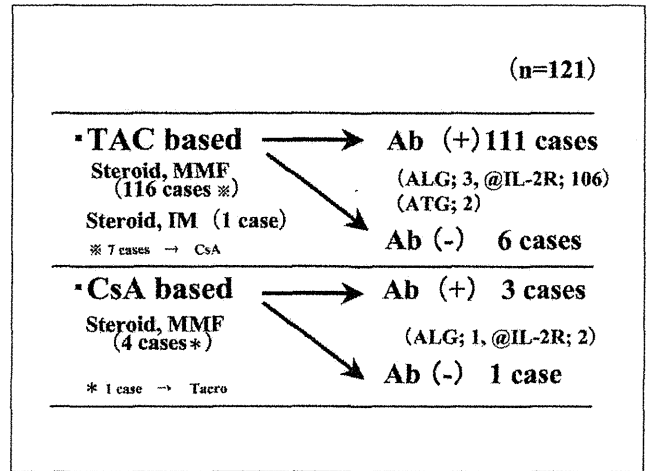


図 14 免疫抑制法

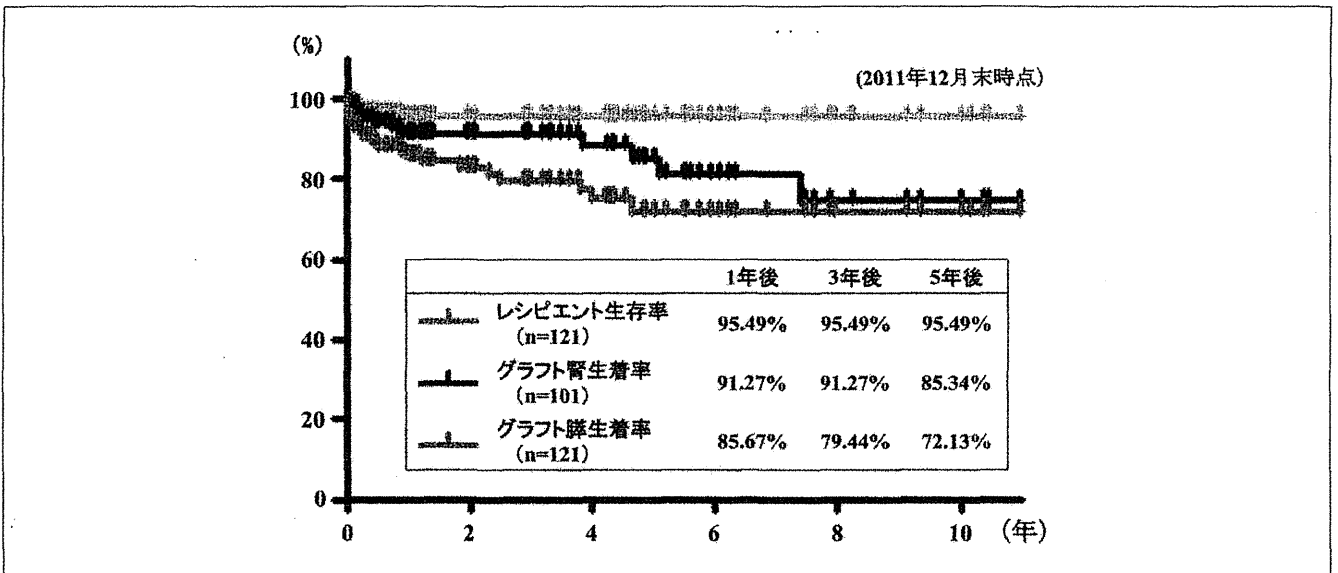


図 15 脾臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率

トの脾液をモニターする必要性から、22 例中 6 例 (27.3%) に BD が用いられた (図 13)。

9) 免疫抑制法

Tacrolimus (TAC) をベースとして、ステロイド, mycophenolate mofetil (MMF), 抗 IL-2R 抗体 (basiliximab) の 4 剤併用療法が 87.6% と最も多く用いられている。うち、7 例が毒性のため TAC から cyclosporin (CsA) へ変更となっている。一方、CsA をベースとして、4 剤併用療法が 3 例に行われ、うち 1 例は TAC へ変更となった (図 14)。

10) 移植成績

本邦の脾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 らによる marginal

donor の定義 [①45 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 121 例中 88 例 (72.7%) が marginal case であった。

脳死・心停止下での脾臓移植症例 121 例のうち 6 例 (すべて SPK) が死亡した。1 例は移植後 11 カ月原因不明の心肺停止があり、その後蘇生後脳症にて、3 例は敗血症にて、1 例は心原性にて、さらに 1 例は GVHD にて死亡した。

移植脾の生着については、移植後急性期に 6 例が血栓症にて急性期に移植脾が摘出され、1 例は門脈血栓症が引き金となり 6 カ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、1例が急性拒絶 (POD; 45日) で摘出、8例が慢性拒絶反応などの理由で、それぞれ移植後4カ月～4年7カ月でインスリン再導入となった。さらに、前記死亡例を含めると、計23例が移植臓の機能喪失となった。1年、3年、5年生着率はそれぞれ85.7%、79.4%、72.1%であった (図15)。

一方、SPK症例の移植腎の生着については、101症例中、1例がPNF (primary non-function)、1例は急性拒絶 (POD; 51日) で摘出、他に6例がそれぞれ、10カ月から7年5カ月で透析再導入となった。前記死亡例を含めると、計13例が機能喪失となった。その結果、1年、3年、5年腎生着率はそれぞれ91.3%、91.3%、85.3%であった。

#### 4. 生体臓移植について

生体ドナーから行われた臓移植症例25例における上記関連因子について解析した。

ドナーは20例が両親のどちらか (母; 13例, 父; 7例) からであり、3例が兄弟から、2例が姉妹から提供された。多くは父母からの提供であるため、ドナーの平均年齢は56.6 (28～72)歳と高齢であった。一方、レシピエントは男性10例、女性15例で、平均年齢は36.0 (25～50)歳であった。カテゴリー別では、SPKが21例と最も多く、ついでPTAの3例、PAKが1例であった。術式別では、脳死・心停止下とは異なり、大半がBD (20例) でありEDは5例であった。免疫抑制療法は脳死・心停止下の場合と同様であった。

移植成績: 1例が移植1年後、脳梗塞にて死亡した。これはPAKの1例で、移植臓は機能するも、臓移植後2カ月で移植腎の機能が増悪して透析再導入となった症例であった。SPKの4例で急性期に機能が喪失した。1例はPNFで、3例は血栓症にて移植臓を摘出しインスリン再導入となった。また、慢性期に3例がインスリン再導入となった。なお、PAKやPTAの場合には、臓移植前に移植腎の機能を慎重に評価しなければならない。

#### IV. まとめと今後の展望

以上、2011年末までの臓移植症例146例について、その解析結果を報告した。本邦では marginal case が多く、ドナーの条件は良くはないが、移植成績は欧米のそれと比較して、決して遜色のない結果である。なお、2010年7月17日の臓器移植法改正後、2011年12月末までに73例の臓器提供 (うち、臓の提供は57例) があり、このうち、多くが家族の承諾であった。今後はさらに、臓器提供の増加が見込まれ、それに向けたスムーズな対応とその体制が必要となる。

文責: 臓・臓移植研究会  
臓移植症例登録委員会事務局  
伊藤壽記

#### 文 献

- 1) 臓・臓移植研究会臓移植班. 本邦臓移植症例登録報告 (2007). 移植 2007; 42: 433-438.
- 2) 臓・臓移植研究会臓移植班. 本邦臓移植症例登録報告 (2008). 移植 2008; 43: 477-481.
- 3) 臓・臓移植研究会臓移植班. 本邦臓移植症例登録報告 (2009). 移植 2009; 44: 579-584.
- 4) 臓・臓移植研究会臓移植班. 本邦臓移植症例登録報告 (2010). 移植 2010; 45: 641-646.
- 5) 臓・臓移植研究会臓移植班. 本邦臓移植症例登録報告 (2011). 移植 2011; 46: 546-551.
- 6) 臓・臓移植研究会編. 臓移植に関する実施要綱 2010年版. 東京: 臓・臓移植研究会, 2010. 12月改訂.
- 7) Kapur SC, Bonham CA, Dodson SF, *et al.* Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 67; 284-290, 1999.

## 特集「法改正後の移植の現状と問題点：腎臓領域」

## 法改正後の臓器移植の現状

伊藤壽記

大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座

## はじめに

本邦において、「臓器の移植に関する法律」、いわゆる“臓器移植法”が1997年10月16日に実施されたが、この法律は実施に至る条件が厳格に制限されており、世界の標準からは随分かけ離れたものであった。したがって、その後の脳死下での臓器提供は年間平均10例弱に過ぎず、臓器移植治療しかない患者にとってそのニーズに応えるにはほど遠い法律であった。そのため、臓器移植レシピエントにおいても、登録後の待機期間が延び、その間に糖尿病合併症で死亡したり、状態が悪化して登録を取り下げざるを得ない患者が増える事態が生じてきた。同法は当初3年後の見直しを条件とした暫定法であったが、各部署からの要請にもかかわらず、3年経っても見直しされることがなかった。そして、くしくも臓器移植法施行後初の脳死下での臓器移植10年目に当たる2010年(7月17日)に、改正臓器移植法が実施される運びとなった。

本稿では、法改正の前後で臓器移植の状況がどう影響を受けたかについて述べてみたい。

## 本邦における死体臓器提供の年次推移

臓器移植法実施からの臓器移植提供数の年次推移が示されている(図1)。臓器移植法改正前では、脳死下での臓器提供は12年9カ月でわずかに86例しかみられなかったが、改正後は予想に反して、2011年12月末までの1年6カ月で73例と約7.4倍の急速な増加がみられた。そのうち、臓器移植でみると、改正前は64例であったが、改正後は2011年12月末

で57例であった。増加率は約7.8倍とほぼ同様であった。そして、こうした臓器提供の多くが本人の意思表示によるものではなく、ご遺族の同意のみで行われたことを考えると、今回の臓器移植法改正の意義がうかがわれる。

なお、心停止下での腎提供(献腎)については、法改正までは、年平均84例であったが、改正時の2010年は81例、さらに2011年は68例とやや減少している傾向がうかがえる(図2)。これは、献腎の提供施設の約半数が脳死判定可能な、いわゆる4種類の医療施設である関係で、これまでの心停止下での臓器提供が脳死下での提供に移行していると考えられる。

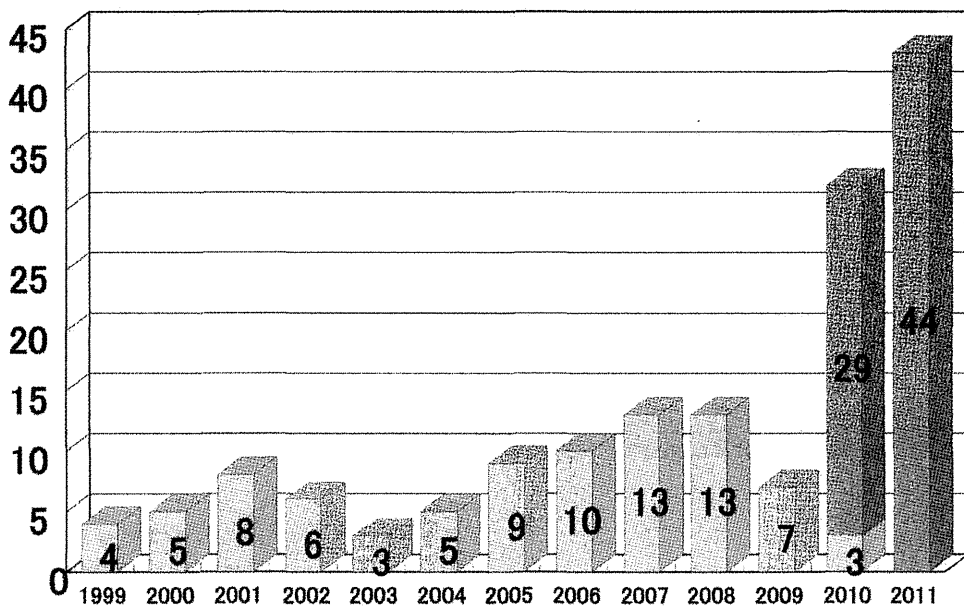
また、1ドナー当たりの平均移植患者数ならびに平均移植臓器数をみると、確かに法改正後はともにやや低下した感は否めない(図3)。しかしながら、本邦での1ドナー当たりの平均移植臓器数をみると5を越えており、米国の3.05をはるかに凌駕している。

## 法改正前・後の臓器移植について

## 1. 待機レシピエントについて

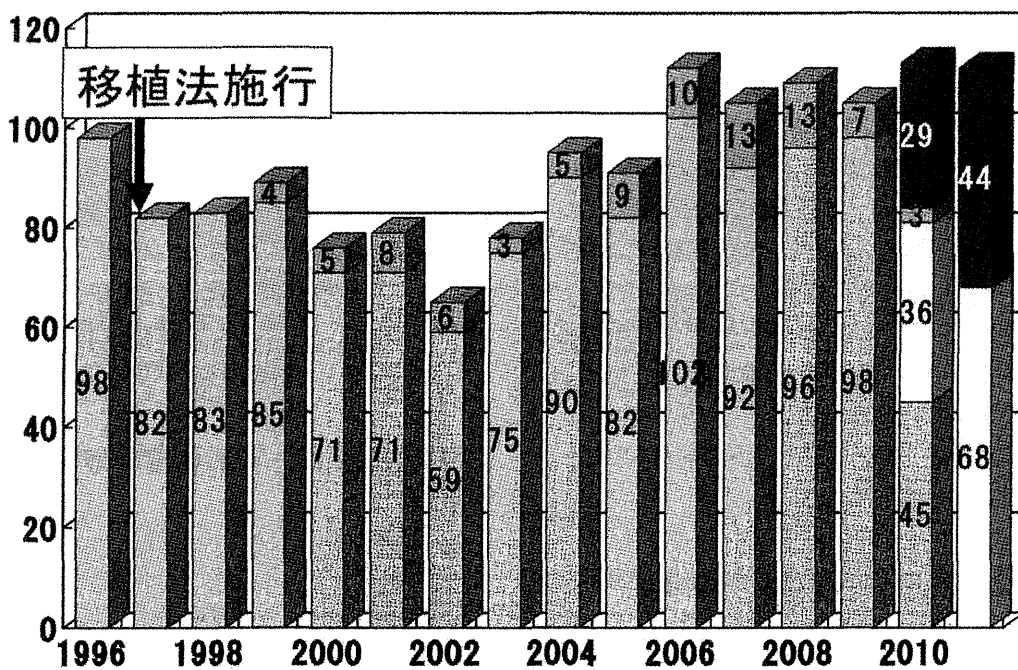
臓器移植のレシピエント登録は、1999年10月から開始され、年間25名前後が新規に登録されていたが、改正後のほぼ2年間で68名と増加がみられた。2011年12月末で計198名が待機中である。性別では女性が133名と男性の65名の約2倍であり、年齢別では40歳代が87名と最も多く、次いで50歳代(55名)、30歳代(40名)と続く(図4)。問題は待機期間であり、5年以上の待機者は、2010年末の調査では67名(38%)であったが、2011年末では60名(30%)と、

図1 わが国の脳死臓器提供の推移



(~2011. 12. 31)

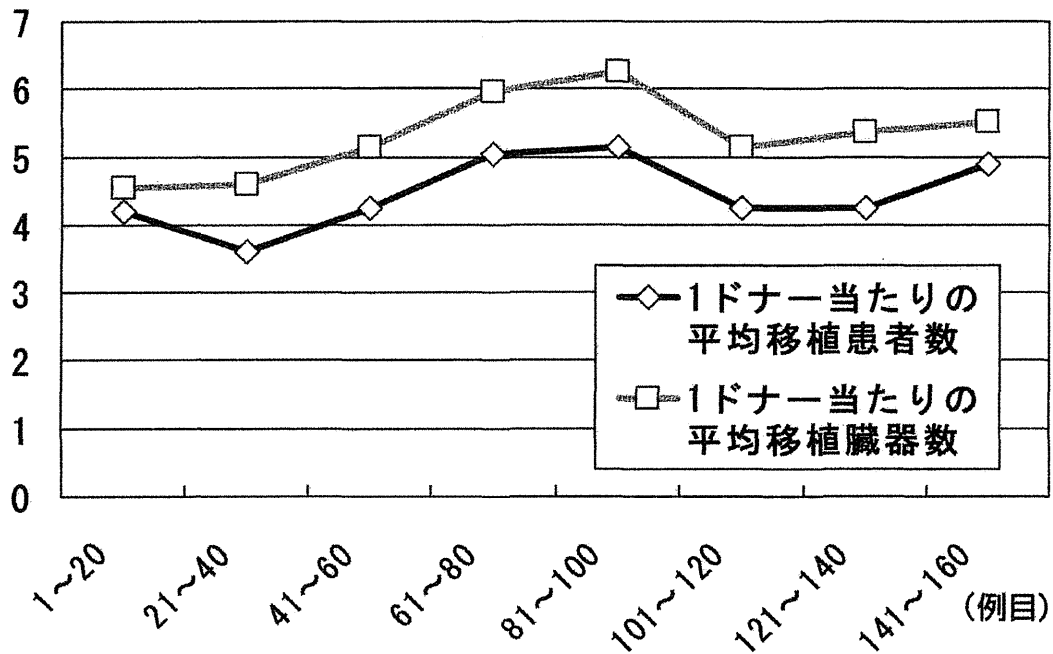
図2 わが国の献腎数の推移



(~2011. 12. 31)



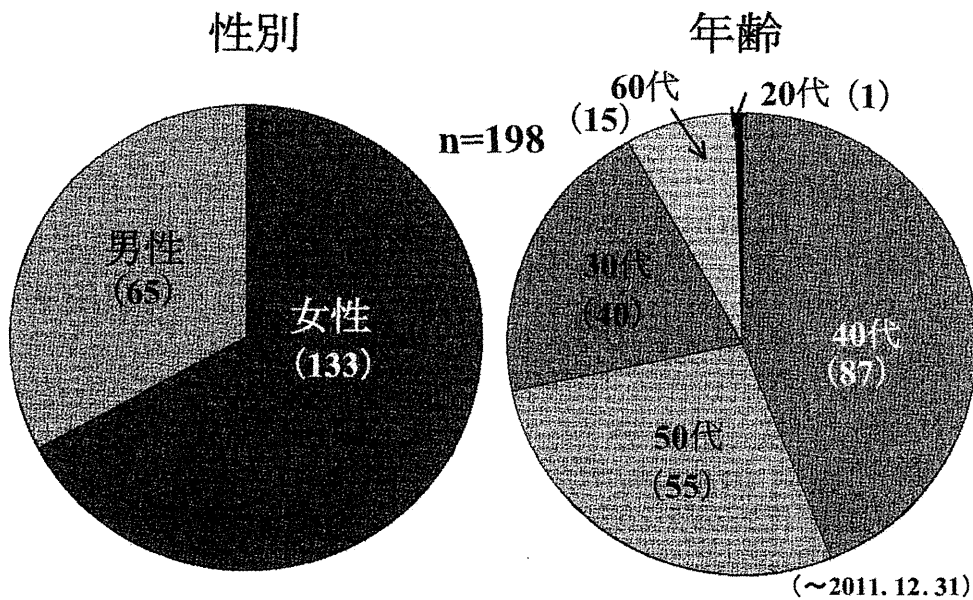
図3 わが国の脳死臓器提供数の推移



米国の1ドナー当たりの平均移植臓器数: 3.05

(~2011. 12. 31)

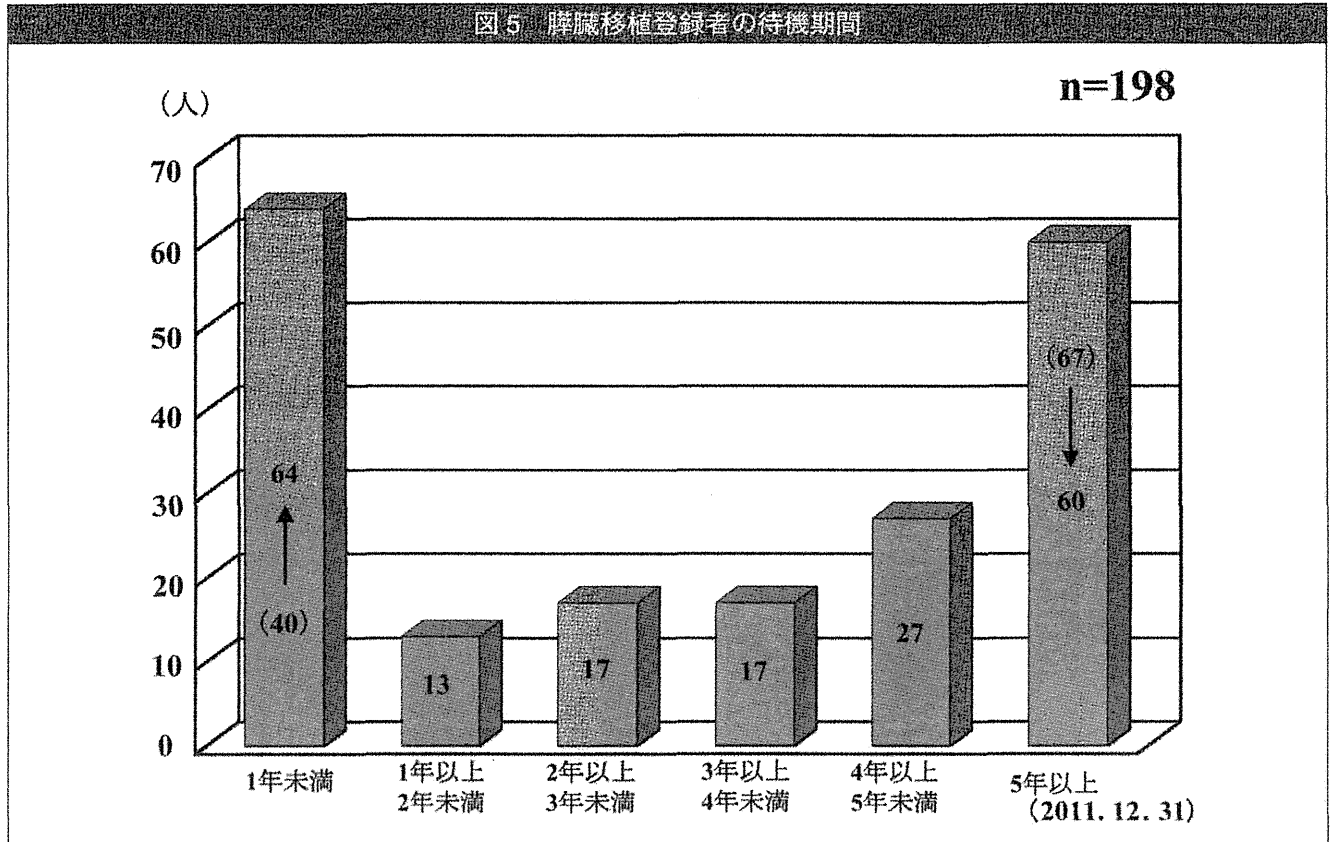
図4 臓器移植待機登録者



(~2011. 12. 31)



図5 膵臓移植登録者の待機期間



移植件数ならびに新規登録患者数の増加に伴ってやや改善傾向がみられる (図5)。しかしながら、待機期間中に、2011年末で35名が死亡し、また25名が糖尿病による重篤な合併症にて登録を抹消している。

## 2. 膵臓移植を受けたレシピエントについて

本邦での膵臓移植は、マージナルドナーであっても積極的に用いていることが特徴として挙げられる。Kapurらの定義<sup>1)</sup> [①45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心停止下ドナー] によると、本邦では約75%がマージナルドナーである<sup>2)</sup>。

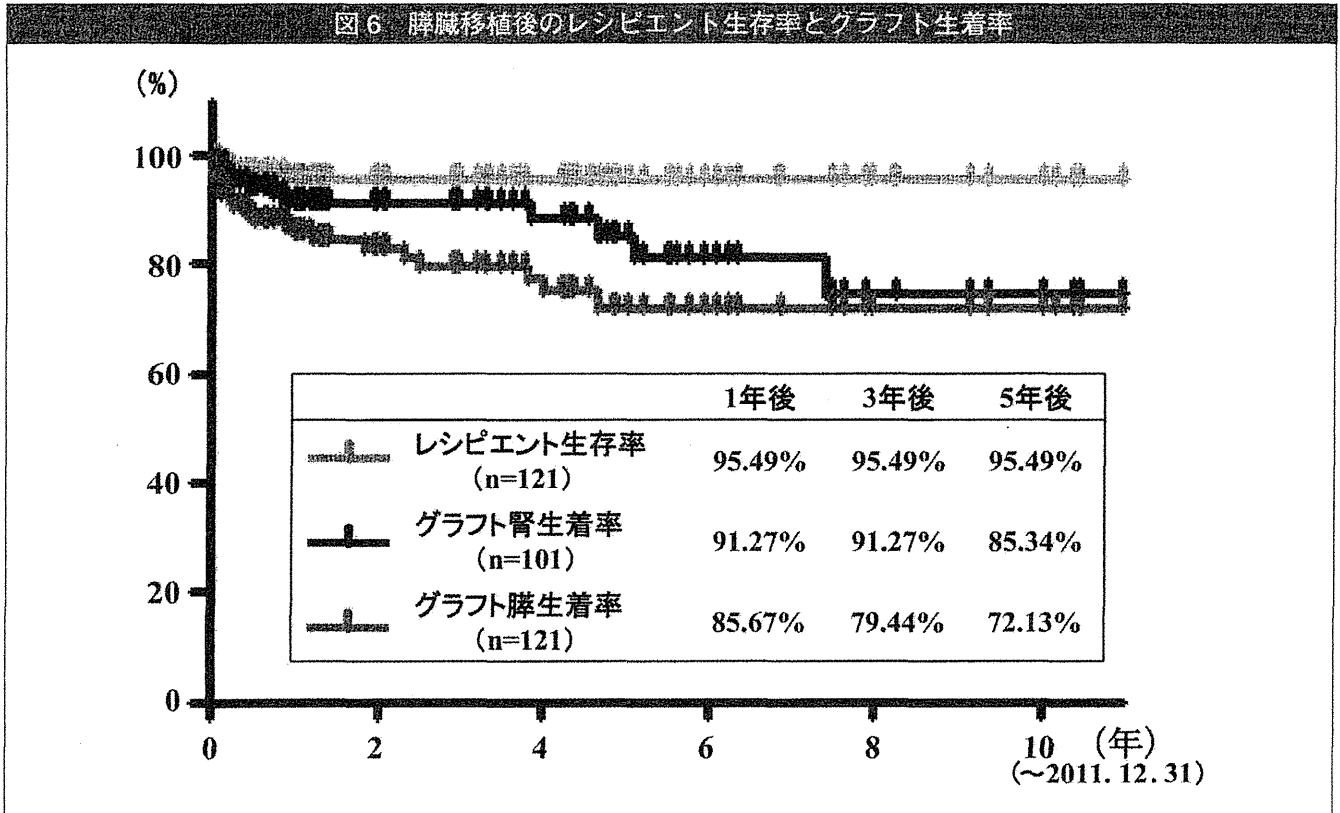
一方、欧米での膵臓待機レシピエント数は、肝臓や心臓のそれらとの相対的な割合から、臓器としての膵臓は余っており、余剰分は膵島あるいは研究用として使用されている。例えば、2006年の米国OPTN/SRTR (Organ Procurement and Transplantation Network / Scientific Registry of Transplant Recipients) のannual report<sup>3)</sup>によれば、2005年の1年間で脳死ドナーのうち、65%の膵臓は摘出されなかった。19% (n=1,442) の膵臓が摘出後移植された。また、5%は摘出されるも

移植に至らなかった。2%は摘出され研究用に使用された。0.9%は膵臓移植として摘出されたが、膵島移植にまわされた。

臓器提供における肝・膵比率 (ratio of liver to pancreas grafts) をみると、海外の主たるOPOs (Organ Procurement Organization) ならびに全米のOPOsにおいて、その比率は、それぞれ7.18、3.26と本邦の1.0に比して、かなり高いことがわかる。すなわち、海外では肝臓に比して、膵臓は積極的に摘出されていないことになる。これは、肝臓がlife saving organであるのに対して、膵臓移植の目的が腎臓移植と同様に、主として、QOLを追求する医療であると考えられているからである。しかしながら、Wisconsin大学などでは、selected, less-than-ideal donorを積極的に用いて、肝・膵比率を1.25まで引き下げ、良好な膵臓移植の成績を報告している<sup>4)</sup>。

さて、本邦において、臓器移植法改正の前後で肝・膵比率をみてみると、改正前には1.05 (67/64) であったのに対して、改正後は1.21 (69/57) とやや増加傾向がみられた。これは移植症例の増加に伴って、各施設が移植の適応をより慎重に対処しているためと思わ

図6 膵臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率



れた。

また、法改正前後でマージナルケースの数を比較してみると、改正前では64例中49例(76.6%)であったのに対して、改正後では57例中40例(70.2%)とやや低い傾向がみられた。急性期の合併症としての移植膵の血栓症については、改正前では5例(7.8%, マージナルは4例)みられたが、改正後は1例(1.8%, マージナル)であった。しかし、死亡例については改正前では1例(マージナル)であったのに対して、改正後には5例(マージナルはうち3例)と多い傾向があった。

2011年12月末での移植成績を示した(図6)。レシピエント生存率は95.5%, 移植膵の生着率は1年, 3年, 5年でそれぞれ85.7%, 79.4%, 72.1%と症例数が増えても、以前と変わらない成績が得られている。この成績は欧米と比べて決して遜色ない結果と考えられる。

なお、本邦での膵臓移植におけるマージナルドナーに関する詳細については、本特集ならびに他稿<sup>9)</sup>を参照されたい。

#### 脳死下膵臓移植の今後



法改正を受けて、今後、脳死下での臓器移植は着実に症例数を増やしていくことが予想される。しかしながら、脳死の原因として脳血管障害が半数以上を占める本邦においては、マージナルドナーは避けて通ることができない関門であり、死戦期におけるさらなるドナー管理ならびに周術期のきめの細かい管理が要求されると思われる。

現在(2012年1月末日)、日本臓器移植ネットワークに登録待機している患者の中で、膵臓待機者が198名に対し、腎臓単独待機者は12,523名と圧倒的に多く、その較差はすぐには解消しない。当面は、4類型の施設からの脳死下での臓器提供の促進に加えて、4類型以外の施設からの献腎の促進といったドナーアクションプランもこれまでと同様に進めていかねばならない。また、そうした中、現時点で2腎のうち、1腎が優先配分されている膵腎移植において、そのルールの見直しも検討されねばならないかもしれない。さらに、また近々再開される膵島移植との住み分けも考慮されなければならない。すなわち、心停止下で摘出された膵臓を用いる膵島移植では、献腎症例が少なくな

ることについて、症例数が確保できないのではないかといった懸念が生じる。したがって、脳死下での膵臓提供に際しても、高齢ドナーや肥満症例などの一定の条件付きで、膵臓移植にまわすなどのルール作りが必要になることが予想される。

## ■ ■ おわりに

本稿では、一昨年の臓器移植法の改正を受けて、脳死下での臓器移植が一気に増えたが、その前後で治療成績には大きな変化を認めなかったことを述べた。しかしながら、今後も条件の厳しいマージナルドナーが多くを占めていることには変わりはない。ドナー管理のみならずレシピエントの周術期管理をしっかりと行った上で、さらなる移植成績の向上のために障害となる因子を明らかにしていくことが今後ますます必要になってくる。

## 文 献

- 1) Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, *et al.* Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 284-290.
- 2) 伊藤壽記, 石橋道男, 日本膵・膵臓移植研究会. 本邦膵臓移植症例登録報告(2011). *移植* 2011; 46: 546-551.
- 3) Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, *et al.* Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7: 1359-1375.
- 4) Krieger NR, Odorico JS, Heisey DM, *et al.* Underutilization of pancreas donors. *Transplantation* 2003; 75: 1271-1276.
- 5) 伊藤壽記. 膵臓. 浅野武秀監修, 福嶋教偉, 剣持敬, 松野直徒編. マージナルドナー. 東京: 丸善出版, 2011: 46-52.

# Acute kidney injury following living donor liver transplantation

Inoue Y, Soyama A, Takatsuki M, Hidaka M, Muraoka I, Kanematsu T, Eguchi S. Acute kidney injury following living donor liver transplantation.

**Abstract:** Background: Although acute kidney injury (AKI) is regarded as a frequent complication following deceased donor liver transplantation, the incidence of AKI following living donor partial liver transplantation (LDLT) has not yet been sufficiently investigated.

**Patients and Methods:** we used two definitions and investigated the influence of AKI on patient and graft survival. The definitions for the degree of AKI were as follows: AKI 1 was characterized by an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dL, while AKI 2 was 1.0 mg/dL above the baseline within one wk during the post-operative course. The incidence and its impact were investigated.

**Results:** The incidence of AKI 1 was 63.1%. The development of AKI 1 was correlated with intra-operative blood loss ( $p = 0.013$ ), the length of post-operative ICU stay, and hospitalization ( $p = 0.020$  and  $0.038$ ). The incidence of AKI 2 was 27.7%, and AKI 2 was correlated with the length of both the post-operative ICU and hospital stays. The development of AKI 2 was significantly correlated with graft survival ( $p = 0.015$ ).

**Conclusion:** Recognizing the peri-operative risk and development of AKI is important, because AKI post-LDLT is associated with a poorer graft survival and a possible worse long-term prognosis.

**Yusuke Inoue, Akihiko Soyama, Mitsuhiro Takatsuki, Masaaki Hidaka, Izumi Muraoka, Takashi Kanematsu and Susumu Eguchi**

Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

**Key words:** acute kidney injury – calcineurin inhibitor – intra-operative hemorrhage – Model for End-Stage Liver Disease score – small-for-size graft

Corresponding author: Susumu Eguchi, MD, PhD, Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, Japan.

Tel.: 81 95 819 7316; fax: 81 95 819 7319  
e-mail: sueguchi@nagasaki-u.ac.jp

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Accepted for publication 27 June 2012

Because of the chronic donor shortage, LDLT and split liver transplantation have become common practices throughout the world. As a possible outcome of partial liver graft transplantation, small-for-size syndrome (SFSS) can occur if the partial liver graft volume is found to be insufficient for the recipient and frequently leads to death of recipient (1). The definition of SFSS is generally prolonged abnormal bile secretion, coagulopathy, and ascites within one wk after the operation. Difficulties in fluid management caused by persistent ascites are considered a possible risk of subsequent renal dysfunction. In addition, drug-induced renal injury is more common in patients with a fluid imbalance.

Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication following deceased donor liver transplantation, and its incidence has been reported to range between 17% and 95% (2–5). However, thus far, the incidence of AKI following living donor liver transplantation (LDLT) has not been well investigated. The etiology of AKI post-liver

transplantation is usually considered multifactorial, including surgery-related events, blood loss, hypotension, sepsis, the administration of a calcineurin inhibitor (CNI), volume depletion (5). In addition to these causes, in LDLT, it might be difficult to maintain an ideal fluid balance because of persistent massive ascites owing to a small-for-size graft. Renal dysfunction after LDLT may occur because of persistent portal hypertension and a hyperdynamic state in patients with a small-for-size graft (6, 7). Furthermore, renal dysfunction may also be present prior to transplantation because of hepatorenal syndrome or other factors such as infections or intravascular volume depletion (8–10). Therefore, an increase in serum creatinine is not uncommon post-liver transplantation.

In this study, we applied two definitions commonly used in the literature for AKI not requiring dialysis and evaluated the impact of these two types of AKI on patient outcome. We used different levels of severity of AKI and excluded AKI