

に、CNIを投与すべきであろう。わが国における献腎移植はその大部分が心停止下での提供であり、高度の温阻血傷害を免れないが、バシリキシマブ/CNI投与群で1年生着率92%、バシリキシマブ/CNI/MMF投与群では1年生着率95%という良好な成績が得られており、CNIの早期導入の重要性を示唆するものと考えられる。

## 4.2. 導入期抗体療法

臓器移植における抗体療法の必要性、どの抗体を用いるかについては結論は得られていないが、IPTR<sup>[33]</sup>の統計によれば、SPKでは抗体使用の有無は移植臓の生着率にあまり影響は及ぼさないが、PAK、PTAでは非併用群で生着率が低下する傾向にある。特にPTAで腸管ドレナージを用いた場合は、生着率は著明に低下している(表13.7, 13.8)。ベースになるレジメン別では各レジメンともPAK、PTAで非併用群で生着率は低下している(表13.9)。導入期に併用する抗体製剤の種類については、SPKおよびPTAでは抗CD25単抗体の生着率が最も高いが、PAKではT-cell-depleting抗体の方が生着率が優れている(表13.10)。

TRL/MMF/CSをベースとしたレジメンを用いた導入期抗体療法の有無による多施設共同試験では、患者1年生存率は抗体併用群(daclizumab、バシリキシマブ、OKT3、ATGAM、Thymoglobulin)で96.6%、非併用群で94.3%、移植臓1年生着率はそれぞれ83.9%、85.1%と差は認められなかったが、拒絶反応の1年累積発生率はそれぞれ13.1%、23.0%であり、移植臓における拒絶反応の重症度は非併用群でより重症であったとされている<sup>[34]</sup>。またTRL/MMFをベースとしたdaclizumab2回投与、5回投与と非併用群との3群間での多施設比較試験では、患者6ヵ月生存率がそれぞれ97%、97%、96%、移植臓6ヵ月生着率がそれぞれ86%、88%、84%、移植臓6ヵ月生着率がそれぞれ92%、97%、96%と3群間で差は認められなかったが、移植臓における拒絶反応発生率(6ヵ月累積)はそれぞれ4%(生検で確認された拒絶反応3%)、4%(同1%)、9%(同9%)、移植臓ではそれぞれ21%(同17%)、12%(同12%)、36%(同28%)非併用群で高かったとされている<sup>[35]</sup>。

以上より現時点では導入期抗体療法の有無は患者生存率、移植臓および腎生着率にはあまり影響を及

ぼさないが、拒絶反応の発生率は抗体併用群で減少すると考えられる。臓器移植においては拒絶反応を早期に診断する非侵襲的、特異的診断法が確立されていないこと、相対的に生検の実施が困難であることから抗体療法による拒絶反応の発生率の減少という事実は重要である。

また抗体製剤の種類については、Thymoglobulin使用群で最も拒絶反応発生率が少ない傾向にあるが、cytokine-release syndrome、CMV抗原血症、白血球減少症、血小板減少症など副作用の点ではT-cell-non-depleting抗体である抗CD25mAbが相対的に使用しやすい。T-cell-depleting抗体の中ではThymoglobulinはcytokine-release syndromeの発生率、重症度とも相対的に低く、白血球減少症、血小板減少症の頻度も少ない。さらに拒絶反応発生率も低く、米国においては抗体療法としてThymoglobulin(1.5 mg/kg div × 7日間)が頻用されるが、拒絶反応の治療、あるいは再移植の際のために備えておき、導入時には抗CD25単抗体などの他の抗体を用いるという考え方もある。さらに最近ではalemtuzumab、あるいはCD52陰性細胞を枯渇させることを目的としてalemtuzumabにThymoglobulinの単回投与を併用する方法も試みられている。

## 4.3. 拒絶反応に対する免疫抑制療法

一般に移植臓の拒絶反応は移植臓のそれと比較してCSに反応しにくいとされ、移植臓の拒絶反応にはT-cell-depleting抗体が使用されることが多い。T-cell-depleting抗体は異種抗体であるため、導入期の抗体療法として使用された場合は、他種の抗体製剤を用いる必要がある。ただし再投与によりT cellの減少が得られる場合は、再投与でも有効とされている。またT-cell-depleting抗体の投与によりcytokine-release syndrome、CMV抗原血症/感染症、ポリオマウイルス感染症、PTLDなどの副作用/合併症に注意する必要がある。ThymoglobulinはT-cell-depleting抗体のなかでは比較的cytokine-release syndromeが少ないとされ、また拒絶反応に対する治療効果も強力であるため、移植臓の拒絶反応に対しては用いられることが多い。再使用の場合は抗ウサギ抗体の存在のため、T cell数が減少しないこともあるため、末梢血リンパ球/T cell数の減少を確認する必要がある。

移植臓の拒絶反応については早期、かつ非侵襲

表 13.6 免疫抑制療法とその成績. 文献[31]を改変.

	導入期		時期	症例数	術式	患者	移植腎	移植臓	拒絶反応
	抗体療法	維持期 レジメン				1年 生存率	1年 生着率	1年 生着率	発生率
Sollinger <sup>[37]</sup>	MALG	CsA/AZ/PS	1986-88	30	SvD-BD	96.6	93.3	83.3	89
Sutherland <sup>[38]</sup>	MALG	CsA/AZ/PS	1987-89	39	SvD-BD	95	80	75	85
Wadstrom <sup>[38]</sup>	ATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1991-94	22	SvD-BD	90	90	81	1.95*
	None	CsA/AZ/PS	1991-94	28	SvD-BD	100	76	84	2.32*
Cantarovich <sup>[40]</sup>	PATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1992-96	25	SvD-DO	96	95	75	36
	None	CsA/AZ/PS		25	SvD-DO	100	90	70	76
Lefrancois <sup>[41]</sup>	PATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1992	15	SvD-DO	100	93	73	0.9*
	OKT3	CsA/AZ/PS		15	SvD-DO	80	80	60	1.94*
Sollinger <sup>[42]</sup>	MALG	CsA/AZ/PS	1985-88	42	SvD-BD	91	88	83	86
	OKT3	CsA/AZ/PS	1988-90	58	SvD-BD	95	91	88	93
Fasola <sup>[43]</sup>	MALG	CsA/AZ/PS	1986-94	50	SvD-BD	92	85	83	74
	ATGAM	CsA/AZ/PS	1986-94	20	SvD-BD	94	94	89	39
Stratta <sup>[44]</sup>	ATGAM	CsA/AZ/PS	1993-94	13/22	SvD-BD	95	69	64	77
	OKT3	CsA/AZ/PS	1993-94	14/22	SvD-BD	82	79	55	50
Cantarovich <sup>[45]</sup>	ATG, rabbit	CsA/AZ/PS	1989-92	20	SvD-DO	90	85	75	30
	33B3.1	CsA/AZ/PS	1989-92	20	SvD-DO	95	90	55	65
Odorico <sup>[46]</sup>	OKT3	CsA/AZ/PS	1990-94	249	SvD-BD (90%)	97	86	85	75
	ATGAM	CsA/MMF/PS	1995-97	109	SvD-ED (57%)	99	95	95	31
Bruce <sup>[47]</sup>	ATGAM	CsA/MMF/PS	1996-99	20	PvD-ED	90	80	80	45
	ATGAM	Tac/MMF/PS		31	PvD-ED	97	94	97	26
Corry <sup>[48]</sup>	None	Tac/AZ or MMF/PS	1994-97	104	SvD-ED	98	95	83	64
Reddy <sup>[49]</sup>	None	Tac/MMF/PS	1996-98	30	PvD-ED/ SvD-BD	93	93	90	30
Schulz <sup>[50]</sup>	ATG, rabbit ‡	Tac/MMF/PS	1995-97	25	SvD-BD/ ED	100	100	96	20
Bruce <sup>[51]</sup>	daclizumb	Tac/MMF/PS		71	PvD-ED	97‡	96‡	93‡	35‡
Kaufman <sup>[52]</sup>	ATGAM	Tac/MMF/PS	1995-99	50	SvD-BD	98	94	94	18‡
	daclizumb	Tac/MMF/PS		33	SvD-ED	93.3	93.3	89.4	6.1‡
	None	Tac/MMF/PS		17	SvD-ED	100	100	94.1	23.5‡
Stratta <sup>[53]</sup>	None	Tac/MMF/PS	1996-98	28	PvD-ED	86	82	82	21
Cantarovich <sup>[54]</sup>	ATG, rabbit	CsA/MMF		28	SvD-DO/ BD	96.4	96.4	75	7
Kaufman <sup>[55]</sup>	IL-2Rab/ OKT3/ATG	Tac/MMF/PS	1998-99	87	S/PvD-E/ BD	96.6	96.6	83.9	13.1
	None	Tac/MMF/PS		87	S/PvD-E/ BD	94.3	92	85.1	31.2
Kaufman <sup>[56]</sup>	ATGAM/ IL-2Rab	Tac/MMF/PS	1995-99	86	SvD-E/BD	96.5	93	91.9	19.8
	ATG, rabbit	Tac/MMF	2000-01	20	SvD-ED	100	100	100	5
	ATG, rabbit	Tac/SRL	2000-01	20	SvD-ED	100	100	100	0

PvD: portal venous drainage, SvD: systemic venous drainage, BD: 膀胱ドレナージ, DO: duct occlusion, ED: 腸管ドレナージ,

MALG: Minnesota anti-lymphoblast globulin, ATG: anti-thymocyte globulin, OKT3: muromonab CD3,

ATGAM: equine anti-thymocyte globulin, 33B3.1: anti-IL-2 receptor monoclonal antibody,

CsA: シクロスポリン, Tac: タクロリムス, AZ: アザチオプリン, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, PS: プレドニゾロン, SRL: シロリムス

\*Mean number of rejections/recipient, ‡ single-shot (6mg/kg), †6 months results, ‡ multicenter trial

表 13.7 各術式における併用抗体製剤と移植腎 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1997~2001)<sup>[33]</sup>

	Both	TcDAb	TcNDAb	None
SPK	82	84	86	83
BD	77	86	87	86
ED	85	82	86	81
PAK	82	85	81	80
BD	82	94	84	85
ED		70	81	76
PTA	90	86	81	77
BD	89	82	100	88
ED	100	87	83 †	60 †

TcDAb : Tcell-depleting antibody, TcNDAb : Tcell-non-depleting antibody

† 6 ヶ月生着率

表 13.9 各レジメンにおける抗体併用の有無別の 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1996-2000)<sup>[33]</sup>

		Ab used	None
SPK	Tac/MMF	84	82
	CsA/MMF	88	83
PAK	Tac/MMF	86	73
	CsA/MMF	76	72
PTA	Tac/MMF	77	72
	CsA/MMF	—	—

表 13.10 各抗体製剤別の 1 年生着率(米国臓器移植症例, 1996-2000)<sup>[33]</sup>

	IL-2RAb	OKT3	ATG/ALG	None
SPK	89	85	85	82
PAK	68	76	78	77
PTA	85	80	68	75

CD25mAb : anti-IL-2 receptor monoclonal antibody, ATG : anti-thymocyte globulin, ALG : anti-lymphocyte globulin

表 13.8 臓器移植における導入期抗体投与有無による腎生着率(TRL/MMF 投与例, IPTR, 1995~2001)<sup>[33]</sup>

	ATG/OKT3 & IL-2RAb	ATG/OKT3	IL-2RAb	None
	Survival (N)	Survival (N)	Survival (N)	Survival (N)
SPK	85 (194)	83 (699)	87 (1044)	85 (689)
PAK(BD)	82 (98)	97 (47)	84 (21)	86 (40)
PAK(ED)	—	77 (41)	81 (96)	72 (37)
PTA(BD)	89 (75)	88 (28)	—	—
PTA(ED)	100 (6)	96 (28)	84 (27)	59 (12)

的マーカーが存在しないため、いわゆる empiric therapy として治療が行われることが多い。膀胱ドレナージでは尿中アミラーゼの 50% 以下への減少、リンパ球分画の増加、リンパ芽球の出現などが指標とされ、腸管ドレナージでは血清アミラーゼおよびリパーゼの 25~50% の上昇が指標とされている。しかし血清中のアミラーゼ、リパーゼ、トリプシン、膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) は腎排泄性であるため、移植腎機能障害、機能未発現の場合は高値を示し、一般に 3 倍以上の上昇を示さないと有意の増加とはみなされない。血糖については、残存 β 細胞の代償作用のため、膵 β 細胞の 90% 以上が傷害されないと血糖上昇が認められないとされるため、早期のマーカーとしては適さない。移植腎生検については、超音波ガイド下、CT ガイド下、腹腔鏡下さらには開腹下で行われるが、出血、膵液瘻などの合併症に注意を要する。上記の事情より、臨床診断のみに基づいて副作用の多い T-cell-depleting 抗体を用いることには若干の躊躇があることも事実であろう。

Odorico らは<sup>[32]</sup> SPK において軽度の移植腎拒絶反応においては CS パルス療法を行い、移植腎の拒絶反応が併存する場合は ATG, OKT3 などの抗体療法 (7~14 日間) が必要であるとしている。CS 抵抗性拒絶反応に対しては、CS パルス療法の追加と抗体療法の併用を勧めている。Gruessner<sup>[36]</sup> は、SPK においては軽度の移植腎拒絶反応は CS パルス療法と CNI あるいは SRL の増量で治療しうが、中等度~高度の拒絶反応に対しては抗体製剤を勧めており、また PAK, PTA においては軽度の拒絶反応であっても抗体製剤を用いるべきとしている。

以上より現状では、移植腎拒絶反応に対しては CS パルス療法を行い、これに抵抗性の場合、あるいは生検により確認された移植腎の拒絶反応が併存

する場合は OKT3 を用いるのがわが国における標準的な拒絶反応の治療法といえるであろう。CS パルス療法時にインスリン抵抗性の増加により、少量のインスリン投与を必要とすることがあるが、この場合は CS 減量とともにインスリン投与を中止できることが多い。

したが、以下に代表的施設の免疫抑制レジメン (①抗体療法, ②CNI, ③代謝拮抗薬, ④CS, ⑤拒絶反応の治療, ⑥成績) について要約する (1YPS: 1年患者生存率, 1YPGS: 移植臓1年生着率, 1YKGS: 移植腎1年生着率, AR: 急性拒絶反応, TTL: target trough level)。

(寺岡 慧)

以上、臓器移植における免疫抑制法について概説

## ミネソタ大学

～1991: MALG/CsA/AZ/CS

1992～: ATG or OKT3/CsA/AZ/CS

### Rapid Steroid Withdrawal Regimen <sup>[57]</sup>

- ① Thymoglobulin 1.25 mg/kg div 5日間 (SPK, PAK), 10日間 (PTA)  
daclizumab 1 mg/kg div 0POD, 14POD (SPK, PAK), 0, 14, 28, 42, 56POD (PTA)
- ② TRL 術前 2 mg po, 1ヵ月 10～15 ng/ml, その後 5～10 ng/ml  
あるいは CsA 4 mg/kg BID, TTL 200～300 ng/ml (0～6ヵ月), 150～200 ng/ml (6～12ヵ月), 以降 100～150 ng/ml で維持
- ③ MMF 術前 1000 mg po, 以降 1000 mg po BID  
あるいは SRL 10 mg po で開始, 維持量 3 mg/日 (TTL 8～12 ng/ml)
- ④ SPK: MPS 250 mg → 125 mg → 60 mg → 25 mg で中止  
PAK: MPS 1.0 mg/kg (1, 2POD), 0.75 mg/kg (3, 4POD), 0.5 mg/kg (2週), 0.3 mg/kg (2週), 0.2 mg/kg (3週), 0.1 mg/kg (1ヵ月), 以降 5 mg (3ヵ月), 拒絶反応がない場合 6ヵ月で中止  
PTA: MPS 1.0 mg/kg (1, 2POD), 0.7 mg/kg (3, 4POD), 0.6 mg/kg (2週), 0.5 mg/kg (1週), 0.4 mg/kg (1週), 0.3 mg/kg (2週), 0.2 mg/kg (1ヵ月), 0.15 mg/kg (1ヵ月), 0.1 mg/kg (1ヵ月), 0.75 mg/kg (1ヵ月), 以降 6ヵ月で 5 mg, 維持

### CNI-/Steroid-free Regimen <sup>[58]</sup>

- ① Campath-1H 30 mg div 術中, 2, 14, 42POD, 以後末梢血リンパ球数が  $\geq 200/\text{mm}^3$  以上で 30 mg div 追加 (1年間で10回まで)  
Thymoglobulin 1.25 mg/kg  $\geq$  div 4POD (CD52 陰性細胞の枯渇を目的として)
- ② CNI 使用しない
- ③ MMF 2～3 g/日: 末梢血好中球数  $> 2500/\text{mm}^3$  3 g/日,  $\leq 2500/\text{mm}^3$  2 g/日,  $< 2000/\text{mm}^3$  1 g/日,  $< 1500/\text{mm}^3$  0.5 g/日,  $< 1000/\text{mm}^3$  中止して daclizumab 2 mg/kg div, 以降 1 mg/kg div 2ヵ月に1回  
 $< 1500/\text{mm}^3$  G-CSF 300  $\mu\text{g}$  隔日3回投与  
 $< 2$  g/日で不耐症の場合は SRL に変更 (2 mg/日, 8～12 ng/ml で維持)
- ④ CS 使用しない
- ⑤ リンパ球数  $\geq 200/\text{mm}^3$  Campath-1H 30 mg div 隔日3回投与, Thymoglobulin 1.25 mg/kg 3日目に

## ウィスコンシン大学<sup>[32,59]</sup>

### Quadruple Regimen

- ① Thymoglobulin (1.5 mg/kg div × 7), バシリキシマブ (20 mg div × 2), daclizumab (1 mg/kg div × 5)
- ② TRL 4 ~ 12 mg/日 po, sCr 3 mg/dl 以下で開始, TTL 12 ~ 18 ng/ml, 移植後6ヵ月以降8 ~ 10 ng/ml
- ③ MPA 1000 mg div BID → MMF 1000 mg po BID
- ④ MPS 500 mg div で開始, 急速に減量

	移植臍			移植腎		
	1YGS	3YGS	AR	1YGS	3YGS	AR
Zen/TRL/MMF	97	-	3	97	-	21
Sim/TRL/MMF	84	-	0	85	-	22
OKT3/TRL/AZ	70	64	24	77	65	59
ATGAM/Neo/MMF	93	89	10	94	90	34
Sim/Neo/MMF	90	-	5	90	-	35
OKT3/Neo/MMF	94	90	10	94	90	37
OKT3/CsA/AZ	87	82	31	87	84	77

Zen: daclizumab, Sim: バシリキシマブ, Neo: ネオオーラル<sup>®</sup>(CsA)  
(OKT, CsA, AZ は historical control)

## メリーランド大学<sup>[60]</sup>

### Early Steroid Withdrawal Regimen (PTA)

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg 移植前より開始し, 7 ~ 10 日間静脈内投与
- ② TRL 12 ~ 15 mg/ml で開始し, その後漸減して移植後1年8 ~ 10 ng/ml で維持, 不耐症の場合はCsAあるいはSRLに変更
- ③ MMF 2000 mg/日, 不耐症の場合はSRLに変更
- ④ MPS 500 mg → 250 mg → 125 mg div, 3PODよりPS経口投与, 3週間で中止あるいは5 mg/日で維持
- ⑤ 拒絶反応時, ATGあるいはOKT3を7 ~ 14日間投与, あるいはMPS 500 mgを3日間静脈内投与, CS withdrawalの場合は再開する  
SPK, SPLKではバシリキシマブ/TRL/MMF/PS
- ⑥ 移植臍3年生着率79% (portal venous drainage), 65% (systemic venous drainage)  
移植臍AR発生率9% (portal venous drainage), 45% (systemic venous drainage)  
移植腎AR発生率26% (portal venous drainage), 43% (systemic venous drainage)

## オハイオ州立大学

### Rapid Steroid Withdrawal Regimen (2003 ~) <sup>[61]</sup>

- ① Thymoglobulin 1.25 mg/kg 5日間
- ② 低用量CsA (4 ~ 5 mg/kg, C<sub>2</sub> 700 ~ 900 ng/ml), sCr 3 mg/dl 未満(2 ~ 4POD)で開始, 移植後1ヵ月以降3 ~ 4 mg/kg (C<sub>2</sub> 700 ng/ml) で維持
- ③ SRL 5 mg/日 (0, 1POD), 以後3 mg/日 (trough値8 ~ 12 ng/ml) で維持

- ④ MPS 500 mg → 200 mg → 120 mg → 50 mg → 25 mg div → 5POD 中止
- ⑤ MPS 2 mg/kg, 漸減して 0.2 mg/kg を 1 ヶ月間投与, あるいは OKT3 5 mg 10 日間, あるいは Thymoglobulin 1.25 mg/kg div 10 日間
- ⑥ 1 年生存率 93.8%, 移植腎 1 年生着率 94.8% (death censored), AR 発生率 9.3%

### Quadruple Regimen with basiliximab (2003 ~)

- ① バシリキシマブ 20 mg div 0POD, 4POD
- ② CsA (6 mg/kg,  $C_2$  700 ~ 900 ng/ml), sCr 3 mg/dl 未満 (2 ~ 4POD) で開始, 移植後 1 ヶ月以降 4 mg/kg ( $C_2$  700 ng/ml) で維持
- ③ MMF 1000 mg po BID
- ④ MPS 500 mg → 200 mg → 120 mg → 50 mg → 25 mg div, 以降漸減して 0.2 mg/kg 1 ヶ月, 0.1 mg/kg 1 年で維持
- ⑥ 1 年生存率 95.2%, 移植腎 1 年生着率 87.9% (death censored), AR 発生率 28.3%

### Quadruple Regimen with OKT3/basiliximab (~ 2003) [62]

- ① OKT3 10 日間あるいはバシリキシマブ 20 mg div × 2
- ② CsA 8 ~ 10 mg/kg/日, 血清 Cr 値 2.5 ~ 3 mg/dl 以下で開始
- ③ AZ あるいは MMF
- ④ PS 500 mg div で開始, 急速に減量して維持
- ⑥ IYPGS 92% (バシリキシマブ), 76% (OKT3)  
1YKGS 97% (バシリキシマブ), 81% (OKT3)

---

## ピッツバーグ大学

### Steroid Withdrawal Regimen (~ 1999) [63]

- ① 使用しない
- ② TRL 術前 0.15 mg/kg po, 術後 0.025 ~ 0.05 mg/kg/d div, 0.15 mg/kg po BID に変更  
target trough level: 最初の 2 週間 20 ~ 25 ng/ml, 1 ヶ月 15 ~ 20 ng/ml, 3 ヶ月 10 ~ 15 ng/ml  
5 ~ 12 ng/ml で維持
- ③ MMF 1000 ~ 2000 mg/日 (1998 年以前は AZ 1 ~ 2 mg/kg/d)
- ④ MPS 術中 500 mg div, 以後急速に減量して 6POD 20 mg/日, 1 ヶ月 PS 15 mg/日, 2 ~ 3 ヶ月 10 mg/日
- ⑥ 1 年患者生存率 98%, 移植腎 1 年生着率 86%, 移植腎 1 年生着率 95%  
54% で CS withdrawal, うち 4.7% に拒絶反応, 2 年生着率 90% (not withdrawn 80%)  
53/117 例に donor bone marrow 輸注, 拒絶による廃絶なし, CS withdrawal 67%

### TRL-monotherapy (2003 ~) [64]

- ① Campath-1H 30 mg div 術中 1 回
- ② TRL 1POD より開始,  $C_{12}$  trough 値 10 ~ 12 ng/ml, 移植後 1 年後 1 回/日投与 ( $C_{24}$  trough 値 7 ~ 9 ng/ml), TRL-monotherapy とする, 拒絶反応発生時には 2 回/日投与とし  $C_{12}$  trough 値 10 ng/ml で維持
- ③ 代謝拮抗薬は使用しない, 拒絶反応治療後一時的に短期間 MMF 1000 mg/日投与
- ④ MPS 2000 mg div, 1000 mg は Campath 投与前, 1000 mg は血流再開前に投与
- ⑤ mild-moderate で MPS 2000 mg div, modearte-severe で Campath-1H 30 mg div, CS 抵抗性の場合には ATG 投与 (TRL 増量, MMF 一時的使用)

	1YPS	1YGS	1YPGS	2YGS	AR	1YKGS	2YGS
SPK	97	93	90	87	30	90	87
PAK	100	95	100	95	30	100	95
PTA	90	90	90	80	30	-	-

### メンフィス大学<sup>[65]</sup>

1990～1995：OKT3/CsA/AZ/PS

1995～1998：TRL/MMF/Ps (Triple Regimen)

1998～1999：CD25mAb/TRL/MMF (Quadruple Regimen)

#### Quadruple Regimen

- ① daclizumab 1 mg/kg div 術中，以後隔週で計5回投与  
あるいはバシリキシマブ 20 mg div 0POD, 4POD
- ② TRL TTL 最初の3ヵ月 15～25 ng/ml，以降 10～15 ng/ml で維持
- ③ MMF 2～3 g/日 不耐症の場合あるいは WBC < 3000/mm<sup>3</sup> の場合減量  
CMV 感染症あるいは WBC < 2000/mm<sup>3</sup> の場合一時的に中断
- ④ PS 以後漸減して 5 mg/日 で移植後1年間維持
- ⑤ 軽度の移植腎拒絶反応の場合は MPS 500～1000 mg div 3回  
中等度～高度の場合は OKT3, ATGAM あるいは Thymoglobulin 5～10日間

	1YPS	1YPGS	1YKGS	AR
1990～1995	77	60	77	63
1995～1998	93	83	93	33
1998～1999	100	83	94	39

### インディアナ大学<sup>[66]</sup>

#### Rapid Steroid Withdrawal Regimen (PAK)

- ① Thymoglobulin (1 mg/kg div) 5日間
- ② TRL TTL 8～10 ng/ml (CSW), 6～9 ng/ml (CS継続の場合)
- ③ SRL, 副作用が強い場合は減量して MMF と併用，あるいは MMF に変更
- ④ MPS 500 mg div で開始し急速に減量して 5POD で中止，TRL/SRL のみで維持  
あるいは低用量 PS で維持
- ⑥ CS withdrawn：1YPS 94%，1YPGS 89%  
CS maintained：1YPS 100%，1YPGS 100%

### ノースウェスタン大学<sup>[67,68]</sup>

#### Rapid Steroid Withdrawal Regimen

- ① Thymoglobulin 1.0 mg/kg div 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14POD
- ② TRL TTL 10～12 ng/ml (1年), 8 ng/ml (1年以降) (TRL/MMF)  
TRL TTL 10 ng/ml (1年)
- ③ MMF 1000 mg po BID (1年) あるいは SRL 4 mg po, TTL (C<sub>24</sub>) 5～9 ng/ml (1年)
- ④ MPS 500 mg → 250 mg → 125 mg → 60 mg → 40 mg → 20 mg 中止

## ⑤ OKT3 7～14日間

	1YPS	1YPGS	1YKGS	AR
ATG/TRL/MMF/CS withdrawn	100	100	100	5
ATG/TRL/SRL/CS withdrawn	100	100	100	0
TRL/MMF/CS (historical control)	96.5	93.0	91.9	19.8

メイヨ・クリニック<sup>[69]</sup>

## Quadruple Regimen

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg × 5回 (SPK), × 7回 (PAK, PTA)
- ② TRL  
SPK: 10～12 ng/ml (1ヵ月), 8～10 ng/ml (2～3ヵ月), 6～8 ng/ml (4ヵ月以降)  
PAK, PTA: 12～15 ng/ml (1ヵ月), 10～12 ng/ml (2～3ヵ月), 8～10 ng/ml (4ヵ月以降)
- ③ MMF 750 mg po BID (SPK), 1000 mg po BID (PAK, PTA)
- ④ MPS 500 mg で開始後, 急速に減量, 20 mg (移植後1ヵ月) 漸減して SPK で 5 mg, PAK, PTA で 10 mg で維持 (移植後3ヵ月)
- ⑤ MPS パルスと OKT3, あるいは Thymoglobulin 投与

## Nantes 大学

Steroid Withdrawal Regimen (～1997)<sup>[40]</sup>

- ① Thymoglobulin 1.5 mg/kg div 10日間, T cell 10%以下となるよう投与量を調節
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 9POD から開始, target trough level 200～300 ng/ml (C0)
- ③ AZ 2 mg/kg/日 iv, 以後経口投与に変更, WBC 3000/mm<sup>3</sup> 以上に投与量を調節
- ④ MPS 1 mg/kg div 2POD まで, 以降 PS 0.5 mg/kg po 4POD まで, 以降漸減して 45POD で中止
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間, 抵抗性の場合は MPS 5, 5, 4, 3, 2 mg/kg div, あるいは ATG

Steroid Withdrawal Regimen (1999～)<sup>[70]</sup>

- ① Thymoglobulin 初回 75 mg div (12～24 hrs) 移植直後より開始, 10日間, T cell 10%以下に維持, 10%以上の場合は次回投与量を 25 mg 増量, T cell 0%の場合は一時的に中止
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 10POD から開始, target trough level 150～250 ng/ml (C0)
- ③ MMF 1000 mg BID, 不耐症の場合は中止して PS 投与に切り替える
- ④ MPS 500 mg div 移植前投与, 以降 1 mg/kg 2日間, 0.5 mg/kg 2日間, 以後5日毎に 5 mg 減量して 10 mg/日で維持, 移植後3ヵ月で中止
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間
- ⑥ 1YPS 100%, 1YPGS 75%, 1YKGS 75%

Steroid Avoidance Regimen (1999～)<sup>[70]</sup>

- ① Thymoglobulin 初回 75 mg div (12～24 hrs) 移植直後より開始, 10日間, T cell 10%以下に維持, 10%以上の場合は次回投与量を 25 mg 増量, T cell 0%の場合は一時的に中止
- ② CsA 10 mg/kg/日 po, 10POD から開始, target trough level 150～250 ng/ml (C0)
- ③ MMF 1000 mg BID, 不耐症の場合は中止して PS 投与に切り替える
- ④ CS は使用しない, ただし ATG, OKT3 治療中の副作用に対しては一時的に使用
- ⑤ OKT3 5 mg/d div 10日間

Ghent 大学<sup>[71]</sup>

## Quadruple Regimen

- ① rabbit anti-thymocyte globulin 3～5 mg/kg 6日間, あるいはバシリキシマブ 20 mg div 2回
- ② CsA OPODより開始, target trough levelは350～400 ng/ml 最初の2週間, その後漸減して移植後6週間で200 ng/ml, その後は150 ng/mlで維持
- ③ MMF 3 g/日
- ④ MPS 500 mg OPOD, 14PODまでに20 mgに減量, 6週間で6～10 mgで維持
- ⑤ 移植腎 AR CSパルス, CS抵抗性の場合はOKT3
- ⑥ 1YPS 100%, 1YPGS 95.2%, 1YKGS 95.2%, PGR 0%, KGR 7% (ATG), 14.2% (バシリキシマブ)

## 参考文献

1. Borel JF, Feurer C, Stahelin H, et al (1977) Effects of the new anti-lymphocytic peptide cyclosporin A in animals. *Immunology* 32: 1017-1025
2. Calne RY, White DJG, Thiru S (1978) Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2: 1323-1327
3. 谷川原祐介 (2005) 個別化投薬の進展・普及におけるシクロスポリン TDM が果たした役割. *今日の移植* 18: 748-756
4. Takahashi N, Hayano T, Suzuki M (1989) Peptidyl prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporine A-binding protein cyclophilin. *Nature* 337: 473-475
5. 高橋信弘 (1996) シクロスポリンの作用機序. 高木弘編, シクロスポリンの実際. 国際医学出版, 東京, p35-52
6. Fruman DA, Klee CB, Burakoff SJ, et al (1992) Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 3686-3690
7. O'keefe SJ, Tamura J, O'Neill EA, et al (1992) FK506- and CSA-sensitive activation of the interleukin-2 promoted by calcineurin. *Nature* 357: 692-694
8. Teraoka S, Takahashi K, Ota K, et al (1989) Improvement in renal blood flow and kidney function by modulation of prostaglandin metabolism in cyclosporine-treated animals. *Transplant Proc* 21: 937-940
9. Teraoka S, Yamaguchi Y, Ikuzawa M, et al (1990) Prevention of cyclosporine-associated arteriopathy by p-aminobenzoic acid-N-D-mannoside sodium salt (K-MAP) in spontaneous hypertensive rats. *Transplant Proc* 22: 1717-1719
10. Teraoka S, Kawai T, Ota K, et al (1989) Cyclosporine-associated toxicity in pancreatic islet cells and its prevention by K-MAP in cyclosporine-treated animals. *Transplant Proc* 21: 2774-2779
11. Ochiai T, Nagata K, Isono K, et al (1987) Studies on the effect of FK506 on the renal allografting in the beagle dog. *Transplantation* 44: 723-733
12. Starzl TE, Todo S, Fung J (1989) FK506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 2: 1000-1004
13. 石塚敏, 中村道郎, 寺岡慧, 他 (2005) Calcineurin 活性の新しい免疫学的測定法とその臨床的意義. *移植* 40: 58-67
14. Okamoto H (1999) The CD38-cyclic ADP-ribose signaling system in insulin secretion. *Mol Cell Biochem* 193: 115-118
15. Allison AC, Eugui EM (1993) Immunosuppressive and other effects of mycophenolic acid and ester prodrug, mycophenolate mofetil. *Immunological Reviews* 136: 5-28
16. Allison AC (2005) Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 14: S2-S8
17. Hesselink DA, van Hest RM, van Gelder T, et al (2005) Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant* 5: 987-994
18. van Gelder T, Hilbrands LB, Nicholls AJ, et al (1999) A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation* 68: 261-266
19. Friend PJ, Hale G, Waldemann H et al (1999) Phase 1 study of an engineered aglycosylated humanized CD3 antibody in renal transplant rejection. *Transplantation* 68: 1632-1637
20. Norman DJ, Vincenti F, Light SE et al (2000) Phase 1 trial of HuM291, a humanized anti-CD3 antibody, in patients receiving renal allografts from living donors. *Transplantation* 70: 1707-1712
21. Hale G, Waldmann H (2000) From laboratory to clinic: The story of Campath-1. *Meth Mol Med* 40: 243-266
22. Calne RY, Susan D, Waldmann H, et al (1999) Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 68: 1613-1616
23. Knechtle SJ, Pirsch JD, Sollinger HW et al (2002) A pilot study of Campath-1H induction plus Rapamycin monotherapy in renal transplantation. [abstract 45]. *Transplantation* 74:32-33
24. 寺岡慧, 加藤容二郎, 測之上昌平, 他 (2006) mTOR 阻害剤エベロリムスの腎臓移植における使用経験. *今日の移植* 19: 190-198
25. Teraoka S, Sato S, Fuchinoue S et al (2005) Comparative study of clinical outcome in kidney transplantation between early steroid withdrawal protocol using basiliximab, calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil and steroid. *Transplant Proc* 37: 791-794
26. Kahan BD, Ponticelli (2000) Established immunosuppressive drugs: clinical and toxic effects. In: Kahan BD, Ponticelli C, Martin Dunitz, eds, *Principles and Practice of Renal Transplantation*, London, p349-414
27. Sutherland DER, Kendall D, Najarian JS, et al (1989) Pancreas transplantation in humans. In: Flye MW, ed, *Principles of Organ Transplantation*, Saunders, Philadelphia, p364-384
28. 寺岡慧 (2008) 免疫抑制薬としての分子標的治療薬. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編, *Annual Review 2008 腎臓*, 中外医学社, 東京, p153-170
29. OPTN/SRTR 2006 Annual Report. 8. Kidney-Pancreas Characteristics. <http://www.ustransplant.org/annual-reports/current/>
30. Andreoni KA, Brayman KL, Guildinger MK, et al (2007) The 2006 SRTR report on the state of transplantation: kidney and pancreas transplantation in the United States. *Am J Transplant* 7: 1359-1375
31. Kaufman DB (2004) Immunosuppression in pancreas transplantation. In: Gruessner RWG, Sutherland DER, eds, *Transplantation of the Pancreas*, Springer, New York, p267-300
32. Odorico JS, Levenson GE, Sollinger HW, et al (1999) Pancreas transplantation at the University of Wisconsin. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds, *Clinical Transplantation*, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, p199-210
33. Gruessner AC, Sutherland DER (2001) Analysis of United States (US) and non-US pancreas transplants reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2001. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds, *Clinical Transplants 2001*, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, p41-72

34. Kaufman DB, Burke GW, Fitzsimmons WE, et al (2003) A prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 3: 855-864
35. Stratta RJ, Alloway RR, Hodge E, et al (2002) A multi-center, open-label, comparative trial of two daclizumab dosing strategies versus no antibody induction in combination with tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids for the prevention of acute rejection in simultaneous kidney pancreas transplant recipients: Interim analysis. *Clin Transplant* 16: 60-68
36. Gruessner RWG (2004) Immunobiology, diagnosis, and treatment of pancreas graft rejection. In: Gruessner RWG, Sutherland DER, eds, *Transplantation of the Pancreas*, Springer, New York, p349-380
37. Sollinger DE, Stratta RJ, Belzer FO, et al (1988) Experience with simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Ann Surg* 208: 475-483
38. Sutherland DER, Dunn DL, Najarian JS, et al (1989) *Ann Surg* 210: 274-288
39. Waldstrom J, Brekke B, Tyden G, et al (1995) Triple versus quadruple induction immunosuppression in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 27: 1317-1318
40. Cantarovich D, Karam G, Soullillou JP, et al (1998) Randomized comparison of triple therapy and antithymocyte globulin induction treatment after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int* 54: 1351-1356
41. Lefrancois N (1990) Prophylactic polyclonal versus monoclonal antibodies in kidney and pancreas transplantation. *Transplant Proc* 22: 632-633
42. Sollinger HW, Knechtle SJ, Pirschw J, et al (1991) Experience with 100 consecutive simultaneous kidney-pancreas transplants with bladder drainage. *Ann Surg* 214: 703-711
43. Fasola CG, Hricik DE, Schulak JA (1995) Combined pancreas-kidney transplants using quadruple immunosuppression therapy: a comparison between antilymphoblast and antithymocyte globulins. *Transplant Proc* 27: 3135-3136
44. Stratta RJ, Tasyor RJ, Radio SJ, et al (1996) A prospective randomized trial of OKT3 vs ATGAM induction therapy in pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 28: 917-918
45. Cantarovich D, Le Mauff B, Soullillou JP, et al (1994) Prevention of acute rejection episodes with an anti-interleukin 2 receptor monoclonal antibody. Results after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 57: 198-203
46. Odorico JS, Pirsch JD, Sollinger HW, et al (1998) A study comparing mycophenolate mofetil to azathioprine in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 66:1751-1759
47. Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, et al (1998) Tacrolimus/mycophenolate provides superior immunosuppression relative to Neoral/mycophenolate in synchronous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 30: 1538-1540
48. Corry RJ, Shapiro R, Starzl TE, et al (1998) Pancreas transplantation without antibody therapy. *Transplant Proc* 30: 299-300
49. Peddy KS, Stratta RJ, Gaber AO, et al (2000) Simultaneous kidney-pancreas transplantation without antilymphocyte induction. *Transplantation* 69: 49-54
50. Schluz T, Martin D, Buesing M, et al (1998) Tacrolimus/mycophenolate mofetil/steroid-based immunosuppression after pancreas-kidney transplantation with single-shot antithymocyte globulin. *Transplant Proc* 30: 1533-1535
51. Bruce, Sollinger HW, Stratta JR, et al (2001) Multicenter survey of daclizumab induction in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 72: 1637-1643
52. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart FP, et al (2000) Simultaneous pancreas-kidney transplantation in the mycophenolate mofetil/tacrolimus era: Evolution from induction therapy with bladder drainage to non-induction therapy with enteric drainage. *Surgery* 128: 726-737
53. Stratta RJ, Gaber AO, Hathaway D (1999) Evolution in pancreas transplantation techniques: Simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg* 229: 701-708
54. Cantarovich D, Giral-Classe M, Soullillou JP, et al (2000) Low incidence of kidney rejection after simultaneous kidney-pancreas transplantation after antithymocyte globulin induction and in the absence of corticosteroids: Results of a prospective pilot study in 28 consecutive cases. *Transplantation* 69: 1505-1508
55. Kaufman DB, Burke G, Fitzsimmons WE, et al (2000) The role of antibody induction in simultaneous pancreas kidney transplant patients receiving tacrolimus + mycophenolate mofetil immunosuppression. *Transplantation* 69: S206
56. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart FP, et al (2002) A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation: Comparison of two maintenance immunosuppression protocols: Tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 73:169-177
57. Gruessner RWG, Sutherland DER, Parr E, et al (2002) Steroid withdrawal after pancreatic transplantation: a prospective, randomized, open-label study. *Proceedings of the International Transplant Society Congress*
58. Gruessner RWG, Kandaswamy R, Sutherland DER, et al (2005) Calcineurin inhibitor- and steroid-free immunosuppression in pancreas-kidney and solitary pancreas transplantation. *Transplantation* 79: 1184-1189
59. Barth RN, Becker YT, Sollinger HW, et al (2008) Nasogastric decompression is not necessary after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Ann Surg* 247: 350356
60. Vessal G, Wiland AM, Klassen DK, et al (2007) Early steroid withdrawal in solitary pancreas transplantation results in equivalent graft and patient survival compared with maintenance steroid therapy. *Clin Transplant* 21: 491-497
61. Rajab A, Ronald P, Henry ML, et al (2007) Steroid-free maintenance immunosuppression with rapamune and low-dose neural in pancreas transplant recipients. *Transplantation* 84: 1131-1137
62. Elkhammas EA, Henry ML, Rajab A, et al (2003) Simultaneous pancreas-kidney transplantation at a single center. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds, *Clinical Transplants 2003*, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, p221-227
63. Shapiro R, Jordan ML, Corry RJ, et al (1999) Simultaneous pancreas-kidney transplantation at the University of Pittsburgh. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds, *Clinical Transplants 1999*, UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, p217-221
64. Thai NL, Khan A, Shapiro R, et al (2006) Alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy in pancreas transplantation: one-and two-year outcomes. *Transplantation* 82: 1621-1624
65. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Gaber AO, et al (2000) Portal-enteric pancreas transplantation at the University of Tennessee, Memphis. In: *Clinical Transplants 2000* (edited by Cecka JM, Terasaki PI), UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, p217-237
66. Fridell JA, Agarwal A, Tector AJ, et al (2006) Steroid withdrawal for pancreas after kidney transplantation in recipients on maintenance prednisone immunosuppression. *Transplantation* 82: 389-392
67. Kaufman DB, Leventhal JR, Stuart FP, et al (2002) A prospective study of rapid corticosteroid elimination in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 73: 169-177
68. Gallon LG, Winoto J, Kaufman DB, et al (2007) Long-term renal transplant function in recipients of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations: tacrolimus/mycophenolate mofetil versus tacrolimus/sirolimus. *Transplantation* 83: 1324-1329
69. Dean PGT, Kudva YC, Stegall MD, et al (2008) Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant* 8: 175-182
70. Cantarovich D, Karam G, Soullillou JP, et al (2005) Steroid avoidance versus steroid withdrawal after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 5: 1332-1338
71. Hesse UJ, Troisi R, Lameire N, et al (2000) A single center's clinical experience with quadruple immunosuppression including ATG or IL2 antibodies and mycophenolate mofetil in simultaneous pancreas-kidney transplants. *Clin Transplantation* 14: 340-344

# 24章 移植臓の長期予後

## 1. はじめに

本邦では、1997年10月から施行された「臓器移植に関する法律」以降、2000年4月に第一例目の膵臓移植が行われ、2008年12月末までに68例が実施されているが、この内、5年以上を経過しているのはわずかに12例（5年2ヵ月～8年8ヵ月）に過ぎない。従って、本邦の症例でもって、長期予後について議論することはできないので、本章では欧米の報告を中心に移植臓の長期予後について考えてみたい。欧米では10年以上経過した膵臓移植患者は確実に増加しており、インスリン注射をすることなく、正常の耐糖能を維持している。移植臓の機能の維持が糖尿病合併症に対して有効であることは、すでに21章で述べられている。すなわち、膵臓移植の効果はQOLの改善のみならず、最近では生命予後にも影響していることが判ってきた。

本章では、主として、移植後10年以上経過した症例でIPTR (International Pancreas Transplant Registry)・UNOS (United Network for Organ

Sharing) のデータ (2002年1月末での集計) に基づいて解析されている<sup>[1]</sup>。特に、最近、刊行された、SutherlandとGruessner両医師による教科書『Transplantation of the Pancreas』を大いに参考にさせていただいた。

## 2. 膵臓移植レシピエントの生命予後について

先ず、1978年7月から1991年12月末までに移植された2,321症例 (IPTR/UNOS) の中で、移植臓が10年以上機能しているレシピエント472名において、カテゴリー別に15年生存率をみると、SPKでは74%、PAKで87%、PTAで86%であった (図24.1)。主たる死亡原因は、心・脳血管障害と悪性腫瘍によるものであったが、原因不明のものが30%を占めていた。こうした原因不明の例は病院内で起こったのではなく、自宅で起こっており、おそらく心・脳血管障害による突然死と考えられる。

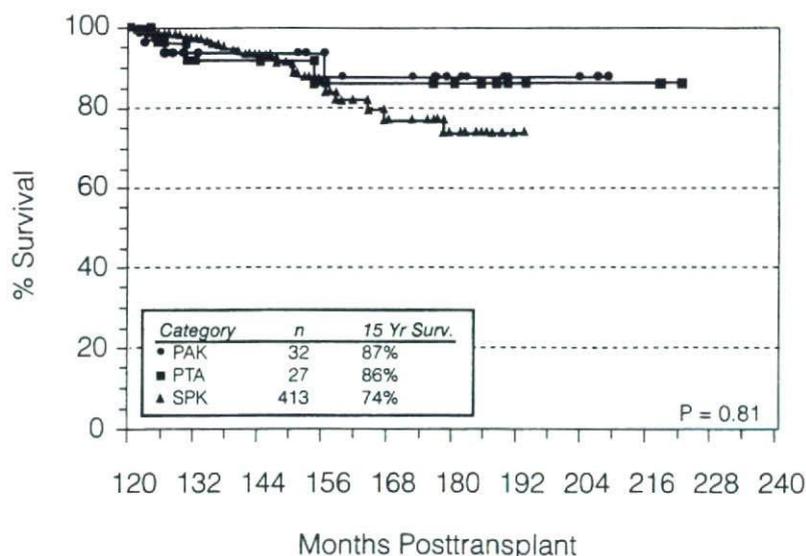


図24.1 移植臓が10年以上機能しているレシピエントの長期生存率。

従って、臓器移植を受けた患者は定期的（少なくとも、年に一度）に心血管系の精査を受ける必要がある。特に、心血管系のリスクについては、移植前の慢性腎不全の既往の有無による影響が考えられるため、SPK, PAKのレシピエントでは定期的な心血管系の精査が重要である。

ミネソタ大学単独のデータでも同様の結果が得られており、PAKの15年生存率は89%、PTAでは84%であった（なお、同施設でSPKは1986年7月以降に実施されているため、解析できない）。同施設の遠隔期死亡の第一位は悪性腫瘍で、ついで心・脳血管障害となっている。また、移植とは直接関連のない死亡原因として、交通事故、自殺が挙げられる。悪性腫瘍ではPTLD (posttransplant lymphoproliferative disease) やカポジ肉腫 (Kaposi's sarcoma) が多く、他の固形癌は少ない。一般に、心・脳血管障害については糖尿病の罹病期間との関連性が強く、特に、冠動脈硬化病変は糖尿病の早期発症例でより広範囲に起こり、冠動脈末梢にまで及ぶとされ、さらに無症状であることが知られている<sup>[2]</sup>。1型糖尿病で腎不全を合併すると、心・脳血管障害のリスクが40倍になるとされる。

糖尿病患者で移植を受けていない患者の生命予後を、移植を受けたレシピエントのそれと比較すると、各々5年生存率では92%と95%であり、10年

生存率では74%と92%と後者で明らかに良好である。これは、レシピエント候補者は移植前評価においてほとんど全例で冠動脈造影がなされており、狭窄病変が強い場合に、angioplastyまたはバイパス手術がきっちりと行なわれていることによると考えられる。

### 3. 移植臓の長期予後について

前述のIPTR/UNOSのデータによると、移植臓が10年以上機能している例は472名であり、その内訳は、SPKが88% (413例)、PAKが7% (32例)、PTAが6% (27例)であった。ほとんどが一次グラフト (97%) であり、わずか3%が二次グラフト (再移植) であった。再移植はPAK, PTAでそれぞれ13%, 15%であったが、SPKではわずかに1%であった。また、96%が脳死下であり、4%が生体からの移植であった。免疫抑制は全例、シクロスポリン (CsA) とアザチオプリン (AZP) であり、術式別では膀胱ドレナージ (bladder drainage, BD) が432例 (92%) と大半を占めており、腸管ドレナージ (enteric drainage, ED) が33例 (7%)、尿管充填が3例、その他が4例であった。

移植臓の15年生着率でみると、SPKでは69%、

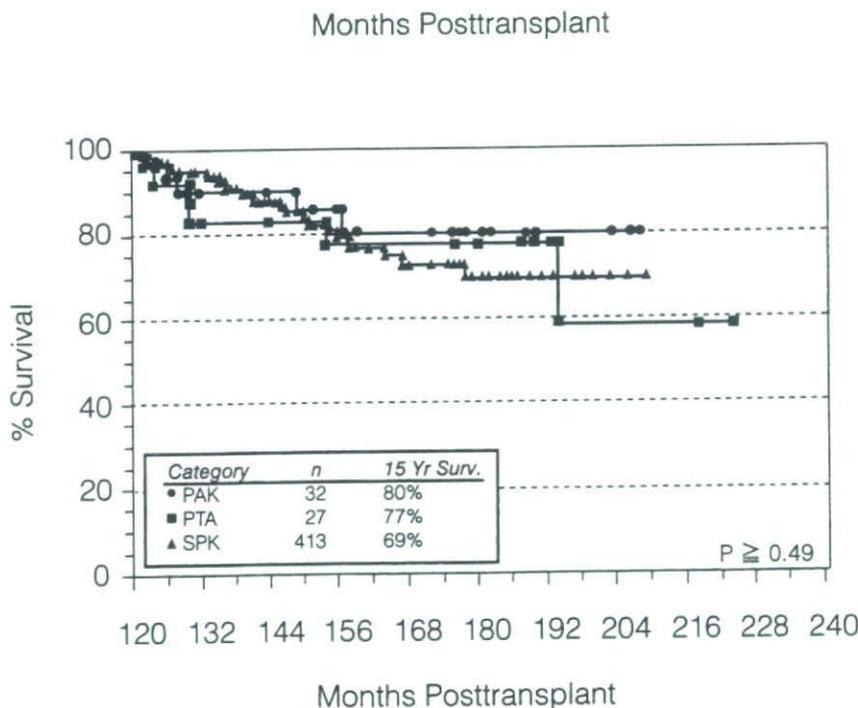


図 24.2 移植臓が10年以上機能しているレシピエントの長期移植臓正着率

PAKで80%, PTAで77%と良好な成績である(図24.2)。移植後10年のグラフトロスの原因として、死亡によるものが53%と最も多く、次いで慢性拒絶の33%であった。遠隔期の死亡原因は非免疫学的要因が免疫学的要因のおよそ2倍ということになる。従って、移植後の定期的な心・脳血管系のスクリーニングが必要となるわけである。

ミネソタ大学単独のデータでも同様の結果が得られており、1978年7月から1990年10月までの期間に移植された379例の内、10年以上機能しているのは81例(21%)であった。ミネソタ大学の症例は全体のレジストリーに比較して腓単独移植症例が多かった(PTA 28%, PAK 24% vs PTA 6%, PAK 7%)。また、ミネソタ大学では、1970年から1980年初頭にかけて、生体ドナーからの移植が行われていた。その理由として、この時代はCsAが臨床で使われた以前の話であり、脳死臓器移植の成績はまだ芳しくなかったことが挙げられる。実際、10年以上生着例の22%は生体ドナーからの移植であった。さらに、10年以上生着例の12%は再移植症例であった。免疫抑制については、55%はCsAとAZPをベースとしており、8%でCsAからタクロリムス(TRL)に変更され、31%でAZPからミコフェノール酸モフェチル(MMF)に変更されていた。また、AZPとステロイドのみは6%であった。腓機能喪失例が16例あり、その理由として最も多かったのは移植腓が機能するものの死亡した場合(9例)であり、続いて慢性拒絶が6例、そして1例は遅発性のtechnical failureであった。慢性拒絶の原因として、急性拒絶反応の既往が挙げられ、やはり10年以上生着例では急性拒絶の既往のないものが最も多くを占めていた。SPKに限って移植臓器の機能喪失をみても、移植腓の場合、グラフトは機能するものの死亡した場合が最も多いのに対して、移植腎の場合、慢性拒絶によるものが8例と最も多く、グラフトは機能するものの死亡した場合は1例に過ぎなかった。従って、移植腎の機能喪失は免疫学的な原因であったのに対して、移植腓ではグラフトは機能するも死亡による原因が多かったことが明らかとなった。

ネブラスカ大学のグループは、retrospectiveな検討ではあるが、腓グラフトの長期生着率は再建術式により異なっていることを報告した<sup>[3]</sup>。すなわち、門脈-腸管ドレナージ(ED)の場合、10年生存率、同移植腓生着率、同移植腎生着率は各々、

74%, 53%, 50%であったのに対して、大静脈-膀胱ドレナージ(BD)では各々、37%, 32%, 31%であった。確かに、BDはEDに比して、長期的には尿路系の合併症が多く、必要に応じて(多くは術後5年以内)EDへの変更術(enteric conversion)が行われる。しかしながら、BDは遠隔期の合併症はあるものの、グラフトロスには繋がらないとの報告<sup>[4,5]</sup>もあり、再建術式と予後については、一定の見解はない。

## 4. SPK vs KTA

### 4.1. KTAが勝っていた初期のスタディ

1990年代初頭、慢性腎不全を伴う1型糖尿病患者に対して、ミネソタ大学でSPK(69例)とKTA(kidney transplant alone)(59例)との成績が比較検討された<sup>[6]</sup>。45歳未満の若いレシピエントでは生存率ならびに移植腎生着率ともに差は認められなかったが、45歳以上のレシピエントでは両者の率ともにSPKが低いという結果であった。SPKレシピエントでは尿路系合併症や拒絶反応などの率が有意に高く、そのため免疫抑制療法が強化され、morbidityを引き上げる結果となった。

Manskeらも同様な報告をしている<sup>[7]</sup>。SPKレシピエントの術後3年でのmortalityは32%とKTAの10%に比して高く、その主たる理由として、術後1年以内の感染症を挙げている。しかしながら、このスタディは一施設だけのデータではなく、SPKには再移植も含まれており、さらにKTAには2型糖尿病患者が20%(SPKでは2%)含まれているなど、均一のものではなかった。

アイオア大学からのSPK 88例、KTA 65例の比較検討では、移植後5年で生存率、移植腎生着率には両群で差を認めなかったが、SPKでは敗血症や外科的合併症による死亡例が多く、また、移植後早期の心血管合併症による死亡が多く認められた<sup>[8]</sup>。

以上の3つのスタディで、SPKがKTAと比べて、総じてより劣っていた。その原因として、免疫抑制が過度になっていること、それと関連して感染症の頻度が増したことによりmortalityを上げたと考えられた。

しかしながら、今日では免疫抑制療法の進歩により、SPKもKTAも同様なレジメンであり、さら

に対感染症についてもすぐれた薬剤による予防効果が報告されており、SPKがKTAと同等か、より優れていると考えられている。次にそうした結果を示すことにする。

## 4.2. SPKが優れている最近のスタディ

まず、オランダからのregistryにおいて、214例のSPKとKTAの成績を比較した結果、SPKでは長期のmortalityが60%低く抑えられていた<sup>[9]</sup>。

スウェーデンでは、SPK14例、KTA15例と症例数は少ないが、10年の成績が検討された<sup>[10]</sup>。SPKでは心血管障害によるmortalityが2例とKTAの10例に比して少なかったと報告された。これはSPKでは血糖が長期に正常範囲に維持されることにより、同障害に対して保護的に作用したと考えられた。

イタリアからのスタディでは、107例のSPK、34例のKTAに加えて、192例の糖尿病透析導入患者を対象として、7年目の生存率を比較すると、各々75%、63%、37%と透析患者が最も不良であった。特に心血管合併症による死亡率がSPKでは10%と最も低かったのに対して、KTAおよび透析患者ではともに18%と高値を示した<sup>[11]</sup>。従って、SPKでは血圧のコントロールも良好であり、長期において有意に良好な生存率を示した。

ウィスコンシン大学からの報告も同様にSPKの優位性を示している。まず、Beckerらは335例のSPK、147例の脳死ドナーからのKTAと160例の生体ドナーからのKTAで、平均13±6年のフォローアップ期間で比較検討がなされた<sup>[12]</sup>。SPKの患者では、年齢をマッチさせた一般人の平均寿命と比較して、年間死亡率の低下が1.5%に留まったのに対して、脳死および生体ドナーからのKTAでは各々、6.3%、3.7%であった。さらに、SPKの患者では、年齢をマッチさせた、糖尿病以外の原因によるKTAの患者(492例)の平均寿命と比べて統計学的有意差を認めなかった。従って、SPKは血糖コントロールを良好に維持することにより、末期腎不全を伴う1型糖尿病患者の生命予後を改善させ得ることを示した。

ウィスコンシン大学からのもう1つの報告、379例のSPK、43例のHLA identicalの生体ドナーからのKTA、87例のHLA haplo-identicalの生体ドナーからのKTA、脳死ドナーからのKTAについ

て解析した報告も興味深い<sup>[13]</sup>。SPKと生体ドナーからのKTAとの間で、生存率ならびに移植腎生着率に差を認めなかったが、脳死ドナーからのKTAにおいては、生存率ならびに移植腎生着率ともに他のグループに比して、有意に低値を示した。

OjoらはUS Scientific Renal Transplant Registryのデータを用いて、末期腎不全を伴う1型糖尿病で、SPK、KTAおよび透析中の患者について解析した<sup>[14]</sup>。1988年10月から1997年6月まで登録されていた計13,467名のSPKとKTA患者が対象となった。10年生存率では、SPK(67%)と生体ドナーからのKTA(65%)との間に差を認めなかったが、脳死ドナーからのKTAでは46%と有意に低値であった。年齢などをマッチさせた平均寿命はSPKで23.4年と最も長く、次いで生体ドナーからのKTAが20.9年、脳死ドナーからのKTAが12.9年であった。しかしながら、SPKの患者における生存率の優位性は移植後5年以内では認められない。実際、術後合併症による死亡率はSPKはKTAより2倍高い。また、生存率の優位性は50歳以上のSPKレシピエントでは認められなかった。

次の大規模なスタディはReddyらによるUNOSのデータベースによる18,549例のSPKおよび生体・脳死ドナーからのKTAを対象とした解析結果である<sup>[15]</sup>。SPKレシピエントでは脳死ドナーからのKTAと比べて、有意に高い5年ないし8年生存率を示した。ただし、このスタディはretrospectiveな結果であり、脳死ドナーからのKTAと比べて、SPKレシピエントは若年者が多く、ドナー年齢も若く、かつ脳死の原因として外傷がより多く、冷阻血時間が短く、その結果として移植後の透析の頻度が少ない傾向にあり、こうした利点が生存率に寄与したとも考えられる。次に、生体ドナーからのKTAと比べて、SPKレシピエントは術後早期には高いmortalityを示したが、その後はリスクを減らした。10年でSPKレシピエントの生存率は67%と生体ドナーからのKTAの64%よりやや良好であった。さらに、SPKレシピエントの中で1年で腎は機能するも臍は機能を喪失した場合、5年ないし8年生存率は、各々82%と62%であったが、1年で両グラフトが機能している場合には、各々91%と81%であり、やはり移植腎が機能していることが生存に寄与していると考えられた。

以上をまとめると、長期成績から見て、SPKは脳死ドナーからのKTAと比べて、より有利である

と考えられる。しかし、通常、SPK はより一般状態の良いレシピエントが選択されていることを銘記しておく必要がある。一方、SPK レシピエントは術後早期の mortality および morbidity がより高く、そのため度々、入院加療が必要になり医療費の負担を強いられることになる。従って、SPK レシピエントは糖尿病合併症に対する利点(腎症再燃の抑制、神経症や網膜症の改善もしくは安定化)や QOL の向上(インスリン注射、頻回の血糖測定や食事制限からの解放)が得られることを含め、総合的には SPK の方がより有利に働いていると考えられる。

## 5. PTA と PAK

さて、SPK レシピエントと同様に、PAK や PTA レシピエントにとっても糖尿病合併症ならびに QOL の観点から、有利であるとの報告がみられる。CsA と AZP の時代には、PAK や PTA の膵グラフトの生着率は 10 年で SPK に比し有意に劣っていた。これは拒絶反応によるグラフトロスによると考えられている。

PAK および PTA における重要な関心事は、移植腎および自己腎の機能が増悪しないかどうかということである。特に、本邦ではドナーの絶対的な不足の状況下で、脳死あるいは心停止下での腎移植は極めて難しいという現況があり、適応についてはより慎重にならねばならない。特に PTA の場合、移植後の免疫抑制療法、特にカルシニューリン阻害剤による腎毒性によって自己腎機能が悪化しないかが重要である。PTA の患者では、術前から何らかの腎機能障害が存在するからである。

IPTR/UNOS のデータによれば、27 例の 10 年以上膵機能が良好な PTA レシピエントの内 27% は腎移植を必要とした。ミネソタ大学の PTA 症例では、5 年で 17%、10 年で 29% のレシピエントに腎移植が必要であった。こうした KAP (kidney after pancreas transplant) 患者では KTA の場合に比較してリスクが増えることはなかった<sup>[16]</sup>。

こうした膵臓移植後に腎移植が必要となるリスクを減らすためには、術前クレアチニンクリアランスで 70 ml/min 以上が必要である。ミネソタ大学では移植前の腎生検が有用であると報告している<sup>[17]</sup>。もし、PTA の術後で腎機能が悪化した場合には、QOL の観点からは透析に至る前に生体ドナーから

の腎移植が考慮されるべきである。

一方、PAK の場合、IPTR/UNOS のデータによれば、膵臓移植後の移植腎機能は良好に保たれていた。10 年以上膵機能が良好な 32 例の PAK レシピエントにおいて、膵臓移植後 15 年の腎生着率は 85% であった。ミネソタ大学の経験によれば、PAK レシピエントの腎(生体または脳死)生着率は糖尿病による KTA のそれより良好であった。

## 6. 膵臓移植遠隔期における糖尿病合併症

膵臓移植後、何らかの理由で再入院する率は 1 年後は減っていく。ネブラスカ大学の報告によれば、最初の 1 年間の再入院の回数は平均 1.2 回であるのに対して、術後 6 年では 0.2 回と減少する<sup>[18]</sup>。その理由として、外科的合併症(主に、BD による尿路系障害)、整形外科的合併症(骨折など)、心血管系合併症(狭心症に対する angioplasty)、拒絶反応などが挙げられる。

整形外科的合併症として、骨折、骨頭壊死、骨粗鬆症などは late morbidity に関連する重要な問題である。その頻度は 33% 以上といわれており、足や足関節に好発する。Charcot 関節は良く知られている。免疫抑制剤、特にステロイドは骨粗鬆症を助長し、病的骨折を引き起こす。10 年以上移植腎が機能しているレシピエントで、疲労骨折は約 20% の頻度で起こっている。

次に、移植後の高脂血症については、他の臓器移植に比して、コントロールしやすい。ミネソタ大学のデータでは、血中コレステロールや中性脂肪の値は移植後 5 年で正常化し、その後維持される<sup>[19]</sup>。血糖、血圧の安定化に加えて、血中コレステロールや中性脂肪値の正常化は動脈硬化性疾患のリスクを下げて、心・脳血管障害による死亡を回避させることが期待される<sup>[20]</sup>。

高血圧に関するスタディとして、SPK レシピエント(n=71)では BD、ED に関わらず、時間経過とともに改善するとの報告がある<sup>[21]</sup>。

移植に関連した悪性腫瘍、PTLD、Hodgkin リンパ腫、カポジ肉腫については、通常移植後 5 年以内に起こる。一方、皮膚癌(squamous または basal cell)は移植経過とともにその頻度は上昇する。その他の固形腫瘍については、一般人でみられる頻度

とあまり変わらない。ミネソタ大学では10年以上移植臓が機能している81名の内で、皮膚癌の19例、8例の固形癌を報告している。PTLD, Hodgkinリンパ腫, Kaposi肉腫は1例もなかった。皮膚癌は17例のsquamousまたはbasal cell cancerと1例のメラノーマであった。8例の固形癌の内訳は、乳癌3例、脳、十二指腸、唾液腺、精巣、子宮に原発する腫瘍が各1例であった。それぞれ免疫抑制剤との因果関係については不明であるが、長期に亘って、CsA, AZP, ステロイドが使用されていた。レシピエントカテゴリー別では、PAKでやや悪性腫瘍の頻度が高い傾向がみられたが、これは免疫抑制の期間が腎移植の時から数えて長くなっているからと説明される。

イタリアからの報告では、平均5年間のフォローで73例の膵臓移植レシピエントの中で5例の悪性腫瘍がみられた。1例は多彩な皮膚癌、他に乳癌、子宮癌、肺癌、肝癌各々1例で3名が癌にて死亡した<sup>[22]</sup>。いずれにしても、膵臓移植後の固形癌の頻度はやや高いという程度である。免疫抑制剤の関与については、MMFはAZPよりは腫瘍の頻度を下げているかもしれない。また、PTLDやカポジ肉腫は免疫抑制剤の減量のみで腫瘍の退縮が起こる。しかし、固形癌については手術、化学療法や放射線治療といった通常の治療が必要であり、免疫抑制下ではmortalityは30～60%と高い。

## 7. 膵臓移植遠隔期における外科的合併症

BDを受けたレシピエントにおいて、血尿や尿路感染などの尿路系合併症にて、内科的治療に抵抗すれば、EDへの変換術(enteric conversion, EC)が行われる。多くは移植後5年以内に必要となる。ミネソタ大学のデータによると、10年以上移植臓が機能している、BDを受けたレシピエントでは最初の5年間で約20%が、次の5年では約5%がECを必要とした。57例のSPKで5～8年のフォローアップ期間中に、胆嚢摘出術17例、EC11例、腹壁癒着ヘルニア7例、癒着剥離術3例が行なわれた<sup>[23]</sup>。

多くの膵臓移植レシピエントは定期的に心血管系のチェックを受けるが、移植臓が機能しているレシピエントでACバイパスが行われる頻度はせいぜい

5%程度である。末梢血管障害については、全膵臓移植患者の内、約30～60%がデブリドメントか四肢の切断を余儀なくされ、5～10%に末梢血管のバイパス術が行われ、10～20%にangioplasty with/without stentが行われる。SPKレシピエントで末梢血管障害が進行するという報告があり、腎移植後に膵臓移植を行う意義については、ある時点を超えると利益をもたらさないかもしれない<sup>[24,25]</sup>。

整形外科的合併症として、主に股関節置換術が全膵臓移植患者の15～30%に行われているが、こうした合併症を避けるべく、昨今、多くの施設でステロイドのwithdrawalやoffするレジメンが用いられている。

(伊藤壽記, 寺岡 慧)

## 参考文献

1. Sutherland DER, Gruessner RWG, eds. (2004) Transplantation of the pancreas. Springer-Verlag New York, Inc.
2. Stratta RJ (1998) Mortality after vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 124:823-830
3. Lo A, Stratta RJ, Hathaway DK et al. (2001) Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients with portal- enteric versus systemic-bladder drainage. *Transplant Proc* 33:1684-1686
4. Nakhleh RE, Gruessner RWG, Tzardis PJ et al (1991) Pathology of transplanted human duodenal tissue: A histologic study, with comparison to pancreatic pathology in resected pancreaticoduodenal transplants. *Clin Transplantation* 5:241-247
5. Tajra LCF, Dawhara M, Benchaib M et al. (1998) Effect of the surgical technique on long-term outcome of pancreas transplantation. *Transplant Int* 11:295-300
6. Cheung AHS, Sutherland DER, Gillingham KJ et al. (1992) Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 41:924-929
7. Manske CL, Wang Y, Thomas W (1995) Mortality of cadaveric kidney transplantation versus combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Lancet* 346:1658-1662
8. Douzdjian V, Abecassis MM, Corry RJ et al (1994) Simultaneous pancreas-kidney versus kidney-alone transplants in diabetics; Increased risk of early cardiac death and acute rejection following pancreas transplants. *Clin Transplant* 8:246-251
9. Smets YFC, Westendorp RGJ, van der Pijl JW et al (1999) Effect of simultaneous pancreas-kidney transplantation on mortality of patients with type-1 diabetes mellitus and end-stage renal failure. *Lancet* 353:1915-1919
10. Tyden G, Bolinder J, Solders G et al (1999) Improved survival in patients with insulin-dependent nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 67:645-648
11. LaRocca E, Fiorina P, Astorri E et al (2000) Patient sur-

- vival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplantation* 9:929-932
12. Becker BN, Brazy PC, Becker YT et al (2000) Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 57:2129-2135
  13. Rayhill SC, D' Alessandro AM, Odorico JS et al (2000) Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: Is there a difference in survival? *Ann Surg* 231:417-423
  14. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA et al (2001) The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71:82-90
  15. Reddy KS, Stablein D, Taranto S et al (2001) Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Transplant Proc* 33:1659-1660
  16. Troppmann C, Gruessner RWG, Matas AJ et al (1994) Results with renal transplants performed after previous solitary pancreas transplants. *Transplant Proc* 26:448-449
  17. Gruessner RWG, Sutherland DER, Najarian JS et al (1997) Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 64:1572-1577
  18. Sudan D, Sudan R, Stratta R (2000) Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation. Analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 69:550-555
  19. Gruessner RWG, Sutherland DER, Dunn DL et al (2001) >10 year follow-up after pancreas transplantation. *Am J Transplant* 1:S160
  20. McCauley J, Shapiro R, Jordan ML et al (2001) Long-term lipid metabolism in combined kidney-pancreas transplant recipients under tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc* 33:1698-1699
  21. Bloom RD, Olivares M, Rehman L et al (1997) Long-term pancreas allograft outcome in simultaneous pancreas-kidney transplantation. A comparison of enteric and bladder drainage. *Transplantation* 64:1689-1695
  22. Martinenghi S, Dell' Antonio G, Secchi et al (1997) Cancer arising after pancreas and/or kidney transplantation in a series of 99 diabetic patients. *Diabetes Care* 20:272-275
  23. Stratta RJ, Sudan R, Sudan D (1998) Long-term outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplant recipients. *Transplant Proc* 30:1564-1565
  24. Morrissey PE, Shaffer D, Monaco AP et al (1997) Peripheral vascular disease after kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Arch Surg* 132:358-362
  25. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A et al (2000) Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end stage renal disease. *Diabetologia* 43:231-234.

## 5. 膵臓移植と膵島移植

てら おか さとし  
寺岡 慧

東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 外科, 同 先端生命医科学研究所 代用臓器学

### 最近の動向

我が国における糖尿病患者数は増加しつつあり、糖尿病性腎不全のために透析療法に導入される患者数も増加の一途を辿っている。糖尿病透析患者においては、糖尿病合併症に加えて腎不全 / 透析合併症が進展し、その生命予後は不良であり、患者の Quality of Life (QOL) は著しく損なわれる。欧米においては糖尿病透析患者に対して膵腎複合移植が積極的に実施され、糖尿病性腎不全に対する根治的療法としてすでに定着している。また、いったん中断された膵島移植も、新しい免疫抑制薬を組入れたプロトコルに基づいて再開され、我が国においても再開に向けて準備中である。本稿では、膵・膵島移植の最近のトピックスについて概説する。

### 膵臓移植

#### 1. 最近の動向

米国における deceased donor (DD) は年間約 10,000 件にのぼるとされているが、実際に移植に至る臓器提供件数は 2006 ~ 2007 年の 8,000 ~ 8,100 件から、2008 年の 7,312 件と減少しつつある。膵移植についても同様であり、2004 ~ 2006 年の 2,000 ~ 2,050 件から 2007 年 1,932 件、2008 年 1,711 件と減少しつつある<sup>1)</sup>。特に膵腎同時移植 (SPK) と腎移植後膵移植 (PAK) の減少が顕著である。また再移植が増加しつつあり、その比率は 8 ~ 10% で推移している<sup>2)</sup>。ドナー年齢は 1980 年代の  $27.3 \pm 11.6$  歳から  $25.5 \pm 10.0$  歳と若干若くなっているが、レシピエント年齢は  $34.8 \pm 6.7$  歳から  $41.8 \pm 8.6$  歳と高齢化しつつある。また HLA ミスマッチ抗原数は  $4.1 \pm 1.2$  から  $4.4 \pm 1.2$  と増加し、待機期間は  $88 \pm 99$  日から  $348 \pm 380$  日と長期化している<sup>2)</sup>。

#### 2. Donor 適応の拡大

この状況を打開する方策の一つとして、ドナー適応の拡大が試みられている。腎移植においては、expanded criteria donor (ECD; 年齢が 60 歳以上か、あるいは 50 ~ 59 歳で高血圧の既往、血清クレアチニン値  $1.5 \text{mg/dL}$  以上、脳卒中による死亡という危険因子の 2 項目以上を満たす場合) という概念が導入

- 1) The 2007 Annual Report of the OPTN and SRTR.  
[http://www.ustransplant.org/annual\\_reports/current/](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/)
- 2) Waki K, Kadowaki T : An analysis of long-term survival from the OPTN/UNOS pancreas transplant registry. In "Clinical Transplants 2007" eds. Cecka JM, Terasaki PI. Terasaki Foundation Laboratory, Los Angeles, pp9-42, 2008

され、ECDからの移植については待機者リストが別枠で設けられている。Strattaら<sup>3)</sup>は、ドナー年齢10歳未満および45歳以上、心臓が停止した死後の提供 (donation after cardiac death: DCD) をECDとして、ECD群とnon-ECD群における膵腎同時移植 (SPK) の成績を比較検討している。患者1年生存率がそれぞれ95%、94%、移植膵1年生着率85%、81%、移植腎1年生着率90%、89%と両群に差は無く、delayed kidney graft function (DKGF) は両群とも5%、移植膵血栓症の頻度がそれぞれ5%、8%と、両群に有意な差は認められていない。

DCDからの膵移植については近年増加しつつあるが、その長期成績については未だ明らかにされていなかった。Bellinghamら<sup>4)</sup>は、1982年から2007年までに施行された970例のSPK症例 (DBD: 914例、DCD: 56例) 長期成績について検討している。DBD群とDCD群の患者10年生存率は、それぞれ80%、84%、移植膵5年生着率は76%、75%、10年生着率は64%、60%、移植腎5年生着率は80%、76%、10年生着率は64%、53%であり、さらに移植腎拒絶反応の発生率は52%、39%、移植膵のそれは27%、20%と、両群間に有意差は認められていない。移植後1週間のDKGFの頻度およびGFR低下は有意にDCD群で多かったが、移植後1ヵ月でのGFRは両群で同等であり、また移植膵の機能についても、空腹時血糖 (FBS)、HbA<sub>1c</sub>は両群で同等であったと報告している。

ドナー年齢が移植成績に及ぼす影響については、Ishiharaら<sup>5)</sup>がUNOSの膨大なデータ (1996～2006年に実施されたSPK 8461例) を用いて、検討を加え、上記と異なるデータを報告している。全症例の患者生存率は1年で94.7%、5年で85.8%、8年で78.9%であり、移植腎および移植膵廃絶は1年でそれぞれ4.5%、12.6%、5年で15.4%、27.8%、8年で26.3%、76.6%であり、ドナー年齢が50歳以上の場合は移植腎および移植膵生着率が低下すると報告している (HR: 1.64, CI: 1.12～2.24, HR: 1.85, CI: 1.43～2.38)。移植膵廃絶の原因については、血栓症35.5%、慢性拒絶反応21.2%、急性拒絶反応10.3%、移植膵感染6.6%、移植膵炎3.2%であったと報告している。

### 3. 膵移植の成績とレシピエント側因子

Strattaら<sup>3)</sup>は、レシピエントにおいてもECDの概念を導入し、50歳以上、移植前のC-peptid reactivity (CPR) 2.0ng/mL以上をextended criteria recipient (ECR) として、SPK後の成績をnon-ECR群のそれと比較している。患者1年生存率はECR群で87%、non-ECR群で97%、移植腎1年生着率はそれぞれ87%、92% (death-censoredでそれぞれ100%、95%)、移植膵1年生着率 (uncensored) はそれぞれ83%、82%であり、患者生存率はECR群で劣るが、移植膵および腎の生着率自体に差は無かったと報告している。

同じWisconsin Group<sup>6)</sup>は、移植前のCPRがSPKの成績に影響を与えるか

3) Stratta RJ, Farney AC, Adams PL et al : Experience with extended donors and recipients in simultaneous kidney-pancreas transplantation. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p200, 2008

4) Bellingham J, Goodman J, Fernandez L et al : 10-year outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplantation from donation after cardiac death. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p201, 2008

5) Ishihara K, Rice J, Kuo YF et al : Impact of obesity in the United States : outcomes of simultaneous pancreas-kidney transplants in modern immunosuppression era. an analysis of UNOS data from 1996 to 2006. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p201, 2008

6) Singh RP, Rogers J, Stratta RJ et al : Do pretransplant C-peptide levels influence outcomes in simultaneous kidney-pancreas transplantation? Transplant Proc 40 : 510-512, 2008

否かについて検討している。CPR<2ng/mL群と $\geq$ 2ng/mL群では移植膵および移植腎の生着率に差は認められないが、患者1年生存率はそれぞれ94%、71%と後者で劣っていたと報告している。

前項で述べたIshiharaら<sup>5)</sup>は、1996～2006年に実施されたSPK 8461例において、レシピエントのbody mass index (BMI)が移植成績に及ぼす影響について検討を加えている。BMIが20以下の場合には患者生存率が低下するが(HR:1.25, CI:1.0～1.55)、それ以上の場合には、BMIの増加自体は患者生存率および移植腎生着率に影響を及ぼさなかった。しかし、BMIが高値である場合は移植腎生着率は低下し、BMI 30～35ではHR:1.49, CI:1.12～1.98, BMI>35ではHR:1.60, CI:1.02～2.51であったと報告している。

Deanら<sup>7)</sup>は、膵移植後においても耐糖能が正常化しない症例があることに着目し、2001～2005年に実施された144例の膵移植症例において、その要因を検討している。39ヵ月の平均観察期間において28例(19%)が糖尿病を発症し、その因子として糖尿病発症群では移植前のインスリン投与量が多いこと(69単位/day vs 40単位/day,  $p<0.0001$ )、移植前のBMIが高いこと(29 vs 24,  $p=0.0002$ )、急性拒絶反応発症例に多いこと(32% vs 14%,  $p=0.021$ )などを報告している。

Jimenezら<sup>8)</sup>は移植前の血液浄化法がSPKの成績に与える影響を検討し、腹膜灌流(CAPD)群(32例)においては、血液透析(HD)群(49例)と比較して、患者3年生存率はそれぞれ93.4%、95.9%、移植膵3年生着率は79.3%、68.3%と両群に差は認められなかったが、膵瘻発生率(15.6% vs 8.2%,  $p=NS$ )、再手術率(46.9% vs 28.6%,  $p=0.7$ )はCAPD群に多い傾向にあり、移植膵摘出の率はそれぞれ28.1%、10.2% ( $p<0.05$ )と、CAPD群で有意に高かったと報告している。

#### 4. 膵保存と虚血再灌流傷害

1990年代以降、膵保存にはUniversity of Wisconsin solution (UW液)が用いられてきたが、近年Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate Solution (HTK液)の使用頻度が増加しつつある。Agarwalら<sup>9)</sup>は2003～2006年までに実施された146例の膵移植(SPK 85, PAK 41, PTA 20)においてHTK液保存の効果を検討している。ドナー年齢 $27\pm 11$ 歳、レシピエント年齢 $36\pm 12$ 歳、温阻血時間(WIT) $48\pm 23$ 分、冷阻血時間(CIT) $8\pm 3$ 時間、HTK液 $3.8\pm 1$ Lで、患者1年生存率95%、移植膵1年生着率93%であり、移植膵血栓症は7例(静脈6例、動脈1例)で、HTK液の有効性を報告している。

しかしAlonsoら<sup>10)</sup>は2001～2007年までに実施された膵移植において、HTK液保存群(16例)とUW液保存群(81例)とを比較検討している。両群でドナーおよびレシピエント年齢、BMI、WIT、CITに有意差は認められなかったが、移植膵膵炎および血栓症の発生率は、HTK使用群で有意に高か

7) Dean PG, Kudva YC, Stegall MD et al : Posttransplant diabetes mellitus after pancreatic transplantation. Am J Transplant 8 : 175-182, 2008

8) Jimenez C, Manrique A, Moreno E et al : Influence of diabetes modality on complications and patient and graft survival after pancreas-kidney transplantation. Transplant Proc 40 : 2999-3000, 2008

9) Agarwal A, Powelson JA, Fridell JA et al : Organ preservation with histidine-tryptophan ketoglutarate solution in clinical pancreas transplantation : an update of the Indiana university experience. Transplant Proc 40 : 498-501, 2008

10) Alonso D, Dunn TB, Stevens RB et al : Increased pancreatitis in allografts flushed with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution : a cautionary tale. Am J Transplant 8 : 1942-1945, 2008