

報告

# 本邦膵移植症例登録報告(2007)

膵・膵島移植研究会膵臓移植班

## Registry of Japanese Pancreas and Islet Transplantation 2007

*The Japan Society for Pancreas and Islet Transplantation*

### 【Summary】

Forty-one cases of pancreas transplantation from deceased, non-heartbeating and living-related donors were performed in 10 institutions in Japan between April 2000 and end of April 2006. This is the first report from the Japan Pancreas Transplant Registry which began in 2006. The following donor-and recipient-related factors were analyzed: age and sex of donor and recipient, cause of death, histories of diabetes and dialysis, waiting period, cold ischemic time, operative procedure, immunosuppression and survival rates of patient and graft.

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

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

### I. はじめに

膵・膵島移植研究会は、症例登録のための委員会を置き、本邦における膵臓移植の全症例の把握、移植成績ならびに問題点を解析することを目的として、本年度より登録作業を開始した。

1997年、「臓器の移植に関する法律」が実施されて以降、2006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、解析を行い検討した。

### II. 対象と方法

2006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を受けた41症例につき、患者数の推移、ドナー・レシピエント関連因子(ドナーの性と年齢、ドナーの死亡原因、レシピエントの性と年齢、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(1)、東北大学(1)、福島県立医科大学(2)、新潟大学\*(1)、東京女子医科大学(4)、東京医科大学八王子医療センター\*、国立病院機能千葉東病院\*(7)、名古屋第二赤十字病院、京都府立医科大学(1)、大阪大学(10)、奈良県立医科大学\*、神戸大学(1)、広島大学、九州大学(13)、以上14施設である(括弧内は2006年末までの実施移植数。\*は、2007年から新規に認定された施設)。

#### 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14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、2001年版』<sup>1)</sup>に従って運用されている。とりわけ、膵臓移植の特徴は、他の臓器と異なり、national teamを編成してall Japanで対応している点である。実務者委員の中で特に経験の多いエキスパート(幹事)が中心となり、すべての症例に対応している。

### 3. レシピエントカテゴリーと登録システム

膵臓移植には3つのレシピエントカテゴリーがある。すなわち、腎不全がある場合に膵臓と腎臓を同時

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 af-

表 1 膵臓移植の適応基準

#### 1. 対象

膵臓移植の対象は、以下の (1), (2) のいずれかに該当する者であり、かつ、該当者が居住する地域の適応委員会において長期間にわたる臨床データおよび臨床検査をもとに、適応ありと判定されたものとする。なお、レシピエントの評価をする際には心血管機能と腎機能に十分配慮する必要がある。

##### (1) 腎不全に陥った糖尿病患者であること

臨床的に腎臓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果を得る上では膵腎両臓器の移植が望ましいもの

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

##### (2) IDDM 患者で、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値が不安定であり、代謝コントロールがきわめて困難な状態が長期にわた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うる

#### 2. 年齢

年齢は原則として 60 歳以下が望ましい。

#### 3. 合併症または併存症による制限

##### (1) 糖尿病性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

##### (2) 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

##### (3) 悪性腫瘍

悪性の治療終了後少なくとも 5 年経過し、この間に再発の兆候がなく、根治していると判断される場合は禁忌としない

##### (4) その他

膵臓移植地域 1 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しない

(移植関係学会合同委員会膵臓移植特別委員会：1998 年 4 月 20 日)

表 2 膵臓移植レシピエント選択基準

臓器提供者が現れた場合には、レシピエントは登録されている膵および膵腎同時移植希望登録者の中から以下の順で選択される。

#### 1. ABO 式血液型の一致または適合

#### 2. HLA 型の適合による優先順位

DR 座の適合と A 座および B 座の適合数により、腎移植における順位と同一の順位とする

#### 3. 上記 1 および 2 による優先度が同一の待機患者が複数存在する場合は、膵腎同時移植、腎移植後膵移植、膵単独の移植の順に優先する

#### 4. 上記の条件が同一の場合は、待機期間の長い順とする

#### 5. リンパ球直接交叉試験陰性

#### (附則)

1～5 で選ばれた登録者が膵腎同時移植の待機者であって、なおかつ臓器提供者から膵腎両臓器の提供があった場合には、DR 座の 1 match 以上の HLA 型の適合があれば、1 腎は膵腎同時移植の登録者に優先的に配分する。(第一順位として選択された登録者が膵腎同時移植の待機者であっても、腎臓の提供を受けられない場合は、次の順位の待機者を選択する)

(公衆衛生審議会成人病対策部、臓器移植専門委員会：2007 年 9 月 29 日)

表3 心臓が停止した死後の膵臓の摘出に関するガイドライン

- (ア) 年齢：40歳以下が望ましい
- (イ) 下記の承諾が得られていることが望ましい
  - 1) 心停止前に大腿動・静脈に膵臓を灌流するためのカテーテルを留置すること
  - 2) 人工呼吸器の継続が中止されること
  - 3) 心臓が停止した死後にカテーテルから灌流液により膵臓を冷却し膵臓の摘出がなされること
- (ウ) 灌流液は UW 液を使用すること
- (エ) 以下の事項がみられた場合は慎重に検討すること
  - 1) 一過性の心停止
  - 2) 低血圧
  - 3) 低酸素血症
  - 4) 無尿
  - 5) 高 Na 血症
  - 6) ノルアドレナリンや 15 µg/kg/分以上のドーパミンの投与
  - 7) 膵機能、肝機能の異常

(注) このガイドラインは膵臓移植ドナー適応基準（公衆衛生審議会難病対策部，臓器移植専門委員会：1997年9月29日）に附則として追加する。

(膵・膵臓移植研究会：2000年10月13日)

ter kidney transplantation：PAK）とがあり，もう一つは腎不全のない方に対する膵単独移植（pancreas transplantation alone：PTA）である。

膵臓移植の適応基準は表1に示す通りである。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。

4. レシピエントの選択基準

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（表2）に従って選択される。なお，心停止下でのドナーの膵臓の摘出に関するガイドラインを，表3に示すが，現在，見直しが検討されている。

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。2006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201名である。2001年以降は毎年30名弱の新規患者が登録されている。なお，登録後，糖尿病性合併症などにより16名が死亡した。

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，2000年4月25日に第1例目のSPK<sup>2)</sup>が行われてから，2006年末日までに30例の脳死下での膵臓移植（うち26例のSPKと4例のPAK）と2例の心停止下でのSPKが行われた。なお，生体ドナーからの膵臓移植も9例（SPK；6，PAK；1，PTA；2）行われた。移植症例数の年次推移が示されている（図2）。

3. ドナー・レシピエント関連因子

脳死・心停止下で行われた膵臓移植症例32例のドナー・レシピエント関連因子について，解析した。

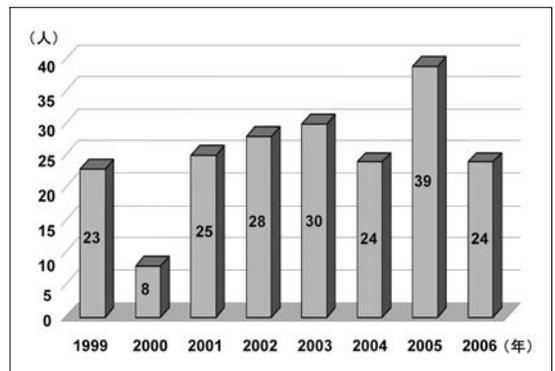


図1 新規登録患者数の年次推移

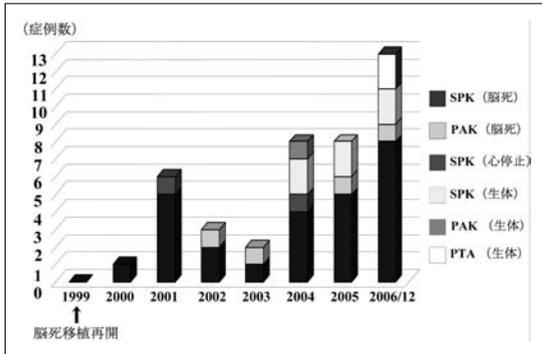


図2 膵臓移植症例数の年次推移

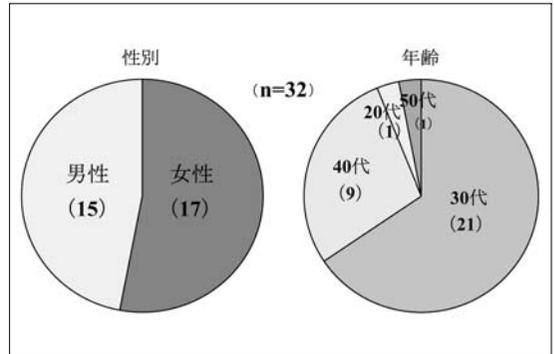


図5 レシピエントの性と年齢

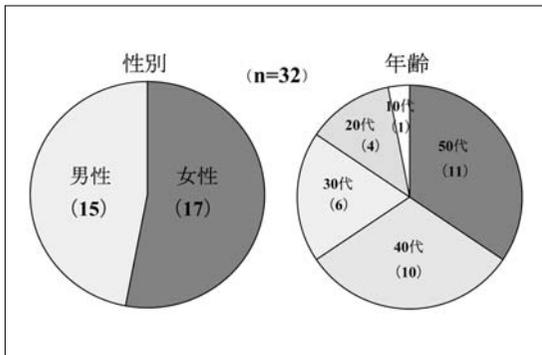


図3 ドナーの性と年齢

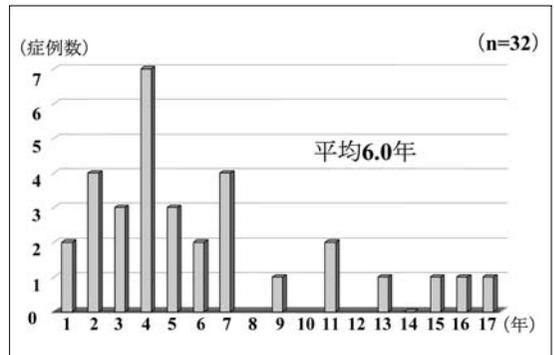


図6 透析歴

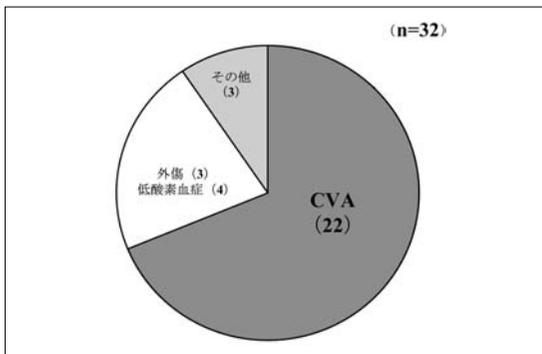


図4 ドナーの死亡原因

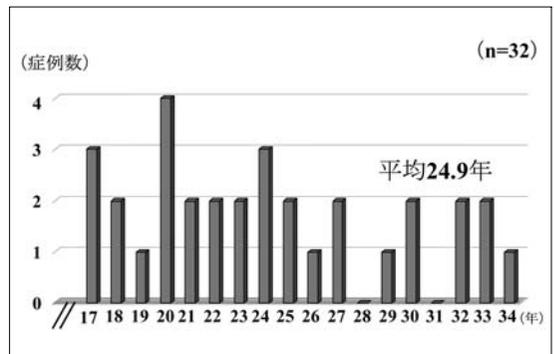


図7 糖尿病歴

1) ドナーの性と年齢

男女比は15：17で、年齢は50歳代が11名と最も多く、40歳代の10名に続き、30歳代、20歳代、10歳代がそれぞれ、6名、4名、1名であった(図3)。本邦では40歳以上の高齢ドナーが65.6%と2/3を占めている。

2) ドナーの死亡原因

死因は脳血管障害が22名と最も多く、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4名、外傷が3名、その他が3名であった(図4)。

3) レシピエントの性と年齢

男女比は15：17で、年齢は30代が21名と最も多く、ついで40代が9名で50代、20代がそれぞれ1名ずつであった(図5)。

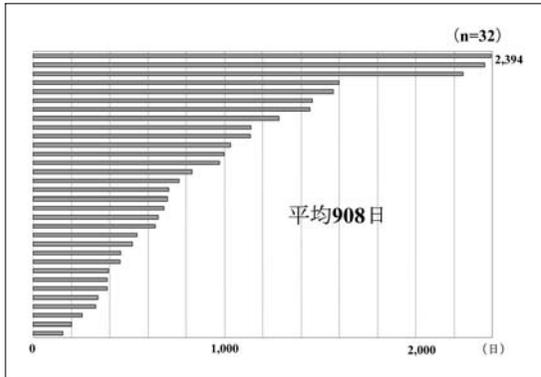


図8 待機期間

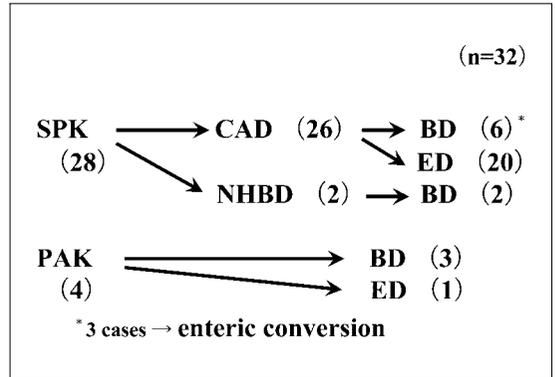


図10 手術術式

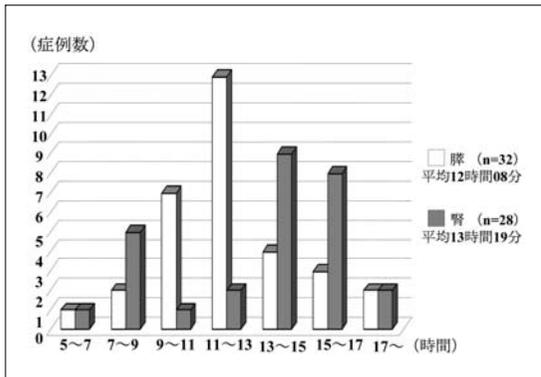


図9 総冷阻血時間

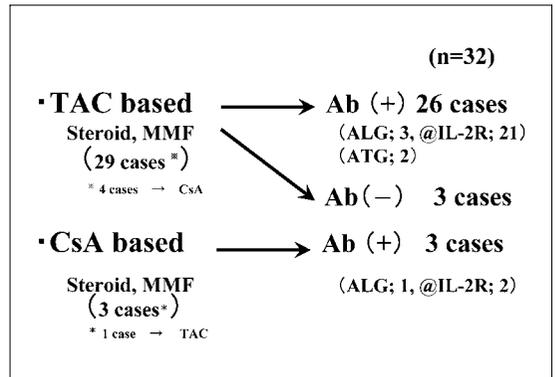


図11 免疫抑制法

4) 透析歴と糖尿病歴

透析歴は平均 6 (1~17) 年で、糖尿病歴は平均 24.9 (17~34) 年であった (図 6, 7)。

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 908 (111~2,394) 日と約 2 年半であった。(図 8)

6) 総冷阻血時間 (TCIT)

膵の TCIT は平均 12 時間 08 分であった。腎の TCIT は平均 13 時間 19 分であり、2 峰性を示した。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 9)。両臓器ともに十分許容範囲であった。なお、臓器搬送に要する時間は平均 4 時間 17 分であった。

7) 移植術式

脳死下での SPK 26 例では当初は安全性を考慮して、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) が行われている。なお、BD 6 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、心停止下での場合や PAK 症例ではグラフトの膵液をモニターする必要性から、6 例中 5 例に BD が用いられた (図 10)。

8) 免疫抑制法

タクロリムス (TAC)、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、抗 IL-2 R 抗体の 4 剤併用療法が一般的に用いられている。うち、4 例が毒性のため TAC からシクロスポリン (CsA) へ変更となっている (図 11)。

4. 移植成績

レシピエント 41 例の生存率は 97.6% (脳死・心停止下での移植症例 32 例は全例生存、生体では PAK の 1 例が脳梗塞にて死亡) であった。

移植膵の生着については、脳死・心停止下におい

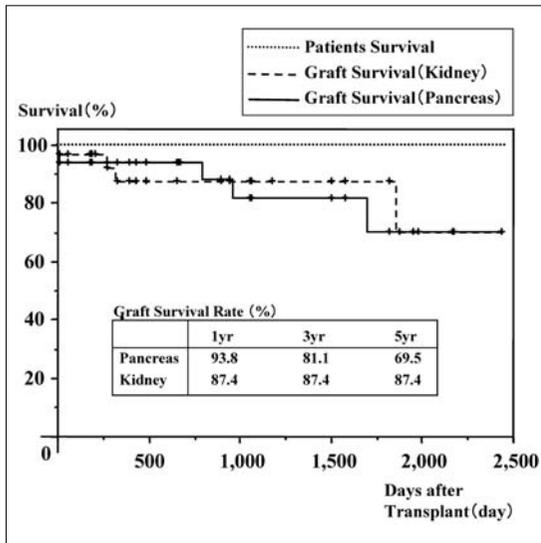


図 12 生存率とグラフト生着率

て、移植後急性期に2例が血栓症にて移植臓が摘出され、2年目に1例、イレウスからグラフト十二指腸穿孔により摘出され、3年目に1例慢性拒絶反応にて、さらに4年目に1例原因不明にて、計5例が機能喪失となっている(図12)。1年、3年、5年生着率はそれぞれ93.8%、81.1%、69.5%であった。また、生体では2例がそれぞれ移植後6カ月、2年7カ月でインスリン再開となっている。他の34例の移植臓機能は良好でインスリン投与は不要(インスリンフリー)となっている。

移植腎の生着については、脳死・心停止下において、SPK 26症例中、1例がprimary non-function、他の3例がそれぞれ7カ月、10カ月、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89.1%、89.1%、89.1%であった。なお、PAKの4例の移植腎機能は臓器移植によって一部増悪する場合も

見られた。生体ではPAKの1例で、臓器移植後2カ月で移植腎機能が増悪して透析再導入となった。PAKの場合には、臓器移植前の腎機能を慎重に評価しなければならないと考えられる。

#### IV. まとめ

以上、2006年末までの臓器移植症例41例について、治療成績を報告した。本邦ではmarginal<sup>3)</sup> 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と考えられた。なお、2006年の4月より、脳死ならびに心停止下での臓器移植が保険適応となり、通常の医療の仲間入りを果たしたことは大きい出来事であった。また、今年10月には「臓器の移植に関する法律」が実施されて10年が経過した。近々に同法律の改正を是非とも実現させて、糖尿病の根治療法としての臓器移植のさらなる飛躍を期待したい。

文責：膵・膵島移植研究会膵臓移植班  
膵臓移植症例登録委員会事務局  
伊藤壽記、石橋道男

#### 文献

- 1) 膵・膵島移植研究会編. 膵臓移植に関する実施要綱 2001年版. 東京: 膵・膵島移植研究会, 2001.
- 2) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男, 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 2001; 36: 174-183.
- 3) Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, *et al.* Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. Transplantation 1999; 67: 284-290.