

Ⅲ. 本邦における膵臓移植の現況（成果）

－日本膵・膵島移植研究会 症例登録委員会報告から－

1. はじめに

日本膵・膵島移植研究会は本邦の膵臓移植成績向上を目的として、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、2006年より登録作業が開始された。その結果は毎年年末に、雑誌「移植」に報告している¹⁾。本項では、1997年に「臓器の移植に関する法律」が制定されて以降2018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、それぞれ361例ならびに27例の計388症例につき報告する。

2. 対象と方法

脳死下、心停止下での膵臓移植361例について、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

2019年9月末日現在、認定施設は北海道大学、東北大学、福島県立医科大学、獨協医科大学、埼玉医科大学総合医療センター、東京女子医科大学、東京医科大学八王子医療センター、新潟大学、名古屋第二赤十字病院、藤田医科大学、京都府立医科大学、京都大学、大阪大学、神戸大学、広島大学、香川大学、九州大学、長崎大学、以上18施設である。

(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本要綱に従って運用されている^{2) 3)}。膵臓移植実務者委員会の委員にて膵臓移植支援体制（ナショナルチーム）を構築し、膵臓移植の際に実施施設より要望を受けた場合、支援を担う。実務者委員は、常時、各膵臓移植認定施設より2名選出し、構成される。

(3) レシピエントカテゴリー、登録システム、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（SPK; simultaneous pancreas and kidney transplantation）と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（PAK; pancreas after kidney transplantation）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（PTA; pancreas transplantation alone）である。

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中央調整委員会へ申請し、地域の膵

臓移植適応評価委員会により適応の判定が行われる。その結果は中央調整委員会から主治医に報告され、移植実施施設に対し、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。

3. 結果

(1) 膵臓移植登録患者数

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月より開始された。2019年8月31日現在、日本臓器移植ネットワークに登録されている累積患者数は計730名であり、移植済が370例であるが、取り消しが83名、死亡が62名にのぼっている。2019年8月31日現在の登録者数は211名であり、うち169名が膵・腎同時移植の患者である⁴⁾。

(2) 膵臓移植症例数（図1）

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行前には、1984年本邦初の脳死膵臓移植（SPK）が筑波大学（深尾立ら）で実施され、1992年本邦初の心停止膵臓移植が東京女子医科大学（寺岡慧ら）で施行された。法改正前に脳死1例、心停止14例、計15例の膵臓移植が実施されている。臓器移植法施行後、2018年末までの脳死下での臓器提供は565件あり、その内、膵臓が提供に至ったのは358件（63.4%）であった。また心停止膵臓移植は3例に実施されている。また生体膵臓移植が27例実施されており、臓器移植法施行後、2018年末までの膵臓移植実施数は388例であった。

本稿の解析は臓器移植法施行後、2018年末までの脳死下および心停止下膵臓移植361例を対象とする。361例の内訳はSPKが298例（82.5%）、PAKが45例（12.5%）、PTAが18例（5.0%）であった。施設別の膵臓移植数を表1に示す。藤田医科大学、東京女子医科大学、九州大学、大阪大学の4施設が50例以上の膵臓移植を実施している。

2004年本邦初の生体膵臓移植（SPK）が国立病院機構千葉東病院（剣持敬ら）で実施され、2018年末までに全国5施設で計27例（千葉東病院18例、九州大学4例、藤田医科大学2例、新潟大学2例、大阪大学1例）が実施されている。最近の脳死ドナー数の増加により、生体膵臓移植は現在ほとんど実施されていない。

(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膵臓移植症例361例のドナー・レシピエント関連因子について解析した。

① ドナー年齢・性差

男性205例（57%）、女性156例（43%）とやや男性が多い。年齢は5～72歳、中央値43歳であった。年齢は40歳代が103名（28%）と最も多く、50歳代が78名（22%）、30歳代70名（19%）、20歳代58名（16%）、60歳代24名（7%）、10歳代21名（6%）、10歳未満6名（2%）であった。70歳代も1名みられた。本邦では40歳以上の高齢ドナーが206名（57.1%）を占めている。

②ドナーの死亡原因

死因は脳血管障害が183名（51.0%）と半数を占め、次に低酸素脳症が91名（25%）であった。以下頭部外傷69名（19%）、心疾患7名（2%）、その他11名（3%）であった。高齢ドナーが多いこと、脳血管障害と心停止エピソードの伴う例が多い低酸素脳症で全体の76%を示すことより、本邦では、動脈硬化性変化や膵臓の傷害を伴ういわゆるマージナルドナーが多いと考えられる。

③レシピエント年齢・性差

男女比は男性136名（38%）、女性225名（62%）と2：3で女性が多かった。

年齢は24歳～69歳で、中央値は44歳であった。40歳代が169名（47%）と半数を占め、次いで30歳代が99名（27%）、50歳代が74名（20%）、60歳代が13名（4%）、20歳代が6名（2%）あった。

④透析歴と糖尿病歴

透析歴（SPK例）は平均7.1年（0～29年）で、糖尿病歴（インスリン治療期間）は6～49年、平均28.1年であった。

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1,303日（10～5,740）と年々増加しており、平均3.5年であった（図2）。

⑥総冷阻血時間（TCIT）

膵のTCITは平均12時間16分であった。腎のTCITは平均10時間35分であり、両臓器ともに十分許容範囲と考えられた。SPKの場合、施設により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（図3）。なお、臓器搬送に要する時間は平均3時間47分であった。

⑦HLAミスマッチ

HLAミスマッチ数は0～5で平均2.7であった。

⑧移植術式

脳死下でのSPKでは当初は安全性を考慮して、膀胱ドレナージ（BD: bladder drainage）が行われたが、最近ではほとんどの施設が、腸管ドレナージ（ED: enteric drainage）を標準術式としている。脳死下SPK295例のうち266例（90.0%）がEDであるが、心停止下SPK3例では2例がBDであった。PAKでは45例中10例（22.2%）とBDの比率が大きいが、当初拒絶反応の指標としての尿中アミラーゼ値の測定を目的としてBDが選択されることが多かったが、最近ではPAKでもEDが主流である。PTAでは18例全例がEDである。全体では、361例中320例（88.6%）がEDであり、今後はEDの比率が増加すると予想される。なお、BD 41例の内、11例（26.8%）が尿路感染症や逆行性グラフト膵炎などの理由でenteric conversion（EC）となった。（図4）。

⑨免疫抑制法

タクロリムス（TAC）をベースとして、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、

抗IL-2R抗体 (basiliximab) の4剤併用療法が309例 (85.6%) と最も多く用いられ、本邦の膵臓移植後の標準免疫抑制療法といえる。最近では、抗体製剤として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン (ATG) の有効性が報告され、使用例が増加している。また新規に開発されたmTOR阻害剤であるeverolimusなども使用されている (図5)。

(4) 移植成績 (脳死下・心停止下)

本邦の膵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⁵⁾ (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、361例中239例 (66.2%) がmarginal caseであった。

膵臓移植後のレシピエント生存率は、5年後に94.9%、10年後に88.4%と良好である。膵臓移植待機患者の予後と比較しても、有意に高い生存率である。移植膵の生着については、1年、3年、5年、10年生着率はそれぞれ86.4%、80.4%、76.0%、67.9%と良好であった。一方、SPK 298例の移植腎の生着については、1年、3年、5年、10年生着率はそれぞれ94.1%、93.8%、91.4%、81.3%と移植膵よりも各時期で高い生着率を示した。特に移植膵の移植後早期の廃絶が多いことが課題である。移植膵喪失の原因はSPK298例ではグラフト血栓症が16例 (5.4%)、患者死亡16例 (5.4%) が多く、PAK/PTA63例では、拒絶反応16例 (25.4%)、グラフト血栓症6例 (9.5%) と多かった。今後は血栓症対策、更なる免疫抑制療法の改善等が望まれる。また1型糖尿病の再発による移植膵廃絶も9例 (2.5%) にみられ、今後の課題であり、現在日本膵・膵島移植研究会で多施設共同研究が進行中である (図6)。

(5) 生体膵臓移植について

生体膵臓移植は2004年～2018年12月末までに27例が実施されているが、全国の集計、解析は行われていないため、筆者が千葉東病院で実施した18例の生体膵臓移植のうち、16例のSPKについての結果を報告する。

ドナーは男性6名 (父3、兄1、弟2) 女性10名 (母9、妹1) で、年齢は28～66歳 (53.9±11.8歳) であった。血液型は一致8名、適合2名、不適合6名で、75g-OGTT: 正常型、HbA1c: 5.12±0.26%、HOMA-β: 84.6±56.0、Insulinogenic Index: 1.07±0.65、HOMA-R: 1.20±0.62と膵内分泌機能は正常であることを確認した。またBody Mass Indexは22.8±1.89であった。レシピエントは全例、1型糖尿病腎不全で年齢は25～48歳 (34.2±5.7)、性別は男性6名、女性10名、インスリン治療歴は14～31年 (22.1±4.8)、透析歴は0 (透析未導入) ～51月 (17.4±19.0)、血中Cペプチド値は< 0.03ng/ml (14例)、0.14ng/ml、0.11ng/mlであった。移植手術は、ドナーはhand-assisted laparoscopic surgery (HALS) にて、膵体尾部 (50%体積) と左腎を摘出、レシピエントの右腸骨窩に膵・膀胱吻合にて移植、左腸骨窩に腎移植を行った。両グラフトともに腹膜外に移植を行った。免疫抑制法、ABO血液型不適合移植に対する脱感作療法は、生体腎移植と同様の方法とした。

16例全例即利尿で透析離脱したが、1例が膵グラフト血栓症、1例がPrimary nonfunctionのため16例中14例 (87.5%) が膵機能の発現をした。ドナーについては、現在10年以上フォローアップしているが、2例に糖尿病 (インスリンは非使用) がみられるが、透析導入例は認めていない。

4. まとめ

以上、2018年末までの本邦における膵臓移植症例361例について、ドナー、レシピエント関連因子を解析し、治療成績を報告した。本邦ではmarginal caseが多く、ドナーの条件は良くないにもかかわらず、移植成績は欧米のそれを凌駕する結果であると考えられた。なお、2009年7月には、改正臓器移植法が制定され、脳死ドナー数は、改正前の数倍に増加している。それに伴い、脳死下膵臓移植数も増加している。今後も更なるドナー数の増加が期待されるが、膵臓移植実務者委員会を中心とする全国チームによる膵臓移植実施体制を維持、強化するとともに、血栓症や拒絶反応といった医学的課題を克服し、常に成績の向上を求めてゆくことが肝要である。

文責：日本膵・膵島移植研究会
剣持 敬、伊藤壽記

文 献

- 1) 本邦膵臓移植症例登録報告 (2018) 移植53 (2-3) ;139-147, 2018
- 2) 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
- 3) 膵・膵島移植研究会編 膵臓移植に関する実施要綱2006年版 東京:膵・膵島移植研究会, 2006
- 4) (公社) 日本臓器移植ネットワークWeb site : <https://www.jotnw.or.jp/datafile/index.html>
- 5) Kapur SC, Bonham CA, Dodson SF, et al. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. Transplantation 67; 284-290, 1999.

図1. 膵臓移植症例数の推移

2000年～2018年12月, 388例

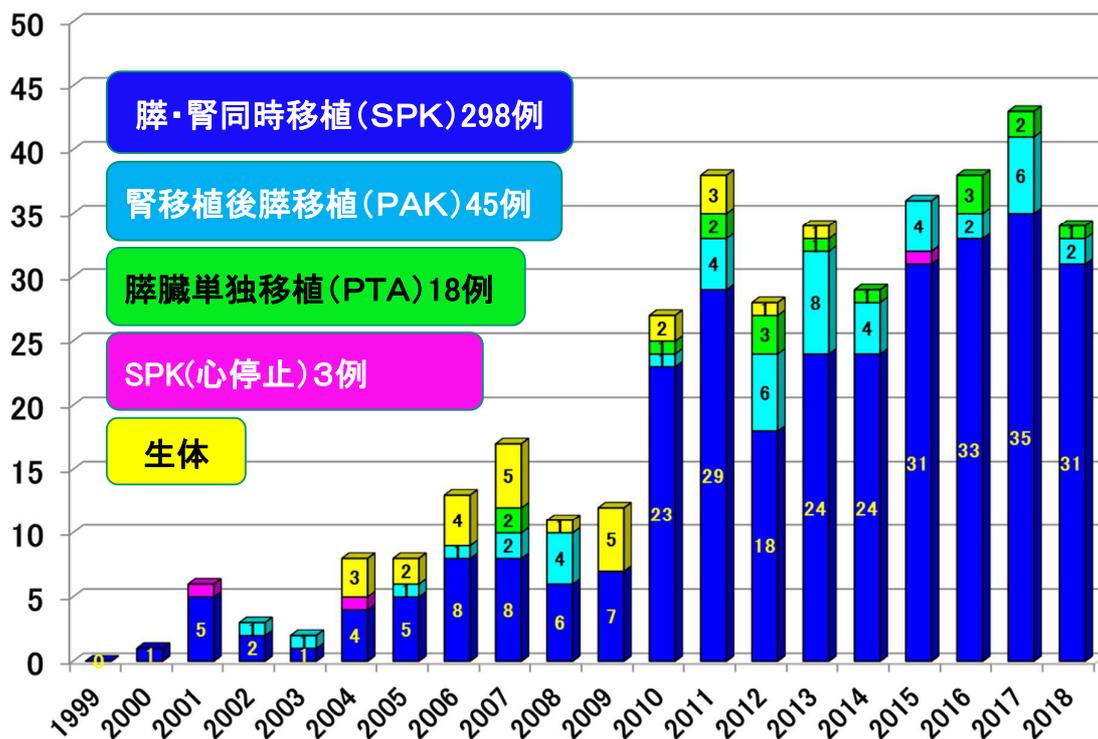


図2. 膵臓移植レシピエント待機期間

(361例)

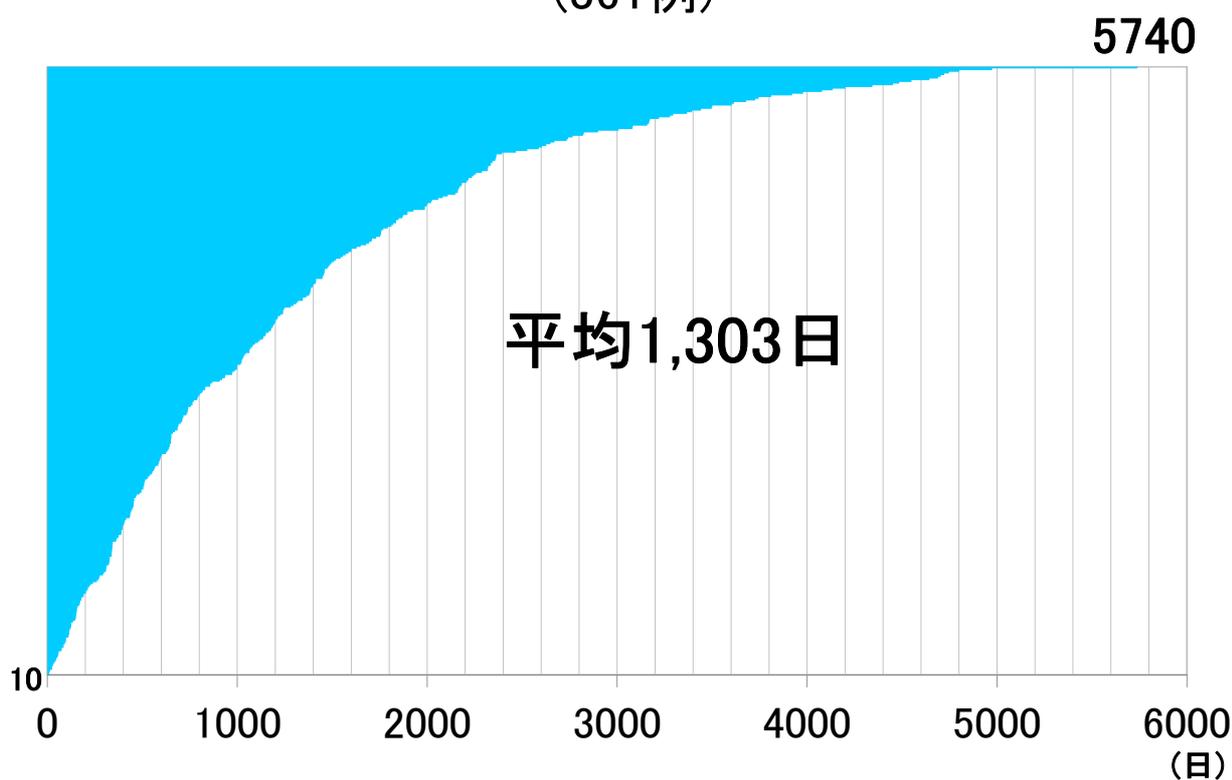


図3. 総冷阻血時間(TCIT)

(症例数)

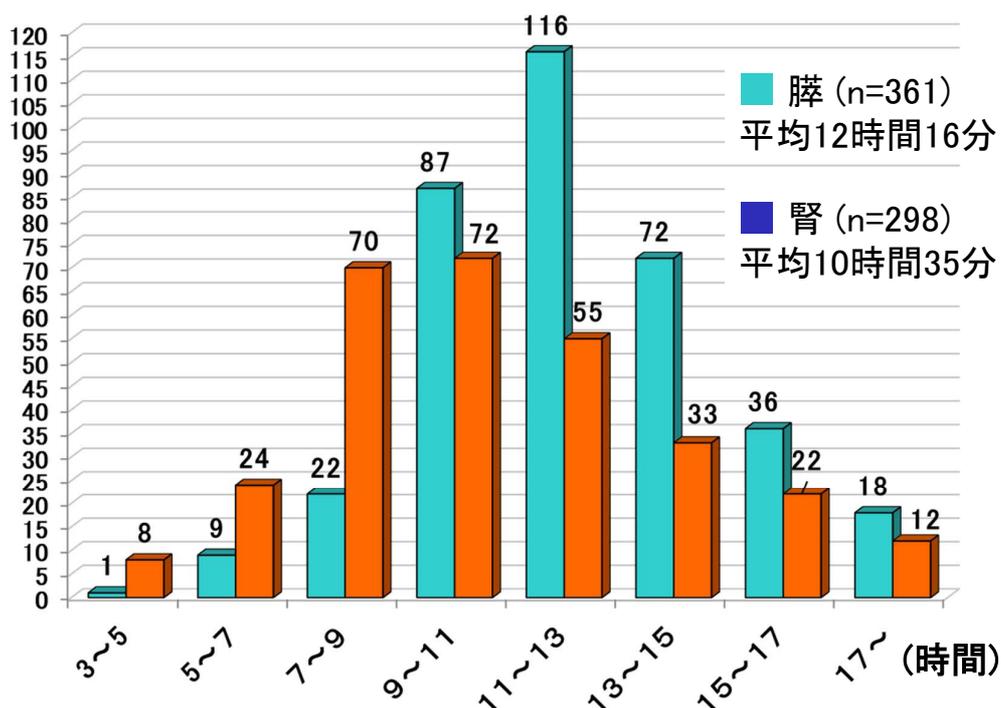
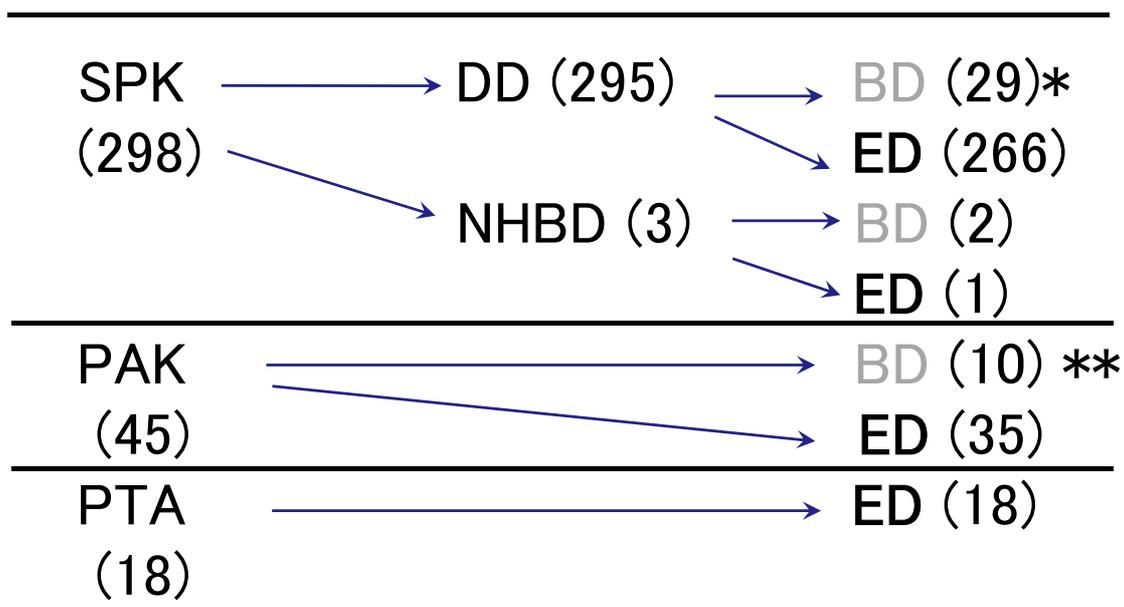


図4. 手術術式 n=361



* 10 cases → enteric conversion

** 1 case → enteric conversion

図5. 免疫抑制法 n=361

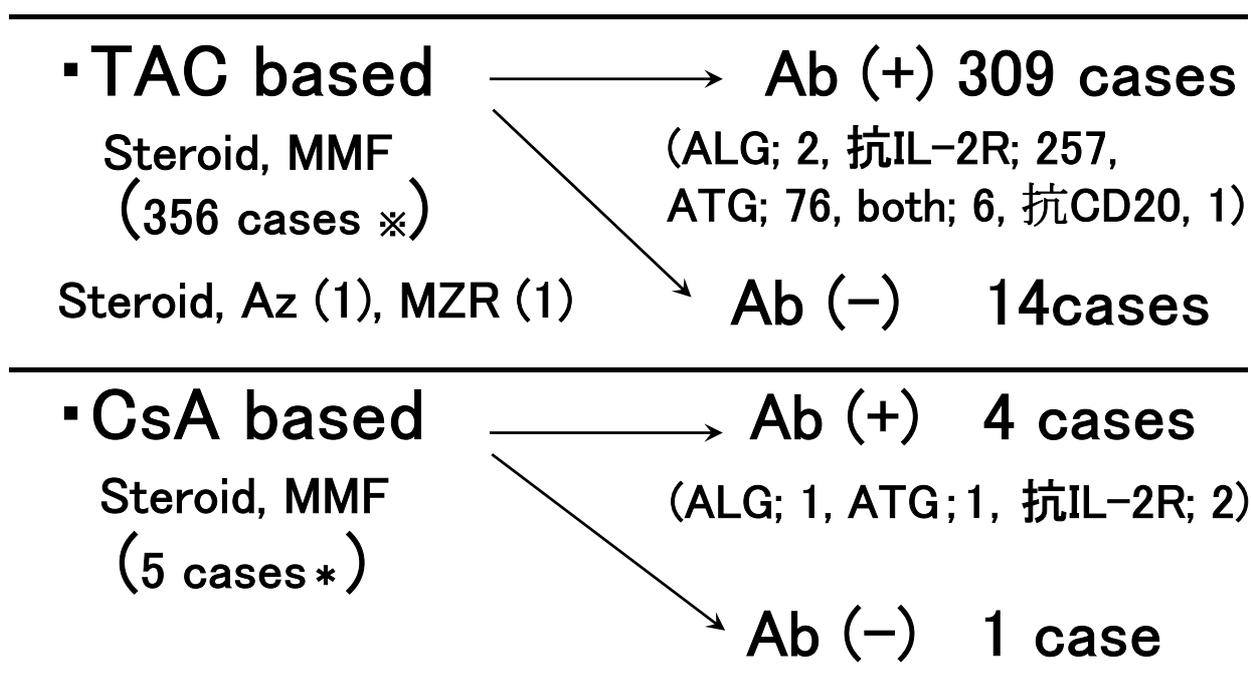
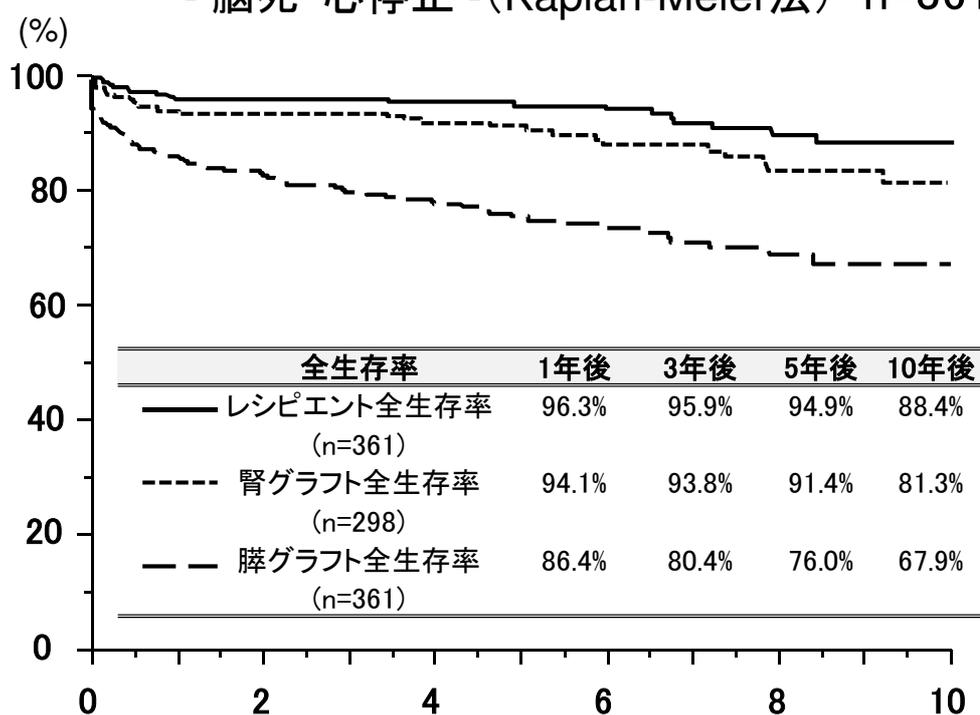


図6. 膵臓移植レシピエント生存率とグラフト生着率

- 脳死・心停止 - (Kaplan-Meier法) n=361



(* 患者死亡によるものを含む) 術後期間(年)

表1. 本邦の臓器移植施設別実施数(2000年4月～2018年12月)

施設名	脳死・心停止	生体
藤田医科大学	72	2
東京女子医科大学	69	0
九州大学	57	4
大阪大学	47	1
千葉東病院	23	18
名古屋第二赤十字病院	20	0
神戸大学	11	0
東北大学	10	0
京都府立医科大学	10	0
広島大学	10	0
北海道大学	9	0
新潟大学	5	2
香川大学	6	0
福島県立医科大学	5	0
長崎大学	3	0
京都大学	2	0
獨協大学	1	0
東京医科大学	1	0
全国 合計	361	27