

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

肝移植，膵腎同時移植の現況

獨協医科大学 第二外科学

窪田 敬一

はじめに

移植医療はドナーが存在して初めて成り立つ医療であり，ドナーは，脳死ドナーと生体ドナーに分けられる。わが国では，2010年改正臓器移植法が施行され，脳死ドナーの増加が見られたものの，依然，生体ドナーからの臓器提供に頼っている傾向があり，ドナー確保が重要な課題である。このようなドナー不足の厳しい環境の中で，肝移植は，不可逆的な肝不全状態に陥った患者を救う最終手段として，そして，膵移植は重症糖尿病（特にI型糖尿病）に対し，生理的にインスリン分泌を回復させる根治療法として，臨床応用されてきた。本稿では，肝移植および膵臓移植（膵島移植は除く）の現況について概略することにする。

肝 移 植

1. 歴 史

1963年米国コロラド大学でStarzl教授が世界初の肝移植を行った。わが国でも千葉大学で，1964年に心停止ドナーからの異所性肝移植が，1968年には同所性肝移植が実施されたが成功には至らなかった。1989年には，初めてオーストラリアで生体肝移植が成功し，わが国でも胆道閉鎖症の患児に対し生体肝移植が施行された。それ以降，京都大学，信州大学，東京大学を中心として，積極的に生体肝移植が実施されている。

2. 適 応

レシピエントが肝移植の適応条件を満たし，悪性腫瘍および重篤感染症の併存がなく，サポートがあり，費用を負担できることが条件である^{1,2)}。

1) 脳死肝移植

I群 緊急に肝移植を施行しないと短期間に死亡が予測される病態

a. 急性肝不全昏睡型，遅発性肝不全，b. 尿素サイク

ル異常症，c. 有機酸代謝異常症

II群 I群以外のすべての肝不全症例はmodel for end-stage liver disease (MELD) scoreの高い順に優先順位を決める。非代償性肝不全の場合，Child-Pugh score 10点以上 (Child-Pugh分類C) とする。

a. 非代償性肝細胞性肝硬変，b. 先天性肝・胆道疾患，c. 先天性代謝疾患，d. Budd-Chiari症候群，e. 原発性胆汁性肝硬変，f. 原発性硬化性胆管炎，g. 肝細胞癌，など

2) 生体肝移植

基本的には脳死肝移植と同様であるが，ドナーとレシピエントの対応が一对一であり公平性を考慮する必要がない。

I群 適応は同様

II群 Child-Pugh B相当の肝硬変でも，食道静脈瘤破裂や難治性腹水などのdecompensationを呈する症例，繰り返す胆管炎を呈する症例は肝移植の適応になる。

3) 肝癌の移植適応

肝硬変などの背景疾患を有する障害肝に肝癌が発生することが多く，遠隔転移が無ければ肝臓ごと置換する肝移植は肝癌の根治療法に成り得る。そこで，再発率が低く，良好な予後が期待できる基準としてミラノ基準が採用されている³⁾。術前画像で脈管浸潤がなく，単発の場合，最大径5cm未満，複数の場合，最大径3cm未満3個までがミラノ基準内とされる。この基準が保険適用の基準であり，脳死肝移植の登録基準にもなっている。

3. 分 類

前述したように，脳死ドナー肝移植と生体ドナー肝移植に分類され，ほとんどの肝移植が同所性肝移植である。左葉グラフト，右葉グラフトがほぼ同等に行われ，それぞれ36%を占め，外側区域グラフト(25%)がこれに次いでいる⁴⁾。一つのドナー肝を左葉と右葉にスプリットし，移植する手技も日本で施行されており，有効

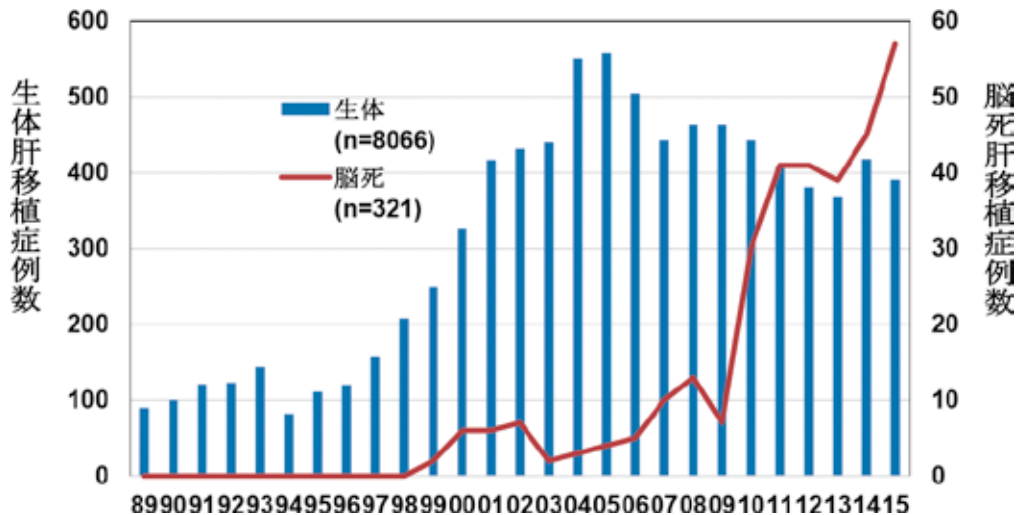


図1 日本における肝移植数
(文献4より引用)

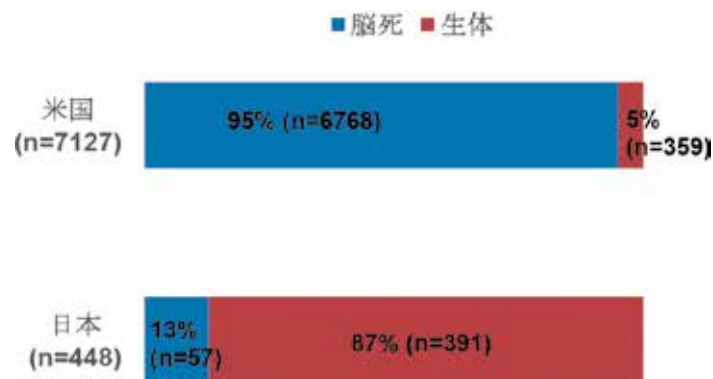


図2 脳死肝移植と生体肝移植の割合：2015年の日米の症例数の比較
(文献4より引用)

に無駄なく移植できるよう工夫されている。

4. 手術手技

生体肝移植では、腹腔鏡下にドナー手術を行う施設もあるが、依然、開腹によりドナー手術を行う施設が多い。摘出したグラフトの肝静脈処理に様々な工夫がされている点が施設により異なる。レシピエントでの移植手技はほぼ定型化されており、詳細は他書を参照されたい。

5. 肝移植の動向と成績

アメリカでは年間7000例前後の肝移植が施行されており、生体肝移植の占める割合はごくわずかである。一方、わが国では、年間生体肝移植約400例、脳死肝移植約50例施行されており、我が国では2015年までに生体肝移植8066例、脳死肝移植321例施行された(図

1)。脳死肝移植と生体肝移植の割合を見ると、米国では生体肝移植が5%のみであるが、日本では脳死肝移植が13%を占めるのみであり、まさに米国と日本では各移植の割合が逆転していると言えよう(図2)。生体ドナーに大きく依存しているわが国の実態が明らかである。一方、わが国では、脳死肝移植を受けた318例の累積生存率は1年87%、3年83%、5年81%、一方、生体肝移植は1年84%、3年80%、5年78%であり、生体肝移植と脳死肝移植の成績はほとんど差がない(2016年集計、図3)⁴⁾。また、生体肝移植における小児と成人の成績を比較すると、小児の累積生存率は1年89%、3年88%、5年87%であるのに対して、成人の累積生存率は1年82%、3年76%、5年73%であり、小児肝移植の成績が有意に良好であった(2015年集計、図4)⁴⁾。ABO血液型不適合移植でも、リツキシマブを使用することにより、施行が可能になっている¹⁾。

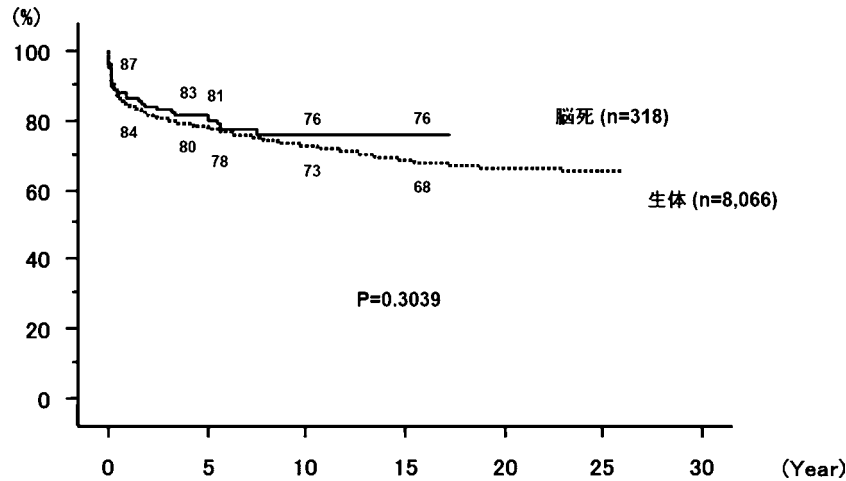


図3 日本における肝移植の患者生存率—生体肝移植 vs. 脳死肝移植
(文献4より引用)

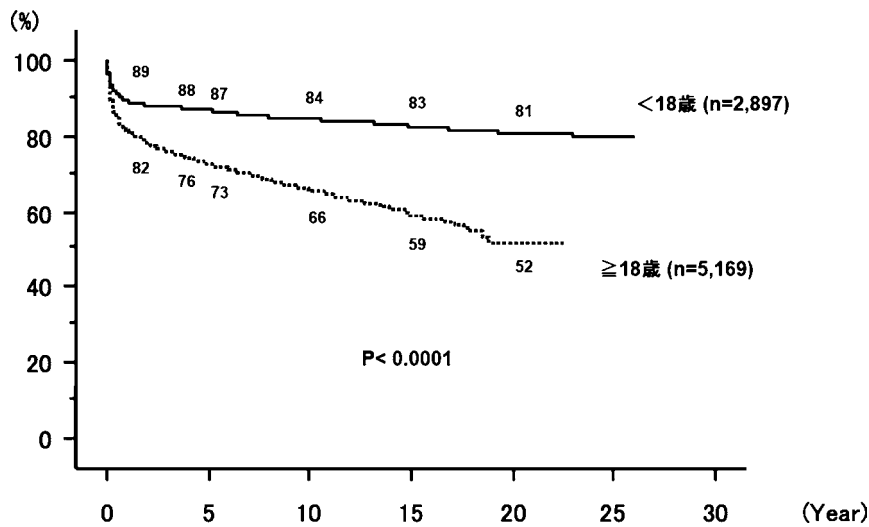


図4 日本における肝移植の患者生存率 小児 (18歳< vs. ≥18歳)
(文献4より引用)

当科では43例の生体肝移植を施行したが、まだまだ症例数の増加が必要である。現時点で、症例数を増やし、脳死肝移植認定施設になることが当面の目標である。

膵移植

1. 歴史

膵臓移植は1966年にミネソタ大学で初めて実施された。当初、拒絶反応に加え移植手技に伴う合併症のため、良好な成績は得られなかった。1980年代に入りシクロスポリン、1990年代にタクロリムス、2000年代にミコフェノール酸モフェチルが使用されるようになり、移植成績は格段に改善された。わが国では、1984年、

筑波大学において、第一例目となる脳死ドナーからの膵臓移植が行われたが、社会的な問題から、東京女子医大を中心として心停止ドナーからの膵臓移植が行われた。その後、1997年10月「臓器の移植に関する法律(臓器移植法)」が施行され、1999年10月からレシピエント登録が開始され、現在ナショナルチームにより脳死膵臓移植実施認定施設18施設で膵臓移植が実施されている⁵⁾。

2. 現況

国際膵臓移植登録(International Pancreas Transplant Registry; IPTR)によると2014年末までに4800例以上の膵臓移植が施行されており、米国では年間約1400例

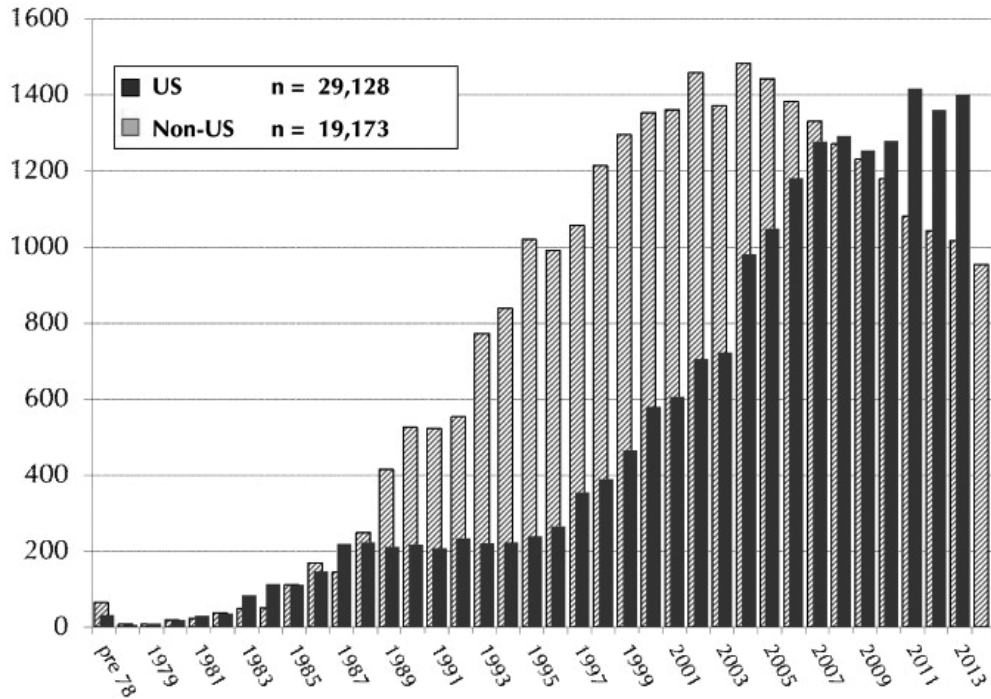


図5 年次別腎移植症例数(文献6より引用)



図6 腎臓移植症例数の推移(文献4より引用)

が施行されている(図5)⁶⁾。一方、わが国では、2015年12月末までに、243例の脳死下腎臓移植(SPK 196例、PAK 36例、PTA 11例)と3例の心停止下SPKが施行された(図6)⁴⁾。1年、3年、5年レシピエント生存率は96.1%、95.6%、95.6%、1年、3年、5年グラフト腎生着率は86.1%、79.2%、73.9%と良好なものであっ

た(図7)⁴⁾。日本腎・臓移植研究会ワーキンググループ兼臓移植実務者委員会—臓移植班・臓移植班49回合同会議—での報告によると、2017年末までに354例の臓移植が施行され、2017年には43例の臓移植が施行された。

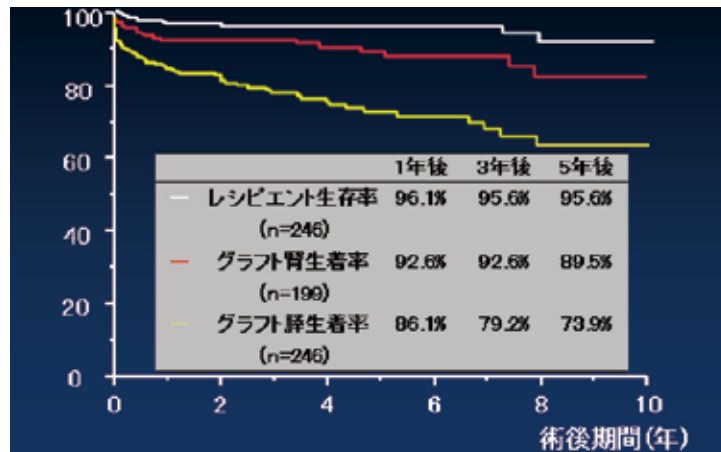


図7 膵臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率
(文献4より引用)

3. 適 応

膵臓移植はaまたはbに該当する患者で、年齢は原則60歳以下が望ましい⁷⁾。

- a. 臨床的に腎臓移植の適応があり、内因性インスリン分泌が著しく低下しており、膵腎移植が望ましいもの。
b.1 型糖尿病患者で、糖尿病専門医によるインスリンを用いた治療によっても血糖値が不安定な症例、すなわち、低血糖発作を繰り返すような症例が適応になる。

4. 分 類

膵移植には、糖尿病透析患者に対して行われる膵腎同時移植 (simultaneous pancreas-kidney transplantation: SPK) と腎移植後膵を移植する腎移植後膵移植 (pancreas transplantation after kidney transplantation: PAK)、さらに膵単独移植 (pancreas transplant alone: PTA) がある。膵移植の74%はSPKであり、PAKが17%、PTAは9%施行されている⁶⁾。多くの糖尿病患者が腎不全を合併してくるため、SPKかPAKの頻度が高くなる。

5. 手術手技

SPKの場合、腎を左腸骨窩に、膵を右腹腔内あるいは後腹膜腔に移植するが多い。いずれの場合も、右の腸骨動静脈を剥離して、門脈を外腸骨静脈に、腹腔動脈と上腸間膜動脈を共通幹にして腸骨動脈に吻合する。この場合、末梢での高インスリン血症が引き起こされる。高インスリン血症は動脈硬化を引き起こすと言われているが、確証はない。

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。膀胱ドレナージ法には、尿中アミラーゼを測定することで膵の急性拒絶の発生を推測す

ることができる。縫合不全があっても後腹膜腔に留まり対処しやすい、などの利点がある。一方、欠点として、大量の重炭酸の喪失により、代謝性アシドシースが進行する、などがある。一方、腸管誘導はより生理的であるが、拒絶診断が難しいことや縫合不全により腹膜炎になる危険がある。

6. 合併症

移植後早期の合併症として、剥離部位、移植膵からの出血、膵空腸吻合部、膵膀胱吻合部の縫合不全による膵液漏、血栓症、感染症、移植膵膵炎、などがある。再手術による止血、グラフト摘出などを要することがあり、細心の術後管理が必要である。また、糖尿病患者は心血管系の障害、網膜症を持つことが多く、注意が必要である。

7. 免疫抑制療法と拒絶反応

導入免疫抑制剤として、basiliximabや抗ヒトT細胞グロブリン(ATG)は使用されるが、維持免疫抑制剤として、calcineurin阻害剤であるcyclosporineやtacrolimus、代謝拮抗剤mycophenolate mofetileとステロイドの3剤を用いるのが一般的である。膵移植における拒絶反応の頻度は5~25%であるが、臨床的に、アミラーゼ、リパーゼの上昇、尿中アミラーゼの減少、高血糖、不明熱、などが指標になる。膵腎同時移植では、膵グラフトの急性拒絶が疑われる場合、腎グラフトの生検により急性拒絶の有無を診断する機会が多いが、直接膵組織を生検することもある。

8. 成 績

USにおける2010-2014年の1年患者生存率、1年

グラフト生着率, 1年腎グラフト生着率は, SPKで, 97.4%, 91.3%, 95.5%, 1年患者生存率, 1年グラフト生着率は, PAKで, 97.9%, 86%, PTAで, 97%, 85.7%であった⁶⁾. 一方, わが国では, 2017年末までに354例の腎移植が施行され, 2017年には43例の腎移植が施行された. 1年, 3年, 5年レシピエント生存率は96.4%, 96%, 94.8%, 1年, 3年, 5年グラフト腎生着率は86.3%, 80.2%, 74.9%と良好なものであった(日本腎・膵島移植研究会ワーキンググループ兼膵臓移植事務者委員会—膵臓移植班・膵島移植班第49回合同会議—資料より). 当院は膵臓移植実施施設に認定されており, レシピエント登録を進めているが, 膵腎同時移植を1例施行したのみである. 実施例は移植後3年経過し, 膵腎両グラフトが良好に機能している.

まとめ

肝移植, 膵移植の現況について概略した. わが国では, 生体肝移植が主流であり, 脳死肝移植に匹敵する成績を得ている. 一方, 膵移植は脳死ドナーによる膵移植がナショナルチームにより施行され, 良好な成績を取めている. 両移植とも, ドナー不足が問題であり, ドナー不足を解消するため, 啓蒙活動とともに, 国民全体で考えていく必要がある.

文 献

- 1) 江川裕人:【臓器移植法施行から20年:わが国における臓器移植の現状と展望】肝臓移植の現状と課題. 日医雑誌 **146**:1795-1799, 2017.
- 2) 赤松延久:【移植医療 2018】成人生体肝移植の現状と展望. 外科 **80**:138-143, 2018.
- 3) 吉住朋晴, 原田 昇, 伊藤心二, 他:【肝臓—診断・治療の最新知見—】肝臓の治療 肝移植. 日本臨床 **76**:253-258, 2018.
- 4) Fact book 2016 of Organ Transplantation in Japan. 日本移植学会 編.
- 5) 剣持 敬:【新しい機器と移植医療—糖尿病治療モジュールの最前線—】膵臓移植の現状と課題. プラクティス **35**:44-50, 2018.
- 6) Gruessner AC, Gruessner RWG: Pancreas transplantation of US and non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). Rev Diabet Stud **13**:35-58, 2016.
- 7) 瀧之上昌平, 中島一郎, 入村 泉, 他:東女医大誌 **84**:115-121, 2014.

Current Status of Liver and Pancreas Transplantation

Keiichi Kubota

Second Department of Surgery, Dokkyo Medical University

About 7000 and 450 liver transplantations (LTx) are performed for curing patients with end-stage liver diseases in US and Japan, respectively. In US, LTx using brain-death donors are popular (95%), while living donor LTx is mostly performed in Japan (87%). In Japan, the outcome of living donor LTx is almost equal to that of LTx using brain-death donor. On the other hand, pancreas transplantation (PTx) is performed mainly for patients with type1

diabetes. In US, about 1400 cases of PTx are performed per year, while, in Japan, about 40 cases are performed per year. Although the number of PTx is small, good results are obtained by a national team (1-, 3-, and 5-year pancreas graft function rate : 86.1%, 79.2%, 73.9%). In future, we need to resolve the problem of donor shortage.