

- patibility. Transplantation of the pancreas. (eds. Gruessner RWG, Sutherland DER), Springer-Verlag, New York, 2004, p398-403.
- 6) 齋藤和英, 高橋公太: わが国における ABO 血液型不適合腎移植の現況報告. ABO 血液型不適合移植の新戦略 2008. (高橋公太・田中紘一・編), 東京, 日本医学館, 2008, p3-17.
 - 7) Kenmochi T, Saigo K, Maruyama M et al.: Results of kidney transplantation from ABO-incompatible living donors in a single institution. *Transplant Proc* 40: 2289-2291, 2008.
 - 8) Sutherland DER, Gruessner RWG, Dunn D et al.: Pancreas transplants from living-related donors. *Transplant Proc* 26: 443-445, 1994.
 - 9) Gruessner RWG, Sutherland DER: Simultaneous kidney and segmental pancreas transplants from living related donors—the first two successful cases. *Transplantation* 61: 1265-1268, 1996.
 - 10) Gruessner RWG, Kendall DM, Drangstveit MB et al.: Simultaneous pancreas-kidney transplantation from living donors. *Ann Surg* 226: 471-482, 1997.
 - 11) Tokuyama Y, Sakurai K, Yagui K et al.: Pathophysiologic phenotypes of Japanese subjects with varying degrees of glucose tolerance: Using the combination of C-peptide secretion rate and minimal model analysis. *Metabolism* 50: 812-818, 2001.
 - 12) Kono T, Okazumi S, Mochizuki R et al.: Clinical application of ¹¹C-Methionine positron emission tomography for evaluation of pancreatic function. *Pancreas* 25: 20-25, 2002.

討 論

星長 ありがとうございます。非常に素晴らしい成績だと思います。

高橋 これらの症例は、脾摘をしています。今後、脾摘は行わないつもりですか。

剣持 リツキシマブで、脾摘は行わないという方針です。

相川 膵臓の組織で、もし生検をやって抗原が染められていたら、血液型抗原がどの部分にあるのか。血管内皮にあると思うのですが、肝臓であれば胆管にもある。腎臓は糸球体毛細血管などに抗原性がありますが、膵臓はどこに抗原性がありますか。

剣持 腹膜外といえども針生検がなかなか出来なくて、もし生検するとなるとオープンバイオプシになると思いますが、この3例は拒絶反応もなにも起こしてないので、残念ながら生検をしていません。生検材料があればそういう抗原のディスプレイがみられると思うのですが、いまのところ腎臓あるいは肝臓とどこが違うのかというのはまだ検索できていません。今後、拒絶反応などで生検をしたときには必ずそれを検索したいと思っていますが、現在のところはわかりません。

淵之上 肝臓移植では ABO 血液型不適合だと

動脈血栓などが多いですが、膵臓も血流が細いので動脈血栓を起こしやすいと思ったのに、なかなかうまくいってるので驚きました。抗凝固療法を教えてくださいと思います。

剣持 ABO 血液型不適合/適合にかかわらず、われわれは生体膵臓移植を行うときは術中からヘパリンを使い、じわじわ出しながら行うのですが、術後も10日間はヘパリンを1日1万~2万単位使用します。ACTを150~200秒ぐらいでコントロールして、その後はバイアスピリンを1年間飲ませるといって抗凝固療法を行っています。

膵臓移植の場合、ABO 血液型不適合だから増やしているというわけではなくて、特に生体膵臓移植は動脈血栓が出来やすいといわれているので、全例にそのようにやっています。

PGE₁は術中のみです。最初の症例はPGE₁を術後1週間ぐらい女子医大に行っていたんですが、血管痛が強かったりするので、術中と術後1日ぐらいはPGE₁を使いますが、その後は使っていません。FOYは使っています。FOYと、ヘパリンは10日間で、その後はバイアスピリンという形です。

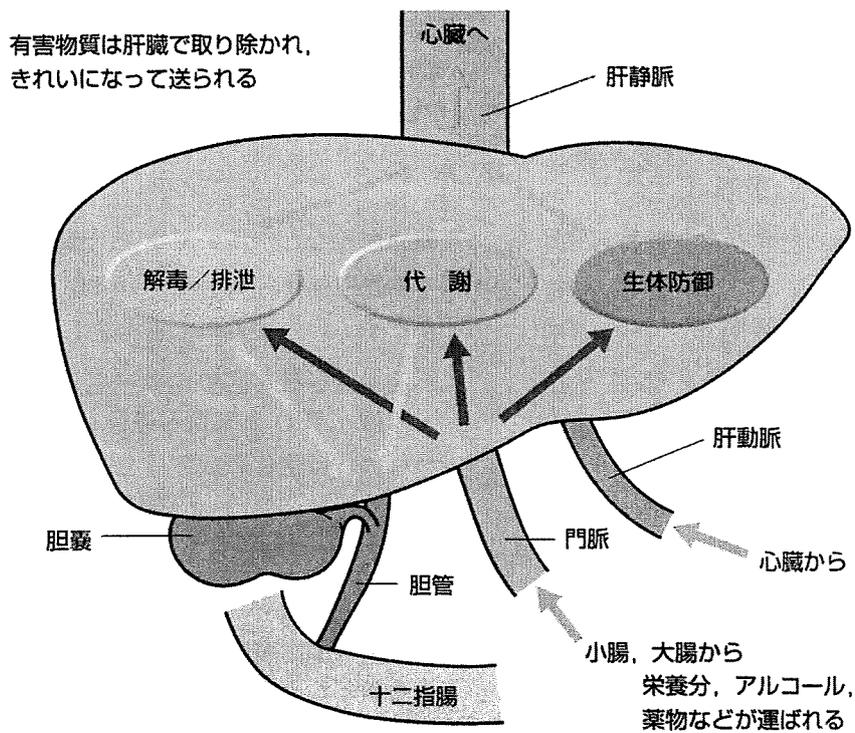
星長 ありがとうございます。

移植（肝臓・膵臓）

剣持 敬 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター長

●肝臓●

1 肝臓の解剖と機能



肝臓は腹部臓器の中で最も大きく、重さは体重の約2%で1,000～1,500gあります。横隔膜に接して右上腹部の肋骨の後ろ側に位置します。肝臓は体内の重要な機能を果たしています。主な働きは代謝機能で、腸から吸収された栄養分を体に必要な形に

変えて各臓器に送り出したり、肝臓内に蓄えたりする機能です。また解毒といって、体内に入った有害物質を処理し、無害化して除去する機能も重要です。さらに全身のリンパ系組織と連携して、全身の免疫すなわち生体防御を行う機能も担っています。

2 肝臓移植の対象となる病気

肝臓移植が行われる病気

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. 小児（18歳以下） | 2. 成人 |
| 1) 先天性胆道閉鎖症 | 1) 肝腫瘍（肝癌など） |
| 2) その他の肝内胆汁うっ滞症 | 2) 肝硬変，B型・C型ウイルス性肝炎，アルコール性肝炎 |
| 3) 先天性代謝異常症（ウィルソン病など） | 3) 肝内胆汁うっ滞症
原発性胆汁性肝硬変（PBC）
原発性硬化性胆管炎（PSC） |
| 4) 劇症肝不全 | 4) 劇症肝不全 |
| 5) 肝腫瘍（肝芽腫など） | 5) 先天性代謝性肝疾患（ウィルソン病など） |
| 6) 肝硬変 | 6) その他 |
| 7) バッドキアリ症候群 | |

いろいろな病気のため肝臓の機能が低下し、肝臓移植が最良の治療法と判断される場合に行います。小児では、先天性の病気、とくに先天性胆道閉鎖症

が最も多く、成人では肝臓腫瘍（癌）や肝硬変が多いのですが、ウイルス性や薬剤性の劇症肝不全も対象になります。

3 肝臓移植の種類

肝臓移植の種類

1. 脳死肝臓移植
2. 生体部分肝臓移植

肝臓移植はドナー（臓器提供者）の種類により、亡くなった方から肝臓を提供してもらう脳死肝臓移植と、健康な方をドナーとする生体部分肝臓移植に分けられます。日本でも1999年から脳死肝臓移植が行われていますが、脳死ドナーが少ないため、肝臓移植症例のほとんどが生体部分肝臓移植です。

4 術前検査、処置とインフォームドコンセント*

肝臓移植前検査項目

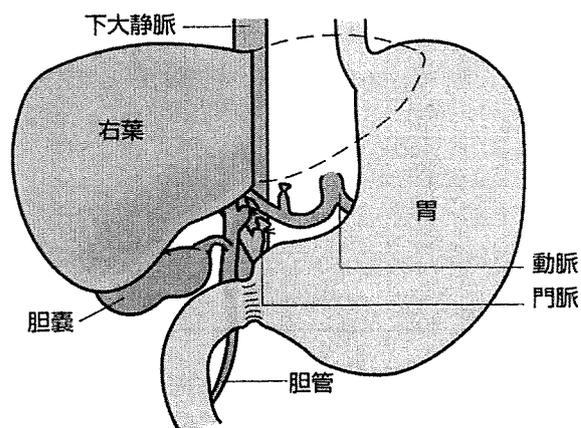
1. 血液・尿検査
血算（白血球，赤血球など）
生化学（肝機能，凝固機能，腎機能，炎症反応など）
腫瘍マーカー
感染症（ウイルス感染症など）
2. 呼吸・循環器検査
心電図，胸部X線検査，心臓超音波検査，呼吸機能検査，血液ガス分析など
3. 消化器検査
腹部CT，超音波検査，検便，内視鏡検査
4. 組織適合性検査
HLAタイピング，リンパ球クロスマッチ検査

*手術や治療を受けるに際し、その目的や方法、手段、メリットおよびリスクについて説明を受けた後に、患者本人やその家族などによって行われる任意の同意。

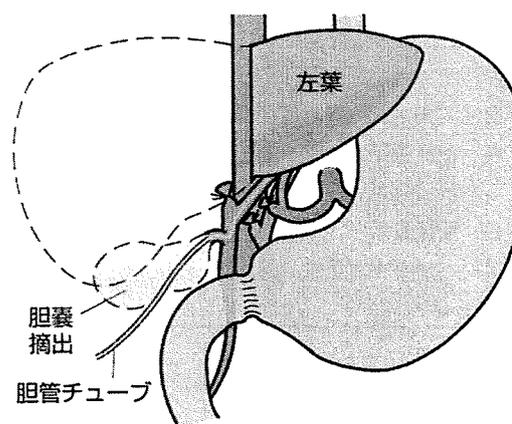
脳死肝臓移植を受けるためには、日本臓器移植ネットワークに登録する必要があります。脳死ドナーが発生し、レシピエント（移植を受ける患者）として選ばれると移植施設に緊急入院します。入院後は血液検査，心電図，胸部X線検査，呼吸機能検査，腹部CT・超音波検査などを行って、最終的に移植を受けられるかどうかのチェックをします。入院後は絶食となり点滴が開始され、術前に浣腸をします。また、移植前に患者さん，ご家族，医師，看護師，移植コーディネーターなどにより最終的なインフォームドコンセントを実施し、意志確認が行われます。生体肝臓移植の場合には一般的には予定手術であり、移植前に計画的に検査や処置が行われますが、検査内容はほぼ脳死肝臓移植と同様です。移植前から免疫抑制剤を内服する場合があります。インフォームドコンセントは脳死肝臓移植と同様に実施されます。

5 生体部分肝臓移植ドナー手術

左葉を提供する場合



右葉を提供する場合

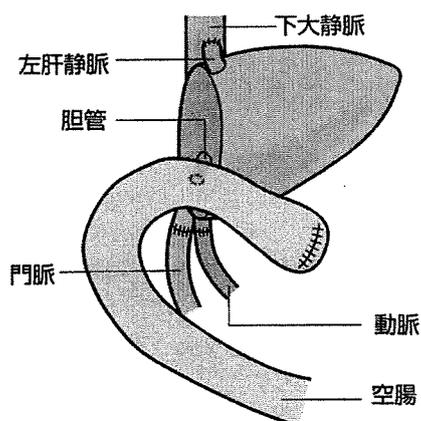


全身麻酔で行います。ドナーの手術はレシピエントの体格に応じて、右葉切除、左葉切除、左葉外側区域切除などの種類に分かれます。手術時間は術式にもよりますが通常5～7時間かかります。まれに

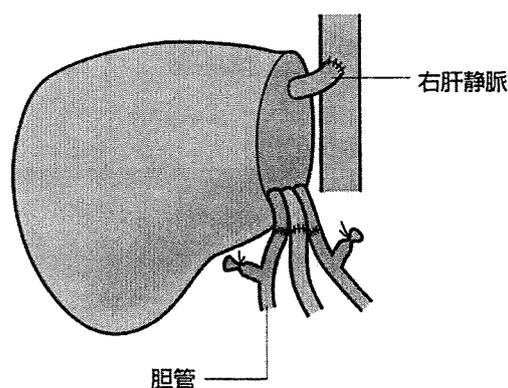
輸血することもあります。右葉切除の場合には胆嚢も摘出されますが、術後に困ることはありません。通常翌日より歩行が可能で、2～3日目に食事也开始されます。

6 生体部分肝臓移植レシピエント手術

左葉を移植する場合



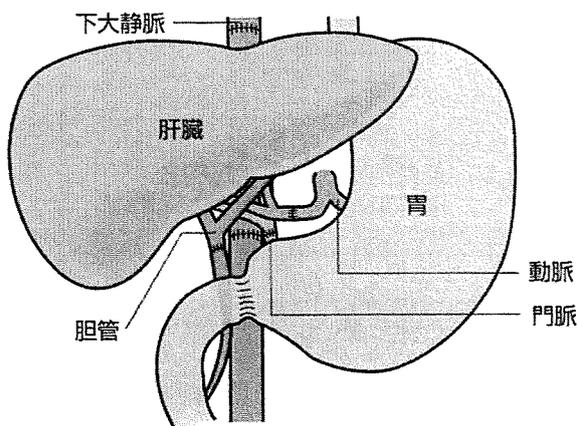
右葉を移植する場合



全身麻酔導入後、上腹部に縦および横に大きな切開を加えて開腹します。レシピエントの肝臓がまず摘出されます。肝臓は大きな血管でつながっているため、肝臓摘出で多量に出血し、多量の輸血が必要になることもあります。その後、ドナーから提供さ

れた肝臓の静脈、門脈、動脈をつないで肝臓に血流を流し、胆管をつなぎます。十分な止血を行ってから数本のドレーンやチューブを留置した後、傷を閉じます。10～14時間の大手術になります。

7 脳死肝臓移植レシピエント手術



手術の術式は生体肝臓移植とほぼ同様に行われますが、肝臓は通常全肝移植となります。出血量や手術時間も生体肝臓移植とほぼ同等です。

8 生体部分肝臓移植ドナー術後合併症

生体部分肝臓移植ドナー手術後に起こりうる合併症

1. 腹腔内出血
2. 黄疸
3. 腸閉塞
4. 胆汁漏出
5. 腹水、胸水の貯留
6. 胆管狭窄
7. 創感染
8. その他

肝臓は予備能力、再生能力が高く、右葉切除（肝臓の約2/3切除）でも機能に問題はなく、数カ月で必要な大きさに戻ります。手術直後に一時的に肝臓の機能低下や黄疸が起こることがありますが、通常10日前後で改善します。肝臓の切断面から胆汁が漏れる場合がありますが、多くは段階的に治ります。腸の癒着により腸閉塞が起こることもあります。その他、人によっては傷の痛みや全身倦怠感が続くなどさまざまな愁訴（不調の訴え）が聞かれ、退院後も外来に定期的な受診が必要となります。

9 肝臓移植レシピエント術後合併症

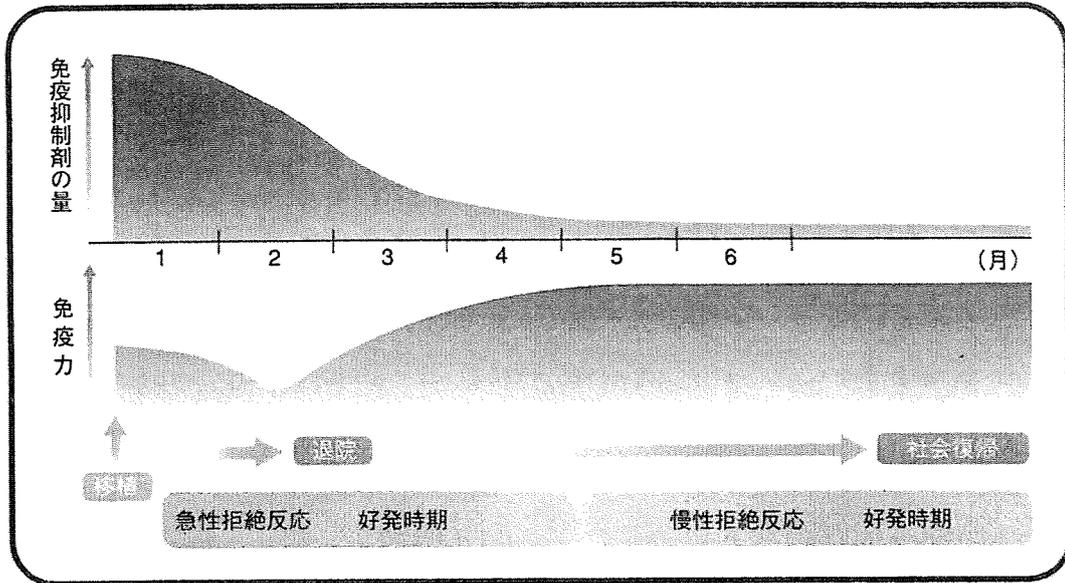
肝臓移植レシピエント手術後に起こりうる合併症

1. 腹腔内出血
2. 血栓症
3. 胆管、腸管吻合部の縫合不全
4. 胆管狭窄
5. 拒絶反応
6. 感染症
7. 便秘
8. その他

脳死移植、生体移植ともにレシピエントの合併症は同じです。移植手術に伴うものとして、腹腔内出血、血栓症、胆管や腸の吻合部（手術でつなぎ合わせたところ）の漏れなどがみられた場合は再手術を要することもあります。また胆管狭窄といって胆管が細くなって通りにくくなり黄疸や肝機能の低下がみられることもあり、内視鏡や体外から管を挿し込んだり、手術などの処置が必要となります。便秘のため洗腸が必要なこともあります。

10 拒絶反応と感染症

肝臓移植後の拒絶反応



肝臓移植後の免疫抑制剤

1. カルシニューリンインヒビター

- | | | |
|-----------|-----------|----------|
| 1) プログラフ® | 0.5mgカプセル | 1mgカプセル |
| | | |
| 2) ネオール® | 25mgカプセル | 50mgカプセル |
| | | |

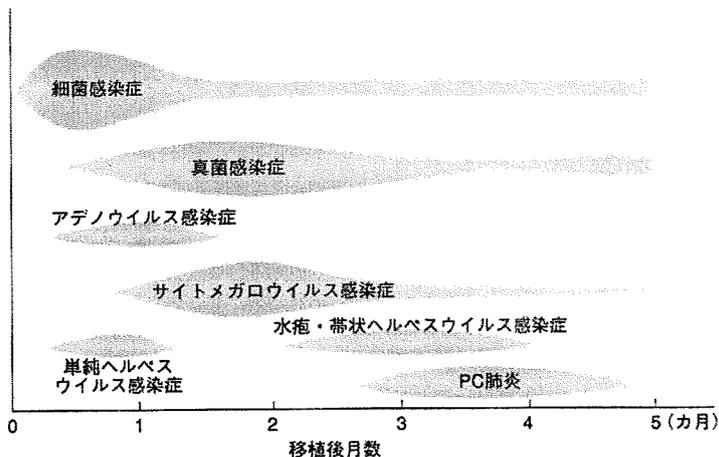
2. ステロイド剤 プレドニン®



3. その他

- | | |
|------------|--|
| 1) セルセプト® | |
| 2) プレディニン® | |

移植後感染症の種類と発症時期



拒絶反応が起こらないように、移植を受けたレシピエントは終生、免疫抑制剤という薬を服用します。通常2〜3種類の薬を内服します。拒絶反応には移植後3カ月以内に多い急性拒絶反応と、それ以降に起こりやすい慢性拒絶反応があります。黄疸や発熱の自覚症状があることもありますが、自覚症状に乏しい場合もあるので必ず定期的な通院が必要です。治療は免疫抑制剤の増量、ステロイド療法、抗体製剤の投与などで行い、多くは治癒します。慢性拒絶反応は急激な肝機能の低下はありませんが、治療が難しく肝硬変となり再移植を必要とすることもあります。

レシピエントは免疫抑制剤を服用しているためさまざまな感染症が発症する可能性があります。共通の症状は発熱です。熱が出たときにはすぐに外来を受診するようにしてください。治療は感染症の種類や感染部位で異なりますが、免疫抑制剤の中止、減量、抗生物質、抗ウイルス剤の投与を行います。

11 肝臓移植の成績

わが国の肝臓移植における生存率と生着率*

	3年生存率 (生着率)	5年生存率 (生着率)
脳死	72.7% (72.7%)	69.4% (69.4%)
生体	78.4% (77.6%)	76.2% (75.2%)

* 移植した臓器が機能している割合

肝臓移植では疾患、手術前の全身状態により成績は異なります。およその成績(生存率)は脳死、生体部分肝臓移植ともに5年生存率70～80%です。肝臓移植を受ける患者さんは生存が見込めないとされていたわけですから、きわめて有効な救命治療であるといえます。しかしながら移植された肝臓は種々の原因で機能の低下を起こすことがあり、再移植が必要となることもあります。

12 退院後の生活

肝臓移植で期待できること

1. 生きることが可能(救命)
2. 社会生活が可能
3. 体調がよくなる

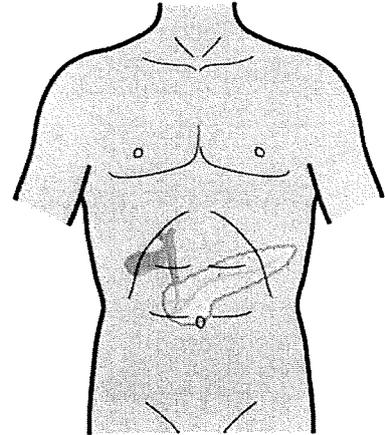
退院後の注意点

1. 内服薬を正しく飲む
2. 規則正しい食事と生活
3. 手洗い・うがいの励行
4. 外来に通院する

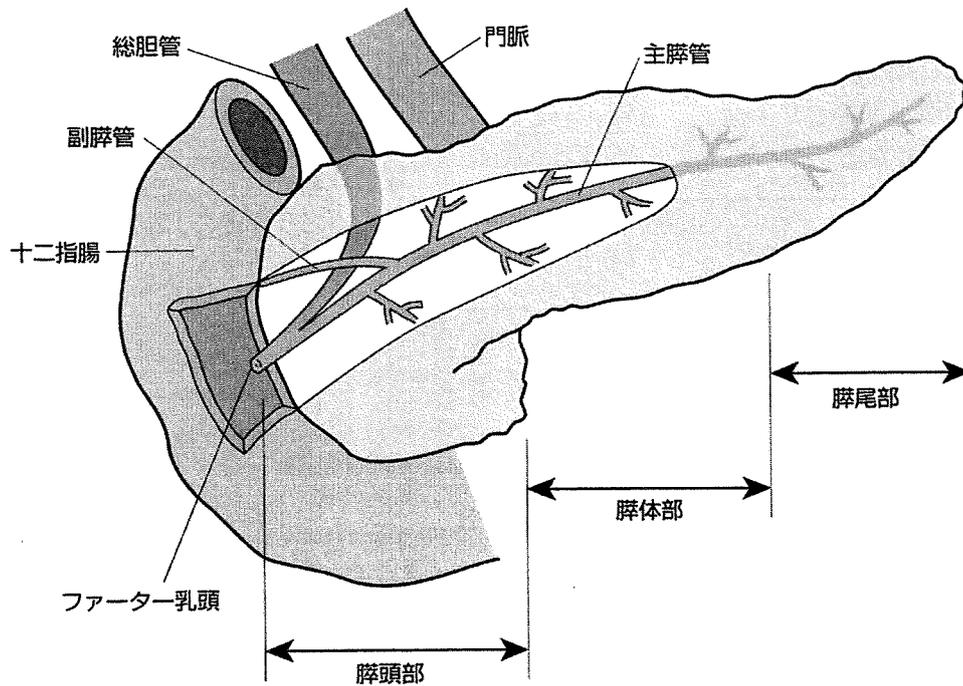
移植された肝臓の機能が安定し、免疫抑制剤を飲む量が安定すれば退院が可能です。肝臓移植後は1～2カ月の入院が必要です。退院後も定期的な通院と血液・尿検査が必須で、検査結果により薬の量を調節したり、さらに精密検査を必要としたりします。また免疫抑制剤の副作用や元の疾患の再発などのチェックを行います。患者さん自身に守っていただきたいことは、薬を正しく飲むこと、規則正しい生活をする事、とくに移植後早期には無理をしないこと、食事はバランスよくとることで、生ものの摂取は移植後半年は控えることなどがありますが、患者さんごとに異なりますので、主治医の注意を守ってください。

● 膵臓 ●

1 膵臓の解剖と働き



膵臓の構造



膵臓は胃の裏側の後腹膜腔という場所に位置し、100～150gの重さの臓器です。膵臓には2つの重要な働きがあります。1つは消化酵素をつくり腸の中に膵液として分泌し、摂取した食物の消化を行う

外分泌という働きです。もう1つは、膵臓のランゲルハンス島細胞でインスリン、グルカゴンという血糖値を調整するホルモンを分泌する内分泌という働きです。

2 膵臓移植の対象となる病気

膵臓移植が行われる病気と適応

1. 膵臓移植の対象疾患

- 1) 腎不全に陥った糖尿病患者であること。
臨床的に腎臓移植の適応があり、かつ内因性インスリン分泌が著しく低下しており、移植医療の十分な効果を得る上では膵腎両臓器の移植が望ましいもの。
患者はすでに腎臓移植を受けていてもよいし、腎臓移植と同時に膵臓移植を受けるものでもよい。
- 2) インスリン依存型糖尿病患者で、糖尿病学会認定医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールがきわめて困難な状態が長期にわたり持続しているもの。
本例に膵臓単独移植を考慮する場合もありうる。

2. 年齢

年齢は原則として60歳以下が望ましい。

3. 合併症または併存症による制限

- 1) 糖尿病性網膜症で進行が予測される場合は、眼科的対策を優先する。
- 2) 活動性の感染症、活動性の肝機能障害、活動性の消化性潰瘍。
- 3) 悪性腫瘍
悪性腫瘍の治療終了後少なくとも5年経過し、この間に再発の徴候がなく、根治していると判断される場合は禁忌としない。
- 4) その他

(移植関係学会合同委員会 膵臓移植特別委員会：膵臓移植の適応基準、平成10年4月20日より抜粋、一部改変)

膵臓移植は合併症による症状を改善し、生活の質(QOL)、予後を改善することを目的としています。食事療法や血糖降下剤、あるいはインスリン療法などにより十分な治療の効果が得られている糖尿病の患者さんには適応となりません。医学的な適応は次のような患者さんにあります。

■膵臓移植の適応

インスリン依存型の糖尿病(1型糖尿病など)の患者さんで、インスリンによる血糖コントロールが困難、糖尿病合併症の進行が危惧される場合で、腎臓の障害がない方、もしくはすでに腎臓移植を受けていて移植腎が機能している場合。

■膵腎同時移植の適応

インスリン注射のみでは血糖値の変動が激しく、内科的治療が困難な、インスリン依存型の糖尿病の

患者さんで、糖尿病性腎症のために透析療法が必要な場合。

膵臓移植の適応は、内因性インスリン分泌能が枯渇(内分泌機能が低下してインスリンが分泌できなくなる)していることが条件となり、そのために改めて精密検査をします。また、適応の条件を満たしていても、他の身体状況によっては移植を受けられない場合があります。例えば動脈硬化などの血管の症状が進行し、高度の心臓病(虚血性心疾患)がある場合では移植手術自体が危険であると予想され、また癌などの悪性の病気、感染症がある場合、さらに病態の悪化が予想されるため、移植手術が受けられません。年齢については、今の段階では60歳以下が望ましいとされています。

3 膵臓移植の種類

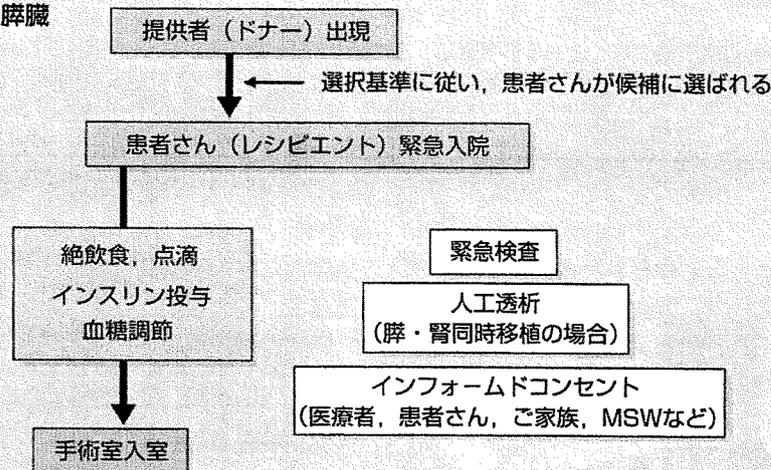
膵臓移植の種類

1. ドナー別の分類
 - 1) 脳死膵臓移植
 - 2) 心停止膵臓移植
 - 3) 生体膵臓移植
2. 腎移植との関係による分類（カテゴリー）
 - 1) 膵・腎同時移植（SPK）
 - 2) 腎移植後膵臓移植（PAK）
 - 3) 膵臓単独移植（PTA）

膵臓移植には、患者さんの状況によって、膵腎同時移植・腎移植後膵臓移植・膵臓単独移植の方法があります。それぞれの方法には、亡くなった方からの臓器提供による脳死・心停止膵臓移植と、親族などの生体ドナーからの臓器提供による生体膵臓移植とがあります。前者は適応判定を受け、日本臓器移植ネットワークに登録・待機が必要です。

4 術前検査，処置とインフォームドコンセント

脳死（心停止）膵臓移植の流れ

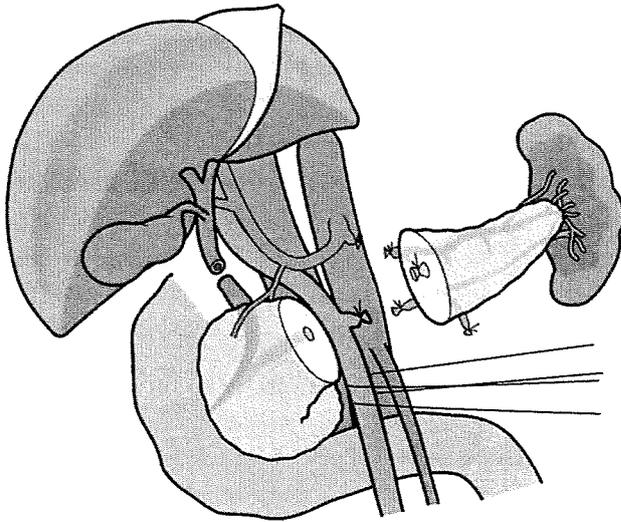


膵臓移植入院後検査項目

1. 身長，体重
2. 出血凝固時間
3. 血液学的検査：赤血球（RBC），白血球（WBC），血小板（Pit），ヘマトクリット（Hct），ヘモグロビン（Hb）
4. 血液生化学的検査：ナトリウム（Na），カリウム（K），塩素（Cl），血糖（BS），血中アンモニア（NH₃），C-ペプチド
5. 検尿（自尿のある場合）
6. 胸部・腹部X線撮影
7. 胸部・腹部CT，超音波検査
8. 心電図
9. 血液ガス分析
10. その他

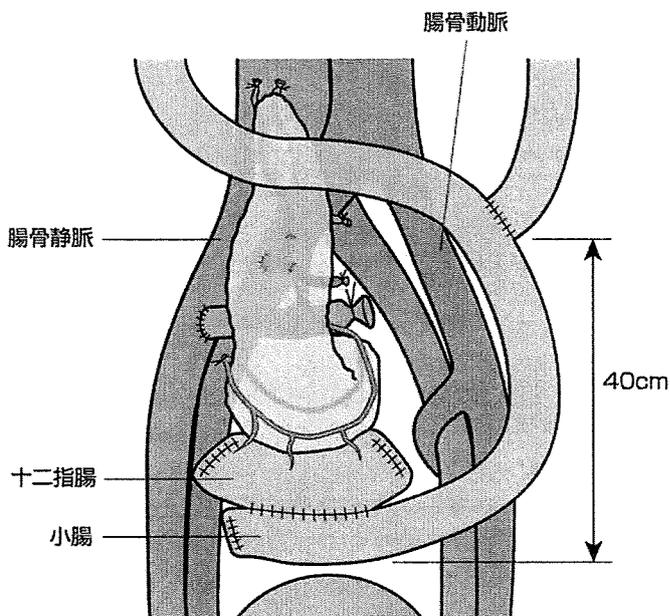
脳死・心停止膵臓移植では緊急手術となりますが、入院後安全に移植手術が可能であるかの検査を行います。術前は絶飲食となり、点滴のみとなります。また血糖値の調整のためインスリンを使用します。また、移植を受けるかどうかの同意をご本人、ご家族と確認して、最終的なインフォームドコンセントを行います。インフォームドコンセントには医療者、患者さんサイド以外にメディカルソーシャルワーカー（MSW）などが第三者として参加します。生体膵臓移植は予定手術のため、ドナー、レシピエントともに移植前にすでに十分な検査と処置、インフォームドコンセントが行われています。移植直前は脳死・心停止膵臓移植と同様の検査、処置、インフォームドコンセントが行われます。

5 生体脾臓移植ドナー手術



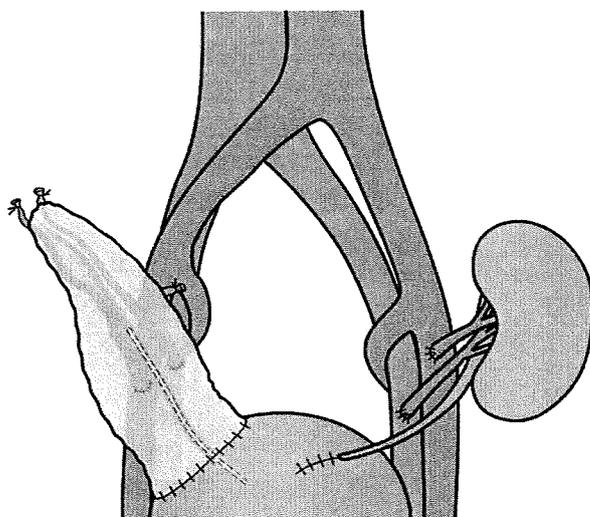
全身麻酔を行い、脾臓の約半分（脾体尾部）を脾臓とともに摘出します。脾・腎同時移植の場合には片方の腎臓（多くは左腎）も摘出します。手術時間は脾臓のみ提供の場合3時間程度、脾・腎提供の場合には6～7時間かかります。最近では腹腔鏡を用いて摘出することにより、おなかの傷が7～8cmで済む場合もあります。

6 脳死・心停止脾臓移植レシピエント手術



脳死・心停止ドナーからの脾臓は十二指腸とともに摘出移植されます。通常、下腹部の創で開腹し、足への血管（腸骨動静脈）に移植脾臓の血管をつなぎます。多くは移植脾臓の十二指腸とレシピエントの小腸をつなぎ、脾臓液を腸に流すようにしますが、膀胱につなぐこともあります。脾・腎同時移植の場合には、腎臓を反対側の下腹部（腹腔内または腹膜外）に移植します。手術時間は8～10時間かかります。

7 生体膵臓移植レシピエント手術



生体膵臓移植では、移植されるのは部分膵（膵体尾部）ですが、つなぐ血管は脳死の場合とほぼ同様です。移植される膵臓はレシピエントの小腸または膀胱とつなぐことで、膵液を腸または膀胱に流すようにします。腎臓移植は脳死の場合と同様です。手術時間は8～10時間です。

8 生体膵臓移植ドナー術後合併症

生体膵臓移植ドナー手術後に起こりうる合併症

1. 膵液瘻
2. 糖尿病
3. 腎機能障害
4. 腸閉塞
5. 膵仮性嚢胞
6. 創感染
7. その他

生体ドナーの合併症としては、短期的には膵液瘻といって膵臓を切った部分から膵液がお腹の中に漏れることがあります。ドレーンという管から体外に誘導することで自然に治癒することが多いのですが、再手術が必要なこともあります。長期的には膵臓の切除に伴う糖尿病発症のリスクがあるので、退院後も外来に定期的な受診が必要となります。

9 膵臓移植レシピエント術後合併症

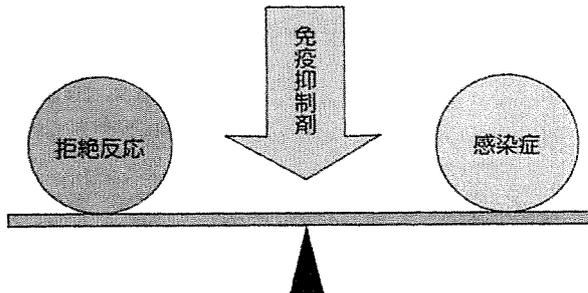
生体膵臓移植手術後に起こりうる合併症

1. 血栓症
2. 移植膵炎、膵壊死
3. 膵・腸（膀胱）吻合部縫合不全
4. 感染症（サイトメガロウイルス、帯状疱疹など）
5. 拒絶反応
6. その他

脳死・心停止、生体ともにレシピエントの合併症は共通しています。移植手術に伴うものとして、血栓症は最も重篤な合併症であり、移植された膵臓を摘出せざるをえないこともあります。膵臓と腸管または膀胱との吻合部の縫合不全のため、膵液が漏出することがあり、再手術の必要なこともあります。また移植された膵臓の炎症や腸閉塞なども起こることがあります。腎臓移植では、急性尿細管壊死のため1週間程度尿が出ないことがあります。これは心停止ドナーの場合に高い確率で起こりますが、通常はその後腎臓機能は回復し、人工透析は不要になります。

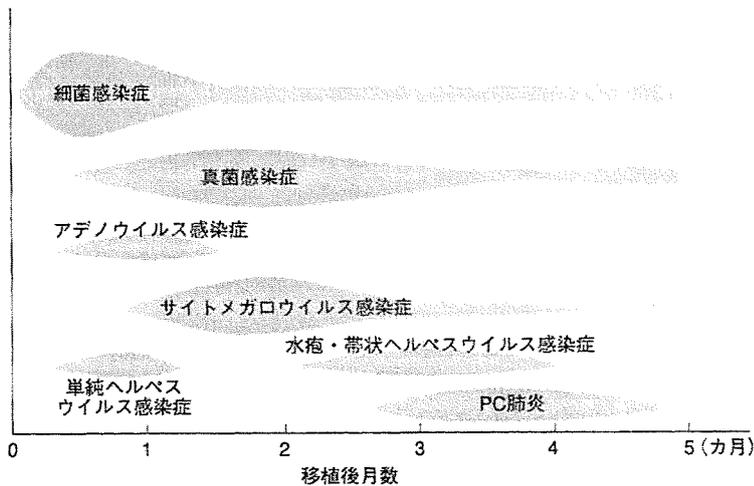
10 拒絶反応と感染症

拒絶反応，免疫抑制剤，感染症の関係



拒絶反応が起こらないように、移植を受けたレシピエントは終生免疫抑制剤という薬を服用します。通常2~3種類の薬を内服します。しかしながら、薬を飲んでいても拒絶反応が起こることがあります。その頻度は20%前後で、ほとんどはステロイド療法で治療しますが、重症例では抗体製剤などが使用されます。拒絶反応は移植後3カ月以内に多く、1年以降ではほとんど起こりませんが、常に注意が必要です。腎臓は拒絶反応で機能廃絶(働かなくなる)に至る例は少ないですが、膵臓では膵臓死を起し、膵臓廃絶する場合もまれにみられます。感染症もいまだ臓器移植後の重要な合併症です。現在は細菌感染よりもウイルス感染や真菌感染が頻度、重症度からも重要ですが、膵臓移植は感染症に弱い糖尿病患者さんが対象のため、十分に気を付けて予防や治療を行います。免疫抑制剤を使用する移植患者さんは常に拒絶反応と感染症の発症を抑えていく必要があります。薬の種類や投与量は患者さんごとに医師が調節します。

移植後感染症の種類と発症時期



膵臓移植後免疫抑制剤の投与方法

薬剤	移植 (日)	7 (日)	14 (日)	21 (日)	28 (日)	
プログラブ® または ネオール®	0	0	0	0	0	
セルセプト®	0	1.5g	1.5g	1.0g	1.0g	
プレドニン®	0	50mg	40mg	30mg	20mg	10mg PO
シムレクト®	0	★★ 20mg iv	★★ 20mg iv	★★ 20mg iv	★★ 20mg iv	

11 膵臓移植の成績

わが国の膵臓移植の成績

	1年生着率	3年生着率
脳死・心停止	92%	80%
生体	92%	85%

膵臓移植では命の危険を伴うことは少なく、5年生存率は90%以上と良好です。膵臓が機能する膵臓生着率はわが国では脳死、生体膵臓移植ともに80%以上と欧米の成績に比較しても良好な成績です。膵・腎同時移植の腎臓の生着率は約90%とさらに良好です。しかしながら移植された膵臓、腎臓は永久に生着するものではなく、インスリン療法の再開や人工透析再導入となる例もあります。

12 退院後の生活

膵臓移植で期待できること

1. 低血糖発作の消失
2. インスリン治療が不要
3. 血糖値を気にせず食事ができる

退院後の注意点

1. 内服薬を正しく飲む
2. 規則正しい食事と生活
3. 手洗い・うがいの励行
4. 外来に通院する

移植された膵臓（および腎臓）の機能が安定し、免疫抑制剤を飲む量が安定すれば退院が可能です。膵臓移植後は1～2カ月の入院が必要です。退院後も定期的な通院と血液・尿検査が必須で、検査結果により薬の量を調節したり、さらに精密検査を必要としたりします。また血圧管理や脂質異常症の管理、体重、栄養管理は移植した膵臓や腎臓の長期の生着に影響するため外来でこまめに指導されます。生体ドナーも血糖値、尿糖の測定、体重のコントロールなどが必要であり、定期的に外来通院が必要です。膵臓移植で期待されることは、血糖値が安定して低血糖発作が消失し、インスリン療法が不要となることです。ただし移植された膵臓の機能が十分ではない場合には補助的にインスリン投与が必要なこともあります。この場合にも通常低血糖発作はなくなり、血糖値を気にせずに食事を取ることが可能となります。また糖尿病による合併症も改善が期待でき、便秘や下痢を繰り返したり、胃の排出障害などの消化器機能異常や、起立性低血圧などの自律神経障害は、膵臓移植後、ゆっくりですが改善してきます。

1. 成熟細胞

4) 膵島移植の現況

岩永 康裕

膵島移植は高い安全性とその治療効果が証明され、インスリン依存状態糖尿病に対する細胞移植療法として臨床の場で確立されつつある。しかしながら、インスリン離脱率の著明な経時的減少、複数回の移植が必要なことなど改善しなければならない点はまだ多く残っている。今後、複数の異なった学術分野が有機的に融合することによってそれらの課題は解決され、膵島移植の技術はトランスレーショナルリサーチのプロトタイプとしてさらに発展していくと予想される。

はじめに

膵島移植は1型糖尿病などのインスリン依存状態糖尿病に対して行われる治療法である。膵臓中の膵島(=ランゲルハンス島、ラ島)を移植することで、適正なインスリン分泌によって糖代謝を正常化し、糖尿病性合併症の発症・進展を予防し、生活の質(QOL)を向上させることを目的としている。通常1人の患者に対して複数回の移植を行う。

膵島移植は1970年代から実験的に行われていたが、2000年にカナダのアルバータ大学からいわゆるエドモントンプロトコル¹⁾が発表されて移植成績が飛躍的に向上し世界中に広まった。本邦では2004年4月に第1例目が実施された。

I. 膵島移植の実際²⁾(図①)

膵島移植は、まず摘出された膵臓を分離施設に運搬して(膵臓保存工程)、GMP基準に則ったクリーンルーム内で膵臓から膵島を分離する必要がある。膵島分離作業では、酵素(コラゲナーゼ)を膵管から注入し膵臓を消化する(膵臓消化工

程)。消化によって細くなった膵組織から、比重勾配を利用して膵島だけを集める(膵島純化工程)。こうして分離された膵島を直ちにあるいは1,2日間培養後に、レシピエントに局所麻酔下で門脈を通して肝臓内に移植する。

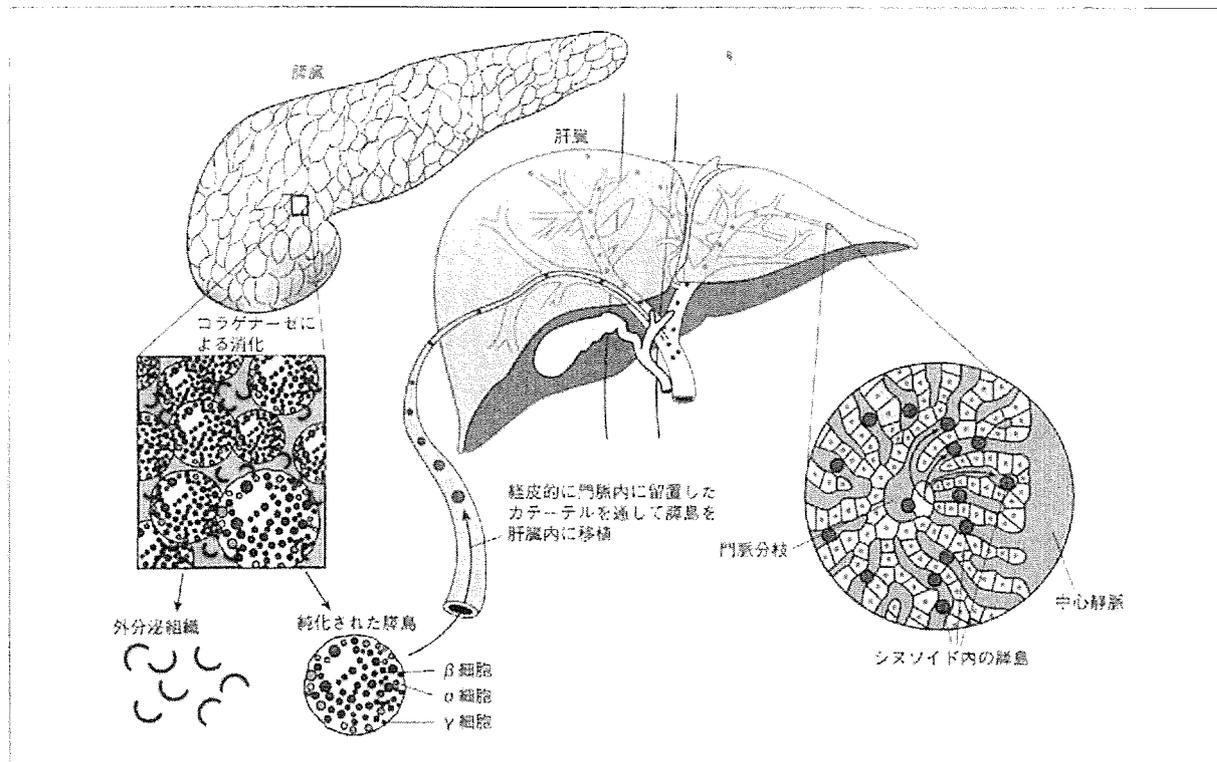
ドナーの種類によって、①脳死ドナー膵島移植、②心停止ドナー膵島移植、③生体ドナー膵島移植に分類できる。また術式によって、①膵島単独移植(islet transplant alone: ITA)、②腎移植後膵島移植(islet transplant after kidney: IAK)、③膵島腎同時移植(simultaneous islet kidney transplant: SIK)がある。ITAは腎機能が保たれている患者が対象で、現在最も多く行われている術式である。IAKは糖尿病性腎不全であらかじめ腎移植を受けた患者に対して膵島移植を追加するもので、最近IAKによる移植腎の保護効果が注目されている³⁾。SIKは、糖尿病性腎不全患者に対して膵島と腎臓を同時に移植するものであるが、現在は一部の施設で行われているのみである。

移植後合併症については、肝臓の穿刺部位からの出血、門脈閉塞などがあるが、膵島移植は侵襲の少ない手技で行えるため、移植に関連した重篤

key words

膵島移植, 膵島分離, インスリン依存状態糖尿病, エドモントンプロトコル, 免疫抑制剤, ドナー不足, 異種移植, トランスレーショナルリサーチ

図① 膵島移植の実際 (文献2より改変)



な合併症は報告されていない。

II. 世界の状況

臨床膵島移植は1970年代に始まった。当初は、膵島分離が難しいことと、移植後に拒絶のマーカーがないことから免疫抑制が困難であったため良い成績を得ることができなかった。ところが、2000年にカナダのアルバータ大学からエドモントンプrotocolが発表されて、移植成績が飛躍的に向上し世界中に広まった。このプロトコルが現在の臨床膵島移植の標準となっている。その主な特徴は、①免疫抑制剤にステロイドを使わずに、シロリムスと少量のタクロリムスを使用すること、②1人の患者に複数回の移植を行うこと、③腎機能が保たれている患者を対象とすることである¹⁾。現在では世界で60以上の移植施設があり、600人以上の患者がすでに移植を受けている。そして膵島移植に関連した死亡症例は1例もなく、高い安全性が確認されている。

移植後の成績に関しては、同じくアルバータ大学から移植後5年間の成績が発表された⁴⁾。まず

インスリン離脱率は移植後2年で約40%、5年で約10%であった(図②A)。これは膵臓移植の移植後5年で60~70%と比べてかなり低い値である。しかしながら、膵島の生着率(C-ペプチド陽性で判定)は80%と高い(図②B)。そのため、再びインスリン注射が必要となってもインスリンの基礎分泌がある人はHb_{A1c}^{糖化Hb}が6%台と血糖値の安定化は維持できていた。それに対して、インスリンの基礎分泌が残っていない人(C-ペプチド陰性)は、再び血糖値のコントロールが困難になっていた。

III. 日本の状況

日本では膵島移植は組織移植の範疇に入るため、制度上、脳死ドナーを用いることができず、日本組織移植学会が定めたガイドラインに基づいて世界でも珍しい心停止ドナー膵島移植を行っている。実施に際しては、膵・膵島移植研究会で定められた規則の下で行っている。2004年4月に京都大学で本邦初症例が実施された。当初は、エドモントンプrotocolに則って腎機能が保た

れている患者を対象に ITA を実施してきたが、2006年9月に膵・膵島移植研究会で IAK の実施が承認され始まっている。この場合、基本的に腎移植の免疫抑制法を使うことになっている。SIK の実施については今のところ制度上の問題で不可能である。

IV. 展望

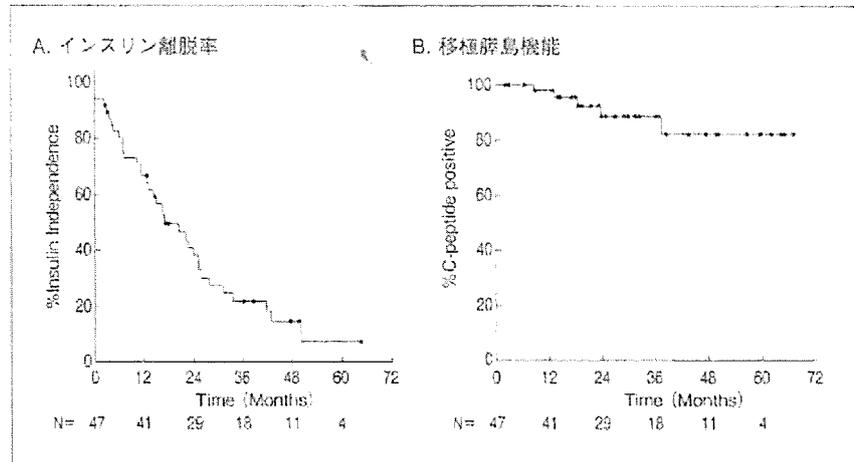
膵島移植は低侵襲で安全

性が高い治療法で、血糖値の安定化が得られるため糖尿病合併症の発症を予防できることが期待できる。しかしながら、改善しなければならない点はまだ多くある。具体的には、膵島分離で多くの膵島収量を得られるようにすること、移植後生着率を上げること、長期にわたってその生着を維持させるようにすることである。

私達の施設では多くの膵島収量を得るためにこれまで膵島分離技術の開発を行ってきた⁵⁾(**図③ A**)。欧米では膵島移植前の膵臓保存には膵臓保存液として開発された UW (University of Wisconsin) 液あるいは人工血液として開発された perfluorocarbon (PFC) と UW 液の2つの溶液で構成された二層保存法が用いられている。私達は臓器保存液として開発された Kyoto 溶液にトリプシン阻害剤を加えた M-Kyoto 溶液という膵島移植に特化した溶液を開発し、UW 液の代わりに膵臓保存工程に用いた。また、これを膵島純化工程にも応用することで、従来法よりも多くの膵島収量を得ることができた(**図③ B**)。そして臨床応用したところ、ヒト膵島分離 24 例のうち 20 例(83%)が移植基準を満たし、分離の成功率(移植率)を飛躍的に向上させた(**図③ C**)。そのうち 19 例を実際にインスリン依存状態糖尿病患者 8 名に移植したが、移植後必要インスリン量は減少し、特に複数回の移植を受けた 7 名中 3 名がインスリン治療から離脱することができた。

次に、移植後膵島生着率については移植早期の

図③ 膵島移植の成績 (文献 4 より改変)

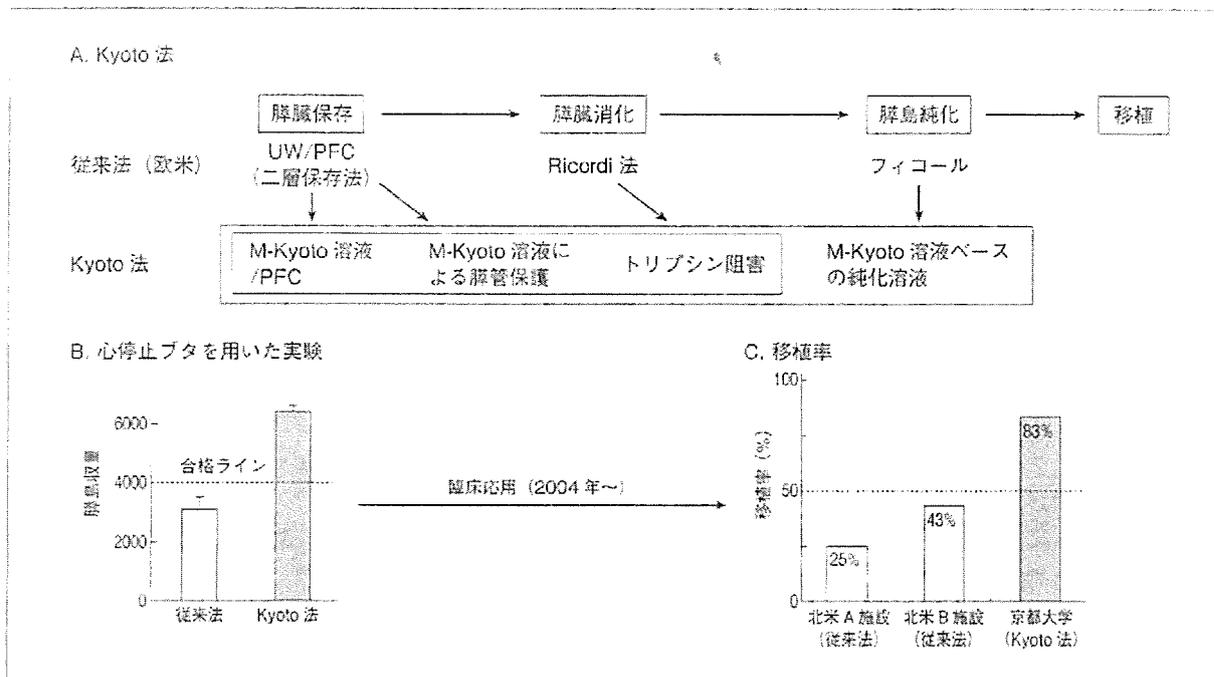


炎症反応を抑えることが重要であることが明らかになってきているが⁶⁾、それらの炎症反応を抑える方法については一部を除いてまだ実践段階にきていない。

長期にわたって移植膵島の生着を維持させる方法としては、deoxyseparin (DSG)、リツキシマブ、LEY29Y などの免疫抑制剤導入が試みられている。さらに、移植膵島のβ細胞を増殖させる目的で glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog の使用が試みられている。マイアミ大学から、膵島移植によっていったんインスリン離脱した後インスリン注射を再開した患者に GLP-1 analog の投与を試みたところ、再びインスリン離脱することができたとの発表があり、移植膵島の再生による長期成績改善の可能性が示唆されている。しかしながら、免疫抑制剤が細胞の再生を阻害している事実があり、移植膵島をさらに効率よく再生増殖させるためには免疫抑制剤を不要にまたは使用量を減量させる技術の開発も同時になされなければならない。

移植医療には深刻なドナー不足の問題がある。これまであまり使用されなかった心停止ドナー膵あるいは生体ドナー膵を用いることはこの問題を解決する1つの方法である。そのため日本の心停止ドナーを用いた膵島移植の成功は世界的に注目されている。また生体ドナー膵島移植については、2005年1月に京都大学で実施されたのが世界初の成功例となった⁷⁾。脳死ドナーでは通常2、

図④ 京都大学における膵島分離技術の開発



3回の移植が必要であるのに対して、一度のしかも半分の膵臓でレシピエントはインスリン離脱が得られた。生体ドナーの膵臓を用いることによって高品質・高収量の膵島が得られることが証明され、生体ドナー膵島移植を用いることの利点が明らかになった⁸⁾。

他にドナーの供給源としてブタ膵臓を用いた異種移植が欧米で本格的に検討されている。異種間の移植では非常に強い拒絶反応が起こるが、細胞性免疫を標的とした免疫抑制法によってブタ-サル間の異種膵島移植における拒絶を制御できることがすでに報告されている⁹⁾¹⁰⁾。ただしブタをドナーとした場合、内在性ウイルスのヒトへの感染が問題となるが、さらに研究が進めば近い将来臨

床応用される可能性が高いと考えられる。

おわりに

膵島移植は2000年以降臨床応用が加速され、高い安全性と重症糖尿病患者の血糖値の安定化、低血糖発作の減少によるQOLの改善といった治療効果が証明されている。まだ実験的医療ではあるが、糖尿病に対する細胞移植医療の臨床型として確立されつつあることは重要な意義がある。膵島移植は今後、多くの異なった学術分野が有機的に融合することによってトランスレーショナルリサーチのプロトタイプとしてさらなる発展を遂げることが予想される。

用語解説

1. Hb_{A1c}: 現時点より過去1～1.5ヵ月間の平均血糖値を

反映する検査値(正常値:5.8%以下)。

参考文献

- 1) Shapiro AMJ, Lakey JRT, et al : N Eng J Med 343, 230-238, 2000.
- 2) Robertson RP : N Engl J Med 350, 694-705, 2004.
- 3) Fiorina P, Folli F, et al : J Am Soc Nephrol 14, 2150-2158, 2003.
- 4) Ryan EA, Paty BW, et al : Diabetes 54, 2060-2069, 2005.
- 5) Matsumoto S, Iwanaga Y, et al : Transplantation 82, 460-465, 2006.
- 6) Yasunami Y, Kojo S, et al : J Exp Med 202, 913-918,

2005.
 7) Matsumoto S, Okitsu T, et al : Lancet 365, 1642-1644, 2005.
 8) Iwanaga Y, Matsumoto S, et al : Ann NY Acad Sci 1079, 335-339, 2006.
 9) Hering BJ, Schuurman HJ, et al : Nat Med 12, 301-303, 2006.
 10) Cardona K, Korbitt GS, et al : Nat Med 12, 304-306, 2006.

岩永康裕

- | | | | |
|-------|-----------------------------|-------|----------------------|
| 1992年 | 広島大学医学部医学科卒業
神戸大学医学部第一外科 | 2001年 | 神戸大学大学院修了 |
| 1993年 | 兵庫県立成人病センター外科 | 2002年 | 米国シンシナティー大学移植外科主任研究員 |
| 1994年 | 淀川キリスト教病院外科 | 2003年 | 京都大学医学部移植外科 |
| 1995年 | 神戸海岸病院外科 | 2006年 | 同附属病院臓器移植医療部助手 |
| 2000年 | 米国シンシナティー大学移植外科客員研究員 | 2007年 | 同助教 (名称変更) |

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個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