

移植と最先端医療

移植 (6) 膵腎同時移植

東京女子医科大学腎臓外科

*東京女子医科大学糖尿病・代謝内科

フチノウエシヨウヘイ ナカジマ イチロウ ニュウムラ イズミ ババゾンノテツヤ ウチガタ キスコ
測之上 昌平・中島 一朗・入村 泉*・馬場園哲也*・内潟 安子*

(受理 平成26年6月19日)

Transplantation and the Most Advanced Medical Treatment
Transplantation (6) Current Status of Simultaneous Kidney and Pancreas TransplantationShohei FUCHINOUE, Ichiro NAKAJIMA, Izumi NYUMURA*,
Tetsuya BABAZONO* and Yasuko UCHIGATA*

Department of Surgery, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University

*Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

Compared with other patients receiving dialysis, those with diabetes have a relatively poor prognosis. Glycemic control is often incomplete in such patients, even in those receiving exogenous insulin therapy, which results in multiple complications such as retinopathy, neuropathy, vasculopathy, and nephropathy. However, recent advances in surgical techniques and immunosuppressive therapy have facilitated a good clinical outcome for pancreas transplantation. Consequently, the improved results have enabled the use of pancreas transplantation as a therapeutic method for type 1 diabetes; thus, pancreas transplantations have been performed worldwide. Thus far, more than 22,000 pancreas transplantations have been performed in the United States. The diabetic patients undergoing pancreas transplantation are assigned to three different categories depending on the renal status. Moreover, the pancreas transplantation procedures include simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK), pancreas-after-kidney transplantation, and pancreas transplantation alone. The proposed benefits of SPK include an improved quality of life, freedom from insulin therapy and dialysis, stabilization or improvement in diabetic complications, and improved mortality.

Key Words: diabetes mellitus, pancreas transplantation

はじめに

最初の膵腎同時移植（以下 SPK）は 1966 年 Minnesota 大学で行われたが¹⁾、当初成績が芳しくなかったため少数例しか行われてこなかった。しかし、保存法、手術法、および免疫抑制法の改良により成績は改善し、現在では他の臓器移植と同等の成績が得られるようになり、国際膵移植登録 (International Pancreas Transplant Registry ; IPTR) によれば 2010 年末までに 37,000 例の膵移植が施行されている²⁾。米国においては年間 1,400 例、累計で 25,000 例以上行われている³⁾ (Fig. 1)。

SPK が成功すればほぼ正常に近い血糖値、腎機能が得られ、糖尿病合併症である網膜症、ニューロパチー、マクロアングリオパチーなどの進展が予防できるため、SPK は糖尿病透析患者の唯一の根治的治療法と言える。本項では SPK についてその現状と問題点について概説する。

膵移植の種類

膵移植には糖尿病透析患者に対して行われる膵腎複合移植 (combined pancreas-kidney transplantation ; CPK) と膵単独移植 (pancreas transplants alone ; PTA) がある。CPK には膵と腎を同時に移植

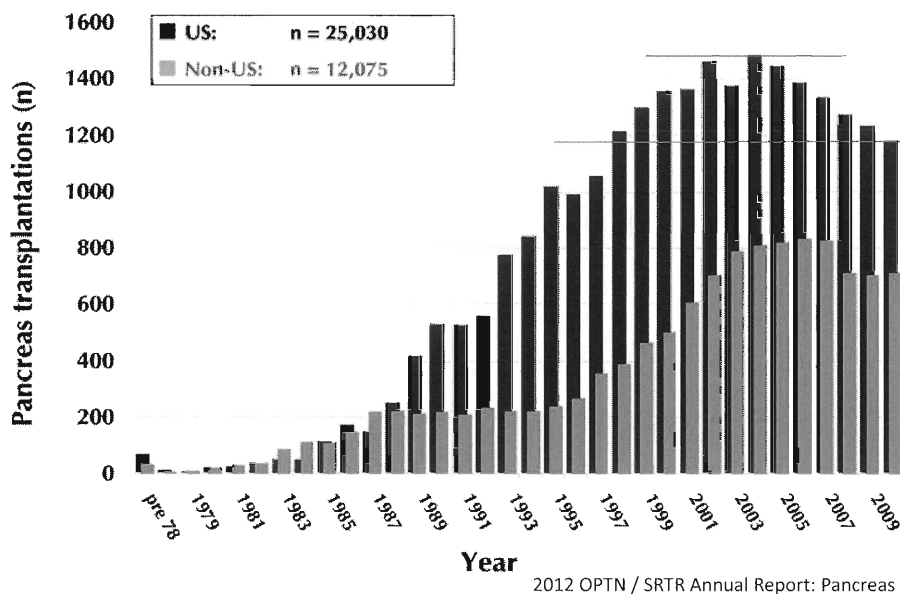


Fig. 1 Annual number of pancreas transplantations in the United States (as reported to the UNOS/IPTR), 1966-2010.

する膵腎同時移植（simultaneous pancreas-kidney transplantation；SPK）とあらかじめ腎移植を行った後に膵を移植する腎移植後膵移植（pancreas after kidney transplantation；PAK）がある。膵移植の72%はSPKでありPAKが17%、PTAは7%しか行われていない²⁾。PTAの適応はインスリン療法によっても血糖のコントロールが極めて困難で低血糖発作を繰り返す生命に対する危機を有する糖尿病患者である。多くの糖尿病患者が早期に腎不全を合併してくるためSPKかPAKを行う頻度が高くなる。

SPKの適応

SPKの適応は腎不全を合併した1型糖尿病患者である。欧米では透析導入前に行う先行的SPKも最近行われるようになってきたが、わが国ではまだ行われていない。日本膵・膵島移植研究会に示される適応基準を下に示す⁴⁾。わが国では1型糖尿病が移植の対象となるが欧米では約8%に2型糖尿病患者でもSPKが行われている。慢性腎不全1型糖尿病患者では無症状でも心血管系病変を有している場合が多く術前の精査および治療が必要となる。また60歳以上の高齢では術後の合併症の頻度が極めて高いため年齢制限が設けられている。

1. 対象

i 腎不全に陥った糖尿病患者であること

臨床的に腎移植の適応がありかつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており、移植医療の十分な効能を得る上では膵腎両臓器の移植が望ましいもの。

患者はすでに腎移植を受けていても良いし、腎移植と同時に膵臓移植を受けるものでも良い。

ii インスリン依存性糖尿病で、糖尿病学会認定医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期に渡り持続しているもの。

本例に膵臓単独移植を考慮する場合もあり得る。

2. 年齢

原則として60歳以下が望ましい。

3. 合併症または併存症による制限

i 糖尿病網膜症で進行が予測される場合は、眼科的対策を優先する。

ii 活動性の感染症、活動性の肝機能障害、活動性の消化性潰瘍。

悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し、この間に再発なく、根治していると判断される場合には禁忌としない。

iii その他。膵臓移植地域適応検討委員会が移植治療に不適当と判断したものも対象とはしない。

手術手技

SPKの場合最初に腎を左腸骨窩に移植する。次いで膵は右の腹腔内あるいは後腹膜腔に移植される。前者の場合開腹し腹腔内から右腸骨動静脈を剝離する。後者の場合右後腹膜を剝離し腸骨動静脈を遊離させる。まず門脈を外腸骨静脈に吻合し、次いで腹腔動脈と上腸間膜動脈を共通幹として腸骨動脈に吻合する。門脈を上腸間膜静脈に吻合する方法も最近

では行われている。本法はインスリンが門脈経由で肝臓を通過するためにより生理的であるとされるが、確証は得られていない。門脈を外腸骨静脈に吻合する場合は静脈血栓予防には有利とされるが、直接インスリンが大循環に還流し末梢での高インスリン血症を引き起こす。末梢での高インスリン血症は動脈硬化を引き起こす危険性があるとされるが、これも確証はない⁵⁾。一般的には大多数例において門脈は外腸骨静脈に吻合する。膵臓を後腹膜腔に移植する利点は、術後十二指腸吻合部より膵液漏があった場合には後腹膜腔に局限できることである。欠点は膵臓が大きい場合には圧迫され血栓を形成しやすいことである。一方腹腔内に移植した場合には腹膜炎や腹腔内膿瘍を形成し致命的合併症となる危険性がある。利点は圧迫されにくいことである。

膵液のドレナージ法は膀胱ドレナージ法と腸管ドレナージ法の2種類がある。膀胱ドレナージ法は十二指腸を直接膀胱に吻合する方法であり、腸管ドレナージ法は十二指腸を直接回腸に吻合するか、空腸あるいは回腸にてRoux-en-Yを作成し吻合する方法である。

膀胱ドレナージ法の利点は尿中のアミラーゼを測定することで膵の拒絶反応の指標にできる点である。また、縫合不全があっても後腹膜腔にとどまるため対処しやすいことがある。また吻合部よりの出血に対しても膀胱鏡にて止血できる利点がある。

一方欠点としては、膵液には重炭酸が大量に含まれるため膀胱からの排泄により代謝性アシドーシスが進行することである。経口での重炭酸の補充により対処可能であるが、しばしば腸管ドレナージに変更されることも多い。腸管ドレナージ法はより生理的であるが、拒絶反応の診断が困難であることや腹膜炎の危険性を伴う。

膵移植が行われ始めた当初膀胱ドレナージ法は多く行われてきたが、最近ではより生理的である腸管ドレナージ法が広く行われている。

合併症

移植後早期の合併症としては出血、膵液漏、移植膵炎、十二指腸縫合不全、血栓症、拒絶反応、感染症などである。

1. 出血

透析患者特有の病態である組織の脆弱性や出血傾向と血栓予防のための抗凝固療法などに起因する術後の出血は起きやすい合併症である。術中は剥離面の止血や移植膵からの出血に対して確実に止血を行

わなければならない。

2. 膵液漏

早期の膵液漏は手術手技や虚血障害により発症する。重篤な合併症なので手術的に対照する必要のある合併症である。術後1ヵ月以上して発症する晩期の膵液漏は拒絶反応、感染症、虚血障害によって引き起こされる。

3. 血栓症

最も重要な合併症である。SPKの5~10%に発症するとされる⁶⁾。膵実質の血流が緩徐であるに加えて、虚血再灌流障害による内皮障害、赤血球の連鎖形成などにより血栓を形成しやすい。対処法としては移植後ヘパリン、タンパク分解酵素阻害剤、アスピリン、チクロピジン、PGE1、ワルファリンなどが単独あるいは組み合わせて投与される。ヘパリンの投与は血栓予防としては極めて有効であるが、術後出血を合併しやすく、最近ではマージナルドナーに限って使用する傾向が高い。移植後血栓症のモニターとしては超音波ドップラー検査が有用である。血栓症が疑われた場合には血管造影法による血栓融解療法などが有用である。

4. 感染症

腹腔内感染症や膿瘍形成は最も多い合併症である。放置すると致命的になるので注意を要する合併症である。

5. 移植膵炎

移植後の虚血性膵炎、十二指腸からの膵液ドレナージ障害、薬剤性膵炎などがある。十二指腸からのドレナージが悪いと引き起こしやすい。糖尿病患者では膀胱機能不全を合併しやすいので、膀胱ドレナージの場合には逆流性膵炎を引き起こしやすい。高頻度に膵炎を繰り返す場合には腸管ドレナージへの変更が必要となる。

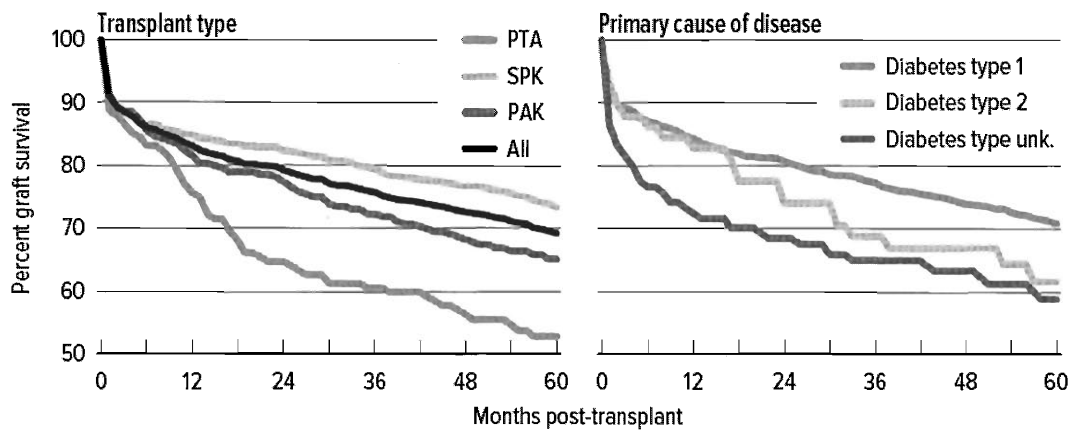
6. その他

術前より心血管系に障害を持った患者が多く、術後の心血管系合併症を防ぐためにも術前の精査治療は重要である⁷⁾⁸⁾。

免疫抑制法と拒絶反応

1. 免疫抑制法

SPKの免疫抑制法は他の臓器移植と基本的に変わらない。維持免疫抑制薬としてはcalcineurin阻害剤であるcyclosporineやtacrolimus、代謝拮抗剤mycophenolate mofetilとステロイドの3剤を用いるのが一般的である。導入免疫抑制剤としてbasiliximabやATGが使用されるが、最近では拒絶



2012 OPTN / SRTR Annual Report: Pancreas

Fig. 2 Graft survival among adult pancreas transplant recipients undergoing transplantation in 2007: deceased donors

反応の出現率が低い ATG を使用する施設が多い。また最近ではインスリン抵抗性を予防するために早期ステロイド中止プロトコルを採用する傾向にある。

2. 拒絶反応

膵移植において拒絶反応の頻度は5~25%であるとされる⁹⁾。他の臓器に比べ拒絶反応の頻度はやや高い。拒絶反応の早期かつ特異的に診断しうるマーカーは存在しない。临床上用いられる指標としてはアミラーゼ、リパーゼの上昇、尿中アミラーゼの50%以上減少(膀胱ドレナージ法を用いた場合のみ)、高血糖、不明熱などである。超音波ドップラー法による動脈血流の観察(resistive indexの上昇)も有用である。SPKにおいてはしばしば腎の拒絶が膵に先行するために、移植腎生検は有用である⁹⁾。

SPKの移植成績

免疫抑制法などの改良により年々成績は向上してきている。

1. 欧米の成績

1年、5年生存率は96%、85%であり1年、5年生着率は86%、65%である。生存率はSPK、PAK、PTAともほぼ同等であるが、生着率ではSPKが最も良い⁹⁾(Fig. 2)。

2. わが国の成績

1984年深尾らにより脳死ドナーから本邦初のSPKが行われた後¹⁰⁾、しばらくの間空白の時代が続いたが、その後1990年、寺岡らが心停止ドナーからのSPKを開始し1994年までに15例に対して行われた¹¹⁾。しかし、1995年に新しい腎臓移植ネットワークが発足し腎臓の配分ルールが変更され、SPKの実

施が事実上不可能となった。その後、1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後の、2000年4月25日に第1例のSPKが行われてから、2011年12月末日までに119例の脳死下での膵臓移植(うち99例のSPK、14例のPAK[脳死下および生体腎移植後]および6例のPTA)と2例の心停止下でのSPKが行われている¹¹⁾。なお2010年7月の改正臓器移植法の施行後、脳死ドナーからの移植が急増している。移植した121例のうち死亡例は6例あり1年、3年、5年生着率はそれぞれ85.7%、79.4%、72.1%であった。なお、同時に移植された腎臓の1年、3年、5年生着率はそれぞれ91.3%、91.3%、85.3%と良好である¹²⁾(Fig. 3)。

3. 東京女子医科大学の成績

我々も1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後32例のCPKを施行してきた。内訳はSPK27例、PAK5例である。PAK2例に術後早期の血栓症を認め膵の摘出を行った。長期に観察できた24例の成績を見ると1年、3年、5年患者生存率100%であり、膵生着率は1年、3年、5年それぞれ90.9%、83.9%、71.4%であった。一方腎の生着率は1年、3年、5年それぞれ94.4%であった(Fig. 4)。拒絶反応の頻度は1年、2年で20%であった。糖尿病患者の腎単独移植での拒絶反応の頻度と比べ有意差はないがやや高い傾向にある。この成績は、欧米と比べマージナルドナーが多いことを考慮にいれると良好な成績が得られていると思われる。

SPKが糖尿病網膜症、心血管系合併症、ニューロパチーに及ぼす効果

腎移植だけでも網膜症やニューロパチーの進行を

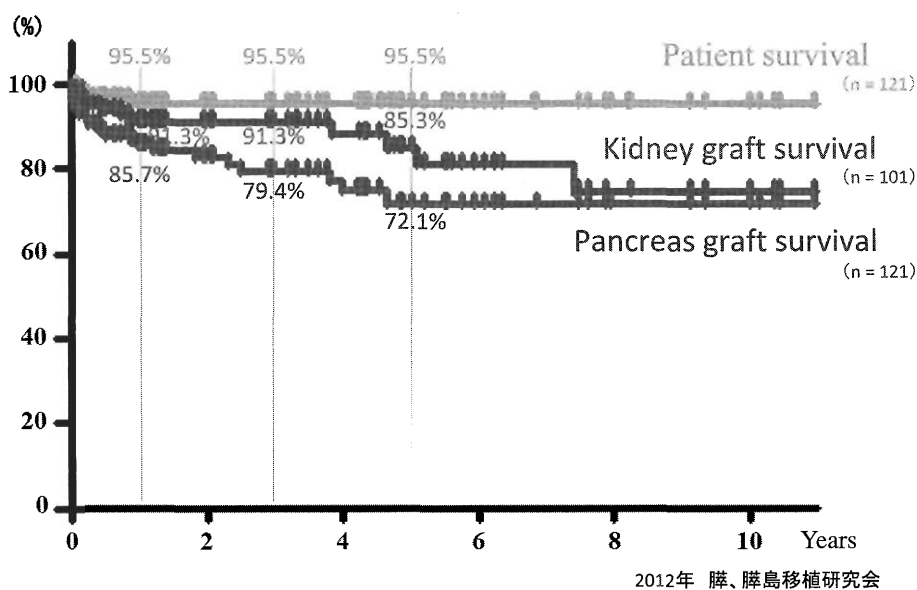


Fig. 3 Pancreas graft survival and patient survival in Japan
(April 2000 to December 2011)

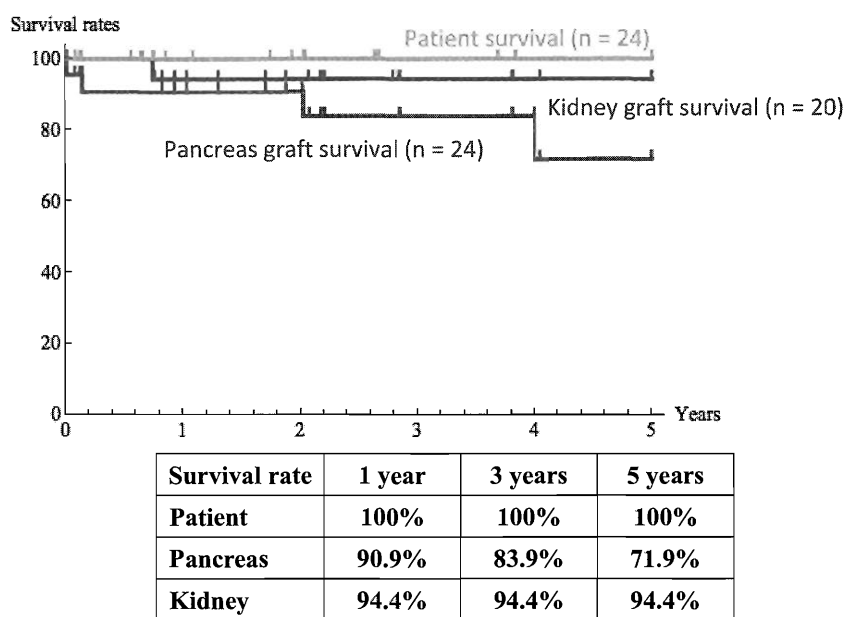


Fig. 4 The five-year graft and patient survival rates. Pancreas graft survival, kidney graft, and patient survival at TWMU

阻止でき、23%に網膜病変の改善が認められる。SPKを施行すれば43%で網膜病変が改善するとされる。ニューロパチーも神経伝導速度を用いた研究によればSPKにより改善傾向にあるとされる。腎機能の改善により心血管系合併症は減少するがSPKでより改善するかについては評価されていない¹³⁾。

わが国における膵移植の問題点と今後の展望

わが国では、1997年10月の臓器移植法施行から2010年7月に改正されるまでの約13年間で64例

(脳死ドナー62例、心停止ドナー2例)の膵臓移植が行われたが、改正臓器移植法施行から2011年5月末までの約11ヵ月では40例もの膵臓移植(全例脳死ドナー)が実施された⁴⁾。このことからわが国の膵臓移植が大きな転換期を向かえようとしているのは明白であるが、しかしその一方で、いくつかの問題点も指摘されてきている。それは臓器配分システムの問題点、マージナルドナー、脳死以外のドナーの対処などである。

1. 臓器配分システム

改正臓器移植法施行後から2011年5月末までに40例の脳死下臓器移植が行われたが、そのうちSPKが36例、PAKが4例に実施された。一方、同期間における腎臓単独移植は170例(心停止ドナー114例、脳死ドナー56例)で、腎臓の配分比は、膵腎同時と腎臓単独で1対4.7であり、脳死ドナーに限定すると1対1.6となる。これに対し2011年5月末における臓器移植ネットワークへの登録患者数は、膵臓移植188人(膵腎同時138人を含む)、腎臓移植12,140人(膵腎同時138人を含む)であり¹⁴⁾、膵腎同時での腎臓登録患者138人と腎臓単独での登録患者12,002人との比は、1対87.0であった。すなわち腎臓単独移植での待機患者に比して、膵腎同時移植での待機患者に腎臓がきわめて高率に配分されやすいシステムであることは明らかであり、是正の必要性を示唆している。

2. マージナルドナー

膵移植におけるマージナルドナーとは、移植後にインスリンの完全離脱ができない可能性にある膵組織を持つドナーを指す。引用の多いピッツバーグ大の定義では、①年齢45歳以上、②10 μ g/kg/分以上のドパミン使用、あるいは2剤以上のカテコラミンが必要、③心停止後に提供としている¹⁴⁾。わが国では、ドナー不足を反映してマージナルドナーの比率が高く、1997年10月の臓器移植法施行から2008年12月までの54例の膵臓移植症例中、40例(74.1%)がマージナルドナーに該当した¹⁵⁾。一方、膵機能が廃絶した12例中11例(91.7%)がマージナルドナーからの膵臓移植例であり、マージナルドナーからの膵臓移植は、成績がやや劣ることも明らかであることから、脳死下膵臓移植例が急激に増加している現状においては、ドナーの選択において、慎重な対応が求められる。

3. 脳死以外のドナー

1) 心停止ドナー

心臓が停止した死後の膵臓摘出、すなわち膵臓における心停止ドナーの適応基準については、膵・膵島移植研究会において一定の基準が示されているが、マージナルドナー同様、現状においては慎重な対応が求められる。

2) 生体ドナー

生体膵ドナーの適応基準については、2010年6月に膵・膵島移植研究会からガイドラインが示されている。

これらに対する対応策は現在検討されているが、より厳しく膵臓移植適応基準においてドナーの年齢、BMI、血清クレアチニン値に制限をつけることで、腎臓単独移植と膵島移植の増加が見込まれ、早急な改善が待たれる¹⁴⁾。

おわりに

SPKは腎不全を伴うI型糖尿病患者にとって究極の治療法である。現状ではその成績は必ずしも満足できるものではない。多くの解決すべき問題点もあるが、今後わが国においても糖尿病治療の一つとしてその普及が期待される¹⁶⁾。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al: Allo-transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* **61**: 827-837, 1967
- 2) Gruessner AC: 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* **8**: 6-16, 2011
- 3) Androni KA, Brayman KI, Guidinger MK et al: Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* **7**: 1359-1375, 2007
- 4) 日本膵・膵島移植研究会, <http://plaza.umin.ac.jp/~jpita/pancreas/01.html>
- 5) Bazerbachi F, Selzner M, Marquez MA et al: Portal venous systemic venous drainage of pancreas grafts: impact on long-term results. *Am J Transplant* **12**: 226-232, 2012
- 6) Sansalone CV, Maione G, Aseni P et al: Surgical complications are the main cause of pancreatic allograft loss in pancreas-kidney transplant recipients. *Transplant Proc* **37**: 2651-2653, 2005
- 7) Richter A, Lerner S, Schroppel B: Current state of combined kidney and pancreas transplantation. *Blood Purif* **31**: 96-101, 2011
- 8) 寺岡 慧, 唐仁原全, 中島一朗ほか: 膵臓移植と膵島移植. *外科治療* **94** (1): 29-42, 2006
- 9) White SA, Shaw JA, Sutherland DE et al: Pancreas transplantation. *Lancet* **373**: 1808-1817, 2009
- 10) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎洋治ほか: 同種膵腎同時移植の一例. *移植* **21**: 331-340, 1986
- 11) 寺岡 慧, 瀧之上昌平, 馬場園哲也ほか: 糖尿病腎不全患者に対する膵腎合併移植の7例. *日外会誌* **93**: 997-1001, 1992
- 12) 日本移植学会: 臓器移植ファクトブック, <http://www.asas.or.jp/jst/>
- 13) Wang Q, Klein R, Moss SE et al: The influence of combined kidney-pancreas transplantation on the progression of diabetic retinopathy. A case series. *Ophthalmology* **101**: 1071-1076, 1994
- 14) Kapur S, Bonham CA, Dodson SF et al: Strategies

- to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* **67**: 284-290, 1999
- 15) 第37回日本膵・膵島移植研究会：日本膵・膵島移植研究会，膵臓移植症例登録委員会，2010年3月13

- 日
- 16) 中島一朗， 瀧之上昌平：膵臓移植の諸問題と展望．
日外科系連会誌 **37**：7-11, 2002

移植と最先端医療—掲載予定—

執筆者	所属	テーマ	掲載号
江川裕人	消化器外科学	移植 (1) 肝臓	84 (1)
安藤智博	歯科口腔外科学	移植 (2) 歯科口腔外科	84 (2)
田中淳司	血液内科学	移植 (3) 骨髄	84 (3)
入村 泉	内科学 (第三)	移植 (4) 膵臓	84 (3)
乾 政志	泌尿器科学	移植 (5) 腎臓	84 (4)
瀧之上昌平	腎臓外科	移植 (6) 膝腎同時移植	84 (4)
津久井宏行	心臓血管外科学	移植 (7) 心臓	84 (5)
櫻井裕之	形成外科学	移植 (8) 形成	84 (5)
大和雅之	先端生命医科学研究所	移植 (9) 細胞	
大木岳志	消化器外科学	最先端医療 (1) 組織	84 (6)
篠崎和美	眼科学	最先端医療 (2) 角膜	84 (6)

※やむを得ない事情により，大和雅之先生の論文は掲載が遅れます。