

ったと報告している (56% vs 23%, $p=0.01$, 19% vs 4%, $p=0.03$).

Stewart ら¹¹⁾ は, UNOS の保存使用群 (1,081 例) と UW 液保存群 (3,311 例) の成績を検討している. HTK 液群において移植膵廃絶の HR は 1.27 (CI: 1.08 ~ 1.48, $p=0.003$), CIT \geq 12 時間の場合は HR 1.42 (CI: 1.10 ~ 1.86, $p=0.008$), 移植歴がある場合は HR 2.10 (CI: 1.27 ~ 3.49, $p=0.004$) であり, HTK 液保存については再検討を要すると指摘している.

Tetrahydrobiopterin (BH₄) は iNOS のコファクターであるのみならず, 強力な抗酸化作用を有する. Pteridin analogue である 4-amino-tetrahydrobiopterin (ABH₄) は抗酸化作用を有するが, iNOS のコファクター活性は有さない. Maglione ら¹²⁾ はマウス同系膵移植モデルにおいて, 血流再開前に BH₄ を投与して移植膵の微小循環と peroxynitrite 産生に与える効果を検討している. BH₄ 投与群では移植膵の微小循環が改善し, 膵実質障害と peroxynitrite 産生が抑制されたが, ABH₄ 投与群ではこのような効果が得られなかった. このことより BH₄ の効果は抗酸化作用によるものではなく, iNOS コファクター活性によるものであると結論している. しかし peroxynitrite はそれ自身が強力な活性酸素種であるのみならず, スーパーオキシドと反応して OH ラジカルを産生することから, 必ずしもその効果の機序において抗酸化作用を否定するものではないといえよう.

5. 手術術式

SPK においては膵を右下腹部に, 腎を左下腹部に移植する術式が標準的な術式とされてきたが, Nghiem¹³⁾ は膵と腎を同側に移植する術式を考案し, この術式によれば手術時間の短縮と対側を将来の移植床として温存できる利点を強調している. この術式では移植膵の門脈を上腸間膜静脈に, 移植膵の腹腔動脈・上腸間膜動脈 (あるいは Y 字グラフト) を総腸骨動脈にそれぞれ端側吻合し, 移植膵の十二指腸は小腸と側側吻合を行う. 移植腎の腎静脈を外腸骨静脈に, 腎動脈を外腸骨動脈にそれぞれ端側吻合し, 尿管膀胱吻合を行う.

Ojongho ら¹⁴⁾ は, 移植膵門脈を下大静脈末梢側あるいは総腸骨静脈近位部に吻合することにより, 抗凝固療法を行うことなく静脈血栓を予防することができることを報告している.

6. 移植膵廃絶の原因

移植膵廃絶の原因には, 急性拒絶反応, 慢性拒絶反応, 超急性拒絶反応, primary non-function (PNF), 技術的要因 (血栓症, 移植膵感染, 移植膵炎, 膵液瘻, 出血) などが挙げられるが, Waki ら²⁾ は OPTN/UNOS のデータベースを用いて, 1980 年代以降の移植膵廃絶の原因を調査している. 1987 ~ 1999 年までは技術的要因が 40%, 慢性拒絶反応が 25 ~ 30%, 急性拒絶反応が 12 ~ 16% であったが, 2000 年以降, 慢性拒絶反応の頻度が減少し, 相対的に技術的要因の比率が高まりつつある. 2005 年以降は急性拒絶反応の発生頻

11) Stewart ZA, Cameron AM, Segev DL et al : Histidine-tryptophan-ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 9 : 217-221, 2009

12) Maglione M, Oberhuber R, Brandacher G et al: NOS cofactor activity of BH₄ is essential for its early protective effects following murine pancreas transplantation. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p499, 2008

13) Nghiem DD : Ipsilateral portal enteric drained pancreas-kidney transplantation : a novel technique. *Transplant Proc* 40 : 1555-1556, 2008

14) Ojongho ON, Ben-Youssef R, Baron PW et al : Pancreas graft thrombosis in simultaneous pancreas and kidney transplantation without anticoagulation prophylaxis : impact of venous drainage. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p557, 2008

度が減少し、技術的要因の比率がさらに高まり、70%近くとなっている。

移植後1年以内の時期における移植膵廃絶の原因では、さらにその傾向が強まっている。すなわち拒絶反応は、急性と慢性を併せて10%前後であり、技術的要因が70%以上を占めている。いうまでもないが、これは技術的要因の発生頻度が増加したためではなく、免疫抑制法の進歩により拒絶反応の発生頻度が減少したことによる。

7. 血栓症対策

前項で述べたように、膵移植においては最近の免疫抑制法では拒絶反応による移植膵廃絶の頻度は極めて少なく(1~2%)、膵移植のさらなる成績の向上を阻む最大の問題は移植膵の血栓症である(5~7%)。血栓症防止のために種々の対策が試みられてきたが、最も確実な防止法は抗血栓療法であり、ヘパリン、抗血小板薬などを中心とした抗凝固・血栓療法のレジメンが提唱されている。

Vistoliら¹⁵⁾は、1996~2007年に実施された461例の膵移植症例(SPK 311, SPLK: 27, 36, PTA 86)において血栓症の発生に関与した因子を解析している。1年および5年患者生存率は、それぞれ95%、91%、1年および5年移植膵生着率はそれぞれ86%、75%であり、血栓症は6%に発症し、その好発時期は移植後5.8日であった。単変量解析において最も強く関与した因子はCITで(HR: 2.6, p=0.0001)、次いでsteroid avoidance(ステロイドを使用しないレジメン)(HR: 2.5, p=0.02)、二次移植(HR: 2.4, p=0.04)、以下、ドナーBMI、Thymoglobulinの使用、遠隔地からの搬送、待機期間などが続いている。Cox regression modelにおいてもCITが最も強い因子であり(HR: 2.7, p=0.0001)、次いでsteroid avoidance(HR: 2.6, p=0.02)、二次移植(HR: 3.2, p=0.008)と続き、CIT10時間未満の場合は血栓症の発生は皆無であったと報告している。

すでに前項で述べたように、Ojonghoら¹⁴⁾は移植膵門脈を下大静脈末梢側あるいは総腸骨静脈近位部に吻合した群(78例)と外腸骨静脈に吻合した群(22例)において血栓症の発生率を比較し、後者では13.6%(3/22)に発生したが、前者では抗血栓療法を実施していないにもかかわらず血栓症は発生していないことから、本術式が血栓症を予防しうる可能性を指摘している。

8. 拒絶反応診断基準の標準化

2007年Banff会議¹⁶⁾において移植膵拒絶反応の病理診断基準の見直しが行われ、拒絶反応を細胞性(cell-mediated)と抗体関連型拒絶(antibody-mediated)に大別し、それぞれを急性と慢性に分類している。すなわち拒絶反応を、急性細胞性拒絶、慢性活動性細胞性拒絶、抗体関連型拒絶(hyperacute: 超急性, accelerated: 促進急性, acute: 急性)、慢性拒絶/移植膵硬化(chronic allograft rejection/graft sclerosis)に分類し、その他の組

15) Vistoli F, Karam G, Cantarovich D et al : Zero thrombosis following pancreas transplantation with cold ischemia time below 10 hours. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p552, 2008

16) Drachenberg CB, Odorico J, Sutherland DER et al : Banff schema for grading pancreas allograft rejection : working proposal by a multidisciplinary international consensus panel. In "American Transplant Congress 2008 Abstracts" p201, 2008

織診断としてCMV 膵炎と移植後リンパ組織増殖症を追加したものである。さらに急性細胞性拒絶を Grade I : mild, II : moderate, III : severe に、慢性拒絶/移植膵硬化を Stage I : mild, II : moderate, III : severe に、細分類を行っている。一応は整理されているように感じられるが、抗体関連拒絶の診断基準にC4dの沈着、血中抗ドナー抗体陽性および移植膵機能障害を挙げており、これは移植腎の基準の全くの analogy である。またC4dの病理発生機序における役割については異論もある。いささか概念的な分類に過ぎるきらいを禁じ得ない。早急に見直しが必要と考えられる。

9. 免疫抑制法の進化

膵移植の従来の免疫抑制法は導入期の抗体製剤を用い、カルシニューリン阻害薬 (CNI)、代謝拮抗薬およびステロイド剤を組合せた Quadruple regimen が標準的なものであった。最近では Thymoglobulin あるいは basiliximab, tacrolimus (Tac), mycophenolate mofetil (MMF) およびステロイドの4剤併用が代表的なレジメンであり、このレジメンにより膵移植の成績は向上し、移植膵の immunological loss は1~2%にまで減少した。

導入期に投与される抗体については、1997年当時 muromonab-CD3 (OKT3) と equine antithymocyte globulin (ATG) がそれぞれ約40%を占めていたが、1998年に daclituzumab が急増し、次いで2000年から rabbit ATG (Thymoglobulin) が急増した。その後 daclituzumab が徐々に減少し、2000年以降は Thymoglobulin が年々増加して2006年には62%を占めている。2003年以降 alemtuzumab (Campath-1H) が徐々に増加しつつある¹⁾。

移植後早期のレジメンについては、Thymoglobulin/Tac/MMF の組合せが圧倒的に多い。長期の維持療法については Tac/MMF/ステロイドが最も多く(54.3%)、次いで Tac/MMF (20.2%) となっている¹⁾。

Thymoglobulin と Campath-1H の臨床への導入を契機として、これまでの多剤併用から免疫抑制法に変化の兆しが現れてきている。一つの潮流はステロイドを中止するレジメンであり、維持療法期におけるステロイド離脱¹⁸⁾、移植後2~3週でステロイド離脱とするレジメン (early withdrawal)¹⁹⁾、移植後2~7日でステロイド離脱とするレジメン (rapid withdrawal)^{20, 21)} などが挙げられる。ステロイドを中止した場合、TAC/MMF あるいは Tac/sirolimus (SRL) で維持するのが一般的である。

導入期に Campath-1H を投与し、以後を Tac のみで維持するレジメン (Alemtuzumab induction and Tac monotherapy)²²⁾、Campath-1H 4回投与に Thymoglobulin 1回投与し、その後は MMF で維持するレジメン (Campath-1H は最初の1年間に10回以内の投与とする, CNI-free/Steroid-free immunosuppression. MMF monotherapy)²³⁾、あるいは MMF/SRL で維持するレジメンなど、以前には考えられなかったようなレジメンが試みられている。これら

- 17) Rajab A, Pelletier RP, Henry ML et al : Steroid-free maintenance immunosuppression with papamune and low-dose neural in pancreas transplant recipients. *Transplantation* 84 : 1131-1137, 2007
- 18) Vessal G, Wiland AM, Klassen DK et al : Early steroid withdrawal in solitary pancreas transplantation results in equivalent graft and patient survival compared with maintenance steroid therapy. *Clin Transplant* 21 : 491-497, 2007
- 19) Gallon LG, Winoto J, Kaufman DB et al : Long-term renal transplant function in recipient of simultaneous kidney and pancreas transplant maintained with two prednisone-free maintenance immunosuppressive combinations : tacrolimus /mycophenolate mofetil versus tacrolimus /sirolimus. *Transplantation* 83 : 1324-1329, 2007
- 20) Muthusamy ASR, Vaidya AC, Friend PJ et al : Alemtuzumab induction and steroid-free maintenance immunosuppression in pancreas transplantation. *Am J Transplant* 8 : 2126-2131, 2008
- 21) Tanchanco R, Krishnamurthi V, Poggio ED et al : Beneficial outcomes of a steroid-free regimen with thymoglobulin induction in pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 40 : 1551-1554, 2008
- 22) Thai NL, Khan A, Shapiro R et al : Alemtuzumab induction and tacrolimus monotherapy in pancreas transplantation : one-and two-year outcomes. *Transplantation* 82 : 1621-1624, 2006
- 23) Gruessner RWG, Sutherland DER, Gruessner A et al : Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with Brittle diabetes mellitus. *Transplantation* 85 : 42-47, 2008

はステロイドの長期服用に伴う副作用, CNIの副作用, 特に慢性腎毒性, 耐糖能障害などの副作用を回避し, しかも長期生着を目指す試みと言えよう。

10. 我が国の現況

2008年末の時点で, 69例の膵移植が実施されている(死体膵移植54例, 生体膵移植15例)。死体膵移植の内訳は, SPK42例, PAK10例, PTA2例であり, 患者生存率は1年および5年で97.5%, 移植膵生着率は1年86.2%, 5年73.9%である²⁴⁾。生体部分膵移植の内訳は, SPK11例, PAK1例, PTA3例である²⁴⁾。

膵島移植

膵島移植の最大の問題点は, インスリン離脱までには平均2~3回の膵島移植を要すること, 長期成績が不良であることであろう。前者は移植後早期における虚血, サイトカイン放出, 凝固系/補体系カスケード活性化などによる移植膵島傷害がその原因とされ, 後者は免疫学的傷害(慢性拒絶), 再生不全などが原因と考えられている。ShapiroらはThymoglobulinとetasnerceptを用いた新しいプロトコルで15例の膵島移植を行い, 33.3ヵ月の観察期間で全例がインスリン離脱となったと報告している。また実験的には, 抗IL-6R抗体および抗CD4抗体の投与, α galactosylceramideによるNKT細胞のTh2シフトなどで, 移植膵島の早期傷害を制御できることが判明している。

2007年3月Liberase HIの製造工程において, ウシ脳の抽出物が添加されていることが判明して以来, 我が国においてはLiberase HIを用いた分離膵島の移植は中断されていたが, 本年4月mammalian-freeでGMP gradeの新しいLiberaseが入手可能となる予定である。Thymoglobulin, eternceptなどを加えた新しいプロトコルのもとに膵島移植が再開される見通しである。

おわりに

膵臓および膵島移植について最近のトピックスを紹介した。膵・膵島移植は本来, 糖尿病による合併症を予防し, QOLを改善することを目的とするが, 長期的には生存率の改善をも目指すものといえる。我が国においても糖尿病の根治的治療法としてその普及が期待される。

24) 伊藤壽記, 石橋道男: 本邦膵臓移植症例登録委員会からの報告. "第36回膵・膵島移植研究会プログラム・抄録集" 膵・膵島移植研究会膵臓移植班, 膵臓移植症例登録委員会. p28, 2009

19章 生体膵臓移植

1 はじめに

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膵臓移植は^[1]、当初は移植成績が不良であり、手技的な改良などで安全性が向上したものの^[2,4]、長期の生着例はまれであった。しかし1980年代に入り、シクロスポリンの登場により移植成績は向上し、2004年までの世界での症例数は23,000例を超え、1型糖尿病治療法として確立しているといえる。膵臓移植は膵腎同時移植 (simultaneous pancreas and kidney transplantation, SPK)、腎移植後膵臓移植 (pancreas after kidney transplantation, PAK)、膵単独移植 (pancreas transplantation alone, PTA) の3つのカテゴリーに分類されるが、約80%がSPKである^[2]。その理由は、SPKの対象である1型糖尿病腎不全では、インスリン注射、人工透析が必要なことに加え、頻回の低血糖発作によりきわめて quality of life (QOL) が低い例が多く、内科的治療では限界がある症例が多いこと、また糖尿病腎不全の予後は我が国の統計でも5年生存率が50%以下であるなどきわめて不良であり、医学的適応が大きいことがあげられる^[5]。我が国においても深尾らにより1984年筑波大学で脳死SPKが行われ^[6]、その後は心停止ドナーSPKが14例に行われた^[7]。臓器移植法整備の後、2002年4月に大阪大学において脳死SPKが再開された^[8]。しかしながら、我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がいることが明らかである。

膵臓移植は腎移植に次いで生体間移植が行われた臓器移植であり、1979年6月に世界で初めてSutherlandらによりミネソタ大学で施行され^[9]、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^[10]、1994年からは生体膵腎同時移植が開始された^[11]。以上のような世界での生体膵臓移植成績の向上と我が国のドナー不足を背景として、

筆者らの基礎的研究成果に基づき、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^[12]。本章では、生体膵臓移植の世界の歴史と現状、我が国での生体膵臓移植の導入の背景と経緯、当施設での生体膵臓移植の方法と成績につき述べる。

2 生体膵臓移植の世界の歴史と現状

生体膵臓移植の大半はSutherlandを中心にミネソタ大学で実施されており、我が国も含めミネソタ大学の歴史と方法に学び発展してきたといえる。世界最初の生体膵臓移植は1979年6月20日に2年半前に腎臓を提供した母親が1型糖尿病の娘に膵体尾部を提供し施行された (PAK)^[9]。脳死膵臓移植と同様、移植手技の大きな問題は膵液のドレナージ法であった。ミネソタ大学では当初生体膵臓移植では膵管を腹腔内に開放する方法を選択した。一方、脳死 (心停止) 膵臓移植では腸管ドレナージ法^[13]、膵管内充填法^[14]、膀胱ドレナージ法^[15]など種々の方法が施行されている。ミネソタ大学の2006年までの生体膵臓移植例124例では腸管ドレナージ57例、膀胱ドレナージ45例、膵管内充填13例、膵管腹腔内開放5例、尿管ドレナージ4例であり、腸管または膀胱ドレナージが大半を占めている。世界最初の生体膵腎同時移植 (LDSPK) は1980年にマイアミ大学で施行されたが^[16]、technical failureに終わり、1994年にミネソタ大学で初めて行われたLDSPKは膵腎ともに10年以上の生着が得られている^[17]。その後ミネソタ大学やイリノイ大学^[18]を中心にLDSPKが施行されている。またABO不適合のLDSPKもミネソタ大学で2例 (1998年、2000年) が施行され長期の生着が得られている^[10,19]。またドナーの負担軽減を目的として2000年にドナー手術として腹腔鏡下膵体尾部切除術が開始された^[20]。以上のように現在では生体膵臓移植の手技はほぼ確立されているといえる。

生体膵臓移植実施の理論的根拠は当初は脳死膵臓移植に比較して生着率がよいことであった。免疫

抑制剤としてアザチオプリンとシクロスポリンを使用していた1979年から1994年までのミネソタ大学の生体膵臓移植症例（手術成功例，PAK）の1年生着率は78%と同時期の脳死膵臓移植（手術成功例，PAK）の57%に比較して良好であった。また5年後の膵臓機能も生体膵臓移植（PAK，PTA）では51%が維持していたが，脳死膵臓移植（PAK，PTA）では33%と不良であった^[21, 22]。しかしながらタクロリムスとミコフェノール酸モフェチルが使用されるようになってから移植後の生着率は格段に向上し，ミネソタ大学の生体膵臓移植（SPK）症例の1年，5年生着率は88%，81%と改善している^[19, 23-25]。したがって，現在なお脳死ドナーがほぼ充足している米国の膵臓移植における生体膵臓移植実施の対象は，既存抗体陽性で脳死ドナー膵臓移植の実施可能性が低い例や免疫抑制剤が十分に投与し得ない事情がある例，一卵性双生児間またはHLAが一致（6 match）している例などが中心となっている。

生体膵臓移植実施において最も重視すべきはドナーの安全性である。ドナーの内分泌機能評価としてミネソタ大学では75 g oral glucose tolerance test（75 g OGTT）が正常型かつグルコース負荷後どの時点でも200 mg/dlを超えないこと，またhemoglobin A_{1c}（HbA_{1c}）が6%未満であること，intravenous glucose tolerance test（IV-GTT）においてグルコース負荷後3，4，5分のインスリン値の平均より基礎分泌値を引いたものを第1相インスリン分泌能とし，この値が正常であること，さらにアルギニン負荷後の第1相インスリン分泌能も重要視している^[23, 26]。

ドナーの手術合併症として，1994～2000年にミネソタ大学で施行された32例のLDSPKの検討では，膵仮性嚢胞が4例（12.5%），膵炎・膿瘍が2例（6.3%）にみられたが，死亡例はなかった。またレシピエント合併症としては動脈・静脈血栓症が3例（9.4%），術後出血が4例（12.5%），縫合不全が5例（15.6%）にみられたが，死亡例はなかった^[19]。

3 我が国における生体膵臓移植の導入

1型糖尿病患者は頻回の自己血糖測定（SMBG）と綿密なインスリン療法が必須であり，腎不全に至

ると人工透析という負担を強いられる。低血糖発作や自律神経障害による突然死の危機に直面しており，精神的負担も大きい。また網膜症や心血管系合併症を伴う例も多く予後も不良である。このような患者に対して，現在脳死（または心停止）膵臓移植が実施されているが，我が国においては十分なドナーが得られず，待機中死亡例も増加している。このような症例に対し，生体膵臓移植，特に生体膵腎同時移植はきわめて有効な治療であると考えられる。筆者らは，1) 大動物の生体膵臓移植モデルを用いて良好な結果を得たこと，2) 欧米特にミネソタ大学での生体膵臓移植の良好な臨床成績，3) 我が国での脳死膵臓移植の良好な臨床成績，4) 脳死膵臓移植待機患者の不良な予後などを背景として，2004年1月7日国内初の生体膵臓移植（SPK）を施行した。

筆者らはイヌ生体膵臓移植モデルを用いて自家移植実験を行い，2年以上の長期間，正常血糖維持が可能であることを確認した（図19.1）^[27, 28]。さらに同モデルにて同種移植実験を行い，当時の標準的な免疫抑制療法で有意な生着延長効果が得られた。以上の大動物を用いた研究結果より，生体膵臓移植が技術的に十分可能であることが裏づけられた。

我が国での生体膵臓移植の導入にあたってはドナーの安全性の確保を最重要課題とし，以下の手続きを経て実施した。当施設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。ドナーは，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^[29]を満たすものとする。さらに当施設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。同委員会では，後述するドナー適応基準を満たしていることを必須条件としている。レシピエント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^[29]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を得たものとする。同委員会では，内因性インスリン分泌の枯渇（血中高感度Cペプチド値が0.1 ng/ml以下），頻回の重症低血糖発作，血糖値の調節の困難性などを基準として検討している。症例ごとに，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

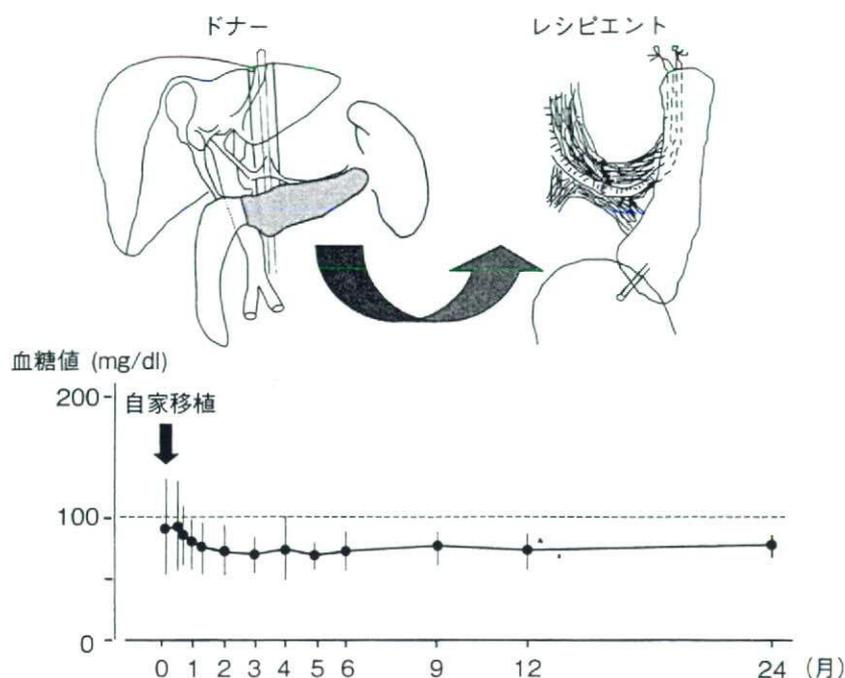


図 19.1 イヌ生体膵臓移植モデル (千葉大学第二外科 浅野, 剣持). 膵全摘後, 膵体尾部を自家移植し, 2年以上の長期血糖正常化が得られた.

臓内科医, 透析医, 麻酔医, 移植コーディネーター, 看護師などの視点で十分議論される. また当施設1例目の実施に際しては, 同委員会の審議結果に加え, 移植および糖尿病の院外専門家の意見書を当院倫理委員会に提出し, 実施承認を得た. ドナー, レシピエント, ご家族に対し計5回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た.

4 生体膵臓移植の方法

4.1 ドナー

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. 表 19.1 に当施設のドナー適応基準を示す. ドナー候補者は10日~2週間の適応検査入院

表 19.1 生体膵臓移植ドナー適応基準(国立病院機構千葉東病院糖尿病内科 2004年4月)

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75g OGTTが正常パターンである
 - 2) IV-GTTで Δ CPR(0~5分)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

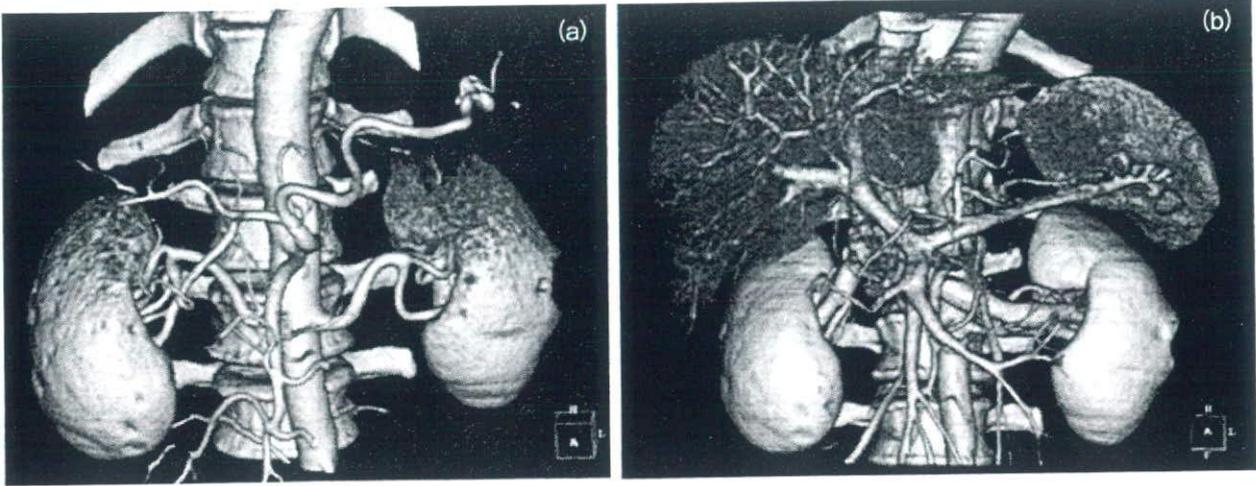


図 19.2 ドナー膵腎 3D 血管像 (国立病院機構千葉東病院放射線科). ダイナミック CT より構築した 3D 動脈像 (a) と静脈・門脈像 (b) にて, 腎動静脈, 脾動静脈, 上腸間膜静脈, 門脈などに異常を認めない. カラー口絵参照.

にて, 表 19.1 の適応基準につき詳細に検討する. 膵内分泌機能評価法として 75 g OGTT で正常かつグルコース負荷後どの時点でも血糖値が 200 mg/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た. 膵内分泌機能の評価としてミネソタ大学においては, IV-GTT による第 1 相インスリン分泌能 (rapid insulin release) を重視している [19, 23]. 当施設でも minimal model analysis 法にて同様に第 1 相インスリン分泌能が正常範囲であることを基準としている [30]. すなわち, 当施設糖尿病内科にて, IV-GTT を施行し, 0~5 分の C ペプチド分泌の総和 (Δ CPR 0~5 分) が正常であることを基準としている [30]. ま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

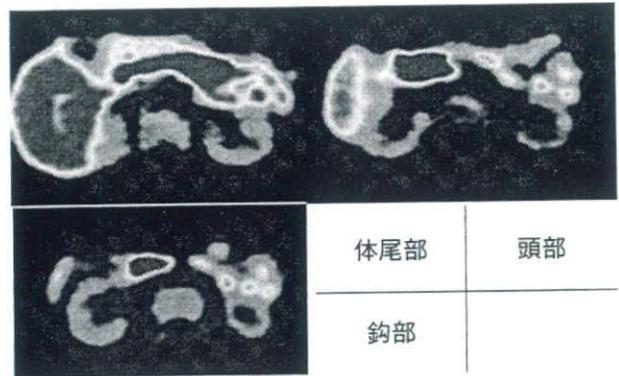


図 19.3 膵 ^{11}C -methionine PET 像 (放射線医学研究所, 国立病院機構千葉東病院放射線科). カラー口絵参照.

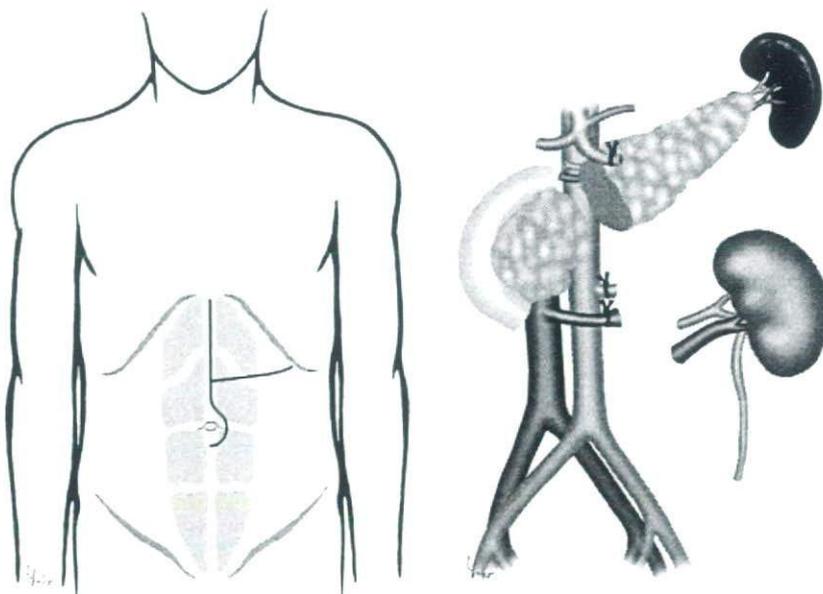


図 19.4 生体膵臓移植ドナー手術シエマ (国立病院機構千葉東病院外科). 手術創は上腹部切開を原則とするが, 必要に応じ横切開を追加する. 左腎摘出後, 膵体尾部を脾臓とともに摘出する.

管像（動脈系、門脈・静脈系）を作成し評価した（図19.2）。膵切除線の決定は、1例ごとにダイナミックCTから膵の体積を測定し、50%の切除率となる部位とした。さらに膵機能を ^{11}C -methionine positron emission tomography (^{11}C -methionine PET), ^{11}C -methionine PET CTで評価し^[31]、膵頭部、体尾部のそれぞれの機能評価を行い切除線決定の参考とした（図19.3）。ドナー手術は開腹下に左腎摘出術を先行し、その後、膵体尾部を脾臓とともに切除する（図19.4）。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を用いるが、膵周囲の剥離・切除はほとんどリガ・シュアで施行可能である。膵切除はlaser coagulating scissors（ハーモニックスカルペル）にて行い、ドナー側膵断端は主膵管を二重結紮後、fish-mouth法にて断端閉鎖する。膵グラフト摘出前に全身ヘパリン化（2000単位）し、摘出後プロタミンで中和する。脾臓の摘出に関しては、ミネソタ大学では温存が原則であり、血流障害のみられる場合などのみ合併摘出する方法を用いているが、当施設では全例に脾臓摘出を行っている。筆者らの膵腫瘍に対して行った脾動静脈合併切除を伴う脾臓温存膵体尾部切除術10例の術後長期経過（52ヵ月以上）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^[32]。このことは脾動静脈を切除した場合の脾臓温存は、長期的には脾臓・胃間の静脈血流の変化により、高率に静脈瘤形成が起こることを示しているからである。

術後管理は通常の膵体尾部切除術後に準じて施行しているが、絶食期間は7日間と長く設定している。抗生剤投与、膵液瘻予防と膵機能温存効果目的にメシル酸ガベキサートを7日間持続投与している^[33]。

4.2 レシピエント

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、フローサイトメトリー法）、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う。また糖尿病管理は糖尿病専門医により強化インスリン療法を行い、 $\text{HbA}_{1\text{c}}$ を可及的に7.0%以下にしている。また移植前1ヵ月に入院し、術前検査に加え、綿密な血糖コントロールを行う。移植手術は、左腸骨窩に腎移植、右腸骨窩に膵臓移植を行う（図19.5）。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、我が国で生体膵臓移植を初めて導入することより安全性を重視し、現在まで図19.5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、今後は脳死膵臓移植と同様に腹腔内移植で腸管ドレナージ法への変更が望ましいと考えている。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。免疫抑制療法は表19.2に示すように、原則として生体腎移植に準じて行っており、タクロリムスまたはシクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、バシリキシマブの4剤併

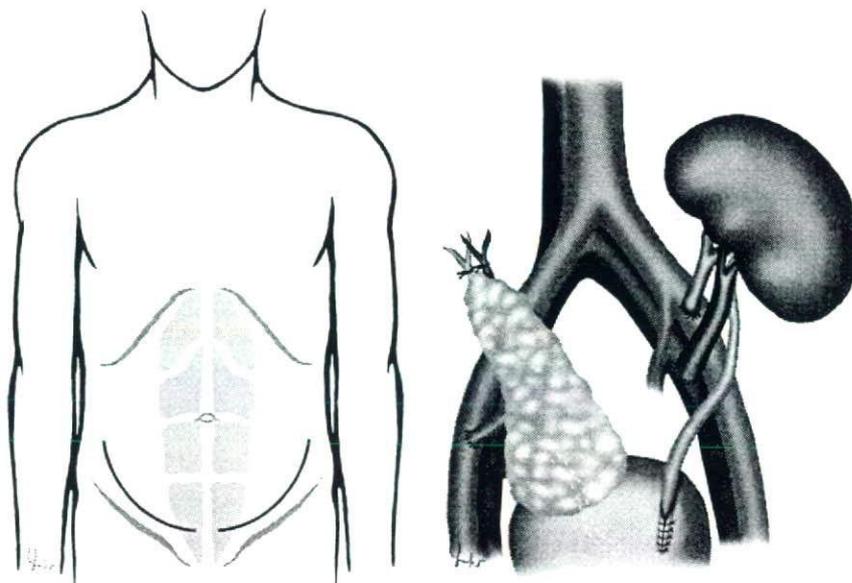


図19.5 生体膵臓移植レシピエント手術シエマ（国立病院機構千葉東病院外科）。左腸骨窩に腎移植、右腸骨窩に膵臓移植を腹膜外にて行う。膵管粘膜吻合を用いた膵・膀胱吻合法を施行する。

表 19.2 生体臓器移植の免疫抑制法(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): タクロリムス 0.15 mg/kg p.o. またはシクロスポリン 8 mg/kg p.o.
2. 移植手術中: メチルプレドニゾン 250 mg i.v.(血流再開時)
3. 移植後
 - ①ステロイド

プレドニゾン	50 mg/日 i.v.(1~7日)
	40 mg/日 p.o.(8~13日)
	30 mg/日 p.o.(14~20日)
	20 mg/日 p.o.(21~27日)
	10 mg/日(28日~)
 - ②カルシニューリン阻害剤

タクロリムス	0.05 mg/kg i.v.(0~6日)
	0.15 mg/kg p.o.(7日~)
シクロスポリン	2.5 mg/kg/日 i.v.(0~6日)
	6~8 mg/kg/日 p.o.(7日~)
	(血中濃度により投与量を調節する)
 - ③ミコフェノール酸モフェチル 1.5 g p.o.(1日~)
 - ④バシリキシマブ 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: ミコフェノール酸モフェチル 1.0 g p.o.(28日間)
 タクロリムス 0.15 mg/kg p.o.(10日間)
 プレドニゾン 10 mg p.o.(10日間)
 抗体除去処置: 脾臓摘出術(14日前)
 二重濾過プラズマフェレーシス(DFPP)(-6, -4, -2日)
 血漿交換(-1日)
2. 移植手術中: メチルプレドニゾン 250 mg i.v.(血流再開時)
3. 移植後: ABO 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。

用にて行った。ABO 不適合例では、移植前に脾臓摘出、3回の二重濾過プラズマフェレーシス、移植前日に血漿交換を行った。抗凝固療法として移植後10日間ヘパリンを1日10,000単位持続投与し、以後バイアスピリンを100 mg/日で投与した。膵液分泌抑制と膵炎予防のため、移植後7日間メシル酸ガベキサートを600 mg/日で持続投与、オクトレオチド(100 µg)を5日間、12時間ごとに皮下投与した。また感染予防として、ピペラシリン、フルコナゾール、ガンシクロビルを7~10日間静脈内投与した。移植後は血糖値を100 µg/dl 台前半に維持するようにインスリンを静脈内投与したが、食事開始後は血糖値に応じて皮下投与を行った。術後は1週間バイオクリーンルームで管理し、以後通常個室にて管理した。移植後の移植腎、膵の血流モニタリングはパワードブラー超音波検査にて経時的に施行した。膵機能は血糖値、血中Cペプチド値、尿

中アミラーゼ値の推移で経過観察した。移植後1週間で食事を開始した。

5 ・ 生体臓器移植の成績

2007年11月7日現在までの我が国の生体臓器移植は、当施設で10例(SPK 8例, PAK 1例, PTA 1例)、新潟大学で2例(PTA)、大阪大学で1例(SPK)の計13例が施行されている。表19.3に当施設で施行し、3ヵ月以上が経過したSPK 7症例のドナー、レシピエントの背景を示す。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。糖尿病腎症IV期が2例、V期で人工透析を受けている例が5例であった。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

表 19.3 生体膵臓同時移植(LDSPK)症例(国立病院機構千葉東病院外科 2004年4月～2007年7月)

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ヵ月(18.9 ± 19.6ヵ月)
血中Cペプチド値	< 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(△CPR 0～5分)	7.15 ± 1.63 ng/ml/5分
HbA _{1c}	5.07 ± 0.31%
Body Mass Index	22.3 ± 1.72
クレアチニンクリアランス	105.4 ± 8.77 ml/分
糸球体濾過率	114 ± 23.7 ml/分

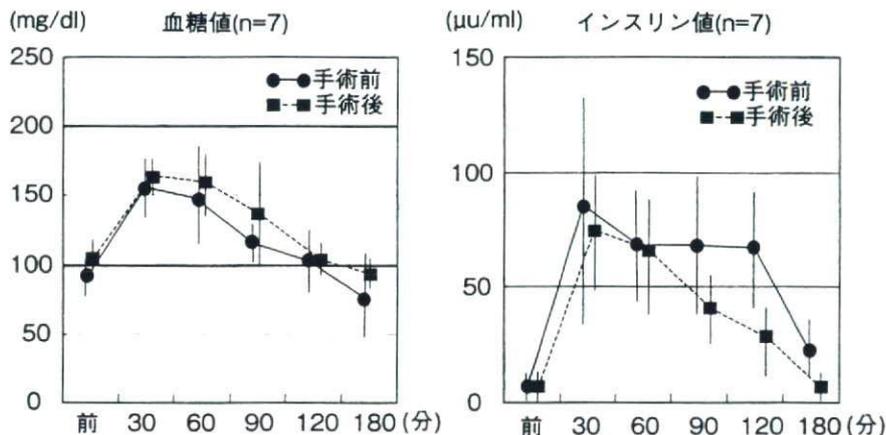


図 19.6 ドナー手術前後の75g OGTT結果. 手術後4～6ヵ月に施行した75g OGTTでは全例血糖値は正常型を示すが, グルコース負荷後90～180分のインスリン分泌量は低下した.

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。当院の生体臓移植適応基準を満たし, 臓移植適応検討委員会, 倫理委員会の承認を得た症例とした。2006年7月より ABO 不適合間での生体臓移植を開始し, 7例のうち3例は血液型不適合間の移植であった。

5.1 ドナー成績

ドナーは7例全例膵液瘻, 糖尿病, 腎機能障害などの合併症なく術後15～34日(平均24.7日)で退院し, 社会復帰した。術後4～6ヵ月に施行した75g OGTTで全例血糖値は正常型を示したが, インスリン分泌量は低下しており(図19.6), 今後十

表 19.4 生体膵腎同時移植(LDSPK)成績(レシピエント)(国立病院機構千葉東病院外科 2004年4月～2007年7月)

症例	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7
移植後期間	3.8年	3.5年	2.3年	1.3年	1年	10ヵ月	5ヵ月
インスリン離脱	離脱						
低血糖発作	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	5.8
血中クレアチニン値(mg/dl)	0.88	1.48	1.78	1.30	1.40	0.84	1.21

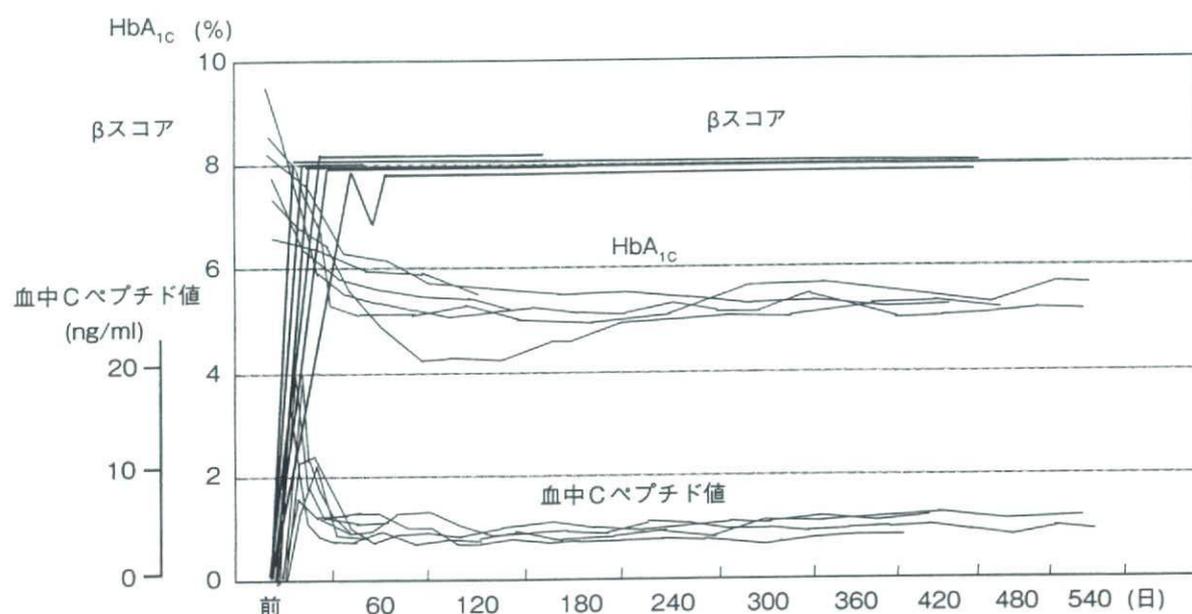


図 19.7 レシピエント移植後のHbA_{1c}、βスコア、血中空腹時Cペプチド値の推移。空腹時血中Cペプチド値は2～5 ng/mlと高値で推移し、HbA_{1c}も60日以内に5%台となった。膵島移植後の指標であるβスコアは移植後早期に8点(満点)となり維持した。

分な経過観察が必要と考えられ、当院糖尿病内科外来で、栄養指導、嚴重な体重、血圧コントロールを行っている。また1例に手術後約6ヵ月で軽度の背部痛を伴う膵仮性嚢胞がみられたため、内視鏡的(経胃的)ドレナージを施行し治癒した。

5.2 レシピエント成績

レシピエントは移植後膵腎ともに即機能発現し、透析例は移植直後透析離脱し、全例移植直後～30日以内にインスリンを離脱した。移植後低血糖発作は起こらず、著明なQOLの改善が得られた(表19.4)。移植後の空腹時血中Cペプチド値は2～5

ng/mlと高値で推移し、HbA_{1c}も60日以内に5%台となった(図19.7)。移植前に53.01 ± 23.7と高値であった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、血糖値の安定化が得られた。移植後に施行した移植膵のパワードプラー検査では、明瞭に膵実質内動脈の波形が描出され、末梢血管抵抗値を示す pulsatility index (PI), resistive index (RI) の推移では、PIは0.75～1.00、RIは0.51～0.62と良好であり、血栓形成は認めなかった。初期に施行した3例に少量の膵液漏出を認めたが、2週間の経過で保存的に治癒した。感染症としては、無症状のサイトメガロウイルス抗原血症を4例(57%)に認めたが、ガン

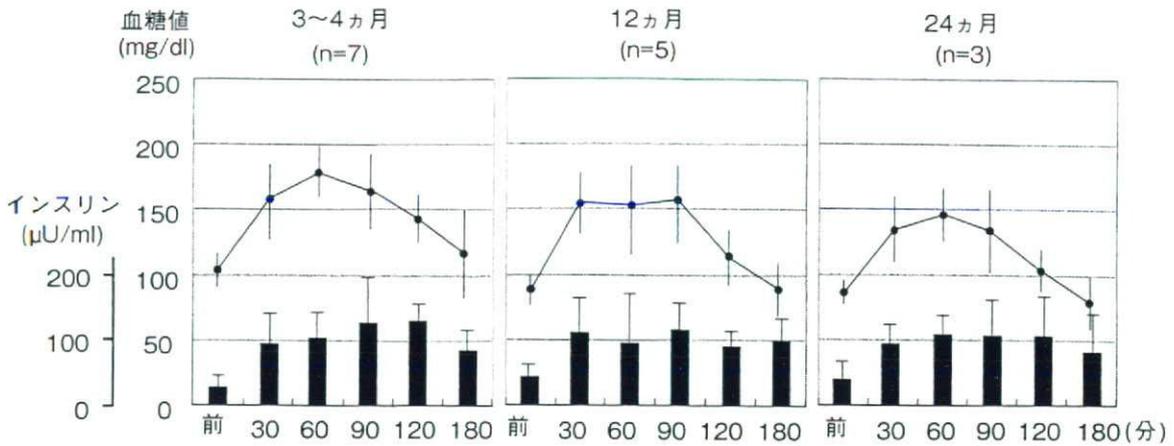


図 19.8 レシピエント移植後の 75 g OGTT 結果. 移植後 3～4 ヶ月, 1 年後, 2 年後いずれも良好な膵内分泌機能を示した. 血中インスリン値は高値であった.

シクロビル投与にて陰性化した. また 2 例に PC 肺炎を認めたが, ST 合剤で保存的に治癒した. 移植後定期的に施行した 75 g OGTT では, 移植後 3～4 ヶ月で 2 例は境界型であったが, 他は正常型を示した. また 1 年後, 2 年後においても正常型で推移している. 血中インスリン値については基礎値が移植直後より 10 μU/ml 以上の例も多く, 高インスリン血症を呈していた (図 19.8).

脳死 (心停止) ドナーからの移植に比較しての生体膵臓移植の利点として以下があげられる. 親子間の移植では, HLA は one haplotype match のため免疫学的に有利で, その結果免疫抑制剤の投与量を減量し得ること, 阻血時間を最小限に抑えられ移植膵の viability を良好に保つことが可能であることが最大の利点である^[18]. しかし筆者の経験より最大の利点は, 生体膵臓移植は待機的手術であるため, 移植前に十分なドナー, レシピエントの評価, インフォームドコンセントおよびレシピエントへの

免疫抑制剤投与, 嚴重な血糖のコントロールなどの移植前処置が可能であり, 安全性が高められる点である. レシピエントは 1 型糖尿病かつ透析患者であり, 種々の合併症を伴っている場合が多く, この点は移植手術を行う上できわめて重要であると考えられた.

レシピエント側の問題点としては, 提供する膵臓は体尾部のみであり, 十分な膵内分泌機能をもたらされ, インスリン離脱が可能であるかという点が危惧される. 現在まで移植後迅速にインスリン離脱し, 移植後の耐糖能も正常型で推移し, 2 年以上経過した 3 例も良好な内分泌機能を維持している. このことは, ミネソタ大学での臨床例と同様, 生体膵臓移植においては体積が約 50% である体尾部のみで十分な内分泌機能をレシピエントに供給し得ることが明らかとなった.

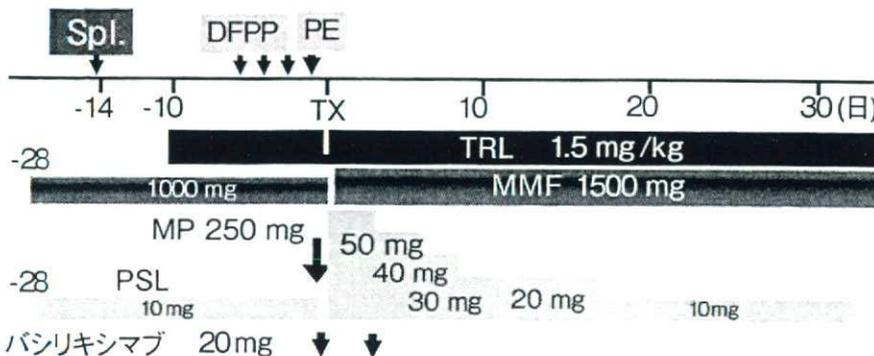


図 19.9 ABO 不適合生体膵腎同時移植に対する抗体除去処置および免疫抑制プロトコール. Spl.: 脾臓摘出術, DFPP: 二重濾過プラズマフェレーシス, PE: 血漿交換, TRL: タクロリムス, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, PSL: プレドニゾン.

表 19.5 ABO 不適合生体腎同時移植症例の免疫学的検査結果(国立病院機構千葉東病院外科, 同 HLA センター)

	#1	#2	#3
血液型	O(ドナー:A)	B(ドナー:AB)	O(ドナー:A)
HLA ミスマッチ数	3	0	3
リンパ球クロスマッチ			
LCT 法	T(-) B(-)	T(-) B(-)	T(-) B(-)
フローサイトメトリー法	T(-) B(-)	T(-) B(-)	T(-) B(-)
Flow-PRA			
クラス I	0.1%	3.0%	2.5%
クラス II	0.4%	1.6%	0.9%
抗 A 抗体価(処置前)			
IgM	32X	32X	8X
IgG	256X	64X	8X

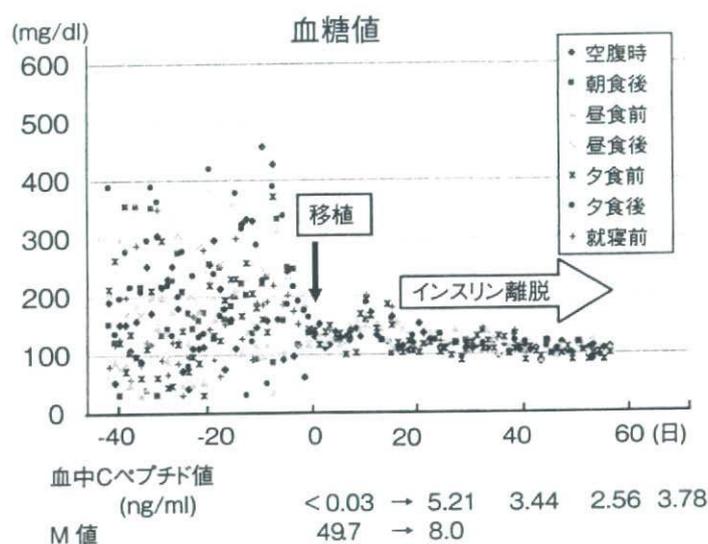


図 19.10 ABO 不適合生体腎同時移植症例(#2)の経過。移植後血糖値は安定し、移植後16日でインスリン離脱した。空腹時血中Cペプチド値も高値で推移し、M値も有意に低下した。カラー口絵参照。

5.3 ABO 不適合生体臓器移植(SPK)の結果

ABO 不適合生体臓器移植では、当施設の ABO 不適合腎移植プロトコールに基づき、図 19.9 に示すプロトコールで行った。3例の血液型は A → O が2例、AB → B が1例であった。移植前に施行したリンパ球クロスマッチ検査で陰性、Flow-PRA でもクラス I、クラス II とともに全例 < 5% であった。処置前の抗 A 抗体価は IgM が 8 ~ 32 倍、IgG が 8 ~ 256 倍であった(表 19.5)。前述した抗体除去処置により移植当日は抗 A 抗体価は 8 倍以下となった。移植2週間後まで3例ともに16倍以下で推移し、抗体関連性拒絶反応は認めなかった。経過は他の適

合例と同様インスリン離脱、透析離脱し、社会復帰している。3例ともに移植後4ヵ月に施行した75 g OGTT では正常パターンを示し、良好な膵内分泌機能を示している。症例 #2 の経過を図 19.10 に示すが、本例は1日に数回の無自覚性低血糖発作のため、就労できず、公共の交通機関も利用できない状態であったが、移植後インスリン離脱、透析離脱し、低血糖発作から完全に開放され、現在専門学校に通い、一人旅もできるようになった。生体腎移植と同様臓器移植も ABO 不適合間で十分に可能であることが臨床的に証明され、脳死ドナーの少ない我が国でのオプションとして重要であると考えられる。

6 おわりに

1型糖尿病腎不全患者は長きにわたりインスリン注射、低血糖発作、網膜症や腎症をはじめとする種々の合併症に苦しんでいる。このような患者に対する生体膵臓移植の施行は、我が国の実情を考慮すれば、嚴重なドナーとレシピエントの適応評価、十分なインフォームドコンセントを行った上で施行してゆくことは十分に意義を有すると考えられる。しかし生体膵臓移植はいまだ症例数も少なく、今後1例ごとに十分な評価を行い、ドナー、レシピエントの安全性追及のための技術開発を行ってゆく必要がある。

(剣持 敬)

参考文献

- Kelly WD, Lillehei RC et al. (1967) Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61:827-837
- International Pancreas Transplant Registry, annual reports 2004 (http://www.iptr.umn.edu/IPTR/annual_reports.html)
- Groth CG, Collste H et al. (1982) Successful outcome of segmental human pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion after modification in technique. *Lancet* 2:522-524
- Dubernard JM, Traeger J et al. (1978) A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery* 84:633-640
- わが国の慢性透析療法の現況 (2002年12月31日現在) (2003) 調査委員会 (編) 日本透析医学会統計
- 深尾立, 大塚雅昭 他 (1986) 同種膵腎同時移植の1例. *移植* 21:331-340
- 寺岡慧, 馬場園哲也, 岩本安彦 (1999) 膵移植の現況と将来の展望. 矢崎義雄 (編) 分子糖尿病学の進歩. 金原出版, 東京, pp.133-142
- 伊藤壽記, 杉谷篤 他 (2001) 臓器移植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
- Sutherland DER, Goetz FC, Najarian JS (1980) Living-related donor segmental pancreatotomy for transplantation. *Transplant Proc* 12:19-25
- Sutherland DER, Gruessner RWG et al. (2007) Pancreas Transplantation at the University of Minnesota: 1966-2005. In: Corry RJ, Shapiro R (eds) *Pancreatic Transplantation*. Informa Healthcare, New York, pp.279-332
- Gruessner RWG, Sutherland DER (1996) Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation* 61:1265-1268
- 剣持敬, 浅野武秀 他 (2005) わが国初の生体部分膵・腎同時移植の1症例. *移植* 40:466-472
- Groth CG, Lundgren G et al. (1976) Rejection of isolated pancreatic allografts in patients with diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 143:933-937
- Dubernard JM, Traeger J et al. (1978) A new method of preparation of segmental pancreatic grafts for transplantation: trials in dogs and in man. *Surgery* 84:633-640
- Sollinger HW, Cook K, Kamps D (1984) Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc* 16:749-751
- Sutherland DER (1981) Pancreas and islet transplantation. II. Clinical trials. *Diabetologia* 20:435-450
- Gruessner RWG, Sutherland DER (1996) Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors - the first two successful cases. *Transplantation* 61:1265-1268
- Zielinski A, Nazarewski S et al. (2003) Simultaneous pancreas-kidney transplant from living related donor: a single-center experience. *Transplantation* 76:547-552
- Gruessner RWG, Sutherland DE et al. (2001) Pancreas transplants from living donors: short- and long-term outcome. *Transplant Proc* 33:819-820
- Gruessner RWG, Kandaswamy R, Denny R (2001) Laparoscopic simultaneous nephrectomy and distal pancreatectomy from a live donor. *J Am Coll Surg* 193:333-337
- Gruessner RWG, Najarian JS et al. (1995) Pancreas transplants from living related donors. In: Touraine JL, Traeger J et al. (eds) *Organ Shortage-The Solutions*. Kluwer Academic, Dordrecht, The Netherlands, pp.77-83
- Sutherland DER, Gruessner RWG et al. (1994) Pancreas transplants from living-related donors. *Transplant Proc* 26:443-445
- Gruessner RWG, Kendall DM et al. (1997) Simultaneous pancreas-kidney transplantation from living donors. *Ann Surg* 226:471-482
- Sutherland DER, Najarian JS, Gruessner R (1998) Living versus cadaver donor pancreas transplants. *Transplant Proc* 30:2264-2266
- Gruessner RWG, Leone JP, Sutherland DER (1998) Combined kidney and pancreas transplants from living donors. *Transplant Proc* 30:282
- Kendall DM, Sutherland DER et al. (1989) Metabolic effect of hemipancreatectomy in donors. Preoperative prediction of postoperative glucose tolerance. *Diabetes* 38:101-103
- 剣持敬, 落合武徳 (2003) 膵臓移植. イヌ (自家膵体尾部移植). 深尾立 (編) 大動物臓器移植実験マニュアル. 日本医学館, 東京, pp.138-142
- Kenmochi T, Asano T et al. (1992) The studies of the viability assay of canine segmental pancreatic grafts by short-time perfusion technique. *Transplantation* 53:745-750
- 膵臓移植に関する実施要綱 (2001) 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), 2001年3月
- Tokuyama Y, Sakurai K et al. (2001) 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
- Kono T, Okazumi S et al. (2002) Clinical application of

19章 生体脾臓移植

- 11C-Methionine positron emission tomography for evaluation of pancreatic function. *Pancreas* 25:20-25
32. Miura F, Takada T et al. (2005) Hemodynamic changes of splenogastric circulation after spleen-preserving pancreatectomy with excision of splenic artery and vein. *Surgery* 138:518-522
33. 剣持敬, 浅野武秀 他 (2002) Gabexate mesilate による脾体尾部切除後残脾機能の保持. *胆脾の生理機能* 18:25-28

造血幹細胞移植 Home marrow transplantation (BMT)

【造血幹細胞と造血幹細胞移植】
 造血幹細胞の特徴は、自己複製能 (分裂前の性質を保ちながら増え続ける能力) と多分化能 (すべての血球に分化する能力) とにあり、これによって血液細胞は枯渇することなく常に補充に保たれている (307)。
 造血幹細胞のもう一つの特徴は、採取した造血幹細胞を末梢血管から輸注 (=移植) すると、元の住家である骨髄へきちんと通り着き (生着) し、そこで改めて造血を開始することである。
 造血幹細胞移植はこれらの特徴を利用した治療法であり、その目的には以下の2つがある。1. 臓器性疾患 (急性白血病・悪性リンパ腫など) の根治を目的として行う大量の抗癌薬投与あるいは全身放射線照射によって破壊された造血細胞を補充する目的。2. 質的・量的に異常のある造血幹細胞 (重症再生不良性貧血など) を正常の造血幹細胞を用いて置き換える目的。である。

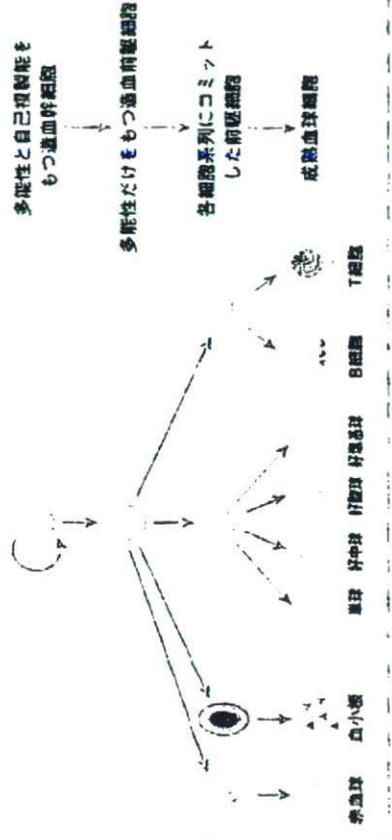


図1 造血幹細胞

造血幹細胞移植の各種類と特徴

造血幹細胞移植は造血幹細胞の由来によって自家 (患者) あるいは同種 (他人) 移植に分けられる。この違いは生着および移植後合併症に大きな違いを生む。骨髄以外にも、末梢血や幹細胞も造血幹細胞ソースとなりうる。

1. 自家移植と同種移植

自家移植では、患者に化学療法 (= G-CSF 製剤) を施行し、造血回復期に骨髄から末梢血中に動員される造血幹細胞をセルセパレータで採取する。採取の際にはシタラビン・シクロホスファミド・エトポシドなどが引かれることが多いが、G-CSF 単独投与によっても動員は可能である。ここで末梢血から採取された造血幹細胞は冷凍保存され、前処置が終了した時点で解冻される。同種移植との相違点は、悪性細胞が再輸注される可能性がある点、また GVHD (後述) を発症しないため後述する GVT 効果 (移植片による腫瘍に対する攻撃) が望めない点にある。実際に、疾患によっては自家移植の方が有意に再発率が高いことが証明されている。現在、自家末梢造血幹細胞移植が主に施行されている疾患は多発性骨髄腫や悪性リンパ腫である。

一方で同種幹細胞移植の適応は、再発の可能性が高いと予想される急性白血病の第1寛解期や第1

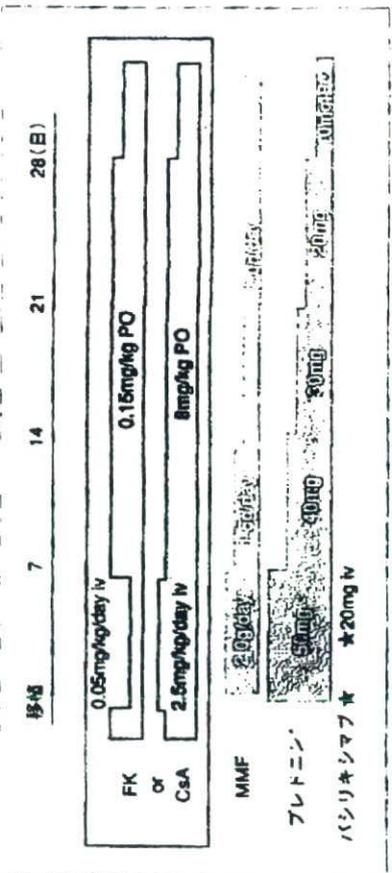


図3 生体臓器移植後免疫抑制法 (国立病院機構千原東病院外科 2007年)

FK: タクロリムス, CsA: シクロsporin A, MMF: メトトレキサート

移植成績

世界の肝臓移植成績は、肝臓の1年生存率がSPK85%、PAK78%、PTA76%と近年は肝臓・肝臓と同等の良好な成績である。SPKの成績がもっともよいが、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。わが国の成績をみると、40例の肝臓移植後に死亡例はなく、移植後急性期に循環血球数などで3例が移植片 rejection を併発した。また1例が移植後2年目でイレウスに伴って移植片 rejection を併発し、移植片 rejection を施行している。ほかの例はいずれもインスリン腫瘍良好に経過している。移植片 rejection は1例が抗体関連性拒絶反応により透新再導入となったが、ほかは全例生存している。

生体臓器移植の成績はきわめて良好であり、12例全例にインスリン腫瘍または少量のインスリンに感応、低血糖発作の消失がみられている。Edmonton Protocol を用いた膵島移植の成績は短期的には良好 (1年インスリン腫瘍率: 80%) であるものの、長期成績は不良 (5年インスリン腫瘍率: 75%) である。わが国の膵島移植成績はいまだと聞の成績は益じられないが、2回移植、3回移植を受けた3人がインスリン腫瘍し、ほか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ている。

(謝辞)

脾・脾臓移植

Spleen and splenic transplantation

【脾・脾臓移植とは】

重症脾臓病（とくに1型糖尿病）に対する根治療法としてインスリンを分泌するβ細胞を移植するも、脾臓そのものを血管吻合法を用いて移植する脾臓移植と、脾臓から脾ランゲルハンス島細胞（脾島）を抽出して移植する脾島移植に大別される。

【脾・脾臓移植の現状】

脾臓移植は2004年までに世界で23,000例以上が施行されており、糖尿病療法として確立している。脾・腎同時移植（SPK）が約80%と大半を占め、腎移植後脾移植（PAK）が約16%、その他が脾臓単独移植（PTA）である。わが国の症例は1997年臓器移植法実施後は、2007年8月31日までに、脾臓移植移植が38例（SPK32例、PAK6例）、心停止脾臓移植が2例（SPK2例）行われている。わが国の脾臓移植ドナーの特長として、ドナーの死因として動脈硬化性疾患の頻度が高いこと、高齢者が多いことなど、条件の悪いドナーいわゆる marginal donor が多いことである。また国立病院機構千葉東病院（以下当院）の9例をはじめとし、2007年8月末までに国内で12例の生体脾臓移植も行われている。

脾臓移植は1974年ミネソタ大学で初の臨床例が行われたが、成績が飛躍的に向上したのは、2000年にカナダのアルバータ大学で考案されたEdmonton protocolの実施からであり、世界ではすでに800例以上の臨床例がある。一方わが国では、脾・脾臓移植研究会主導で進められてきた臨床脾臓移植は、2004年4月に開始され2007年3月までに18人（33回）への脾臓移植が施行された。

【病理生理】

内因性インスリンの枯渇した糖尿病ではインスリン治療を中心とする内科的治療が原則であるが、血糖値コントロールの不良な症例では、頻回な低血糖発作や合併症の進行などにより quality of life (QOL) の低下や予後の低下がみられる。このような症例に対し、膵死や心停止ドナーから抽出した全脾・十二指腸または生体ドナーから抽出した部分脾を移植する脾臓移植を行い、インスリン分泌と血糖値の正常化が得られ、多くはインスリン不要となり、合併症の進行も抑制される。腎不全を作っている場合には脾・腎同時移植を行う。また近年脾臓から脾島を分離して移植する脾島移植の臨床例も増加している。脾臓移植は分離された脾島を局所麻酔下で門脈内に点滴で移植する簡便な方法であり、安全性が高い。しかしながら1回の移植でインスリン不要となることは少なく、長期的な血糖維持も困難であり、現時点では脾臓移植に比較して有効性は低い。

【移植手技】

1. 脾臓移植

脾臓移植ではドナーが膵死・心停止ドナーの場合には、全脾および十二指腸を採取し、レシビエントの腹腔内に移植する。動脈は通常レシビエントの腸骨動脈、静脈は腸骨静脈に血管吻合する。脾液ドレナージは移植片十二指腸とレシビエント小腸を吻合する腸管ドレナージが多いが、膀胱へのドレナージ法もある。生体ドナーの場合には、ドナーの脾臓尾部を抽出し、レシビエント手術は血管吻合・脾液ドレナージ法とともに全脾・十二指腸移植に準ずる。当院では生体脾臓移植は腹腔外・脾臓ドレナージ法を用いている（図1）。手術手技に伴う合併症としては、動脈血血症、脾・腸管なしは膀胱吻合部縫合不全、腹腔内膿瘍、イレウスなどがあげられる。

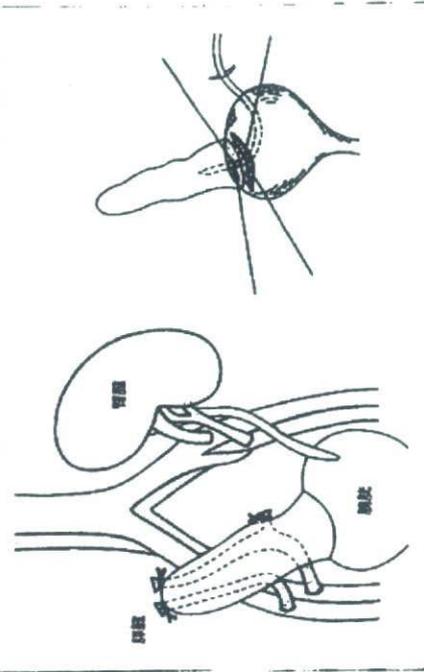


図1 生体脾・腎同時移植手術術式

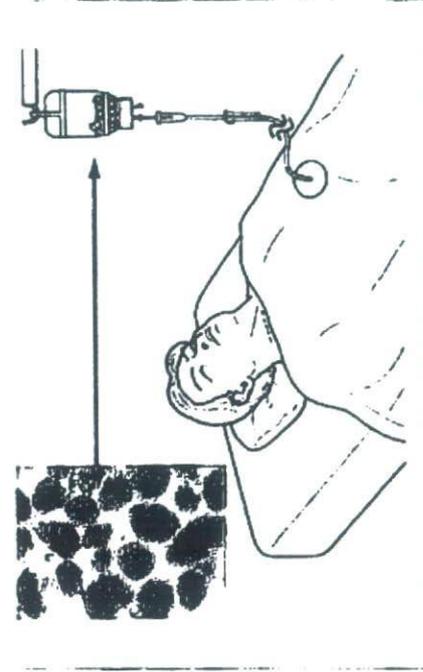


図2 脾臓移植法

2. 脾臓移植

脾臓移植は、抽出した脾臓から脾島を分離し、脾臓静脈を局所麻酔下でレシビエントの門脈内にカテーテルを留置し、点滴で行う（図2）。痛みはほとんどなく、合併症も少ない。

【免疫抑制法】

脾・脾臓移植後にはほかの臓器移植と同様、終生の免疫抑制薬投与が必要である。図3に当院の生体脾臓移植後免疫抑制プロトコルを示す。維持免疫抑制薬として T-cell receptor 拮抗薬（免疫抑制作用を有するカルシニューリンインヒビター（シクロスポリン；CsA、タクロリムス；FK）を主免疫抑制薬とし、核融合成阻害作用を有するミコファンノール糖モフェチル（MMF）、およびステロイド薬を用いる。移植日と4日後にキメラ型CD25モノクローナル抗体であるバシリキシマブを使用している。

18章 膵臓移植における免疫学

1 はじめに

移植膵に対する免疫応答にはドナーの組織適合抗原 (histocompatibility antigen) に対して、引き起こされる急性・慢性拒絶反応、すなわちアロ免疫応答 (alloimmune response) に加えて、1型糖尿病の原因とされる膵β細胞に対する自己免疫応答 (autoimmune response) も存在する。両者はともに移植膵の機能喪失 (graft loss) の原因となる。実際の臨床においては両者が混在しており、それぞれを別々に評価することは困難である。しかしながら、動物モデルを用いることにより、両者を別々に解析することが可能であり、そうした結果を踏まえて各々の制御法が見出されることになる。すなわち、通常の近交系動物を用いることによりアロ免疫応答が解析できる。また、1型糖尿病動物モデルである NOD (non-obese diabetic) マウスや BB (Bio-Breeding) ラットなどを用いることにより、自己免疫応答を解析することができる。ただし、後者の解析では同一の組織適合抗原を有するドナーの選択が必要になる。現時点において、各々の免疫応答を制御する方法ならびにその至適条件については不明である。

本章では、安定した移植手技が得られ、かつ免疫学的解析が可能なラットを用いた実験系を中心に話を進める。

2 主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 抗原

グラフト拒絶反応の主たるターゲットとなる主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) 抗原は、1936年に Gorer らにより腫瘍拒絶抗原として同定され、マウス H2 抗原と名づけられた。その後、MHC の研究は Snell らによるコンジェニックマウス作製などの先駆的な業績を端緒として、現在までに主として、マウス H2 抗原とヒト HLA 抗原を中心に進められてきた。

一方、ラット MHC はマウスやヒトに比して、不

明な点が多いが、サイズが適当で扱いやすく、初心者でもトレーニングすれば血管吻合が可能であり、臓器移植の実験によく用いられる。

MHC 抗原はクラス I 抗原とクラス II 抗原という2つの糖蛋白ファミリーに大別される。クラス I 抗原は生体内のほとんど全ての体細胞表面に発現しているのに対して、クラス II 抗原は B 細胞、マクロファージ、樹状細胞などの抗原提示細胞 (antigen presenting cell, APC) や活性化 T 細胞や一部の血管内皮細胞にしか発現していない。拒絶反応などの炎症の場では、免疫反応に伴って産生される炎症性サイトカイン (IFN γ , IL-1 β , TNF- α など) により、クラス I 抗原、クラス II 抗原の発現はともに増強される。また、MHC 抗原以外の移植抗原として、マイナー抗原 (minor histocompatibility antigen, mH) も存在する。

ラットの MHC は RT1 と呼ばれ、20番目の染色体上にある遺伝子によってコードされている。クラス I 抗原には RT1A, RT1C, RT1E, クラス II 抗原には RT1B, RT1D が存在する (図 18.1)。また、マウス H2 抗原は 17番目の染色体上にある遺伝子によりコードされている。クラス I 抗原には H2-K, H2-D, H2-L, クラス II 抗原には H2-A (I-A), H2-E (I-E) が存在する。一方、ヒトの MHC は 6番目染色体短腕上にある複数の遺伝子によりコードされている。クラス I 抗原に HLA-A, HLA-B, HLA-C, クラス II 抗原には HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR が存在する。ラット、マウス、ヒトの MHC 抗原には種を超えて相同性があり、基本構造は類似している。特に、クラス II 抗原については、RT1B は H2-A (I-A) および HLA-DQ と、RT1D は H2-E (I-E) および HLA-DR と、それぞれアミノ酸配列に相同性がみられる。

3 移植膵の免疫原性 (immunogenicity of pancreas graft) とアロ免疫応答

ドナーとレシピエント間の組織適合度が同じで

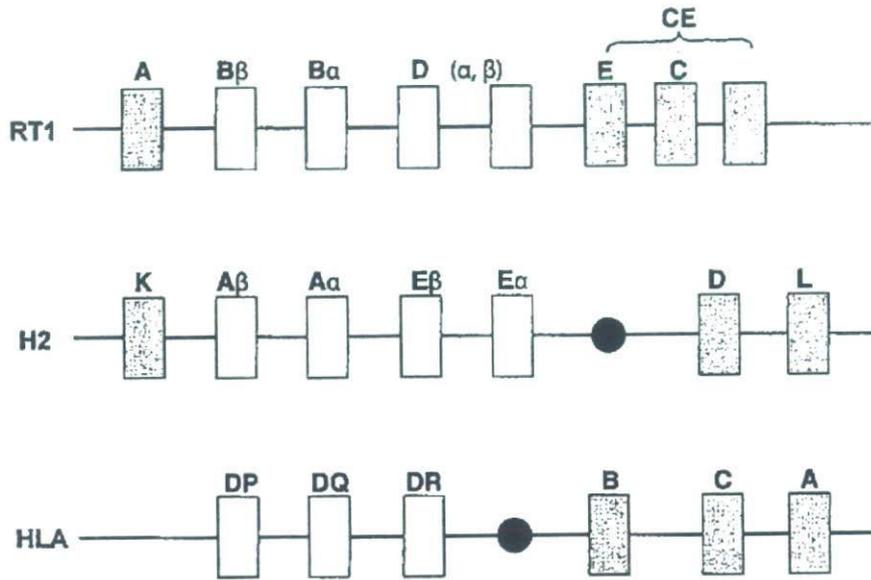


図 18.1 ラット、マウス、ヒトのMHC構成。

あっても、臓器（組織）の種類によって、拒絶の程度が異なることが知られている。そのなかで肝臓は最も拒絶を受けにくく、片や皮膚は最も拒絶されやすい臓器（組織）と考えられている（図 18.2）。膵臓は一般に小腸と同様に皮膚に次いで拒絶されやすい臓器であると考えられている。こうした結果は、移植免疫の研究に欠かせない、純系（inbred strain）およびMHCコンジュニック動物が入手可能な、マウスやラットの系を用いることにより得られている。

HowardとButcherはPVGコンジュニックで、かつMHCの一部が組み換えられたラットの系（皮膚移植）を用いて、RT1A disparityの組み合わせでRT1A^a抗原に対するアロ免疫応答性を検討した結果、RT1^aレシビエントは“low responder”であり、RT1^bレシビエントは“high responder”であった^[2]。そこで、Klempnauerらは、LEWコンジュニックラットを用いて、RT1^aからRT1^bの組み合わせで、すなわち、u MHC backgroundで

クラス I, II 抗原の各々または両者が異なる a 由来抗原に対する系で膵臓移植を行い、グラフト生着に及ぼす効果につき検討した^[2]。表 18.1 に示すように、クラス I もクラス II 抗原もともに異なる系では平均 93 日で拒絶されたが、クラス I 抗原のうち、RT1A のみが異なる場合には平均 145 日で拒絶されたが、RT1C のみが異なる場合には、> 100 日と延長した。一方、クラス II 抗原である RT1B, D が異なる場合には、平均 30 日前後で拒絶されている。したがって、こうした結果はこの組み合わせで移植膵の拒絶には、クラス I RT1A 抗原が重要であると考えられた。さらに、クラス I RT1C 抗原のみが異なる 4 つの組み合わせで各種臓器移植の拒絶の有無が検討された（表 18.2）^[3]。組み合わせとして、1) u MHC background で RT1C^a → RT1C^b, 2) a MHC background で RT1C^a → RT1C^a, 3) u MHC background で RT1C^b → RT1C^b, 4) l MHC background で RT1C^b → RT1C^b, 以上で検討された。その結果、皮膚および骨髄はどの組み合わせでも拒絶されたが、心臓、腎臓、膵臓は 1 つの例外を除き、いずれも拒絶された。唯一、3) の組み合わせにおいて、移植膵のみ 17 日で拒絶された。したがって、心臓、腎臓、膵臓のなかでは、膵臓はより免疫原性が高いことになる。

他に移植膵の高免疫原性については、Vogt らが、DA (RT1^a) から LEW (RT1^b) ラットへの組み合わせにおいて、短期間の免疫抑制剤投与下で、膵と

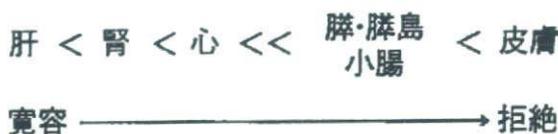


図 18.2 臓器による免疫原性の違い。