

図3 膵組織シエーマ

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

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

メカニズム

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

表1 Edmonton immunosuppression protocol for islet allograft

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

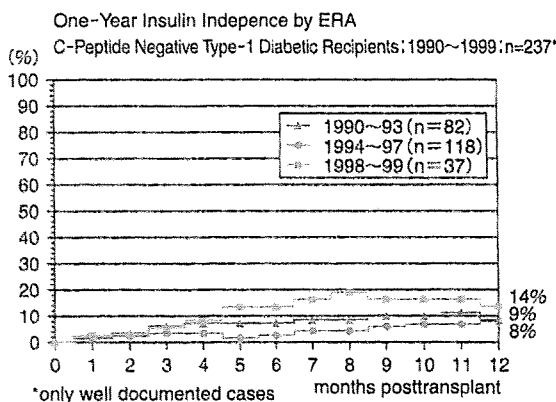


図4 1型糖尿病に対する膵島移植後のインスリン離脱率
1990年代は1年インスリン離脱率はわずかに8~14%であった。(文献3より引用)

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

エビデンス

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

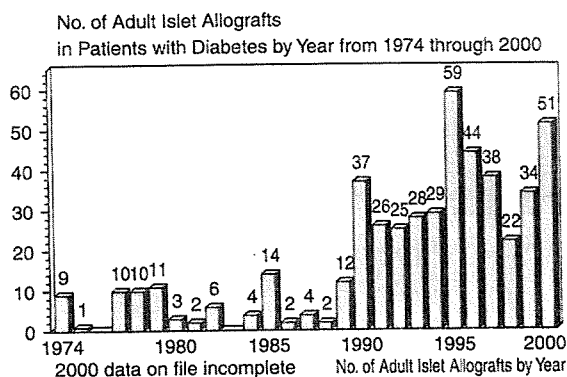


図5 膵島移植症例数
1990年代に症例数の増加がみられる。(文献3より引用)

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

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

表2 わが国の膵島分離・膵島移植症例

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

(2003.9～2005.4.「膵島移植班」事務局)

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

表3 わが国の膵島移植適応基準

膵島移植適応基準

1 適応

- ① 内因性インスリンが著しく低下し、インスリン治療を必要とする
- ② 糖尿病専門医の治療努力によっても、血糖コントロールが困難
- ③ 原則として75歳以下
- ④ 膵臓移植、膵島移植につき説明し、膵島移植に関して、本人、家族、主治医の同意が得られている

2 禁忌

- ① 重度の心疾患、肝疾患
(心移植または肝移植と同時に行う場合には考慮する)
- ② アルコール中毒
- ③ 感染症
- ④ 悪性腫瘍(5年以内に既往がないこと)
- ⑤ 重症肥満
- ⑥ 未処置の網膜症
- ⑦ その他移植に適さないもの

適応/実際の進め方

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

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

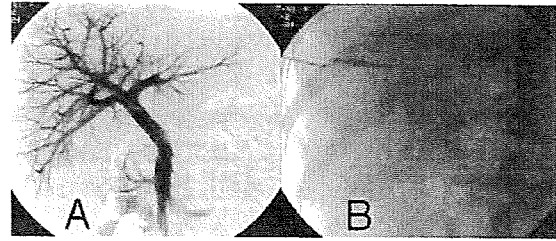


図6 膵島移植前門脈造影(A)、移植後スポンゼルによる穿刺ルート塞栓(B)

(国立病院機構千葉東病院外科・放射線科)

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

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

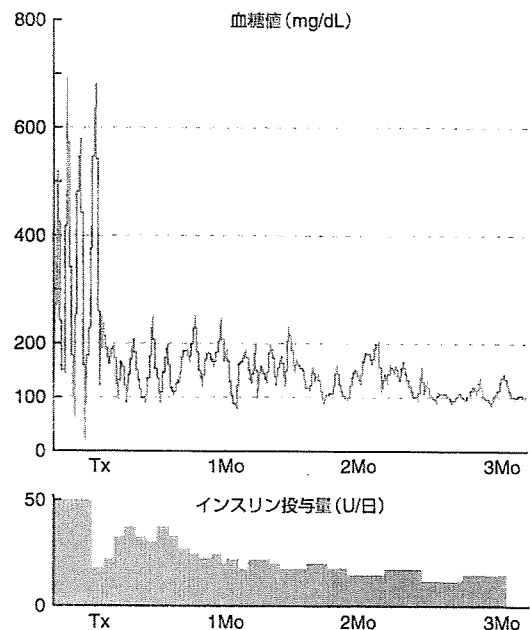


図7 膵島移植後経過

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

今後の展望

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

参考文献

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

水治療法の有する生理学的効果としては、温度効果(温熱作用、寒冷作用)、浮力効果、流体抵抗があり、装置を工夫した機械的作用(マッサージ効果)、温泉(温泉療法*)を利用した成分に基づく特異的作用なども含めることができる。これら治療に関連した液体(水)に関する科学を medical hydrology と呼ぶ。適用温度を浴温と呼ぶが、名称と温度は国によりかなり異なる。冷浴、微冷浴、不感浴、微温浴、温浴、高温浴、熱浴 heat bath などに分けられる。浸浴部位による分類では、全身浴、半身浴、局所浴(部分浴)に分けられる。水治療法の範囲は非常に広く、湿布やパックも水の利用を介するので含めて論じられることがある。

水槌脈 スイキマツ [英 connonball pulse] = コリガン脈拍

スイッチOTC薬 スイチOTCヤク [英 switch OTC] 医療用医薬品のうち大衆薬として薬局で販売が許可されたもの。医療用から大衆薬にスイッチされたことからこのように呼称される。一般用医薬品

推定エネルギー必要量 スイテイエネルギーヒヤウリヤウ [英 estimated energy requirement (EER)] ⇒ 日本人の食事摂取基準

推定平均必要量 スイテイヒョウキヤウリヤウ [英 estimated average requirement (EAR)] ⇒ 日本人の食事摂取基準

水田皮膚炎 スイデンヒフエン [英 rice itch] = セルカリア皮膚炎

水痘 スイトウ [英 chickenpox, varicella 独 Wasserpocken 仏 varicelle, petite vérole volante ラ varicella] 俗に水疱瘡(みずぼうそう)ともいわれる。原因は水疱・帯状疱疹ウイルス*(ヘルペスウイルス群に属する DNA ウィルス*)である。本ウイルスの初感染の病像が水痘であり、初感染後に神経節内に潜伏したウイルスが再活性化したときの病像が帯状疱疹* herpes zoster である。水痘は一般に終生免疫の疾患である。冬～春の伝染病であるが、年間を通じて患者の発生をみる。飛沫あるいは接触感染で感染し、潜伏期は2～3週である。乳幼児・学童いずれの年齢でも罹患する。母子免疫 maternal immunity は麻疹*ほど強力ではなく、新生児も罹患することがある。症状は発熱と発疹である。発疹は紅斑、紅丘疹、水疱形成、痂皮化を順次約3日で経過する。新旧種々の段階の発疹が同時に混在する。発疹は体幹に多発し、四肢に少ない。発疹は頭皮および粘膜にも出現する。健康児の罹患は軽症で予後は良好であるが、免疫不全状態の小児の罹患は重症で、致死性の経過をとることもある。水痘生ワクチン*による予防が可能である。

膵島 スイジマ [英 pancreatic islet] = ラングルハンス島

膵島移植 スイジマチヤウシ [英 islet cell transplantation] (ラ島移植 islet transplantation) 膵臓の中に点在する膵ラングラーハンス島(膵島)を取り出して、重症糖尿病患者に移植する治療法で、ラ島移植、ラ氏島移植ともいう。わが国では組織移植* tissue transplantation の一つに分類されている。自分の膵臓から得られた膵島を移植する自家膵島移植とドナーの膵臓から得られた膵島を移植する同種膵島移植に大別される。膵島は膵臓組織の約1～2%の体積を占める100～500 μm の球状あるいは楕円形の細胞塊であり、α細胞(グルカゴンを分泌)、β細胞(インスリンを分泌)などの内分泌細胞から構築される。膵島移植の対象はインスリン注射を必要とする病態すなわち1型糖尿病(インスリン依存型糖尿病*)、膵全摘後、慢性膵炎*などである。膵臓から膵島を取り出す方

法は酵素(コラゲナーゼ、リペラーゼなど)により膵臓を消化した後、ファイコール比重遠心法などを用いて外分泌組織から膵島を分離抽出する方法が用いられる。分離された膵島はすぐに移植する場合、培養や凍結保存して待機的に移植する場合がある。膵島移植の方法は体外から膵島浮遊液を点滴で門脈内に注入し、肝臓内に生着させる手技が主流であり、外科手術を必要とする膵臓移植 pancreatic transplantation に比べて安全性が高く、合併症や患者の苦痛も少ない。膵島移植の後には他の臓器移植と同様に拒絶反応を抑えるために終生の免疫抑制剤の投与が必要である。膵島移植の成績は近年格段に向上しており、1年以上インスリンが不要になる率(インスリン離脱率)は80%にまで達している。⇒ 膵移植、ラングラーハンス細胞

膵島欠損 スイジマケツコン ⇒ 先天性膵島欠損

[膵]島細胞癌 スイジマシヨウボウガン [英 islet cell carcinoma]

⇒ 膵癌

膵島細胞抗体 スイジマシヨウボウガン [英 islet cell antibody]

= ICA

膵島細胞腫 スイジマシヨウボウガン [英 islet cell tumor 独 Inselzellenadenom] (膵小島腫瘍) 膵のラングラーハンス島由来の腫瘍。β細胞由来の腫瘍から過剰のインスリン*が分泌されるインスリノーマ* insulinoma、α細胞由来の腫瘍から過剰のグルカゴンが分泌されるグルカゴノーマ glucagonoma、C細胞由来と考えられる膵島細胞腫から過剰のガストリンが分泌され、胃酸分泌が亢進し、多発性の上部消化管潰瘍を発生するゾリンジャー・エリソン症候群 Zollinger-Ellison syndrome、D細胞由来の腫瘍から過剰のソマトスタチンが分泌されるソマトスタチノーマ somatostatinoma の他に、vasoactive intestinal peptide や下痢誘発物質を分泌し、大量水様下痢などを主徴とするヴァーナー・モリソン症候群 Verner-Morrison syndrome を示す膵島細胞腫も知られている。また、膵島細胞腫は下垂体腺腫と副甲状腺腫瘍に合併する多発性内分泌腺腫症* multiple endocrine adenomatosis のI型(ウェルマー症候群* Wermer syndrome)としてもみられる。⇒ ガストリン産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ソマトスタチン産生腫瘍

出納試験 シュツナツシケン [英 balance study] ⇒ 脂肪消化吸収試験

膵頭十二指腸切除術 スイトウジュウジヤウキョウジツ [英 pancreaticoduodenectomy 独 Pankreatoduodenektomie 仏 pancréatoduodénectomie] 膵頭部・総胆管・胃幽門側および十二指腸を一塊にした切除で、主として膵頭・十二指腸、下部胆管、乳頭部の悪性腫瘍に対して行う術式であるが、胃癌*の膵頭部への浸潤例、慢性膵炎*、膵頭部良性腫瘍などに対しても行われる。高度の黄疸例ではPTCD*(経皮経肝胆道ドレナージ)など黄疸軽減術を行い肝機能の改善を待って二期的に施行される。本術式は門脈系を中心とした複雑な解剖学的部位で行われ、手術侵襲も腹部外科領域では最大級である。手術操作は、まずはじめに膵頭部および十二指腸を後腹壁より授動し、上腸間膜静脈を露出し切除可能性の有無を判断する。ついで、胃体部で胃切離を行う。膵体部上縁のリンパ節郭清を行い上腸間膜静脈前面を剥離し膵を切離する。膵断端で主膵管を確認しカテーテルを挿入しておく。肝十二指腸間膜のリンパ節郭清を行い胆嚢を肝より剥離し総肝管を切離する。膵頭部上縁で上膵十二指腸静脈を結紮切

【膵・膵島移植とは】

重症糖尿病（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 細胞を移植するもので、膵臓そのものを血管吻合法を用いて移植する膵臓移植と、膵臓から膵ランゲルハンス島細胞（膵島）を抽出して移植する膵島移植に大別される。

膵・膵島移植の現況

膵臓移植は2004年までに世界で23,000例以上が施行されており、糖尿病治療法として確立している。膵・腎同時移植（SPK）が約80%と大半を占め、腎移植後膵移植（PAK）が約16%、その他が膵臓単独移植（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、脳死膵臓移植が38例（SPK32例、PAK6例）、心停止膵臓移植が2例（SPK2例）行われている。わが国の膵臓移植ドナーの特徴として、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例の生体膵臓移植も行われている。

膵島移植は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、膵・膵島移植研究会主導で進められてきた臨床膵島移植は、2004年4月に開始され2007年3月までに18人（33回）への膵島移植が施行された。

病態生理

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、脳死や心停止ドナーから摘出した全膵・十二指腸または生体ドナーから摘出した部分膵を移植する膵臓移植を行い、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。腎不全を伴っている場合には膵・腎同時移植を行う。また近年膵臓から膵島を分離して移植する膵島移植の臨床例も増加している。膵島移植は分離された膵島を局所麻酔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、長期の血糖維持も困難であり、現時点では膵臓移植に比較して有効性は低い。

移植手技**1. 膵臓移植**

膵臓移植ではドナーが脳死・心停止ドナーの場合には、全膵および十二指腸を採取し、レシピエントの腹腔内に移植する。動脈は通常レシピエントの腸骨動脈、静脈は腸骨静脈に血管吻合する。膵液ドレナージは移植片十二指腸とレシピ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、ドナーの膵体尾部を摘出し、レシピエント手術は血管吻合・膵液ドレナージ法ともに全膵・十二指腸移植に準ずる。当院では生体膵臓移植は腹膜外・膀胱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、動静脈血栓症、膵・腸管ない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。

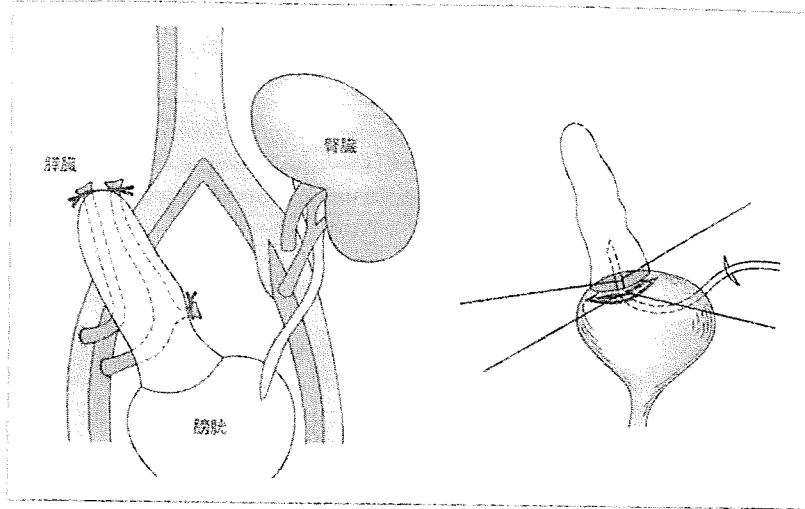


図1 生体膵・腎同時移植手術術式

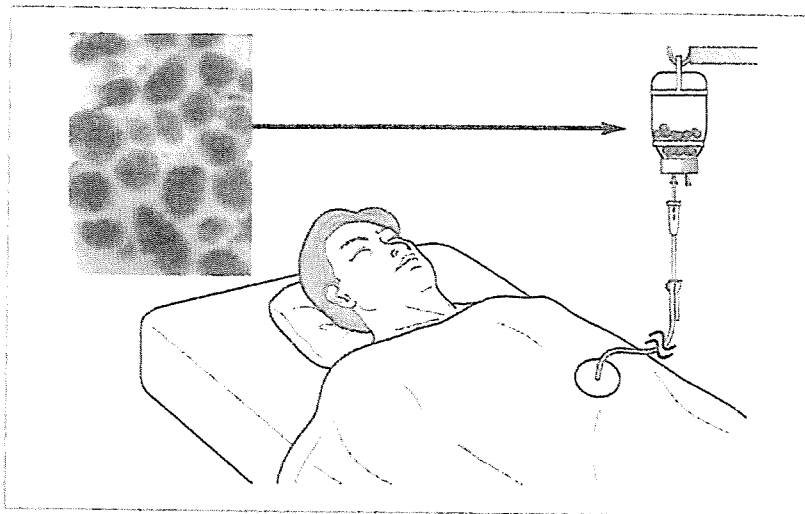


図2 膵島移植法

2. 膵島移植

膵島移植は、摘出した膵臓から膵島を分離し、膵島浮遊液を局所麻酔下でレシピ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】

膵・膵島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に当院の生体膵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 情報伝達阻害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、核酸合成阻害作用を有するミコフェノール酸モフェチル(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。

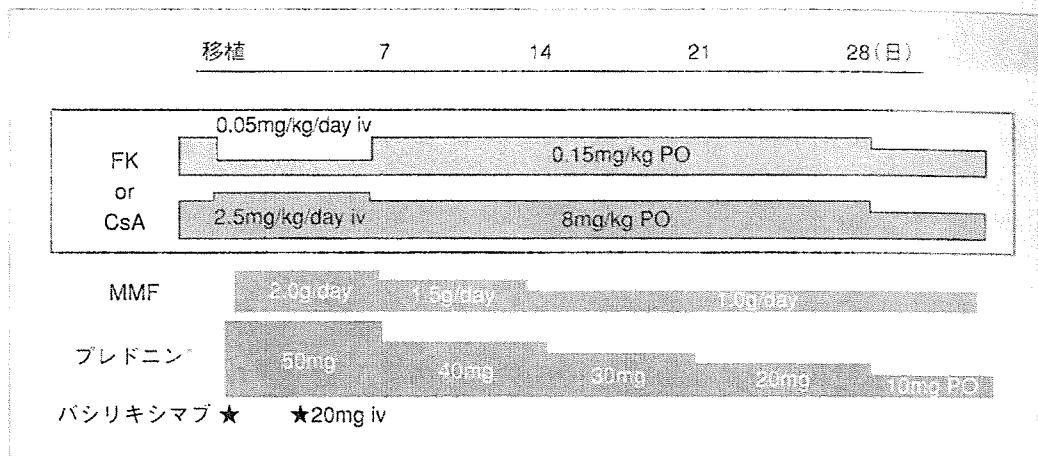


図3 生体膵臓移植後免疫抑制法 (国立病院機構千葉東病院外科2007年)

FK：タクロリムス、CsA：シクロスポリンA、MMF：ミコフェノール酸モフェチル

移植成績

世界の脳死膵臓移植成績は、膵の1年膵生着率がSPK85%、PAK78%、PTA76%と近年は腎臓・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。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を併発し、移植膵摘出術を施行している。ほか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、ほかは全例生着している。

生体膵臓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離脱または少量のインスリンに減量、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年インスリン離脱率：80%)であるものの、長期成績は不良(5年インスリン離脱率：7.5%)である。わが国の膵島移植成績はいまだ長期の成績は論じられないが、2回移植、3回移植を受けた3人がインスリン離脱し、ほかに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。

(剣持 敬)

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^[19, 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膵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。

筆者らはイス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

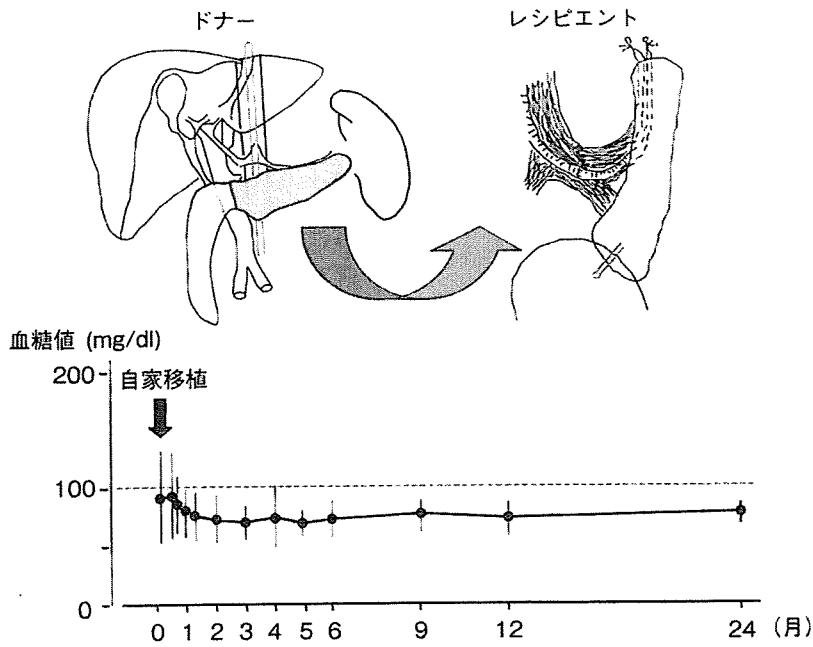


図 19.1 イヌ生体膵臓移植モデル (千葉大学第二外科 浅野, 剣持). 膵全摘後, 膵体尾部を自家移植し, 2年以上の長期血糖正常化が得られた.

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療したと考えられるものを除く)
 - 4) 膵の解剖学的異常

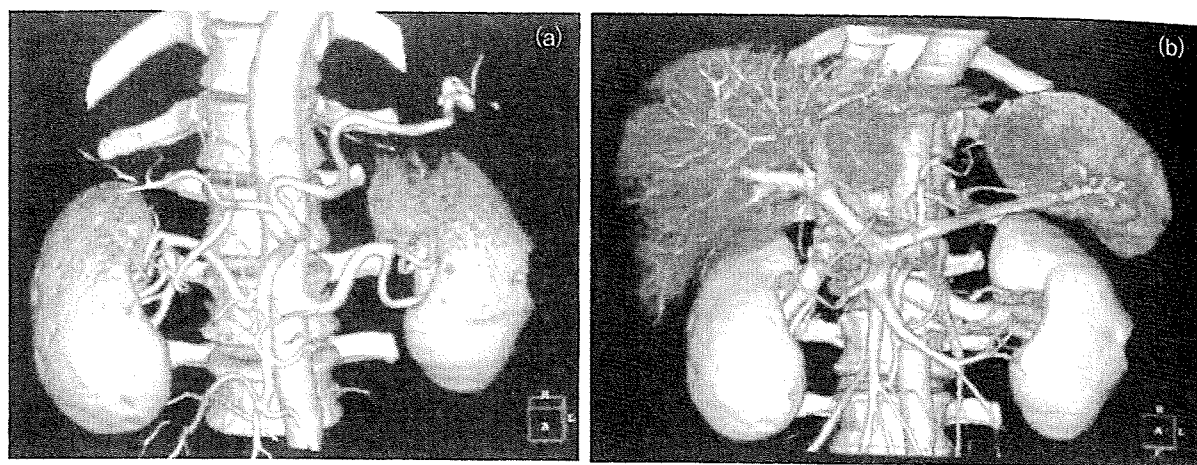


図 19.2 ドナー腎 3D 血管像 (国立病院機構千葉東病院放射線科). ダイナミック CT より構築した 3D 動脈像 (a) と静脈・門脈像 (b) にて, 腎動静脈, 脾動静脈, 上腸間膜静脈, 門脈などに異常を認めない. カラー口絵参照.

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^[20]. 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

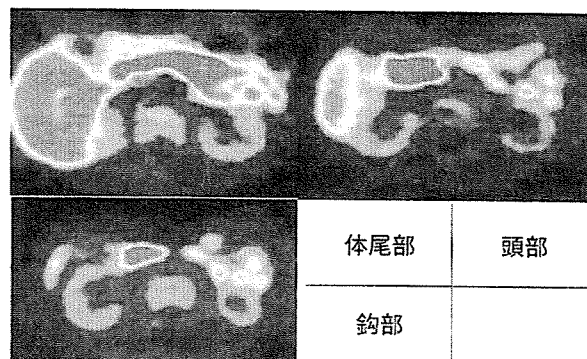


図 19.3 膵 ^{11}C -methionine PET 像 (放射線医学研究所, 国立病院機構千葉東病院放射線科). カラー口絵参照.

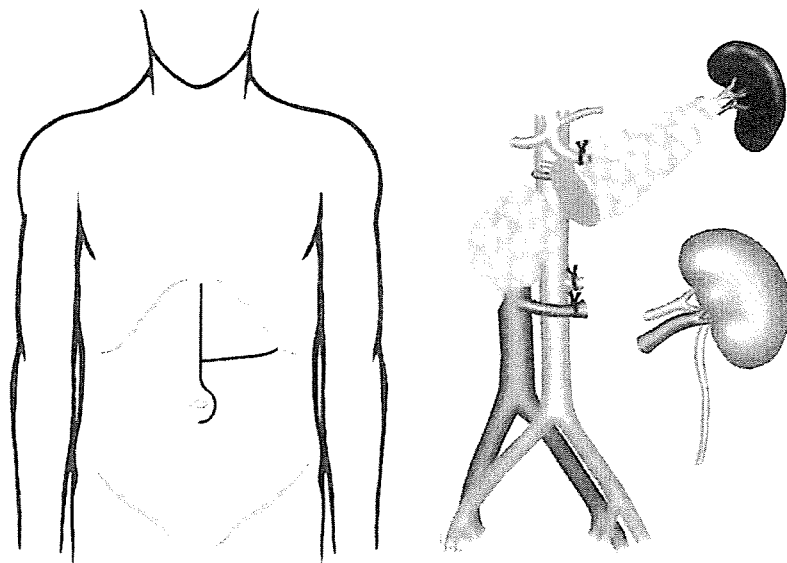


図 19.4 生体臓器移植ドナー手術シエーマ (国立病院機構千葉東病院外科). 手術創は上腹部切開を原則とするが, 必要に応じ横切開を追加する. 左腎摘出後, 膵体尾部を脾臓とともに摘出する.

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・切離はほとんどリガ・シユアで施行可能である。膵切離は 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 ヶ月以上）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 ヶ月に入院し、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

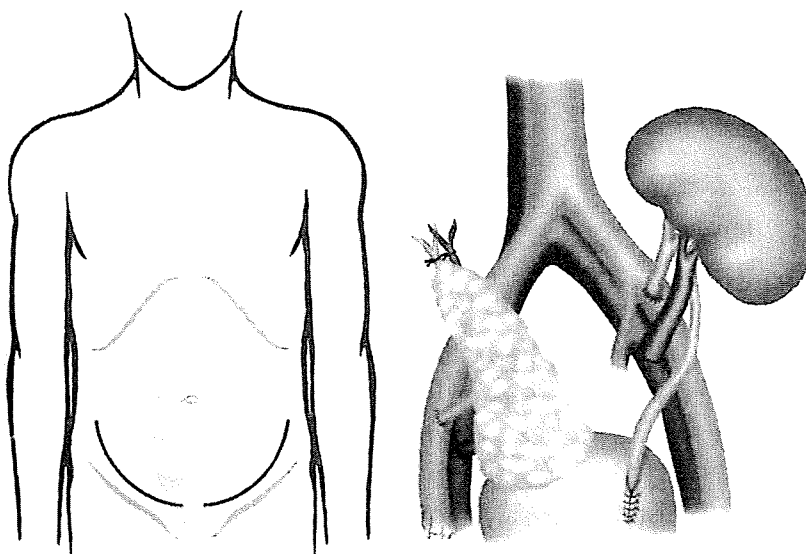


図 19.5 生体膵臓移植レシピエント手術シエマ（国立病院機構千葉東病院外科）。左腸骨窩に腎移植、右腸骨窩に膵臓移植を腹膜外にて行う。膵管粘膜吻合を用いた膵・膀胱吻合法を施行する。

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バシリキシマフ

	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。脾液分泌抑制と脾炎予防のため、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、脾の血流モニタリングはパワードプラー超音波検査にて経時的に施行した。脾機能は血糖値、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 生体膵腎同時移植(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(ΔCPR 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

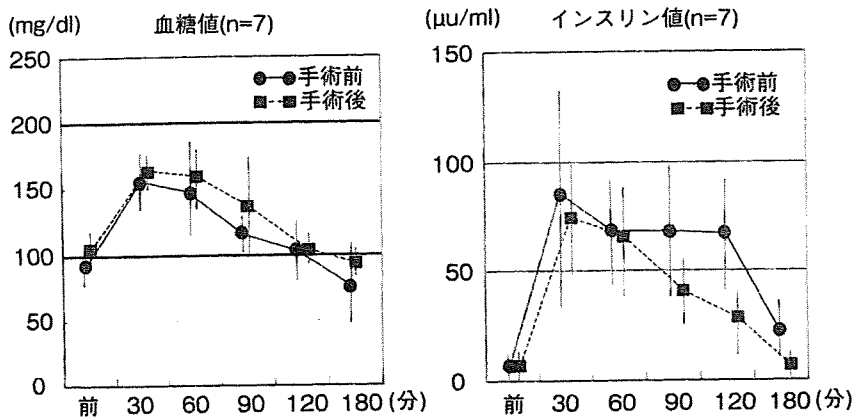


図 19.6 ドナー手術前後の75g OGTT結果. 手術後4～6ヵ月に施行した75g OGTTでは全例血糖値は正常型を示すが, グルコース負荷後90～180分のインスリン分泌量は低下した.

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, 臓器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	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	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

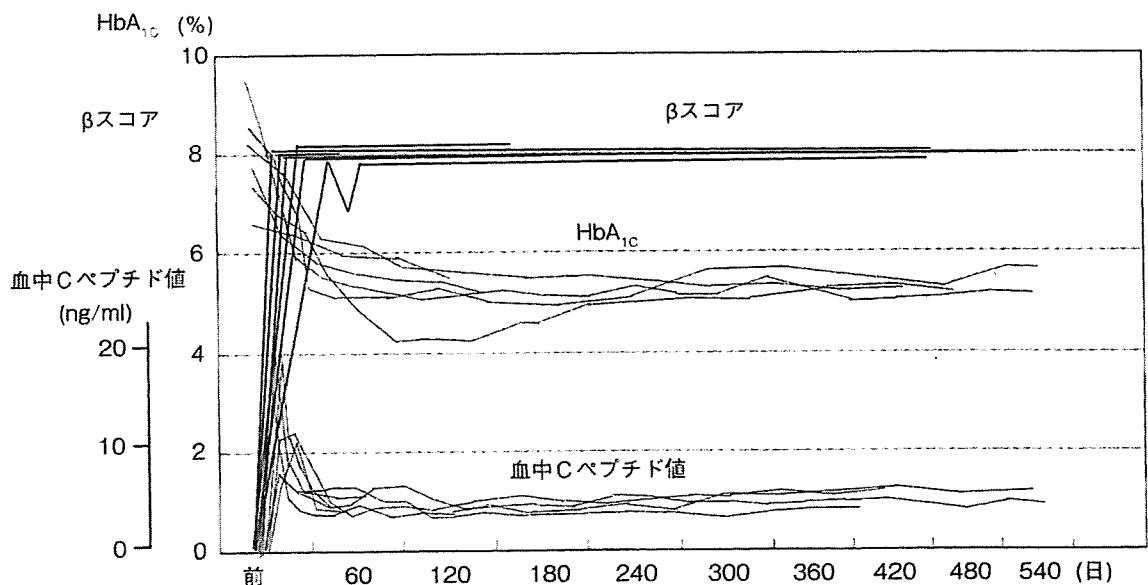


図 19.7 レシピエント移植後のHbA_{1c}, βスコア, 血中空腹時Cペプチド値の推移. 空腹時血中Cペプチド値は2~5 ng/mlと高値で推移し, HbA_{1c}も60日以内に5%台となった. 膵島移植後の指標であるβスコアは移植後早期に8点(満点)となり維持した.

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, 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

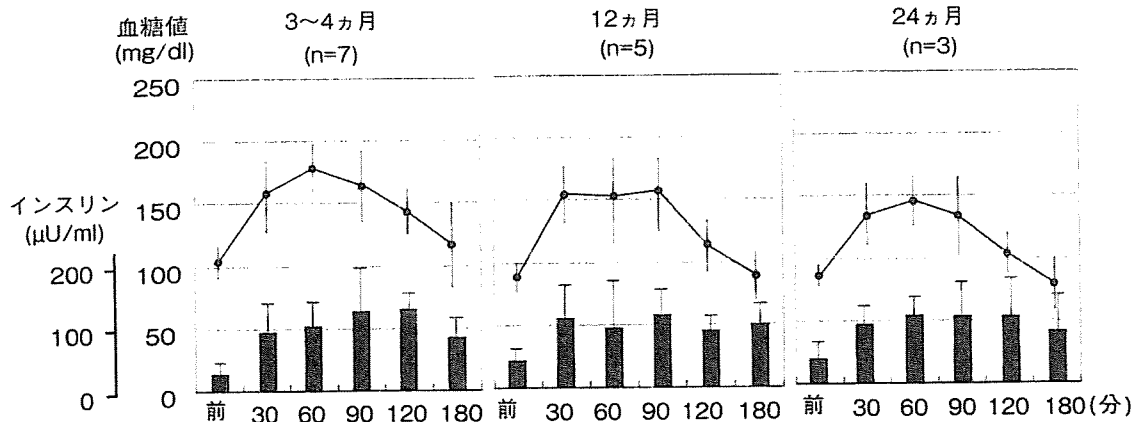


図 19.8 レシピエント移植後の 75 g OGTT 結果. 移植後 3 ~ 4 ヶ月, 1 年後, 2 年後いずれも良好な膵内分泌機能を示した. 血中インスリン値は高値であった.

シクロビル投与にて陰性化した. また 2 例に PC 肺炎を認めたと, 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 μ U/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臓器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臓の 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, 生体臓器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, 提供する臓器は体尾部のみであり, 十分な膵内分泌機能もたらされ, 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, 生体臓器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.

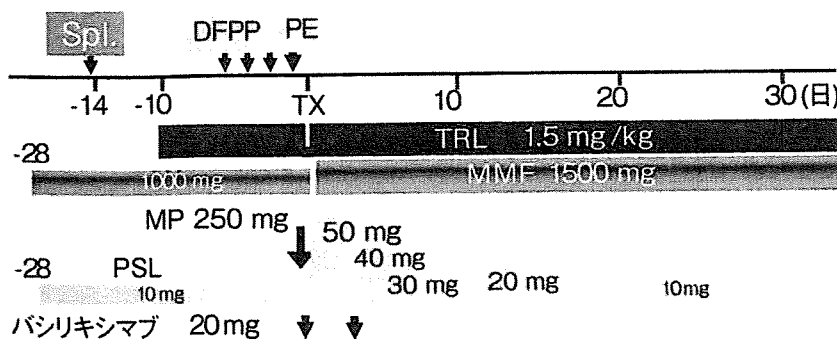


図 19.9 ABO 不適合生体膵腎同時移植に対する抗体除去処置および免疫抑制プロトコール. Spl.: 脾臓摘出術, DFPP: 二重濾過プラズマフェレーシス, PE: 血漿交換, TRL: タクロリムス, MMF: ミコフェノール酸モフェチル, PSL: プレドニゾン.

表 19.5 ABO 不適合生体腎臓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

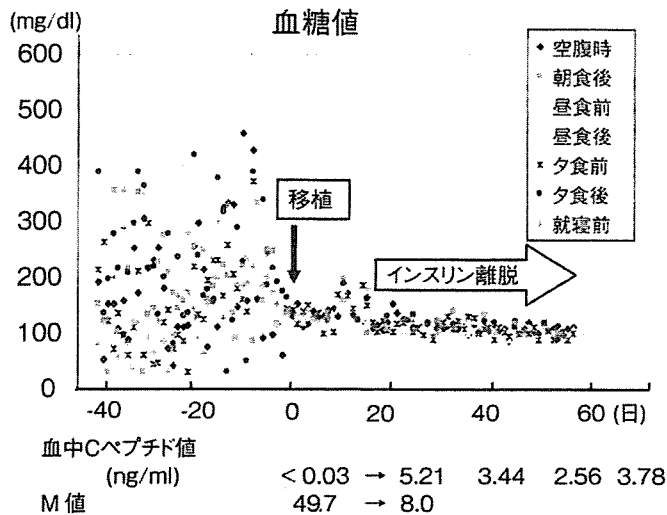


図 19.10 ABO 不適合生体腎臓同時移植症例 (#2) の経過. 移植後血糖値は安定し, 移植後 16 日でインスリン離脱した. 空腹時血中 C ペプチド値も高値で推移し, M 値も有意に低下した. カラー口絵参照.

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ルに基づき, 図 19.9 に示すプロトコルで行った. 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 ヶ月に施行した 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臓器移植の施行は, 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. しかし生体臓器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) 同種腎同時移植の1例. *移植* 21:331-340
- 寺岡慧, 馬場國哲也, 岩本安彦 (1999) 腎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 pancreatectomy 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腎・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, Najarin 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) 腎臓移植. イヌ (自家腎体尾部移植). 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
- 腎臓移植に関する実施要綱 (2001) 移植関係学会合同委員会, 腎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 生体臓器移植

- 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. *胆膵の生理機能* 18:25-28