
総 説

複合臓器移植の経験と泌尿器科医の役割

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学¹⁾

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科移植・消化器外科学²⁾

望月保志^{*1)}・大庭康司郎¹⁾・宮田康好¹⁾・酒井英樹¹⁾

大野慎一郎²⁾・日高匡章²⁾・江口 晋²⁾

(受付日: 2020 年 4 月 21 日, 受理日: 2020 年 5 月 20 日)

抄録:

当院では、臓器不全の治療オプションとして肝腎同時移植 (Simultaneous Liver and Kidney transplantation: SLK) あるいは膵腎同時移植 (Simultaneous Pancreas and Kidney transplantation: SPK) といった複合臓器移植を推進しており、これまでに SLK 2 例および SPK 4 例を施行した。当院では、泌尿器科と消化器外科を中心に、レシピエント移植コーディネーター、手術部、集中治療部、血液浄化療法部、輸血部、検査部、薬剤部といった関連部署が連携することにより、複合臓器移植を施行してきた。その連携が臓器不全治療の推進と成功の鍵をもたらしと考えている。

これまでの当院での複合臓器移植の経験を報告するとともに、複合臓器移植における泌尿器科医の役割を検討して詳述する。
(西日泌尿, 82: 350-356, 2020)

キーワード: 複合臓器移植, 脳死下臓器提供, 医療連携

はじめに

本邦では、1997 年に臓器の移植に関する法律 (臓器移植法) が成立し、脳死下の臓器提供が法律上で可能となった。当初は、本人の書面による意思表示の確認が必須であったため、脳死下臓器提供数は少数であった。しかし、2010 年の臓器移植法改正により、脳死下臓器提供は増加傾向にある¹⁾。脳死下臓器提供の増加に伴い、肝腎同時移植 (Simultaneous Liver and Kidney transplantation: SLK) および膵腎同時移植 (Simultaneous Pancreas and Kidney transplantation: SPK) の施行数も少数ではあるが漸増している。本邦では、SLK は 2012 年に本邦第 1 例目が施行されており²⁾、日本臓器移植ネットワーク (Japan Organ Transplantation network: JOT) の統計によると、2018 年 7 月までに 18 例が施行されている。世界に目を向けると、米国では 1980 年代後半に SLK が試みられる

ようになった。その後に MELD (Model for End-stage Liver Disease) スコアが UNOS (United Network Organ Sharing) の臓器分配システムに取り入れられ、2002 年以降は増加傾向にあり、現在は年間 400 例前後 (米国の肝移植総数の約 7%) の SLK が施行されている^{3) 4)}。

SPK は 1 型糖尿病に起因する末期腎不全に適応され、1966 年にミネソタ大学で世界第 1 例目が実施されている⁵⁾。膵臓移植全体でみると、2010 年末までに 37,105 例の症例に施行されており、2010 年には年間約 1,200 例が全世界で行われている⁶⁾。本邦では、2000 年に第 1 例目の SPK が施行され、2018 年 12 月末までに 298 例が施行されている⁷⁾。SPK は 1 型糖尿病由来の末期腎不全に対する根治治療として本邦でも普及することが期待される治療法である。

泌尿器科では、消化器外科との協力のもと、複合臓器移植を施行してきた。これまでに SLK 2 例、SPK 4 例を経験した。複合臓器移植では泌尿器科、消化器外科の連携だけではなく、手術部、集中治療部、血液浄化療法部、輸血部、臨床検査部、レシピエント移植コーディネー

* 〒 852-8501 長崎市坂本 1-7-1
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343
E-mail: mochi@nagasaki-u.ac.jp

ターなどの各専門部署との連携が重要であり、その連携イコール成功の鍵と言える。当院における複合臓器移植の経験をまとめ、その治療成績と課題について詳述する。

当院での複合臓器移植の経験

(1) 肝腎同時移植 (Simultaneous Liver and Kidney transplantation: SLK)

長崎大学ではこれまでに2例のSLKを経験した。Table 1に各症例の臨床経過を示す。いずれも60歳台であり、肝腎不全の原因は、おのおの特徴的であった。症例1は多発性嚢胞腎を原疾患に20年間血液透析を施行している症例であり、肝嚢胞感染を繰り返し、抗感染療法、外科的治療を長期に頻回に行う経過で、肝不全を併発した。脳死下提供肝腎同時移植をJOTに希望登録後、706日目に移植に至った。

症例2は非アルコール性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) の発症、進行による肝不全となり、さらに肝腎症候群に伴う腎不全にて血液透析導入となった。透析治療期間が8週間以上と長期化するに伴い、不可逆性慢性腎障害の診断にて肝腎同時移植予定となった。本例は致命的肝不全となり、待機期間17日にてSLKを施行した。

複合臓器移植の場合はJOTよりレシピエント候補が

選択された場合には、消化器外科に第1報が入る。消化器外科より泌尿器科に連絡があり、ドナー情報を確認して、移植適応の有無を両者で相談する。適応ありと判断された場合は、レシピエント候補は消化器外科での入院となり、術前検査を行う。両者で術前検査の評価を行いつつ、手術室、集中治療部、麻酔科、輸血部、血液浄化療法部 (必要に応じて臨床検査部、薬剤部) と手術に関する調整を行う。肝臓・脾臓および腎臓の臓器摘出は消化器外科チームに依頼し、泌尿器科は血液透析を含めた術前コンディショニングの準備を行い、手術開始までに術前説明および必要に応じて血液透析を行う。

SLKでは、肝移植が先行して行われ、肝移植終了後に、腎移植を行った。当院での2例は、いずれも右腸骨窩に移植を行った。手術は通常の腎移植と同じであり、外腸骨動脈、静脈に端側吻合を行い、尿路再建は、膀胱外アプローチで膀胱尿管新吻合を行った。SLKは長時間手術であり、症例のコンディションにより出血量が多くなる可能性がある。十分な量の輸血の準備と、麻酔医と連携しながら手術を進行することによる術中全身管理への配慮が必要であった。

現在移植後3.7年および2.3年が経過し、いずれも良好な肝腎グラフト機能の発現が得られている (Table 2)。

Table 1 Patient profile of simultaneous liver and kidney transplantation

Case No.	Age / Gender at transplant	Original disease of organ failure	Duration of dialysis before transplant (HD / PD)	Score of liver dysfunction	Waiting time before transplant (days)
Case 1	60 / male	PKD, Refractory infectious liver cyst	20.9 years (HD)	Child-Pugh 8 MELD score 23	706
Case 2	65 / female	NASH, Hepatorenal syndrome	59 days (HD)	Child-Pugh 14 MELD score 30	17

yo : years old, PKD : polycystic kidney disease, NASH : nonalcoholic steatohepatitis, HD : hemodialysis, MELD : model for end-stage liver disease

Table 2 Clinical course of simultaneous liver and kidney transplantation

Case No.	Operation period					Perioperative period			Postoperative period	
	Blood loss (ml)	Transfusion volume (units)	Operation time (hours)	TIT of liver (hours)	TIT of kidney (hours)	Period of ICU entry (days)	Period of CHDF (days)	Period of artificial respiration (days)	Best Scr (mg/dl)	Time of engraftment (years)
Case 1	42,019	RBC 54 FFP 80	17.3	8.7	15.8	12	10	5	0.53	3.7
Case 2	8,864	RBC 16 FFP 28	13.9	10.4	15.1	5	2	0	0.74	2.3

RBC : red blood cells, FFP : fresh frozen plasma, TIT : total ischemic time, ICU : intensive care unit, CHDF : continuous hemodiafiltration, Scr : serum creatinine

(2) 膵腎同時移植 (Simultaneous Pancreas and Kidney transplantation: SPK)

長崎大学ではこれまでに4例のSPKを経験した。1型糖尿病由来の末期腎不全4例に脳死下膵腎同時移植を施行した。JOT登録後移植に至るまでの期間は短い順に26日、33日、135日、305日といずれも1年以内で、最も短い場合は1カ月以内であった (Table 3)。臓器摘出および術前管理はSLKと同様の手順で行った。手術は肝移植を先行するSLKと異なり、腎移植を先行して行い、腎移植を施行している間に、消化器外科が膵グラフトの血管形成を行い、腎移植終了後に閉創して、膵移植を行った。4例とも左腸骨窩に腎移植を行い、外腸骨動脈および外腸骨静脈に端側吻合し、膀胱外アプローチでの膀胱尿管新吻合を行った。腎移植術後に、膵グラフトは右腸骨窩に移植された。移植直後より膵腎ともにグラフト機能の発現は良好であった。SPKではグラフトの血栓形成予防が重要であり、移植後の厳重な体液管理の必要性から短期間のCHDF (持続式血液透析濾過) および人工呼吸器管理を行った。2例に急性拒絶反応を生じたが、治療により回復した。現在移植後0.5～2.5

年が経過し、膵腎グラフトは良好な機能発現が得られている (Table 4)。

複合臓器移植の治療成績

(1) 肝腎同時移植 (Simultaneous Liver and Kidney transplantation: SLK)

SLKと肝単独移植 (Liver Transplantation Alone: LTA) の全生存率を比較すると、SLKの方が劣っているという報告が多い。これは待機中の末期腎不全の有無が大きく影響していると考えられる⁴⁾。Easonら⁸⁾は、末期腎不全患者における肝移植待機症例の生存率に関する検討を報告している。透析あり待機患者の1年生存率は、LTA待機患者では50%前後であるが、SLK待機患者では30%前後と極端に悪い。2年待機できる可能性はほとんどないとされる。一方、移植後2年の生存率では、LTAの生存率70.8%に対して、SLKの生存率は75.9%と生存率が逆転する。肝不全重症度の影響もあるが、腎不全回復のメリットが治療成績に影響していると考えられる。また慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 合併肝不全に対して、SLKを行うか、

Table 3 Patient profile of simultaneous pancreas and kidney transplantation

Case No.	Age / Gender at transplant	Duration of dialysis before transplant (HD / PD)	Preoperative HbA1c (%)	Waiting time before transplant (days)
Case 1	50 / male	0.7 years (HD)	9.5	33
Case 2	37 / female	0.8 years (PD)	7.3	135
Case 3	42 / male	0.4 years (HD)	7.9	26
Case 4	59 / male	1.7 years (HD)	6.5	305

HD : hemodialysis, PD : peritoneal dialysis

Table 4 Clinical course of simultaneous pancreas and kidney transplantation

Case	Operation period				Perioperative period			Postoperative period	
	Blood loss volume (ml)	Operation time (hours)	TIT of kidney (hours)	TIT of pancreas (hours)	Period of ICU entry (days)	Period of CHDF (days)	Period of artificial respiration (days)	Best SCr (mg/dl)	Engraftment Period (years)
Case 1	1,075	9.4	9.9	13.9	14	3	4	1.54	2.5
Case 2	711	8.8	12.1	16	8	0	2	0.9	2.3
Case 3	1,310	10.4	7.7	12.1	16	6	6	0.94	1.7
Case 4	2,813	12.7	9.5	13.4	8	0	4	0.81	0.5

TIT : total ischemic time, ICU : intensive care unit, CHDF : continuous hemodiafiltration, SCr : serum creatinine

肝移植を先行して腎移植を行うか (Kidney after Liver Transplantation: KLT) は検討すべき課題と言える。SLK と KLT の治療成績の比較では、無拒絶反応腎生着率は、SLK が優れていたという報告もある^{9) 10)}。SLK では腎グラフト廃絶の原因となる慢性拒絶反応が少ないとされており、SLK における同一ドナーからの肝グラフト移植における免疫寛容作用あるいは他臓器保護作用の可能性も考えられる。われわれの経験からも、SLK による手術侵襲は比較的大きいと言えるが、移植早期の合併症回避により長期成績が得られると、肝不全および腎不全両方の回復の恩恵は絶大と言える。

(2) 脾腎同時移植 (Simultaneous Pancreas and Kidney transplantation: SPK)

本邦における SPK の治療成績は、5 年生存率は 94.8%、脾、腎の生着率は 5 年 74.9%、90.9% と良好であり、欧米と遜色ない成績である。脾臓移植施行症例では平均透析歴 7.1 年、平均待機期間 3.6 年であり⁷⁾、腎単独移植と比較して待機期間、透析歴が短い。これは SPK における腎移植が好成績である理由の 1 つと言える。

1 型糖尿病由来の末期腎不全において、SPK は腎移植単独と比較して、平均腎生着率を 0.18 年、平均生存率を 0.17 年延長するとされている¹¹⁾。SPK は腎移植後脾移植 (Pancreas After Kidney transplantation: PAK) と比較して、移植後再開腹、腹腔内感染、創部感染、尿漏といった移植後早期合併症はやや高率だが¹²⁾、脾グラフトの生着率は PAK より良好という報告もある¹³⁾。

また Lindahl ら¹⁴⁾ は、1 型糖尿病腎不全に関する SPK と腎移植単独 (Kidney Transplantation Alone: KTA) の生存率に関する検討では、SPK は KTA と比較して心血管関連死亡リスクを有意に軽減していたと報告している。

SPK は 1 型糖尿病由来の末期腎不全の根治療法としての有効性は臨床的に証明されている。本邦においても脳死下提供増加による SPK 症例数増加による 1 型糖尿病患者の生命予後、QOL 改善を目指すべきであると言える。

複合臓器移植における医療連携と泌尿器科の役割

国内では、同一科あるいは同一部門で肝、腎あるいは脾、腎の 2 臓器移植を行っている施設もあるが、当院での複合臓器移植は、消化器外科と泌尿器科が各臓器移植を担当している。両者が密に連絡を取り合い、得意分野を担当しているところが当院の複合臓器移植の特徴と言える。

複合臓器移植の消化器外科、泌尿器科の役割分担についてまとめた (Fig. 1)。肝、脾グラフト機能のチェックだけでなく、長時間手術後の全身管理、術後早期の合併症治療および術後栄養管理は消化器外科が主たる役割を果たす。泌尿器科は、周術期の血液透析などの血液浄化療法の適応と選択、維持免疫抑制療法の調整や副作用マネジメント、拒絶反応が疑われる際の腎生検と治療方針検討などを担当している。その知識と経験を治療に

Gastroenterological surgeon

- ◆ Management of general condition
Care after massive operative bleeding or long-time operation
- ◆ Evaluation and observation of liver or pancreas graft function
- ◆ Adjustment of induction immunosuppressive therapy
- ◆ Prevention and treatment of gastrointestinal complication
- ◆ Selection and management of tube nutrition and oral nutrition

Urologist

- ◆ Adjusting infusion volume and fluid balance
- ◆ Diagnosis and therapy for acute rejection
indication, diagnosis, and treatment selection after allograft biopsy
- ◆ Indication and selection of blood purification therapy
CRRT, CHDF, plasma exchange, etc.
- ◆ Management and treatment of urological complication
- ◆ Adjustment and management of maintenance immunosuppressive therapy

CRRT : continuous renal replacement therapy, CHDF : continuous hemodiafiltration

Fig. 1 Role of each division in combined organ transplantation

大いに活用していると言える。通常の肝移植における免疫抑制は生着が得られた後は比較的早期から減量が行われるため、腎単独移植とは免疫抑制療法が大きく異なっている。肝腎同時移植では症例に応じて、消化器外科と泌尿器科の意見を合わせて、維持免疫抑制療法の調整を行っている。一方、脾腎同時移植における免疫抑制療法は腎単独移植とはほぼ同じであり、脾単独移植では保険適応のないバシリキシマブを導入時に用いるのが異なる点である。脾あるいは腎に急性拒絶反応が疑われた場合には、移植腎生検の適応となり、泌尿器科で施行している。

また、複合臓器移植では消化器外科と泌尿器科だけではなく、各部署の連携による治療計画と実行が重要である。複合臓器移植レシピエントが選定されると、レシピエント移植コーディネーター (Recipient Transplant Coordinator: RCT) による各種調整が始まる。RCT が、臓器摘出、レシピエント入院、術前評価、手術説明、血液透析の手配、手術開始時間などの調整にオンタイムで関わる。摘出サイドと移植サイドの連絡だけでなく、消化器外科と泌尿器科の情報共有も必要である。退院後の外来の調整にも RCT が関わっており (Fig. 2)、複合臓器移植では RCT の役割が大きいと言える。

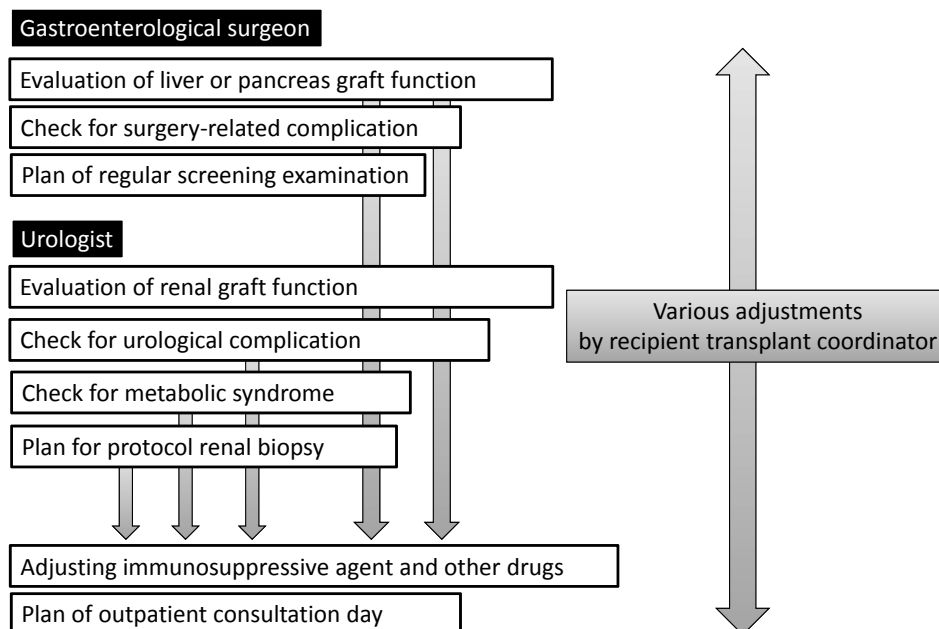
泌尿器科、消化器外科の移植担当科が中心となり、さらに各専門部署で役割分担し、得意分野で力を発揮することが、臓器不全治療の成功につながると著者らは考えている。

複合臓器移植の医学的適応について

複合臓器移植の医学的適応について、SPK では重症 1 型糖尿病由来の腎不全であり、適応判断に苦慮することはない。一方、SLK の適応判断については考慮を要することがある。末期腎不全患者 (透析患者) の肝不全に対する適応判断に悩むことはないが、肝腎症候群による急性腎障害 (Acute Kidney Injury: AKI) により透析療法導入を余儀なくされた症例に対する SLK の適応は慎重に検討する必要がある。米国におけるコンセンサスミーティングでは、AKI と慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) に分けて適応基準の検討が行われている。その中で、① AKI が 4 週間以上遷延化する肝移植待機患者、② 3 か月以上継続する CKD を有する肝移植待機患者、は SLK の適応となりうる。各項目に細かい条項があるが、詳細は参考文献^{3) 4)} に示されているので参照いただきたい。肝機能回復後の AKI 回復の可能性は検討の余地があるが、その予測は困難である。肝腎不全において SLK の適応は悩ましいことがあるが、本医療の臓器不全への治療効果は絶大であり、脳死下臓器提供における SLK は積極的に行うべき治療であると言える。

おわりに

当院では SLK 2 例、SPK 4 例の複合臓器移植を経験した。複合臓器移植は臓器不全における根治治療として



非常に強力な治療オプションであることを認識するとともに、本治療の成功のためには、各専門部署の役割分担が重要であると考えられた。ただし国内では腎臓同時移植の増加に伴い、腎単独移植が減少している事態が生じている。その解決には、脳死下および心停止下臓器提供数の増加により、複合臓器移植だけでなく単独臓器移植が増加することも必要であろう。

文 献

- 1) 望月保志・他：わが国における献腎移植の現状と課題. 西日泌尿. **81**: 321-327, 2019.
- 2) Yagi, T. et al.: First successful case of simultaneous liver and kidney transplantation for patients with chronic liver and renal failure in Japan. *Hepatol. Res.* **44**: 358-363, 2014.
- 3) Nadim, M. K. et al.: Simultaneous liver-kidney transplantation summit: current state and future directions. *Am. J. Transplant.* **12**: 2901-2908, 2012.
- 4) 八木孝仁：肝腎同時移植. 移植. **48**: 208-215, 2013.
- 5) Kelly, W. D. et al.: Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery.* **61**: 827-837, 1967.
- 6) Gruessner, A. C.: 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev. Diabet. Stud.* **8**: 6-16, 2011.
- 7) 丸山広通：ファクトブック 2019. 腎臓. <http://www.asas.or.jp/jst/pdf/factbook/factbook2019.pdf>
- 8) Eason, J. D. et al.: Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am. J. Transplant.* **8**: 2243-2251, 2008.
- 9) Pham, P. T. et al.: Renal function outcomes following liver transplantation and combined liver-kidney transplantation. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* **3**: 507-514, 2007.
- 10) Simpson, N. et al.: Comparison of renal allograft outcomes in combined liver-kidney transplantation versus subsequent kidney transplantation in liver transplant recipients: Analysis of UNOS Database. *Transplantation.* **82**: 1298-1303, 2006.
- 11) Sung, R. S. et al.: A Reassessment of the survival advantage of simultaneous kidney-pancreas versus kidney-alone transplantation. *Transplantation.* **99**: 1900-1906, 2015.
- 12) Grochowiecki, T. et al.: Early complications related to the transplanted kidney after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplant. Proc.* **46**: 2815-2817, 2014.
- 13) 越野勝博・他：単施設における腎臓同時移植および腎移植後腎移植の成績. 日本臨床腎移植学会雑誌. **3**: 195-201, 2015.
- 14) Lindahl, J. P. et al.: Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia.* **59**: 844-852, 2016.

EXPERIENCE OF COMBINED ORGAN TRANSPLANTATION AND THE ROLE OF UROLOGISTS WITHIN THE TRANSPLANT TEAM

YASUSHI MOCHIZUKI, KOJIRO OHBA,
YASUYOSHI MIYATA AND HIDEKI SAKAI

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,
Nagasaki, Japan

SHINICHIRO ONO, MASAOKI HIDAKA,
AND SUSUMU EGUCHI

Department of Surgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,
Nagasaki, Japan

Abstract:

The transplant divisions of Nagasaki University Hospital have promoted combined organ transplantation (COT) such as simultaneous liver–kidney transplantation (SLK) and simultaneous pancreas–kidney transplantation (SPK) for the treatment of organ failure, which will strongly affect the life prognosis and the quality of life of the patients. To date, six COTs have been performed in our institute, comprising SLK for two patients and SPK for four patients. The operations have been performed mainly by gastroenterological surgeons and urologists, in collaboration with related divisions such as the transplant coordination unit, operation unit, intensive care unit, blood purification unit, blood transfusion unit, clinical laboratory unit, and pharmaceutical unit. It can be assumed that such collaboration holds the key to the promotion and success of organ failure treatment.

In addition to reporting the experience of COT in our institute, we consider the role of urologists within the COT team and detail the effectiveness and problems of medical care for patients with organ failure.

(Nishinohon J. Urol. **82** : 350–356, 2020)

key words : combined organ transplantation, brain-death donor, medical collaboration
