

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 移植医療研究分野））
分担研究報告書

**脳死ドナーにおける多臓器摘出に関する教育プログラムの確立に関する研究
膵臓移植に関するドナー・リスクファクターの分析**

研究分担者 後藤満一 福島県立医科大学 教授
剣持 敬 藤田保健衛生大学 教授
伊藤壽記 大阪大学 教授
研究協力者 伊藤泰平 藤田保健衛生大学 助教

研究要旨

本研究は2012年12月末までの脳死下及での膵臓移植症例148例（心停止2例を含む）で、移植後3ヶ月以内に移植膵機能が廃絶した原因につき、ドナー因子より解析することを目的とした。高齢ドナーや臓器摘出時に血行動態が不安定である、所謂マージナルドナーは108例（73.0%）と高率であった。移植後3ヶ月以内にグラフト膵機能が廃絶した症例は15例であった。急性期の移植膵機能ではドナー因子の内、総冷阻血時間（TCIT）が12時間以上で有意に機能喪失の増加が認められた。その他、年齢、性別、BMI、脳死の原因、心肺蘇生の有無、昇圧剤の使用などの因子については有意差を認めなかった。従って、現行ではマージナルドナーからの膵臓移植は急性期の成績に影響を与えないと考えられた。

A．研究目的

本邦の臓器移植の特徴は、絶対的なドナー不足の中で、条件の厳しいドナー、所謂“マージナルドナー”を用いざるを得ない状況にあるが、欧米と遜色のない成績が得られていることである。

欧米における膵臓移植では、life saving organである心・肺・肝と異なり、原則、marginal donorは使われない。しかしながら、本邦では登録後待機期間が長くなり、登録後に死亡したり、重篤な合併症のため登録を抹消するケースが増えていることと、絶対的なドナー不足のために、マージナルドナーの使用を余儀なくされている。

そこで、こうしたマージナルドナーの多い状況下でさらなる治療成績を上げるためには、ドナーのリスクファクターについて検討する必要がある。以上の観点より、本研究の目的

は膵臓移植の急性期（移植後3か月まで）におけるグラフト膵機能廃絶と各種のドナー因子について検討することとした。

B．研究方法

1997年10月の臓器移植法の実施以降、2012年12月末までに、204例の臓器提供があり、その内146例の脳死下での膵臓移植が実施された。なお、同一期間中に、2例の心停止下での膵臓移植と26例の生体ドナーからの膵臓移植が行われた。本研究では脳死下での146例に心停止下の2例を加えた、膵臓移植148症例において、移植後3か月までにグラフト膵機能廃絶に至った原因を検討し、個々のドナー因子の関与につき検討した。なお、3か月までの死亡症例の中でグ

ラフト膵が機能していても、死亡の時点で機能廃絶とした。ドナー因子として、年齢、性別、BMI（body mass index）、脳死の死因、心

肺蘇生の有無、死戦期における昇圧剤単剤(ドーパミン)の使用量および2剤以上の昇圧剤使用の有無、総冷阻血時間(TCIT)などである。なお、有意差検定はフィッシャーの正確確立検定によった。

(倫理面への配慮)

解析に際して患者を特定することなく実施した。

C. 研究結果

“マージナルドナー”の定義はPittsburghのKapur(Transplantation 1999;67:284-290)らに

よった。すなわち、1)ドナー年齢45歳以上、2)血行動態の不安定性として、昇圧剤が単剤で高用量(ドーパミンで10以上)の場合か複数の昇圧剤の使用の場合、3)心停止ドナーである。この定義にしたがえば、148例中、108例(73.0%)がマージナルであった。一方、3か月以内に、移植臓機能廃絶となったのは、15例であり、その内訳は、8例がグラフト血栓症、3例が感染症(うち、2例が死亡)、2例が拒絶反応、1例が心原性で死亡、そして1例はグラフト十二指腸からの出血(臓器グラフトを摘出)であった。ドナー因子の検討において、年齢(50歳以上/以下でも60歳以上/以下でも)、および血行動態不安定性の有無では差はなく、従って、マージナル、非マージナルの間で有意差を認めなかった。なお、TCITでは12時間以上でグラフトロスが有意に多かった($p=0.05$)。なお、上記のその他の因子については、いずれも有意な差異を認めなかった。

F. 研究発表

1) **T. Ito** and M. Gotoh. Report from the Japan Registry of Pancreas Transplantation

D. 考察

今回の研究では移植後急性期(3か月まで)における移植臓の成績について、マージナルドナーの有無に応じてドナー因子を検討した結果、TCITだけが12時間を境にして、統計学的な差異が認められた。これはマージナルドナーを用いている欧米に比較して、短いと思われた。本邦のTCITの平均が11時間43分であることを考慮し、今後マージナルの率が変わらないとすれば、将来は全国シェアリングよりは地域でのシェアリングを考慮しなければならないかもしれない。また、今後症例数が増えた場合に、他のドナー因子の影響がでる可能性は否定できない。

E. 結論

本研究は2012年12月末までの脳死下及での臓器移植症例148例(心停止2例を含む)で、移植後3ヶ月以内に移植臓機能が廃絶した原因につき、ドナー因子より解析することを目的とした。高齢ドナーや臓器摘出時に血行動態が不安である、所謂マージナルドナーは108例(73.0%)と高率であった。移植後3ヶ月以内にグラフト臓機能が廃絶した症例は15例であった。急性期の移植臓機能ではドナー因子の内、総冷阻血時間(TCIT)が12時間以上で有意に機能喪失の増加が認められた。その他、年齢、性別、BMI、脳死の原因、心肺蘇生の有無、昇圧剤の使用などの因子については有意差を認めなかった。従って、現行ではマージナルドナーからの臓器移植は急性期の成績に影響を与えないと考えられた。

(2000-2012)- Outcomes of Pancreas Transplantation from Marginal Donors -In: P.I. Terasaki & M. Cecka,

- Eds. UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles, Clinical Transplants 2014. (in press)
- 2) Y. Tomimaru, **T. Ito**, K. Kawamoto, N. Hama, H. Wada, S. Kobayashi, H. Eguchi, M. Tanemura, M. Mori, Y. Doki, H. Nagano. Clinical outcome of pancreas transplantation from marginal donors in Japan. *Transplant Proc.* (in press 2014)
 - 3) K. Kawamoto, M. Konno, I. Ishii, S. Nishikawa, Y. Tomimaru, H. Akita, N. Hama, H. Wada, S. Kobayashi, H. Eguchi, M. Tanemura, **T. Ito**, Y. Doki, M. Mori and H. Nagano. CD90 (Thy-1)-high selection enhances reprogramming capacity of murine adipose-derived mesenchymal stem cells. *Disease Marker*, 35(5);573-579, 2013.
 - 4) T. Machida, M. Tanemura, Y. Ohmura, T. Tanida, H. Wada, S. Kobayashi, S. Marubashi, H. Eguchi, **T. Ito**, H. Nagano, M. Mori, Y. Doki, Y. Sawa. Significant improvement in islet yield and survival with modified ET-Kyoto Solution (ET-Kyoto/Neutrophil elastase inhibitor) *Cell Transplant.* 22;159- 173, 2013. 2012 Apr 2. [Epub ahead of print]
 - 5) M. Tanemura, Y. Ohmura, T. Deguchi, T. Machida, R. Tsukamoto, H. Wada, S. Kobayashi, S. Marubashi, H. Eguchi, **T. Ito**, H. Nagano, M. Mori and Y. Doki Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both *in vitro* and *in vivo*. *Am J Transplant.* 12;102-114,2012.
 - 6) H. Ohgawara, T. Kitagawa, N. Fukushima, **T. Ito**, Y. Sawa. A newly developed container for safe, easy and cost-effective over-night transportation of tissue and organs by electrically keeping tissue or organ temperature at 3 to 6 . *Transplant proc.* 2012 May;44(4):855-8. doi:10.1016/j.transproceed. 2012. 02.023.
 - 7) J. Song, H. Hagiya, H. Kurata, H. Mizuno, **T. Ito**. Prevention of GVHD and graft rejection by a new S1P receptor agonist, W-061, in rat small bowel transplantation. *Transpl Immunol.* 2012 Mar;26(2-3):163-70. doi:10.1016/j.trim.2011.12.005. Epub 2011 Dec 14.
 - 8) S. Koyama, T Tomimatsu, T Kanagawa, E Daimon, T Kimura, A Kuroda, M Tanemura, Y Doki,

T. Ito. Successful pregnancy
after simultaneous
pancreas-kidney transplantation
from a brain-dead donor: the first
case report in Japan. *J Obstetrics
and Gynaecol Res.* 37(11):1711-6,
2011.