

AEBはCD69の発現, IL-2産生, 同種抗原刺激で誘導されるT細胞増殖を抑制するが, サイトカイン刺激で誘導されるT細胞増殖の抑制効果は弱かったとしている。さらにCD3およびCD28刺激によるIL-2発現を抑制し, PMAおよび抗CD28mAb抗体刺激で誘導されるI- κ Bの分解を阻害したと報告している。

Brunsら⁴¹⁾はラット心移植モデルにおいてAEBの単独療法(30mg/kg経口投与)の生着延長効果を報告しており, また低用量(10mg/kg)のAEBと低用量CsA, RADあるいはFTY720との併用により生着延長効果が認められたとしている。サル腎移植においてもAEBの単独療法(50mg/kg経口投与)により生着延長効果は認められたが, AEB(7~20mg/kg)とCsA(20mg/kg)の併用によりさらに長期の生着が得られている。

ABEは服用後速やかに吸収され, 服用後約1時間でピークに達した後に緩やかに減衰する。CYP3A4で代謝されるが, 他のCYP3A4により代謝される免疫抑制薬の影響はあまり認められない⁴²⁾。体内分布については, リンパ組織内の濃度は血中濃度の10倍以上とされている。AEBはTCR/CD3とCD28双方のシグナル伝達を選択的に阻害する免疫抑制薬として期待される。

2. CP-690550: Jak3阻害薬

新しくJak-3阻害薬として開発されたCP-690550はIL-2R γ c鎖の細胞内領域に結合して, IL-2依存性増殖シグナル伝達に必要な役割を担っているJak3を特異的に阻害する⁴³⁾。Jak3阻害により, その下流のシグナル伝達分子であり高親和性IL-2Rの発現誘導に重要な役割を担っているSTAT5の活性化, IL-2依存性細胞増殖およびc-mycの転写誘導に関与するSTAMの活性化, さらにRas-ERK経路およびJNKシグナル伝達経路の活性化に関与し, Jak/STAT系とは独立にIL-2

依存性増殖シグナルを伝達するPyk2の活性化⁴⁴⁾が阻害されると考えられる(図2)。CP-690550はIL-2Rシグナルのみでなく γ c鎖を共有する他のサイトカイン受容体(IL-4, 7, 9, 15, 21), 特に β c/ γ c鎖を共有するIL-15Rを介するシグナル伝達も阻害すると推定される。

CP-690550は膨大なスクリーニング, 原物質の化学修飾, 分子立体構造の解析と設計の結果開発された特異的Jak3阻害薬である⁴³⁾。種々のJak kinase阻害薬が開発されたが, 最初に開発されたAG490(tryphostin B42)はJak2およびJak3を阻害することにより, IL-2依存性T細胞増殖を抑制するが, 特異的なJakキナーゼ阻害薬ではない。WHIP131(JANEX1), WHIP154は白血病細胞におけるJak3の選択的阻害薬であり, WHIP131はNODマウスにおける1型糖尿病の発症および骨髄移植モデルにおけるGVHDを抑制する。PNU156804はIL-2, 4, 7, 15刺激によるJak3依存性のT細胞増殖を抑制する^{43,45)}。CP-690550は経口投与可能な, Jak3の強力かつ選択的阻害薬であり, その投与により脾内リンパ球数の減少(NK1.1⁺TCR β ⁻, CD3⁺CD8⁺), 遅延型過敏反応の抑制, MLRの抑制, マウス心移植における生着延長などの効果が認められる^{46,47)}。マウス心移植における生着はCsAとの併用によりさらに延長する。またサル腎移植におけるCP-690550の生着延長効果はCsAのそれよりも優れていたと報告されている⁴⁸⁾。米国のA3921021 Study Groupは臨床腎移植においてCP15群(CP-69050 15 \rightarrow 10mg/日), CP30群(CP-69050 30 \rightarrow 15mg/日)およびTac群(いずれもMMF, ステロイド併用)の3群間で比較しているが, 感染症発生率はややCP15群で多いものの, 拒絶反応発生率はCP15群で低く, 推定GFRはCP15群で優れていたと報告している⁴⁹⁾。

Jak3阻害の機序については, Jak3の分子構造は7つのドメイン(C末端からJH1~JH7)で構

成され、JH1はキナーゼドメイン、JH3-4はSH2ドメイン、N末端約550アミノ酸はIL-2R γ c鎖との結合領域とされており、この結合領域は γ c鎖との結合のみでなくキナーゼ活性の維持にも関与するとされることから、N末端の結合領域を標的的部位とすることによりJak3が γ c鎖より解離し、キナーゼ活性を抑制するのではないかと推定されている^{12,43}。Jak3はTCR/CD3と会合し、そのシグナル伝達にも関与している可能性が指摘されていることから、Jak3阻害薬はIL-2Rを介したシグナル伝達のみでなく、TCR/CD3を介したシグナル伝達も制御する可能性があり、今後の解明が期待される。

E. 細胞周期調節薬

細胞周期調節薬としてはsirolimus (SRL), everolimus (RAD)などのmTOR阻害薬があげられる。SRL, RADはmTORを特異的に阻害することにより、cyclin-dependent kinase (CDK)阻害, p27などのcyclin kinase inhibitory proteins (CKIs)の蓄積, p70 S6 kinase阻害, eIF-4E遊離阻害などにより、G1期からS期への進行を阻害し、細胞周期を制御する²³。SRLおよびRADは特定の分子を標的とした薬剤ではあるが、前節で述べた理由により分子標的治療薬とはよばないのが一般的である。

むすび

分子生物学、遺伝子工学の進歩により疾患の発生機序およびその病態が分子レベルあるいは遺伝子レベルで解明されつつあり、それに伴って疾患の発生および病態に関連した分子あるいは遺伝子を標的とした治療薬の開発が試みられている。特に臓器移植、自己免疫疾患、悪性腫瘍の分野で分子標的治療薬が開発されつつある。本稿では臓器移植における分子標的免疫抑制薬について概説し

た。

臓器移植における免疫抑制の目標は特異的免疫抑制であり、究極的には免疫寛容の誘導である。また免疫寛容に至る過程における課題は移植抗原に対するhyporesponsivenessを誘導し、最少の免疫抑制で長期生着を得ることである。これは臓器移植における免疫抑制のみでなく、自己免疫疾患の進展の防止、治療にも応用可能である。しかし治療の標的特異性が高まることは、必ずしも期待される治療効果の特異性を高めるとは限らない。特定の分子を起点として分岐する複数のシグナル伝達経路が存在する場合、その起点の分子を阻害することにより期待される作用以外の作用がもたらされることもあり得る。また高等生物では一つの分子、あるいは経路を阻害しても、他の分子あるいは経路が代替ないし代償する機構が存在する。したがって標的特異性が高まれば高まるほど、どの分子を標的とするかが重要となる。そのためには活性化および抑制性シグナルの伝達経路の包括的な理解が不可欠であろう。

また分子標的治療薬の登場は、単なる免疫抑制、あるいは免疫賦活という概念から、免疫調節(immunomodulation)の概念への転換が求められているといえよう。たとえば移植抗原に対する免疫応答を抑制しつつ同時に感染防御免疫を賦活するという、従来は二律背反と考えられていた治療戦略も可能となる時代が到来したことを実感させる。今後の分子標的治療薬のますますの展開に期待したい。

文献

- 1) Dustin ML. Coordination of T cell activation and migration through formation of the immunological synapse. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 987: 51-9.
- 2) Weiss A, Samelson LE. T-lymphocyte activation. In: Paul WE. editor. *Fundamental Immunology.* Philadelphia: Lippincott; 2003. p321-63.
- 3) Cambell PM, Halloran P. T cell activation. In:

- Tilney NL, Strom TB, Paul LC. editors. *Transplantation Biology — Cellular and Molecular Aspects*. Philadelphia; Lippincott: 1996. p.411-34.
- 4) Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER. 非受容体型チロシンキナーゼによるシグナル伝達経路. シグナル伝達 (Signal Transduction, by Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER), 上代淑人, 監訳. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004. p.287-301.
 - 5) Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER. 蛋白質の脱リン酸とリン酸化. シグナル伝達 (Signal Transduction, by Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER), 上代淑人, 監訳. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 東京: 2004. p.375-95.
 - 6) Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. Cell-to-cell signaling: Hormones and receptors. In: Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. editors. *Molecular Cell Biology*. W.H. Freeman; 2000. p.848-909.
 - 7) Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER. リン酸化と脱リン酸: プロテインキナーゼAとプロテインキナーゼC. シグナル伝達 (Signal Transduction, by Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER), 上代淑人, 監訳. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004. p.191-226.
 - 8) Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER. 受容体型チロシンキナーゼによるシグナル伝達経路. シグナル伝達 (Signal Transduction, by Gomperts BD, Klamer IJM, Tatham PER), 上代淑人, 監訳. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2004. p. 259-85.
 - 9) Sanchez-Lockhart M, Marin E, Miller J, et al. Cutting edge: CD28-mediated transcriptional and posttranscriptional regulation of IL-2 expression are controlled through different signaling pathways. *J Immunol*. 2004; 173: 7120-4.
 - 10) 辻野志穂, 谷口維紹. IL-2シグナル伝達と非受容体型チロシンキナーゼ. 細胞のシグナリング. *Molecular Medicine*. (臨時増刊号, 西塚泰美, 貝淵弘三, 丸山敬, 編). 1999; 36: 386-93.
 - 11) Minami Y, Nakagawa Y, Kawahara A, et al. Protein tyrosine kinase Syk is associated with and activated by the IL-2 receptor: Possible link with the c-myc induction pathway. *Immunity* 1995; 2: 89-100.
 - 12) Leonard WJ. Type 1 cytokines and interferons and their receptors. In: Paul WE. editor. *Fundamental Immunology*. Philadelphia: Lippincott; 2003. p.701-73.
 - 13) Cooper GM, Hausman RE. Cell signaling. In: Cooper GM, Hausman RE. editors. *The Cell—A Molecular approach*. Washington: ASM Press; 2007. p.599-648.
 - 14) Nourse J, Firpo E, Flanagan WM, et al. Interleukin-2-mediated elimination of the p27Kipl cyclin-dependent kinase inhibitor prevented by rapamycin. *Nature*. 1994; 372: 570-3.
 - 15) Takeshita T, Asano H, Ohtani K, et al. Cloning of the γ chain of the human IL-2 receptor. *Science*. 1992; 257: 379-82.
 - 16) Miyazaki T, Kawahara A, Fujii H, et al. Functional activation of Jak1 and Jak3 by selective association with IL-2 receptor subunits. *Science*. 1994; 266: 1045-7.
 - 17) Takeshita T, Arita T, Higuchi, et al. STAM, signal transducing adaptor molecule, is associated with Janus kinases and involved in signaling for cell growth and c-myc induction. *Immunity*. 1997; 6: 449-57.
 - 18) Miyazaki T, Takaoka A, Nogueira L, et al. Pyk2 is a down-stream mediator of the IL-2-coupled Jak signaling pathway. *Genes Dev*. 1998; 12: 770-5.
 - 19) Cooper GM, Hausman RE. Cell death and cell renewal. In: Cooper GM, Hausman RE. editors. *The Cell—A Molecular approach*. Washington: ASM Press; 2007. p.689-718.
 - 20) 神田善伸. 抗CD52モノクローナル抗体 (Alemtuzumab: Campath H, MabCampath). In: 元吉和夫, 大野竜三, 編. *分子標的治療薬—作用機序と臨床*. 東京: メディカルレビュー社; 2005. p.185-92.
 - 21) Calne RY, Susan D, Waldmann H, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation*. 1999; 68: 1613-6.
 - 22) Knechtle SJ, Pirsch JD, Sollinger HW, et al. A pilot study of Campath-1H induction plus Rapamycin monotherapy in renal transplantation. [abstract 45]. *Transplantation* 2002; 74: 32-3.
 - 23) 寺岡 慧, 加藤容二郎, 淵之上昌平, 他. mTOR阻害剤エベロリムスの腎臓移植における使用経験. 今日の新移植. 2006; 19: 190-8.
 - 24) Abrahamian GA, Cosimi AB. Antilymphocyte globulin and monoclonal antibodies. In: Morris

- PJ. editor. *Kidney transplantation. Principles and practice*. Saunders; 2001. p. 289-309.
- 25) Abramowicz D, Sehandere L, Goldman M. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2 and gamma interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1989; 47: 606-8.
 - 26) Friend PJ, Hale G, Waldemann H, et al. Phase I study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation*. 1999; 68: 1632-7.
 - 27) Norman DJ, Vincenti F, Light SE, et al. Phase I trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation*. 2000; 70: 1707-12.
 - 28) Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med*. 1998; 338: 1813-21.
 - 29) Larsen CP, Pearson TC, Adams AB, et al. Rational development of LEA29Y (belatacept), a high-affinity variant of CTLA-4G with potent immunosuppressive properties. *Am J Transplant*. 2005; 5: 443-53.
 - 30) Vincenti F, Larsen C, Charpentier B, et al. Costimulation blockade with belatacept in renal transplantation. 2006; 353: 770-81.
 - 31) Matthews J, Ramos E, Bluestone A. Clinical trials of transplant tolerance: slow but steady progress. *Am J Transplant*. 2003; 3: 794-803.
 - 32) Adams AB, Shirasugi N, Durtham MM, et al. Calcineurin inhibitor-free CD28 blockade-based protocol protects allogeneic islets in nonhuman primates. *Diabetes*. 2002; 51: 262-70.
 - 33) Kirk AD, Tadaki DK, Harlan DM, et al. Induction therapy with monoclonal antibodies specific for CD80 and CD86 delays the onset of acute renal allograft rejection in non-human primates. *Transplantation*. 2001; 72: 377-84.
 - 34) Bashuda H, Kimikawa M, Okumura K, et al. Renal allograft rejection is prevented by adoptive transfer of anergic T cells in nonhuman primates. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1896-902.
 - 35) Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody CD20. *Blood*. 1994; 83: 435-45.
 - 36) Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*. 2002; 74: 1207-10.
 - 37) Kahan BD, Ponticelli C, Kelly P. Immunosuppressive drugs: pharmacology. In: Kahan BD, Ponticelli C. editors. *Principles and practice of renal transplantation*. London: Martin Dunitz; 2000. p.251-314.
 - 38) Kahan BD, Ponticelli. Established immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: Kahan BD, Ponticelli C. editors. *Principles and Practice of Renal Transplantation*. London: Martin Dunitz; 2000. p.349-414.
 - 39) Teraoka S, Sato S, Fuchinoue S, et al. Comparative study of clinical outcome in kidney transplantation between early steroid withdrawal protocol using basiliximab, calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil and steroid. *Transplant Proc*. 2005; 37: 791-4.
 - 40) Evenou JP, Brinkmann V, Zenke G, et al. Enzymatic and cellular characterization of NVP-AEB071, a novel and selective protein kinase C (PKC) inhibitor that blocks early T cell activation, and its use to define the role of PKC in T cells. Abstracts the 2006 World Transplant Congress.
 - 41) Bruns Ch, Pally C, Morris R, et al. NVP-AEB071, a novel oral inhibitor of early T-cell activation, prolongs rat cardiac allograft survival when used alone and in combination with cyclosporine, everolimus or FTY720. Abstracts the 2006 World Transplant Congress.
 - 42) Slade A, Bartlett M, Schmouder R, et al. NVP-AEB071 pharmacokinetics: combination with everolimus does not result in clinically relevant interaction. Abstracts the 2006 World Transplant Congress.
 - 43) Papageorgiou AC, Wikman LEK. Is Jak3 a new drug target for immunomodulation-based therapies? *TRENDS in Pharmacological Sciences*. 2004; 25: 558-62.
 - 44) Benbernou N, Muegge K, Durum S. Interleukin (IL)-7 induces rapid activation of Pyk2, which is bound to Janus kinase 1 and IL-7 α . *J Biolog Chemistry*. 2000; 275: 7060-5.
 - 45) Cetkovic-Cvrlje M, Tibbles HE. Therapeutic

- potential of Janus kinase 3 (Jak3) inhibitors. *Curr Pharmaceutical Design*. 2004; 10: 1767-84.
- 46) Kudlacz E, Perry B, Changelian P, et al. The novel Jak-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. *Am J Transplant*. 2004; 4: 51-7.
- 47) Changelian PS, Flanagan ME, Borie DC, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific Janus kinase 3 inhibitor. *Science*. 2003; 302: 875-8.
- 48) Borie DC, Changelian PS, Morris RE, et al. Immunosuppression by the Jak3 inhibitor CP-690, 550 delays rejection and significantly prolongs kidney allograft survival in nonhuman primates. *Transplantation*. 2005; 79: 791-801.
- 49) Leventhal J, Busue S, Chan G, et al (A3921021 Study Group). 12-month follow up of phase 2A trial of CP690550, a Jak3 inhibitor, in de novo kidney transplant recipients. Abstracts 13th ESOT Congress & 15th ETCO Congress, 2007.

2. 糖尿病性腎症に対する腎移植

東京女子医科大学糖尿病センター講師 馬場園哲也

同 泌尿器科教授 田邊 一成

同 腎臓外科教授 寺岡 慧

key words diabetic nephropathy, kidney transplantation, pancreas transplantation

動 向

腎移植は末期腎不全に対する根治療法であり、患者の生命予後およびquality of life (QOL) の点で、透析療法に比べ明らかに優れている。しかしわが国では、後述するように腎移植の総数自体が少ないうえに、糖尿病性腎症に対して腎移植が行われることはきわめて少ない。本稿では、糖尿病性腎症に対する腎移植の現状および問題点を述べたうえで、我々の経験からその意義に関して考察したい。

A. 糖尿病性腎症に対する腎移植の現状

糖尿病性腎症に起因する末期腎不全患者の増加は全世界的な傾向である¹⁾。日本透析医学会統計調査委員会の報告²⁾によると、2005年にわが国で慢性透析療法を導入された糖尿病性腎症患者は14,325名であり、この年の全透析導入患者34,157名中42.0%を占めている。また米国においても、2003年に末期腎不全治療（透析療法および腎移植）を開始した102,567名中、糖尿病性腎症は45,330名(44.2%)と報告されている¹⁾。

一方腎不全治療方法の選択に関しては、わが国

表1 2004年にわが国で行われた腎移植症例の原疾患（文献3より改変）

原疾患	生体腎	献腎・脳死体腎	合計
糸球体腎炎	449 (61.8%)	133 (76.9%)	582 (64.7%)
腎・尿路疾患	62 (8.5%)	7 (4.0%)	69 (7.7%)
糖尿病性腎症	61 (8.4%)	5 (2.9%)	66 (7.3%)
遺伝性疾患・先天性代謝異常	48 (6.6%)	13 (7.5%)	61 (6.8%)
血管性, 血管炎腎症 (自己免疫性疾患を含む)	35 (4.8%)	3 (1.7%)	38 (4.2%)
高血圧	14 (1.9%)	0 (0.0%)	14 (1.6%)
その他の全身性疾患	9 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (1.1%)
間質性腎炎	5 (0.7%)	1 (0.6%)	6 (0.7%)
その他	13 (1.8%)	0 (0.0%)	13 (1.4%)
不明	25 (3.4%)	5 (2.9%)	30 (3.3%)
記入なし	6 (0.8%)	5 (2.9%)	11 (1.2%)
合計	727 (100%)	173 (100%)	900(100.0%)

と米国では全く状況が異なっている。すなわち2003年の1年間に米国では、慢性腎不全患者に対して死体腎移植8,705件および生体腎移植6,466件、計15,171件の腎移植が行われているが¹⁾、わが国で同年に行われた腎移植は866件にとどまっている³⁾。さらに原疾患別の腎移植レシピエント患者数をみると、糖尿病性腎症は、米国の死体腎移植の24.7%、生体腎移植の21.0%を占めるのに対し¹⁾、わが国では死体腎移植173例中5例(2.9%)、生体腎移植727例中61例(8.4%)にすぎない(表1)³⁾。

B. 糖尿病性腎症に対する腎移植の成績

糖尿病患者に対する米国の腎移植成績に関しては、United Network for Organ Sharing (UNOS)の報告⁴⁾によると、表2に示すように、移植腎生着率および患者生存率とも、他の腎疾患とほぼ同等の成績が得られている。

一方わが国の成績について、1964年から2001年までに行われた腎移植8,313例での検討⁵⁾によると、生体腎移植の10年生着率は、IgA腎症618例で71.4%であるのに対し、糖尿病性腎症146例では40.5%、献腎移植の10年生着率は、IgA腎症89例で49.8%に対し、糖尿病性腎症49例では35.8%であり、いずれも糖尿病性腎症で劣っていた。

C. 当施設における成績

著者らの施設では、1982年1月から2006年10月までに100例の糖尿病性腎症に対し、計105回の腎移植を行っている。100例の性別は男性63例、女性37例、糖尿病型は1型40例、2型60例、糖尿病発症あるいは診断時、透析導入時、および腎移植時の平均年齢はそれぞれ 25 ± 14 (SD) 歳、 41 ± 12 歳、 43 ± 12 歳であり、糖尿病性腎不全患者の中でも比較的若年の患者が腎移植の対象となっている。腎移植前の腎不全治療は血液透析88例、CAPD 8例であり、他の4例は腎不全保存期に腎移植が行われた。

105回の腎移植の内訳は、一次移植100回、二次移植5回、提供者別の分類では生体腎移植89回、献腎移植16回であり、後者のうち4回は脳死体からの移植であった。移植臓器は10回で腭腎同時移植が行われ、105回は腎のみの移植であったが、そのうち5回で腎移植後に腭移植が行われた。

移植成績は、図1に示すように、一次移植100例における5年、10年、15年生着率はそれぞれ92.4%、76.0%、76.0%、105回の腎移植の5年、10年、15年生着率はそれぞれ77.3%、50.5%、50.5%であった。

それでは腎移植は、糖尿病性腎症患者の予後を実際に改善しているのであろうか。糖尿病性腎症に限らず、腎移植と透析療法の患者生存率を単純

表2 米国の腎移植における原腎疾患別5年生着率および生存率の比較

1998年から2003年までにUnited Network for Organ Sharing (UNOS)に登録された米国における腎移植成績(文献4より改変)。

	5年患者生存率				5年移植腎生着率			
	死体腎		生体腎		死体腎		生体腎	
	N	%	N	%	N	%	N	%
糸球体疾患	9,135	88.4	9,192	93.8	11,272	71.0	10,349	81.1
糖尿病	7,934	73.0	6,571	82.9	8,485	64.9	7,069	76.6
高血圧	6,662	82.1	3,518	89.5	7,308	65.3	3,686	77.5

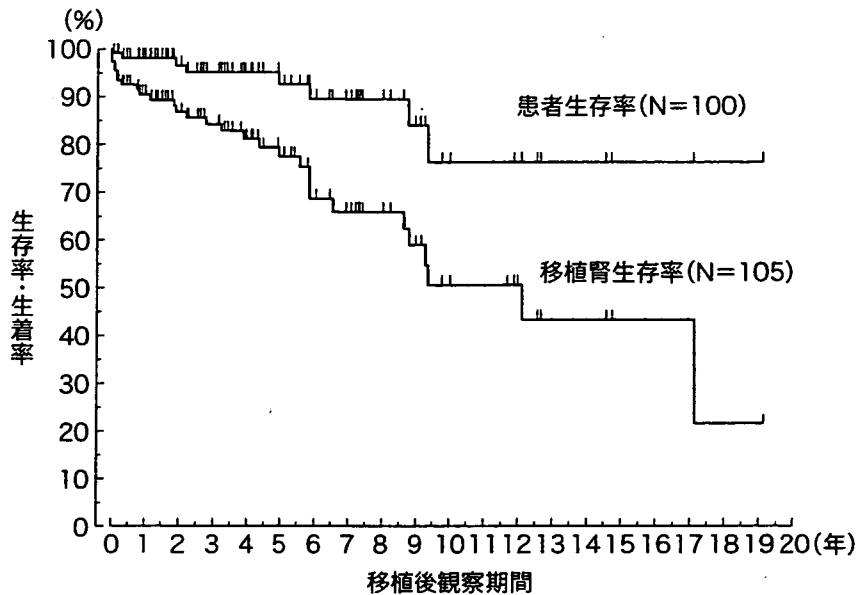


図1 当施設で行われた糖尿病性腎症に対する腎移植の生着率および生存率

に比較することには問題がある。すなわち一般に腎移植患者は若年であり、全身合併症も比較的軽度であるため、透析患者に比べて予後が良好となることは当然予想される。そこで透析導入後腎移植を受けていない糖尿病性腎症患者のうち、透析導入時年齢を腎移植患者の透析導入時年齢の分布と一致させ、さらに予後に影響しうる全身疾患などを補正したうえで、両者の透析導入時からの生存率を比較した⁶⁾。その結果、透析患者に対する腎移植患者の相対死亡危険度は0.336となり、糖尿病性腎症に対する腎移植は生存率改善に寄与することが明らかとなった。

D. 免疫抑制剤の糖尿病に対する影響

臓器移植に必須の免疫抑制剤のうち、ステロイドはインスリン感受性低下（抵抗性）を、カルシニューリン阻害剤（シクロスポリンおよびタクロリムス）はインスリン分泌低下を惹起することによって、耐糖能障害を起こすことはよく知られており、臓器移植後の新規糖尿病発症は重大な合併症である⁷⁾。このことからすでに糖尿病を合併し

ている腎不全患者では、腎移植後の免疫抑制剤の使用による血糖コントロールの悪化が懸念されてきた。

図2に、当施設で腎移植を行った1型糖尿病10名および2型糖尿病9名における移植後のヘモグロビンA_{1c} (HbA_{1c}) の推移を示す。移植時1型糖尿病ではコントロールが不良であったが、移植後むしろHbA_{1c}は低下した。2型糖尿病では1年後にHbA_{1c}が軽度上昇したが、インスリンを増量することによって2年後には低下傾向を示している。移植後も食事療法を適切に行い、充分量のインスリンを使用することによって、多くの場合良好な血糖コントロールを維持することは可能である。

最近臨床応用された免疫抑制剤である basiliximab (シムレクト[®]) は、活性化Tリンパ球表面に発現するインターロイキン1受容体α鎖 (CD25) に対するヒト-マウスキメラ型モノクローナル抗体であるが⁸⁾、その使用によって移植後1カ月以内の急性拒絶反応発生率を有意に抑制させることが明らかとなり、カルシニューリン阻害剤の減量や早期のステロイドの離脱が試みられ

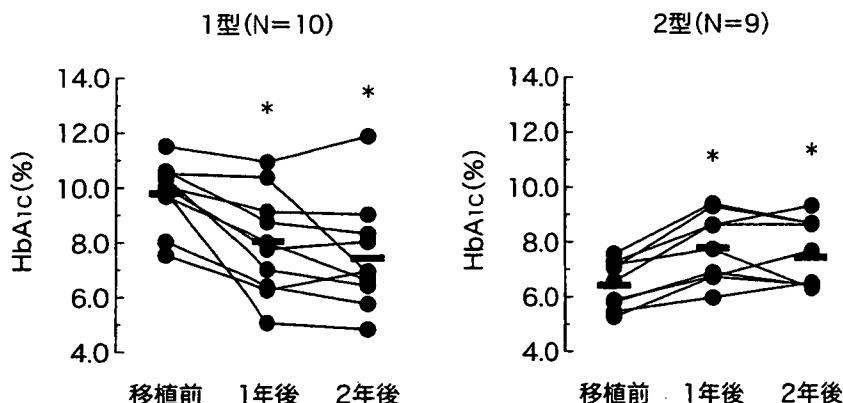


図2 糖尿病性腎症患者における腎移植後のHbA1cの変化
(* $p < 0.05$ vs 移植前)

ている⁹⁾。basiliximabの使用によってステロイドの離脱が可能となれば、糖尿病腎移植患者における血糖コントロールの改善に寄与しうると考えられる。

E. 移植腎の糖尿病性腎症の再発

糖尿病患者に腎のみの移植を行った場合、移植腎に糖尿病性腎症が再発することは、1976年にすでにMauerら¹⁰⁾が報告している。すなわち腎移植後2年以上生着した糖尿病患者12例中10例において、5年以内、最短2.5年に糸球体の糖尿病性変化が認められている。さらにNajarianら¹¹⁾は、腎移植を行った265例の1型糖尿病患者のうち2例において、移植の8.5～13.6年後に糖尿病性腎症の再発により腎機能の廃絶をきたしたと報告している。臍腎同時移植を行った場合、臍移植による血糖正常化によって移植腎に腎症の再発がみられないことから¹²⁾、移植後の糖尿病コントロールが不良な場合には腎症が再発しうると考えられる。

当施設では、糖尿病性腎症の所見を早期に診断する目的で、腎移植後5年以上経過した糖尿病患者に対して原則的にプロトコル生検を行っているが、これまでに腎症の再発によると思われる移植腎機能の廃絶をきたした例は経験していない。

F. 糖尿病性腎症患者における腎移植の適応

糖尿病性腎症患者における腎移植の適応は、非糖尿病患者と変わらない。個々の患者によって状態が異なるため一律に年齢の上限を設けることは困難である。当施設における糖尿病腎移植患者の最高年齢は69歳であった。

ただし腎不全に至った糖尿病患者では、一般に腎以外の全身疾患の合併も高頻度にみられるため¹³⁾、腎移植の適応を検討するうえでそれらの評価は重要である。特に虚血性心疾患の合併の有無は移植後の生命予後を規定する重要な因子であるため、移植を希望する糖尿病患者に対しては、心機能の評価を充分行う必要がある。増殖糖尿病網膜症による視力障害が高度な場合でも、腎移植自体には支障はないが、活動性の硝子体出血がある場合には、硝子体手術などによって安定した後に移植を行うことが望ましい。

G. 糖尿病性腎症に対する腎移植の意義

現在わが国で透析療法を受けている糖尿病性腎症患者の平均年齢は64歳であり²⁾、また透析導入時すでに虚血性心疾患など動脈硬化性血管障害の合併が高頻度にみられることなどから、実際に腎移植の適応となりうる糖尿病患者は少ないと考

表3 糖尿病性腎症に対する腎移植の問題点

1. 慢性糸球体腎炎などに比べ高齢の患者が多い。
2. 生体腎の提供者となる両親，兄弟などに糖尿病の合併が多い。
3. 虚血性心疾患などの心合併症が高頻度にみられる。
4. 血管吻合に用いる動脈の高度硬化性病変。
5. 移植後の免疫抑制剤による糖尿病の悪化。
6. 術後感染症。
7. 無力性膀胱に伴う移植後の排尿障害。
8. 移植腎の糖尿病性腎症再発。
9. 網膜症による視力障害が高度な場合，移植後の社会復帰が望めない。
10. 移植後も網膜症，神経障害，動脈硬化が進行する。

えられる。さらに上に述べた，腎移植後免疫抑制剤が血糖コントロールを悪化させうることや，移植腎に腎症が再発する可能性以外にも，表3に示すように，糖尿病患者に対する腎移植にはいくつかの問題があることも事実である。しかし非糖尿病患者に比べると長期移植成績は劣るものの，透析を継続することに比べて生命予後およびQOLの向上が期待されることは明らかである。1型糖尿病や若年の2型糖尿病では動脈硬化性血管障害が軽度のことが多く，腎移植の積極的適応と考えてよいと思われる。

インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病性腎不全に対しては，インスリン治療および透析の両者から解放される隣腎同時移植が，より望ましい治療法といえる^{14,15)}。臓器移植法施行後わが国ではこれまでに約20例の脳死隣腎同時移植が行われ，良好な成績が報告されている。しかし2006年10月31日現在，121名の1型糖尿病患者が隣腎同時移植を希望し，日本臓器移植ネットワークに登録している一方で¹⁶⁾，年間移植数がいまだ数例にとどまる現状がある。家族からの生体腎提供の可能性がある場合には，まず腎のみの移植を行い，その後隣移植を二次的に行う選択肢も検討すべきであろう。

むすび

以上糖尿病性腎症に対する腎移植について，最近の現状と問題点を中心に概説した。死体腎移植数の著しい増加はわが国では当面期待しがたく，生体腎移植に頼らざるを得ないが，透析療法を受けている糖尿病性腎症患者の予後やQOLを考慮すると，今後わが国においても，糖尿病性腎症に対する腎移植をもっと積極的に考えていく必要がある。

文献

- 1) Excerpts from the United States Renal Data System 2005 Annual Data Report. Atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2006; 47 (Suppl 1): S1-S283.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況. 2005年12月31日現在. 日本透析医学会; 2006.
- 3) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2005)-4. 2004年実施症例の集計報告-(2). 移植. 2005; 40: 456-65.
- 4) United Network for Organ Sharing (URL): <http://www.unos.org/>
- 5) 日本臨床腎移植学会, 日本移植学会. 腎移植臨床登録集計報告(2005)-3. 2003年追跡調査報告. 移植. 2005; 40: 358-68.
- 6) 馬場園哲也, 寺岡 慧, 武田将伸, 他. 糖尿病性腎不全に対する腎移植の予後に関する研究. 糖尿病. 1995; 38: 347-52.
- 7) First MR, Gerber DA, Hariharan S, et al. Post-

- transplant diabetes mellitus in kidney allograft recipients: incidence, risk factors, and management. *Transplantation*. 2002; 73: 379-86.
- 8) Nashan B, Moore R, Amlot P, et al. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet*. 1997; 350: 1193-8.
- 9) Teraoka S, Sato S, Kai K, et al. Early steroid withdrawal protocol using basiliximab in kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2004; 36 (Supple 2S): 478S-82S.
- 10) Mauer SM, Barbosa J, Vernier RL, et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1976; 295: 916-20.
- 11) Najarian JS, Kaufman DB, Fryd DS, et al. Long-term survival following kidney transplantation in 100 type I diabetic patients. *Transplantation*. 1989; 47: 106-13.
- 12) Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, et al. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med*. 1989; 321: 80-5.
- 13) 馬場園哲也. 糖尿病性腎症患者に対する透析. 血液浄化療法ハンドブック[改訂第3版]. 透析療法合同専門委員会, 編著. 協同医書出版社; 2004. p. 327-32.
- 14) 馬場園哲也, 寺岡 慧, 朝長 修, 他. 膵移植後のインスリン依存型糖尿病患者における膵内分泌機能. *糖尿病*. 1992; 35: 909-17.
- 15) 杉谷 篤, 田中雅夫. 膵臓移植. *綜合臨牀*. 2006; 55: 2063-70.
- 16) 日本臓器移植ネットワーク(URL): <http://www.jotnw.or.jp/>

第六版

糖尿病学

基礎と臨床

編集

門脇 孝
石橋 俊
佐倉 宏
戸邊 一之
野田 光彦

▶ 膵島移植の現状と将来の可能性

概説

内因性インスリン分泌が枯渇または著しく低下した糖尿病に対しては、インスリン療法が行われている。最近種々のインスリン製剤の開発や投与方法の考案がなされ、綿密な血糖の調節とそれに伴い合併症の予防・抑制に大きな効果をあげている。しかしながらいわゆる Brittle 型など一部の症例ではきわめて血糖コントロールが困難であり、頻回の低血糖発作や合併症の進行にて著しい quality of life (QOL) の低下がみられる。このような症例に対して、生理的内分泌補充療法としての膵臓移植または膵島移植が適応となる。膵臓よりランゲルハンス島のみを取り出して移植する膵島移植は、1型糖尿病など重症糖尿病に対する安全で低侵襲の根治療法である(図1)。1974年ミネソタ大学において臨床膵島移植が開始されたが^{1,2}、最近までその成績は他の臓器移植に比較して不良であった³。2000年カナダのアルバータ大学が導入した新たなプロトコル(Edmonton protocol)によりきわめて高いインスリン離脱率が報告され^{4,5}、膵島移植症例が急増し、カナダにおいては保険適応となるなど、欧米においては1型糖尿病に対する治療法として確立しつつある。

わが国においても1996年より、膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」が中心となり、national projectの形で臨床膵島移植実施準備を進めてきた。「膵島移植班」では、わが国の膵島移植実施を全国統一チームで行い、公平・公正に行うことを基本原則として1998年「膵島移植の指針」⁶を刊行した。膵島移植は糖尿病、糖尿病腎症を対象とする医療であり、膵臓移植や腎臓移植との整合性をとる必要があり、その位置づけは複雑であった。「膵島移植班」では議論を重ね、膵島移植を組織移植の範疇で扱い、臓器移植とは独立して行うことが妥当であると結論した。組織移植医療においては、現在各組織移植の自主ネットワークがつくられているが、「膵島移植班」でもこれらを参考にしながら、膵島移植自主ネットワークの構築を行った⁷。Quality Control委員会、自主管理委員会、適応検討委員会、膵島移植評価委員会を設置し、常に公平・公正に移植を遂行するシステムを構築した(図2)。また倫理に関する問題や安全性の確保の条件とし

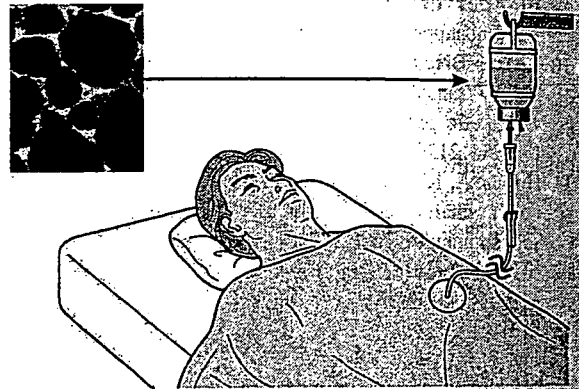


図1 膵島移植法

分離された膵島は点滴法にて門脈内に投与される。きわめて安全性が高く、患者さんの負担も少ない。

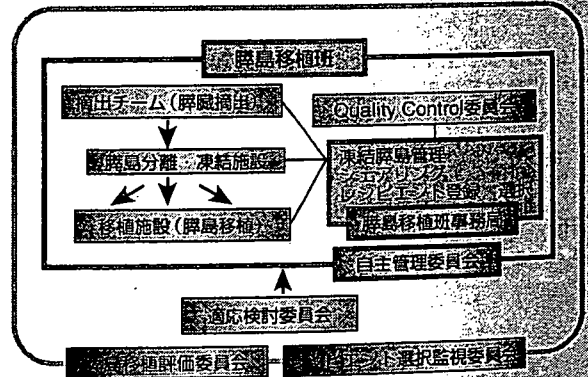


図2 わが国における膵島移植実施体制

て、日本組織移植学会のガイドライン^{8,9}を遵守して行っていくこととなった。厚生労働省、日本臓器移植ネットワーク、関連学会などとの調整を行いわが国の膵島移植臨床実施体制を作成してきたが、2003年9月に膵島分離が開始された。2004年4月には心停止ドナー膵提供の膵島移植の臨床が開始され、まさにわが国では膵島移植医療のスタートを切ったばかりである。すでに2005年4月までに27例の膵島分離、8例の1型糖尿病患者に対して14回の膵島移植が行われており、その有効性も明らかになってきた。一方、臓器提供の少ないわが国においては膵臓移植との整合性を再度議論する声もあり、今後の膵臓移植、膵島移植の利点、欠点から適応の検討、長期成績も含めた検討が必要である。本稿では、1型糖尿病治療のオプショ

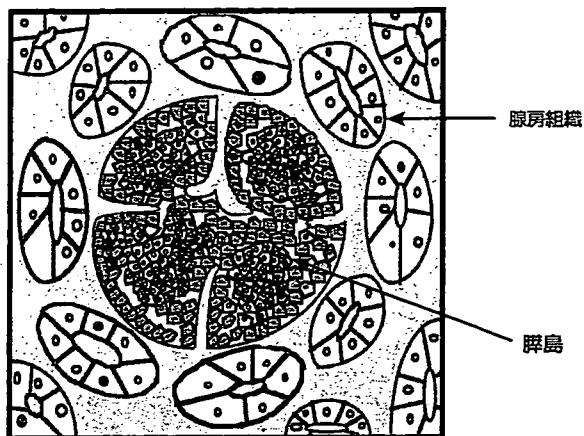


図3 膵組織シエーマ

膵島は膵臓内に島のように見える細胞塊でグルカゴンを分泌するα細胞、インスリンを分泌するβ細胞などの細胞から構築される。(膵島移植実施マニュアル 第2版, 膵島移植の説明書より抜粋)

ンとしての膵島移植の有効性のメカニズム, 欧米ならびにわが国の臨床例から得られた「エビデンス」「適応/実際の進め方」「今後の展望」について, わが国で施行された膵島分離・凍結保存, 膵島移植症例の検討を含め報告する。

メカニズム

膵島は膵臓組織の約1~2%の体積を占める100~500μmの球状あるいは楕円状の細胞塊で, α細胞(グルカゴンを分泌), β細胞(インスリンを分泌)などの内分泌細胞から構築される(図3)。膵臓から膵島のみを取り出す方法はコラゲナーゼ消化法という酵素を用いて行うものでLacyらにより開発された¹⁰。分離された膵島は通常の細胞培養技術で長期間の培養が可能である。また分離された膵島は移植された部位にて単独で生存し, インスリンを分泌し血糖値を下降させることが多くの基礎的研究で証明されている。動物実験のみでなく, 臨床例においても膵島を糖尿病患者に移植することにより, 膵島自身が高血糖に反応してインスリンを分泌し, 個体の血糖値を生理的に調節でき, 十分な量と良好な機能の膵島が移植されれば1型糖尿病においてもインスリン離脱が可能であることがわかって¹¹。膵島移植は他の臓器移植と異なり, 膵臓から膵島を取り出す膵島分離, 膵島の培養, 凍結保存, 移植という幾つかの工程から成り立っている。膵島分離, 培養, 凍結保存の工程は無菌的に行う必要があり, 米国においてはアメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)による厳密な基準設定が行われている¹²。わが国においても「膵島移植班」でGMP基準に準拠する施設の基準(案)を作成し, 厳密な品質管理を行っている。膵島分離は膵島移植の成績を左右する最も重要な工程であり種々の工夫がなさ

表1 Edmonton immunosuppression protocol for islet allograft

- 1 Sirolimus (0.2 mg/kg P. O. → 0.1 mg/kg P. O. Drug level: 12~15 ng/mL [3 Mo], 7~10 ng/mL [> 3 Mo])
- 2 Tacrolimus (1 mg P. O. × 2/day Trough level: 3~6 ng/mL)
- 3 Daclizumab (1 mg/kg I. V. every 2 weeks, total 5 doses)

One-Year Insulin Independence by ERA

C-Peptide Negative Type-1 Diabetic Recipients; 1990~1999; n=237*

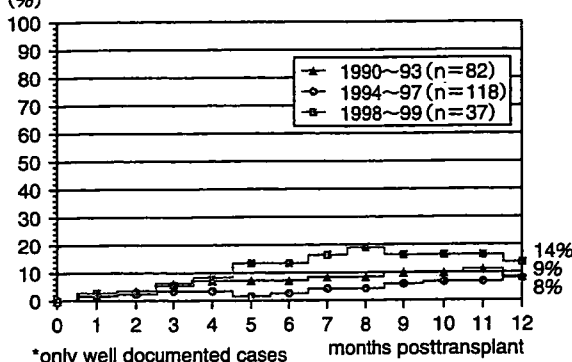


図4 1型糖尿病に対する膵島移植後のインスリン離脱率
1990年代は1年インスリン離脱率はわずかに8~14%であった。(文献3より引用)

れてきた。現在は純化型コラゲナーゼ(リベラーゼ)という酵素を用いて膵臓を消化し, ファイコール比重遠心法などを用いて外分泌組織から膵島を分離抽出する方法が用いられる^{13,14}。分離された膵島は通常短時間培養され, 新鮮膵島移植されるか, もしくは凍結保存される。臨床膵島移植の際には安全性を考慮し, 膵島の培養には動物やヒト血清を含まない無血清培養液が使用される。凍結保存は膵島移植などの組織・細胞移植の実施, 定着のためには必須の技術である。プログラムフリーザーを用いて緩徐に凍結する方法が多く用いられ, 解凍後に新鮮膵島の60~80%の回復率が得られている¹⁵。膵島移植の方法は種々の方法が基礎的に研究されてきたが, 現在の標準法は門脈穿刺, カニューレーションしたあと, 門脈を通して点滴法にて膵島浮遊液を肝臓に移植する方法である。移植された膵島は肝臓内で門脈末梢に着床し, インスリンを分泌すると考えられている。移植は局所麻酔のみで行われ, 患者さんの負担は軽く, 合併症もほとんどみられない。移植後の拒絶反応の抑制は他の臓器移植と同様, 免疫抑制薬の複合投与を行うが, Edmonton protocolではステロイドを加えない特殊な免疫抑制法を用いている(表1)。

エビデンス

分離された膵島が移植されて糖尿病の病態を是正し根治させることは, 多くの動物(マウス, ラット, イ

No. of Adult Islet Allografts in Patients with Diabetes by Year from 1974 through 2000

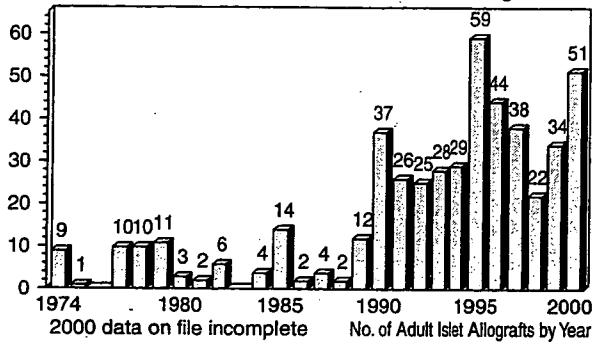


図5 膵島移植症例数
1990年代に症例数の増加がみられる。(文献3より引用)

ヌ、ブタなど)実験モデルにて明らかになっている。しかしながら欧米において1970年代に臨床実施が開始された膵島移植の成績は1990年代までは不良であり、1年インスリン離脱率はわずかに10%前後であった(図4)。成績不良の主因はヒトを含む大動物膵からの膵島分離が長く困難であったことである。1980年代にRicordiらにより自動膵島消化装置が開発され、ブタ、ヒトなど大動物の膵臓から移植可能なレベルの収量と純度を有する膵島分離が可能となった^{16,17}。この開発により移植実施施設数、臨床例数ともに1990年代に増加した(図5)。しかしその治療成績は十分なものはいかなかった。成績が飛躍的に向上したのは2000年に報告されたカナダ、アルバータ大学のEdmonton protocolである。膵島移植を施行した7例全例がインスリン離脱を達成するというセンセーショナルなものであった⁴。この成績向上の要因として以下の項目があげられる。①条件のよい膵臓を使用する(脳死ドナーで温阻血時間が10分以内)、②分離後凍結保存はせずにただちに移植する、③インスリン離脱するまで追加移植を行う、④腎不全のない患者に移植する、⑤ステロイドを使用せず、シロリムス、低濃度のタクロリムス、ダクリズマブを併用した免疫抑制法を行う。Edmonton protocolはそのセンセーショナルな成績から米国、カナダ、ヨーロッパを中心に多施設共同研究が行われている。しかしながら、いまだ長期の成績をエビデンスとして確定する観察期間を経たおらず、今後真価が問われることとなる。

一方わが国でも膵・膵島移植研究会主導によるnational projectとしての膵島移植の臨床実施が開始された。2003年9月~2005年4月に27例の膵島分離が行われ、うち14例が8人の患者に移植された(表2:「膵島移植班」事務局(福島県立医科大学第1外科の公表データ))。わが国では27例中26例が心停止ドナーであり、いわゆる marginal donor がほとんどであり、膵島収量のばらつきが大きかった。移植された例と凍結保存された例を比較すると、 $464,707 \pm 88,247$

表2 わが国の膵島分離・膵島移植症例

No.	ドナー	収量 (IEq)	使用	投与インスリン
1	脳死	177,800	凍結保存	
2	心停止	183,066	凍結保存	
3	心停止	324,575	凍結保存	
4	心停止	60,120	凍結保存	
5	心停止	350,400	移植	減量
6	心停止	133,059	凍結保存	
7	心停止	491,040	移植	減量
8	心停止	18,693	凍結保存	
9	心停止	30,933	焼却	
10	心停止	406,082	移植	減量
11	心停止	158,507	凍結保存	
12	心停止	130,640	凍結保存	
13	心停止	122,040	凍結保存	
14	心停止	474,000	移植	インスリン離脱
15	心停止	511,038	移植	減量
16	心停止	353,029	移植	減量
17	心停止	598,262	移植	減量
18	心停止	533,806	移植	減量
19	心停止	106,067	凍結保存	
20	心停止	78,107	凍結保存	
21	心停止	291,084	移植	減量
22	心停止	196,317	移植	減量
23	心停止	37,840	凍結保存	
24	心停止	479,656	移植	減量
25	心停止	380,726	移植	減量
26	心停止	447,931	移植	減量
27	心停止	869,826	移植	減量

(2003.9~2005.4.「膵島移植班」事務局)

(移植例), $133,943 \pm 88,680$ (凍結保存例)と移植例では収量が有意に($p < 0.001$)高かった。また移植例と凍結保存例では総阻血時間に有意な差($p < 0.05$)を認めたことより、移植に使用可能な高収量の膵島を得るためには総阻血時間の短縮が重要な因子であると考えられた。移植は8例(3回移植1例, 2回移植4例, 1回移植3例)であるが、現在インスリン離脱したのは2回移植した1例のみであり、心停止ドナー提供膵から得られた膵島は脳死ドナーに比較して viability が低いことが示唆される。しかし膵島移植を施行した全例で低血糖発作の消失、インスリン投与量の低下が得られており、膵島移植の一定の有効性が臨床的に示されたといえる。いまだわが国では膵島移植は第一歩を踏み出したばかりであり、エビデンスを得るには至っていない。今後はさらに臨床例を蓄積するとともに、長期のインスリン分泌能を慎重に観察していく必要がある。さらに悪条件ドナー膵から高収量、高機能の膵島が分離可能な方法を工夫することや凍結保存膵島を移植に用いることなどを実行していく必要がある。

表3 わが国の膵島移植適応基準

膵島移植適応基準	
1 適応	① 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする ② 糖尿病専門医の治療努力によっても、血糖コントロールが困難 ③ 原則として75歳以下 ④ 膵臓移植、膵島移植につき説明し、膵島移植に関して、本人・家族、主治医の同意が得られている
2 禁忌	① 重度の心疾患、肝疾患 (心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する) ② アルコール中毒 ③ 感染症 ④ 悪性腫瘍(5年以内に既往がないこと) ⑤ 重症肥満 ⑥ 未処置の網膜症 ⑦ その他移植に適さないもの

適応/実際の進め方

「膵島移植班」ではわが国ですでに臨床が開始されている膵臓移植と Edmonton protocol をベースとして、膵島移植のドナーの適応条件、レシピエントの適応基準を作成し、膵臓摘出、保存・搬送、膵島分離・凍結保存、シェアリング、移植実施の工程およびレシピエント登録、選択を可及的にマニュアル化、標準化した。

- ドナー適応基準：組織移植学会の基準を満たし、70歳未満で、かつ糖尿病、膵炎の既往がなく、アルコール依存症がないこととする。摘出された臓器の保存・搬送には Kuroda らの開発した神戸大学2層法^{18,19} または UW 液を用いる。
- 膵島分離・培養・凍結保存：FDA の膵島分離施設基準¹² を参考として、現在は施設ごとの工夫がされており、完全な標準化は今後の課題である。以下のことを原則とした。①膵管にカニューレションして膨化させること、②消化酵素はリペラーゼを用いることが望ましい、③COBE2991 cell processor を用いて膵島を精製する、④全行程に動物由来の血清 (fetal bovine serum など) を使用しない、などである。Quality Control としての感染予防に関しては、①ドナー適応基準を遵守、②無菌操作、③細菌、真菌培養検査、④動物由来血清の不使用、などを遵守する。分離膵島の機能検査として static incubation の方法をマニュアル化して統一した。
- 膵島移植の適応、レシピエント登録：膵島移植の具体的な適応基準は表3に示す。膵島移植の適応は適応検討委員会において決定される。
- 膵島移植の実施：当初は Edmonton protocol にしたがって、新鮮膵島移植を実施する。レシピエント選択は以下の順で行われる。①地域性(分離・凍結施設に

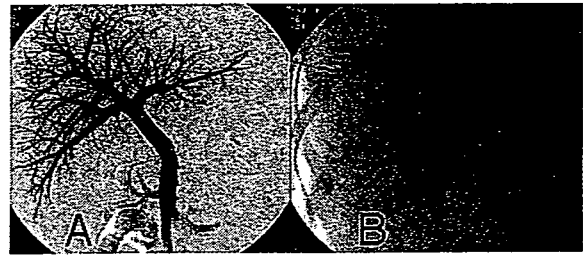


図6 膵島移植前門脈造影(A)、移植後スポンゼルによる穿刺ルート塞栓(B)
(国立病院機構千葉東病院外科・放射線科)

登録されている)、②ABO血液型一致、③すでに膵島移植を受け、インスリン離脱が得られていない例、④待機日数。

- 国立病院機構千葉東病院の膵島移植症例：10代女性。Brittle型糖尿病。インスリン必要量は計48u、血中Cペプチド： $<0.05 \text{ ng/mL}$ 。局所麻酔した後、超音波ガイドに門脈穿刺し、門脈造影を施行した(図6)。その後膵島浮遊液を20分間かけて門脈内に点滴注入し移植を完了した。免疫抑制法は Edmonton protocol とした。移植後は合併症なく、血糖コントロールの改善と低血糖発作の消失、インスリン使用量の減少が得られ(図7)、インスリン離脱は得られなかったが患者のQOLに著明な改善がみられ、現在追加の移植待機中である。

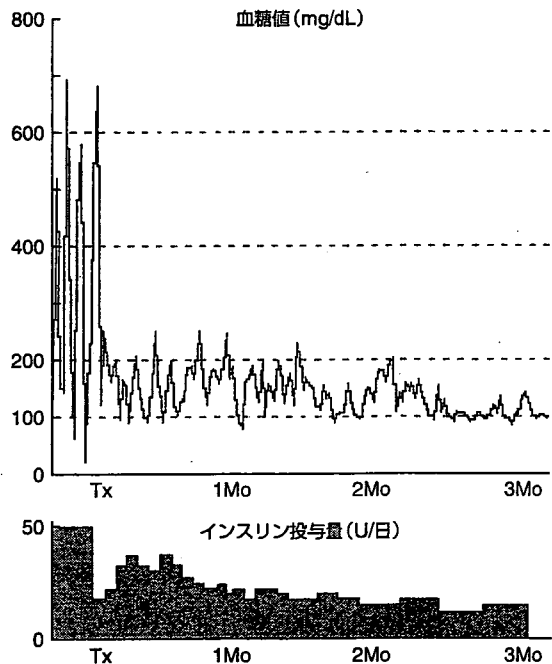


図7 膵島移植後経過
低血糖発作の消失、インスリン投与量の減少がみられたが、インスリン離脱は達成しなかった。(国立病院機構千葉東病院外科)

5

今後の展望

膵島移植は欧米においても、わが国においても本格的に臨床応用されたばかりの医療である。Edmonton protocolの導入により、その成績は飛躍的に上昇したことは間違いないが、今後の有効性に関しては長期の成績をみていく必要があり、臨床例の蓄積と問題点の解決を常に行っていくことがさらなる成績向上につながる。とりわけ膵島移植においては膵島分離・培養という他の臓器移植とは異なる技術が必要であり、移植医や糖尿病内科医などの臨床医のみならず、基礎医学者、技術者の協力、参画が必須である。またわが国においてはドナー数の増加やドナー条件の改善の対策が必要であり、膵島移植専任のコーディネーター育成にも力を入れる必要がある。また現在は巨額の費用を要する膵臓摘出、保存・搬送、膵島分離、凍結保存、膵島移植は各施設の研究費などで負担している。今後わが国での本医療の定着には先進医療、保険医療の認定が必須である。国立病院機構千葉東病院で施行した膵島移植症例の経験から、本医療がきわめて安全・低侵襲かつ有効な治療であり、1型糖尿病で苦しんでいる方への福音となることを実感した。また細胞移植医療の経験は今後開発・臨床応用が期待される再生医療に直結するものであり、さらに技術的改善、医療費のシステム構築、社会への認識などの点で改善をはかれば、将来有望な糖尿病治療法となると確信する。

参考文献

- 1 Najarian JS, Sutherland DER et al : Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 9: 233-236, 1977
- 2 Sutherland DER, Matas AJ et al : Pancreatic islet cell transplantation. *Surg Clin North Am* 58:365-382, 1978
- 3 Islet Transplant Registry, Newsletter # 9, Vol. 8, 2001 (www.med.uni-giessen.de/itr/)
- 4 Shapiro AM, Lakey JR et al : Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343:230-238, 2000
- 5 Ryan EA, Lakey JR et al : Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes* 50:710-719, 2001
- 6 膵・膵島移植研究会編：膵島移植の指針, 1998
- 7 膵・膵島移植研究会 膵島移植ワーキンググループ膵島移植班編：膵島移植実施マニュアル, 2002(初版), 2004(第2版)
- 8 島崎修次, 北村惣一郎ほか：ヒト組織を利用する医療行為の倫理的問題に関するガイドライン. *日本組織移植学会雑誌* 1:35-44, 2002
- 9 北村惣一郎, 島崎修次ほか：ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保：保存・使用に関するガイドライン. *日本組織移植学会雑誌* 1:45-49, 2002
- 10 Lacy PE, Kostianovski M : Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 16:35, 1967
- 11 Scharp DW, Lacy PE et al : Insulin independence after islet transplantation into type 1 diabetic patient. *Diabetes* 39:515-518, 1990
- 12 Weber DJ, McFarland RD et al : Selected food and drug administration review issues for regulation of allogenic islets of Langerhans as somatic cell therapy. *Transplantation* 74:1816-1820, 2002
- 13 Kenmochi T, Miyamoto M et al : improved quality and yield of islets isolated from human pancreata using a two-step digestion method. *Pancreas* 20:184-190, 2000
- 14 Kenmochi T, Asano T et al : Purification of pancreatic islets using hydroxyethyl starch-Collins solution. *Transplant Proc* 33:670-671, 2001
- 15 Maruyama M, Kenmochi T et al : Simplified method for cryopreservation of islets using hydroxyethyl starch and dimethyl sulfoxide as cryoprotectants. *Transplant Proc* 36:1133-1134, 2004
- 16 Ricordi C, Finke EH et al : A method for the mass isolation of islets from the adult pig pancreas. *Diabetes* 35:649-653, 1986
- 17 Ricordi C, Lacy PE et al : An automated method for the isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 37:413-420, 1988
- 18 Matsumoto S, Qualley SA et al : Effect of the two-layer (University of Wisconsin solution-perfluorochemical plus O₂) method of pancreas preservation on human islet isolation, as assessed by the Edmonton Isolation Protocol. *Transplantation* 74:1414-1419, 2002
- 19 Lakey JR, Tsujimura T et al : Preservation of the human pancreas before islet isolation using a two-layer (UW solution-perfluorochemical) cold storage method. *Transplantation* 74:1809-1811, 2002

特集

糖尿病腎症発症と適正管理

糖尿病腎症に対する 腎移植および膵腎移植 —適応・現況・展望*

馬場園 哲也**
花井 豪**
木内 由香**
坊内 良太郎**
大田 真理**
林 俊秀**
岩本 安彦**
寺岡 慧***

Key Words : diabetic nephropathy, kidney transplantation, pancreas transplantation, regenerative medicine

はじめに

糖尿病腎症に由来する末期腎不全の治療法として、非糖尿病腎疾患と同様、透析療法(血液透析、腹膜透析)および腎移植(死体腎移植、生体腎移植)が行われる。さらに、1型糖尿病患者に対しては、膵腎同時移植という選択肢もある。糖尿病腎症に対する腎移植および膵腎移植の適応と、欧米およびわが国における現況を概説した上で、糖尿病腎症に対する移植療法の展望について考察を加えたい。

糖尿病腎症に対する腎および膵腎移植の適応

1. 腎移植の適応

腎移植は慢性腎不全に対する根治療法であり、後述するように、生命予後およびquality of life (QOL)の点で、透析療法に比べ明らかに優れている。腎移植はその提供者によって、死体腎移植(献腎移植)と生体腎移植に分類される。本来であれば、亡くなった方から提供された臓器の

みを移植に用いるべきであるが、臓器提供がきわめて少ないわが国では、後述するように、生体腎移植の割合が大きい。

糖尿病腎症患者における腎移植の適応は、非糖尿病患者と変わらないと考えてよい。また、個々の患者によって状態が異なるため、一律に移植可能な年齢の上限を設けることは困難である。ただし、腎不全に至った糖尿病患者では、一般に腎以外の全身疾患の合併も高頻度にみられるため¹⁾、結果的に適応となる患者の年齢は、非糖尿病患者に比べて低くなる。現在わが国で透析療法を受けている糖尿病患者の平均年齢は64歳であり²⁾、また透析導入時すでに冠動脈疾患など動脈硬化性血管障害の合併が高頻度にみられることなどから、実際に腎移植の適応となりうる糖尿病患者数は少ないと考えられる。当施設で腎移植を行った糖尿病患者における腎移植時の平均年齢は43±12(SD)歳であり、最高年齢は69歳であった³⁾。

腎移植の適応を検討する上で全身合併症の評価は重要である(表1)。とくに、冠動脈疾患合併の有無は移植後の生命予後を規定する重要な因子であるため、移植を希望する糖尿病患者に対しては、心エコーや核医学検査(心筋シンチグラフィ)などによって心機能の評価を十分行う必

* Indications, current status, and perspective of kidney and pancreas transplantation in patients with diabetes mellitus.

** Tetsuya BABAZONO, M.D., Ph.D., Ko HANAI, M.D., Yuka KIUCHI, M.D., Ryotaro, BOUCHI, M.D., Mari OTA, M.D., Toshihide HAYASHI, M.D. & Yasuhiko IWAMOTO, M.D., Ph.D.: 東京女子医科大学糖尿病センター(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1); Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo 162-8666, JAPAN

*** Satoshi TERAOKA, M.D., Ph.D.: 東京女子医科大学腎臓外科

表1 糖尿病腎症に対する腎移植の問題点

1. 慢性糸球体腎炎などに比べ高齢の患者が多い。
2. 生体腎の提供者となる両親、兄弟などに糖尿病の合併が多い。
3. 虚血性心疾患などの心合併症が高頻度にみられる。
4. 血管吻合に用いる動脈の高度硬化性病変。
5. 移植後の免疫抑制剤による糖尿病の悪化。
6. 術後感染症。
7. 無力性膀胱に伴う移植後の排尿障害。
8. 移植腎の腎症再発。
9. 網膜症による視力障害が高度な場合、移植後の社会復帰が望めない。
10. 移植後も網膜症、神経障害、動脈硬化が進行する

要がある。さらに1型、2型糖尿病を問わず、移植前にルーチンに冠動脈造影を勧めるとの報告もある⁴⁾。冠動脈狭窄を認めた場合でも、経皮的冠動脈インターベンション(PCI)や冠動脈バイパス術(CABG)を行い、心機能が良好で全身状態が安定した状態であれば腎移植は可能である。増殖糖尿病網膜症による視力障害が高度な場合でも、腎移植自体には支障はないが、活動性の硝子体出血がある場合には、硝子体手術などによって安定した後に移植を行うことが望ましい。活動性感染症や悪性腫瘍がある場合、それらが完治していない状態での移植は禁忌である。

移植後投与される免疫抑制剤は、高血糖を惹起するため、血糖コントロールが不良な糖尿病患者では、移植前に十分コントロールしておくことが望ましい。ケトアシドーシス合併時などは、当然腎移植は行えない。

2. 膵腎移植の適応

インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病患者に対する根治療法として、膵移植がある。膵移植は糖尿病腎症や腎移植との関連から、腎不全に至った後に腎移植と同時に「膵腎同時移植(図1)」、腎移植後に膵移植を二次的に行う「腎移植後膵移植」、および腎症がないか軽度の時期に行う「膵単独移植」の3カテゴリーに分類される。

膵腎移植の適応については、上述した腎移植の適応に加え、膵移植を行う必要性として、インスリン分泌の著しい低下が必須となる。移植関係学会合同委員会膵臓移植特別委員会の提唱した膵臓移植の適応基準を表2に示す。このなかで「対象」のうち①は膵腎同時移植および腎移植後膵移植の適応が記載されている。

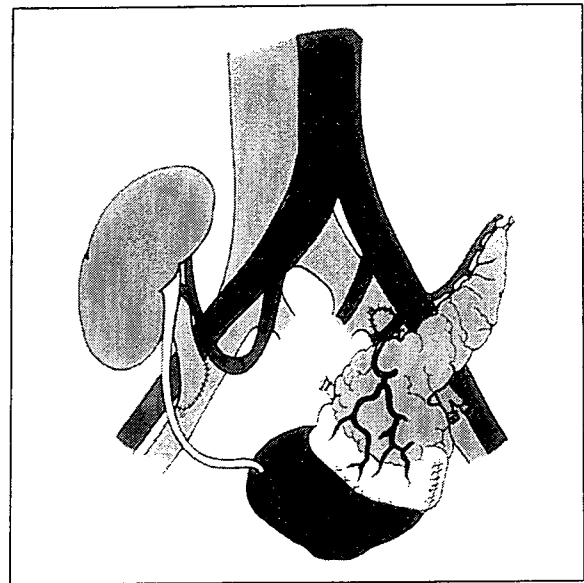


図1 膵管膀胱吻合による膵腎同時移植

糖尿病腎症に対する腎および膵腎移植の現状

1. 腎移植の現状

糖尿病腎症に起因する末期腎不全患者の増加は全世界的な傾向である⁵⁾。日本透析医学会統計調査委員会の報告²⁾によると、2005年にわが国で慢性透析療法を導入された糖尿病腎症患者は14,325名であり、この年の全透析導入患者34,157名中42.0%を占めている。また米国においても、2003年に末期腎不全治療(透析療法および腎移植)を開始した102,567名中、糖尿病腎症は45,330名(44.2%)と報告されている⁵⁾。

一方、腎不全治療方法の選択に関しては、わが国と米国ではまったく状況が異なっている。すなわち2003年の1年間に米国では、慢性腎不全患者に対して死体腎移植8,705件および生体腎

表2 膵臓移植の適応基準(移植関係学会合同委員会, 膵臓移植特別委員会. 平成10年4月20日)

1. 対象

膵臓移植の対象は, 以下の①, ②のいずれかに該当する者であり, かつ, 該当者が居住する地域の適応委員会において長期間にわたる臨床データおよび臨床検査をもとに, 適応ありと判定されたものとする. なお, レシピエントの評価をする際には, 心血管機能と腎機能に十分配慮する必要がある.

①腎不全に陥った糖尿病患者であること.

臨床的に腎臓移植の適応がありかつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており, 移植医療の十分な効能を得る上では膵腎両臓器の移植が望ましいもの.

患者はすでに腎臓移植を受けていてもよいし, 腎臓移植と同時に膵臓移植を受けられるものでもよい.

②IDDM患者で, 糖尿病学会認定医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり, 代謝コントロールがきわめて困難な状態が長期にわたり持続しているもの.

本例に膵臓単独移植を考慮する場合もあり得る.

2. 年齢

年齢は原則として60歳以下が望ましい.

3. 合併症または併存症による制限

①糖尿病性網膜症で進行が予測される場合は, 眼科的対策を優先する.

②活動性の感染症, 活動性の肝機能障害, 活動性の消化性潰瘍.

③悪性腫瘍

悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し, この間に再発の徴候がなく, 根治していると判断される場合は禁忌としない.

④その他

膵臓移植地域1適応検討委員会が移植治療に不相当と判断したものも対象としない.

(<http://www.ptccc.jp/guideline.htm>より引用)

表3 2004年にわが国で行われた腎移植症例の原疾患

原疾患	生体腎	献腎・脳死体腎	合計
糸球体腎炎	449 (61.8%)	133 (76.9%)	582 (64.7%)
腎・尿路疾患	62 (8.5%)	7 (4.0%)	69 (7.7%)
糖尿病性腎症	61 (8.4%)	5 (2.9%)	66 (7.3%)
遺伝性疾患・先天性代謝異常	48 (6.6%)	13 (7.5%)	61 (6.8%)
血管性, 血管炎腎症 (自己免疫性疾患を含む)	35 (4.8%)	3 (1.7%)	38 (4.2%)
高血圧	14 (1.9%)	0 (0.0%)	14 (1.6%)
その他の全身性疾患	9 (1.2%)	1 (0.6%)	10 (1.1%)
間質性腎炎	5 (0.7%)	1 (0.6%)	6 (0.7%)
その他	13 (1.8%)	0 (0.0%)	13 (1.4%)
不明	25 (3.4%)	5 (2.9%)	30 (3.3%)
記入なし	6 (0.8%)	5 (2.9%)	11 (1.2%)
合計	727 (100%)	173 (100%)	900 (100.0%)

(文献⁵⁾より引用改変)

移植6,466件, 計15,171件の腎移植が行われているが⁵⁾, わが国で同年に行われた腎移植は866件にとどまっている⁶⁾. さらに, 原疾患別の腎移植レシピエント患者数をみると, 糖尿病腎症は,

米国の死体腎移植の24.7%, 生体腎移植の21.0%を占めるのに対し⁵⁾, わが国では死体腎移植173例中5例(2.9%), 生体腎移植727例中61例(8.4%)にすぎない(表3)⁶⁾.