

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 コンジェ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 コンジェニックで、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<sup>a</sup> 抗原に対するアロ免疫応答性を検討した結果、RT1<sup>u</sup> レシビエントは “low responder” であり、RT1<sup>a</sup> レシビエントは “high responder” であるとした<sup>[1]</sup>。そこで、Klempnauer らは、LEW コンジェニックラットを用いて、RT1<sup>a</sup> から RT1<sup>u</sup> 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<sup>[2]</sup>。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 9.3 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 14.5 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）<sup>[3]</sup>。組み合わせとして、1) u MHC background で RT1C<sup>a</sup> → RT1C<sup>u</sup>, 2) a MHC background で RT1C<sup>u</sup> → RT1C<sup>a</sup>, 3) u MHC background で RT1C<sup>l</sup> → RT1C<sup>u</sup>, 4) l MHC background で RT1C<sup>u</sup> → RT1C<sup>l</sup>, 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<sup>a</sup>) から LEW (RT1<sup>l</sup>) 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

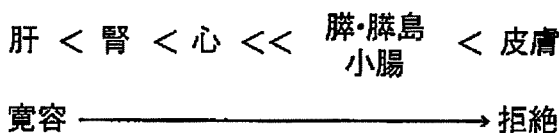


図 18.2 臓器による免疫原性の違い.

表 18.1 ラット MHC(RT1) 相異による移植臓生着日数の比較

ドナー →	レシピエント	disparity	グラフト生着日数	
			n	日数
RT1.A B D C	RT1.A B D C			
LEW.1A a a a a	LEW.1U u u u u	Class I+II	6	9.3 ± 0.5
LEW.1A a a a a	LEW.R6 u a a a	Class I (RT1.A)	6	14.5 ± 3.4
LEW.1A a a a a	LEW.R3 a a a u	Class I (RT1.C)	6	26, > 100(5)
LEW.R6 u a a a	LEW.R4 u u u a	Class II	5	26 ~ 33, 46

RT1.A, C: MHC クラス I, RT1.B, D: MHC クラス II

表 18.2 RT1.C 抗原相異による各種移植の生着日数の比較

ドナー →	レシピエント	グラフト生着日数				
		皮膚	骨髄	心臓	腎臓	脾臓
RT1.A B D C	RT1.A B D C					
LEW.R4 u u u a	LEW.1U u u u u	29	135	> 100	ND	> 100
LEW.R3 a a a u	LEW.1A a a a a	17	14	> 100	> 100	> 100
LEW.R14 u u u l	LEW.1U u u u u	19	ND	> 100	> 100	17
LEW.R15 l l l u	LEW l l l l	18	12	> 100	ND	> 100

ND: not done.

腎臓グラフトの生着を比較したところ、移植腎は永久生着したが、移植臓は全て拒絶されたこと、さらに、脾臓同時移植を行うと、移植腎は移植臓より長期に生着延長したと報告している<sup>[4]</sup>。また、Guymer と Mandel らは、角膜 (adult), 脾 (fetal), 皮膚 (fetal) を各々マウス腎被膜下に移植 (H-2<sup>d</sup> → H-2<sup>k</sup>) し、免疫原性 (immunogenicity) を比較した<sup>[5]</sup>。角膜に比して、脾と皮膚においてはクラス II 抗原の発現ならびに IL-6 の産生増強が認められ、拒絶されたと考えられた。

前述の Howard と Butcher の報告<sup>[1]</sup>を受け、Yamamoto らは PVG.R1 (RT1.A<sup>b</sup>B<sup>d</sup>C<sup>c</sup>) から PVG (RT1.A<sup>b</sup>B<sup>d</sup>C<sup>c</sup>) へのクラス I (RT1.A) disparity の “low responder” の系で、脾臓移植ならびに心臓移植を行うと、前者は拒絶されたのに対

して、後者は生着した<sup>[6]</sup>。このメカニズムとして、脾臓移植では心臓移植と異なり、CD4<sup>+</sup> T 細胞依存性の液性免疫が惹起されていることを示した。さらに、Maeda らは同じモデルで脾臓移植を行うと、移植臓と同様に拒絶されることを示した<sup>[7]</sup>。以上より、移植臓は他の臓器に比して、免疫原性が高いことより、免疫寛容が誘導しがたいことがわかる。

#### 4 移植臓に対する自己免疫応答

移植臓に対するもう1つ重要な免疫応答として、脾臓β細胞に対する自己免疫の再燃がある。これは一卵性双生児間での生体脾臓移植において明らかとなった。

ミネソタ大学ではこれまでに9例の一卵性双生児間での生体臓器移植の経験があり、このうち技術的に問題のなかったのは7症例であった。初期の3例では免疫抑制療法が行われておらず、移植後5~12ヵ月と早期にグラフト機能を喪失しインスリン依存状態となった<sup>[8]</sup>。後期の4例については、まずCsA導入前の1例にはアザチオプリン(AZP)が投与されたが、移植後3年での生検では膵島炎(isletitis)がみられ約70%の膵島の傷害が認められた。そこで、CsAを導入したが、移植後5年でインスリン依存状態となった。次いで、CsA導入後の3例のうち、通常免疫抑制療法(Minnesota ALGで導入し、CsAベースの維持療法)を行った場合には、移植臓は長期に生着(2002年で>14年、>11年)したが、減量の免疫抑制療法を行った1例では移植後1年の生検で膵島炎を認め、その後間歇的な抗T細胞抗体の投与を行うも、移植後8年でインスリン依存状態となった。したがって、一卵性双生児間での臓器移植においては免疫抑制を行わなければ、移植後早期に1型糖尿病の再燃が惹起され、低用量の免疫抑制療法ではその再燃を回避できず、通常免疫抑制療法が必要であると考えられた。

1996年、Tydenらは標準免疫抑制にもかかわらず、β細胞が選択的に障害された脳死下での膵腎同時移植2症例を報告した<sup>[9]</sup>。ともに、移植後2年半で再移植のため、グラフトが摘出された。肉眼的には正常で、組織学的には単核球浸潤を伴う膵島炎がみられ、拒絶の所見は認められなかった。免疫組織学的には、グルカゴン染色、クロモグラニン

A染色は陽性であったが、インスリン染色は陰性であった。Bosiらは臓器移植後の膵島に対する抗体(GAD-65, IA2)の出現と1型糖尿病再燃によるグラフト喪失との関連を示唆したが<sup>[10]</sup>、その後の研究によれば必ずしも抗体の存在だけでは説明されない。

さて、自己免疫応答を純粹に解析するためには、どうしても動物実験を導入しなければならない。我々は1型糖尿病モデルである、BBラット(RT1<sup>d</sup>)をレシピエントとし、MHCを共有するWFラット(RT1<sup>u</sup>)をドナーとする全膵十二指腸移植モデルを作製し1型糖尿病の再発ならびにその制御法を検討してきた。この移植モデルは無処置下では拒絶ではなく、1型糖尿病の再発が起こり、平均65.3日でケトアシドーシスにて死亡した(図18.3)。しかしながら、抗接着分子抗体にて免疫制御を行うと、レシピエントは>100日と良好な状態にて生存した<sup>[11]</sup>。また、BBラットは元来T細胞が少なく免疫不全状態にあることが知られているが、WFラットをドナーとして膵臓移植を行うと、膵臓ではドナー由来のキメラT細胞が34%と非常に高率に出現し、T細胞が増加して免疫不全が改善する。BBラットやNODマウスでは制御性細胞として機能するNKT(natural killer T)細胞が欠如していることが知られており、そこでこのキメラのなかにNKT細胞が出現して自己免疫反応を制御しているのではないかという仮説を立てた。

NKT細胞は、NK細胞受容体とT細胞受容体の両者を有する特異なT細胞で、免疫反応をTh1,

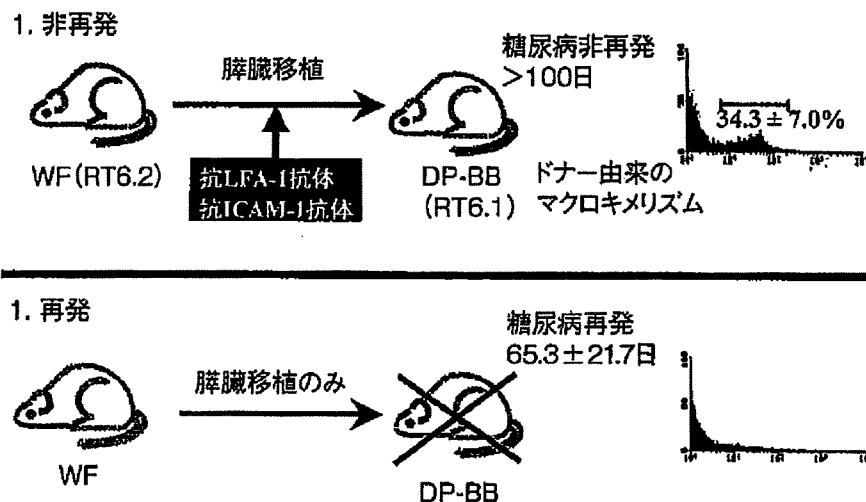


図18.3 1型糖尿病再発モデルと抗接着分子抗体による再発の制御。

Th2のいずれにもシフトさせることが可能であり、免疫調節に重要な働きをしていると考えられる。また、この細胞の分布は肝臓や骨髄に多いことが知られている。そこで、前述の膵臓移植を受けたBBレシピエントのキメラT細胞中のドナーNKT細胞の有無をみると、ドナー由来T細胞中にNKT細胞は21.6%も含まれており、またNKT細胞全体でみるとドナー由来NKT細胞は実に86.2%と高率に存在していた(図18.4)。血清中にはIL-4が有意に増加しており、ドナー由来NKT細胞が分泌するIL-4が免疫反応をTh2にシフトさせていると考えられた。

また、同じ実験系で、全膵十二指腸全体を移植した場合と膵島のみを移植した場合とを比較すると、

前者では生着延長が認められたが、後者では糖尿病の再燃がみられた<sup>[12]</sup>。おそらく、臓器としてもち込まれたときにはNKTの前駆細胞が存在し、これらが増殖しているのではないかと推測された。

以上より、免疫抑制下で誘導されたキメラT細胞中にNKT細胞が20~30%含まれており、そこから産生されるIL-4が免疫応答をTh2にシフトさせ、グラフトにおける1型糖尿病の再発を抑制されていると考えられた(図18.5)。

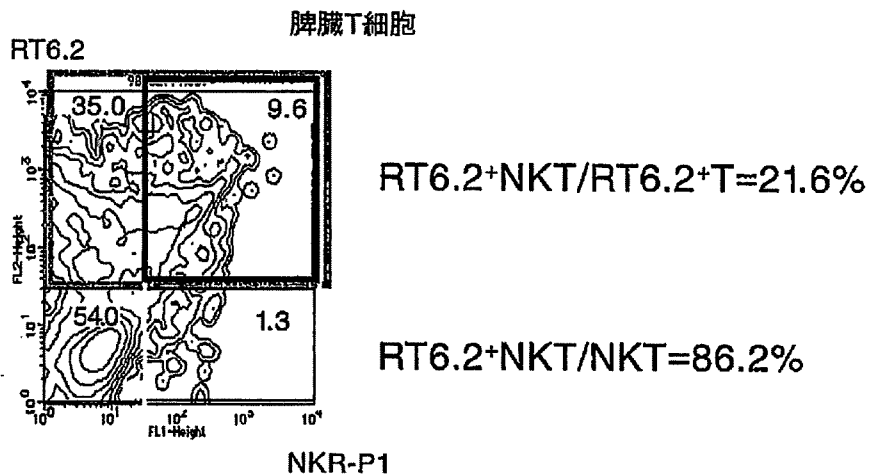


図18.4 膵臓移植後、1型糖尿病非再発ラット脾細胞のフローサイトメトリー(抗接着分子抗体投与)。

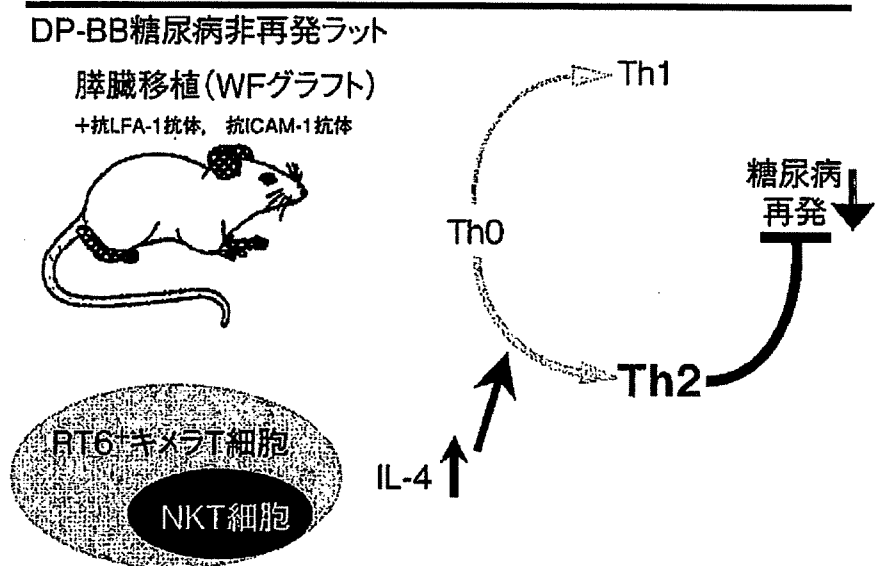


図18.5 1型糖尿病再発制御のメカニズム(仮説)。

## 5 移植膵に対する免疫寛容誘導 (induction of immunological tolerance)

移植膵は免疫原性が強いため、免疫寛容を導入することは困難であることはすでに述べた。しかしながら、これまでに膵グラフトの生着延長を図るべく、いろいろな試みがなされている。

donor specific blood transfusion (DST) に代表される、ドナー抗原 (血液) を投与してレシピエントの免疫応答を変化させる active enhancement は動物実験のみならず、臨床応用 (生体腎移植) も行われた。Bakes らは MHC が異なる, LEW.1A (RT1<sup>a</sup>) から LEW.1U (RT1<sup>u</sup>) ラットへの移植の系 (腎移植, 膵臓移植) において, DST の効果を検討した。移植腎は永久生着したが, 移植膵は延長効果を認めなかった<sup>[13]</sup>。一方, Leibel らは LEW (RT1<sup>u</sup>) から WF (RT1<sup>u</sup>) ラットへの膵臓移植において, DST を複数回行うことにより, 免疫寛容を誘導することができた<sup>[14]</sup>。以上の方法はいずれも DST から移植まで一定の期間が必要であり, 脳死下での移植には応用できない。そこで, 移植と同時にドナー抗原を投与し, 術後に短期間の免疫抑制を併用する方法が検討された。Cooke らはドナー抗原として全血または脾細胞を用い, 短期間の CsA と併用すると, 移植心は著明なグラフト延長効果を認めたが, 移植膵は延長を認めなかった<sup>[15]</sup>。

Bitter-Suermann らは膵臓と同時に脾臓を composite graft として移植することによって, 膵単独移植より生着延長効果があることを報告した<sup>[16]</sup>。しかしながら, 脾臓の合併移植では graft-versus-host disease (GVHD) の可能性がある。Schulak らは免疫抑制剤の使用により制御可能であるとしたが, この効果はドナー・レシピエント間での MHC disparity によって異なり, weak combination (F344 → LEW) では延長効果がみられたが, strong combination (ACI → LEW) ではそうした効果はみられなかった<sup>[17]</sup>。Sakuma らは, DA → LEW の strong combination でも, 高用量タクロリムスにより膵脾合併移植モデルで延長効果が得られたことを報告した<sup>[18]</sup>。さらに, そのメカニズムとして, 抗イディオタイプ抗体の関与を示唆している。

次に, T 細胞活性化に必須の第二のシグナル (補助刺激シグナル [co-stimulatory signal]) をブロックすることにより移植膵の生着延長を図る方法があ

る。第二のシグナルの主たる経路として, ICAM-1/LFA-1, B7/CD28 や CD40/CD40L がある (詳細は 7 章参照)。

ICAM-1/LFA-1 の経路を各々に対する抗体を用いて, 移植膵に対するアロ免疫応答<sup>[19, 20]</sup> および自己免疫応答<sup>[11, 12]</sup> を制御する試みが報告された。B7/CD28 の経路を選択的にブロックする方法として, CTLA4 分子と IgG<sub>1</sub> (CTLA4-Ig) の Fc 部分との可溶性融合蛋白が用いられ, 同種ならびに異種膵島の生着延長効果が得られた<sup>[21, 22]</sup>。また, CD40/CD40L の経路に対しては, ドナー抗原と抗 CD40L 抗体との併用にて, 同種ならびに異種膵臓移植で生着延長, 寛容が誘導された<sup>[23, 24]</sup>。

また, アロ免疫応答はドナーがもち込む "passenger leukocyte" により惹起されるという観点から, passenger leukocyte のなかでも, 抗原提示に重要な樹状細胞 (dendritic cell, DC) に対して免疫学的操作を加えようとする戦略がある。マウス膵臓移植の系で, 抗クラス II 抗体<sup>[25]</sup> や抗 DC 抗体<sup>[26]</sup> により, DC を除去して移植する方法や, また, 抗クラス II 抗体で膵臓を灌流して免疫原性を低下させてから膵臓を移植することにより, 生着延長を図る方法<sup>[27]</sup> が報告されている。

最後に, 最近の遺伝子導入の技術により, 移植前の臓器保存の間にアロ免疫応答を制御するような遺伝子を直接注入して, 移植臓器に発現させる方法が考えられている。CTLA4-Ig 遺伝子を, アデノウイルスベクターを用いて移植膵に発現させ, 同時に免疫抑制剤と併用することによりグラフト生着延長がみられた。BN ラットをドナー, LEW ラットをレシピエントとした全膵十二指腸移植モデルを用い, 移植直前に Ad.CTLA4-Ig を経門脈的に投与し, 術後の 3 日間タクロリムス (FK506) を用いた<sup>[28]</sup>。結果は表 18.3 に示したように, hAd.CTLA4-Ig のグラフト遺伝子導入と FK506 の併用により, グラフトの長期生着効果が認められた。

## 6 おわりに

以上より, 本章では移植膵に対する免疫応答について, アロ免疫応答のみならず, 自己免疫応答の両者を制御しなければならないことを主として実験的観点より述べた。実際の臨床の場では, 移植膵機能の低下した病態について, どちらの免疫応答が関与

表 18.3 CTLA4-Ig 遺伝子導入による移植生着延長効果

ドナー	レシピエント	グラフト処理	生存期間(日)	MST
BN	LEW	None	10, 11, 11, 12 12, 13	11.5
BN	LEW	Ad. LacZ	10, 10, 11, 13	11
BN	LEW	hAd.CTLA4-Ig ( $4 \times 10^9$ pfu)	15, 16, 16, 19	18.3
BN	LEW	FK506	14, 20, 20, 24	19.5
BN	LEW	hAd.CTLA4-Ig ( $8 \times 10^9$ pfu)	30, 31, 46, 49, >100 × 2	> 59.3
BN	LEW	hAd.CTLA4-Ig + FK506	>106, >108, >156, >186 × 2, >194	> 156

MST: 生存期間中央値。

\*  $p < 0.05$  \*\*  $p < 0.01$  (Student's test)

しているのか、時にその説明に苦慮することを経験する。それぞれの免疫応答制御に関する条件は同じであるとは考えられず、各々の至適条件が存在すると思われる。こうした研究は、臨床からはなかなか見出すことが難しく、小動物を用いた実験系による検討から生まれてくると考えられる。

(伊藤壽記, 鳥 正幸)

## 参考文献

- Howard JC, Butcher GW (1981) The mechanism of graft rejection and the concept of antigenic strength. *Scand J Immunol* 14:687-691
- Klempnauer J, Wonigeit K et al. (1983) Pancreas whole organ transplantation in the rat: differential effect of individual MHC regions. *Transplant Proc* 15:1308-1310
- Klempnauer J, Steiniger B et al. (1987) Effects of the RT1.C region in rat allotransplantation. *Transplant Proc* 19:713-715
- Vogt P, Hiller WF et al. (1992) Differential response of kidney and pancreas rejection to cyclosporine immunosuppression. *Transplantation* 53:1269-1272
- Guymer RH, Mandel TE (1994) A comparison of corneal, pancreas, and skin grafts in mice. A study of determinants of tissue immunogenicity. *Transplantation* 57:1251-1262
- Yamamoto S, Ito T et al. (1994) The rejection mechanism of rat pancreaticoduodenal allografts with a class I MHC disparity. *Transplantation* 57:1217-1222
- Maeda A, Ito T et al. (1998) Difference in immunologic responses between pancreatic and islet transplantation in "low responder" rat combinations with class I MHC disparity. *Transplant Proc* 30: 550-551
- Sutherland DER, Sibley R et al. (1984) Twin-to-twin pancreas transplantation: Reversal and reenactment of the pathogenesis of type I diabetes. *Trans Assoc A Phys* 97:80-87
- Tyden G, Reinholt FP et al. (1996) Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med* 335:860-863
- Bosi E, Bottazzo GF et al. (1989) Islet cell autoimmunity in type 1 diabetic patients after HLA-mismatched pancreas transplantation. *Diabetes* 38:82-84
- Uchikoshi F, Ito T et al. (1996) Restoration of immune abnormalities in diabetic BB rats after pancreas transplantation. I. Macro-chimerism of donor-graft-derived RT6<sup>+</sup>T cells responsible for restoration of immune responsiveness and suppression of autoimmune reaction. *Transplantation* 61:1629-1636
- Tori M, Ito T et al. (2000) Importance of donor-derived lymphocytes in the protection of pancreaticoduodenal or islet grafts from recurrent autoimmunity. A role for RT6<sup>+</sup>NKR-P1<sup>+</sup>T cells. *Transplantation* 70:32-38
- Belktaş H, Jorns A et al. (1997) Differential effect of donor specific blood transfusion after kidney, heart, pancreas, and skin transplantation in major histocompatibility complex-incompatible rats. *Transfusion* 37:226-230
- Leibel BS, Martin JM et al. (1994) Pretreatment with increasing doses of donor pancreas or whole blood induces tolerance to allogeneic pancreatic transplantation. *Transplant Proc* 26:3709-3714
- Cooke JC, McBride JL et al. (1989) A comparison between pancreas and heart allotransplantation after administration of donor-specific antigen and cyclosporine. *Transplantation* 48:15-19
- Bitter-Suermann H, Save-Soderbergh J (1978) The course of pancreas allografts in rats conditioned by spleen allografts. *Transplantation* 26:28-34
- Schulak JA, Englestad KM (1989) Immunologic consequences of combined pancreas-spleen transplantation in the rat. *J Surg Res* 47:52-58
- Sakuma Y, Uchida H et al. (2001) High dose tacrolimus and lengthy survival of the combined rat pancreas/spleen graft in a high-responder combination. *Transpl Immunol* 9:37-42
- Uchikoshi F, Ito T et al. (1995) Anti-ICAM-1/LFA-1 monoclonal antibody therapy prevents graft rejection and IDDM recurrence in BB rat pancreas transplantation

- Transplant Proc 27:1527-28
20. Kawabe A, Kimura T et al. (1996) anti-adhesion(anti-ICAM-1 and anti-LFA-1)therapy in a rat pancreas transplantation model Transplant Proc 28:1808-1811.
  21. Tran HM, Nickerson PW et al. (1997) Distinct mechanisms for the induction and maintenance of allograft tolerance with CTLA4-Fc treatment. J Immunol 159:2232-2239
  22. Lenschow DJ, Zeng Y et al. (1997) Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA-4Ig. Science 257:789-792
  23. Parker DC, Greiner DL et al. (1995) Survival of mouse pancreatic islet allografts in recipients treated with allogeneic small lymphocytes and antibody to CD40 ligand. Proc Natl Acad Sci USA 92:9560-9564
  24. Kenyon NS, Hatzipetrou M et al. (1999) Long-term survival and function of intrahepatic islet allografts in rhesus monkeys treated with humanized anti CD154. Proc Natl Acad Sci USA 96:8132-8137
  25. Faustman D, Hauptfeld V et al. (1981) Prolongation of murine islet allograft survival by pretreatment of islets with antibody directed to Ia determinants. Proc Natl Acad Sci USA 78:5156-5159
  26. Faustman D, Steinman RM et al. (1984) Prevention of rejection of murine islet allografts by pretreatment with anti-dendritic cell antibody. Proc Natl Acad Sci USA 81:3864-3868
  27. Lloyd DM, Cotler SJ et al. (1989) Pancreas-graft immunogenicity and pretreatment with anti-class II monoclonal antibodies. Diabetes 38:104-108
  28. Miao G, Ito T et al (2004) Development of donor-specific immuno-regulatory T cells after local CTLA4Ig gene transfer to pancreatic allograft. Transplantation 78:59-64, 2004

## 24章 移植臓の長期予後

### 1. はじめに

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

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

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

### 2. 膵臓移植レシピエントの生命予後について

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

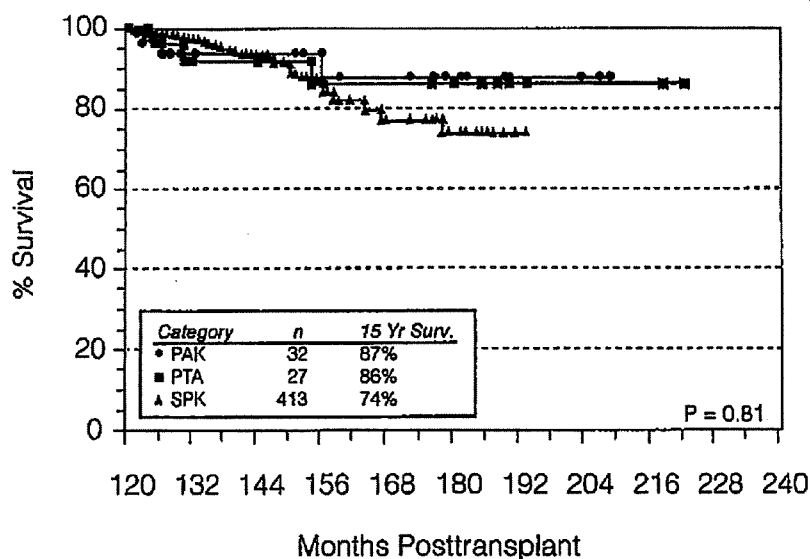


図24.1 移植臓が10年以上機能しているレシピエントの長期生存率。



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

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

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

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

### 3. 移植臓の長期予後について

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

移植臓の15年生着率でみると、SPK では69%,

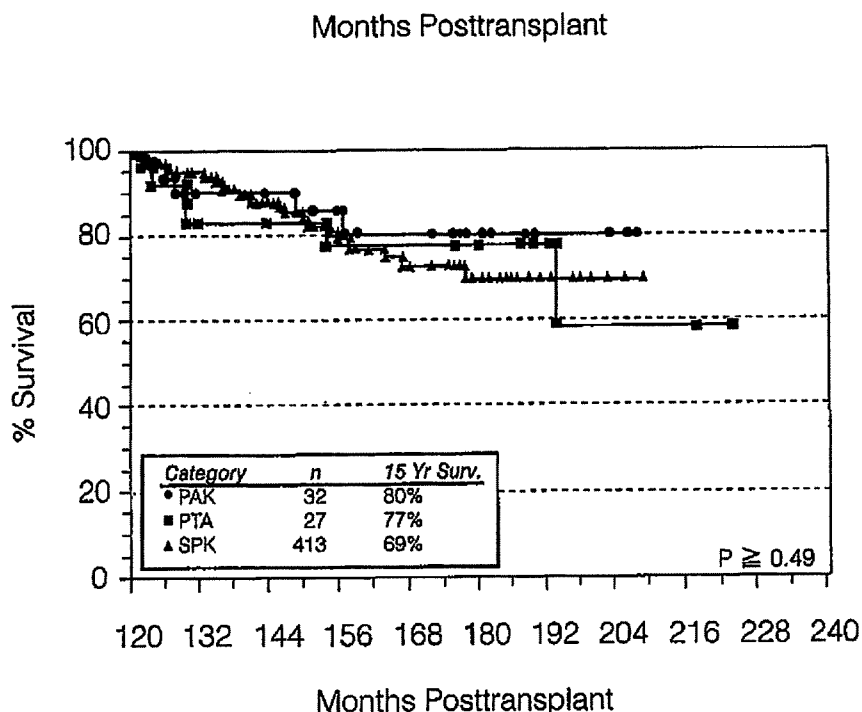


図 24.2 移植臓が10年以上機能しているレシピエントの長期移植臓正着率

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

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

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

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

## 4. SPK vs KTA

### 4.1. KTAが勝っていた初期のスタディ

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

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

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

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

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

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

#### 4.2. SPKが優れている最近のスタディ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5. PTA と PAK

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

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

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

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

の腎移植が考慮されるべきである。

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

## 6. 膵臓移植遠隔期における糖尿病合併症

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

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

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

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

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

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

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

## 7. 膵臓移植遠隔期における外科的合併症

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

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

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

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

(伊藤壽記, 寺岡 慧)

## 参考文献

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

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

## 特集「組織移植の現状と今後の展望」

## 膵島移植の現状と展望

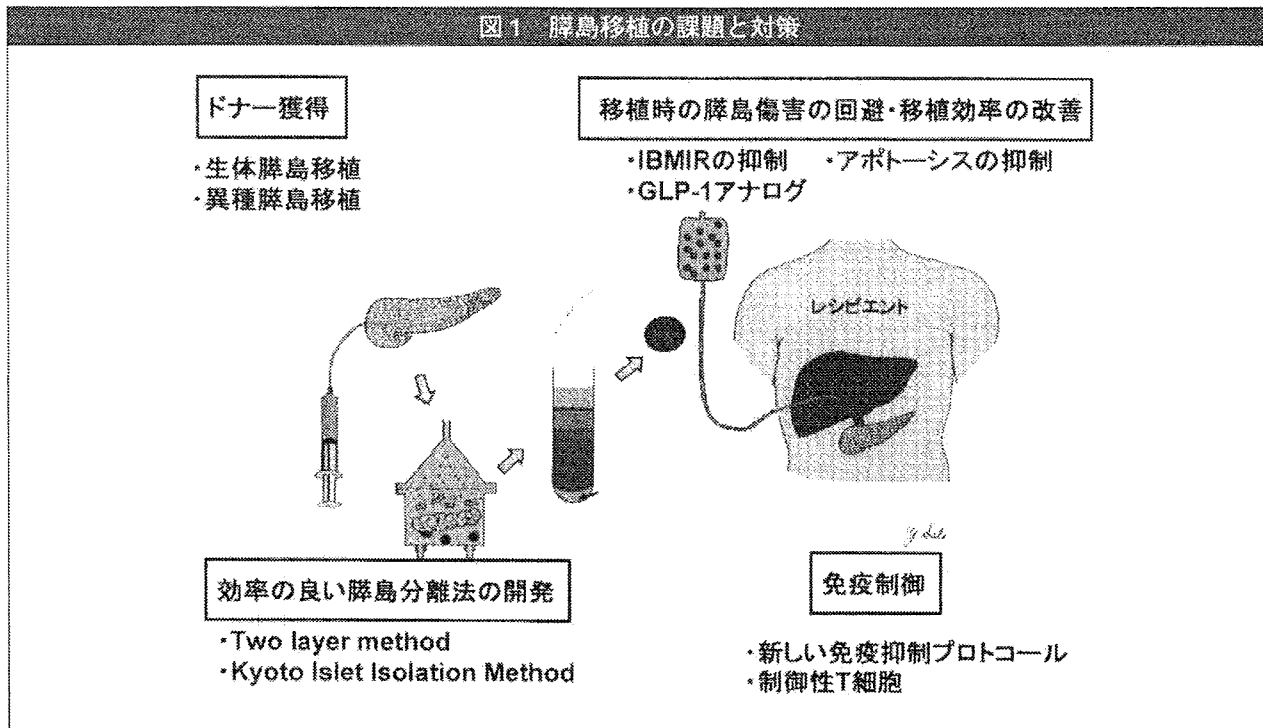
穴澤貴行, 斎藤拓朗, 佐藤佳宏, 見城 明, 木村 隆,  
塚田 学, 伊勢一哉, 後藤満一  
福島県立医科大学医学部第1外科

### はじめに

難治性糖尿病, 特に糖尿病専門医の指導によっても血糖コントロールが不良な1型糖尿病の患者は, 生活の質の低下のみならず重症低血糖発作あるいはケトアシドーシスなどによる生命の危機にさらされている。このような難治性糖尿病ではインスリン分泌が廃絶しており, 根治的治療を目指して, 膵臓移植と膵島移植が行われている。膵臓移植は米国を中心として全世界で年間1,600例前後施行されている<sup>1)</sup>。対象は1型糖尿病であるが, ほとんどの症例は腎不全を伴った症例で, 膵腎同時移植が行われている。また, 症例数は少ないが, 糖尿病性腎症発生前には膵単独移植が, 腎不全症例に対しては腎移植が先に実施され, その後膵移植を実施する場合もある。膵臓移植は優れた治療効果を示すが血管吻合を伴う開腹手術を必要とし, さらに低侵襲的なアプローチが望まれていた。膵島移植は, 膵臓のごくわずかな割合を占めるに過ぎない内分泌組織である膵島のみを取り出して移植する方法で, 患者への手技に伴う侵襲はきわめて低い。

1960年代に膵臓から膵島を分離する手段としてコラゲナーゼ消化と比重遠心法を組み合わせた方法が報告され<sup>2)</sup>, 1977年にミネソタ大学より初めての臨床膵島移植が報告された<sup>3)</sup>。しかし, 1990年から1999年における1型糖尿病237例に対する膵島移植の成績は, 膵島生着率(移植1年目の血中C-peptide 0.5 ng/ml以上)が41%, 移植後1年以降のインスリン離脱率が11%と, その成績は他の臓器移植に比べ不良であった<sup>4)</sup>。この中に含まれる多くのレシピエントは腎移植後の症例か, もしくは腎移植と同時に膵島が移植

された。しかし, 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・プロトコールによる膵島移植により移植後1年におけるインスリン離脱率80%という成績が報告されてから<sup>5)</sup>, 膵島移植は全世界に広まった。1999年から2004年の5年では43施設において471人も患者に膵島移植が行われるようになった<sup>6)</sup>。このプロトコールは, 腎機能に障害のない症例で膵島単独移植を行うこと, 免疫抑制剤としてはsirolimusを中心にdaclizumabと低容量のtacrolimusを組み合わせてステロイドを使用しないこと, 分離した膵島はただちに移植し(新鮮膵島移植), 移植膵島が十分な量に達するまで複数回移植することなどを特色とする。2005年にはエドモントン・プロトコールによる膵島移植65例の5年間のフォローアップ成績が発表された<sup>7)</sup>。65例中52例が2回の移植を, 11例が3回の移植を行い, 移植症例における内因性インスリン分泌の指標となるC-ペプチドの陽性率は5年後で80%と良好であった。C-ペプチドの陽性例ではHbA1cが8.0%程度から6.7%程度にまで改善し, また, 重症低血糖からの回避が図られ, 1型糖尿病患者のQOLは著しく改善されることが明らかとなった。しかし, インスリン離脱率は移植後1年で約80%, 3年で約20%, 5年で10%以下と除々に低下することが報告され, 現在のプロトコールでは長期的にはインスリン投与からの離脱は難しいことも明らかとなった。長期生着を得るためには, ①効率の良い膵島分離法の開発, ②移植時の膵島傷害の回避, ③免疫制御, ④ドナー獲得が世界的な課題として挙げられるが(図1), わが国では次項に述べるように心停止ドナーが用いられるため, さらにこれらの事項の閾値が低い。本稿で



は、2006年7月に開催された国際移植学会とアメリカ移植学会の joint congress である World Transplant Congress (WTC) においての膵島移植に関する最新の情報をまじえ、それぞれの問題点に関する今後の動向を紹介する。

### ■ ■ わが国における膵島移植の現況

わが国では1997年、膵・膵島移植研究会内に膵島移植実施を目的とする膵島移植班が発足し、移植医や糖尿病内科医、腎臓内科医などを含むワーキンググループを中心として、日本組織移植学会および日本移植学会と連携しながら臨床膵島移植の準備を進めてきた。

膵島移植には凍結保存膵島を用いる方法もあるが、欧米での臨床成績を踏まえて、わが国では分離直後に膵島移植を施行する新鮮膵島移植が優先されている。膵臓摘出から移植までの時間を短縮するために、全国を分離・凍結施設を中心とするブロック単位に分け、各ブロックで膵臓摘出・分離（凍結）・移植を行うこととしている。分離・凍結施設は北から東北大学、福島県立医科大学、国立病院機構千葉東病院、京都大学、神戸大学、福岡大学に2007年4月より実施可能となった大阪大学を加えた7施設である。

ドナーの適応は、日本組織移植学会の「ヒト組織を利用する医療行為に関するガイドライン」<sup>9)</sup>に基づいて感染症などを除外し、さらに①年齢が70歳以下、②温阻血時間は原則30分以内、③摘出膵保存法はUW液による単純浸漬保存または二層法を用いる、などを満たした場合、ドナーとして適切であると判断される。本邦では膵島移植は組織移植として分類されており、脳死ドナーから摘出した膵グラフトの多くは膵臓移植に使用されており、心停止ドナーから摘出した膵臓を利用せざるをえず、主に脳死ドナーから摘出した膵臓を利用する欧米諸国とは異なる状況にある。

膵島移植の適応となるレシビエントは、内因性インスリン分泌が著しく低下し、インスリン治療を必要とする状態で、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な、75歳以下の患者である。禁忌の条件としては重度の心・肝疾患、アルコール中毒、感染症、悪性腫瘍の既往、重症肥満、未処置の網膜症などが挙げられている。糖尿病性腎症に関しては、免疫抑制剤の副作用による腎機能の悪化を考慮してⅢA期までを適応としている。腎移植後の症例では、移植後6カ月以上経過し、クレアチニン1.8 mg/dl以下で直近6カ月の血清クレアチニンの上昇が0.2以下で、ステロイド内服量10 mg/dl以下、などの基準で移植の対象とし、免疫抑制剤は原則として腎移植後



に使用している薬剤を用いることなどを定めている。レシピエント候補者として、2006年8月23日までで135名が膵島移植班事務局（福島県立医大外科学第一講座内）へ登録されている。わが国では2004年に第1例目の臨床膵島移植が施行され、2006年9月までに主として心停止ドナーによる51回の膵島分離と24回の移植が13人のレシピエントに行われた（表1）。このうち3人がインスリン治療から離脱し、その他全例でインスリン投与量の減少と、無自覚性低血糖発作からの解放が得られている<sup>10)</sup>。このことは心停止ドナーからの膵島移植も可能であるということを示したものである。

### 膵島分離過程におけるトピックス

膵島分離とは、摘出した膵臓からそのほとんどを占める外分泌腺組織を除いて、インスリンを産生する膵島のみを取り出す作業である。膵島移植のプロトコルでは分離した膵島を移植に供するか否かについて一定の基準を設けており、その多くはエドモントン・プロトコルに準拠している。本邦でも膵・膵島移植研究会膵島移植班が作成した膵島移植実施マニュアルに従い、レシピエント体重当たり5,000 IEQ/kg以上の

収量があり、純度30%以上、組織量10ml未満、viability 70%以上、エンドトキシン5 IU/kg未満、グラム染色陰性などの基準を膵島分離の結果が満たした場合に新鮮膵島移植を行うこととされている。

膵臓内に膵島は100万～150万个存在するが、現時点での標準的な膵島分離技術で回収できるのは、その20-50%であるとされる<sup>11)</sup>。膵島移植が組織移植のひとつとして整理される本邦では、脳死ドナーの多くは膵臓移植に使用され、心停止ドナーから摘出した膵臓を膵島移植に用いることとなる。このためドナーの死戦期に関連する温阻血時間が長く、さらに搬送を目的とした保存による冷阻血が加わるため、脳死ドナーの場合と比べ不利な条件下での膵島分離を余儀なくされている。従って、保存に伴う膵島に対する温・冷虚血障害の軽減と分離数の増加をもたらす工夫が必要とされ、本邦でもその研究が盛んである。

虚血障害の軽減のための工夫としては近年、two layer method (TLM)の有用性が注目されてきた。TLMとは、UW液と酸素化perfluorochemical (PFC)の二層からなる液に摘出膵を浸漬し冷保存中に膵グラフトに対して酸素を供給する方法である。この方法を用いることにより膵摘出に伴う温・冷阻血障害からの機能回復効果が報告されてきた<sup>12)13)</sup>。これまでTLMでは

表1 本邦膵島移植症例の概要

実施例	年齢・性	移植回数	移植後のインスリン量
1	30代・女性	2	インスリン離脱
2	10代・女性	1	インスリン減量
3	30代・男性	3	インスリン減量
4	30代・女性	3	インスリン減量
5	40代・女性	3	インスリン離脱
6	30代・男性	3	インスリン減量
7	30代・女性	1	インスリン減量
8	50代・男性	3	インスリン離脱
9	20代・女性	1	インスリン減量
10	30代・女性	1	インスリン減量
11	30代・女性	1	インスリン減量
12	30代・男性	1	インスリン減量
13	30代・男性	1	インスリン減量

<http://square.umin.ac.jp/JITR/seiseki.htm> (2007年3月12日接続) より引用

UW 液のみで保存した場合と比べて、分離膵島の量がおよそ2倍になると報告されてきたが、WTCでのNordic Networkでの大規模な臨床試験による比較報告によると、214例の臨床症例をTLMとUW液のみで保存した2群に分けて収量・移植成績などを比較し、TLMの有用性は見出せなかったと報告された。また最近報告された別の報告においても、TLMの臨床における有用性は証明されず<sup>14)</sup>、全例にTLMを適用すべきかについては依然として検討の必要がある。

また、京都大学グループからはKyoto Islet Isolation Method (KIM)が報告された。この方法では、心停止ドナーに対し、心停止前に留置した大動脈内ダブルバルーンカテーテルを用いて膵臓をただちに冷却灌流する急速中心冷却法に、膵摘出後の細胞保護効果のあるM-Kyoto Solutionの膵管内注入、さらにPFCとM-Kyoto Solutionを組み合わせたmodified two layer methodによる膵の冷保存を行い、また、膵島消化の過程ではウリナスタチンによるトリプシン活性の抑制、純化の過程では従来のFicollに換えて比重をきめ細かく設定しうるiodixanolを用いる、などの工夫を加えた<sup>15)</sup>。その結果、心停止ドナー19例からの膵島分離中、17例で膵島移植可能となるという良好な結果が得られた<sup>16)</sup>。この方法ではドナーが高齢で慢性膵炎の既往がある場合には十分な収量が得られないものの、ドナーの性別、BMI、病院滞在日数、血液生化学検査の結果に左右されず、良好な結果を取めている<sup>17)</sup>。

その他、分離過程における温阻血障害を軽減する方法として酸素供給源であるoxygenated polymerized, stroma-free-hemoglobin-pyridoxalatedを膵管内に注入する方法<sup>18)</sup>、分離過程に使用する溶液に抗酸化作用を有するN-acetyl cysteineを加えることで、分離過程におけるアポトーシスを抑制し、膵島分離収量を増加しうるとの報告<sup>19)</sup>などの膵島分離過程における工夫がWTCにおいて報告された。

## ■ ■ 膵島移植過程におけるトピックス



膵島移植の過程におけるトピックスとしては移植直後の免疫反応の制御、膵島β細胞数増加作用あるいはアポトーシスの軽減作用を有する薬剤、さらに移植手技や免疫抑制剤による術後合併症についての報告が挙げられる。

現在の膵島移植では、局所麻酔下に肝臓の門脈を穿

刺し門脈内へ膵島を移植する方法が一般的である。しかし、移植直後に引き起こされる非特異的炎症反応による移植膵島の細胞死により多くの膵島が失われ、経門脈的に移植された膵島はその25-50%しか生着しないとされている<sup>20)</sup>。この炎症反応はinstant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR)と称され、血小板、凝固系、および補体系の活性化が関与する反応である。このIBMIRを介する移植後早期の移植膵島の減少を防止するために、膵島に抗tissue factor抗体を加えて培養しその後移植する方法を試みたところ移植膵島の機能が持続されたことが報告された<sup>21)</sup>。この他、NF-κB阻害剤(DHMEQ)移植前投与によるIBMIR抑制<sup>22)</sup>、Lundらが報告した移植前膵島に対する糖質コルチコイド処理によるIBMIR抑制による移植後早期の移植片機能消失予防などが報告された。移植膵島の生着向上のためにIBMIRを抑制する工夫がはかられている。

また、glucagons-like peptide-1 (GLP-1)アナログであるexenatideの利用も注目されている。GLP-1アナログは2005年にアメリカで2型糖尿病の治療薬として承認されたもので、β細胞数増加とインスリン分泌促進、胃内容排出遅延やグルカゴン分泌の抑制作用などを有する。Exenatideを膵島移植後のレシピエントに皮下投与すると、比較的少ない量の膵島を移植した場合でもインスリン離脱を可能にしうるとの報告があり、その有用性が注目されている<sup>23,24)</sup>。また、移植後の膵島のアポトーシスを防ぐために、caspase阻害剤<sup>25)</sup>、エリスロポエチン<sup>26)</sup>などを用いたとの報告があり、移植膵島の生着向上をきたしうる薬剤として期待される。

膵島移植における合併症についての報告もあり、移植手技に伴うものとして腹腔内出血17%、門脈血栓12%であったが、外科的処置が必要となるような重篤な合併症はなく、免疫抑制に伴う合併症としては、貧血(54%)、白血球減少(42%)、口腔内潰瘍(50%)、ウイルス性心筋炎(8%)、などが報告された<sup>27)</sup>。これまでも膵島移植では移植手技に伴う重篤な合併症は少ないとされてきたが、今後は免疫抑制に伴う合併症をさらに減らすことが課題のひとつと考えられる。

## ■ ■ 免疫抑制に関するトピックス



エドモントン・プロトコールでは、mTOR阻害剤であるrapamycin (sirolimus)を中心に抗IL-2受容体抗

体 (daclizumab) と低容量の tacrolimus を組み合わせ、ステロイドを用いない免疫抑制法により移植成績の改善を認め、免疫抑制法の工夫も膵島移植成功の重要な key のひとつであることが示された。現在も、この方法は膵島移植における免疫抑制療法の主流となっており、2006 年には約 60% の症例で採用されており<sup>28)</sup>、本邦の膵・膵島移植研究会膵島移植班でも daclizumab を basiliximab に替えた方法が採用されている。

しかし、この方法を用いても 1 人のドナーから分離した膵島で 1 人のレシピエントのインスリン離脱が得られる、いわゆる one donor-one recipient は達成されていなかった。ミネソタ大学の Hering らは、体重 70 kg 以下、インスリン投与量 40 U/日以下、初回移植例、CCr 60 ml/min 以上、門脈圧亢進症がなく肝機能正常者であるという厳格な基準に基づいて選んだ 8 例の 1 型糖尿病患者に、 $7,271 \pm 1,035$  IEQ/kg の膵島を移植し、anti-thymocyte globulin、抗 TNF  $\alpha$  抗体 (etanercept)、daclizumab による導入療法に続いて、MMF、sirolimus 主体の維持療法を行い、全例 1 回の移植でインスリン離脱し、さらに 8 例中 5 例は 1 年を経過してもインスリン離脱状態を維持していることを報告した<sup>29)</sup>。WTC では、同グループから膵島移植における新たな免疫抑制法として anti-thymocyte globulin, etanercept, cyclosporine, everolimus を用いた方法が報告され、重篤な有害事象なく 6 例中 5 例でインスリン離脱が得られている<sup>30)</sup>。

免疫抑制剤はどの薬剤も副作用を有するため、膵島移植の長期成績改善の方策としての免疫寛容誘導は夢の治療法である。この分野では、免疫応答を抑制的に制御して免疫系における恒常性の維持に重要な役割を果たすとされる制御性 T 細胞 (CD4+CD25+T regulatory cells: Treg) が注目されており、拒絶反応の抑制のみならず移植免疫寛容の誘導においても重要であることが示されつつある<sup>31)</sup>。WTC では、マウスの同種異系移植モデルを用い、膵島移植と同時に移植局所へ  $4 \times 10^5$  個の制御性 T 細胞を投与することにより 100 日以上以上の生着が得られたとする報告<sup>32)</sup>、あるいは IL-2 の存在下に抗 CD3 抗体と TNF レセプターファミリーのメンバーである 4-1 BB のリガンドを作用させることにより体外で制御性 T 細胞の増殖・分化を誘導する可能性<sup>33)</sup>、樹状細胞の制御性 T 細胞への関与<sup>34)</sup>などの報告があり、制御性 T 細胞を用いたドナー抗原特異的免疫寛容誘導のメカニズムは解明されつつあるが、今後さらに臨床応用に向けての研究が望まれる。

## ドナー不足に対する対策



前述のように、one donor-one recipient を目指す試みが進んでいるものの、現状では、インスリン離脱のためには 1 人のレシピエントに対し 2~3 回の膵島移植を必要とする。このため、他の臓器移植以上にドナー不足が問題となる。ドナー不足の解決方法としては生体膵島移植と異種移植が注目されている。

生体ドナーによる膵島移植、すなわち生体膵島移植は京都大学で本邦第 1 例目が行われ<sup>35)</sup>、この症例の経過<sup>36)</sup>は WTC でも報告された。生体膵島移植では、海外における脳死ドナーにおける膵島分離の経験から全膵から分離される膵島数は膵体尾部から分離される膵島数と有意差がない点に着目し、術前のドナー耐糖能評価および CT による膵体積評価から膵体尾部を切除してもドナー耐糖能を維持することが可能な膵切離線を設定し、ドナー膵体尾部を切除して同部から膵島分離を行う方法である。脳死の過程を経ていないため分離される膵島収量は比較的多く、脳死ドナーによる全膵からの膵島収量を上回り 1 回の移植でインスリン離脱を得ることができた。しかしドナーに対する手術侵襲とレシピエントの長期成績が不明であるなど、今後検討すべき問題も多い。

異種膵島移植は大きな可能性を秘めている。Valdes は、1 型糖尿病の小児に対し、アルギン酸でマイクロカプセル化したブタ膵島を sertoli 細胞とともに皮下に移植し、血糖の安定化が得られたことを報告している<sup>37)</sup>。WTC では、Emory 大学の Cardona らにより、遺伝子改変を受けていないブタをドナーとしたサルへの異種膵島移植において、抗 IL-2 受容体抗体、抗 CD 154 抗体の短期投与と rapamycin, belatacept による免疫抑制維持療法による長期生着の可能性が報告された<sup>38)</sup>。繁殖が容易なブタをドナーとする異種移植は魅力的であるが、ブタからヒトへの異種移植の臨床応用では、超急性拒絶反応の対策、ブタ内因性レトロウイルス (PERV) 感染の可能性、倫理的問題等が指摘されている。

## おわりに



WTC における話題をまじえ、膵島移植の現状と課題に対する取り組みを紹介した。現在、世界中の施設で盛んな研究により膵島分離技術の改良や移植効率の改善が進みつつあり、免疫寛容誘導、異種移植などの

新しいアプローチにより、免疫抑制療法の問題点やドナー不足の問題にも解決の方向が示されていくものと期待される。本邦では、主として心停止ドナーからの膵島移植が行われているため検討すべき課題も多いが、膵島移植を1型糖尿病の治療法のひとつとして定着させるために本邦独自の研究の進展が望まれる。

### 文 献

- 1) Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433-455.
- 2) Moskalewski S. Isolation and culture of the islets of Langerhans of the guinea pig. *Gen Comp Endocrinol* 1965; 44: 342-353.
- 3) Lacy PE, Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35-39.
- 4) Najarian JS, Sutherland DE, Matas AJ, *et al.* Human islet transplantation. *Transplant Proc* 1977; 9: 233-236.
- 5) Islet Transplantation Registry, Newsletter 2001; #9, Vol.8.
- 6) Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, *et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-238.
- 7) Shapiro AM, Lakey JR, Paty BW, *et al.* Strategic opportunities in clinical islet transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1304-1307.
- 8) Ryan EA, Paty BW, Senior PA, *et al.* Five-year follow-up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060-2069.
- 9) 北村惣一郎, 島崎修次, 糸満盛憲, 他. 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* 2003; 2: 41-58.
- 10) <http://square.umin.ac.jp/JITR/index.htm>. Accessed 1 March 2007.
- 11) Ricordi C, Lakey JR, Hering BJ. Challenges toward standardization of islet isolation technology. *Transplant Proc* 2001; 33: 1709.
- 12) Tsujimura T, Kuroda Y, Kin T, *et al.* Human islet transplantation from pancreata with prolonged cold ischemia using additional preservation by the two-layer (UW solution/perfluorochemical) cold-storage method. *Transplantation* 2002; 74: 1687.
- 13) Tsujimura T, Kuroda Y, Avila JG, *et al.* Influence of pancreas preservation on human islet isolation outcomes: impact of the two-layer method. *Transplantation* 2004; 78: 96-100.
- 14) Kin T, Mirbolooki M, Salehi P, *et al.* Islet isolation and transplantation outcomes of pancreas preserved with University of Wisconsin solution versus two-layer method using preoxygenated perfluorocarbon. *Transplantation* 2006; 82: 1286-1290.
- 15) Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, *et al.* Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation* 2006; 82: 460-465.
- 16) Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, *et al.* The clinical islet isolation method optimized for non-heart-beating donors with highly efficient islet retrieval. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 455.
- 17) Liu X, Matsumoto S, Okitsu T, *et al.* Analysis of donor and isolation variables from non-heart-beating donors using kyoto islet isolation method. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 436.
- 18) Avila JG, Wang Y, Barbaro B, *et al.* Improved outcomes in islet isolation and transplantation by the use of a novel hemoglobin-based O<sub>2</sub> carrier. *Am J Transplant* 2006; 6: 2861-2870.
- 19) Ramachandran S, Benschhoff N, Jendrisak M, *et al.* Pre-treatment of donor with N-acetyl cysteine and during islet isolation increases islet yield and function. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 576.
- 20) Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, *et al.* Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148-2157.
- 21) Berman DM, Cabrera O, Kenyon NM, *et al.* Effect of inhibition of tissue factor on nonhuman primate islet allograft survival. *Transplantation* 2006; 82 (1 Suppl 3) : 156.
- 22) Ueki S, Yamashita K, Aoyagi T, *et al.* Control of al-