X．膵臓移植手術の実際

目　次

X．膵臓移植手術の実際

1．ドナーの管理と適応

（1）　法に規定する脳死判定により法的に死亡とされた後において、提供される臓器の機能をより良い状態で維持するために、呼吸循環等の管理が必要となる。本稿では、膵臓移植に焦点をあて、そのドナー管理と適応について述べる。臓器提供全般に当てはまる検査データの目安を記述するが、実際にはドナーと提供現場の状況で個々に検討することが必要である。

臓器の提供に望ましい検査値	
心拍数	60 - 120／min
収縮期血圧	>90 mmHg
平均血圧	>60 mmHg
中心静脈圧	8 - 12 cmH_20
体温	36 - 38℃
尿量	1 - 2ml/kg/hr
PaO_2	70 - 100 mmHg
$PaCO_2$	35 - 45 mmHg
SaO_2	>95%
pH	7.35 - 7.45
Ht	>30%
血糖値	60 - 150 mg/dl

（2）　本邦で行われている膵臓移植の多くは、欧米の基準では“marginal donor”と呼ばれる場合が多いが、その結果は良好なものであった。膵臓移植としての臓器提供が可能か否かは、ドナー年齢、心肺停止の有無とその時間、昇圧剤の使用量と循環動態、持続性の低酸素血症や低血圧、を考慮して総合的に決定しなければならない。膵臓移植におけるドナーの適応については、血糖値、血清アミラーゼ値、HbA1c、肝機能値などに著しい異常を認めないことも重要である。

（3）　全身活動性感染症、あるいは提供予定臓器の感染がある場合は当該臓器の提供は禁忌となるため、脳死ドナー管理においては、厳重な無菌的操作の継続が必要となる。感染予防のための抗菌薬、その他の薬物の投与については、提供病院の主治医に依頼する。摘出後に喀痰、尿、血液などの細菌培養により確認しておくことが望ましい。

（4）　ドナーコーディネーター（日本臓器移植ネットワークコーディネーター、都道府県コーディネーター、院内コーディネーター）は、良好な状態での臓器提供を可能とする目的で、データの収集を行ない、メディカルコンサルタントと相談の上、必要に応じて当該者の管理条件の変更、追加検査の依頼を行う。

2．脳死ドナーからの膵臓摘出法

(1) はじめに

膵臓は支配する動脈系、門脈系を肝臓、小腸と共有する。したがって、脳死ドナーからの膵臓の採取にあたり、肝臓や小腸を同時に採取する場合には、血管の切離部位や採取方法につき肝臓、膵臓、小腸各臓器摘出チームは手術前に摘出手順と切離血管の位置について確認しておくことが重要である。さらに開腹しクロスクランプ前の各臓器の授動操作の際にも、各臓器摘出チームは切離血管の位置確認を行う。また膵臓の採取は、1）小児などで多臓器（胃、小腸、肝臓、膵

臓、腎臓など）一括（en bloc）の採取、2）肝臓と膵臓を en bloc で採取、3）膵臓を単独で採取、4）膵臓と腎臓を en bloc で採取、する場合が存在する。本項では現在脳死ドナーからの臨床の現場で最も多く行われている膵臓、腎臓を en bloc で採取する方法につき記すとともに、膵臓単独で採取する場合についても記す。上記 1）2）に関しては、肝臓の採取の項を参照されたい。

（2）膵臓採取手順（膵臓、腎臓を en bloc で採取する方法）

脳死ドナーから多臓器を採取する場合どの臓器が採取可能かにより、採取の手順や方法にバリエーションがあるが、膵臓と腎臓が en bloc で採取される場合が多い。しかしその場合でも以下のバリエーションが存在する、1）肝臓、小腸の採取がある場合、2）小腸採取がなく肝臓採取がある場合（最も多い）、3）肝臓、小腸の採取がない場合、などである。

1） 腹部臓器のみでは胸骨下部～恥骨、胸部臓器採取もある場合胸骨上縁～恥骨（電気メス）の正中に皮切を入れる。開腹は通常肝臓チームが行うが、膵臓チームも協力して行う。肝臓採取がない場合には膵臓チームが行う。
2） 肝臓、小腸、膵臓チームにより採取可能かの判断を行い、JOT コーディネーターに伝える。
3） 小腸採取可能の場合は小腸チームにより、小腸、上行結腸の一部の授動操作が行われる。血管は上腸間膜動静脈(SMA、 SMV)から右結腸動静脈(RCA、RCV)が分岐する部よりも末梢側で腸間膜を切開、SMA、SMV の切離予定部位を露出する。
4） 肝臓チームにより視診、触診、迅速肝生検などが行われ、肝臓採取可能かの判断がされる。
5） 大網を切開し、大網腔を開き、膵前面を視触診し、膵臓の採取が可能か否か決定する。
6） 下部大動脈、下大静脈の剥離（カニュレーション準備）の操作に移る。ただし下大静脈のカニュレーションは肺を摘出しない場合には、胸部下大静脈を切離するため不要である。手技については肝臓採取の項を参照されたい。（T&P：大動脈剥離操作では腰動脈 2～3 本を結紮ないしはヘモクリップで処置し出血させない。）
7） 肝左葉を横隔膜より剥離、食道・胃接合部を左側によけ、左右の横隔膜脚を切開し、腹部大動脈を露出し周囲より十分に剥離する。この部で大動脈にテーピングする。この操作は通常肝臓チームにより行われるが、膵臓チームも協力する。肝臓採取がない場合には膵臓チームが行う。（T&P：食道への切り込みに注意する。大動脈のテーピング後、鉗子が周るかどうかをシミュレーションしておく。）
8） 肝臓授動操作に続き、膵臓チームが授動操作を行う。このときに肝臓チームがどこで動脈、門脈を切離するかを膵臓チームと話し合って決定する。通常は胃十二指腸動脈（GDA）を総肝動脈（CHA）から分岐後 5mm くらいの部、CHA を腹腔動脈（CeA）から脾動脈（SPA）が分岐した後 1～1.5cm の部で切離する。（図 1）門脈は膵臓上縁より 5mm 肝側の位置で切離する。肝臓採取がない場合には、固有肝動脈（PHA）で動脈を切離、門脈は肝門部で切離する。（T&P：GDA 剥離、CHA 剥離の際、膵臓の損傷に注意、膵臓は意外に上まで来ている。）

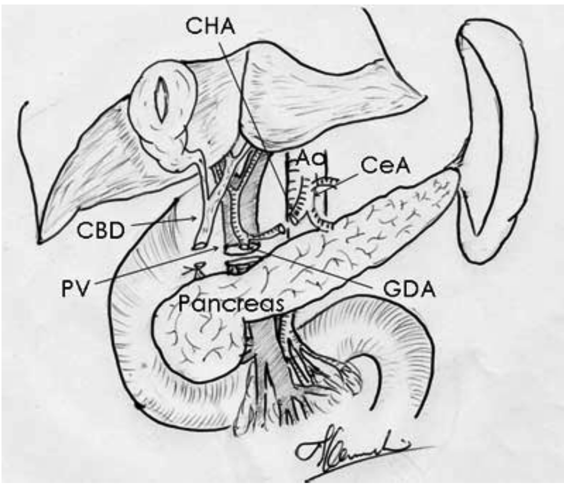


図 1　肝臓採取における動脈、門脈、胆管の切離位置

9）後腹膜より両側腎臓の授動を行う。クロスクランプ後スラッシュアイスが腎の裏面に入り冷却するように広く授動しておく。
10）ヘパリン 400U/kg を静脈内に投与（ドナー施設呼吸循環管理医による）、約 3 分待って大動脈カニュレーションを行う。また下大静脈にも脱血管を挿入する。手技については肝臓採取の項を参照されたい。（T&P：カニュレーションチューブの固定はウンビリカル（臍帯）テープの結紮だけではしっかり固定されないこともあるため、心配な場合にはもっとも太い絹糸（2 号、1-0 など）で結紮し、固定を追加する。）
11）クロスクランプ・灌流開始。クランプ、灌流法の詳細は肝臓採取の項を参照されたい。
12）スラッシュアイスを腹腔内、特に肝周囲、膵前面、腎後面に入れ、臓器の冷却を行う。各臓器の灌流状態を確認する。灌流には冷 UW 液を用い、肝、膵、腎の灌流には通常 2～3L が必要である。（T&P：灌流状態が悪い時は、チューブのねじれや物理的閉塞がないかを確認する。）
13）最初に小腸を採取する。次いで肝臓を採取する。肝臓採取の際には、胆管は膵臓側では結紮する。（T&P：胆嚢壁の切開、洗浄操作は、胆石、胆砂、胆嚢炎がある場合などでは肝臓チームと協議して行うかどうかを決定する。）
14）膵臓・腎臓 en bloc 採取操作に移る。
① 横行結腸間膜を結腸付近で切離し、結腸全体を腹腔下部または腹腔外に遊離する。脾湾曲部で脾臓と結腸が近く、内臓脂肪の多い例では結腸に損傷を起こさないよう十分に気をつける。（T&P：結腸に近づきすぎないこと。結腸を強く牽引しないこと。腹腔外へ遊離した結腸への器械的損傷に注意すること（器械を術野周囲に放置しない）。）
② 胃を前庭部、幽門輪付近で GIA を用いて離断し、胃脾間膜、大網を胃壁付近で切離し、腹腔外に展開する。続いて空腸を Treitz 靭帯よりやや肛側で GIA を用いて離断する。
③ 続いて小腸間膜を腸管付近で切離し、結腸と同様に腹腔外に展開する。小腸が採取されている場合にはこの操作は不要である。この操作も腸管損傷しないように丁寧に行う。（T&P：結腸と同様のことに注意する。）
④ 脾臓を後腹膜から遊離し、膵後面を脾動静脈とともに切離して大動脈左縁まで脱転する。
⑤ 十二指腸を後腹膜より剥離（Kocher maneuver）し、大動脈右縁まで脱転する。
⑥ 両側尿管を可及的に膀胱付近で切離する。切離時にモスキートペアンで尿管切離端を把持して、腎の前面に牽引するように操作を進め尿管の損傷を回避する。（T&P：尿管が移植後虚血に陥らないように、尿管周囲組織をつける（つるつるにしない）こと。）
⑦ 両側の腎臓を後腹膜より剥離、脱転し、左側は大動脈左縁、右側は下大静脈の裏面まで剥離を進めておく。これで、膵臓、十二指腸、脾臓、両側腎臓が遊離され、大動脈と下大静脈のみで固定されている状態となっている（図 2）。
⑧ クロスクランプを外し、大動脈の裏面を、椎骨表面の腱を露出するように切離してゆく。この時に en bloc に採取する臓器、組織を確実に浮かせて進めることが重要である。またカニュレーションチューブは適宜抜去する。（T&P：確実に椎骨前面に沿って鋏を進める。）
⑨ 頭側～尾側へ椎骨に沿って剥離してゆき、下部大動脈、下大静脈のカニュレーションの部まで至れば、この部で大動脈、下大静脈を切離し、膵臓、十二指腸、脾臓、腎臓が en bloc に採取される。（T&P：尾側から頭側への剥離でもよい。）

X．膵臓移植手術の実際

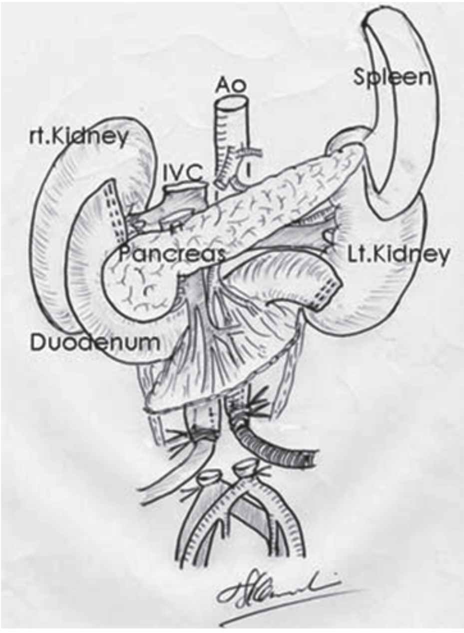


図 2
膵臓、十二指腸、脾臓、両側腎の en bloc 採取

(3) 膵臓採取手順（膵臓を単独で採取する方法）

膵臓の単独採取の手技は、ほとんど前述した膵臓、腎臓を en bloc で採取する手技に準じて行うが、大動脈の切離をドナー腹腔内で行うため、腎動脈を損傷しないように採取することが重要である。

1) 開腹〜小腸、肝臓摘出までは前述の膵臓、腎臓を en bloc で採取する手技（手順 1〜13）と同じである。
2) 膵臓の採取操作に移る。
   ① 横行結腸間膜を結腸付近で切離し、結腸全体を腹腔下部または腹腔外に遊離する。脾湾曲部で脾臓と結腸が近く、内臓脂肪の多い例では結腸に損傷を起こさないよう十分に気をつける。（T&P：結腸に近づきすぎないこと。結腸を強く牽引しないこと。腹腔外へ遊離した結腸への器械的損傷に注意すること（器械を術野周囲に放置しない）。小腸・結腸を損傷した時には縫合する。）
   ② 胃を前庭部、幽門輪付近で GIA を用いて離断し、胃脾間膜、大網を胃壁付近で切離し、腹腔外に展開する。続いて空腸を Treitz 靭帯よりやや肛側で GIA を用いて離断する。
   ③ 続いて小腸間膜を腸管付近で切離し、結腸と同様に腹腔外に展開する。小腸が採取されている場合にはこの操作は不要である。この操作も腸管損傷しないように丁寧に行う。（T&P：結腸と同様のことに注意する。）
   ④ 脾臓を後腹膜から遊離し、膵後面を脾動静脈とともに切離して大動脈左縁まで脱転する。
   ⑤ 大動脈周囲の神経節と線維組織を丁寧に切離し、上腸間膜動脈（SMA）を露出、更にその頭側にある腹腔動脈（CeA）を露出する。この時に左腎動脈も同定し、露出する。（T&P：硬い組織であるので無理せず、少しずつ進める。少なくとも SMA 分岐部の下面が同定されれば、反対側からつなげられる。）
   ⑥ 十二指腸を後腹膜より剥離（Kocher maneuver）し、大動脈右縁まで脱転する。
   ⑦ 大動脈右縁まで剥離を進め、SMA、CeA を右側から露出する。また右腎動脈も同定、露出しておく。
   ⑧ SMA の分岐部下縁で大動脈壁に切開を加え、内腔を見ながら両側腎動脈に十分なパッチを残すようにして大動脈を背側まで切離する。（T&P：腎動脈の損傷に注意する。）

⑨ 大動脈を椎骨表面の腱を出すように切離し、大動脈クランプ直下で大動脈を完全に切離し、膵臓・十二指腸・脾臓が採取される。

(4) バックテーブルでの膵臓、腎臓の分離

膵臓・腎臓が en bloc で摘出された場合、バックテーブルにて、膵臓と腎臓の分離操作が必要である。流れは膵臓・十二指腸・脾臓の膵グラフトと両側腎の腎グラフトに分離する、その後腎臓を左右に分離する。

1) バックテーブルに設置されたベイスン（スラッシュアイスを入れ、その上にアイソレーションバッグを置き、UW 液を満たす）に採取グラフトを置く。
2) ドナー腹腔内にあったような位置で膵臓、十二指腸、脾臓、両側腎、尿管、大動脈、大静脈を展開する。（T&P：腎臓が一回転していたり、脾臓が一回転していたりしないように十分に観察する。）
3) 大動脈後面中央を頭側より切離する。この時点で内腔に CeA と SMA の分岐部を確認し、十分なパッチが取れるように切離を進める。（T&P：大動脈の真後ろ正中で切離する。）
4) 両側腎動脈を確認する。腎動脈は左右 1 本ずつとは限らないため、十分に注意する。
5) SMA 分岐部と腎動脈分岐部（左右の高い方）の間で大動脈を全周に渡り、切離する。
6) 膵グラフト側の大動脈を牽引し、SMA、CeA を損傷しないように剥離、切離してゆく。（T&P：助手に両側腎を抑えるように把持してもらうと良い。）
7) 下大静脈は肝臓採取後であればこの時点で腎臓側に落ちているため問題ないが下大静脈の存在にも気を配って分離操作を進める。
8) SMA、CeA 以外に膵グラフトと腎グラフトの間の組織は重要なものはなく、剥離、切離操作で分離できる。（T&P：常に腎臓が回らないことを確認し、尿管の位置（下に牽引しておくとよい）に注意する。）
9) 次いで両側腎の分離に移る。まず大動脈の後壁で大動脈を開く。両側の腎動脈の分岐を確認し損傷しないように、大動脈前面を切離し、大動脈を分離する。
10) 下大静脈からの両側腎静脈分岐部を確認し、左腎静脈の下大静脈分岐部を切離し、下大静脈は右腎静脈につける形とする。肝臓採取後の場合は頭側の下大静脈断端近くに両側腎静脈分岐部がある。（T&P：腎門部下部から腎下極にかけて尿管の小動脈があるので損傷しないように注意する。）
11) 分離された大動脈と下大静脈を両側に牽引するように把持し、脂肪組織、周囲組織を分離してゆく。この際、尿管近くに行かないように注意する。また腎動脈、腎静脈が蛇行している場合もあるため丁寧に分離を進める。

(5) 腸骨動脈、静脈の採取

肝臓、膵臓が同時に採取された場合、膵臓移植のためには、動脈、静脈ともに血行再建が必要となる。そのために、ドナーの腸骨動脈、腸骨静脈を採取する。

1) すでに腹腔内臓器は採取されているため、大動脈と下大静脈へのカニュレーションの部より頭側の血管は採取されている。
2) 両側の腸骨動脈を外腸骨動脈、内腸骨動脈ともに可及的に末梢まで剥離し採取する。
3) 同様に腸骨静脈を外腸骨静脈、内腸骨静脈ともに可及的に末梢まで剥離し採取する。肝臓チームや小腸チームも血管グラフトを必要とすることもあり、通常膵臓チームは片側の動脈、静脈を持ち帰ることが多い。

(6) パッキングと搬送

バックテーブルのベイスン上で分離された膵グラフトは、日本移植学会のパッキングプロトコールに従い行う（https://www.asas.or.jp/jst/pro/doc/m_20210707.pdf）。すなわち、アイソレーションバッグで包み、UW 液 500ml 以上を満たしてパッキングする。この中に腸骨動静脈グラフトも入れてもよい。さらに外側を生理食塩水または乳酸化リンゲル液 500ml 以上を満たしたアイソレーションバッグまたは滅菌ビニールバッグにて包装し、更にアイソレーションバッグまたは滅菌ビニールバッグで包装（3 重パッキング）して、クーラーボックス内に収納する。膵腎同時移植の場合は 1 腎も同時に搬送するが、腎臓も、アイソレーションバッグまたは専用容器を用い日本移植学会のパッキングプロトコールに従い行う。

3. レシピエントの術前管理

(1) 移植前の管理

膵臓移植の適応と判断され、レシピエント候補者として登録された後も、一般検査に加え糖尿病の進行度、腎症等の合併症の検査を定期的に行い、レシピエント候補者の病態の評価とともに、その是正を行う。なお、登録更新時には、下記の検査を総括的に実施する。

【定期検査内容】

① 体重（透析患者は D/W）
② 血液学的検査：一般検血、肝機能、電解質、止血機能
③ 糖尿病に関する検査
  a. 空腹時血糖、HbA1c（または、グリコアルブミン）
  b. 血糖値の日内変動
  c. 眼底検査
  d. 神経学的検査
  e. 膵島細胞抗体（抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体）、抗インスリン抗体
  f. その他
④ 腎機能検査：検尿、尿化学、血清クレアチニン値、Ccr
⑤ 心電図、負荷心電図、心エコー
⑥ 胸部 X 線検査、腹部 X 線検査
⑦ 腹部超音波検査、CT 検査
⑧ 上部内視鏡検査
⑨ 各種腫瘍マーカー：AFP、CEA、CA19-9
⑩ 感染：CRP、HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 抗体、HTLV 抗体、CMV 抗体、EBV 抗体等
⑪ 細菌培養検査：咽頭、喀痰、尿、便等
⑫ 呼吸機能検査、動脈ガス分析

(2) 移植直前評価

移植の決定した後、入院から手術までの間に検査を行う。

① 身長、体重
② 末梢血液像
③ 肝機能、腎機能を含む一般生化学的検査
④ 血糖値、検尿（尿糖、ケトン体等）
⑤ 止血機能
⑥ 心電図、心エコー

⑦ 呼吸機能
⑧ 胸部 X 線検査、腹部 X 線検査、CT 検査（腸骨動脈の硬化の程度をチェックする）
⑨ 動脈血ガス分析

(3) 術直前管理

① レシピエントは入院後絶食とし、静脈ルートを確保する。
② 血糖値の測定を迅速に行い、尿糖（-)、尿ケトン体（-)、血糖値は 100～200 mg/dl を目標にインスリンを投与する。
③ bowel preparation として、下剤の投与、浣腸等をできるだけ行う。（腸管ドレナージ法を行うときは、大腸切除術に準ずる。）
④ 患者の緊張度が高い場合には、適宜鎮静剤の投与を行う。
⑤ 免疫抑制剤の投与を行う（免疫抑制薬の項参照）

4．膵臓移植の手術術式

(1) 膵臓の bench surgery

Bench surgery における移植医の判断、グラフトの処理は、膵臓移植を成功させる大きなポイントである。浅めのトレーに氷を入れ、ビニールを敷き、冷えた UW 液を満たす。

① 視触診
膵臓の大きさ、膵実質の色調、硬度、脂肪浸潤の程度、損傷の有無、動脈硬化の程度、灌流状態をチェックする。
② 十二指腸の処理
総胆管断端は二重結紮する。十二指腸の両側を膵頭部から少しずつ遊離し、可能ならば約 6-8cm に短縮する。口側断端は GIA で切除したあと Lembert 縫合を結節で行う。肛門側断端は GIA で切除閉鎖し、同様に Lembert 縫合を結節で行う。
③ 腸間膜、膵周囲組織の処理
腸間膜根部、結腸間膜、膵上下縁の血管、結合組織を結紮切離する。LigaSure シ―リングシステムを用いてもよい。太い血管は二重結紮をしてゆるまないようにするが、血管のみを剥離して結紮すると、再灌流のとき血管周囲組織からも思わぬ出血が起こる。また<u>腸間膜をあまり膵に近いところで結紮すると、下膵十二指腸動脈を損傷してグラフトの血流障害が起こることがあるので注意する。</u>
④ 動脈再建
動脈再建が必須の場合：肝臓の摘出時に大動脈が同時に採取される場合には、動脈切離部位が、上腸間膜動脈、脾動脈となるため、ドナーから採取された Y グラフトを用い一本化する。膵グラフトの脾動脈、上腸間膜動脈および腸骨動脈グラフトの口径、硬化の程度をよく観察し内膜摘除が必要かどうか、どのような吻合を行うかを決定する。一般的には、腸骨動脈グラフトの外腸骨動脈を上腸間膜動脈に、内腸骨動脈を脾動脈に吻合し、総腸骨動脈をレシピエント腸骨動脈との吻合に用いる（図 3)。
動脈再建が必須ではない場合：肝臓の摘出のための動脈切離部位が総肝動脈と胃・十二指腸動脈で大動脈が膵臓についた形で採取される場合（このケースが最も多い）は、グラフト膵頭部の血流確保を目的に、総肝動脈と胃・十二指腸動脈間をドナーの腸骨動脈または既に処理した腸間膜の動脈を間置する場合がある。しかし、通常上腸間膜動脈からグラフト膵頭部への血流は供給されるため、上腸間膜動脈から灌流し、胃・十二指腸動脈断端からの灌流がみられる場合には不要である（図 4)。
いずれの場合も、動脈吻合は、6-0 prolene または 7-0 prolene の連続縫合で行うが、小児ドナー膵など動脈径が小さい場合には、結節縫合が選択されることもある。

⑤　静脈再建

肝臓摘出の際は、膵上縁から 5mm 肝側で切離するルールとなっている。通常は、bench surgery で門脈周囲組織を剥離、除去すると、門脈は膵上縁より 2cm 以上確保でき、静脈再建は不要のことが多い。しかし、吻合のための十分な長さがない場合には、総腸骨静脈または外、内腸骨静脈を用いて延長する。特に小児ドナーグラフトでは吻合に用いる門脈径を十分とるためにも再建することが多い。吻合は 6-0 prolene または 7-0 prolene を用いた連続縫合で行い、十分な growth factor を置いておく（図 3)。

⑥　脾臓の処置

脾臓に関しては bench surgery で摘除する場合と、移植、血流再開をしたあとで摘除する方法とがある。膵臓が脾臓に非常に近い場合もあるので、脾臓側で結紮、切離する。

⑦　灌流

血行再建も含め膵グラフトのトリミングが終了したら、1m の落差で冷えた UW 液を動脈グラフトから滴下し、リークテストを行う。漏出部位を結紮または針糸で処置し、リークのないようにする。門脈からの灌流液流出が良いことを確認する。移植直前に、細胞外液組成の灌流液（KN3B 液等）で Wash out を行う場合もある。

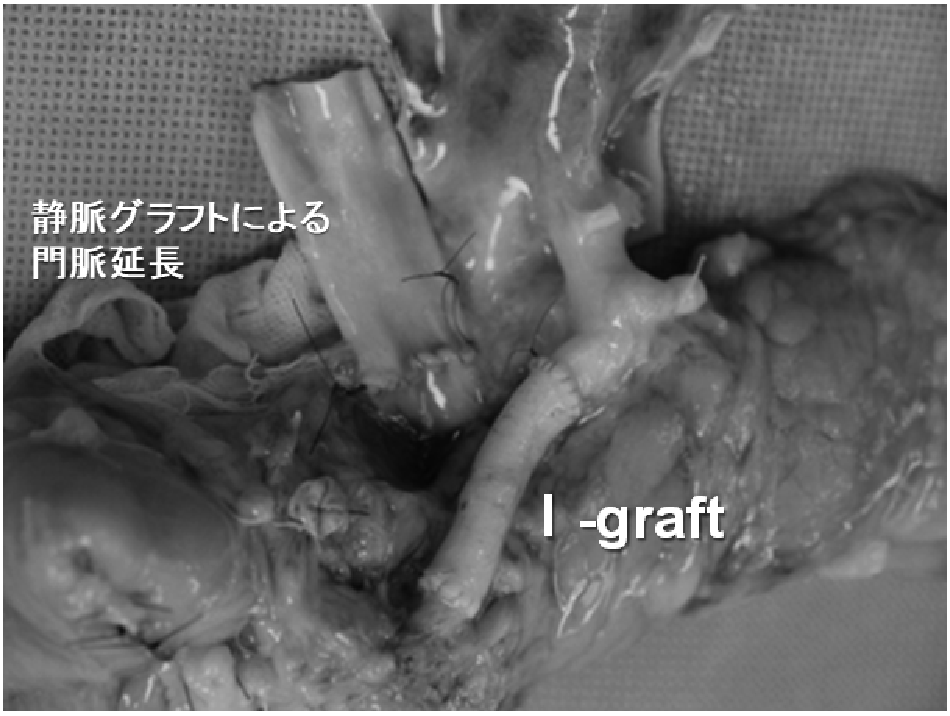


図 3．Bench surgery（血行再建：Y グラフトおよび静脈グラフトによる門脈延長）

X．膵臓移植手術の実際

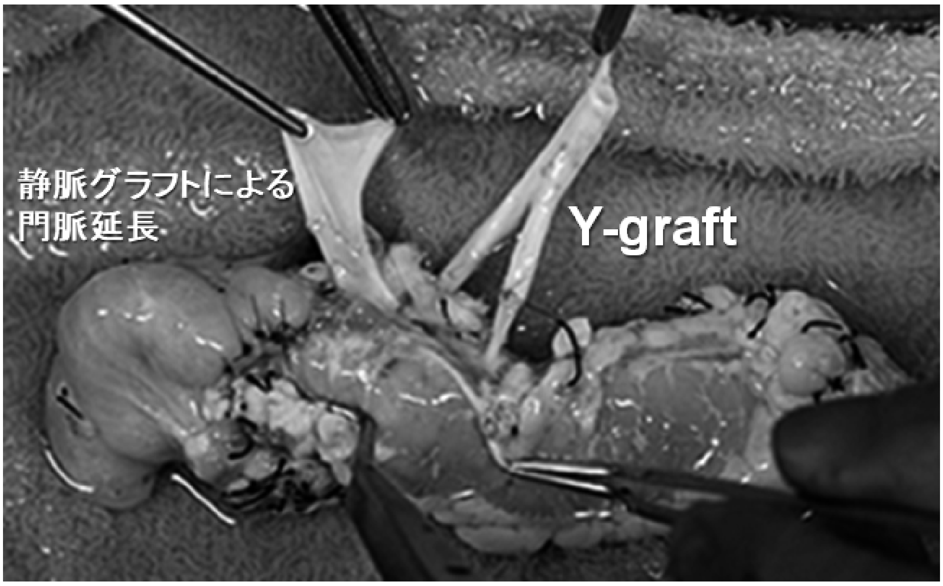


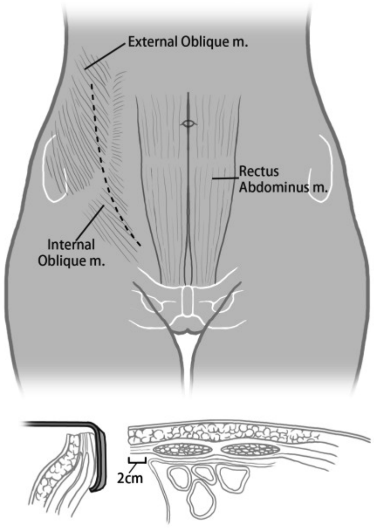
図 4．Bench surgery（血行再建：I グラフトおよび静脈グラフトによる門脈延長）

（2）膵腎同時移植術

膵腎同時移植の術式としては、別々の下腹部斜切開を用いて膵臓を右腸骨窩の腹腔内または腹腔外（後腹膜腔）に、腎臓を左腸骨窩の腹腔外（後腹膜腔）に移植する方法か、正中切開で両側腹腔内に移植する方法がある。膵臓を先に移植するか、腎臓移植を先に移植するかは、移植チーム編成、bench surgery の時間等により、決定する。膵臓移植後は、移植膵からリンパ液や膵液が漏出し、反応性に移植膵周囲に液体貯留（腹水）がみられるため、腹腔外に移植すると膵液やリンパ液が貯留した嚢胞を形成することがあるので腹腔内が好ましい。

① 皮切と開腹

麻酔導入時から basiliximab 20mg を点滴静注する（移植術前 2 時間以内）。腸骨稜から 2 横指内側で腹直筋外縁におよぶ約 20 cm の下腹部斜切開を加え、皮下脂肪組織、外腹斜筋、内腹斜筋、腹横筋、腹膜の各層を確認しながら、傍腹直筋切開またはレナンダー法にて開腹する。濡れた柄付ガーゼを 3、4 枚用いて腸管を内側に圧排し、開創器をかける。開創器は各施設の腹部外科で用いるものを使用する。正中切開で開腹し、膵腎をそれぞれ右、左に移植することもある。その際も腎は移植、血流再開後、後腹膜を切開し腹腔外に置いて後腹膜を縫合することが望ましい（後腹膜化）。



② 血管の露出と視触診

腸骨動静脈の周囲組織を剥離し、腸骨動脈の硬化度を調べ、吻合に適した部位を決定する。外腸骨動静脈への端側吻合を第一選択とするが、総腸骨動静脈や大動脈、下大静脈を選択する場合もある。血管吻合の位置により、グラフト十二指腸は尾側、頭側のどちらでもよいが、後述する iliac transposition の場合は尾側となることが多い。総腸骨動脈や下部大動脈に

吻合する場合は、静脈吻合も長さ、角度が適切になる部位に作成する。静脈を門脈へドレナージする方法もある。

③ 静脈吻合

膵グラフトを冷えたガーゼに包んで術野に上げる。頻回に冷水をかけて、血管吻合の間グラフトが温まらないようにする。動脈の圧迫を防ぐため、外腸骨静脈と外腸骨動脈を転位させる iliac transposition を行う場合もある。外腸骨静脈に端側で静脈吻合を行うが、門脈延長グラフトはできるだけ短く、やや突っ張るぐらいのほうが血栓を作りにくい。可動性を良くするため、内腸骨静脈の切離を行うことが多い。腸骨静脈に長めの切込み（舟形）を入れて 5-0 prolene または 6-0 prolene を用い、2 点支持の連続縫合で行う。血栓形成を予防するために、確実に外翻させること、末広がりの吻合となるようにすること、ねじれがないことなどに注意する。

④ 動脈吻合

膵腎移植の適応となる患者の多くは動脈硬化が著しい例が多い。動脈吻合にかける血管鉗子は、吻合予定部位をはさんで 2 個用いるが、plaque の部位と程度によって動脈を横にはさむ（ブーツクランプを使用）か、縦にはさむかを決める。鉗子のかけ方によって clamp injury による血栓を惹起する。動脈吻合は大動脈カレルパッチで行う場合は、5-0 prolene を使用している。Y グラフトの場合は、外腸骨動脈に 6-0 prolene を用いて端側吻合するか、内腸骨静脈に端々吻合を行う。

⑤ 血流再開

血流再開に先だって十分な血圧が維持されていることを確認する。declamp は静脈から行い、続いて動脈を開放する。丹念に止血を行う。脾動脈、上腸間膜動脈の拍動を触知し、静脈の流出、膵実質の灌流も良好ならば、十二指腸に膵液が充満してくる。再灌流直前に methylprednisolone 250-500 mg を静脈内投与する。グラフト機能が良好ならば、膵液を産生するとともに、インスリン分泌も始まり、術前血糖 200-300 mg/dl が徐々に低下し、インスリンを off することが多い。

⑥ 膵液ドレナージ

膵液ドレナージ法には大別して腸管吻合（ED）と膀胱吻合（BD）があり、前者は生理的であり、後者は尿中アミラーゼの減少を拒絶反応の診断に利用できるという特徴がある。現在ほとんどの症例でＥＤが選択されている。ED には小腸側々吻合あるいは Roux-Y 脚を用いる方法がある。以下、Roux-Y 脚を用いる ED の方法につき記す。回腸末端を口側にたどり、空腸または回腸をリニアカッターにて切断し肛門側を膵グラフト十二指腸と側々吻合する。この時には、イレウスを防ぐ目的で、腸間膜にねじれのないように吻合することが重要である。次いで、Y 吻合を行い、腸間膜を閉じる。BD の場合は、グラフト十二指腸との間に側々吻合を 2 層で行う。いずれの場合も移植膵は上行結腸外側の腹壁直下に置いて、術後に超音波検査や生検を行えるようにする。また、BD を ED にコンバート（enteric conversion）する症例が報告されている。膵液中の重炭酸を尿中に大量に失いアシドーシスが高度の場合、尿道狭窄や刺激症状、逆流性膵炎を繰り返すといった慢性的な合併症が生じた場合は適応になるが、急性の逆流性膵炎や一時的な膀胱運動不全による場合は、膀胱カテーテルを留置すれば改善することが多い。

⑦ 閉腹とドレーン

通常、腹腔内にドレーンを留置する。切開創は層々に閉じて手術を終了する。皮下組織を 4-0 PDS の吸収糸で閉鎖、皮膚はステープラー等で閉鎖する。

X．膵臓移植手術の実際

5．麻酔、術中管理

（1）糖尿病と麻酔についての留意点

① 狭心症、高血圧、末梢血管病変の合併に注意すること
② 左心不全が糖尿病性腎症合併によくみられること
③ 自律神経障害による低血圧をきたしやすいこと
④ 胃蠕動不全、緊急のフルストマックのとき、導入時の誤嚥性肺炎に注意する
⑤ 低血糖に対する反応性が低下しており血糖モニタリングが必要
⑥ ドナーとグラフト摘出時の状況を確認し、移植腎から早期に尿が産生されるかを予測すること

（2）膵腎同時移植麻酔プロトコール

① 移植前麻酔回診（移植の連絡があったとき）

- 術前検査のチェック
- 最終透析の日時
- 透析前後の正確な体重
- 既存症に対する実際の加療内容の確認
- 最後の食事摂取の時間

② モニターと装備

移植が確実に施行できる患者のみを麻酔導入する。

a. モニタリング
通常の全身麻酔モニター（心電図、非観血的血圧、経皮的動脈血酸素飽和度、呼気終末炭酸ガス分圧）に加え、観血的動脈圧、動脈圧心拍出量・1 回心拍出量変化測定、中心静脈圧、筋弛緩モニター、必要に応じて経食道心エコーを使用する。

b. 末梢静脈ライン
十分な輸液負荷と輸血が可能な末梢静脈ライン

c. 内頚静脈から中心静脈ルート
トリプルルーメンカテーテルを右または左の内頚静脈から挿入する。術後に血液浄化が必要になる可能性がある場合、血液浄化用カテーテルを確保してもよい。

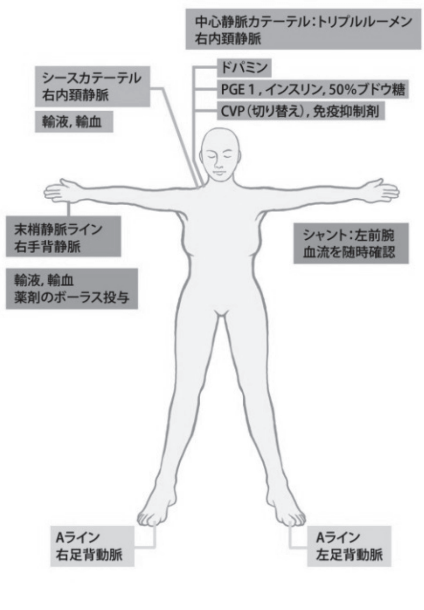
d. 動脈圧ライン
シャントと対側、または下肢（足背動脈など）にとる。必要に応じエコーガイド下に穿刺する。

e. 抗菌薬の予防投与

f. 内シャント保護：穿刺をしない、血圧測定しない、術中に圧迫されていないことを確認。シャント音の確認（聴診、ドップラー）

g. 輸液
輸液は 1 号液、もしくは生食を用いるが、バッファーが入っていないものもあるので、適宜重炭酸を用いて補正する。輸液量は、手術終了時に術前体重の+5%程度までを上限とする。

h. 輸血
Ht 20-25%程度を目安として輸血する。



③　導入
特に禁忌となる導入薬はない。ただし糖尿病に伴う自律神経障害により、チオペンタールやプロポフォールでの導入は徐脈や低血圧を発生させやすく、血管収縮薬やアトロピンへの反応も乏しいことが多いので注意が必要である。また、一般的に消化管運動が障害されており緊急手術であることがほとんどであるため、フルストマック状態に準じた管理をすべきである。誤嚥を予防するため、入室前に制酸薬やメトクロプラミドを投与することも考慮する。必要に応じて手術室にて胃内をエコーで観察してもよい。結果に応じて、麻酔導入前に胃管を挿入して胃内容物を除去し、輪状軟骨圧迫下に迅速導入する。筋弛緩剤であるスキサメトニウムは高カリウム血症を引き起こす危険性があるので原則として避ける。

④　維持
麻酔の維持にはイソフルラン、デスフルラン、セボフルランまたはプロポフォールを用いる。デスフルランは生体内代謝率が最も低く、移植手術には用いやすい。イソフルランは生体内代謝率が低く、揮発性麻酔薬の中では心血管系への抑制作用が比較的少ない。セボフルランは代謝物、分解物が腎毒性を持つとされてきたが、決定的な腎毒性を示すエビデンスは存在しない。また亜酸化窒素（笑気）の使用による腸管膨隆は腹部への手術操作を妨げるので使用しない方がよい。鎮痛薬としてはフェンタニルやレミフェンタニルを用いる。モルヒネは薬物自体あるいはその代謝物の排泄が腎臓に依存し蓄積の危険性があるので、投与に注意を要する。
筋弛緩薬としてはロクロニウムを使用する。ロクロニウムは、大半は胆汁中に、一部が腎から尿中に排泄される。特異的な拮抗薬が存在するため、比較的安全に追加投与できるが、再クラーレの報告、腎不全患者では作用時間が延長したとする報告もあるため、筋弛緩モニターを用いることが望ましい。透析、凝固能低下を考慮して、硬膜外カテーテルは原則として留置しない。鎮痛管理として TAP block などの神経ブロックを考慮してもよい。

⑤　血糖の管理術中もインスリンの投与が必要である。低血糖とケトン体産生を避けるため、2.5-5 g/hr のブドウ糖を持続投与しながら 1 時間毎に血糖値を測定し、インスリンを持続投与する。術中の血糖値の目標は 80-150 mg/dL を目安にしている。膵移植を先行させて、麻酔導入から数時間で再潅流し、良好なグラフトと思える場合には、インスリンを投与せず血糖を 300 mg/dl 程度にしておいて、再潅流直後から血糖が漸減することも観察できる。術前から術中、術後と人工膵臓を用いて血糖管理を行う場合もある。

⑥　膵臓移植の麻酔管理
膵臓は血流の多い臓器でもあり、移植膵の血流再開後に膵表面からの sweating や周囲組織からじわじわと出血が持続し、不感蒸泄とサードスペースへの体液移行を伴う。これを補うためにはかなりの量の輸液・輸血が必要である。CVP あるいは経食道心エコーなどで前負荷を慎重に決定し、大量の晶質液よりは膠質液や血液製剤を主体とした投与を行うべきである。移植膵の浮腫は血流再開後の潅流不全を引き起こすとともにグラフト内の血栓形成を惹起するため、晶質液を制限した輸液管理や再潅流前のマンニトール（25 g）の投与を行う場合もある。充分な血管内容量と良好な血流を移植膵に提供するために、血流再開直前の収縮期血圧を 120-140 mmHg、CVP を約 12～14 mmHg、動脈圧心拍出量、一回心拍出量変化を測定している場合は、これを 1 桁に維持することを勧めている。

⑦　腎移植の麻酔管理
膵腎同時移植では膵臓移植と前後して腎移植が行われる。腎移植を先行して行う方が膵移植後の不感蒸泄等による輸液負荷を減らすことが可能である。輸液にはカリウムを含まない製剤を使用し、CVP 5-10mmHg を目安に管理する。移植腎の血流再開前に hANP0.02μg/kg/h を使用し、昇圧薬はノルアドレナリン（0.01-0.2μg/kg/h）を投与し、徐脈を伴う低血圧の場合はドパミン（3-5μg/kg/min）の投与を検討する。PGE1（0.01-0.02μg/kg/min）の持続投与を開始する。移植腎は脱神経された状態であるため、その血流

量は潅流圧に依存している。従って、腎再潅流後は低血圧を避けるようにあらゆる努力を払うべきである。脳死ドナーからの膵腎同時移植では、immediate function の場合が多く、手術終盤の尿量減少は移植腎、血管、尿管いずれかの機械的な障害を示唆するとされる。

⑧　免疫抑制薬の使用
免疫抑制薬のタクロリムスやシクロスポリン、ステロイドの投与量および投与のプロトコールについては施設により異なるので、外科サイドへの十分な確認が必要である（下記参照)。グラフトの血栓予防のためにメシル酸ガベキセート、術後急性肺障害の予防のためにシベレスタットナトリウムを使用することがある。

⑨　抜管の時期

⑩　膵腎同時移植は、長時間の手術、大量の輸液・輸血が必要とした場合もあるので、術後は挿管・鎮静下に集中治療室に搬送し、呼吸循環動態の安定と十分な覚醒を確認してから抜管するほうが安全である。これは吻合部の安静とグラフトの潅流を維持するためにも重要であり、手術室であえて抜管する必要もない。術後鎮痛管理として TAP block などの神経ブロックを考慮してもよい。

6. 術後急性期の管理

(1) 急性期の管理

移植後数日間は ICU に入室し、その後一般病室に移る。

①　全身管理

a. 心電図、動脈圧、経皮的動脈酸素飽和度を持続的にモニターするとともに、Vital Sign（血圧、心拍数、呼吸数、体温、尿量、CVP 等）を安定するまで 1 時間おきに測定する。
b. 輸液は中枢および末梢静脈ルートより行う。水分および血液バランスを、安定するまで 1 時間毎に計算する。体重は毎日 1-2 回測定する。術後早期は循環動態が不安定で輸液量の調整が必要となるが、血糖の推移を確認するため、投与する糖量は一定であることが望ましい。
c. グラフトへの十分な血流を維持するために、収縮期血圧が 140mmHg となるように昇圧剤などを用いて管理する。
d. ドレーンや膀胱留置カテーテルの量、性状を観察する。膀胱留置カテーテルは通常 1 週間留置する。また、ガーゼ交換は必要に応じ実施する。
e. 胃管は翌日に抜去し、2 日目に飲水を開始する。また、2 日はベッド上安静としている。術後早期よりグラフトを強く圧排、屈曲しない運動を開始し、4 日目より歩行を許可する。

②　血糖管理
グラフト機能の評価として、移植後早期は 1 時間ごとに血糖値を測定する。通常は移植後よりインスリン分泌を認めるため、輸液の糖濃度を一定として血糖の推移を観察する。経過中に急激な血糖上昇がある場合は、グラフト血栓症や拒絶などを疑う。血糖は徐々に正常範囲へと移行するため、インスリンの投与を要することは少ないが、高血糖が持続する場合はインスリン補充を考慮する。また、人工膵臓を用いて持続的にインスリンを投与し、しばらく血糖値を 100-150mg/dl に固定する方法もある。尿糖は（－）または（±)、尿ケトンは（－）を目標とする。

③　検査

一般検査	胸部・腹部 X 線検査、血算、肝機能、腎機能、電解質、動脈血ガス、乳酸、凝固能、尿定性、尿沈渣
膵機能	血中および尿中 CPR、血糖、HbA1c（1 週毎）、グリコアルブミン（1 週毎）
膵酵素	血中アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1（1 週毎）、トリプシン（1 週毎）
腎機能	膵腎移植の場合は血清クレアチニンに加えてシスタチン C を測定する。
免疫抑制薬血中濃度	タクロムスまたはシクロスポリン A
移植部位の画像診断	超音波検査（ドップラー法含む）、CT 検査
尿検査	膵液を尿路系にドレナージしている場合は尿アミラーゼ､尿 pH を測定する。
膵液検査	膵管カテーテル留置時は膵液量、pH、アミラーゼ、リパーゼ等を測定する。
ドレーン検査	1、3、7 日目にアミラーゼを測定する。

④　薬剤

抗菌薬	SSI の予防として、第 2 世代のセフェム系抗菌薬を執刀直前に投与する。術後は数日間継続投与する。
胃酸分泌抑制	術後ストレスなどによる胃酸分泌、胃潰瘍発症を予防する目的で、PPI であるオメプラゾールナトリウム注射液 20 mg を生食 20 ml に溶解して 1 日 1～2 回静注する。経口が開始されればボノプラザン 10mg もしくはエソメプラゾール 20mg の内服に変更して継続投与する。
腸管運動促進薬	長期糖尿病罹患患者は自律神経障害を生じて、腸管運動が悪い患者が多いため、腸管運動促進薬等を積極的に使用する。
蛋白分解酵素阻害剤	膵グラフトの虚血・再潅流傷害は、いわゆる急性膵炎で膵実質に浮腫、出血と膵周囲の炎症、腹水貯留を惹起するので、ナファモスタットメシル酸塩 40mg/day の持続点滴を 6 日間、ウリナスタチン 10 万単位を 3 日間経静脈投与する。ナファモスタットメシル酸塩は 7 日目にカモスタットメシル酸塩 300mg の内服に移行し継続投与する。
昇圧剤と降圧剤	移植後の動脈拡張、グラフト血流確保の目的で収縮期圧が約 150 mmHg を目標にして血管内ボリュームを保ち昇圧剤（ノルエピネフリンなど）を適宜使用している。動脈拡張の目的で Prostaglandin E1 製剤、血管拡張と腎保護作用の目的で hANP 製剤を少量持続投与している。術前からの高血圧や疼痛、不穏などから高血圧が遷延する場合には、カルシウム拮抗薬の塩酸ニカルジピンの点滴静注を 1 時間 2 ml から開始して適宜調整している。免疫抑制薬の使用、高血圧は PRES（可逆性後頭葉白質脳症）のハイリスクといわれているため、過度の高血圧も注意を要する。

免疫抑制薬（別記）

抗真菌薬	真菌感染症の予防のため、ミカファンギン 25mg を 6 日間投与する。
抗ウイルス薬	CMV 抗体が陰性の場合には、Ganciclovir を 14 日間予防投与する。

【看護の要点】

①　バイタルサインの測定：意識レベル、血圧、脈拍、呼吸数を 15 分×4 回、30 分×4 回、以後 1 時間毎に測定する。呼吸数・呼吸パターン、痰の性状・量、肺雑音の有無を観察し、深呼吸、痰喀出を促し、体位変換、含嗽介助を行う。必要に応じ、薬剤吸入や肺理学療法等を行う。CVP 測定は 1 日 1 回、心電図モニターの異常の早期発見に努める。術後早期は循環動態が不安定となりやすいので注意する。強度の創痛に対し鎮痛処置を行う。

②　創部・ドレーンの観察と管理

③　皮膚の観察および保清
④　膵グラフトの観察：移植膵部の圧痛、熱感、浮腫の有無を観察する。
⑤　腎グラフトの観察：移植腎部の圧痛、熱感、浮腫の有無を観察する。膀胱留置カテーテルからの尿量測定、性状を観察し、輸液、水分出納、体重を確認する。移植腎部の圧痛、熱感、浮腫の有無、尿所見を観察する。
⑥　免疫抑制と感染予防：口腔内・尿路・呼吸器・創感染などが起こりやすい。陰部・臀部浴を1回／日行う。無菌操作を徹底し、中枢ルートにはフィルターを使用し輸液する。免疫抑制薬は一生服用しなければならず、日常生活の自己管理の指導が重要である。
⑦　検査データの把握：血算・生化学（Glucose、Amylase、Lipase、BUN、Cr、Na、K、Cl等）凝固機能・免疫抑制薬の血中濃度・細菌検査・腹部エコー所見等で患者の状態を把握する。
⑧　環境整備：移植後 1 週程度の面会は原則として家族のみに限定する。事故防止に配慮し、ナースコールは患者の手の届く場所に置く。ベッド上、周囲の環境を整備し、ルート類、ドレーン類のねじれや屈曲に注意し、整理を行う。刺入部や連結部の固定をしっかりと行う。グレープフルーツなど柑橘類の一部は、免疫抑制薬の血中濃度を上昇させるため禁止とする。飲み物は、市販のペットボトル入りのミネラルウォーターやお茶を摂取する。
⑨　内服薬、日常データの自己管理：免疫抑制薬は膵機能、腎機能データ、血中濃度をみながらの投与であり、免疫抑制薬の副作用を予防する薬剤も併せて投与されるため、正確で確実な与薬が重要である。薬剤の種類と量は医師指示に従い確実に投与する。移植後早期は薬剤をスタッフ管理とし、配薬トレーなどを使用して定められた時間、量の通りに投与する。特に免疫抑制薬の投与量は病状に合わせて変更されることもあるため、投与前に必ず医師の指示を確認する。嘔吐がないように注意する。それぞれの薬の副作用を観察し、症状の緩和に努める。体重、飲水量、尿量、血糖値は自己管理表に記入してもらうよう指導する。

(2) インスリン療法

200mg/dl を超える高血糖に対して、速効型インスリンの投与を考慮する。
以下に一般的なスケールを記す。

血糖値	速効型インスリン
200 – 249	2 単位
250 – 299	4 単位
300 – 349	6 単位
350 – 399	8 単位
400 以上	個別対応

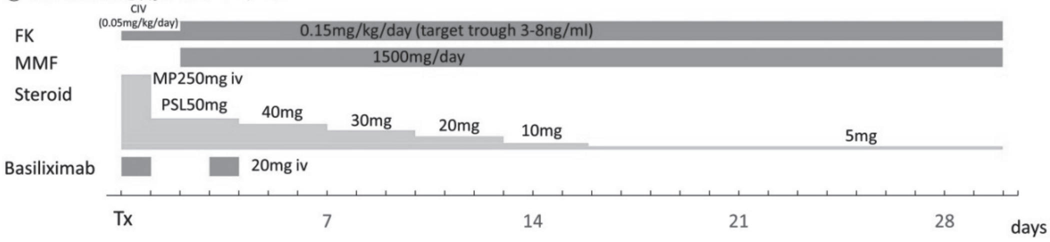
(3) 抗凝固療法

術中よりヘパリンの静脈内投与（200 U/h）を開始する。ACT を 180 - 220 秒でコントロールする。術後 10 日を目安にエドキサバンの内服に切り替え、1 年程度継続する。術前に異なる抗凝固薬を内服していた者は、その抗凝固薬を使用することもある。

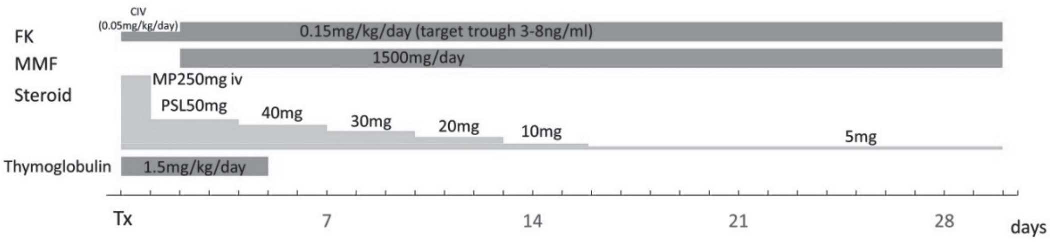
(4) 免疫抑制療法

本邦の膵移植で一般的に使われている免疫抑制療法は、CNI（タクロムス（TAC）またはシクロスポリン A（CyA））、MMF、ステロイドの 3 剤の内服と、周術期に誘導療法として IL-2 receptor 抗体である basiliximab もしくは抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（Thymoglobulin）を用いた 4 剤併用療法である。一般的な免疫抑制プロトコールを下に示す。

① Basiliximabを用いたプロトコル



② Thymoglobulinを用いたプロトコル



(5) 拒絶反応の診断・治療

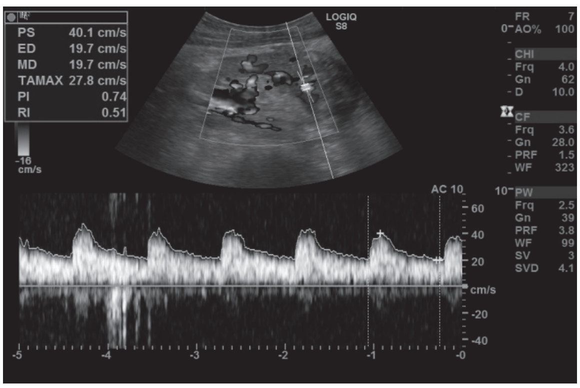
① 臨床症状

急性拒絶反応は一般的には移植後数日から2～3週に起こることが多い。拒絶反応に特異的な臨床症状はないが、発熱、全身倦怠感、移植側の下腹部の疼痛、圧痛、腫脹などが挙げられる。

② 拒絶反応の診断

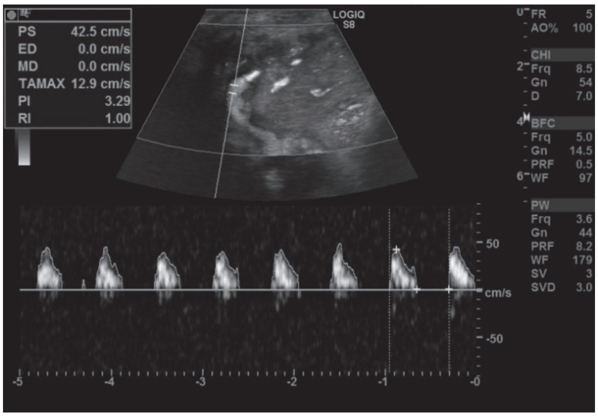
膵臓の拒絶は外分泌腺の導管上皮、血管内皮、腺房細胞をまず障害するので、膵外分泌機能のモニタリングが早期の指標となりうる。その後、血糖値が上昇して内分泌機能が障害されるときは線維化が高度に進み、血栓が形成された末期であることが多い。膵腎同時移植の場合は、同一ドナーからの臓器は同時に拒絶されると考えて、腎生検を行い膵グラフト拒絶の指標とすることもあるが、一致しているのは60-70%である。

1） 腎臓の拒絶反応を指標にする。
2） 血清アミラーゼ、リパーゼ：拒絶反応に先行して上昇することがある。
3） 血糖値：血糖値の高上昇は拒絶反応を示唆する場合もある。一般に、FBSの上昇は、拒絶のlate　signであり、95%以上のβ細胞が破壊されなければ起こらない。
4） C-peptide、またはs-IRI：これらの値の低下は 3）同様、拒絶のlate signと考えられる。
5） Echography（ドップラー法含む）：拒絶反応時は血管抵抗が高くなることがある。微細な血流変化を評価する場合は、ペルフルブタンを使用した造影超音波も有用である。

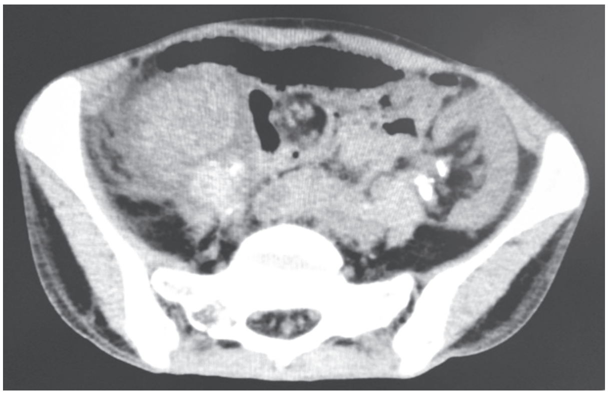


←正常な移植膵のエコー所見
血管抵抗は高くなく、血流は保たれている。

拒絶時の移植膵エコー所見→
血管抵抗は上昇し、拡張末期の
血流は乏しい。



6）　腹部 CT：高度な急性拒絶が発症したときの単純腹部 CT では、著明に腫大して不均一な膵実質が見られる。また周囲には液貯留を認めることがある。これらはグラフト膵炎、感染症でも同様な所見を呈し、早期拒絶反応に特異的な CT 所見はない。



←拒絶発症時の CT 画像
移植膵の腫大、浮腫と、周囲には液貯留を伴う。

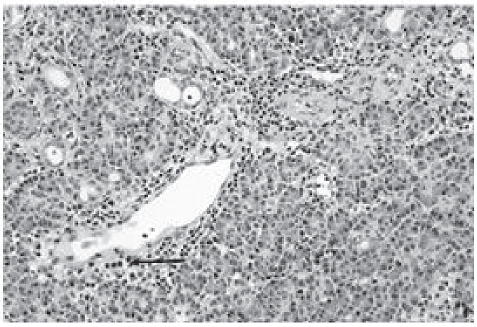
7）　チューブ外瘻の場合、膵液中のアミラーゼをモニタリングできる。拒絶に先行して、そのレベルが低下する。
8）　膵液の cytology：7）と同様に、膵液がドレナージされているときに用いられる。膵液中の炎症細胞の出現が拒絶の早期サインと考えられる。
9）　生検：拒絶反応の確診には最も有用である。超音波あるいは CT ガイド下の針生検が行われるが、腹壁と移植膵との間に腸管が存在する場合には実施は困難であり、腹腔鏡下もしくは開腹膵生検も実施されている。また膀胱ドレナージ例では膀胱鏡下膵生検も実施が可能である。拒絶反応の病理組織学的所見には以下の Banff 分類が用いられている。

1. 正常　（Normal）

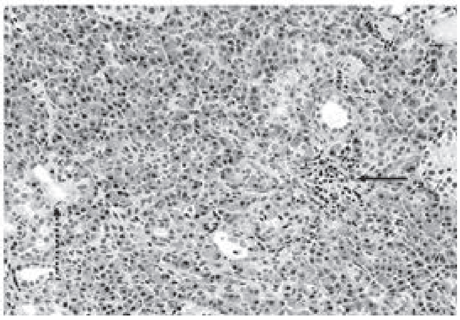
2. 境界病変　（Indeterminate）

3. 細胞性拒絶　（Cell-mediated rejection）

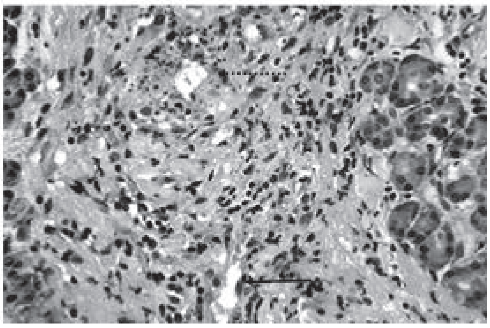
1）急性細胞性拒絶 Grade I/ Mild acute CMR



2）急性細胞性拒絶 Grade II/ Moderate acute CMR



3） 急性細胞性拒絶 Grade III/ Severe acute CMR



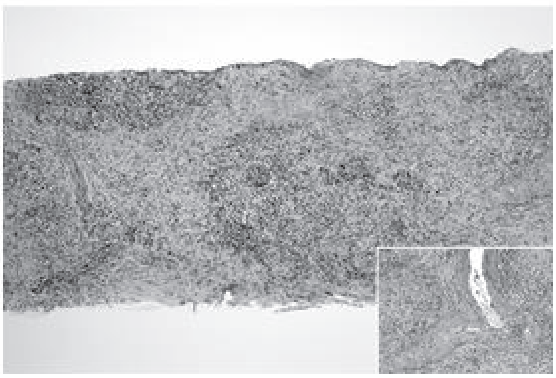
4）慢性活動性細胞性拒絶 Chronic active CMR

4. 抗体関連型拒絶（Antibody-mediated rejection）

1）超急性拒絶 Hyperacute rejection
2）促進型抗体関連拒絶 Accelerated AMR
3）急性抗体関連拒絶 Acute AMR
4）慢性活動性抗体関連拒絶 Chronic active AMR

5．慢性拒絶・硬化（Chronic allograft rejection/ graft sclerosis）

1）Stage I（mild graft sclerosis）
2）Stage II（moderate graft sclerosis）



3）Stage III（severe graft sclerosis）

6．鑑別診断 （Other histological diagnosis）

1）虚血性膵炎（Posttransplant ischemic pancreatitis）

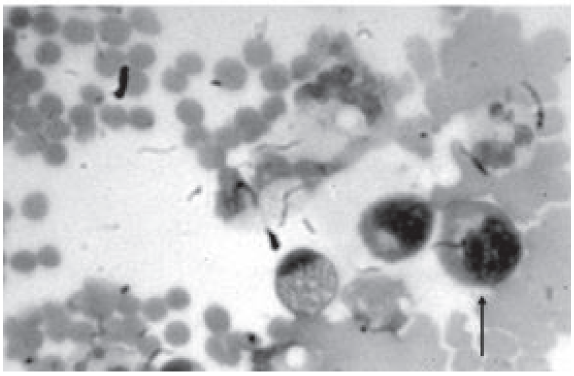
2）膵周囲炎（Peripancreatitis/peripancreatic fluid collection）
3）CMV 膵炎（Cytomegalovirus pancreatitis）
4）PTLD（Posttransplant lymphoproliferative disorder）
5）細菌・真菌感染症（Bacterial or fungal infection）
6）1 型糖尿病再発（Recurrent autoimmune disease/diabetes mellitus）
7）CNI 毒性（Acute calcineurin inhibitor toxicity）

1. Normal. Absent inflammation *or* inactive septal, mononuclear inflammation not involving ducts, veins, arteries or acini. There is no graft sclerosis. The fibrous component is limited to normal septa and its amount is proportional to the size of the enclosed structures (ducts and vessels). The acinar parenchyma shows no signs of atrophy or injury.
2 Indeterminate. Septal inflammation that appears active but the overall features do not fulfill the criteria for mild cell-mediated acute rejection
3. Acute T-cell-mediated rejection+
- Grade I/Mild acute T-cell-mediated rejection
Active septal inflammation (activated, blastic lymphocytes and ±eosinophils) involving septal structures: Venulitis (subendothelial accumulation of inflammatory cells and endothelial damage in septal veins, ductitis (epithelial inflammation and damage of ducts)
and/or
Focal acinar inflammation. No more than two inflammatory foci^per lobule with absent or minimal acinar cell injury
- Grade II / Moderate acute T-cell-mediated rejection (requires differentiation from AMR)
Multifocal (but not confluent or diffuse) acinar inflammation (≥3 foci^per lobule) with spotty (individual) acinar cell injury and dropout
and/or
Mild intimal arteritis (with minimal, <25% luminal compromise)
- Grade III / Severe acute T-cell-mediated rejection (requires differentiation from AMR)
Diffuse (widespread, extensive) acinar inflammation with focal or diffuse multicellular/confluent acinar cell necrosis
and/or
Moderate or severe intimal arteritis, >25% luminal compromise.
and/or
Transmural inflammation—Necrotizing arteritis.
4. Antibody-mediated rejection (AMR, *See diagnostic components below**)
*Confirmed circulating donor-specific antibody (DSA)
*Morphological evidence of tissue injury (interacinar inflammation/capillaritis, acinar cell damage swelling/necrosis/apoptosis/dropout, vasculitis, thrombosis)
*C4d positivity in interacinar capillaries (IAC, ≥5% of acinar lobular surface)
Acute AMR 3 of 3 diagnostic components*^
Consistent with acute AMR 2 of 3 diagnostic components*^
Requires exclusion of AMR 1 of 3 diagnostic components*
See separate table for histological grading of acute AMR^
Chronic active antibody-mediated rejection: Combined features of categories 4* and 6 in the absence of features of category 3
5. Chronic allograft arteriopathy. Arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis.
6. Chronic allograft rejection/graft fibrosis
- Stage I (mild graft fibrosis)
Expansion of fibrous septa; the fibrosis occupies less than 30% of the core surface but the acinar lobules have eroded, irregular contours. The central lobular areas are normal.
- Stage II (moderate graft fibrosis)
The fibrosis occupies 30–60% of the core surface. The exocrine atrophy affects the majority of the lobules in their periphery (irregular contours) and in their central areas (thin fibrous strands criss-cross between individual acini).
- Stage III (severe graft fibrosis)
The fibrotic areas predominate and occupy more than 60% of the core surface with only isolated areas of residual acinar tissue and/or islets present.
7. Islet pathology
Recurrence of autoimmune DM (insulitis and/or selective ß cell loss)
Islet amyloid (amylin) deposition
8. Other histologic diagnosis. Pathologic changes not considered to be due acute and/or chronic rejection. For example, CMV pancreatitis, PTLD, etc.

#Categories 2 to 8 may be diagnosed concurrently and should be listed in the diagnosis in the order of their clinicopathological significance.
+Histological features of stereotypical ACMR and AMR, see Table 3.
^Histological grading of acute AMR, see Table 2.
See Ref. 9 for morphological definition of lesions of cell-mediated rejection and for list of other histological diagnosis.

（*Drachenberg CB et al. Am J Transplant 2011; 11: 1792-1802.* Table 4 を引用）

10） 穿刺吸引細胞診（FNAB）：超音波ガイド下に膵体尾部の実質を確認し、細いカテラン針で穿刺、注射器内に入れた培養液に吸引する。典型的な急性拒絶では分化増殖しつつある Immunoblast や Plasma cell が散見される。



11） 抗体関連型拒絶の診断

輸血歴、妊娠歴、移植歴がある患者では、従来の CDC（compliment dependent cytotoxicity） test に加えてフローサイトメトリーを用いた FCXM（flowcyte crossmatch）や Flow PRA（flowcyte panel reactive antibody）により、抗体の種類と量を推察することができる。CDC はドナーリンパ球を抗原として用い、反応条件によって T cell warm（TW）、B cell warm（BW）、B cell cold（BC）に分けているが、補体結合性反応を利用しているため補体非結合性抗体や微量の抗体は検出できない。FCXM もドナーの T cell と B cell を抗原として用いるが、微量の抗体も検出でき感度が向上している。Flow PRA はドナーリンパ球ではなく、HLA 抗原を付けたビーズを用いて患者血清と反応させるため、ドナー特異的抗体 DSA（donor specific antibody）のみならず、ドナー非特異的抗体 NDSA（non-donor specific antibody）も検出することができる。抗体関連型拒絶は病理所見とドナー特異的抗体（DSA）の検出により診断される。抗体関連型拒絶反応を疑う場合は Luminex 法などの固相免疫検査法（SPI）を用いて血中の抗 HLA 抗体を検索する。

③ 拒絶反応の治療

1） 急性拒絶反応

a. ステロイドパルス療法：一般に MP（methylprednisolone）によるパルス療法が用いられる MP：0.5 g/day　div　1 回／日×2～3 日間

b. 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（サイモグロブリン）：ステロイド抵抗性の細胞性拒絶反応に対して使用する。1.5mg/kg/day div×7 日間

c. 抗体拒絶が疑われるとき：rituximab 200～500mg 投与。血漿交換をすることもある。

d. 免疫グロブリン静注療法（IVIG）：血漿交換と併用して 5 g/day、3 日間点滴静注

2） 慢性拒絶反応

慢性拒絶反応は膵実質線維化と同義に用いられるようになり、程度により 3 段階に分けるが、治療としては困難である。微量の抗体存在が慢性拒絶に寄与しているという考えが提唱され、血漿交換、rituximab 、免疫グロブリン静注療法（IVIG）、MMF の増量を行うこともある。脂肪摂取制限などの食事療法や抗血小板療法などが対症的に行われることもある。

（6）感染症対策

① 感染症

② 膵臓移植を受ける患者は、移植前よりすでに易感染性の素因を有している。病態が糖尿病であり、さらに腎不全を合併すれば、なお一層免疫機能の低下がみられるからである。従って、移植後の over immnunosuppression は各種感染症を惹起しやすいため、その対策には充分な注意が必要である。

③ 感染症の予防

1） ドナー

常在菌の検索（鼻腔、咽頭、喀痰、尿、血液、糞便、外陰部）

血清抗体価（ヘルペス属、肝炎、レトロウイルス、原虫−トキソプラズマ、マイコプラズマ）

2） レシピエント

a. 術前：ドナーに準ずる。

b. 術中：抗菌薬の予防的投与を行う。

c. 術後：

- 抗菌薬はセフェム系による予防的投与を行う。以後は検出された病原菌に感受性のある薬剤の投与を行う。バクタ（SMX/TMP）の維持続投与を続ける。
- 抗真菌薬の予防的投与を行う。
- CMV 抗体陰性例では、ganciclovir もしくは valganciclovir の予防内服を行う。
- ドレーン、モニターラインなどは早期に抜去する。
- 胸部理学療法、早期離床、歩行、リハビリを積極的に行う。

④ 退院後：移植患者自身による衛生管理の教育を入院中ならびに外来通院時に行う。

⑤ 移植後の感染症

1） 主な感染起縁菌

a. 細　菌　：グラム陽性球菌（ブドウ球菌と腸球菌が多い）、グラム陰性桿菌
その他レジオネラ、リステリア、抗酸菌（結核菌）

b. 真　菌　：カンジダ、アスペルギルス、クリプトコッカス、ニューモシスチス

c. ウイルス：ヘルペス属（CMV、HSV、VZV、EBV）

d. 原　虫　：トキソプラズマ

2） 感染部位

移植後の感染部位はそのほとんどが呼吸器系、尿路系、腹腔内、血液中である。

3） 感染ルート

a. レシピエント由来の感染症：移植前からの潜在性感染症の移植後顕性化

ウイルス：ヘルペス属（CMV、HSV、VZV、EBV）

真　　菌：ニューモシスチス

原　　虫：トキソプラズマ

b. ドナー由来の感染症：グラフトや輸血による感染症

ウイルス：ヘルペス属（CMV、HSV、VZV、EBV）、肝炎（HA、HB、HC）、
レトロウイルス（HIV、HTLV）

原　　虫：トキソプラズマ

c. 日和見感染症

移植後免疫抑制により、遠隔期に発生する。

細　　菌：レジオネラ、リステリア、抗酸菌（結核菌）

ウイルス：ヘルペス属（CMV、HSV、VZV、EBV）

真　　菌：ニューモシスチス、アスペルギルス、カンジダ等

原　　虫：トキソプラズマ等

⑤　感染症の診断と治療

移植後 1 ヶ月以内の感染症は主として細菌性であるが、1 ヶ月以降となると日和見感染が多くなる。

1）移植後急性期

a. 臨床症状に加え採血や尿検査、レントゲン、CT 検査などの画像検査を行い、感染症を診断する。また、ドレーン排液、手術創部、喀痰、尿、血液などの培養及び感受性の検索を行う。

b. サイトメガロウイルス感染症をきたすことがあるため、CMV をサイトメガロウイルス核酸定量（PCR）法により定期的に測定し、Copy 数に応じて抗ウイルス薬の治療を開始する。

2）遠隔期

拒絶反応との鑑別診断をした上で、感染症の検索を進める。検血、血液および尿、喀痰の培養と感受性検索、胸部 X 線撮影、超音波検査、CT などでの部位診断を行い、内科的治療およびドレナージなどの外科的処置を行う。

β-D-グルカンが高値で画像上ニューモシスチス肺炎を疑う場合は、確定診断のために気管支肺胞洗浄液の鏡検や培養を考慮する。これは喀痰の鏡検での診断率が低いためである。

3）起炎菌が同定されたときの治療法

a. CMV : ganciclovir（5 mg/kg x 2／日を 1 時間以上かけて div、投与量は腎機能に応じて調整する）を投与する。PCR 法での Copy 数が極めて多い場合は、高力価ヒト免疫グロブリン（5 g/day x 3 日間）の投与も考慮する。副作用として、好中球減少、白血球減少、血小板減少が多い。Ganciclovir 耐性の CMV に対しては、Foscarnet の投与を考慮する。最近では難治性 CMV に対する Maribavir や予防投与薬の Letermovir も開発されている。

b. ニューモシスチス : ST 合剤を増量して、経口もしくは静脈内投与を行う。同薬剤の副作用が強い場合、ペンタミジン（4 mg/kg/day）の点滴投与や吸入、またはアトバコン（サムチレール）の内服を考慮する。

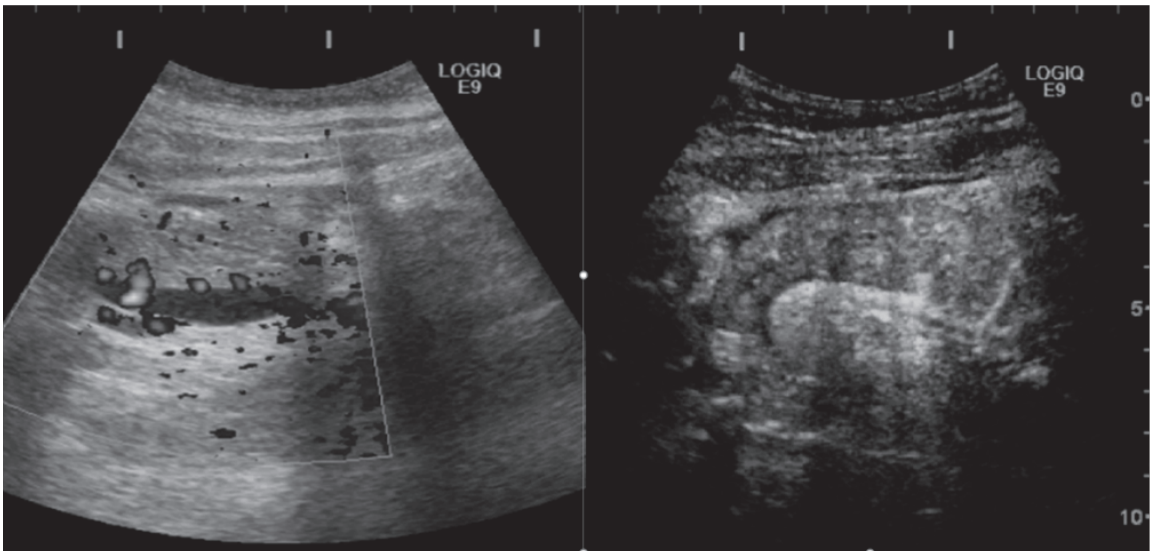
c. アスペルギルス : 難治性で薬物療法の効果が期待できない場合は、外科的治療（感染巣切除）を考慮する。

d. VZV : 原則的に限局性であってもアシクロビルの点滴投与を行う。重症である場合はヒト免疫グロブリン（高力価のもの 5 g/day×3 日間）を行う。

(7) 手術合併症

膵移植後の外科的合併症として、血栓症、縫合不全、移植十二指腸穿孔、出血、グラフト膵炎、が移植後早期には問題となる。血栓症は特に静脈に多くみられ、毎日の超音波検査で早期発見し、抗凝固療法、輸液などで対処し、グラフト摘出を回避できるようにする。血栓症のスクリーニングには血管描出能に優れる造影超音波が有用である。また、膵管膀胱吻合の場合、早期では血尿、縫合不全、尿路感染症が起こりうるが、やや時間が経ってから重炭酸喪失によるアシドーシス、膵液流出による尿道炎、尿道狭窄が問題となり、腸管吻合に変更する例もみられる。

↓造影超音波とドップラー法との対比
　造影超音波（右）ではドップラー法（左）では描出できないグラフト脾静脈が明瞭に描出される。



7．一般病棟における管理（術後 1、2 週〜退院）

一般病棟に移るころには、バイタルサインも安定し、活動度に制限がない場合が多い。病棟無菌室で行っていた検査項目は種類と頻度が減って、治療の主体は看護スタッフと自己管理に重点が移ってくる。レシピエントは食事指導、内服指導を受けて自己管理しており、体重、血糖も定期的に自己測定して報告してもらう。コーディネーター、ソーシャルワーカーを通じて精神的な支援、退院後の自己管理、社会復帰の準備を行うことになる。

看護スタッフは移植医、コーディネーターと協力して膵移植、膵腎同時移植後の退院指導パンフレットに準拠し、退院に向けて以下のような項目に留意して指導している。

1)　精神的援助：術後の身体的苦痛によるストレスを緩和する。表情・活気をよく観察し、バイタルサインをあわせて評価する。医師指示により鎮痛剤を与薬するときは確実に行い、与薬後のバイタルサインの変動に注意する。安心感を与えるために、声かけとスキンシップをはかる。できる限り面会時間を長くとる。
2)　家族の援助：看護師は上手な聞き役となり、正確な情報の提供を行う。急変時は医師からの病状説明と家族の理解状況を確認し援助する。付き添い者が気分転換できるよう援助する。プライバシーを守る。
3)　退 院 指 導：免疫抑制薬の重要性や感染予防等について徐々に指導していく。免疫抑制薬を時間・量ともに正確に内服する。規則正しい生活をし、バランスのとれた食事をする。異常の早期発見として重要であるので、体温、体重、尿量を定時刻に測定し記録する。

感染予防については、歯磨き、含嗽、手洗いを励行し、入浴は毎日、短時間とし清潔な衣服を着る。歯の定期検診を受ける。また、新たな齲歯が生じた際は、早めに治療を受ける。人混みに出るときにはマスクをする。風邪をひいた人には近づかない。定期診察は必ず受診する。社会復帰、性生活、毎日のチェック項目、外来受診について専用のパンフレットを使用し指導を行う。
また、退院後は急性拒絶反応の早期診断と予防、免疫抑制療法の適切な管理に加えて、糖尿病に

よる大血管・心合併症、細小動脈病変による四肢、眼科的合併症の予防と進展に対して内分泌・代謝内科医とともに検査と管理を行う。
通常の腎移植のときと同様に、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、二次性副甲状腺機能亢進症などに対しては内科医とともに管理している。社会的、家族的、精神身体的な諸問題に対するケアも、移植コーディネーター、精神科医、社会福祉士とともに随時行っている。

8．退院後の管理

患者は下記の項目を自宅にて毎日測定し、記録しておく。 退院早期は 2 週間に 1 回通院する。病状が安定していれば 1 か月に 1 回程度の通院とする。

1）　自宅におけるチェック項目（毎日）
体重、体温、尿量、血圧

2）　通院時検査項目
以下の検査を行い免疫抑制療法、重曹等の補助療法を指示する。

① 一般検査：血算、肝機能、腎機能、電解質、凝固能、尿定性、尿沈査
② 血糖値
③ 血中アミラーゼ、リパーゼ
④ 血中 CPR
⑤ 血中タクロリムス濃度またはシクロスポリン濃度

3）　グラフト機能の評価と定期検査
退院直前と、移植後 3 か月、移植後 1 年以降 1 年毎に糖尿病内科医とともにグラフト機能の評価を行う。加えて、1 年ごとに合併症の評価や悪性腫瘍のスクリーニングを行う。
毎日の血糖変動、可能であれば CGM を使用して数日間モニタリングする（HbA1c、グリコアルブミン測定）。

75g 経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）	直前、投与後 30、60、90、120、180 分に血糖値、インスリン値、C ペプチド値を測定する。
グルカゴン負荷試験（1mg 静注）	C ペプチドを負荷前後測定する。ΔC ペプチド（負荷による C ペプチド増加分）を計算する。
網膜症	眼科医によって評価
神経障害	心電図の R-R 間隔変動係数、筋電図、振動覚閾値検査
心大血管障害	上腕・足首血圧比（ABI）、心臓-頸動脈脈波速度（hcPWV）、上腕-足首脈波速度（baPWV）、心臓超音波検査
悪性腫瘍のスクリーニング	腫瘍マーカー、上部消化管内視鏡、便潜血、マンモグラフィなど（地域のがん検診も併用して行う）

文責：剣持 敬、寺岡 慧