症例報告

血液透析を施行していた多発性嚢胞腎脳死患者をドナーとした I 型糖尿病症例における再膵移植の1例

大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科

種村 匡弘 伊藤 川本 弘一 壽記 打越 史洋 松田 文元 雄一 透 宙 菰田 弘 北川 西田 俊朗 松田 睴

症例は38歳の男性で14歳時よりインスリン依存型糖尿病を発症しインスリン治療を受けていた.30歳時に慢性腎不全が悪化し血液透析が導入され、34歳時には膵臓移植地域適応検討委員会の移植適応認定を受け、日本臓器移植ネットワークに登録された.2001年1月8日脳死ドナーからの臓器提供を受け脳死下膵腎同時移植が施行された.しかし、グラフト膵の門脈血栓症を併発し術後7日目にグラフト膵の摘出を余儀なくされた.同年11月8日,膵単独移植を希望しネットワークに再登録された.2003年10月19日,脳死ドナーの出現を受け、膵臓再移植を施行した.術後経過は良好で、術後33日には軽快退院できた.本症例は臓器移植法施行後、脳死下膵臓再移植を施行した本邦第1例目で、また多発性嚢胞腎にて血液透析中の患者で、かつ腎移植登録待機中、脳死ドナーとなり膵臓を提供した貴重な症例である.

I. はじめに

膵臓移植は、インスリン分泌が枯渇している I型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus:IDDM)患者に対しインスリンの分泌を再開し、糖代謝を是正できる唯一の治療手段である¹⁾. 今回、我々は 2001 年に脳死下膵腎同時移植を施行され、移植後のグラフト膵血栓症にてグラフト膵の摘出を余儀なくされた患者に対して、多発性嚢胞腎による慢性腎不全に対し血液透析中で脳死となったドナーの方より臓器提供を受け、膵臓再移植を施行し良好な結果を得たので報告する.

Ⅱ. 症 例

1) レシピエント経過

症例:38歳,男性

家族歴, 既往歴:特記すべきことなし.

現病歴:1978年(14歳時)口渇,多飲多尿,体重減少が出現したため近医受診し,I型糖尿病と診断され直ちにインスリン治療が開始された.1987年(23歳時)蛋白尿を指摘されるも放置し,1991年(26歳時)増殖性糖尿病性網膜症を指摘さ

<2004年7月28日受理>別刷請求先:種村 匡弘 〒565-0871 吹田市山田丘2-2 大阪大学大学院臓器 制御外科 れ、光凝固治療を受けた、時期を同じくして高血 圧 (収縮期血圧 160-200mmHg) を指摘され、降圧 剤の投与が開始された. 1995年 (30歳時)慢性腎 不全が悪化 (Cr 9.9 mg/dl) し、呼吸不全、全身倦 怠感、全身浮腫も出現したため同年3月1日血液 透析導入となった. 1997年 (32歳時) 膵腎同時移 植適応評価の目的にて当院へ検査入院、1999年6 月(34歳時)膵臓移植適応評価委員会へ適応評価 申請され,同年9月移植適応認定を受け11月日本 臓器移植ネットワークに登録となった。2001年1 月8日脳死ドナーからの臓器提供を受け膵腎同時 移植を施行されたが、門脈血栓症によるグラフト 膵の壊死のため術後7日目にグラフト膵の摘出を 余儀なくされた. その後, 全身状態は順調に回復 したが、1月21日(術後12日目)タクロリムス心 毒性による心室性頻脈発作が出現し、除細動およ び心肺蘇生を行い救命した. しかし、翌日、起座 時に再度. 心室性頻脈発作が出現し. 直ちに心肺 蘇生を行ったが自発呼吸、心拍再開が得られず経 皮的心肺補助装置(PCPS)を装着した. Nifekalant Hydrochloride (シンビット®) を投与し、PCPS 開始後約10分で自発呼吸,心拍再開を認め,2 日後に PCPS から離脱できた、移植腎の機能は良 好に推移し5月31日軽快退院となり,11月8日より膵単独移植待機患者としてネットワークに再登録された².2003年10月19日脳死ドナーの出現を受けインフォームドコンセントのもと膵臓再移植の承諾を得た.

入院時現症:身長164.8cm, 体重54 kg (dry weight) 血圧160/72mmHg, 脈拍80回/分,整.

入院時検査所見: RBC 536/mm³, Hb 16.3g/dl, Hct 50.2%, WBC 4,090/mm³, Plt 21.5/mm³, CRP 0.9mg/dl, BUN 24.0mg/dl, Cr 1.0mg/dl, AST 13u/L, ALT 7u/L, T-Bil 1.4mg/dl, AMY 85u/L, LDH 486u/L, TP 7.4g/dl, BS 347mg/dl. 感染症は HBsAg (-), HCV Ab (-), CMV Ab (-). 血液型は A型, Rh (+). HLA typing は A (24, 11.1), B (54, 67), DR (4.1, 8.1).

2) ドナー情報

ドナーは50歳代の男性で、多発性嚢胞腎による 慢性腎不全に対し1999年(47歳時)より血液透析 中の方で、腎移植の登録待期患者であった。2003 年10月16日透析終了後、自宅にてテレビを観て いたところ、突然右半身の脱力と言語障害が出現 したため、鹿児島市立病院救急センターへ救急搬 送された. 入院後. 意識状態が急激に悪化し同日 22 時 30 分自発呼吸抑制のため挿管. 23 時には意 識レベル III-200 となり, 翌 10 月 17 日脳出血によ る臨床的脳死と診断された. 家族からの臓器提供 の申し出を受け10月18日午前6時6分第1回目 法的脳死判定, 同日 16 時 28 分第 2 回目法的脳死 判定が行われた. ICU 入室中の胸部 X 線所見とし て心拡大, 胸水貯留を認めたため透析による除水 を約3,000ml 行った. また脳出血発症時の嘔吐に よる誤嚥性肺炎により低酸素状態 (SaO2; 85-87%) にあり、血行動態も不安定であったため DOA 投与の開始を余儀なくされた. この時点で 心, 肺の臓器提供を断念した. 術前の腹部エコー 検査にて腎および肝にも多数の囊胞性病変を認め た. 膵臓は膵実質のエコー輝度は hyperechoic で あったが、明らかな嚢胞性病変は認められず臓器 摘出に踏み切った.

ドナーの身長は 173cm, 体重は 73Kg. 血液型は AB, Rh (+). HLA typing は A (2,11), B (51,61), DR (4, -). レシピエントとは A および DR locus で 2 antigen match であった.

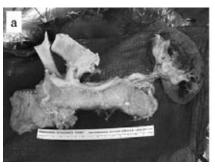
3) 手術所見

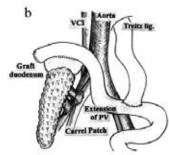
ドナーハーベスト:上・下腹部正中切開にて開 腹した. 両腎は嚢胞化により著明に腫大し. 腎実 質は消退していた. 肝にも無数の囊胞を認め移植 臓器として適さないと判定した. 膵臓は肉眼的お よび触診所見で正常膵と判定し摘出することとし た(Fig. 1a). 全身のヘパリン化を行い腹部大動脈 にカニュレーションした. 横隔膜直下で大動脈を クロスクランプし、カニュレーションチューブよ り冷却した UW solution を 2,000ml 注入し、アイ ススラッシュにて腹腔臓器全体を十分に冷却し た. イソジン液を注入し十二指腸内を洗浄した. 十分に灌流した後、摘出操作に移った. 後腹膜よ り十二指腸を授動し、GIA を用いて十二指腸口側 およびトライツ靱帯直後で空腸を離断した. 横行 結腸を剥離し下方に押し下げ膵下縁を剥離. 腹部 大動脈を頭側は腹腔動脈直上にて、尾側は左右腎 動脈直上にて離断した. 最後に総胆管, 門脈, 肝 動脈を肝門部にて結紮切離し膵グラフト、脾、十 二指腸, 血管系を一塊として摘出した(Fig. 1a).

ベンチサージェリー:総胆管にゾンデを挿入し Vater 乳頭部の位置を確認,十二指腸の長さが乳 頭部を中心に 7-8cm 長になるように GIA にて十 二指腸両断端を切離した. 膵下縁にて上腸間膜動 静脈の各分岐を結紮切離した. 胃十二指腸動脈の 末梢端は膵頭部への血行を確認して末梢にて結紮 した. グラフトの腹腔動脈および上腸間膜動脈内 壁には軽度の粥状硬化を認めたが,内腔の開存は 十分であった. 門脈の長さも吻合には十分確保さ れていた. 腹腔動脈および上腸間膜動脈の起始部 にて aortic cuff を作製, UW 液を 1m の自然落下 で滴下しグラフトからのリークを入念に確認しベ ンチサージェリーを終了した.

レシピエント手術:下腹部正中切開にて開腹した.3度目の開腹手術であったが幸運にも癒着はほとんど認めず,右腸骨窩に膵を移植すべく,右総腸骨動静脈を露出した.動脈では総腸骨から外腸骨にかけて後壁に石灰化,動脈硬化を認めた. 当初,膀胱ドレナージを予定し,グラフト膵の十二指腸を尾側にして右腸骨窩に置いたが,血管吻合に無理が生じると判断したため,小腸ドレナージとし,グラフト十二指腸が頭側になるようにグラフトを置いた.レシピエントの総腸骨動静脈と

Fig. 1 (a) The macroscopic findings showed no cystic lesions were existed in the pancreas graft. (b) The technique of enteric drainage was employed and re-construction was performed by roux-en Y anastomosis as shown in the schema of the operation.





グラフト動脈,グラフト門脈をそれぞれ5-0プロリンにて吻合した.血流再開と同時にグラフトはきれいなピンク色となり,グラフト血流は良好であった.次に,Fig.1bに示すように,トライツ靱帯より約20cm 肛門側にて空腸を離断し,肛門側空腸をグラフト十二指腸に誘導し,層々二層にて十二指腸一空腸側々吻合した.グラフト十二指腸一空腸吻合部より25cm離して口側空腸と肛門側空腸を端側吻合しRoux-en Y再建を行った(Fig.1b). 膵阻血時間は15時間36分,出血量は780mlで無輪血にて手術を終了した.

4) 術後経過

全身経過:術当日は集中治療室へ収容した. 第 3病日より経口水分を開始,第5病日より5分粥 を開始し全量摂取可能で、腸管吻合に問題はな かった. 血栓予防のため術当日よりヘパリン 200 単位/hr にて持続静注し, 第7病日まで投与した. 前回術後に発生したタクロリムスが原因で発症し た心室性不整脈に対しては、術翌日より Landiolol Hydrochloride (オノアクト®) 28.8mg/h にて投与 し, 第3病日より Metoprolol Tartrate (セロケ ン®) 80mg/日の経口投与に切り替えた. しかし, 第4病日. 心室性頻脈発作(VT7連発)が出現し Mexiletine Hydrochloride (メキシチール®) を 25 mg/h にて投与した. しかし, 心室性頻脈発作が再 度出現したため Nifekalant Hydrochloride (シン ビット®)を 20mg/h にて持続静注した. 以後セロ ケン,シンビットにて不整脈は認めず,第17病日 にはセロケン 120mg/日単独投与とした. 術後の 循環動態では血圧はほぼ正常範囲内で推移し、移 植腎の機能も血清クレアチニンなど術後も正常値 を維持し、11月21日(第33病日)に軽快退院した。

免疫抑制療法:免疫抑制は4剤併用療法(ミコ フェノール酸(MMF;セルセプト®),ステロイド サイクロスポリン (ネオラール®), 抗ヒト CD25 免疫グロブリン (Basiliximab, シムレクト®) を 行った(Fig. 2). サイクロスポリンは, 術後3日間 は持続静注にて投与し、血中濃度をモニターしな がら投与量を調節した。第9病日には経口投与に 移行し、300mg/日の投与量にて安定した血中濃度 にて退院まで経過した. MMF は術前日まで 0.75 g/日にて投与されていたが移植後、第4病日より 2g/日にて投与開始した. Basiliximab は第1, 第4 病日にそれぞれ 20mg ずつ投与した. ステロイド は、ソルメドロール 100mg/日にて静脈投与し、そ の後 15mg/日まで漸減し, 第 12 病日よりプレド ニン 15mg/日経口投与とし, 以後 10mg/日まで漸 減し退院した. 全経過を通じて拒絶反応を思わせ る所見はなく、第8病日に施行した腎生検の病理 組織学所見でも拒絶を示唆する所見は認められな かった.

移植膵内分泌機能および移植後長期経過:人工 膵島を2日間装着した.血糖値は術直後より安定 し,人工膵島からのインスリン注入はなく,全経 過中,血糖値は80~190mg/dlの幅で推移した.第 5病日より経口食を開始したが大きな変動はな く,以後2単位のインスリン皮下注のみにて経過 観察できた.退院時にはインスリンフリーとなり, 2005年1月 83(83)

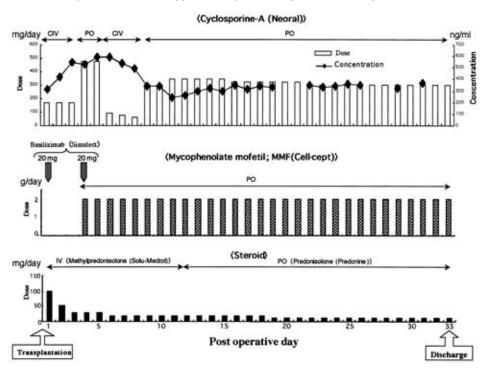


Fig. 2 The immunosuppressive regimen after pancreas re-transplantation.

グラフト膵の内分泌機能は良好と考えられた (Fig. 3). 第33 病日に退院し, 術後約3か月後より 就労を再開し社会復帰をなしえた. さらに患者性格も移植後格段に明るさをまし, 心身共に快復した.

Ⅲ. 考 察

再移植術は、高度な手術手技を必要とするリス クの高い手術である³⁾. したがって、レシピエント にかかる手術侵襲も大きく、術後合併症の発症率 も高い. 特に. 膵臓再移植ではレシピエントが糖 尿病患者であり、膵臓以外の再移植症例より不利 な点も多い. 膵臓移植レシピエントにとって. 移 植膵の摘出を行えば、確実に糖尿病へ逆戻りし、 インスリン投与を余儀なくされるばかりか、膵・ 腎同時移植では移植腎も糖尿病にさらされ. 長期 にわたれば移植腎にも糖尿病性腎症を併発し、再 び透析生活となる、膵臓再移植は必要不可欠な手 技と考えられる. 欧米における膵臓再移植の施行 率は、膵臓移植全体の約3%に施行されており4、 グラフト膵の1年生着率は1994年~1997年に再 移植された症例では72%と,初回移植例の1年生 着率 84~86% に比べ悪い4. これは手術手技が困

難でレシピエントへの手術侵襲が大きいこと. さ らに初回グラフト膵によりレシピエントが感作さ れているために、グラフト膵の拒絶反応を招きや すいことなど免疫学的要因も影響していると考え られ、再移植後の免疫抑制は重要である、 膵移植 後の免疫抑制療法としては、1)サイクロスポリン またはタクロリムス(FK506), 2)ステロイド(predonisolone)、3) アザチオプリンまたはミコフェ ノール酸モフェチル (MMF). 4) 抗リンパ球抗体 (OKT3, ALG, ATG) からなる 4 剤併用療法が主 流で、本症も、この療法を採用した、従来のプロ トコールでは、ステロイドは移植後約1か月でプ レドニン 10mg/day, 経口投与にまで漸減し, 以後 も同量の経口投与を継続していた. しかし. 術後 血糖管理が困難になることや、易感染性などの副 作用を考慮し、最近の移植症例では拒絶反応が無 ければ、移植後できるだけ早期に漸減し、術後約 3~5か月でステロイドフリーとするプロトコー ルに変更している。1998年以降、抗リンパ球抗体 の内, 抗 CD25 (IL-2 receptor) 抗体 (Simulect[®], Zenapax®)5の有効性が注目され、当科でも本症例 を含め2症例に使用した. この薬剤は強力な免疫

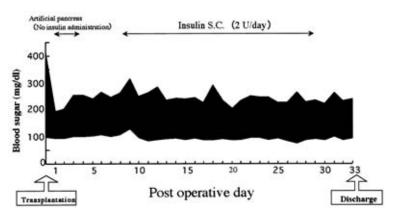


Fig. 3 The daily range of blood sugar and insulin therapy after pancreas re-transplantation.

抑制効果を発揮し、再移植症例においても十分効果が期待でき、ステロイド漸減の一助となると考えている.

膵臓移植後の graft loss の原因は、73~80% がグラフト膵の静脈血栓症であり、移植後 7~10 日の早期にグラフト膵の摘出を余儀なくされる症例が大多数を占める³¹゚.しかし、移植後 2 か月以上経過し慢性期に入った症例でも、拒絶反応が原因でグラフト静脈に血栓症を続発し graft loss に陥る症例も報告されている¹゚.その他の原因としてBenedettiら³゚は、腹腔内感染による graft lossで膵臓再移植を施行した 13 例を報告している.この報告では再移植後の成績は惨憺たるもので、13 例の内 10 例で同じ起因菌により腹腔内感染を再燃し、8 例で再度グラフト膵の摘出を余儀なくされたと報告しており、腹腔内感染症による graft loss 後の膵臓再移植については、手術適応を十分検討する必要がある.

多発性囊胞腎(polycystic kidney disease;以下,PKD)患者がドナーとなった症例として肝臓および腎臓移植の報告が散見され,良好な経過が報告されている⁹¹⁰⁾. PKD は進行性嚢胞疾患で,まず腎臓に嚢胞が初発し,加齢と共に肝,膵,脾などの実質臓器にも嚢胞性変化が発現してくる.30歳以上のPKD患者では約9%に膵嚢胞を併発しているとの報告もあり¹¹⁾,本例のように,進行したPKD患者が,膵臓移植ドナーとなりえたのは非常に幸運であり,海外を含めた検索でも報告例はなく自験例のみであった.PKD は約85%が成人発

症とされている12). 平均発症年齢は47.2歳と報告 され、確定診断がつくまで無症状で経過している ことが多く. 囊胞性病変の増大による臓器不全に 陥るまでには,確定診断後さらに10年以上の期間 を要するとの報告もある130.したがって、長期にわ たり臓器機能は正常に維持され、ドナーが PKD に罹患していたとしても、その提供臓器は移植に 十分活用しえると考えられる^{14)~16)}. また, 若年の PKDドナーから提供された腎臓を移植した症例 では.グラフト腎に存在していた嚢胞病変が縮小. 消失したとの報告もある915. 本症ドナーは50歳 代前半で,既に多臓器が嚢胞化していた末期 PKD であったことを考慮すると、将来、グラフト膵の 急速な嚢胞性変化の可能性も否定できず、画像検 査にてグラフト膵を注意深く観察していく必要が あると考えている.

最後になりましたが臓器提供に際し本人ならびに遺族の方々のご好意に対し心から敬意を表すると共に、ドナーのご冥福を心よりお祈り致します。また、臓器摘出に際して色々ご配慮頂きました鹿児島市立病院の医療スタッフの方々を始め、多くの関連の方々に謝意を申し上げます。

文 献

- Robertoson RP, Sutherland DER: Pancreas transplantation as therapy for diabetes mellitus. Annu Rev Med 43: 395—415, 1992
- 打越史洋、伊藤壽記、田中知徳ほか: Tacrolimus にて重篤な不整脈を来した脳死膵腎同時移植の1 例. 移植 36:322—336,2001
- Stratta RJ, Lowell JA, Sudan D: Retransplantation in the diabetic patients with a pancreas allograft. Am J Surg 174: 759—763, 1997
- 4) Gruessner AC, Sutherland DE: Pancreas trans-

2005年1月 85 (85)

- plantations for United States and Non-U.S. cases as reported to the International Pancreas Transplant Registry and to the United Network for Organ Sharing. Clinical Transplant 63: 45—59, 1997
- 5) Kahan BP, Rajagopalan PR, Hall ML for the United States Simulect Renal study Group: Reduction of the occurrence of acute cellular rejection among allograft recipients treated with basilixmab, a chimeric anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibody. Transplantation 67:276—
- 6) Morel P, Schmpf R, Dunn DL et al: Pancreas retransplantations compared with primary transplantations. Transplantation 51: 825—833, 1991
- Reddy KS, Shokouh-Amiri MH, Stratta RJ et al: Successful reuse of portal-enteric technique in pancreas retransplantation. Transplantation **69**: 2443—2445, 2000
- 8) Benedetti E, Troppmann C, Gruessner AC et al: Pancreas graft loss caused by intra-abdominal infection. A risk factor for a subsequent pancreas retransplantation. Arch Surg 131: 1054—1060, 1996
- 9) Spees EK, Orlowski JP, Schorr WJ et al: Successful use of polycystic cadaver donor kidneys.

- Transplant Proc 22: 374—375, 1990
- 10) Panis Y, Massault PP, Sartati PO et al: Emergency liver transplantation using a polycystic donor liver. Transplantation **57**: 1672—1674, 1994
- 11) Torra R, Nicolau C, Badenas C et al : Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. Clin Nephrol **47**: 19—22, 1997
- 12) Milutinovic J, Fialkow PJ, Phillips LA et al: Autosomal dominant polycystic kidney disease: Early diagnosis and data for genetic counseling. Lancet 1: 1203-1206, 1980
- 13) Dalgard OZ: Bilateral polycystic disease of the kidneys. A follow-up of two hundred and eightyfour patients and their families. Acta Med Sand **158** [supp. 328] : 13—255, 1957
- 14) Howard RJ, Reed AI, Van der Werf WJ et al: Development of polycystic disease in a kidney 10 tears after transplantation. Transplantation 68: 1620-1621, 1999
- 15) Siegel B: The polycystic kidney donor. Transplantation 54: 1131—1133, 1992
- Mancini G, Camparini L, Salvadori M: Transplant of a polycystic kidney because of organ shortage. Transplant Proc 22: 376-377, 1990

A Cadaveric Case of Pancreas Re-transplantation for IDDM Patient from a Polycystic Kidney Donor with Hemodialysis

Masahiro Tanemura, Toshinori Ito, Fumihiro Uchikoshi, Koichi Kawamoto, Chyu Matsuda, Hiroshi Komoda, Yuichi Fumimoto, Toru Kitagawa, Toshiro Nishida and Hikaru Matsuda Department of Surgery (E1), Osaka University Graduate School of Medicine

A 38-year-old man with a history of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) since age 14, underwent cadaveric simultaneous pancreas-kidney transplantation at age 35, but required transplant pancreatectomy on day 7 after the transplantation, due to portal vein thrombosis. Renal allograft function was, however, well preserved. He subsequently recovered with good renal function. Two years and 10 months later, pancreas retransplantation from a polycystic kidney donor with hemodialysis was conducted. Initial evaluation by abdominal ultrasound showed multiple cysts in the kidneys and liver, but no cystic change was detected in the pancreas. Ultimately, we decided to use the pancreas for transplantation. This is, to our knowledge, the first cadaveric case of pancreas re-transplantation in Japan since the brain death law went into effect in 1997. The patient had uneventful clinical course through out hospitalization and suffered no surgical complications, such as rejection or infection. He was discharged on postgrafting 33 day without insulin support and restarted his regular work 3 month after transplantation. Polycystic kidney disease is a systemic disorder with slow progressive deterioration of different organ functions. Typically, the kidneys begin to develop cystic enlargement in adulthood. Given the shortage of cadaveric donors in Japan, polycystic kidney donors with normal organ function are potential candidate organ donors provided that organs are carefully evaluated before donation. **Key words**: pancreas, retransplantation, polycystic kidney disease

(Jpn J Gastroenterol Surg 38: 80—85, 2005)

Reprint requests: Masahiro Tanemura Department of Surgery (E1), Osaka University Graduate School of Medicine

2-2 Yamadaoka, Suita, 565-0871 JAPAN

Accepted: July 28, 2004