

表1 生体膵臓移植の免疫抑制法 (国立病院機構千葉東病院外科)

ABO 血液型一致または適合

1. 移植前 (5日間): tacrolimus 0.15 mg/kg p. o. または cyclosporine A 8 mg/kg p. o.
2. 移植手術中: methylprednisolone 250 mg i. v. (血流再開時)
3. 移植後

- ①steroid prednisolone 50 mg/day i. v. (1~7日)
40 mg/day p. o. (8~13日)
30 mg/day p. o. (14~20日)
20 mg/day p. o. (21~27日)
10 mg/day (28 day~)
- ②calcineurin inhibitor tacrolimus 0.05 mg/kg i. v. (0~6日)
0.15 mg/kg p. o. (7日~)
cyclosporine A 2.5 mg/kg/day i. v. (0~6日)
6~10 mg/kg/day p. o. (7日~)

血中濃度により投与量を調節する.

- ③MMF 1.5 g p. o. (1日~)
- ④basiliximab 20 mg i. v. (0, 4日)

ABO 血液型不適合 (既存抗体 DSA 陽性も準ずる)

1. 移植前: MMF 1.0 g p. o. (28日間)
tacrolimus 0.15 mg/kg p. o. (10日間)
prednisolone 10 mg p. o. (10日間)
抗体除去処置: 脾臓摘出術 (14日前)
2 重濾過 プラスマフェレーシス (DFPP) (-6, -4, -2日)
血漿交換 (-1日)
2. 移植手術中: methylprednisolone 250 mg i. v. (血流再開時)
3. 移植後: ABQ 血液型一致または適合と同じ

以上のプロトコールは副作用などにより変更し得る.

膵管内にシリコンなどを充填して外分泌機能を廃絶させる方法もある。現在でも種々の方法が選択されるが、脳死・心停止膵臓移植の場合には全膵・十二指腸を移植し、腸管にドレナージする手技が一般的である。また、生体膵臓移植の場合には部分膵のみを用い、膀胱または腸管にドレナージする。

膵臓移植は糖尿病腎不全の患者に腎臓と同時に行われることが多く、腎臓移植との関係で SPK、腎移植後膵臓移植 (pancreas after kidney transplantation: PAK)、膵臓単独移植 (pancreas transplant alone: PTA) の3つのカテゴリーに分類される。世界の例では全症例の78%は SPK である。また、PAK は16%を占める。すなわち膵臓移植は腎臓と同時性または異時性に行われることがほとんどといえる (94%)。わが国でも40例の脳死・心停止膵臓移植のうち32例 (80%) が SPK である。

膵臓移植後の免疫抑制法としては、現在は腎臓・

肝臓のプロトコールと原則的に同じと考えてよい。膵臓移植のレシピエントは自己免疫疾患である1型糖尿病がほとんどであり、いわゆる拒絶反応ではなく自己免疫機序により移植された膵臓が障害されることが知られており⁶⁾、ALG や ATG などの抗体製剤が移植後早期に必要であるとされる。現在は抗 CD25 抗体製剤である basiliximab を投与することにより、他の臓器移植と同等の生着率を示している。また、当院における3例の ABO 血液型不適合生体 SPK の経験より、腎移植と同様に ABO 血液型不適合間の膵臓移植は十分可能であることが実証された。

表1に当院での生体膵臓移植の免疫抑制法を示す。当院で施行している腎臓移植とほぼ同様のプロトコールであり、カルシニューリンインヒビターとして tacrolimus または cyclosporine A、代謝拮抗剤として mycophenolate mofetil (MMF)、ステロイド剤として prednisolone を使用し、移植当日と

4日後に抗CD25抗体製剤のbasiliximabを投与する。ABO血液型不適合の場合には腎移植のプロトコルに準じ、移植2週間前に腹腔鏡下脾臓摘出術、3回の2重濾過プラスマフェレーシス(DFPP)、移植前日に血漿交換(PE)を行っている。

■ 脾臓移植の現況

脾臓移植は世界で23,000例以上が施行されており、糖尿病の治療法として確立している。1987年10月～2004年6月までに米国で行われた15,333例の脾臓移植例の解析では、カテゴリー別症例数はSPKが11,898例(78%)と大半を占め、PAKが2,427例(16%)、PTAが1,008例(7%)であった²⁾。最近の動向としてPAKの比率が増加していることが挙げられる。それぞれのカテゴリー別の成績(1年脾生着率)はSPK 85%、PAK 78%、PTA 76%であり、脾臓移植全体の成績は近年は腎臓・肝臓と同等の成績といえる。カテゴリー別ではSPKの成績が最もよいが、PAK、PTAの成績は年々向上しておりSPKに近づいている。これは近年の免疫抑制法の進歩によるところが大きい。脾液のドレナージ法は脾臓移植が開始された当時は膀胱ドレナージが主流であり、1987～1996年に米国で施行された脾臓移植の90%以上が膀胱ドレナージであったが、最近では腸管ドレナージが主流であり、2002～2003年の症例ではSPKの82%、PAKの72%、PTAの57%が腸管ドレナージであった²⁾。

わが国の脳死脾臓移植が本格的に開始されたのは1997年10月に臓器移植法が実施されてからである。脾臓移植特別委員会(現脾臓移植中央調整委員会)が主導で脾臓移植の施設認定(現在14施設:表2)、地域適応検討委員会の整備、日本臓器移植ネットワークへのレシピエント登録体制整備が行われ、2000年4月に大阪大学で臓器移植法施行後初めての脳死脾臓同時移植が行われた⁵⁾。2007年8月31日までに脳死脾臓移植が38例(SPK 32例、PAK 6例)、心停止脾臓移植が2例(SPK 2例)行われている。わが国の脾臓移植ドナーの特徴は、死因として動脈硬化性疾患の頻度が高

表2 脳死下脾臓移植実施認定施設(2007年8月現在)

1. 北海道大学病院
2. 東北大学病院
3. 福島県立医科大学附属病院
4. 国立病院機構千葉東病院
5. 東京女子医科大学病院
6. 東京医科大学八王子医療センター
7. 新潟大学医歯学総合病院
8. 名古屋第2赤十字病院
9. 京都府立医科大学附属病院
10. 奈良県立医科大学附属病院
11. 大阪大学医学部附属病院
12. 神戸大学病院
13. 広島大学病院
14. 九州大学病院

い、高齢者が多いなど条件の悪いドナー、いわゆるmarginal donorが多いことである。このようなドナーを有効に活用し、少ないドナーより効率的に脾臓移植を行っていく必要がある。

わが国では脾臓移植を移植施設+National Team(脾臓移植実務者委員会)で行っており、成績の向上をめざすとともに他施設の症例についても十分検討できるチャンスがシステムとして構築されている。移植成績をみると40例の脾臓移植後に死亡例はなく、移植後急性期に静脈血栓症などで3例が移植脾臓摘出術を余儀なくされた。うち1例は2年後に再度脾臓移植(PAK)を受けた。また、1例が移植後2年目でイレウスに伴って移植片十二指腸穿孔、汎発性腹膜炎を併発し、移植脾臓摘出術を施行した。他の例はいずれもインスリンを離脱して良好に経過している。移植腎は1例が抗体関連性拒絶反応により透析再導入となったが、ほかは全例生着している。治療成績を論じるにはさらなる症例の積み重ねと長期の経過をみる必要があるが、marginal donorが多いわが国の背景を考慮すると欧米の脾臓移植の成績を凌駕する良好な結果といえる。

■ 当院の生体脾臓移植の成績

わが国では2007年7月31日現在、154名の脾臓移植希望患者が日本臓器移植ネットワークに登録されている(SPK 128名、PAK 19名、PTA 7名)。

表3 生体膵腎同時移植 (LDSPK) 症例

レシピエント	
症例数	7例
年齢	31~40歳 (33.9±4.38歳)
性	男性4名, 女性3名
原疾患	1型糖尿病腎不全
インスリン治療歴	18~30年 (22.6±3.9年)
インスリン投与量	16~40単位 (30.6±8.5単位)
透析歴	0 (透析未導入)~50月 (18.9±19.6月)
血中CPR値	<0.03 ng/ml
M値	53.01±23.7
ドナー	
症例数	7例
年齢	55~66歳 (60.7±3.64歳)
性・レシピエントとの関係	男性3名 (父親), 女性4名 (母親)
血液型	一致3名, 適合1名, 不適合3名
75g-OGTT	正常型
IV-GTT (ΔCPR 0~5 min)	7.15±1.63 ng/ml/5 min
HbA _{1c}	5.07±0.31%
BMI	22.3±1.72
C _{cr}	105.4±8.77 ml/min
GFR	114±23.7 ml/min

2004.4~2007.7 国立病院機構千葉東病院外科

深刻な脳死ドナー不足のため待機日数は年々長くなっており、登録待機中の死亡例は17名に及んでいる。

これらを背景に、当院では2004年1月に国内初の生体膵腎同時移植を行い⁷⁾、現在までにSPK 7例、PAK 1例、PTA 1例の計9例の生体膵臓移植を施行した。わが国全体の生体膵臓移植例は2007年8月31日現在、当院の9例に加えて大阪大学でSPK 1例、新潟大学でPTA 2例が施行されており、全体で12例である。当院の9例のうちSPK 7例の経過につき報告する。

1. レシピエント

表3に示すように7例全例が20歳以下に発症した1型糖尿病で、20年以上のインスリン治療歴を有していた。糖尿病性腎症のため人工透析(5例)、またはクレアチニン値上昇(2例)と腎不全を合併していた。入院時の抗GAD抗体値は3例(42.9%)で陽性であった。インスリン必要量は腎不全を伴うと減少がみられたが、7例ともに頻回の無自覚性低血糖発作を示し、血糖日内変動の指標であるM値は平均53.01と血糖コントロールは

きわめて不良であった。7例のうち2例は脳死膵臓移植の登録待機中の患者であったが、他の5例は生体膵臓移植を強く希望する患者であった。当院のレシピエントの適応基準は、膵臓移植中央調整委員会の膵臓移植の適応基準を満たし⁸⁾、当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとした。適応検討委員会ではインスリンの枯渇(血中高感度CPR値が0.1 ng/ml以下)、頻回の低血糖発作、糖尿病専門医の治療下でも血糖値の調節が困難、などを基準として検討している。

2. ドナー

ドナーは表3に示すように父親3名、母親4名で、年齢は平均60.7歳であった。当院の生体膵臓移植適応基準を満たした症例とした。ドナーの医学的適応基準としては、年齢は原則として20歳以上・65歳以下、レシピエント以外に糖尿病家族歴がないこと、膵内分泌機能としては75g-OGTTが正常型、IV-GTTのΔCPR0~5分値が正常⁹⁾、HbA_{1c}が5.5%以下、抗GAD抗体が陰性、BMIが25以下を必須条件としている。また、2006年7



図1 生体膵臓同時移植ドナー術前検査
Dynamic CT から構築した腹腔内動脈像 (a) と門脈・静脈像 (b).

月より ABO 血液型不適合間での移植を開始し、7 例のうち 3 例は血液型不適合間の移植であった。

3. 適応判定から移植実施の決定までの流れ

当院倫理委員会の生体部分膵臓移植のドナー、レシピエントの適応基準を示す。

1) ドナー

提供の意思が明文化されている原則 20~65 歳までの血縁者 (親子, 兄弟間), または配偶者で移植関係学会膵臓移植中央調整委員会のドナー適応基準⁸⁾を満たすものとする。さらに, 当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。家族歴に関しては, 原則としてレシピエント以外に両親, 兄弟, 子供に糖尿病患者がないこととしている。

2) レシピエント

インスリン注射を行っている 12~60 歳の重症糖尿病患者を対象とする。移植関係学会膵臓移植中央調整委員会の膵臓移植の適応基準⁸⁾を満たし, 当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。移植前症例検討会では特にドナーに対する合併症や安全性確保の点, レシピエントの低血糖発作の頻度, インスリン枯渇の点より, 移植外科医, 膵臓外科医, 糖尿病内科医, 腎臓内科医, 透析医などの視点で十分議論している。ドナー, レシピエント, 家族に対して計 3 回以上のインフォームド・コンセントを行い, 書面での確認書を作成している。

4. 移植手技

1) ドナー手術

術前に dynamic CT により膵臓容量測定, 3D 血管像作成を行い (図 1), また ^{11}C -methionine PET にて分節膵臓機能を評価した。ドナー手術は腹部正中切開にて開腹し, 先に左腎を摘出した。膵体尾部を周囲より剥離し, 脾臓とともに摘出した (図 2)。膵切離線は dynamic CT, ^{11}C -methionine PET より計測した膵臓体積・機能でほぼ 50% ラインである門脈左縁とし, laser coagulation scissors を用いて切離した。移植膵の動脈は脾動脈根部, 静脈は脾静脈根部とした。

2) レシピエント手術

腎移植は左腸骨窩腹膜外法にて行った (図 2)。右腸骨窩腹膜外に膵体尾部を移植した。血管吻合はレシピエントの外腸骨動静脈に移植膵の脾動静脈を end-to-side で行った (図 2)。膵液は膵管粘膜縫合にて膀胱ドレナージとした。

5. レシピエント移植後管理

免疫抑制剤は, 前述した当院の生体膵臓移植免疫抑制プロトコルに従って行った。移植膵の動静脈血栓症予防のために抗凝固療法として heparin を術中は 200 単位/時間で, 術後 7 日間は 5,000~10,000 単位を持続投与した。以後は 1 年間 aspirin を経口投与した。また, 感染症予防のため piperacillin, fluconazole, ganciclovir を 7~10 日間投与した。さらに, 移植膵炎予防として gabexate mesi-

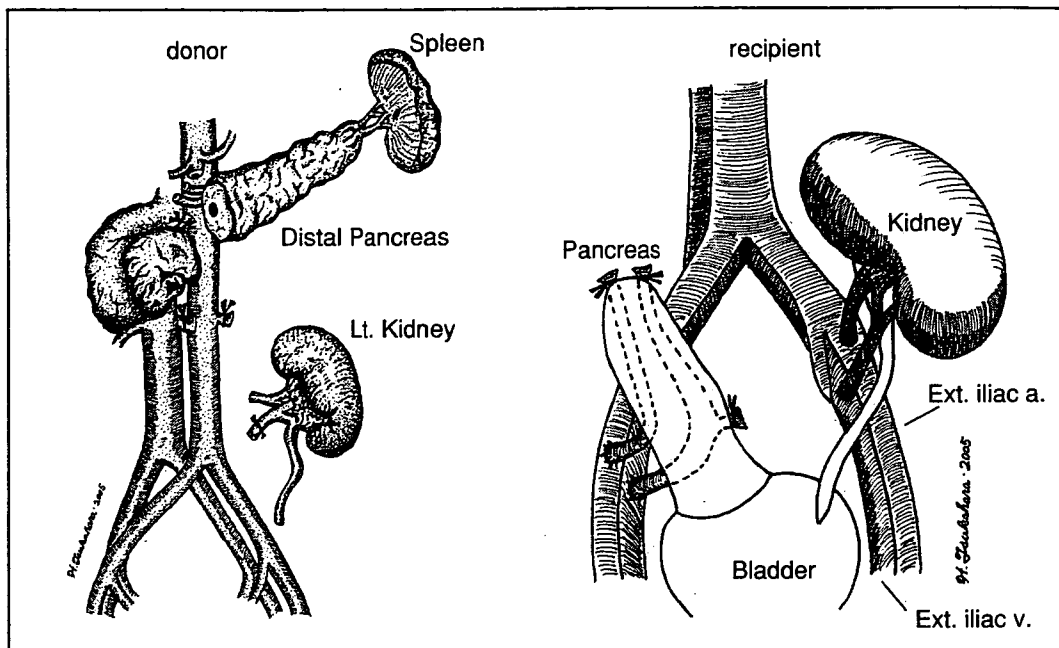


図2 生体膵腎同時移植手術シエマ

ドナー手術 (donor) : 開腹下に左腎臓摘出後, 膵体尾部+脾臓を摘出した。
 レシピエント手術 (recipient) : 左腸骨窩に腎移植, 右腸骨窩に膵移植をそれぞれ腹膜外的に
 施行した。膵液は膀胱にドレナージした。

表4 生体膵腎同時移植 (LDSPK) 成績 (レシピエント)

症例	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
移植後期間	3.6年	3.2年	2.1年	1.1年	9か月	7か月	3か月
インスリン離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱
低血糖発作	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
透析離脱	離脱	離脱	—	—	離脱	離脱	離脱
血糖値 (mg/dl)	83	90	88	74	90	88	110
HbA _{1c} (%)	5.5	5.5	5.1	4.5	5.7	5.1	6.1
血中Cr値 (mg/dl)	0.88	1.28	1.78	1.30	1.40	0.84	1.02

2004.4~2007.7 国立病院機構千葉東病院外科

late を 7 日間, octreotide を 5 日間投与した。Insulin は血糖値が 150 mg/dl 前後になるように調整して投与した。1 週間絶食として中心静脈栄養を施行した。

6. 移植後経過

ドナーは血糖値, 血清クレアチニン値ともに正常範囲で合併症もなく経過し, 移植後 15~34 日 (平均 24 日) で退院し, 全例社会復帰している。レシピエントの経過は表 4 に示す。移植後の膵腎ともに即機能が発現し, 全例で移植後透析を離脱した (2 例は透析未導入のため, 腎機能の正常化)。血糖値は移植膵の血流再開直後より安定化を示し, 移植直後はステロイドを始めとする免疫抑制剤の

影響や高カロリー輸液のため補助的にインスリンを投与する例もあったが, 移植後 0~30 日以内に全例インスリン離脱が可能であった。移植前に頻回にみられた低血糖発作はまったく起こらず, 著明な quality of life の改善が得られた。膵内分泌機能も良好に推移し, 移植後の血中 CPR 値は 3~7 ng/ml と高値で推移し, HbA_{1c} も 60 日以内に 6% 以下となった (図 3)。移植前は 53.01±23.7 ときわめて高値であった M 値はインスリン離脱後, 退院前には 4.92±2.01 と有意に低下した (p<0.01)。3 年以上経過した 2 例においても移植後 3 年の 75 g-OGTT にて正常型を示している。合併症としては血栓症は 1 例もなく, 拒絶反応は移植後 4 か月

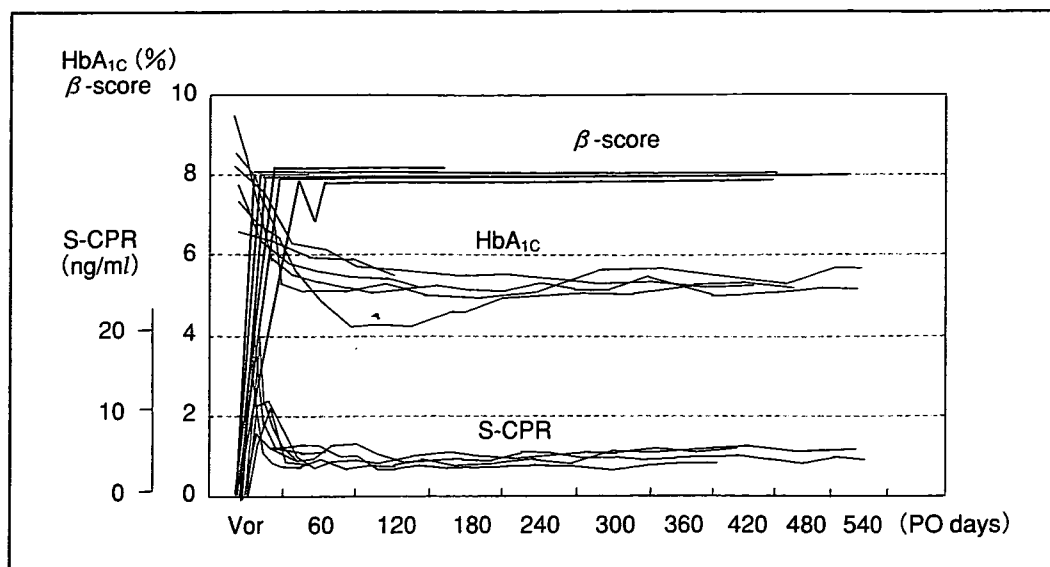


図3 生体膵腎同時移植レシピエント膵内分泌機能の推移

HbA_{1c}は移植後60日前後で6%以下となった。血中CPR (C-peptide) 値は、3~7 ng/mlで推移した。膵島移植に用いるβ-score (8点が満点)は移植前0点であったのが移植後早期に8点となり維持された。

に症例#3でみられたが、ABO血液型不適合の症例3例には抗体関連性、細胞性ともに拒絶反応は認めなかった。3例に少量の膵液漏出を認めたが、保存的に治癒した。感染症としてはサイトメガロウイルス抗原血症を4例に認めたが(57%)、ガンシクロピルの投与にて治癒した。また、2例にPC(ニューモシスチス)肺炎を認めたが、ST合剤で治癒した。

わが国の膵島移植の現況

膵臓移植の1つのオプションとして、近年膵島移植が注目されている。低侵襲な糖尿病根治療法である膵島移植は近年成績が向上し、わが国でも臨床が開始された。膵・膵島移植研究会主導で進めてきたわが国の臨床膵島移植は2004年4月に開始され、2007年3月までに64例の膵島分離、18人(33回)への移植が施行された。膵島分離・移植法は世界の先進施設であるカナダのアルバータ大学が考案したエドモントンプロトコールに従い施行された¹⁰⁾。免疫抑制法はsirolimus, tacrolimus, anti-CD25を用いてステロイドフリーであった。2回移植、3回移植を受けた3名がインスリンを離脱し、ほか全例で低血糖発作の消失ないし減少、インスリン投与量の減少、血糖の安定化が得られ、

膵島移植の有効性が臨床的に示された。

当院では4例の膵島移植を実施し(10歳代女性、20歳代女性2名、30歳代男性)、合併症なく退院して血中CPRの陽性化、低血糖発作の消失、インスリン必要量の減少、血糖値の安定化、HbA_{1c}の低下が得られた。2例に免疫抑制剤であるsirolimusの副作用である口内炎がみられたが重篤な副作用はなかった。エドモントンプロトコールの成績は短期的には良好であるものの(1年インスリン離脱率:80%)、長期成績は不良である(5年インスリン離脱率:7.5%)¹¹⁾。膵島移植医療の発展・定着のためには長期成績の改善が必須である。

また、他の臓器移植と同様深刻なドナー不足も重要な問題点である。現在、膵島分離・保存・膵島移植は各施設の経費または自費で行われているが、先進医療、保険収載などの医療制度の確立が必須と考えられ、現在研究会レベルでの医師主導型治験が開始予定である。膵島移植は細胞・組織移植に分類され、臓器移植とは異なる利点、すなわち長期凍結保存が可能であること、移植前の遺伝子操作が可能であること、再生医療への発展性などを有している。わが国で臨床例が開始され、安全性・有効性が確認されたことにより、今後の発展が期待される。

■ おわりに

膵臓器不全ともいえる重症糖尿病に対しては、現在インスリン強化療法を中心とする内科的治療が主流であるが、合併症の進行、quality of lifeの低下が問題となる。特に腎症による腎不全を伴った場合には予後も不良である。このような症例に対しては膵臓移植、膵腎同時移植はきわめて有効な治療法であることが臨床的に証明されてきた。この成績向上には膵臓外科の技術的進歩に加え、新たな免疫抑制剤の開発によるところが大きい。今後は患者の負担が少なく安全性が高い膵島移植の成績を改善し、標準治療としてのオプションとしていくことが期待される。

文 献

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al : Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61 : 827-837, 1967
- 2) International Pancreas Transplant Registry : 2004 Annual Report (http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html)
- 3) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎秀生, 他 : 同種膵腎同時移植の一例. *移植* 21 : 331-340, 1986
- 4) 寺岡 慧, 馬場園哲也, 岩本安彦 : 膵移植の現況と将

来の展望. 矢崎義雄 (監) ; 分子糖尿病学の進歩. 金原出版, 1999, pp133-142

- 5) 伊藤壽記, 杉谷 篤, 石橋道男, 他 : 臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. *移植* 36 : 174-183, 2001
- 6) Sibley RK, Surtherland DE, Goetz F, et al : Recurrent diabetes mellitus in the pancreas iso- and allograft. A light and electron microscopic and immunohistochemical analysis of four cases. *Lab Invest* 53 : 132-144, 1985
- 7) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一, 他 : わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. *移植* 40 : 466-472, 2005
- 8) 移植関係学会合同委員会, 膵臓移植中央調整委員会 (委員長 : 金澤康徳) (編) : 膵臓移植に関する実施要綱. 2001
- 9) Tokuyama Y, Sakurai K, Yagui K, et al : Pathophysiologic phenotypes of Japanese subjects with varying degrees of glucose tolerance : Using the combination of C-peptide secretion rate and minimal model analysis. *Metabolism* 50 : 812-818, 2001
- 10) 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* 343 : 230-238, 2000
- 11) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al : Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 54 : 2060-2069, 2005

(KENMOCHI Takashi 国立病院機構千葉東病院外科・同臨床研究センター : ☎ 260-8712 千葉市中央区仁戸名町 673)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

メディカルポケットカード プライマリケア

徳田安春・岸本暢将・森 雅紀

●カード21枚 2007年
定価3,360円(本体3,200円+税5%)
[ISBN978-4-260-00291-2]

診察室や病棟で常に携帯しておきたい臨床情報を、白衣のポケットに収まるサイズのカードに凝縮。「小児」「感染症」「外来」「消化器系」といったテーマごとに、検査項目・基準値や頻用薬の早見表など、必要にして十分な情報をコンパクトにまとめた。20のテーマの中から研修中の科目により、そのときどきで携行するカードを選べるのも便利。定規や出産予定日早見スケールなど、余白にも機能を満載した、研修医必携の21枚。

膵臓移植と膵島移植 —世界の現状—

剣持 敬^{1,2}, 浅野武秀³, 丸山通広¹, 西郷健一^{1,2}, 坪 尚武^{1,2},
岩下 力¹, 大月和宣¹

¹ 国立病院機構千葉東病院外科, ² 同臨床研究センター, ³ 帝京大学医学部外科学講座

Pancreas and Islet Transplantation —Current Status—

Takashi KENMOCHI^{1,2}, Takehide ASANO³, Michihiro MARUYAMA¹, Kenichi SAIGO^{1,2},
Naotake AKUTSU^{1,2}, Chikara IWASHITA¹, Kazunori OTSUKI¹

¹Department of Surgery, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO),
²Clinical Research Center, Chiba-East National Hospital, National Hospital Organization (NHO),
³Department of Surgery, Teikyo University, School of Medicine

[Summary]

Pancreatic and islet transplantations are considered ultimate therapy for type 1 diabetic patients. Pancreas transplantation was first performed in the USA in 1966 and to date >26,000 pancreas transplants have been reported worldwide. Thanks to technical improvements and development of new immunosuppressive drugs, recently outcomes have been extremely improved and pancreas transplantation is now recognized as a major option for the treatment of diabetes. Pancreas transplantation is frequently (>90%) performed combined with kidney transplantation for diabetic patients with end-stage renal disease. In Japan, clinical pancreas transplantations using brain-dead donors, non-heart beating donors, and living donors have already been performed and >50 cases were, so far, successfully operated. The patient and graft survival rates were higher as compared with worldwide results. Islet transplantation was first performed in the USA in 1974 as an ideal therapy for type 1 diabetes. However, the outcome has been far the last from ideal for three decades. Islet transplantation has emerged to the clinical level by the introduction of the Edmonton protocol reported in 2000. These data encouraged us to promote clinical islet transplantation in Japan. Eighteen patients underwent islet transplantation in Japan from 2004. Three cases showed insulin independency for a limited period, and the others showed positive serum C-peptide levels and reduced insulin requirement. Hypoglycemic symptoms disappeared or rarely occurred in all cases. Although islet transplantation is safe and effective for a limited period after transplantation, long-term insulin independency is rarely achieved.

Keywords: Pancreas transplantation, Islet transplantation, Immunosuppression, Living donor, Graft survival, End-stage renal disease

1. はじめに

膵臓移植 (pancreas transplantation) および膵島移植 (pancreatic islet transplantation) はともに1型糖尿病を主とするインスリン依存型糖尿病に対する根治療法である。しかし、双方には医学的相違のみならず、世界の歴史、現状、わが国での立ち上げや現状に異なる点

が多い。

膵臓移植は、1966年に世界で初めて行われ¹⁾、欧米においては既に23,000例以上の臨床例の蓄積があり²⁾、治療法として確立されているといえる。わが国においても1984年に最初の脳死膵臓移植 (膵・腎同時移植) が施行されたが³⁾、脳死問題が社会的な；論議となり、その後心停止ドナー膵臓移植が行われた⁴⁾。

1997年の臓器移植法の制定・施行後、2000年に脳死膵臓移植が再開され、現在までに40例以上が行われている。膵臓移植は世界的な臓器移植の流れの中で発展してきたもので、腎臓移植、肝臓移植などの他の臓器移植と同様、膵臓の保存法、手術手技的問題や免疫抑制法の改善で成績向上してきたものである。事実、膵臓移植施設は世界、わが国ともに腎臓移植や肝臓移植の実績をもとに行っている場合が多い。

一方膵島移植は、1974年にミネソタ大学で世界初の臨床膵島移植が行われたが⁹⁾、成績が不良であり、2000年以前は症例数も実施施設数も少なく、実験的医療の域を出なかった。しかし膵島移植に関する基礎的研究は盛んに行われており、その成果として1990年代にはヒト膵臓からの効率的膵島分離法の開発¹⁰⁾とともに臨床例数、実施施設数も徐々に増加した。2000年にカナダのアルバータ大学で考案されたEdmonton protocolにより、臨床膵島移植の成績は飛躍的に向上し¹⁾、糖尿病の治療法として現実化してきた。わが国でも、1996年より膵・膵島移植研究会のワーキンググループ「膵島移植班」で膵島移植実施準備が進められ、2004年4月に臨床膵島移植が開始された。

本稿では、膵臓移植・膵島移植の世界の現状とわが国の現状を有効性、問題点、将来展望の面より最近の話題と筆者らの経験を含めて考察したい。

II. 膵臓移植：世界の歴史と現状

膵臓移植は世界の臓器移植の幕開けとも言うべき1960年代、1966年に米国ミネソタ大学において最初の臨床例が施行された¹⁾。術式は部分膵移植で腎臓と同時移植であった。膵管は結紮している。当時は拒絶

反応に加えて移植手技に起因する合併症のため移植膵が廃絶する例が多く、腎臓や肝臓の移植成績に比較して不良であった⁸⁾。手術合併症は移植膵の十二指腸に起因するものが多かったため、Grothら⁹⁾やDubernardら¹⁰⁾は移植片として部分膵を用いて手術の安全性の向上に寄与したが、長期の生着例はまれであった。1970年代には成績向上のため移植後血栓症予防法、膵液ドレナージ法の実験的、臨床的研究が多数されている。臨床例が増加し、成績が飛躍的に向上したのは1980年代に入ってからであり、他の臓器移植と同様cyclosporin A (CsA) が登場したためである。その後ミネソタ大学などの先進施設が世界をリードし、2004年までの世界での症例数は23,000例を超え(図1)²⁾、2007年8月までに26,000例以上が行われている¹¹⁾。

膵臓移植は膵・腎同時移植(simultaneous pancreas and kidney: SPK)、腎移植後膵臓移植(pancreas after kidney: PAK)、膵臓単独移植(pancreas transplant alone: PTA)の3つのカテゴリーに分類される。1987年10月～2004年6月までに米国で行われた15,333例の膵臓移植例の解析では²⁾、カテゴリー別症例数はSPKが11,898例(78%)と大半を占め、PAKが2,427例(16%)、PTAが1,008例(7%)であった。すなわち膵臓移植は腎臓と同時性または異時性に行われることがほとんど(94%)である。しかしながら、最近の動向として、PAKの比率が増加していることがあげられる。カテゴリー別の成績(1年膵生着率)はSPK 85%、PAK 78%、PTA 76%であった。膵臓移植全体の成績は腎臓・肝臓と同等の成績を示している。カテゴリー別成績ではSPKの成績がいまだ最も良好であるが、PAK、PTAの成績は年々向上しており、SPKに近づいている。これは近年の免疫抑制法の進歩により、拒絶反応の減少によるところが大きい。

膵臓移植の免疫抑制法は1960年代～1980年代前半はazathioprine, steroidが唯一の免疫抑制法であり、1980年の1年生着率はわずか20%であった¹²⁾。1980年代にCsAが登場し、成績は飛躍的に向上し、SPKの1年生着率は75%に、PAK、PTAの成績も50%に上昇した¹³⁾。その後1990年代になると、tacrolimusとmycophenolate mofetile (MMF)が登場し、すべてのカテゴリーで1年生着率は80%以上と、さらに成績が向上している¹⁴⁾。現在の膵臓移植後の維持免疫抑制療法もtacrolimusとMMFを軸とし、ステロイドや抗体製剤を併用する例が多い。膵臓移植では歴史的に腎臓や肝臓に比較して、急性拒絶反応のリスクが高いと

けんもち たかし 1983年千葉大学医学部卒業後、同年千葉大学第2外科入局。1989年国立循環器病センター研究所実験治療開発部研究員、1992年米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)留学、千葉大学第2外科・助手(1995年)、千葉大学大学院・先端応用外科学・講師(1997年)を経て、2005年より国立病院機構千葉東病院臨床研究センター長。併任：千葉大学医学部先端応用外科学非常勤講師、帝京大学医学部外科非常勤講師。日本移植学会理事、膵・膵島移植研究会世話人、千葉県糖尿病性腎症研究会世話人、日本薬物療法研究会世話人、日本肝胆膵外科学会評議員、日本再生医療学会評議員、日本臓器保存生物医学学会評議員、日本組織移植学会評議員、日本臨床腎移植学会評議員、膵臓移植中央調整委員会実務者委員幹事、他



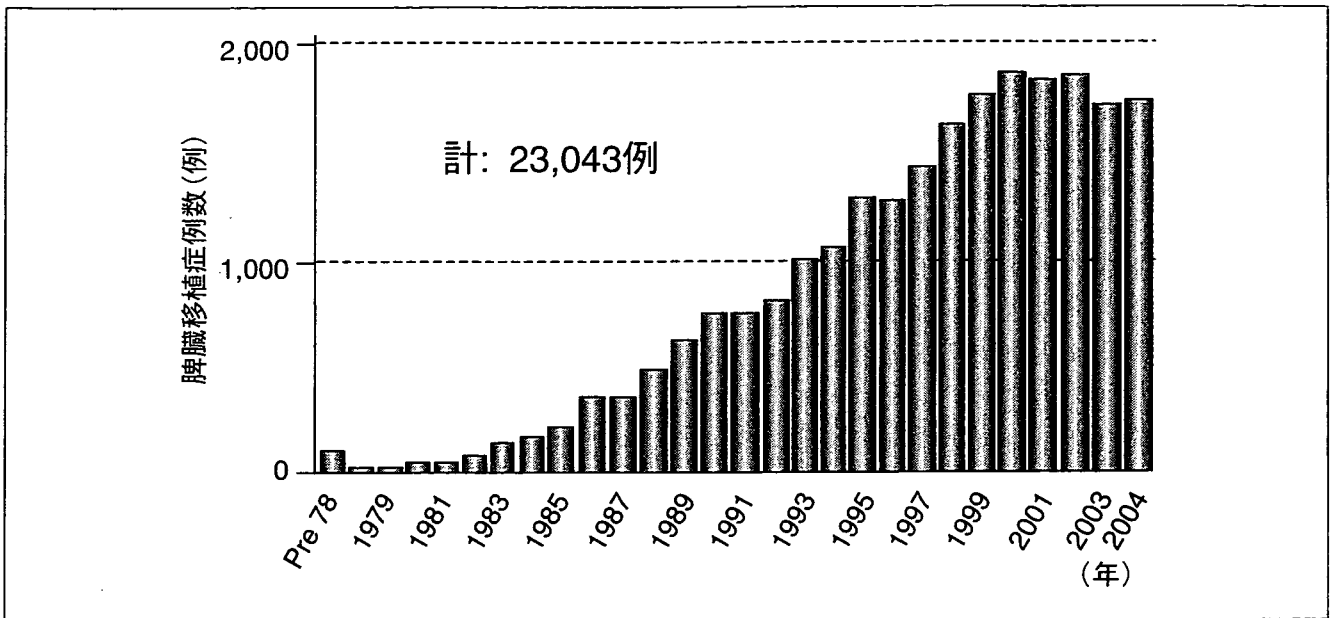


図1 世界の膵臓移植症例数の推移

(International Pancreas Transplant Registry, annual reports 2004)

膵臓移植症例は年々増加し、2004年までに、既に23,000例以上の膵臓移植が米国を中心に施行されている。

されてきたことと、自己免疫疾患である1型糖尿病患者を対象とするため、allo-immunityとともに移植後早期の auto-immunity を抑制する目的で、抗体製剤による導入療法が必要かつ有効であるとされてきた。当初は anti-leucocyte globulin (ALG) や anti-thymus globulin (ATG) が使用されていたが、最近では basiliximab や alemtuzumab などが使用される例が多くなっている。また CsA, sirolimus などの有効性の報告もあり、今後さらに強力な免疫抑制剤の登場も期待される。

膵臓移植の重要なテーマとして膵液のドレナージ法を選択がある。膵臓移植が開始された当時は安全性の点より膵管結紮法¹⁾、膵管充填法²⁾などによる外分泌廃絶の方法も行われたが、長期の内分泌機能維持の点で問題があった。初期には膵液ドレナージ法としては膀胱ドレナージが主流であり、1987~1996年に米国で施行された膵臓移植の90%以上が膀胱ドレナージであった。しかし、最近では腸管ドレナージが主流であり、2002~2003年の症例ではSPKの82%、PAKの72%、PTAの57%が腸管ドレナージであった³⁾。

III. 膵臓移植：わが国の歴史と現状

わが国では深尾らにより1984年筑波大学で脳死SPKが行われたが³⁾、その後は心停止ドナーからのSPKが主流となり1993年までに寺岡らが東京女子医科大学で施行した11例を中心に14例が行われた⁴⁾。

わが国の脳死下臓器移植に関する法整備の後、2002年4月に大阪大学において臓器移植法実施後初めての脳死SPKが行われた⁵⁾。以後2007年8月までに、脳死膵臓移植が38例 (SPK 32例, PAK 6例)、心停止膵臓移植が2例 (SPK 2例) 行われている。わが国の膵臓移植の特徴として、条件の悪いドナーいわゆる marginal donor が多いことがあげられる。ドナーの死因として動脈硬化性疾患の頻度が高い、高齢者が多いなどが要因である。わが国では、膵臓移植を移植施設+National Team (膵臓移植実務者委員会)で行っており、移植成績の向上と安定化を目指すとともに、少ない症例を共有して検討するシステムが構築されている。移植成績をみると、40例の膵臓移植後に死亡例はなく、移植後急性期に静脈血栓症などで3例が移植膵摘出術を余儀なくされた。うち1例は2年後に再度膵臓移植 (PAK) を受けた。また1例が移植後2年目でイレウスに伴って移植片十二指腸穿孔、汎発性腹膜炎を併発し、移植膵摘出術を施行している。他の例はいずれもインスリン離脱し良好に経過している。移植腎は1例が抗体関連性拒絶反応により透析再導入となったが、他は全例生着している。この成績は、marginal donors が多いわが国の背景といまだ少ない症例数を考慮すると、欧米の膵臓移植の成績をも凌駕するすばらしい成績といえる。しかし、marginal donors が多いわが国の膵臓移植の長期成績が欧米と同等である

表1 生体膵・腎同時移植症例

レシピエント	
症例数	7例
年齢	31~40歳 (33.9±4.38歳)
性	男性4名, 女性3名
原疾患	1型糖尿病腎不全
インスリン治療歴	18~30年 (22.6±3.9年)
インスリン投与量	16~40単位 (30.6±8.5単位)
透析歴	0 (透析未導入) ~50月 (18.9±19.6月)
血中CPR値	<0.03 ng/ml
M値	53.01±23.7
ドナー	
症例数	7例
年齢	55~66歳 (60.7±3.64歳)
性・レシピエントとの関係	男性3名 (父親), 女性4名 (母親)
血液型	一致3名, 適合1名, <u>不適合3名</u>
75 g-OGTT	正常型
IV-GTT (ΔCPR 0-5 min)	7.15±1.63 ng/ml/5 min
HbA _{1c}	5.07±0.31%
BMI	22.3±1.72
CCr	105.4±8.77 ml/min
GFR	114±23.7 ml/min

(2004.4~2007.7 国立病院機構千葉東病院外科)

のかは今後の課題であり, 十分な検討を要する。わが国の大きな課題は他の臓器移植にも共通である深刻なドナー不足に尽きる。事実2007年8月現在で膵臓移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録されたうちの17名が待機中死亡されている。糖尿病腎不全では決して長く待てない患者さんがいることが明らかである。以上を背景として, 筆者らは2004年1月に生体膵臓移植 (SPK) を施行した¹⁶⁾。2007年8月末までに当院で施行した9例を始めとしてわが国で12例が行われている。当院ではSPK 7例, PAK 1例, PTA 1例の計9例を施行したが, SPK 7例の経過を示す。レシピエントは7例全例が20歳以下発症の1型糖尿病で, 20年以上のインスリン治療歴を有していた。糖尿病性腎症のため, 人工透析またはクレアチニン値上昇と腎不全を合併していた。7例ともに頻回の無自覚性低血糖発作を示し, 血糖日内変動の指標であるM値は平均53.01と血糖コントロールはきわめて不良であった。ドナーは父親3名, 母親4名で, 年齢は平均60.7歳であった。当院の生体膵臓移植適応基準を満たした症例とした。2006年7月よりABO不適合間での移植を開始し, 7例のうち3例は血液型不適合間の移植であった (表1)¹⁷⁾。ドナー手術は腹部正

中切開にて開腹し, 左腎を摘出。膵体尾部を周囲より剥離し, 脾臓とともに摘出した。移植膵の動脈は脾動脈根部, 静脈は脾静脈根部とした。レシピエント手術は腎を左腸骨窩に膵体尾部を右腸骨窩に腹膜外法にて移植した。膵液は膵管・膀胱粘膜縫合法にて膀胱ドレナージとした (図2)。免疫抑制法は, tacrolimus または cyclosporin, MMF, predonolone, basiliximab の4剤併用にて行った。ABO不適合では, 移植前に脾摘術, 3回の2重濾過プラスマフェレーシス, 移植前日に血漿交換を行った。抗凝固療法としてheparinを術後10日間投与し, 以後はaspirinを経口投与した。ドナーは合併症なく退院し, 全例社会復帰した。レシピエントは移植後膵・腎ともに即機能発現し, 全例移植直後透析離脱し, 移植後0~30日以内にインスリン離脱した。移植後低血糖発作は起こらず, 著明な quality of life (QOL) の改善が得られた (表2)。移植後の血中CPR値は3~7 ng/mlと高値で推移し, HbA_{1c}も60日以内に6%以下となった。移植前の53.01±23.7と きわめて高値であったM値は, インスリン離脱後, 退院前には4.92±2.01と有意に (p<0.01) 低下した。3例に少量の膵液漏出を認めたが, 保存的に治癒した。感染症としては, サイトメガロウイルス抗原血症

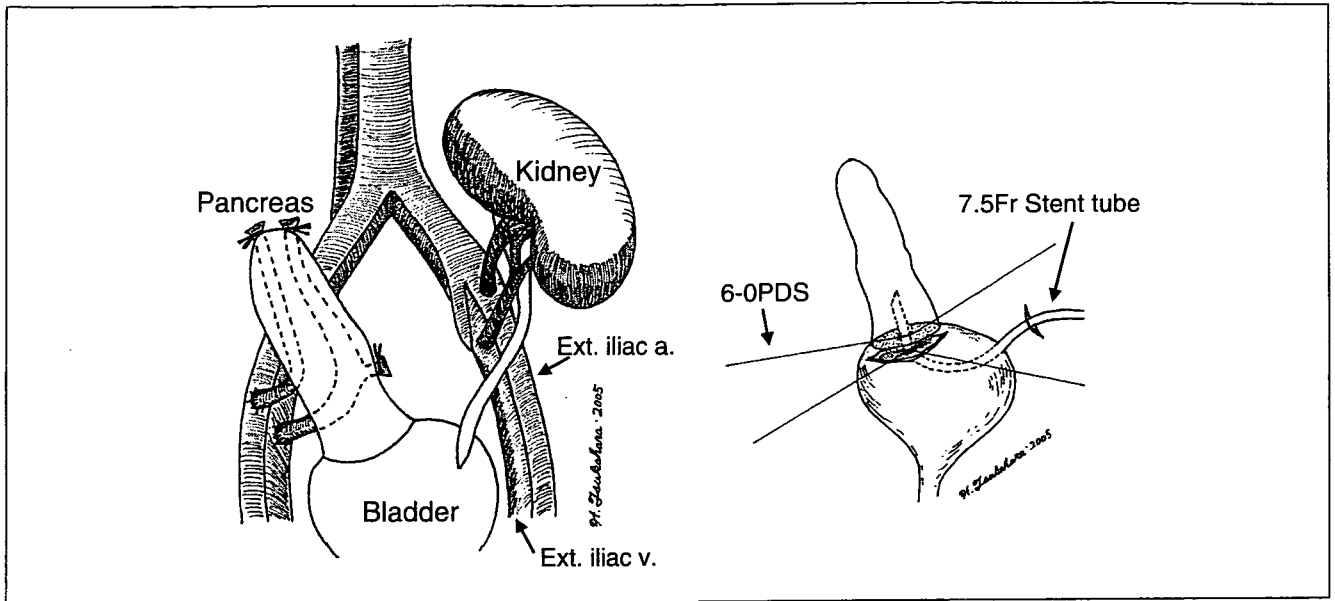


図2 生体膵・腎同時移植手術手技

(国立病院機構千葉東病院外科)

腎を左腸骨窩に、膵体尾部を右腸骨窩に腹膜外法にて移植した(左)。膵液は膵管・膀胱粘膜縫合法にて膀胱ドレナージとした(右)。

表2 生体膵・腎同時移植成績

症例	#1	#2	#3	#4	#5	#6*	#7*
移植後期間	3.6年	3.2年	2.1年	1.1年	9カ月	7カ月	3カ月
インスリン離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱	離脱
低血糖発作	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
透析離脱	離脱	離脱	—	—	離脱	離脱	離脱
血糖値 (mg/dl)	83	90	88	74	90	88	110
HbA _{1c} (%)	5.5	5.5	5.1	4.5	5.7	5.1	6.1
血中Cr値 (mg/dl)	0.88	1.28	1.78	1.30	1.40	0.84	1.02

*ABO 不適合移植症例

(2004.4~2007.7 国立病院機構千葉東病院外科)

を4例(57%)に認めたが、ガンシクロビル投与にて治癒した。また2例にPC肺炎を認めたが、ST合剤で治癒した。

IV. 膵島移植：世界の歴史と現状

膵島移植の歴史は古く1894年にはヒツジ膵を用いた異種移植が行われているが、臨床同種膵島移植は1974年ミネソタ大学により行われた⁹⁾。1988年にRicordiらにより自動膵島分離装置が開発された⁹⁾のを契機に1990年代に臨床膵島移植症例数が増加している。しかしながら、2000年までの世界の症例数は493例と他の臓器移植数に比較して少なく、限られた施設

にて行われる実験的医療であった¹⁰⁾。その主な理由は移植成績(生着率)が不良であることであった。1990~1999年に1型糖尿病患者に対し行われた同種膵島移植後の1年インスリン離脱率は11%に過ぎなかった¹⁰⁾。2000年カナダのアルバータ大学が考案したEdmonton protocolによりきわめて高いインスリン離脱率が報告され⁷⁾、膵島移植の状況は一変した。初期に行った7例全例にインスリン離脱が得られたという膵島移植のブレイクスルーともいえるべき結果であった。以後同大学では症例を重ね、2003年3月には50例を行った。そのうちEdmonton protocolに従って行われた17例の移植後1年、2年の累積インスリン離脱率は、そ

それぞれ 81.6%, 53.0% と良好であり膵臓単独移植に匹敵するものであった¹⁹⁾。Edmonton protocol では、①十分量の新鮮膵島を分離後速やかに移植する、②インスリン離脱が得られなければ繰り返し移植を行う、③腎不全を伴わない 1 型糖尿病を対象とする、④ステロイドを用いない免疫抑制法を行う、などの工夫がなされている。注目すべきは免疫抑制法で、膵島への毒性を有するステロイドは使用せず、tacrolimus も低量に抑えている点である。また、主免疫抑制剤を sirolimus (Rapamune[®]) としている点である。その後 Edmonton protocol は世界各国で追試され²⁰⁾、膵島移植の標準法にまでなったが、その後長期成績の報告によると^{21,22)}、膵島機能の保持により糖尿病改善効果は明らかであるが、インスリン離脱は 2 年後に 31% といまだ改善すべき点が多いことも明らかとなっている。2007 年 9 月にミネアポリスで開催された International Pancreas and Islet Transplant Association (IPITA) においても、膵島移植の演題が多数報告されたが、膵島分離に関する酵素や分離法といった膵島移植の手技的問題、膵島の長期成績不良の要因の解析、免疫抑制剤の検討などの臨床の演題に加え、膵島の再生医療や異種移植など、現在の膵島移植の新たなブレークスルーを狙った研究報告がなされた。Hering らによるブタ膵島の異種移植の成功は²³⁾、既にこれからの膵島移植の近未来を感じさせるものであった。

V. 膵島移植：わが国の歴史と現状

わが国では 1996 年、臨床膵島移植実施を目的として、膵・膵島移植研究会ワーキンググループ「膵島移植班」(事務局：福島県立医科大学第一外科) を組織し、全国統一チームとして臨床実施準備を進め、医学的検討、実施体制作り、レシピエント適応検討・登録などを行った。膵島移植班ではネットワーク内に 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、公平・公正に移植を遂行するシステムを構築した。厚生労働省、日本組織移植学会、日本臓器移植ネットワークなどとの調整を行い、現在のわが国の膵島移植実施体制が完成した²⁴⁾。2004 年 4 月に国内初の膵島移植が京都大学で開始され、2007 年 3 月までに 64 例の膵島分離、18 人 (33 回) への移植が施行された。膵島分離・移植法は Edmonton protocol に従い施行し、免疫抑制法は sirolimus, tacrolimus, anti-CD25 を用いステロイドフリーとした。2 回移植、3 回移植を受けた 3 名がインスリン離脱し、他も全例低血糖発作の消失ないし減少、インスリン投与量の減少、血中 C-peptide 値の陽性化、HbA_{1c} の低下、血糖の安定などの効果が得られ、膵島移植の有効性が臨床的に示された (図 3)。当院では 4 例の膵島移植を実施し、合併症なく退院し、低血糖発作の消失、インスリン必要量は 1/2 から 1/3 に減少し、血糖値も移植直後より安定化し、HbA_{1c} の低下が得られた。2 例に免疫抑制剤である sirolimus の副作用

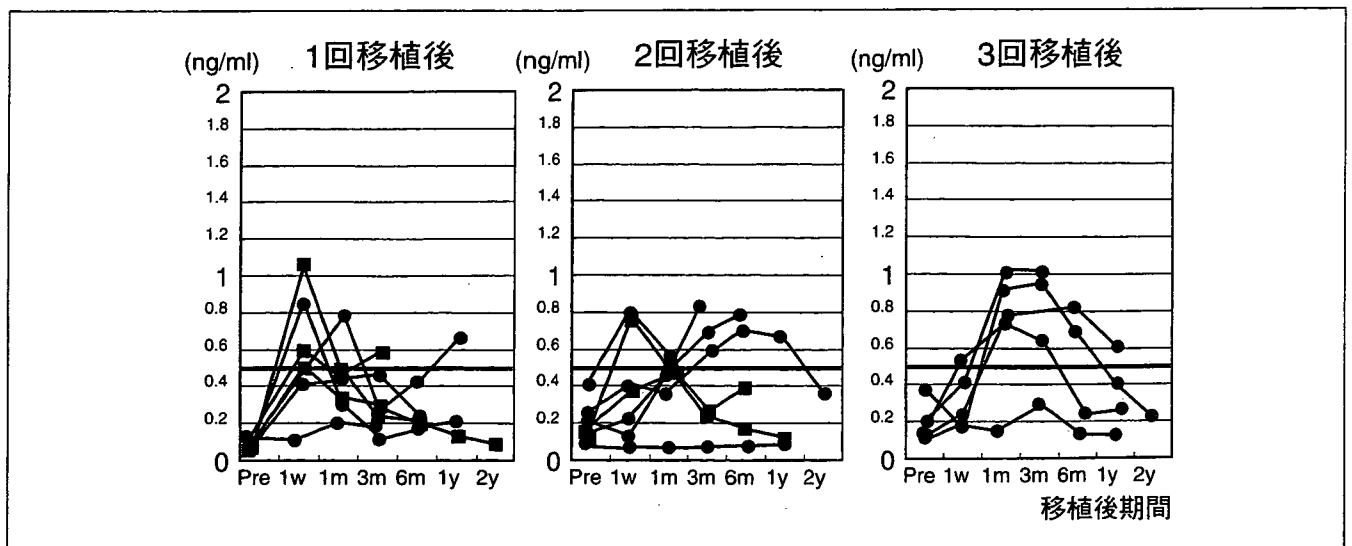


図 3 わが国の膵島移植症例の移植後血中 C-peptide 値の推移

1 回の移植では 1 年以内に 0.5 以下となる例が多かった。2~3 回移植例では 0.5 以上の期間が延長したが 2 年以上の陽性例はまれであった。

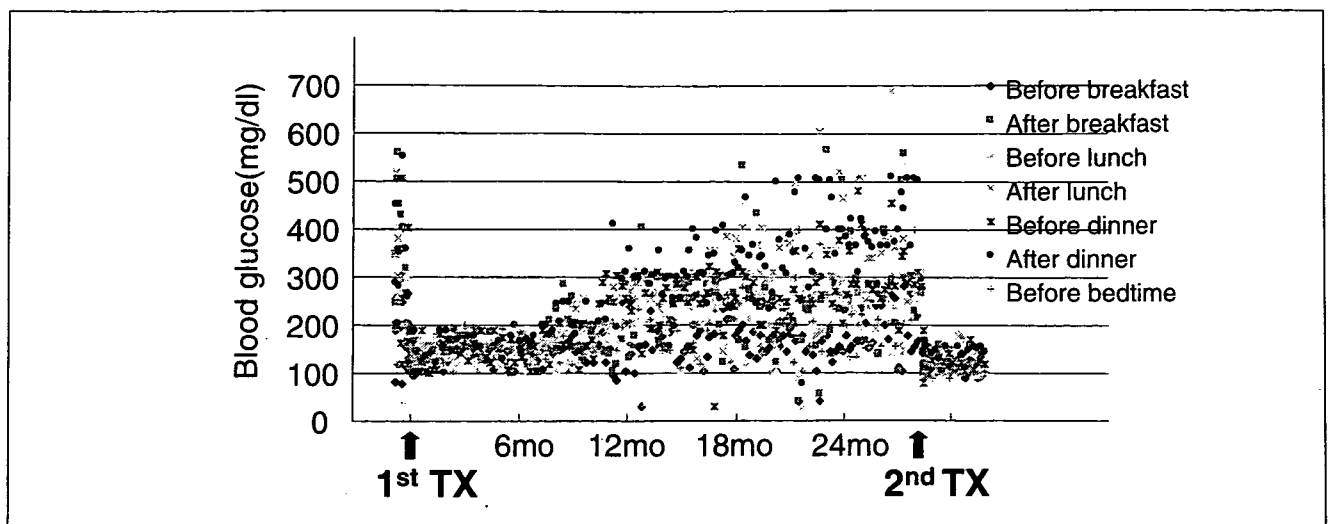


図4 当院1例目の膵島移植症例(16歳, 女性)の血糖値の推移

1回目の移植後血中C-peptide値は0.8となり, 血糖値も安定化した, が, 1年を過ぎると徐々に血糖値は不安定となった。2回目の移植後再度血糖値は安定して推移した。

である口内炎が見られたが, 重篤な副作用はなかった。当院1例目の経過をみると, 移植後1年間は血中C-peptide値の陽性化とともに血糖値も安定し, 低血糖発作は消失したが, 1年以降は再度血糖値のばらつきがみられた(図4)。再移植により再度血糖値は安定した。本症例からも, 膵島移植による有効性は得られるものの, 長期の成績が今後の課題と考えられた。

VI. 膵臓移植・膵島移植: 今後の展望

SPKは末期腎不全を伴った糖尿病性腎症の現段階で唯一の救命治療法として位置付けられる。年々増加している糖尿病を原疾患とする腎不全患者数を考慮すれば, 今後の課題は何といても症例数の増加にある。深刻なドナー不足はわが国の臓器移植の抱える最重要課題であり, 種々のアプローチによるドナーアクションプログラムも実施されている。またSPKを救命手段と位置付ければ, 生体膵臓移植の実施は, 特にわが国においては十分意義のあることと考える²⁵⁾。

一方膵島移植が本格的に臨床応用されてきたのはここ数年のことであり, 今後その真価が問われることになる。膵島移植は安全性が高く, 侵襲が少ない, 繰り返し移植が可能, 凍結保存が可能などの多くの利点を有する。またSPKと異なり腎不全に至る前に膵島移植を行えばQOLの改善, 合併症の進行阻止が可能であり, 真の糖尿病根治療法になりうる。しかし欧米, 特にわが国での最大の問題点は膵臓移植と同様深刻なドナー不足である。この解決法としては, すでに臨床

応用が間近である異種膵臓移植や再生医療への展開であろう。究極的には膵臓幹細胞, 末梢血, 骨髓幹細胞などの自己細胞を取り出しβ細胞へ分化させて体内に戻す*ex vivo*再生医療や肝, 膵など体内の臓器に局所的に遺伝子導入を行いβ細胞を誘導する*in vivo*再生医療を実現することにより, ドナー不足のみならず免疫抑制剤の問題や倫理的問題を一気に解決しうる。β細胞再生医療は欧米, わが国において多くの基礎研究が進んでおり, 膵島移植の臨床応用に伴い急速に臨床応用される可能性もある。

VII. 終わりに

1960年代に開始された膵臓移植も, 当初は移植手技や免疫抑制法などの点で問題点も多く成績も不良であったが, 手技の確立や免疫抑制法の開発に伴い, 今日では症例数も増加し成績も安定し, 1型糖尿病の根治療法として確立されてきた。またドナー, レシピエントの適応基準を設定することにより, 生体膵臓移植も安全に施行されるに至っている。一方膵島移植は安全性では優れているものの, 有効性の点でいまだ改善すべき点が多い。しかし, 膵島移植が本格的に臨床応用されてからいまだ数年しか経過しておらず, 膵臓移植の数十年に比較して医療としてはいまだ実験的医療の段階であろう。しかし, 患者さんのニーズと圧倒的な低侵襲性から, 今後成績が格段に向上すれば膵臓移植に代わる医療として成り立つ可能性も大きい。このように種々のオプションが1型糖尿病治療法の選択肢

として存在する中、重要なことは、患者さんの希望のみではなく、医療側が内科的治療、膵臓移植、膵島移植につき、安全性、有効性といった医学的情報のみならず、移植医療システム、登録方法、経済面についても正確な情報を伝えることである。筆者らは、膵臓移植、膵島移植の双方を行い、現時点での成績は膵臓移植が優れているが、安全性や低侵襲性といった膵島移植のメリットは十分大きいものと実感している。今後は、双方の適応について糖尿病内科医を中心とするチームで十分に検討して、患者さんに十分な informed consent を行った上で決定してゆくことが大事であると考えている。

文 献

- 1) Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, *et al.* Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61: 827-837.
- 2) International Pancreas Transplant Registry, annual reports 2004. http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html
- 3) 深尾 立, 大塚雅昭, 岩崎秀生, 他. 同種膵腎同時移植の一例. *移植* 1986; 21: 331-340.
- 4) 寺岡 慧, 馬場園哲也, 岩本安彦. 膵移植の現状と将来の展望. 矢崎義雄編. *分子糖尿病学の進歩*. 東京: 金原出版. 1999. 133-142.
- 5) Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, *et al.* Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant Proc* 1977; 9: 233-236.
- 6) Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, *et al.* Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988; 37: 413-420.
- 7) 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: 230-238.
- 8) Land W, Landgraf R. The world experience in clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 1-2.
- 9) Groth CG, Collste H, Lundgren G, *et al.* Successful outcome of segmental human pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion after modification in technique. *Lancet* 1982; 2: 522-524.
- 10) Dubernard JM, Traeger J, Neyra P, *et al.* A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery* 1978; 84: 633-639.
- 11) Personal communication with Dr. Sutherland DER, IPITA in Minneapolis, 2007.9
- 12) Sutherland DE. International human pancreas and islet transplant registry. *Transplant Proc* 1980; 12: 229-236.
- 13) Sutherland DER, Moudry-Munns KC. International Pancreas Registry Report. In: Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants 1988*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, 1989: 53-64.
- 14) Gruessner AC, Sutherland DER. Analyses of pancreas transplant outcomes for United States cases reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and non-US cases reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). In: Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical Transplants 1999*. Los Angeles: UCLA Immunogenetics Center, 2000: 51-69.
- 15) 伊藤壽記, 杉谷* 篤, 石橋道男, 他. 臓器移植法実施後に施行された脳死下膵腎同時移植の1症例. *移植* 2001; 36: 174-183.
- 16) 剣持 敬, 浅野武秀, 西郷健一, 他. わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. *移植* 2005; 40: 466-472.
- 17) Kenmochi T, Asano T, Maruyama M, *et al.* Successful simultaneous pancreas and kidney transplantation from ABO-incompatible living donors. *Xenotransplantation* 2007; 14: 381.
- 18) Islet Transplant Registry, Newsletter #9, Vol.8, 2001. <http://www.med.uni-giessen.de/itr/>
- 19) アルバータ大学, 金 達也先生提供データ (personal communication)
- 20) Multicenter trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. Immune Tolerance Network. <http://www.med.uni-giessen.de/itr/ITN/itn.html>
- 21) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, *et al.* Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
- 22) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1318-1330.

- 23) Hering BJ, Wijkstrom M, Graham ML, *et al.* Prolonged diabetes reversal after intraportal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nat Med.* 2006; 12: 301-303.
- 24) 舘・舘島移植研究会舘島移植ワーキンググループ
舘島移植班編. 舘島移植実施マニュアル. 東京:
舘・舘島移植研究会, 2002.
- 25) 剣持 敬, 浅野武秀, 丸山通広, 他. 生体舘・腎同時移植の現況と将来. *日本外科学会雑誌* 2005; 106: 489-493.

特集「生体ドナーに関する適応と諸問題」

生体膵臓移植

剣持 敬

国立病院機構千葉東病院外科，同臨床研究センター

■ ■ はじめに

膵臓移植は1型糖尿病の根治療法として1966年にミネソタ大学において世界で初めて実施された¹⁾。当初は拒絶反応，移植手技に起因する合併症のため移植膵が廃絶する例が多く，腎臓や肝臓など他の移植成績に比較して不良であった²⁾。1980年代に入り，免疫抑制剤としてcyclosporin A (CsA) の出現後，移植成績は格段に向上し，以後ミネソタ大学などの先進施設が世界をリードし，2004年までの世界での症例数は23,000例を超え²⁾，1型糖尿病治療法として確立している。わが国においても深尾らにより1984年筑波大学で脳死膵・腎同時移植が行われ³⁾，その後は心停止膵・腎同時移植が寺岡らが施行した11例を中心に14例に行われた⁴⁾。脳死下臓器移植に関する法整備の後，2002年4月に大阪大学において脳死SPKが再開され⁵⁾，以後2007年8月までに，脳死膵臓移植が38例，心停止膵臓移植が2例行なわれている。しかしながら，わが国の膵臓移植の最重要課題は他の臓器移植にも共通である深刻なドナー不足である。2007年8月現在で膵臓移植待機患者として日本臓器移植ネットワークに登録されたうちの17名が待機中死亡されている。1型糖尿病腎不全では決して長く待てない患者さんがいることが明らかである。

膵臓移植は腎移植の次に生体間移植が行なわれた臓器移植であり，1979年6月に世界で初めてSurtherlandらによりミネソタ大学で施行され⁶⁾，その後現在までに150例以上の生体膵臓移植が施行されており⁷⁾，同大学で1994年からは生体膵腎同時移植が開始された⁸⁾。以上のような世界での生体膵臓移植成績の向上

とわが国のドナー不足を背景とし，筆者らの基礎的研究成果とを考慮し，当施設において2004年1月7日に生体膵臓移植 (SPK) を施行した⁹⁾。膵臓は肝臓のように再生能力はなく，かつ膵切除に伴う合併症には重篤なものもあり，生体膵臓移植を実施するにあたり，ドナーの嚴重な適応の判定と術後の長期的フォローは不可欠である。本稿では，当院の生体膵臓移植の経験より，生体膵臓移植の概要とくにドナーの適応と問題点につき考察する。

■ ■ 対象と方法



1. レシピエント

2004年1月～2007年11月現在までに当院で施行した生体膵臓移植は10例で表1のように，年齢は30～46歳，男性6名，女性4名であった。8例(80%)が膵・腎同時移植 (SPK) であり，腎移植後膵臓移植 (PAK)，膵臓単独移植 (PTA) がおのおの1例であった。全例が20歳以下発症の1型糖尿病で，20年以上のインスリン治療歴を有していた。内因性インスリン分泌を示す血中C-peptide値も全例<0.03 ng/mlと測定感度以下であった。全例頻回の低血糖発作を示し，血糖日内変動の指標であるM値も平均49.0～84.1と血糖コントロールはきわめて不良であった。レシピエントは移植実施前外来にて，HLA検査，リンパ球クロスマッチ (LCT法，flowCM法)，flow PRAを施行するとともに，心機能評価，上部消化管内視鏡，眼科検査などのスクリーニング検査を行なった。移植前1カ月に入院し，術前検査に加え綿密な血糖コントロールを行なった。

表1 生体膵臓移植症例 (レシピエント)

	#1	#2	#3	#4	#5	*#6	#7	*#8	*#9	#10
●Category	SPK	SPK	PAK	PTA	SPK	SPK	SPK	SPK	SPK	SPK
●年齢(歳)・性	31・♀	36・♀	46・♂	38・♂	36・♂	31・♀	40・♂	30・♀	30・♂	35・♂
●発症年齢(歳)	11	18	8	24	19	10	15	11カ月	11	12
●insulin 歴(年)	21	22	28	14	18	22	25	30	20	24
●発症様式	Ketoacidosis									
●抗 GAD 抗体	陰性	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性	陰性	陰性	陽性	陽性
●血中 CPR	<0.03 ng/ml									
●glucagon 負荷テスト	陰性									
●HbA _{1c} (%)	10.3	8.5	8.7	8.8	8.0	10.0	8.0	7.8	9.5	9.8
●insulin 投与量 (U/日)	32	30	30	80	32	40	40	16	38	70
●M 値	62.7	83.4	70.2	58.9	67.2	49.0	55.3	49.7	84.1	61.2

SPK：膵・腎同時移植、PAK：腎移植後膵臓移植、PTA：膵臓単独移植
*：ABO 不適合移植

(2004.4~2007.11 国立病院機構千葉東病院外科)

2. ドナー

表2にドナーの背景因子を示す。父親3例，母親7例であり，年齢は55~71歳であった。生体膵臓移植の実施において最も重要な点はドナーの安全性の確保であり，十分な術前評価が必要である。ドナー候補者は10日~2週間の適応検査入院にて，詳細に検討する。膵内分泌機能評価法として75g-OGTTで正常パターンを示し，かつグルコース負荷後どの時点でも血糖値が200mg/dlを超えないこと，また複数回（最低2回）で同様の結果が得られることを条件としている。また第1相インスリン分泌能については，当院糖尿病内科により，IV-GTTを施行し，0~5分のC-peptide分泌の和： Δ CPR (0-5 min)を基準としている¹⁰⁾。またHbA_{1c}は<5.5%であること，BMIは<25であること，インスリン抵抗性(HOMA-R)が正常値であることも条件とした。膵および腎の血管系の評価はダイナミックCTにて3D血管像（動脈系，門脈・静脈系）を作成し評価した。膵切離線の決定は，1例ごとのダイナミックCTから膵の体積測定し，50%の切除率となる部位とした。さらに膵機能を¹¹C-methionine PET，¹¹C-methionine PET CTで評価し¹¹⁾，膵頭部，体尾部のそれぞれの機能評価を行い切離線決定の参考としている。全例が当院のドナー基準を満たしていた。

3. 適応判定と移植実施の決定

当院倫理委員会の生体部分膵臓移植のドナー，レシピエントの適応基準を示す。ドナー：提供の意思の明文化されている原則20~65歳までの血縁者（親子，兄弟間）または配偶者で，移植関係学会膵臓移植中央調整委員会のドナー適応基準¹²⁾を満たし，表3に示す当院のドナー適応基準を示すものとする。さらに当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。適応検討委員会では，ドナーの膵内分泌機能が75g-OGTT，IV-GTTともに正常であること，抗GAD抗体が陰性であることを必須条件としているが，家族歴に関しては，原則としてレシピエント以外に両親，兄弟，子供に糖尿病患者がいないこととしている。レシピエントの適応は，インスリン注射を行っている12~60歳の重症糖尿病患者を対象とする。移植関係学会膵臓移植中央調整委員会の膵臓移植の適応基準¹²⁾を満たし，当院の膵臓移植適応検討委員会で適応ありの答申が出されたものとする。適応検討委員会では，インスリンの枯渇（血中高感度C-peptide値が0.1ng/ml以下），頻回の低血糖発作，血糖値の調節の困難性，などを基準として検討している。

適応検討では特にドナーに対する合併症や安全性確保の点，レシピエントの低血糖発作の頻度，インスリ

表2 生体膵臓移植症例 (ドナー)

	#1	#2	#3	#4	#5	*#6	#7	*#8	*#9	#10
●関係	父	父	母	母	母	母	父	母	母	母
●年齢(歳)・性	64・♀	61・♀	71・♀	61・♂	59・♂	58・♀	66・♂	55・♀	60・♀	59・♀
●75 gOGTT	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
●IVGTT (Δ CPR)	7.937	6.568	4.682	7.005	6.112	5.723	9.698	4.884	8.261	5.62
●HbA _{1c} (%)	5.2	4.5	5.4	5.2	5.1	5.2	5.3	5.1	4.8	5.2
●BMI	20.7	24.2	21.0	24.1	24.8	20.5	22.3	20.4	23.6	24.5
●CCr	101.0	110.0	77.7	110.3	92.3	96.5	101.0	121.0	98.0	96.3
●GFR	163.0	106.5	101.0	108.5	88.0	112.8	85.1	107.4	111.0	130.5

* : ABO 不適合移植

(2004.4~2007.11 国立病院機構千葉東病院外科)

表3 生体膵臓移植ドナー適応基準

1. 年齢：原則として 65 歳以下
2. レシピエント以外に糖尿病家族歴がないこと
3. 当院の生体腎移植ドナー基準を満たすこと (生体膵・腎同時移植の場合)
4. 以下の項目をすべて満たすこと
 - 1) 複数回の 75 g-OGTT が正常パターンである
 - 2) IV-GTT で Δ CPR (0-5 min) が正常値である
 - 3) HbA_{1c} : <5.5%
 - 4) 抗 GAD 抗体陰性
 - 5) BMI : <25
5. 以下の疾患、状態のないこと
 - 1) 全身性、活動性感染症
 - 2) HIV 抗体、HTLV-1 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体陽性
 - 3) 悪性腫瘍 (原発性脳腫瘍および治癒したと考えられるものを除く)
 - 4) 膵の解剖学的異常

(2004.4 国立病院機構千葉東病院糖尿病内科)

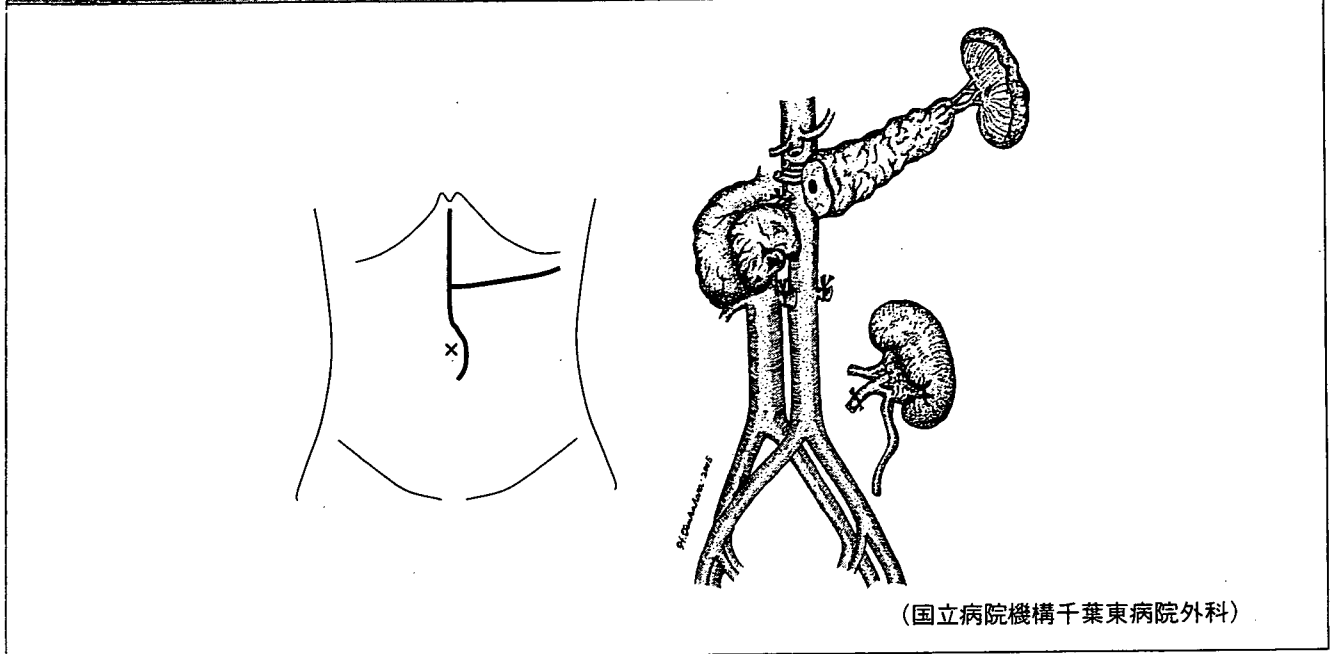
ン枯渇の点より、移植外科医、膵臓外科医、糖尿病内科医、腎臓内科医、透析医などの視点で十分議論し、適応ありの決定がなされた。ドナー、レシピエント、ご家族に対し計 3 回以上の informed consent を行い、書面での確認書を作成した。

4. 移植手術

ドナー手術：開腹下に左腎摘出術を先行し、膵体尾部を膵臓とともに切除する (図 1)。膵体尾部切除術は消化器外科における膵切除同様の方法にてするが、膵周囲の剥離・切離はほとんど ligasure で施行する。

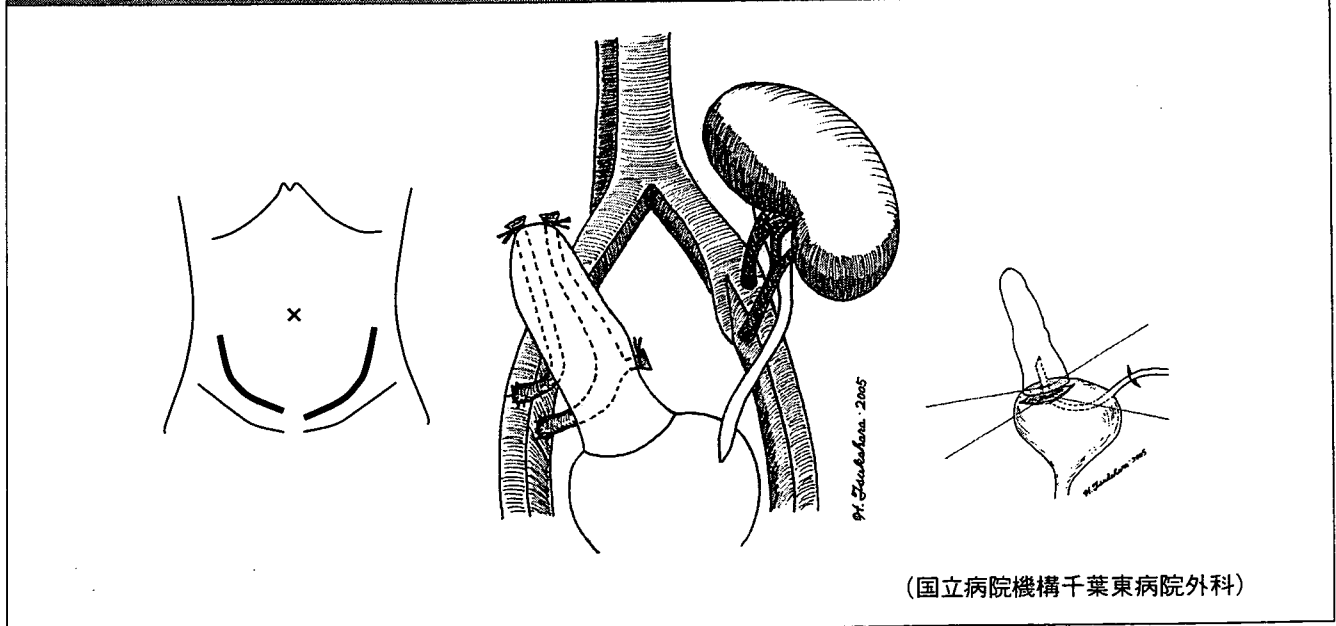
膵切離は laser coagulating scissors にて行い、膵断端は主膵管を 2 重結紮後、fish-mouth で形成した。膵グラフ摘出前に全身ヘパリン化した。膵臓の摘出に関しては、当院では全例に膵臓摘出を行なっている。その理由は筆者らの膵腫瘍に対する膵臓温存膵体尾部切除術 (脾動静脈合併切除) 10 例の術後長期経過 (52 カ月以上) の検討より、7 例 (70%) に胃周囲の静脈瘤形成、2 例 (20%) に胃粘膜下静脈瘤形成がみられ、1 例が静脈瘤破裂により手術を要した¹³⁾。このことは脾動静脈を切除した場合の膵臓温存は長期的には膵臓-胃間の静脈血流の変化により、高率に静脈瘤形成が

図1 生体脾・腎同時移植ドナー手術術式



(国立病院機構千葉東病院外科)

図2 生体脾・腎同時移植レシピエント移植手術術式



(国立病院機構千葉東病院外科)

起こることを示している。術後は7日間の絶食，抗生剤投与，膵液瘻予防と膵機能温存効果目的に gabexate misilate を7日間持続投与している¹⁴⁾。

レシピエント手術：移植手術は，左腸骨窩に腎臓移植，右腸骨窩に脾臓移植を行なう（図2）。両グラフトともに腹膜外法で移植する。膵液ドレナージは，腹膜外で移植することと，安全性重視にて現在まで図のように粘膜吻合を用いた膀胱ドレナージ法としている

が，今後は脳死臓器移植と同様腹腔内移植で腸管ドレナージ法の導入も考慮している。移植手術中はヘパリンを200単位/時間で持続投与している。レシピエントの免疫抑制療法，原則として生体腎移植に準じて行っており，tacrolimus または cyclosporin，MMF，predonolone，basiliximab の4剤併用にて行なった。ABO不適合では，移植前に脾摘術，3回の2重濾過プラスマフェレーシス，移植前日に血漿交換を行なった。抗