

表 4 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

	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

1998~2003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<sup>4)</sup>より引用改変)

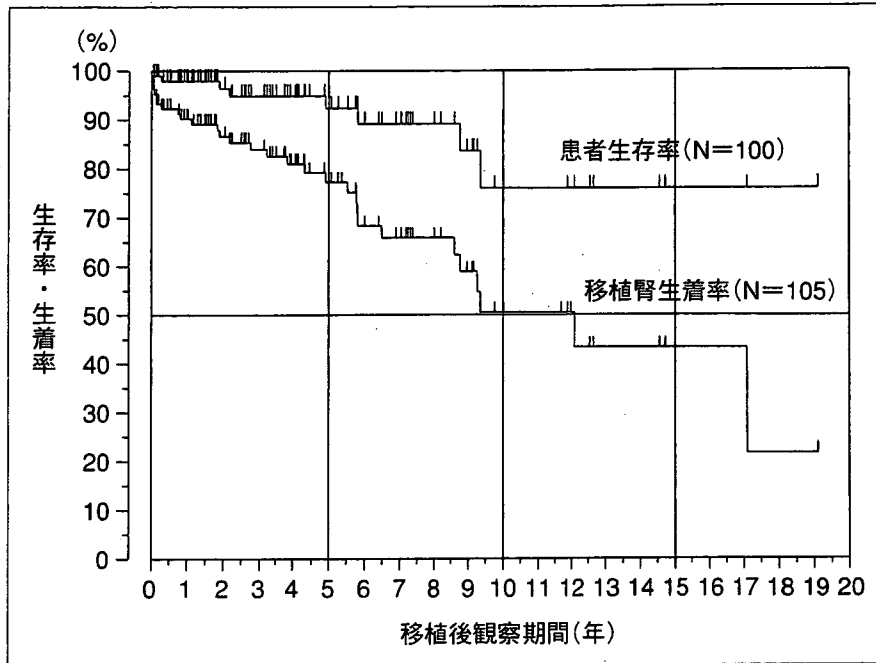


図 2 当施設で行われた糖尿病腎症に対する腎移植の生着率および生存率

糖尿病患者に対する腎移植成績に関しては、米国United Network for Organ Sharing(UNOS)の報告<sup>7)</sup>によると、表 4 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、1964~2001年までに行われた腎移植8,313例での検討<sup>8)</sup>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、糖尿病腎症146例では40.5%であった。また献腎移植の10年生着率は、IgA腎症89例で49.8%であるのに対し、糖尿病腎症49例では35.8%であり、生体、献腎移植とも、その成績は糖尿病腎症で劣っていた。

われわれの施設では、1982年1月~2006年10月までに100例の糖尿病腎症に対し、計105回の腎移植を行っている<sup>3)</sup>。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、腎移植時、および腎移植時の平均(±SD)年齢はそれぞれ25±14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。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回で臍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回で腎移植後に臍移植が行われた。移植成績は、図 2 に示すように、一次移植100例における5年、10年、15年生存率はそれぞれ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。

2. 臍腎移植の現状

臍移植は1966年ミネソタ大学ではじめて施行

されて以来、近年では世界で年間約1,800例を超える膵移植が行われるようになった。わが国では1984年に筑波大学で脳死ドナーからの初の膵腎同時移植が行われ、その後1990年以降当院で心停止ドナーからの膵移植が本邦ではじめて長期生着を得て以来、1994年までに15例の膵移植が実施された。その後、腎の配分ルールが変更され、一時膵移植の実施が不可能となったが、1997年臓器移植法の施行とともに脳死ドナーからの膵移植が可能となった。臓器移植法の施行後は2007年3月までに35例(脳死移植33例、心停止移植2例)の膵臓移植が行われている<sup>9)</sup>。

膵移植のカテゴリーのうち、膵腎同時移植がこれまでもっとも多く行われているが、最近では後2者の成績も向上しており、移植実施数も増加している。International Pancreas Transplant Registryによる2000年以降の全米の集計<sup>10)</sup>では、1年および3年のレシピエント生存率は全体で95%および88%、1年移植膵生着率は膵腎同時移植85%、腎移植後膵移植78%、膵単独移植76%とされている。

移植膵が生着した場合、移植直後より血中Cペプチド値は増加し、インスリンの投与が不要となる<sup>11)</sup>。頻回のインスリン皮下注射や自己血糖測定、さらには高・低血糖症状から開放されるため、QOLは劇的に向上する。

### 糖尿病腎症に対する腎および膵腎移植の展望

腎移植、膵腎移植いずれも臓器提供者があつてはじめて成り立つ医療であるため、臓器提供のきわめて少ないわが国では、移植数が限られることはやむをえない。そのため糖尿病腎症で腎移植を希望する場合には、まず家族からの腎提供が可能かどうかを検討せざるをえない。ただし、医療者側から患者の家族に対し積極的に腎提供を勧めることは、過大な圧力となるため厳に慎むべきである。あくまで生体腎移植という治療法の情報提供にとどめるべきであり、患者および提供者となりうる家族の間で十分な合意の得られた場合にのみ、腎移植を考慮する必要がある。

膵移植に関しては、平成19年4月2日現在、

129名が膵腎同時移植を、28名が膵のみの移植を希望し、日本臓器移植ネットワークに登録している一方で、年間移植数がいまだ数例にとどまる現状がある<sup>9)</sup>。そのため、生存する家族から提供された膵の一部を移植する生体部分膵移植<sup>12)</sup>も米国を中心に以前より施行されており、本邦でも2007年3月末までに10例が施行され、良好な成績をあげている。しかし、片腎あるいは肝の一部を提供する生体腎あるいは肝移植と異なり、部分膵提供者への長期にわたる安全性、とくに耐糖能に対する影響を保証できるかに関しては、現時点で不明といわざるをえない。したがってその実施には、慎重な判断が必要となる。

膵移植にかわる1型糖尿病に対する根治療法として、膵島移植と膵再生医療がある。膵島移植は、提供された膵臓から膵島を分離、精製し、移植する細胞(組織)移植である。2000年にShapiroら<sup>13)</sup>がエドモントン・プロトコルを発表して以来、施行症例が増加しており、本邦でも2004年に心停止ドナーからの膵島移植が施行され<sup>14)</sup>、症例が蓄積されつつある。膵島移植の特徴として、低血糖発作の激減、血糖値の安定化、インスリン離脱の可能性に加え、臓器移植である膵移植に比べ、低侵襲であることがあげられる。しかし1人のレシピエントに対し、複数ドナーの膵臓からの膵島分離が必要であり、1回の移植では長期間のインスリン離脱が維持できないこと、膵移植同様、免疫抑制剤によるβ細胞障害などが問題点としてあげられる。上述したような本邦における慢性的なドナー不足の状況では、多数例への膵島移植は困難である。このような状況で2005年1月、京都大学のMatsumotoらが世界初の生体膵島移植に成功した<sup>15)</sup>。1ドナーの部分膵からの分離であったが、十分量の膵島が分離され、長期の生着が確認されている<sup>16)</sup>。生体部分膵移植同様、膵の一部を健常者から摘出するという倫理的および医学的な問題は残るが、期待される治療法である。

一方、臓器移植ではない膵β細胞の再生医療に注目が集まっている。再生医療でインスリン分泌を回復させるには、①体外で分化させたβ細胞を細胞移植する、②自己の内在性幹細胞からβ細胞へ分化させる、の2通りの方法が考え

られる<sup>17)</sup>。いずれの方法も基礎実験レベルにおいては着実な成果があがっているが、臨床レベルでの応用可能となるかに関しては、不明であった。最近ブラジルから、新規に1型糖尿病と診断された14~31歳の1型糖尿病患者15名を対象に、発症後6週間以内に高用量免疫抑制剤(シクロフォスファミド+抗胸腺細胞グロブリン)投与と自分の血液から採取した造血幹細胞の自家移植を組み合わせた治療を行うことにより、14名の患者で7~36か月間(平均18.8月)インスリン治療からの離脱が可能となったことが報告された<sup>18)</sup>。今後の長期的観察およびランダム化比較試験による追試が必要である。

### おわりに

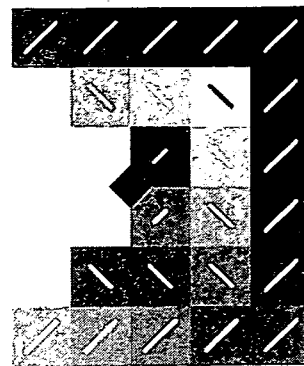
以上、糖尿病腎症に対する腎あるいは脾腎移植の現状をまとめた。いずれも優れた治療法であることは間違いないが、その恩恵をこうむる患者数がきわめて少ないのが現状である。今後わが国における臓器提供の増加を期待したい。加えて、脾再生医療もすでに臨床での成功例が報告されるようになった。近い将来、1型糖尿病が完治する可能性も示唆される。

### 文 献

- 1) 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]. 東京:協同医書出版社;2004. p. 327.
- 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) 馬場園哲也, 田邊一成, 寺岡 慧. 糖尿病性腎症に対する腎移植. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, ほか・編. Annual Review 腎臓2007. 東京:中外医学社;2007. p. 183.
- 4) Witczak BJ, Hartmann A, Jenssen T, et al. Routine coronary angiography in diabetic nephropathy patients before transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6: 2403.
- 5) 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.
- 6) 太田和夫. 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.
- 7) United Network for Organ Sharing. Available form: <http://www.unos.org/>.
- 8) 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.
- 9) 日本臓器移植ネットワーク. Available from: <http://www.jotnw.or.jp/>.
- 10) International Pancreas Transplant Registry. Available form: <http://www.iptr.urm.edu/>.
- 11) 馬場園哲也, 寺岡 慧, 朝長 修, ほか. 脾移植後のインスリン依存型糖尿病患者における脾内分泌機能. *糖尿病* 1992; 35: 909.
- 12) Zielinski A, Nazarewski S, Bogetti D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant from living related donor: a single-center experience. *Transplantation* 2003; 76: 547.
- 13) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230.
- 14) Matsumoto S, Tanaka K. Pancreatic islet cell transplantation using non-heart-beating donors (NHBDs). *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 227.
- 15) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al. Insulin independence after living-donor distal pancreatectomy and islet allotransplantation. *Lancet* 2005; 365: 1642.
- 16) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, et al. Follow-up study of the first successful living donor islet transplantation. *Transplantation* 2006; 82: 1629.
- 17) 坊内良太郎, 馬場園哲也. 糖尿病と移植・再生医療. *ホルモンと臨床* 2007; 55: 465.
- 18) Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568.

\* \* \*

# 腎移植



寺岡 慧

東京女子医科大学腎臓外科教授

腎移植は末期腎不全に対する根治的治療法として、すでに定着した治療法です。免疫抑制法の進歩、周術期管理の改善によりその成績も向上し、また ABO 血液型不適合者間の腎移植も可能になるなど、その適応も拡大しつつあります。

## 腎移植の概要

.....

### ●腎移植の目的

腎不全の病態の解明、透析療法の進歩により、末期腎不全の治療は改善しつつありますが、透析治療による制約、食事・水分摂取の制限など生活上の制約に加えて、長期透析合併症、女性における妊娠・出産の問題、小児における成長・発育障害など、種々の解決すべき問題が残されています。

腎移植は末期腎不全に対する根治的治療であり、その目的は上記の諸問題を解決し、Quality of Life (QOL) を向上させることです。

### ●腎移植の分類

死後、善意によって提供された腎臓を移植する献腎移植と、健康な近親者から提供された腎臓を移植する生体腎移植とに分類されます。献腎移植は、脳死ドナーからの腎移植と心臓が停止した死後に提供された腎の移植とに分類されます。欧米では献腎移植の占める

比率が高いのですが (70~80%)、わが国では逆に生体腎移植の割合が多く (70~75%)、また欧米では献腎移植のうち脳死腎移植がほとんどですが、わが国では心臓が停止した死後に提供された腎を移植することが多いのが実状です。

### ●腎移植の適応

末期腎不全のため透析療法に導入されているか、あるいは透析療法を必要とする患者で、本人および家族が移植を希望しており、活動性の感染症、肝障害、消化性潰瘍、悪性腫瘍が存在しないこと、心肺機能その他の点で手術を安全に行なえることなど、医学的に移植が可能と判断される場合にその適応となります。最近では、透析導入期に透析療法を経ることなく (pre-emptive) 腎移植を行なう症例が増加しつつあります。

年齢の上限については65歳ぐらいまで、下限についてはとくに規定はありませんが体重7~8 kg 以上が望ましいとされています。

原疾患については、高尿酸血症は移植後急速に再発し機能喪失に陥る可能性があるため、よい適応とは考えられていません。膜性増殖性糸球体腎炎、IgA 腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症なども移植後再発する可能性があります。種々の対策のもとに移植が実施されています。糖尿病性腎症では再発を避けるため、移植後に厳格な血糖管理が必要です。

## ●ドナーの適応基準

### ①生体腎移植

原則として70～75歳以下の耐術可能な健康成人で、近親者であること、また自発的に腎の提供を申し出ていること、さらに家族も同意していることが前提です。

腎機能についてはクレアチニンクリアランス70ml/分以上、タンパク尿陰性、尿沈渣も正常であり、腎疾患が存在しないことが医学的条件です。また HIV 抗体、HTLV-1抗体、HBs 抗原、HCV 抗体が陰性であることが原則とされています。尿路感染症、全身性感染症、悪性腫瘍（治療により完治したと考えられる場合は除く）、高度の高血圧および糖尿病などが存在する場合は除外されます。

### ②献腎移植

脳死下での提供は、臓器の移植に関する法律にもとづいて、本人が脳死判定を受け入れ脳死下での腎の提供の意思を書面で表示し、家族がこれを拒まないか、または家族がいない場合に可能となります。心臓が停止した死後の提供の場合は、提供者が蘇生不能で終末期と診断され、家族もこれを受容しており、家族が腎の提供を書面で承諾していることが前提となります。

腎疾患、尿路感染症（下部尿路に局限した感染は除く）、全身性感染症、悪性腫瘍（原発性脳腫瘍および治療により完治したと考えられる場合は除く）が存在する場合、HIV 抗体、HTLV-1抗体、HBs 抗原、HCV 抗体が陽性的場合、クロイツフェルト・ヤコブ病の疑いがある場合、西ナイル熱、狂犬病などの場合は禁忌となります。また高度の高血圧や糖尿病などが存在する場合には除外されます。

年齢の上限については70歳以下が望ましいとされていますが、下限についてはとくに規定はありません。

## ●組織適合性

### ①生体腎移植

従来はドナー・レシピエント間の血液型の一致ないし適合が条件でしたが、最近では免疫抑制法の進歩、血漿交換による赤血球凝集素除去、脾摘などにより、血液型不適合者間の生体腎移植が可能となりました。ただし、移植前に血漿交換により赤血球凝集素価（抗 A 抗体、抗 B 抗体）を低下させることが必要です。HLA（白血球抗原）適合度は、成績に若干の差は存在するものの、必須の条件ではありません。むしろドナーのリンパ球に対する抗体が患者血液中に存在する場合、とくにTリンパ球に対する抗体が存在する場合は、移植後はげしい拒絶反応がおこる可能性があるため移植を見合わせるようになっていきます。

### ②献腎移植

献腎移植におけるレシピエント選定は、血液型一致、HLA 抗原適合度、待機日数、抗 Tリンパ抗体の有無にもとづいた選択基準によって日本臓器移植ネットワークを通じて行なわれます。2002年には、移植腎の虚血時間（腎臓に血液が流れていない時間）を短縮するために、ドナーが発生した県の移植施設に登録した移植待機者が優先され、また小児では思春期以前に移植を行わないと成長発育障害が改善されないため、16歳未満の移植待機者に一定の比率で移植されるように選択基準が改正されました。

## ●免疫抑制法

プレドニゾン、メチルプレドニゾンなどのステロイド、シクロスポリン、タクロリムスなどのカルシニューリン阻害薬（CNI）に、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、アザチオプリン（Az）あるいはミゾリピン（Mz）などの代謝拮抗薬を加えた3剤併用で導入し、移植後3カ月を目途として徐々に減量し、その後は維持量とします。最近ではバシリキシマブ（抗 CD25単抗体）を併用して、

ほかの免疫抑制薬を減量したり、ステロイドを早期に減量ないし中止することが可能となりました。

免疫抑制薬には感染症、腎毒性、耐糖能異常、骨髄抑制などの副作用があるため、血中濃度を測定して、拒絶反応をおこさず、しかも副作用を防止する至適血中濃度（治療域）を維持する必要があります。

上記の免疫抑制法により、拒絶反応の発生頻度は減少しつつありますが（10～20%）、拒絶反応発生時にはステロイドパルス療法を行ない、これが無効な場合にはムロモナブ CD3（OKT3）を投与します。これらの治療により拒絶反応の90～95%は治療可能です。

### ●拒絶反応の種類と診断

#### ①拒絶反応の種類

拒絶反応には移植後3カ月以内に発生する急性拒絶反応と、3カ月以降に発生する慢性拒絶反応があります。急性拒絶反応は主としてTリンパ球が移植腎を攻撃することによりおこりますが、移植前から存在するドナーに対する抗体（既存抗体）によってもおこります。慢性拒絶反応は、移植後産生された抗体が移植腎の血管を攻撃することによりおこります。

#### ②拒絶反応の診断

急性拒絶反応では血清クレアチニン値の急激な上昇、尿量減少などが認められ、CNIの腎毒性、脱水、急性尿細管壊死など他の原因を除外することにより診断しますが、最終的には移植腎生検による病理組織診断により確定します。最近、拒絶反応の診断基準の国際的な標準化について検討が行なわれ、国際分類基準（Banff分類）が提案されました。超音波ドプラーによる移植腎の血流パターンの検討も補助診断として有用です。移植腎腫脹、発熱などが認められることもあります。

慢性拒絶反応では血清クレアチニン値が徐々に上昇し、タンパク尿、浮腫、高血圧、貧血、移植腎萎縮などが徐々に進行します。

上記は腎炎の再発などでも認められ、これらを鑑別するためには移植腎生検が必要です。最近では、これらの慢性期の移植腎の機能障害を慢性移植腎症（CAN）として総称することが提唱されています。

### ●腎移植後合併症

#### ①早期合併症

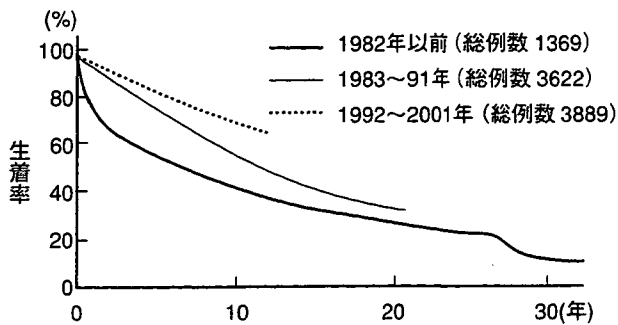
移植後3～4カ月以内の早期合併症としては、移植腎血栓形成、尿瘻、リンパ液瘻・リンパ嚢腫など移植手術に関連した合併症、肺炎・間質性肺炎、尿路感染症、肺血症、真菌症、肝炎などの感染症、腎毒性（CNI）、耐糖能異常（CNI、ステロイド）、骨髄抑制（AZ、MZ、MMF）、消化性潰瘍（ステロイド）など免疫抑制剤による合併症、さらに急性拒絶反応があげられます。肺炎についてはサイトメガロウイルス、ニューモシステイス・カリニによる間質性肺炎が重要で、移植後4カ月以内に発症することが多く、いったん発症すると重症化することがあります。最近では予防法、早期診断法、抗ウイルス薬、ST合剤などにより発生頻度は激減し、また重篤化することもほとんどありません。

#### ②晩期合併症

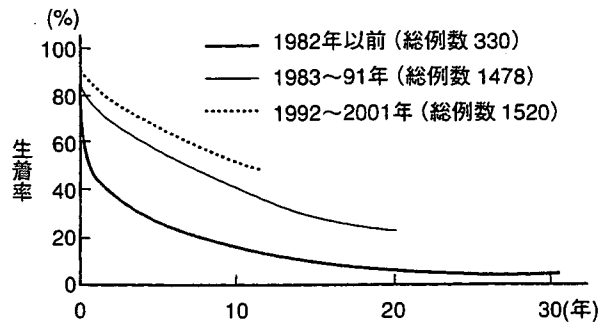
慢性拒絶反応、CNIによる慢性腎毒性、再発性腎炎、慢性移植腎症などは移植腎喪失の原因となり、白内障、緑内障、大腿骨頭壊死、肝炎・肝障害は患者のQOLに大きな影響を及ぼします。高血圧は比較的頻度の高い合併症ですが、心血管系への影響のみでなく移植腎糸球体硬化の原因となるため、血圧管理は非常に重要です。尿路感染症、皮膚真菌症は比較的軽症ですが、肺真菌症、肺結核などの肺感染症では治療に難渋することもあるため注意が必要です。投与される免疫抑制薬によっては貧血、顆粒球減少症、リンパ組織増殖症（CNI、OKT3）などを合併することもあります。

図1 年代別移植腎生着率

A. 生体腎移植



B. 献腎移植



わが国における腎移植の現況

●腎移植件数

1964～2006年末までに生体腎移植は1万4789件(75.6%)、献腎移植は4775件(24.4%)で、総計1万9564件の腎移植が実施されています。年次別にみると、70年以降、年々着実に増加して1989年に808例に達し、以降一時減少に転じていますが、98年以降年々増加しつつあります。99年以降脳死ドナーからの腎移植が開始され、06年末までに82例が実施されています。

また1989年以降のABO式血液型不適合腎移植の総数は851例に達しており、最近では腎移植総数に占める割合は13～18%となっています。

世界的には2004年末までに65万1964例の腎移植が実施されており、04年には米国で1万5330例が、その他の国々で1万5792例の腎移植が実施されています。わが国の腎移植数は06年1136例(生体腎移植939例、献腎移植197例)で、約40年間の累積件数が米国の1年の実施数とほぼ同数というのが実状です。また欧米においては献腎移植が腎移植総数の70～80%を占めているのに対し、わが国では生体腎移植の比率が70～75%と、とくに献腎移植の症例数が少ないのが現状です。

●腎移植の成績

わが国における腎移植の成績を図1に示します。年代ごとに成績は向上していますが、

とくに2000年にMMFが、2002年にバシリキシマブが臨床に導入され、バシリキシマブ、CNIおよびMMFを用いた腎移植の1年生着率は、生体腎移植で98%前後、献腎移植で91.5%となっています。

血液型不適合腎移植の1年生着率は1989～93年80%、94～98年84%、99年以降93%と年代ごとに向上しており、バシリキシマブが導入された2002年以降では96.9%と、血液型適合腎移植とほぼ同等となっています。

最近のトピックスと今後の展望

●腹腔鏡下ドナー腎摘術

ドナー腎摘術に腹腔鏡手術が導入され、これにより手術創の縮小、疼痛の軽減、出血量の減少(22～50ml)、入院期間の短縮(約1週間)が得られ、より早期に社会復帰が可能となりました。その結果、生体腎移植が増加しつつあり、近年の移植数の増加の大きな要因となっています。

●ABO式血液型不適合腎移植

新しい強力な免疫抑制薬の導入、血漿交換による赤血球凝集素除去、脾摘などにより、従来は不可能とされていた血液型不適合移植が可能となりました。その成績もしいに向上し(前節「腎移植の成績」参照)、最近では血液型適合生体腎移植と比較して遜色ない水準に達しています(1年生着率96.9%)。

血液型不適合腎移植では移植前に血漿交換

により凝集素価を低下させることが不可欠でしたが、血漿交換によっても低下しない症例が少数ながら存在し、こうした場合、腎移植を断念せざるをえませんでした。2004年に私たちは、従来B細胞リンパ腫の治療薬として用いられていたリツキシマブ（抗CD20単抗体）を応用して凝集素価を低下させることに成功し、以後凝集素価が低下しない症例、凝集素価が高力価の症例においても安全に血液型不適合腎移植が行なえるようになりました。

さらに最近では、リツキシマブを用いることにより、従来必須とされていた脾摘が不要となり、脾摘を行なわなくても安全に血液型不適合腎移植を行なうことが可能となりました。

### ●新しい免疫抑制薬

これまで述べたような腎移植の成績向上のもっとも大きな要因は免疫抑制薬の進歩です。免疫抑制薬は、以前のすべての免疫担当細胞を抑制する第1世代の薬剤から、拒絶反応に関与する免疫細胞を選択的に抑制する第2世代へと進化し、さらに最近では免疫反応に関与する分子を特異的に抑制する分子標的治療薬が次々と開発されています。バシリキシマブやリツキシマブは分子標的治療薬です。

### ●免疫学的寛容

現状では免疫抑制薬の進歩により腎移植の成績は飛躍的に向上しましたが、移植腎が機能しつづけるかぎり、少量とはいえ免疫抑制薬を服用しつづける必要はありません。免疫抑制薬にはすでに述べた副作用があり、移植後一定期間を経過した時点で、免疫抑制薬をすべて中止する試みがなされています。免疫抑制薬が中止されても移植腎が生着しつづけることを免疫寛容といますが、免疫寛容は臓器移植における究極の免疫抑制法といえるでしょう。

免疫寛容には腎臓の提供者から骨髄を移植する中枢性寛容と、末梢レベルで免疫細胞を反応しない状態にする末梢性寛容とがありますが、米国では骨髄移植による免疫寛容の導

入が試みられています。しかし骨髄移植は侵襲が大きく、合併症も重篤であるため、私たちは特殊な抗体を用いて抑制性T細胞（おそらくは調節性T細胞）を誘導することにより、末梢性寛容の導入をはかる試みを行なっています。これらの方法により近い将来、免疫抑制薬を長期間服用しなくてもよい時代が来ると期待されます。

\*

腎移植についてその概要、現況および最近の話題について概説しました。腎移植は末期腎不全の根治的療法であり、近年その成績は飛躍的に向上し、適応も拡大しつつあります。今後は腎移植件数を増加させ、その福音を多くの腎不全患者が享受できるように努力することが必要です。

#### 〈参考文献〉

- 1) 寺岡 慧：腎移植患者へのアプローチ。黒川清，松澤佑次編：内科学，文光堂，2003，p1635-1639
- 2) 寺岡 慧，唐仁原全，野本亀久雄ほか：新しい免疫抑制プロトコルの導入による腎移植の成績の進歩。シクロスポリン学術国際シンポジウム編：免疫の進化——シクロスポリン20年の軌跡，医薬ジャーナル社，2006，p75-89
- 3) 日本移植学会広報委員会編：臓器移植ファクトブック2006。日本移植学会広報委員会，2007
- 4) 斎藤和英，高橋公太：わが国におけるABO血液型不適合腎移植の現況報告2006。高橋公太，田中紘一編：ABO血液型不適合移植の新戦略2007，日本医学館，2007，p24-37
- 5) 中島一朗：手術手技——経腹膜到達法（ハンドアシスト法）。寺岡 慧，瀧之上昌平，中島一朗，唐仁原全編：腎移植のための腹腔鏡下手術——ドナー腎摘術を中心に，日本医学館，2003，p60-75頁
- 6) 村上 徹，河合達郎：免疫寛容——基礎と臨床。御手洗哲也，東原英二，秋澤忠男，五十嵐隆，金井好克編：Annual Review 腎臓 2007，中外医薬社，2007，p173-182

[てらおか・さとし/腎臓外科]



# Do patients who are aged 70 years or over benefit from deceased donor renal transplantation?

**Original article** Rao PS *et al.* (2007) Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation* 83: 1069–1074

## SYNOPSIS

**KEYWORDS** age, elderly, mortality, renal transplantation, survival

### BACKGROUND

As the US population ages, the number of elderly patients with end-stage renal disease (ESRD) is expected to increase.

### OBJECTIVE

To compare the risk of mortality in elderly patients who have received a deceased donor kidney transplant with that of elderly patients who remain on the waiting list for a kidney transplant.

### DESIGN AND INTERVENTION

Data on patients who joined the waiting list for a kidney transplant between 1 January 1990 and 31 December 2004, at the age of  $\geq 70$  years, were obtained from the US Scientific Registry of Transplant Recipients. Pre-emptive transplantation was an exclusion criterion. Follow-up started upon joining the waiting list or initiating dialysis (whichever occurred later), and continued until 31 December 2005. Follow-up was censored at living donor transplantation. The relative risk (RR) of mortality for patients who received a deceased donor transplant compared with individuals who remained on the waiting list was adjusted for recipient factors including age, gender, race, panel reactive antibody value, dialysis modality and duration of dialysis before placement on the waiting list.

### OUTCOME MEASURE

Mortality was the end point of the study.

### RESULTS

After exclusion of 230 individuals who underwent pre-emptive transplantation, 5,667 waitlisted

candidates remained for analysis. By the end of follow-up, 2,078 (36.7%) had received a deceased donor transplant, 360 (6.4%) had received a living donor transplant, 1,849 (32.6%) had died before receiving a transplant, and 1,380 (24.4%) remained alive without having undergone transplantation. Of the 2,078 recipients of deceased donor transplants, 391 (19%) were aged  $\geq 75$  years, 688 (33%) received expanded-criteria-donor kidneys, 354 (17%) had ESRD caused by diabetes, and 601 (29%) had ESRD caused by hypertension. Patients who remained on the waiting list had an unadjusted death rate of 15.8 per 100 person-years at risk, compared with a rate of 13.2 per 100 person-years at risk for patients who received a deceased donor transplant. The adjusted risk of death was 41% lower in recipients of a deceased donor transplant than in their counterparts who remained on the waiting list (95% CI 35–47%;  $P < 0.0001$ ). For the first 45 days after transplantation, deceased donor transplant recipients actually had a higher risk of death than did patients on the waiting list (RR 2.26); however, this difference subsequently declined, with equal risks observed in the two groups at 125 days after transplantation. The long-term survival benefit of deceased donor transplantation relative to remaining on the waiting list persisted in patients aged  $\geq 75$  years (RR of death 0.67, 95% CI 0.53–0.86;  $P < 0.0012$ ) and recipients of expanded-criteria-donor kidneys (RR of death 0.75, 95% CI 0.65–0.86;  $P < 0.0001$ ), and was particularly pronounced in patients with diabetes (RR of death 0.53, 95% CI 0.41–0.68;  $P < 0.0001$ ) or hypertension (RR of death 0.56, 95% CI 0.45–0.68;  $P < 0.0001$ ).

### CONCLUSION

Deceased donor kidney transplantation offers a significant survival benefit in ESRD patients aged  $\geq 70$  years, particularly those with ESRD caused by diabetes or hypertension.

## COMMENTARY

## Satoshi Teraoka

The number of elderly patients with ESRD who need renal replacement therapy is increasing, but the survival rates of elderly patients undergoing dialysis remain suboptimal.<sup>1</sup> As kidney transplantation can improve both survival and quality of life, this increase has been accompanied by an increase in the number of elderly patients receiving kidney transplants. There are, however, many risk factors for death after kidney transplantation in the elderly, including temporary suspension from the waiting list before transplantation, delayed graft function (DGF), smoking, longer waiting time, obstructive pulmonary disease, vascular disease and obesity—although not diabetes.<sup>2,3</sup>

Rao *et al.* reported significantly lower long-term mortality risk and higher long-term survival rates in elderly patients who received deceased donor kidneys than in patients who remained on the waiting list, especially among those with diabetes or hypertension. In the early post-transplantation period, the reverse was true: the risk of death at 45 days after transplantation was 2.26 times higher in recipients of deceased donor transplants than in patients on the waiting list. Port *et al.* reported similar results in 1993.<sup>4</sup> Although there are limitations to the use of waitlisted patients (who are not strictly comparable to those who undergo transplantation) as a control group, such a strategy is almost inevitable in a study of this size.

Major causes of death after kidney transplantation that Rao *et al.* did not discuss include pneumonia, sepsis, cerebrovascular accident and myocardial infarction in the early period, and myocardial infarction, sepsis and malignancy in the later period.<sup>5</sup> The considerable difference between overall and death-censored graft survival in the Rao study (death-censored 3-year rates 18.3% higher than overall rates for deceased donor transplants and 13.8% higher for living donor transplants) indicates the importance of minimizing the occurrence of these events. The greater difference between overall and death-censored 1-year graft survival for deceased donor transplants than for living donor transplants could reflect higher rates of DGF or primary nonfunction in the former group. The increasing difference between overall and death-censored graft survival over time in recipients of both living and deceased donor kidneys probably indicates the impact of death

with a functioning graft. The incidence of this outcome is not documented, however.

Despite the limited survival benefit of transplantation in recipients older than 70 years, the procedure is nevertheless associated with longer survival than is the use of dialysis in this age group (7.3–8.3 years vs 2.6–3.1 years).<sup>1</sup> Rao *et al.* also showed that the survival benefit of transplantation is greater for living donor transplants than for deceased donor transplants. This finding could be due to the impact of DGF or primary nonfunction in recipients of deceased donor organs, although the authors do not describe the incidences of these outcomes. Finally, the Rao study indicates that deceased donor transplantation even confers a survival benefit when the donated kidneys are from expanded-criteria donors. Given the difference between the life expectancy of elderly individuals and the estimated survival time of kidneys from younger donors, widespread use of expanded-criteria-donor kidneys in the elderly could be reasonable.

In conclusion, this large-scale study indicates that, despite poorer early outcomes, the long-term outcomes of elderly patients after kidney transplantation are better than those of elderly patients who remain on the waiting list for a transplant. Further investigations are required to determine the causes of death and graft loss, and the incidences of primary graft nonfunction, DGF, death with a functioning graft, and post-transplantation complications, in this population.

## References

- 1 US Renal Data System (online 2004) USRDS 2004 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Chapter 6: Outcomes: hospitalization & mortality [www.usrds.org//2004/pdf/06\_hosp\_morte\_04.pdf] (accessed 20 June 2007)
- 2 Yango AF *et al.* (2006) Excess risk of renal allograft loss and early mortality among elderly recipients is associated with poor exercise capacity. *Clin Nephrol* **65**: 401–407
- 3 Cardinal H *et al.* (2005) Modifiable factors predicting patient survival in elderly kidney transplant recipients. *Kidney Int* **68**: 345–351
- 4 Port FK *et al.* (1993) Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA* **270**: 1339–1343
- 5 Teraoka S *et al.* (2005) Outcomes of kidney transplants from non-heart-beating deceased donors as reported to the Japan Organ Transplant Network from April 1995–December 2003: a multi-center report. In *Clinical Transplants 2004*, 91–102 (eds Cecka JM and Terasaki PI) Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center

S Teraoka is a Professor in the Department of Surgery, Kidney Center, and in the Division of Organ Replacement, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, at Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

## Acknowledgments

The synopsis was written by Chloé Harman, Associate Editor, Nature Clinical Practice.

## Competing interests

The author declared no competing interests.

## Correspondence

Tokyo Women's Medical University  
Kidney Center  
Department of Surgery  
8-1 Kawada-cho  
Shinjuku-ku  
Tokyo 162-8666  
Japan  
teraoka@kc.twmu.ac.jp

Received 27 May 2007

Accepted 25 June 2007

Published online

31 July 2007

www.nature.com/clinicalpractice  
doi:10.1038/ncpneph0571

## PRACTICE POINT

Age of 70 years or greater should not be considered a contraindication to renal transplantation if careful pretransplantation evaluation and postoperative care are undertaken

# わが国における膵島移植の現況

## —膵・膵島移植研究会 膵島移植班事務局からの報告—

斎藤拓朗・伊勢一哉・佐藤佳宏・見城 明・木村 隆・穴澤貴行・後藤満一\*

review article

### Transplantation Now

*Current status of islet transplantation in Japan: report from Japanese Islet Transplantation Registry*

わが国の膵島移植は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班ワーキンググループを中心として実施体制を整えてきた。膵島移植は主として、心停止ドナーからの膵臓提供により行われ、2004年4月から開始された新鮮膵島移植では、全国をブロック単位にわけ、7施設が稼働している。2007年3月までに膵島移植レシピエント候補者として143名が登録され、同年3月までに64回の分離中33回の移植が16名に行われた(移植率52%)。このうち3名でインスリン離脱が得られ、そのほかの全症例でインスリン投与量の減少と無自覚低血糖発作からの解放が得られている。2006年9月から腎移植後症例も適応となり、すでに2例に対して実施された。

Takuro Saito・Kazuya Ise・Yoshihiro Satoh・Akira Kenjo・  
Takashi Kimura・Takayuki Anazawa・Mitsukazu Gotoh\*

key words: I型糖尿病, 膵島移植, 腎移植後膵島移植, 心停止ドナー, Edmonton protocol

I型糖尿病は、膵β細胞の破壊性病変でインスリンの欠乏が生じることにより発症し、β細胞破壊が進展してインスリンの絶対的欠乏に陥る。多くの症例では、発病初期に膵島抗原に対する自己抗体が証明でき、β細胞破壊には自己免疫機序が関与していると考えられている。このような難治性糖尿病に対する治療は、インスリン治療を基本とするが、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例では、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどによる生命の危機にもさらされることから、移植医療が考慮される。

I型糖尿病に対する移植による治療法としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われている。

膵臓移植は、米国を中心として全世界で広く行われており、臓器としての膵臓を移植するため血管吻合を伴う手術を必要とし、また免疫抑制剤に

よる感染症などが問題となるものの、移植後はインスリン治療から離脱し、糖尿病性合併症の進行を防止する効果もある<sup>1)</sup>。また、糖尿病性腎症を伴う症例では、膵腎同時移植により、インスリン治療のみならず透析治療からも離脱することが可能である。

一方、膵島移植は、膵臓を構成する細胞の中から膵島のみを取り出して移植する治療法である。経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植可能なことから、膵臓移植に比し低侵襲である。

本稿では、第42回日本移植学会総会シンポジウム(糖尿病治療としての膵・膵島移植の最前線)、および第34回膵・膵島移植研究会における膵島移植班事務局の報告をもとに、膵島移植の現状について解説する。

#### わが国における膵島移植の歩み

2000年にカナダのアルバータ大学から、免疫

\*Department of Surgery I, Fukushima Medical University 福島県立医科大学医学部外科学第一講座

抑制剤としてステロイドを使用せず、分離した膵島をただちに(新鮮膵島移植)、複数回(3回まで)移植することなどを特色とする、いわゆるエドモントン・プロトコールが報告された<sup>2)</sup>。

従来の膵島移植の成績は、1年後の生着率が11%と不良であったのに対し、エドモントン・プロトコールによる膵島移植では1年後のインスリン離脱率は80%と、きわめて良好であった<sup>2)</sup>。さらに2005年には、エドモントン・プロトコールによる膵島移植後5年間の成績が発表され、インスリン離脱率は移植後5年で10%以下と除々に低下するものの、内因性インスリン分泌の指標となるC-ペプチドの陽性率は5年後で80%と良好であることが報告された<sup>3)</sup>。この成績は、その後の多施設共同研究でも再現性が確認されている<sup>4)</sup>。

わが国は、膵・膵島移植研究会を中心として臨床膵島移植の準備を進めていたが、エドモントン・プロトコールの成績を踏まえ、膵島分離直後に移植を施行する新鮮膵島移植を行うこととした。2004年に1例目の臨床膵島移植が施行され、その後、徐々に症例は増加しつつある。

これらの症例は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班が定めた「膵島移植実施マニュアル」にしたがって行われている。本マニュアルは、臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集されている<sup>5)</sup>。

### 膵島分離・移植実施施設の認定

膵島移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドラインを遵守して行われている<sup>6)</sup>。膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために、施設基準を設けている。

その内容は、分離・凍結施設としては、エドモントン・プロトコールにならいGMP基準を満たす膵島分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の膵島移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、24時間体制の対応、である。膵島移植施設としては、門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医な

どの協力、免疫抑制剤の使用経験、膵島移植実施マニュアルにしたがって移植を実施できること、などである。

これらの要件を満たしていることについて、膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から、東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からは、さらに大阪大学がこれに加わることとなった。

前述のように、わが国では分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されているため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として、全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位にわけ、各ブロックで膵臓摘出、分離(凍結)、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は、膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当するかたちで地域を分担し、ブロック体制を形成している(図1)。

レシピエント候補者は、これらの施設のなかから複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は、移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなっている。

### レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、膵・膵島移植研究会の膵島移植班ワーキンググループで話し合わせ、以下のように定められている。

すなわち、内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、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な、75歳以下の患者である。禁忌条件としては、重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などがあげられている。糖尿病性腎症に関して



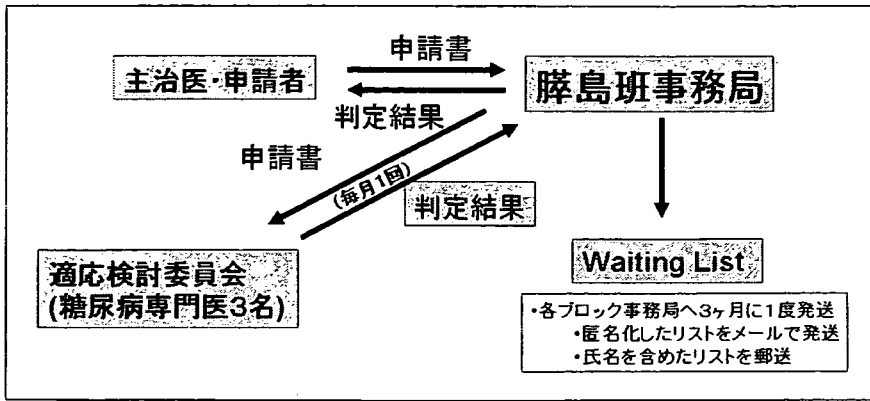


図2 レシピエント登録の流れ  
(睥・睥島移植研究会・編：睥島移植実施マニュアル(睥島移植班)第3版, 2006年9月<sup>5)</sup>より)

表1 レシピエント選択基準

- ① 地域性
  - ② ABO 血液型
  - ③ すでに睥島移植を受け、睥島移植によりインスリン離脱が期待できる症例
  - ④ 待機日数
- レシピエントは、各ブロック事務局に登録されたレシピエント候補より②→④の順に選択する。
  - 血液型一致候補がない場合は、血液型適合候補のなかから再度選択順位を決定する。
  - 再移植、再々移植を優先する。<sup>6)</sup>
  - 移植時には、リンパ球クロスマッチを施行する。

(睥・睥島移植研究会・編：睥島移植実施マニュアル(睥島移植班)第3版, 2006年9月<sup>5)</sup>より)

の時点で、レシピエント候補者として143名が登録されている。

### ドナー適応基準と睥臓提供

睥島移植実施マニュアルでは、ドナーの適応として、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」<sup>6)</sup>に基づいて感染症などを除外し、さらに、① 年齢が70歳以下、② 温阻血時間は原則30分以内、③ 摘出睥保存法はUW液による単純浸漬保存または二層法を用いることが望ましい、などを定めている<sup>5)</sup>。

わが国では、睥島移植は組織移植として位置づけられ、心停止後の提供が可能であることから、脳死ドナーから提供された睥臓は睥臓移植に用い

られ、睥島移植を目的とした睥臓提供は主として心停止ドナーから行われている。これは海外における脳死ドナーからの睥臓提供と大きく異なる点である。

睥島移植を目的とした睥臓提供は、腎移植を目的とした腎臓提供時に、睥島移植を目的とした睥臓提供についてドナー家族にインフォームド・コンセント(IC)を行い、承諾をいただいている。IC取得から提供に至る過程では、日本組織移植学会のみならず日本臓器移植ネットワークおよび各都道府県の移植コーディネーターの多大なる協力をいただいている。

### レシピエント選択基準

登録されたレシピエント候補者から、睥島移植班で決定された基準(表1)を用いてレシピエントが選択される。

個々のレシピエント情報は、ブロック事務局と睥島移植班事務局で共有している。ドナー発生時には、ブロック事務局からのレシピエント選定依頼に従い、睥島移植班事務局はレシピエント選定を行う。選定結果はブロック事務局へ送付し、双方でレシピエントの順位を確認している。同時に、研究会内のレシピエント選択監視委員へデータを送付し、順位選択の整合性を確認している。

福島県立医大への事務局移転後2年8カ月で、69回の順位選択を行っている。

## 膵島分離・移植と免疫抑制法

膵島分離とは、摘出した膵臓から外分泌腺組織を除去してインスリンを産生する膵島のみを取り出す作業である。膵島分離は消化酵素の膵管内注入による膵消化と比重遠心法による分離の過程にわけられるが、その方法の詳細については、各実施施設がそれぞれ独自の工夫を行っている。

膵島移植実施マニュアルでは、分離した膵島を移植に供するか否かについて一定の基準を設けている。その基準では、レシピエントの体重当たり5,000 IEQ/kg以上の膵島収量があり、純度30%以上、組織量10 mL未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 IU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を満たした場合に、新鮮膵島移植を行うこととされている。この基準を満たさなかった場合は、原則として凍結保存としている。

膵島移植は、局所麻酔下に超音波ガイド下門脈穿刺を行い、門脈内へカテーテルを挿入し、膵島を含む液体を門脈内へ注入することにより行われる。海外では、膵島移植手技に伴う合併症として、腹腔内出血13%、門脈血栓5%などが報告されているが<sup>9,10)</sup>、わが国では、腹腔内出血1例(0.03%)のみであり、各施設の技術の高さがうかがわれる。

エドモントン・プロトコールでは、mTOR阻害剤であるラパマイシン(シロリムス)を中心に、抗IL-2受容体抗体(ダクリズマブ)と低用量のタクロリムスを組み合わせ、ステロイドを用いない免疫抑制法により移植成績の改善を認めており、免疫抑制法の工夫も、膵島移植成功の重要なkeyの一つであることが示された。現在もこの方法は、膵島移植における免疫抑制法の主流となっており、2006年には約60%の症例で採用されている<sup>11)</sup>。わが国の膵島移植でも、ダクリズマブをバシリキシマブに替えた方法が採用されている。

免疫抑制に伴う合併症としては、貧血、白血球減少、口腔内潰瘍、ウイルス性心筋炎などが報告されている<sup>3)</sup>。これらの副作用は、主としてラパマイシンを原因としており、アルバータ大学では腎機能低下などの副作用対策として、ラパマイシ

ンをミコフェノール酸モフェチル(MMF)に変更した免疫抑制法を報告している<sup>12)</sup>。わが国の症例でも、この方法を参考にしてMMFを併用した症例が散見される。今後は、免疫抑制法の工夫により、免疫抑制に伴う合併症をさらに減少させることが重要な課題の一つと考えられる。

## 膵島移植の成績

以上のような体制のもと、2007年3月までに主として64回の膵島分離と33回の移植が16例のレシピエントに行われた。64回の分離中、1例の脳死ドナーを除く63回は心停止ドナーからの提供であった。

膵島分離から移植へ至る移植率は52%と、約半数の症例で移植に至っている。膵島移植を施行された16例すべてで、移植後は血中C-ペプチド陽性となり、このうち3例にインスリン離脱を認め、そのほかの全症例でインスリン投与量の減少と無自覚性低血糖発作からの解放が得られている。移植症例には腎移植後膵島移植の2例が含まれ、いずれもインスリン投与量の減量を認め、経過は良好である。

これらの症例では、膵島移植時にバシリキシマブを併用するものの、基本的な免疫抑制法は腎移植に用いられている方法を継続しており、膵島移植に伴う移植腎機能の低下には細心の注意が払われている。

## 今後の問題点と展望

本邦において開始された、主として心停止ドナーによる膵島移植は、観察期間は短いものの、I型糖尿病に対して糖尿病状態の改善を期待できる治療法となりうることが確認され、また実施体制も充実しつつある。

現在、凍結保存膵島の使用基準について検討されており、凍結膵島単独あるいは新鮮膵島と組み合わせたかたちで使用される見込みである。今後は、膵島分離・移植などの費用負担の問題を解決する必要がある。これについても先進医療への申

請へ向けて、使用薬剤の医師主導治験を立ち上げる計画が進行中である。

## 文 献

- 1) Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pinar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney International* 57 : 2129-2135, 2000.
- 2) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343 : 230-238, 2000.
- 3) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Alfadhli E, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54 : 2060-2069, 2005.
- 4) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbutt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355 : 1318-1330, 2006.
- 5) 舘・舘島移植研究会・編：舘島移植実施マニュアル(舘島移植班)第3版。2006年9月。
- 6) 日本組織移植学会：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。JSTT 2 : 41-58, 2003.
- 7) Lehmann R, Weber M, Berthold P, Zullig R, Pfammatter T, Moritz W, Madler K, Donath M, Ambuhl P, Demartines N, Clavien And PA, Andreia Spinas G: Successful simultaneous islet-kidney transplantation using a steroid-free immunosuppression: two-year follow-up. *Am J Transplant* 4 : 1117-1123, 2004.
- 8) Berney T, Bucher P, Mathe Z, Andres A, Bosco D, Mage R, Toso C, Oberholzer J, Becker C, Philippe J, Buhler L, Morel P: Islet of Langerhans allogeneic transplantation at the University of Geneva in the steroid free era in islet after kidney and simultaneous islet-kidney transplantations. *Transplant Proc* 36 : 1121-1122, 2004.
- 9) Villiger P, Ryan EA, Owen R, O'Kelly K, Oberholzer J, Al Saif F, Kin T, Wang H, Larsen I, Blitz SL, Menon V, Senior P, Bigam DL, Paty B, Kneteman NM, Lakey JR, Shapiro AM: Prevention of bleeding after islet transplantation: lessons learned from a multivariate analysis of 132 cases at a single institution. *Am J Transplant* 5 : 2992-2998, 2005.
- 10) Bucher P, Mathe Z, Bosco D, Becker C, Kessler L, Greget M, Benhamou PY, Andres A, Oberholzer J, Buhler L, Morel P, Berney T: Morbidity associated with intraportal islet transplantation. *Transplant Proc* 36 : 1119-1120, 2004.
- 11) CITR annual report, 2005. Available from: <https://web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm>. Accessed 12 June 2006.
- 12) Senior PA, Paty BW, Cockfield SM, Ryan EA, Shapiro AM: Proteinuria developing after clinical islet transplantation resolves with sirolimus withdrawal and increased tacrolimus dosing. *Am J Transplant* 5 : 2318-2323, 2005.



# 膵島移植症例登録報告(2007)

膵・膵島移植研究会膵島移植班

## Islet transplantation in Japan —Report from the Japanese Islet Transplantation Registry—

*The Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation*

### [Summary]

**Objective:** The program of islet transplantation in Japan was started in April, 2004. The program is characterized by islet isolation from non-heart-beating (NHB) donors and a national coverage system for donation, isolation, and transplantation. Here, we summarize the results of the first 3-year islet transplantation program in Japan.

**Materials and methods:** Two new centers (Tohoku and Osaka) have been added to the previous five institutes (Fukushima, Chiba, Kyoto, Kobe, and Fukuoka) forming a national team since 2004. At the beginning, recipients were limited only to patients with no history of kidney transplantation. We expanded the program in September 2006 to include patients for islet after kidney (IAK) with stable renal function and limited steroid use (below 10 mg/day) using a continued immunosuppressive regimen for kidney transplantation. Recipients were selected according to a candidate evaluation system conducted by three diabetologists. Selection and listing criteria for transplantation include regional priority, ABO blood type, previous islet transplants that are insulin independent, and a longer waiting time. Isolation and purification procedures of pancreatic islets are performed according to individual protocols in each institute. Immunosuppression is based on sirolimus/tacrolimus combined with basiliximab induction. Two or three consecutive infusions of  $>5,000$  IE/kg are planned for each recipient until achievement of insulin independency.

**Results:** One hundred forty three recipients are currently registered. Sixty four isolations and 33 transplants were performed in 17 IDDM recipients including 2 IAK recipients. All but one donor (63/64) were NHB. All recipients were free from hypoglycemic episodes after transplantation. Three of these recipients remain insulin independent and the others are currently followed with a minimal dose of exogenous insulin. Mean level of HbA<sub>1c</sub> before transplant was  $8.8 \pm 1.8$  and patients who had 1, 2, or 3 transplants were  $7.5 \pm 1.4\%$ ,  $6.5 \pm 1.4\%$ , and  $6.2 \pm 1.2\%$ , respectively.

**Conclusion:** The feasibility of islet transplantation including IAK using NHB donors was confirmed by a multicentric trial in Japan with a high rate of graft function.

**Keywords:** Japanese Society for Pancreas and Islet Transplantation, non-heart-beating donor, islet transplantation, type I diabetes mellitus

### 1. はじめに

膵島移植は、糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な症例で、生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどを来すI型糖尿病あるいは難治性糖尿病に対して行われている。このような糖尿病に対する移植医療としては、現在、膵臓移植と膵島移植が行われているが、膵島移植は膵臓を構成する細胞の中から膵島のみを取り出し

て移植する治療法で、経皮経肝的に門脈を穿刺してカテーテルを留置し局所麻酔下に移植するため、膵臓移植に比し低侵襲の治療法である。

わが国の膵島移植は膵・膵島移植研究会の膵島移植班を中心として準備を進め、2004年から開始された。膵・膵島移植研究会膵島移植班では実施症例ごとにワーキンググループで検討してきたが、2007年より改めて膵島移植分離および移植症例の登録を開始した。今回、2007年3月末までの膵島分離・移植症例

の集計結果を報告する。

## II. 対象と方法

2007年から日本移植学会への各臓器の症例登録作業が開始され、おのおのの登録のためのフォーマットが提出され検討されてきた。膵・膵島移植研究会膵島移植班では膵島移植登録に関するフォーマットを作製し、ワーキンググループにおける検討を経て各施設の同意をいただいた。個々の膵島分離と移植については分離あるいは移植の当日または翌日に膵島移植班事務局へご連絡をいただくこととなっており、このデータをもとに年2回膵・膵島移植研究会ワーキンググループの開催にあわせて各施設に詳細な二次登録用紙を送付・回収することにより、膵島分離ドナーおよびレシピエントについてのデータの追加を行った。今回の集計対象は2007年3月末までに実施された膵島分離および移植症例である。

### 1. 膵島移植実施マニュアル

わが国は日本移植学会の下で膵・膵島移植研究会を中心として臨床膵島移植の準備を進めていたが、2000年にカナダのアルバータ大学から報告され、①免疫抑制剤としてステロイドを使用せず、②分離した膵島をただちに（新鮮膵島移植）、複数回（3回まで）移植することなどを特色とする、エドモントンプロトコルの成績を踏まえ、膵島分離直後に移植を施行する新鮮膵島移植を行うこととし、2004年から臨床膵島移

植が開始された<sup>13)</sup>。

わが国における膵島移植は組織移植に分類され、日本組織移植学会の定めるガイドラインを遵守し、さらに膵・膵島移植研究会膵島移植班が定めた膵島移植実施マニュアルに従って行われている<sup>14)</sup>。本マニュアルは臨床実施上の問題点を解決しつつ改訂作業が進められ、2006年9月には第3版が編集された<sup>5)</sup>。

### 2. 膵島移植施設認定

膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために施設基準を設けている（表1）。その内容は、分離・凍結施設としてGMP基準を満たす膵島分離施設を有することに加え、倫理委員会の承認、機器・薬剤の整備、ヒトまたは大動物の膵島移植・凍結に習熟した医師が常勤していること、ドナー発生に対する24時間体制の対応、また膵島移植施設としては門脈穿刺の経験、糖尿病学会専門医などの協力、免疫抑制剤の使用経験、膵島移植実施マニュアルに従って移植を実施できること、などの諸項目である。これらの要件を満たしていることについて膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている。これまでに新鮮膵島分離・凍結・移植施設として、北から東北大学、福島県立医科大学、国立千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学の6施設が認定され、2007年4月からはさらに大阪大学が加わった。

表1 新鮮膵島分離移植施設基準

#### 膵島分離・凍結施設の条件

1. 倫理委員会の承認を得ていること
2. GMP基準に準拠した施設であること
3. 膵島分離に必要な機器および薬剤が使用可能であること
4. ヒトおよび大動物の膵島分離・凍結に習熟した医師がいること
5. 24時間体制で連絡が可能であること

#### 膵島移植施設の条件

1. 膵島移植が施設の倫理委員会で承認されている
2. 膵・膵島移植研究会ワーキンググループ膵臓移植班・膵島移植班合同会議のメンバーがいる施設である
3. 膵島移植に準じた門脈穿刺の経験を有する医師がいる
4. ヒトおよび大動物における膵島移植の経験を有している
5. 糖尿病学会専門医、神経内科学会専門医、眼科学会専門医などの支援が得られる
6. 臓器移植の経験を持つ医師がいる
7. 免疫抑制法の経験のある医師がいる
8. 膵臓移植班・膵島移植班合同会議のマニュアルにそって膵島移植を実施できる

（文献5より引用）

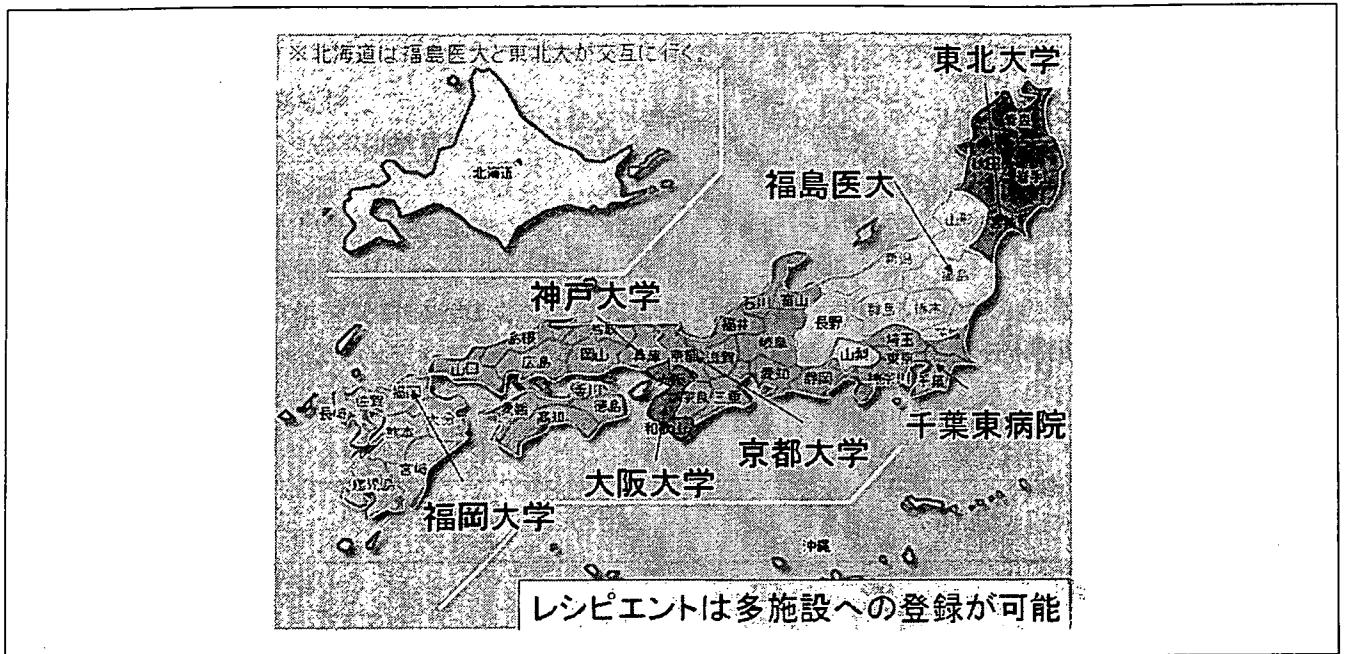


図1 膵島移植における新ブロック体制

### 3. 膵島移植実施体制

現在、わが国で行われている膵島移植では、分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されている。このため、膵臓摘出から移植までの時間を短縮することを目的として全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分け、各ブロックで膵臓摘出、分離(凍結)、移植を行うこととしている。施設認定を受けた各施設は膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している(図1)。レシピエント候補者はこれらの施設の中から複数の施設にレシピエントとして登録することが可能であるが、2006年9月以降は移植後に十分なフォローアップ体制をとるために、初回移植後の2回目および3回目の移植は初回移植を実施された施設で受けることとなった。

### 4. レシピエント登録

膵島移植の適応基準は、①内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、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な、③75歳以下の患者、としている。禁忌条件としては重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などが挙げられている(表2)。

この中で、糖尿病性腎症に関しては、当初、免疫抑

剤の副作用による腎機能の悪化を考慮してⅢA期までを適応としていた。しかし、2006年9月から腎移植後膵島移植を認めることとし、移植膵島腎移植後の症例では、移植後6カ月以上経過し、クレアチニン1.8mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で、ステロイド内服量10mg/dl以下、などの基準を満たす症例を移植の対象とし、免疫抑制剤は原則として腎移植後に使用している薬剤を用いることなどを定めた(表3)。これにより、従来はレシピエント登録症例のうち腎機能障害あるいは腎移植後の症例を除く80%がレシピエント選定対象となっていたが、腎移植後の症例を加えた90%の症例が選択対象となった。残る10%は現在透析中あるいはⅢB以上の腎機能障害を有する症例で今後適応条件を考慮する必要がある。

膵島移植の希望者は膵島移植適応判定申請書を膵・膵島移植研究会膵島移植班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>)からダウンロードするか、あるいは主治医を通じて膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局(福島県立医科大学医学部外科学第一講座内)へ請求し、糖尿病専門医による記載後、膵島移植班事務局へ送付する。事務局では毎月分をまとめて糖尿病専門医である3名の適応判定委員へ送付し、適応判定をお願いしている(図2)。2007年3月末の時点で、レシピエント候補者として125名が登録され

表2 膵島移植レシピエント適応基準

## 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、膵島移植について説明し、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

(文献5より引用)

表3 腎移植後の膵島移植レシピエント適応基準

1. 移植後6カ月以上経過している
2. クレアチニン 1.8 mg/dl 以下で、直近6カ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で持続的上昇を認めない
3. ステロイドは減量に努め、内服量 10 mg/day 以下であることが望ましい

## ・追加:

- 免疫抑制剤は腎移植チームと膵島移植チームが相談して決める。
- 基本的には腎移植の免疫抑制剤を中心とする。導入時に basiliximab あるいは daclizumab を再投与する場合は、アナフィラキシーを起こす可能性があるため、十分なICの上、注意して投与する。
- エドモントンプrotocolを使用しても良いが、その場合にはCcrが50 ml/min以上であることが望ましい。
- Ccrについては、現在の膵島移植班での議論に準拠して、血清クレアチニン値から体重を考慮して算出する方法がより適当と考えられる。

(文献5より引用)

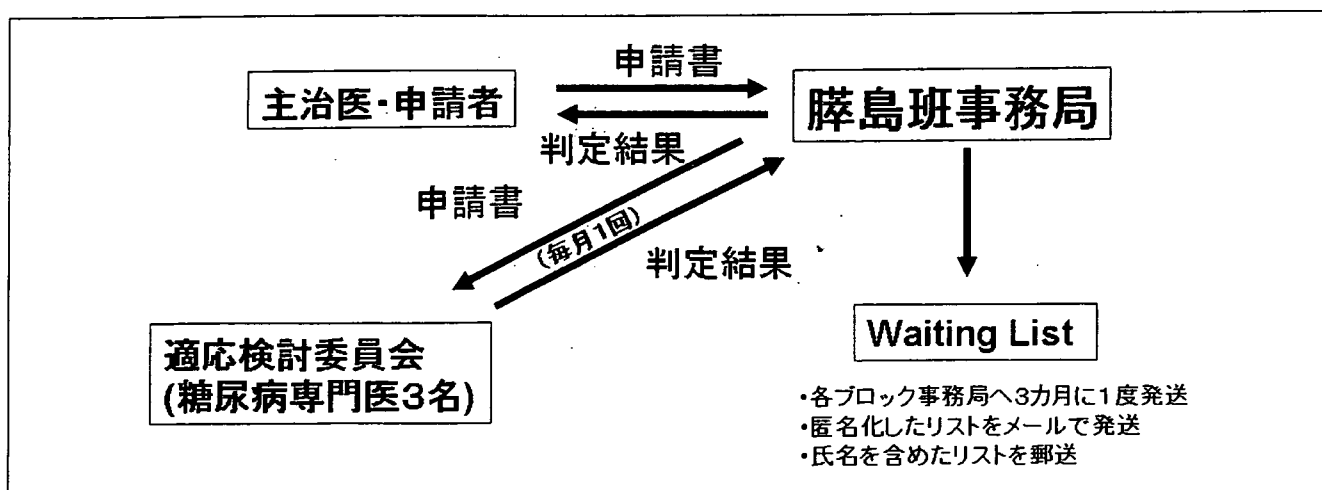


図2 レシピエント登録の流れ