

図1 肺移植新規登録患者数の年次推移

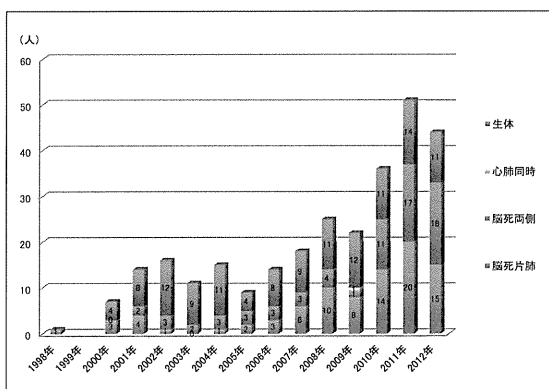


図2 肺移植症例数の年次推移

施行に伴い、脳死肺移植希望者が増加したことが背景にあると考えられる。2012年も91例とこれに次ぐ登録数となった。改正法施行後の脳死下臓器提供数の増加に伴って脳死肺移植実施数も増加し、2011年には過去最多となる37例の脳死肺移植が行われた(図2)。2012年にも33例の脳死肺移植と11例の生体肺葉移植が行われ、本邦における累計の肺移植数は283例(1例の心肺移植を含む)となった。脳死肺移植実施施設は、2012年末現在で、北から東北大学、獨協医科大学、京都大学、大阪大学、岡山大学、福岡大学、長崎大学のそれぞれの附属病院で、7施設である。表1に、施設ごとの肺移植実施例数を示した。

2. 適応疾患

肺移植の適応となった原疾患の移植術式別の分布を図3に示した。片肺移植では、肺リンパ脈管筋腫症が最も症例数の多い適応疾患となっている。脳死両側

表1 施設別肺移植施行例数

| 施設 | 脳死肺移植 | | | 計 |
|--------|-------|-----|----|-----|
| | 例数 | 例数 | 例数 | |
| 東北大学 | 47 | 11 | 0 | 58 |
| 獨協医科大学 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| 京都大学 | 28 | 35 | 0 | 63 |
| 大阪大学 | 29 | 11 | 1 | 41 |
| 岡山大学 | 41 | 61 | 0 | 102 |
| 福岡大学 | 8 | 4 | 0 | 12 |
| 長崎大学 | 2 | 3 | 0 | 5 |
| 計 | 157 | 125 | 1 | 283 |

(2012年末現在)

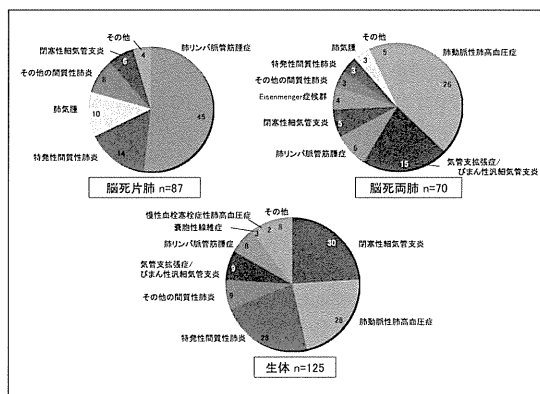


図3 術式別肺移植適応疾患

肺移植では、肺動脈性肺高血圧症が最も症例数の多い適応疾患である。近年、閉塞性細気管支炎(特発性、骨髄移植後、肺移植後を含む)に対する肺移植数の増加が目立っており、生体肺葉移植においては肺動脈性肺高血圧症に替わって最も症例数の多い適応疾患となった。心肺移植(1例)の適応疾患は、複雑心奇形を伴うEisenmenger症候群である。

3. レシピエントの生存率

本邦におけるレシピエントの術式別生存率を図4および図5に示した。脳死肺移植の5年および10年生存率はそれぞれ73.7%、61.9%で国際登録の成績²⁾(それぞれ52.6%、30.3%)を上回っている。生体肺葉移植の5年および10年生存率はそれぞれ73.4%、67.6%で良好である(図4)。さらに詳しくみると(図5)、脳死片肺移植および脳死両側肺移植の5年生存率は、それぞれ70.5%、79.3%で、いずれも国際登録の生存率²⁾(それぞれ47.5%、56.6%)を上回ってい

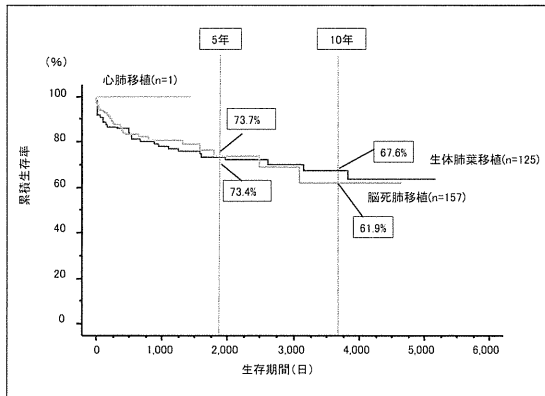


図4 術式別レシピエント生存率 (3術式)

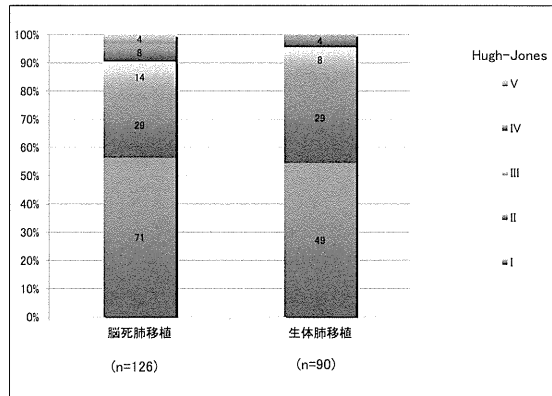


図6 レシピエントの活動性の状況

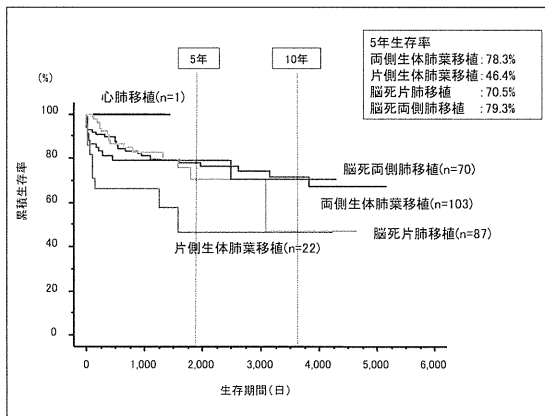


図5 術式別レシピエント生存率 (5術式)

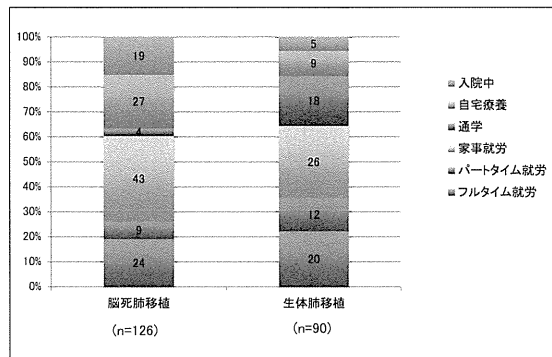


図7 レシピエントの就労状況

る。しかし、脳死両側肺移植では移植後500日までの生存率の低下が目立ち、急性期の成績のさらなる改善が望まれる。両側生体肺葉移植の5年生存率は78.3%と良好であるが、片側生体肺葉移植の5年生存率は46.4%とこれに比べやや劣る結果となっている。

4. レシピエントの活動性の状況および就労状況

術後のレシピエントの活動性の状況は、慢性呼吸器疾患患者の呼吸困難の程度を表す指標である Hugh-Jones (H-J) 分類に基づいて表現した。H-J I または II まで回復している症例が脳死肺移植で全体の約80%程度、生体肺葉移植で全体の85%以上を占めていた (図6)。レシピエントの就労状況も、上記の活動性の状況を反映したものとなっている (図7)。

5. レシピエントの死因

脳死肺移植または生体肺葉移植を受けた283例中63例が死亡している。死因は図8に示したごとくさ

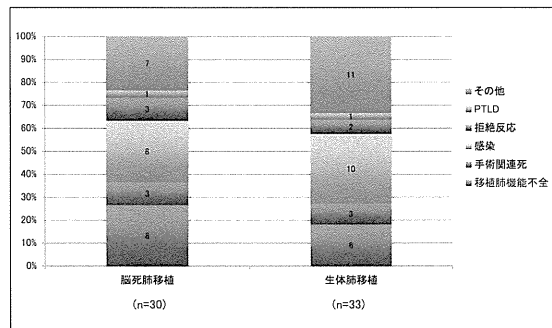


図8 レシピエントの死因

PTLD : post-transplantation lymphoproliferative disease

まがままであるが、脳死肺移植、生体肺葉移植ともに感染による死亡が全体の約30%を占めており、最も頻度の高い死因となっている。脳死肺移植では、移植肺機能不全による死亡が全体の27%を占めており、改善が望まれる。

IV. おわりに

これまでの本邦における肺移植の成績は、生存率、活動性の状況ともに国際登録のデータと比較して遜色のないものであるといえる。2010年7月、改正臓器移植法が施行され、本人の書面による意思表示がない場合でも、家族が同意する場合には提供者の年齢にかかわらず脳死下臓器提供が可能となった。これに伴って、脳死臓器移植数は増加傾向にある。肺および心肺移植学会では、今後も継続的に本邦肺移植症例登録報告を行っていく予定である。

文責：日本肺および心肺移植研究会事務局
岡田克典

文 献

- 1) 日本肺および心肺移植研究会 home page on the Internet.
<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/index.html>
- 2) ISHLT home page on the Internet.
<http://www.isHLT.org/>

本邦膵移植症例登録報告 (2013)

日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班

The Registry of Japanese Pancreas and Islet Transplantation 2013

The Japan Society for Pancreas and Islet Transplantation

【Summary】

One hundred and seventy four cases of pancreas transplantation from deceased, non-heart beating and living-related donors have been performed in 17 institutions in Japan until the end of 2012 since April, 2000. The following donor-and recipient-related factors were analyzed; i.e., age and gender of donor and recipient, cause of death, histories of diabetes and dialysis, waiting period, total cold ischemic time, operative procedure, immunosuppression and survival rates of patient and graft.

In spite of donor poor conditions which were mostly marginal in Japan, the outcome of pancreas transplants was considered to be comparable to that of the US and Europe.

Keywords: simultaneous pancreas and kidney transplantation (SPK), pancreas after kidney transplantation (PAK), pancreas transplantation alone (PTA), deceased donors, non-heartbeating donors, living-related donors, marginal donor, bladder drainage, enteric drainage, tacrolimus, anti IL-2 receptor monoclonal antibody, mycophenolate mofetil (MMF)

I. はじめに

膵・膵島移植研究会では、2007年以降、膵臓移植登録委員会において、毎年1回、本邦膵臓移植の現状ならびにその成績を報告している¹⁻⁶⁾。

1997年、「臓器の移植に関する法律」が実施されて以降、2012年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植ならびに生体膵臓移植の全症例について、解析結果を報告する。

II. 対象と方法

「臓器の移植に関する法律」実施後、2000年4月に第1例目の膵腎同時移植が行われてから、2012年末までに、本邦で実施された脳死下、心停止下での膵臓移植148例、ならびに生体膵臓移植26例、計174症例につき、患者数の推移、ドナー・レシピエント関連因子（ドナーの性差と年齢、ドナーの死亡原因、レシピエントの性差と年齢、透析歴と糖尿病歴、待機期間、総冷阻血時間、手術術式、免疫抑制法）、移植成績（生存率、移植膵・移植腎生着率）を解析し治療成績

を検討した。なお、累積生存率、膵および腎の生着率はKaplan-Meier法で算出した。

1. 膵臓移植認定施設

現在、認定施設は北海道大学（5）、東北大学（6）、福島県立医科大学（3）、獨協医科大学（0）、新潟大学（1+2*）、東京女子医科大学（24）、東京医科大学八王子医療センター（0）、国立病院機構千葉東病院（12+18*）、名古屋第二赤十字病院（5）、藤田保健衛生大学（20+2*）、京都府立医科大学（7）、京都大学（0）、大阪大学（27+1*）、神戸大学（6）、広島大学（4）、香川大学（1）、九州大学（27+3*）、以上、計17施設である。括弧内は2012年末までの実施移植数で、*は生体膵臓移植数である。

2. 膵臓移植実施体制

本邦における膵臓移植は中央調整委員会の下に、認定17施設の代表からなる実務者委員会が組織され、そこで作成された実施のためのガイドライン『膵臓移植に関する実施要綱、2010年版』（12月、改訂）に従って運用されている⁷⁾。とりわけ、膵臓移植の特徴は、他の臓器と異なり、移植施設が近隣の経験の多い認定

施設と連携をとりながら、手術ならびに術後管理に対応している点が挙げられる。

3. レシピエントカテゴリーと登録システムとレシピエントの選択基準

膵臓移植には3つのレシピエントカテゴリーがあり、腎不全がある場合には膵臓と腎臓を同時に移植する膵腎同時移植(simultaneous pancreas and kidney transplantation: SPK)と先に腎臓移植を先行させ、後に膵臓移植を行う腎移植後膵臓移植(pancreas after kidney transplantation: PAK)とがあり、さらに腎不全のない場合には膵単独移植(pancreas transplantation alone: PTA)がある。

膵臓移植の適応基準に従い、レシピエント候補者の主治医が地域の膵臓移植適応評価委員会にデータを添えて申請して、その結果が中央調整委員会へ送付される。最終的に中央調整委員会から移植施設に対して、移植可能の是非が確認され、日本臓器移植ネットワークへ登録となる。

ドナー(脳死下、心停止下)発生時には、登録されたレシピエントの中から、選択基準に従って選択される。

III. 結果と考察

1. 膵臓移植新規登録患者数

膵臓移植の日本臓器移植ネットワークへの登録は1999年10月より開始され、それ以降の新規登録患者数の推移を図1に示した。2012年末までに、日本臓器移植ネットワークに新規登録された患者数は計423名であった。2001年以降は毎年25~30名程度の新規患者が登録されている。2010年の臓器移植法改正の影響もあって同年は42例、2011年は64例と増加した。なお、登録後、糖尿病性合併症などの理由により38名が死亡し、33名が登録を取り消した。

2012年12月末日の時点で、移植後、死亡および取り消しを除いた登録待機中の患者199名について、性別、年齢ならびに待機期間につき検討した。性別では約66%が女性で、年齢では40歳代が40%、次いで30歳代が28%、50歳代が25%であった(図2)。

待機期間では法改正に伴って、2年未満が前年の77から92例へ増加し、新規症例登録の影響がみられる。しかし一方、3年以上待機例が41.2%であり、とりわけ5年以上が27.6%と長期待機例が依然多いが、法改正後は移植数の増加と相まって、前年度の報告(3年以上待機例:52.5%, 5年以上待機例:30.3%)と比較して、減少傾向がみられた(図3)。

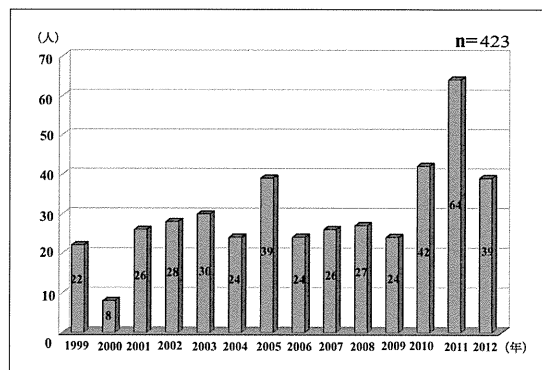


図1 膵臓移植新規登録患者数の年次推移

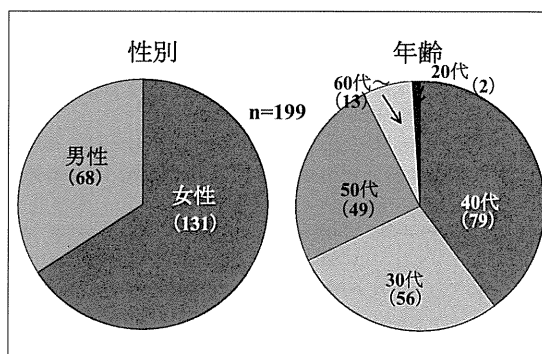


図2 膵臓移植待機登録者の性別と年齢 (~2012年12月)

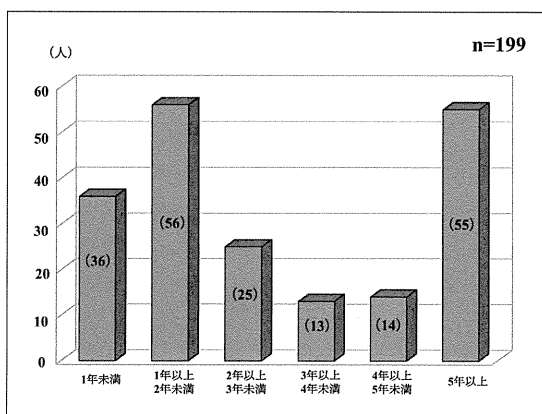


図3 膵臓移植登録者の待機期間 (~2012年12月)

2. 膵臓移植症例数

1997年10月「臓器の移植に関する法律」の施行後、2012年末までの脳死下での臓器提供の承諾は204例

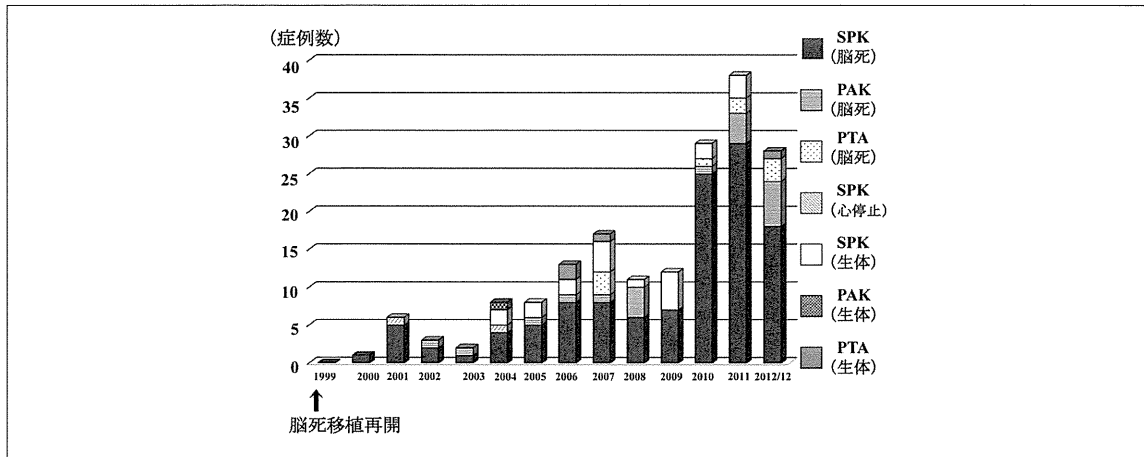


図4 膵移植症例数の年次推移

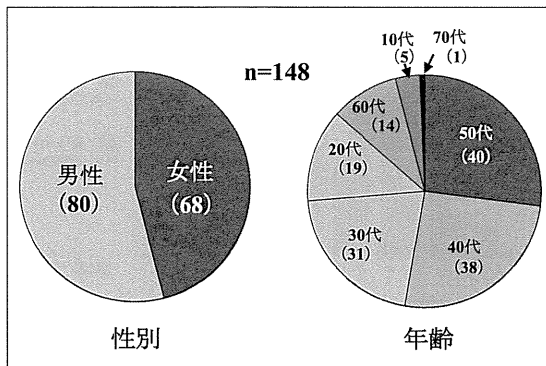


図5 ドナーの性別と年齢

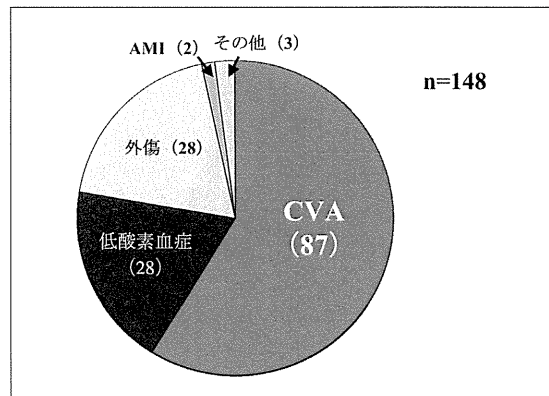


図6 ドナーの死亡原因

あり、そのうち、膵臓が提供に至ったのは146例(71.6%)であった。その内訳はSPKが117例、PAKが20例、およびPTAが9例であった。なお、提供されなかった58例の内訳は医学的理由が46例、未登録時期(～1999年9月)での提供が4例、意思表示カード上での未承諾が4例、適合者不在が3例、クロスマッチ陽性が1例であった。また、同期間中に2例の心停止下での膵臓移植(SPK)が行われた。さらに、生体ドナーからの膵臓移植も26例行われた。移植症例数の年次推移が示されている(図4)。

3. ドナー・レシピエント関連因子(脳死下・心停止下)

脳死・心停止下で行われた膵臓移植症例148例のドナーならびにレシピエントの関連因子について、解析した。

1) ドナー性差・年齢

男女比は80:68と男性(54.1%)がやや多く、年

齢は50歳代が40名と最も多く、40歳代の38名に続き、30歳代、20歳代、60歳代がそれぞれ、31名、19名、14名であり、10歳代が5例、70歳代も1名みられた(図5)。本邦では40歳以上のドナーが93名で約62.8%を占めていた。

2) ドナーの死亡原因

死因は脳血管障害が87名(58.8%)と最も多く、なんらかの動脈硬化性変化が否定できない。他に、低酸素血症が28名、外傷が28名、心筋梗塞が2名、その他が3名であった(図6)。

3) レシピエント性差・年齢

男女比は56:92で女性(62.2%)に多く、年齢は40代が66名(44.6%)と最も多く、ついで30代が51名(34.5%)で50代が23名、20代が6名、60代が2名であった(図7)。

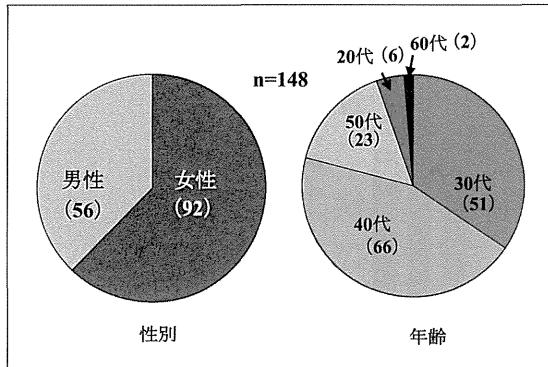


図7 レシピエントの性別と年齢

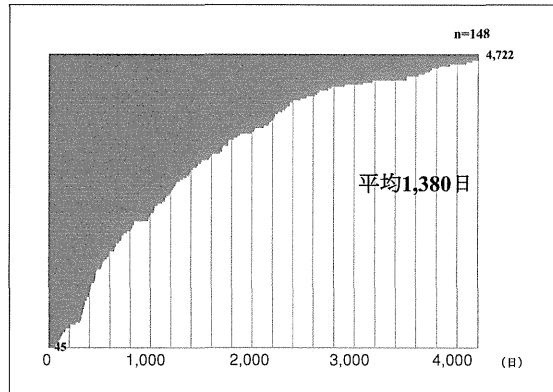


図10 レシピエントの登録後待機期間

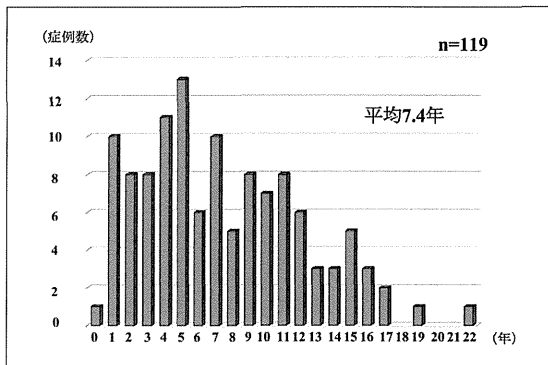


図8 レシピエント (SPK) の透析歴

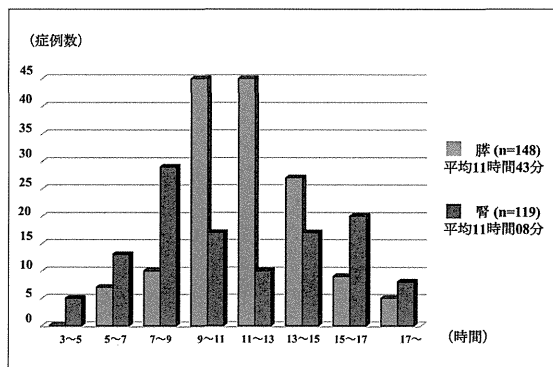


図11 移植膵・腎の総冷阻血時間

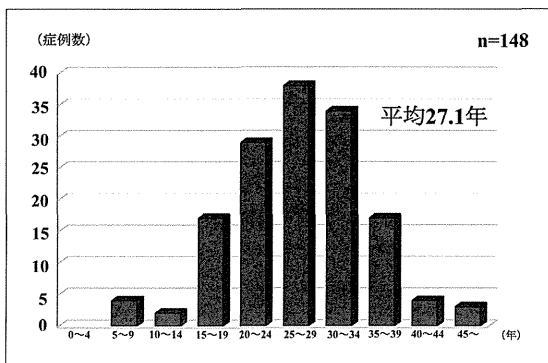


図9 レシピエントの糖尿病歴

4) 透析歴と糖尿病歴

透析歴は平均 7.4(0~22)年で、糖尿病歴は平均 27.1(9~48)年であった(図8, 9)。

5) 待機期間

移植を受けたレシピエントの平均待機期間は、1,380日(45~4,722)と年々増加しており、4年弱であった

(図10)。

6) 総冷阻血時間 (TCIT)

膵の TCIT は平均 11 時間 43 分であった。腎の TCIT は平均 11 時間 08 分であり、2 峰性を示した。両臓器ともに十分許容範囲であった。これは SPK の場合、腎移植を先行させる場合と膵移植を先行させる場合があることによると考えられた(図11)。なお、臓器搬送に要する時間は平均 3 時間 51 分であった。

7) HLA ミスマッチ

HLA ミスマッチ数は平均 2.61 であった(図12)。

8) 移植術式(膵液ドレナージ)

脳死下 (DD) での SPK 117 例では当初は安全性、尿中アミラーゼモニターを考慮して、膀胱ドレナージ (bladder drainage : BD) が行われたが、最近ではもっぱら腸管ドレナージ (enteric drainage : ED) が 96 例 (82.1%) と大半を占めている。なお、BD 21 例のうち、尿路感染症や逆行性グラフト膵炎などの理由で 3 例は enteric conversion (EC) となった。また、心停止

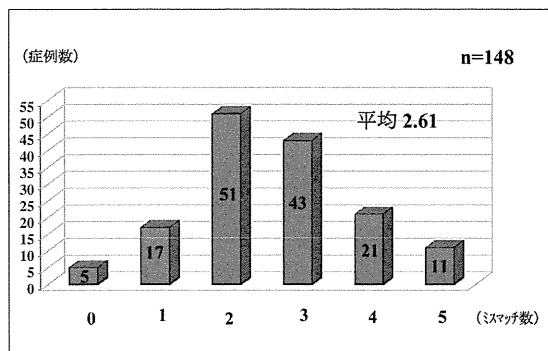


図 12 HLA ミスマッチ数

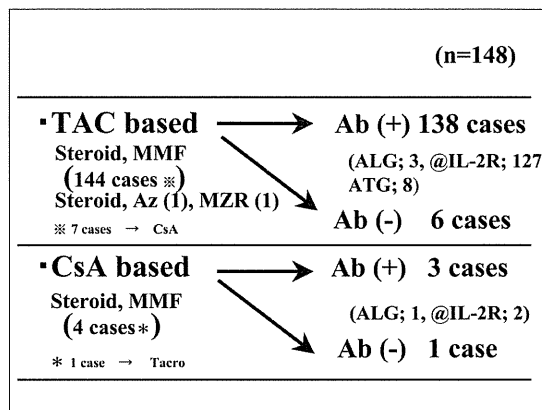


図 14 免疫抑制法

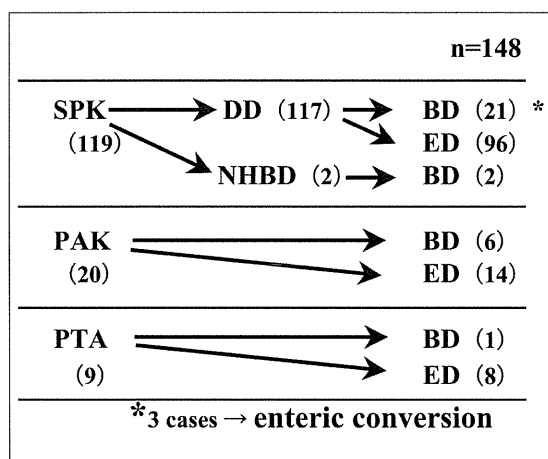


図 13 手術術式

下 (NHBD) の場合や PAK や PTA 症例ではグラフトの膵液をモニターする必要性から、31 例中 9 例 (29.0%) に BD が用いられた (図 13)。

9) 免疫抑制法

Tacrolimus (TAC) をベースとして、ステロイド、mycophenolate mofetil (MMF)、抗 IL-2R 抗体 (basiliximab) の 4 剤併用療法が 93.2% と最も多く用いられている。うち、7 例が毒性のため TAC から cyclosporin (CsA) へ変更となっている。一方、CsA をベースとして、4 剤併用療法が 3 例に行われ、うち 1 例は TAC へ変更となった (図 14)。

10) 移植成績

本邦の膵臓移植はマージナルドナー (marginal donor) が多いことが特徴である。Kapur らによる marginal donor の定義 [①45 歳以上, ②不安定な血行動態 (高用量のカテコラミンの使用), ③心停止下での提供]⁸⁾ によると、生体を除く 148 例中 108 例 (73.0%) が mar-

ginal case であった。

脳死・心停止下での膵臓移植症例 148 例のうち 8 例 (すべて SPK) が死亡した。3 例は敗血症にて、3 例は心原性にて、さらに 1 例は GVHD にて死亡した。また、1 例は順調に経過していた症例であったが、7 年 10 カ月目に突然、脳出血をきたし死亡した。1 年、3 年、5 年生存率はいずれも 94.8% であった。

移植臓の生着については、移植後急性期に 7 例が血栓症にて急性期に移植臓が摘出され、1 例は門脈血栓症が引き金となり 6 カ月後にインスリン再導入となった。移植後 2 年目に 1 例がイレウスからグラフト十二指腸穿孔により摘出された。他に、1 例が移植臓からの出血で、また 1 例が急性拒絶 (POD; 45 日) でそれぞれ摘出された。2 例は 1 型糖尿病の再燃、1 例はグラフト膵炎、15 例が慢性拒絶反応などの理由で、インスリン再導入となった。さらに、前記死亡例を含めると、計 36 例が移植臓の機能喪失となった。1 年、3 年、5 年生着率はそれぞれ 84.8%, 76.4%, 68.9% であった。

一方、SPK 症例の移植臓の生着については、119 症例中、1 例が PNF (primary non-function), 1 例は急性拒絶 (POD; 51 日) で摘出、他に 7 例がそれぞれ 6 カ月から 7 年 5 カ月で透析再導入となった。前記死亡例を含めると、計 16 例が機能喪失となった。その結果、1 年、3 年、5 年腎生着率はそれぞれ 90.2%, 90.2%, 82.8% であった (図 15)。

4. 生体膵臓移植について

生体ドナーから行われた膵臓移植症例 26 例における上記関連因子について解析した。

ドナーは 20 例が両親のどちらか (母; 13 例, 父;

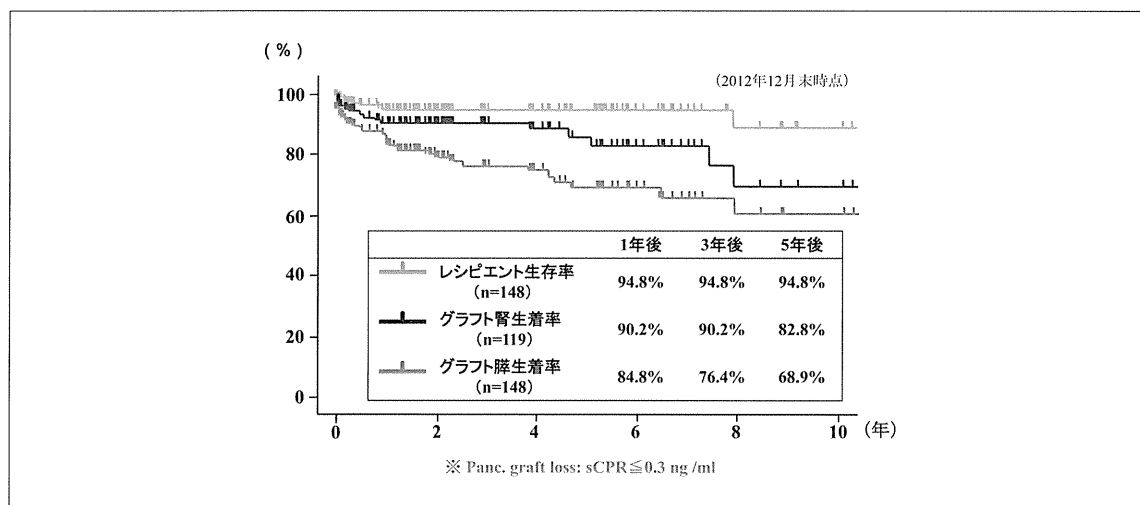


図 15 膵臓移植後のレシピエント生存率とグラフト生着率

7例)からであり、4例が兄弟から、2例が姉妹から提供された。多くは父母からの提供であるため、ドナーの平均年齢は55.5歳(28~72歳)と高齢であった。一方、レシピエントは男性10例、女性16例で、平均年齢は35.6歳(25~50歳)であった。カテゴリー別では、SPKが21例と最も多く、ついでPTAの4例、PAKが1例であった。術式別では、脳死・心停止下とは異なり、大半がBD(21例)でありEDは5例であった。免疫抑制療法は脳死・心停止下の場合と同様であった。

移植成績：1例が移植1年後、脳梗塞にて死亡した。これはPAKの1例で、移植膵は機能するも、膵移植後2カ月で移植腎の機能が増悪して透析再導入となった症例であった。SPKの4例で急性期に機能が喪失した。1例はPNFで、3例は血栓症にて移植膵を摘出しインスリン再導入となった。また、慢性期に3例がインスリン再導入となった。なお、PAKやPTAの場合には、膵臓移植前に移植腎の機能を慎重に評価しなければならない。

IV. まとめと今後の展望

以上、2012年末までの膵臓移植症例148例について、その解析結果を報告した。本邦ではmarginal caseが多く、ドナーの条件は良くはないが、移植成績は欧米のそれと比較して、決して遜色のない結果である。なお、2010年7月17日の臓器移植法改正後、2012年12月末までに118例の臓器提供(うち、膵の提供は84例)があり、このうち、多くが家族の承諾であった。

今後はさらに、臓器提供の増加が見込まれ、それに向けたスムーズな対応とその体制が必要となる。

文責：日本膵・膵島移植研究会
膵臓移植症例登録委員会事務局
伊藤壽記

文 献

- 1) 膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2007). 移植 2007; 42: 433-438.
- 2) 膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2008). 移植 2008; 43: 477-481.
- 3) 膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2009). 移植 2009; 44: 579-584.
- 4) 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2010). 移植 2010; 45: 641-646.
- 5) 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2011). 移植 2011; 46: 546-551.
- 6) 日本膵・膵島移植研究会膵臓移植班. 本邦膵移植症例登録報告(2012). 移植 2012; 47: 437-442.
- 7) 膵・膵島移植研究会編. 膵臓移植に関する実施要綱 2010年版. 東京: 膵・膵島移植研究会, 2010. 12月改訂.
- 8) Kapur SC, Bonham CA, Dodson SF, *et al.* Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 67; 284-290, 1999.

膵島移植症例登録報告 (2013)

日本膵・膵島移植研究会膵島移植班

Islet transplantation in Japan —Report from Japanese Islet Transplantation Registry—

The Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association

【Summary】

Islet transplantation employing donors after cardiac death (DCD) can relieve glucose instability and problems with hypoglycemia while the graft is functioning. However, islets from DCD might be associated with reduced long-term graft survival. We started the phase II clinical trial with type 1 diabetes patients for islet transplantation using both brain-dead donors and DCD to evaluate ATG induction and TNF inhibition protocol. Primary endpoints are the proportion of subjects with HbA1c < 7.4% and who are free of severe hypoglycemic events one year after the first islet cell infusion. This trial would play a critical role in establishing islet transplantation in Japan.

Keywords: Japanese Pancreas and Islet Transplantation Association, clinical trial, islet transplantation, type 1 diabetes mellitus

I. はじめに

重症低血糖発作を合併する1型糖尿病に対する低侵襲移植療法である膵島移植は、本邦では心停止ドナー膵から分離された膵島を移植に供する特色を有し実績を重ねてきた。膵島分離用酵素の問題を機にその実施は一時停止したが¹⁾、その後、製造過程の問題を解決した安全性の高い膵島分離用酵素が入手可能となり、さらに膵島移植の一般医療化を視野に入れた臨床試験が計画され、2012年6月より臨床膵島移植が再開された。本稿では、2012年末までの実施状況と課題について報告する。

II. 対象と方法

2007年4月以降、2012年12月末まで、新規の膵島移植実施例はなかったが、2012年6月の膵島移植実施体制再開後、2例の膵島分離が実施された。膵島移植実施体制の現状と2012年12月末までの膵島移植レシピエント候補者登録数、これまでに実施された膵島移植症例の生着率、および2012年に実施した膵島分離成績について報告し、さらに膵島移植臨床試験の進捗状況と今後の展望について報告する。

1. 膵島移植施設認定および実施体制

日本膵・膵島移植研究会では、実際に膵島の分離・凍結・移植が可能であることを確認するために施設基準を設け、新たに膵島移植実施施設の申請があった場合はこの施設基準をもとに日本膵・膵島移植研究会内の施設認定委員会で検討し、施設認定を行っている²⁾。2012年12月末現在、膵島分離・凍結・移植施設として、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、大阪大学、岡山大学、徳島大学、福岡大学、長崎大学の9施設が認定されている(2013年4月より岡山大学では認定施設一時取り下げとなっている)。膵臓摘出から移植までの時間を短縮するために、施設認定を受けた各施設は日本膵・膵島移植研究会内のシェアリング委員会における協議決定に従い、その施設が存在する地域(県)および隣接する地域を担当する形で地域を分担しブロック体制を形成している。2012年末現在のシェアリング体制を図1に示す。また、膵島移植は、2010年11月に第3項先進医療の承認を受けており(先進医療技術名:重症低血糖発作を伴うインスリン依存性糖尿病に対する脳死または心停止ドナーからの膵島移植)、2011年までに移植施設として認定されていた6施設(東北大学、

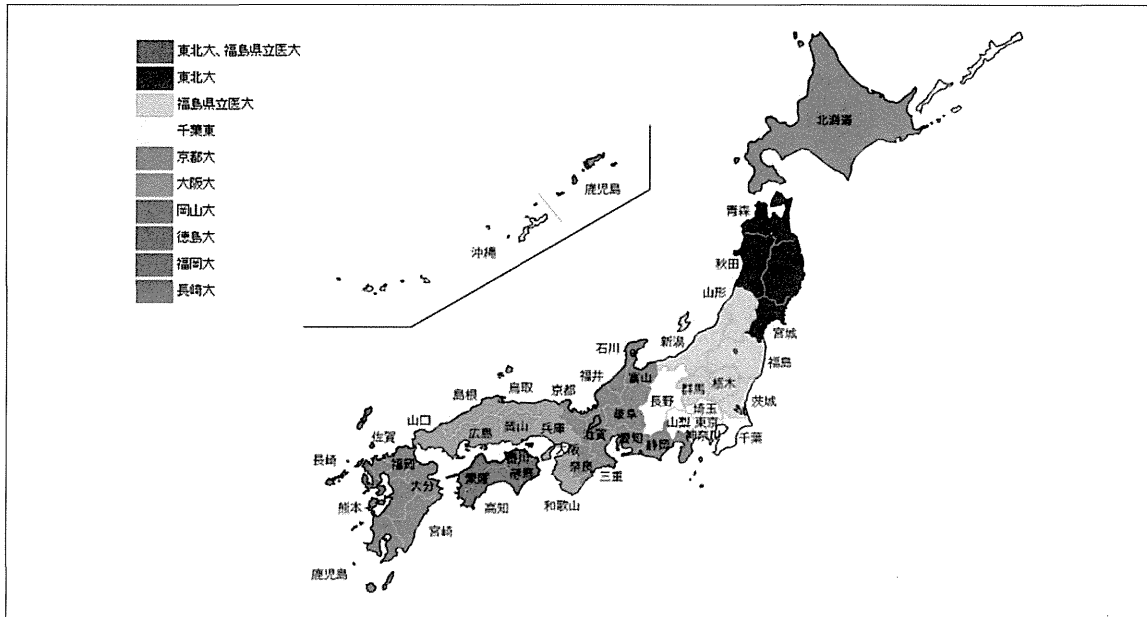


図1 膵島移植実施体制

※北海道は福島医大と東北大が交互に担当。茨城県は北部は福島医大、南部は千葉東、淡路島は徳島大が担当。長野・山梨・沖縄は、2012年12月末現在担当施設なし。

福島県立医科大学，国立病院機構千葉東病院，京都大学，大阪大学，福岡大学）においては膵島移植を第3項先進医療（現在は先進医療Bとして承認）として実施できる体制にある。

2. レシピエントの適応と選択基準

膵島移植の適応基準は、①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、②1型糖尿病発症から5年以上経過し、③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、④原則として75歳以下の患者、としている。しかし、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を認める場合は禁忌である。糖尿病性腎症に関しては、第3期Aまでを適応とし、腎移植後膵島移植症例では、移植後6か月以上経過し、クレアチニン1.8 mg/dl以下で直近6か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、などの基準を満たす症例を移植の対象としている。これらの適応を満たした症例は、日本脾・膵島移植研究会内膵島移植班事務局へ登録され、レシピエント選択基準をもとに選択される²⁾。また、現在実施されている臨床試験への参加希望者に対してはさらに、安全性および有効性への影

響を考慮した適格基準，除外基準を定めている。年齢が20歳から65歳までで、糖尿病専門医によるインスリン強化療法を行っており、12か月の間に1回以上の重症糖尿病発作の既往があることを主な適格基準としており、BMI 25 kg/m²以上、インスリン必要量が0.8 IU/kg/日以上あるいは55 U/日以上、過去1年間に複数回測定したHbA1c値（NGSP値）の平均値が10.4%以上、eGFR 60 ml/min/1.73 m²以下、といった項目を除外基準に挙げている（UMIN試験ID：UMIN00003977）。

III. 結果と考察

1. レシピエント候補者登録状況

膵島移植の適応基準に基づき²⁾2012年12月末の時点で延べ178名が登録され、3回の移植を終了あるいはさらなる移植を希望しない移植完了者が7名、再判定にて判定保留となったものが2名、辞退者30名、待機中死亡9名あり、レシピエント候補者として130名が待機中である。この候補者には臨床試験の詳細が説明され、臨床試験参加の希望があれば臨床試験参加予定者となり、膵島移植の実施は臨床試験のプロトコルに従って実施される。臨床試験参加の希望のな

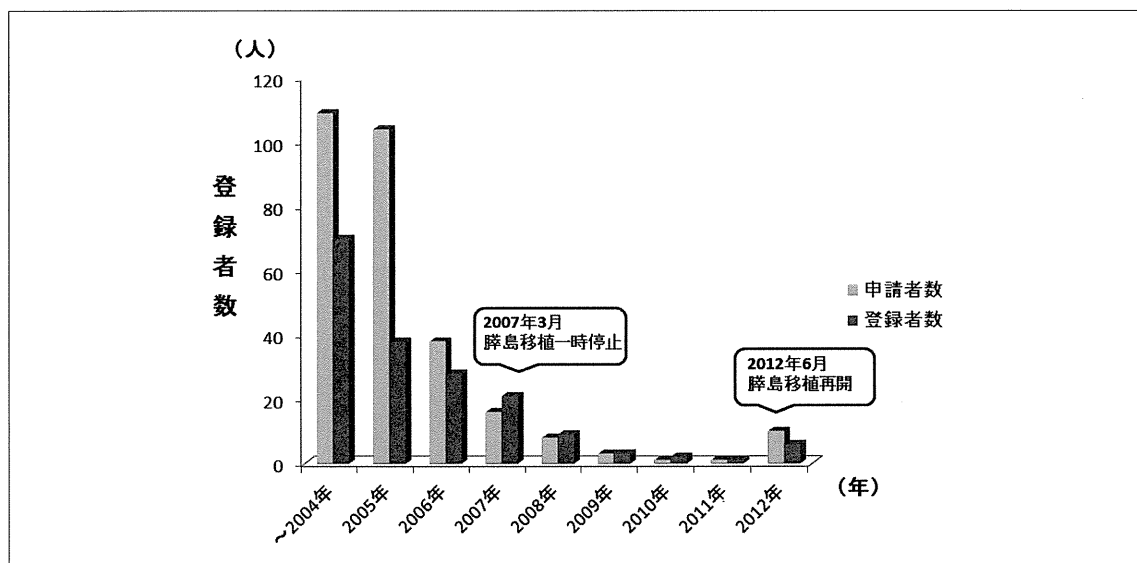


図2 新規登録者数の推移

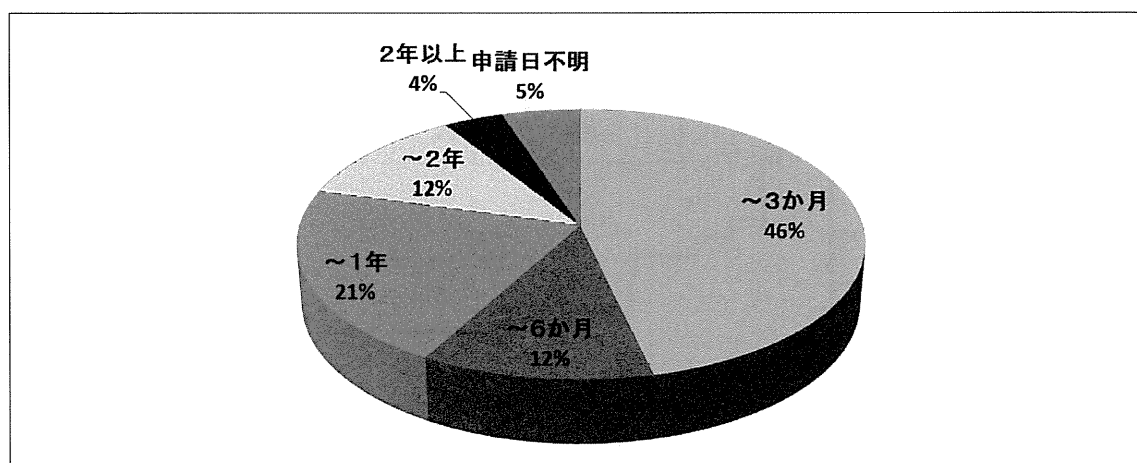


図3 申請から登録までの期間

い候補者および臨床試験参加の適応のない候補者は、臨床試験ではなく従来通りの形式にて膵島移植が実施される。2000年以降の新規登録者数の推移を図2に示し、申請から登録までに要する期間を図3に示す。申請者数、登録者数とも2007年の膵島移植停止を機に減少しているが、2012年の膵島移植再開後は徐々に新規申請が見受けられる。申請から登録までの日数は3か月以内が最も多いが、慎重な適応判断が必要で半年や1年を越えるケースも少なくない。膵島移植実施件数が少ないため、登録患者の待機日数は年々延長

しており、実施件数増加の努力がよりいっそう望まれる(図4)。

2. 膵島移植成績

2007年4月以降、2012年12月末まで、新規の膵島移植実施例はなかったため、これまでの移植成績の概要のみ報告する。2007年12月までに65回の膵島分離が行われ、1例の脳死ドナーを除く64回は心停止ドナーからの提供で、このうち34回で移植の条件を満たしていたため18症例(男性5例、女性13例)に対して膵島移植が行われた。膵島移植後の免疫抑制プ

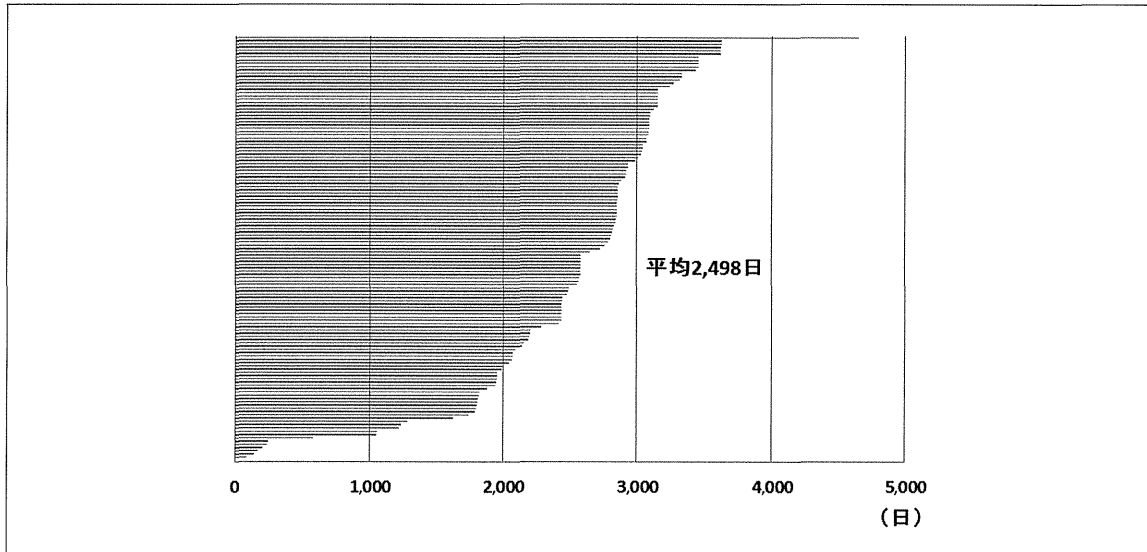


図4 レシピエント候補者の待機期間

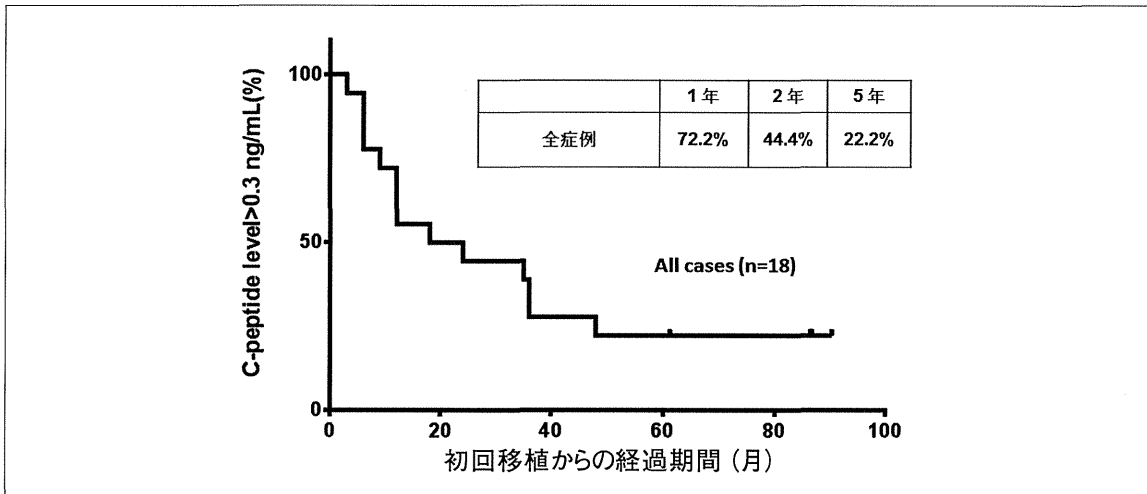


図5 膵島移植後生着率

ロトコールドはエドモントン・プロトコールに準じて実施された^{1,3)}。これらの18例に対する移植回数は1回8名、2回4名、3回6名であった。これらの症例のうち、2回移植の1例と3回移植の2例の計3症例で一時的ではあるがインスリン離脱を達成した。インスリン離脱の最長期間は214日間であった。本邦における膵島移植症例にエドモントン・プロトコールによる膵島移植の多施設共同研究³⁾における膵島生着の基準である、basal C-peptide levelが0.3 ng/ml以上を当て

はめると、初回移植後1年、2年、5年時における膵島生着率はそれぞれ72.2%、44.4%、22.2%であった(図5)。膵島生着率について海外の成績と比較するにあたっては、本邦での移植実施例はすべてMaastricht classificationのCategory I (Dead on arrival), category II (Unsuccessful resuscitation) and category V (Unexpected cardiac arrest in an intensive care patient)に当てはまる「Uncontrolled」心停止ドナー⁴⁾からの提供であること、本邦では移植を受けた18人のうち3回移植

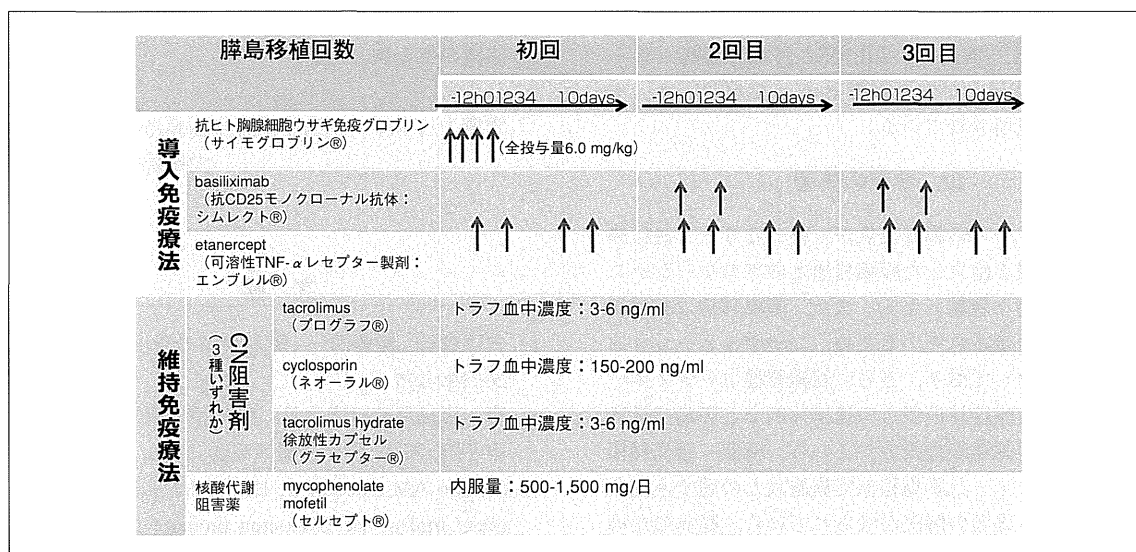


図6 膵島移植臨床試験の免疫抑制プロトコール

を受けられたレシピエントは6名に過ぎず、移植から次の移植までの期間が長い(0~954日、平均242日)こと、などの背景を考慮する必要がある。

3. 2012年の膵島分離成績

膵島移植実施体制が整備されたことを受け、2012年6月に膵島移植のための膵臓提供が再開され、2012年中には、心停止ドナーから膵島移植のための膵臓提供が2回行われた。製造過程の問題を解決した安全性の高い膵島分離用酵素(Liberase MTF, ロシユ社)³⁾が膵島分離に使用された。1例目はドナー年齢30代、冷阻血時間647分、温阻血時間11分という条件で膵島分離が行われ、膵消化時点で182,910 IEQの収量であり、膵島移植の基準²⁾を満たさず、移植には至らなかった。2例目は若年ドナーからの提供を受け、冷阻血時間383分、温阻血時間19分という条件で膵島分離が行われたが、膵消化時点で275,420 IEQの収量であり、膵島移植の基準²⁾を満たさず、移植には至らなかった。

4. 膵島移植臨床試験の進捗状況

これまでの膵島移植の成績より、移植膵臓障害により1人のレシピエントに複数回の移植が必要である点、及び長期生着が困難であるという点が今後の一般医療化を阻む問題であると認識された。海外では、anti-thymocyte globulin、抗TNFα抗体(etanercept)による導入療法に続いて、低容量tacrolimus、sirolimus主体の維持療法を行う方法を採用した⁴⁾多施設共同第III

相臨床試験が北米を中心に実施され、2011年末に症例登録が完了している。本邦でもこのプロトコールを踏襲し、本邦の薬剤入手の状況も踏まえ sirolimus を mycophenolate mofetil に替えたプロトコールを作成し(図6)、多施設共同での臨床試験の実施体制が整えられた。このプロトコールは、膵臓に対する自己免疫反応の抑制、拒絶反応の予防、移植直後におけるカルシニューリン阻害剤の減量、制御性T細胞の誘導、移植膵臓に対する非特異的免疫反応の抑制などにより、移植膵臓の生着率を向上させることを目的としている。主要エンドポイントは、初回移植から1年後にHbA1c値(NGSP値)<7.4%であり、かつ初回移植後90日から移植後365日にかけて重症低血糖発作が消失した患者の割合、としている。今後の薬事法上の申請につながるデータ収集を図るため、臨床試験推進拠点(東北大学病院臨床試験推進センターおよび先進医療振興財団)の支援を得て質の高い臨床試験体制が整備されている。

膵島移植は、これまで主に心停止ドナーを対象としていたが、改正臓器移植法施行後脳死ドナー増加と心停止ドナー減少の傾向が認められ、結果的に膵臓提供ドナーの減少につながっている。一方、脳死下提供膵臓を移植に用いることができれば膵臓移植の生着率の改善が得られる可能性が指摘されている。そのため、膵臓移植には適さないとされた脳死下提供膵臓を膵臓移植に利用する体制の構築が必要とされ、「脳死ドナー

からの膵島移植」も高度医療の枠組みで実施できるよう厚生労働省へ申請し、2013年3月に「脳死ドナーからの膵島移植」が先進医療Bとして承認され、同年4月から運用されている。

IV. 今後の展望

脳死ドナーからの膵島提供が可能となり、今後は膵島移植の成績を踏まえた膵臓移植とのアロケーションも今後の重要な課題となる。また、膵島移植は組織移植の範疇に分類されているため、コーディネーション体制が複雑化しており、さらに組織移植コーディネーターの不足や臓器移植側との連携体制など膵島提供体制には多くの課題が指摘されている。臓器・組織移植コーディネーターと膵島移植実施施設との間で連携会議を開催し、課題の解決が図られている。膵島のための膵提供を受けたとしても、膵島の分離は技術的にきわめて難易度の高い作業で、移植実施基準を満たしうる確率は約50%である。半数のケースで分離した膵島が移植されず凍結保存されてきたが、凍結膵島の臨床使用は困難であることが明らかにされている。その一方で、ヒト分離膵島の研究応用ニーズは急速に高まってきており、移植に至らない膵島の研究転用体制の確立が望まれている。

V. おわりに

日本膵・膵島移植研究会を中心に、膵島移植を1型糖尿病のひとつの治療選択肢として確立するための取り組みを誌上で報告した。日本膵・膵島移植研究会

員をはじめとする関係各位に対し、稿を終えるに当たり感謝の意を表したい。

文責：日本膵・膵島移植研究会膵島移植班事務局
穴澤貴行，後藤満一

文献

- 1) 穴澤貴行，後藤満一. 膵島移植の現況. 膵臓 2011; 26: 169-175.
- 2) 膵・膵島移植研究会編. 膵島移植実施マニュアル 第3版. 東京: 膵島移植研究会, 2006.
- 3) Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, *et al.* I International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-1330.
- 4) Blackstock M, McKeown DW, Ray DC. Controlled organ donation after cardiac death: potential donors in the emergency department. *Transplantation*. 2010; 89: 1149-1153.
- 5) O’Gorman D, Kin T, Imes S, *et al.* Comparison of human islet isolation outcomes using a new mammalian tissue-free enzyme versus collagenase NB-1. *Transplantation* 2010; 90: 255-259.
- 6) Hering BJ, Kandaswamy R, Ansite JD, *et al.* Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 293: 830-835.

報告

本邦小腸移植症例登録報告

日本小腸移植研究会

A Report from the Japanese Intestinal Transplantation Registry

The Japanese Society for Intestinal Transplantation

【Summary】

Twenty-four intestinal transplants were performed since 1996 in 5 institutions. There were 13 deceased donor and 12 living related donor transplants. Primary causes of intestinal transplants were short gut syndrome (n=9), intestinal mobility function disorder (n=12), others (n=1) and re-transplantation (n=3). One-year patient survival was 86%, and 10-year patient survival was 65%. They were excellent results for a standard therapeutic option for intestinal failure if patients fail to maintain total parental nutrition.

Keywords: small bowel transplant, short gut syndrome, intestinal failure

I. はじめに

臓器移植法が改正されてから3年が経過したが、小腸移植はいまだに保険適用となっておらず、実施件数も限られている。本邦にも少なからず腸管不全の患者が治療を待ち望んでいるが、すべての患者に恩恵がいきわたっているとは言い難い。

日本小腸移植研究会では、国内での小腸移植の実態を把握し、今後の小腸移植の発展のために小腸移植登録事業を2007年より開始した。これは2013年6月末までの小腸移植実施症例に関するデータをまとめたものである。また、本年度の調査については平成25年度厚生労働科学研究費補助金「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」に基づいて行われた。

II. 対象と方法

各小腸移植実施施設に調査依頼状を送付して、各施設よりデータセンターのWeb上の症例調査票に入力を行い、その回答を基に調査を行った。本邦における小腸移植は1996年に第1例目がなされたが、2013年6月末までに、脳死小腸移植、あるいは生体小腸移植を受けた症例に対して、患者数、年齢、性別、死亡原因、術式、原疾患、免疫抑制剤、術後生存率、移植の効果を調査した。

III. 結果と考察

2013年6月末までの小腸移植は22名に対して25例の移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が13例、生体小腸移植が12例であった。年次ごとの脳死、生体ドナー別の小腸移植の実施件数を図1に示す。年次の実施小腸移植の件数は臓器移植法の改正後立て続けに4例実施されたが、2012年は1件も実施されなかった。臓器移植法改正後8例の脳死小腸移植が実施されているが、脳死小腸移植の待機患者は2013年9月30日現在2名にとどまっている。平成23年度の厚生労働科学研究費による調査によると、小腸移植

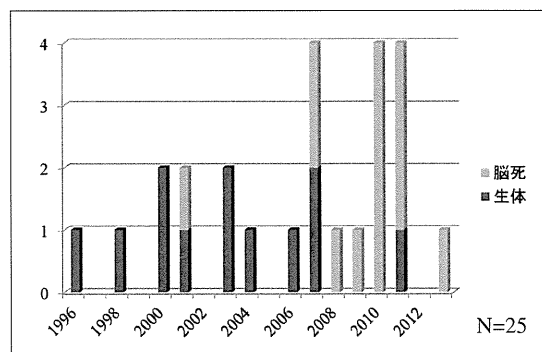


図1 小腸移植実施件数

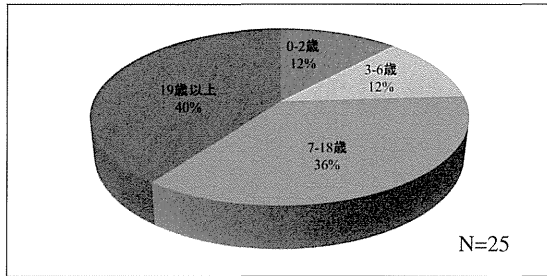


図2 レシピエントの年齢分布

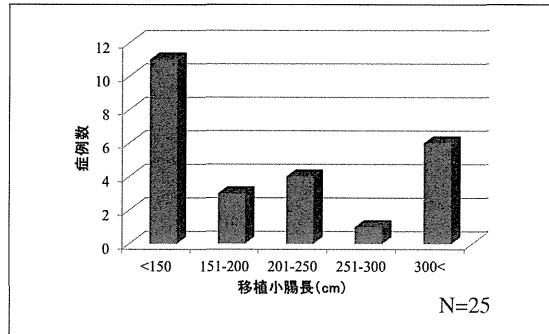


図4 グラフト小腸の長さ

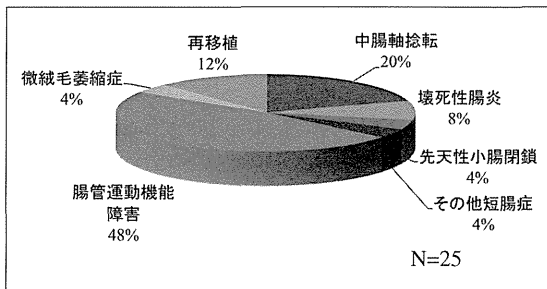


図3 原疾患

の潜在的待機患者は全国で200名弱と推計されている。しかし、保険適用がなされていないことなど経済的要因により、依然として件数がのびないものと考えられる。脳死小腸移植の先進医療が認められ、プログラフ®やネオール®の公知申請が認められたものの、小腸移植には必須である抗胸腺グロブリンなどの製剤は依然として適用が認められていないことも問題であると考えられる。

レシピエント22名の性別は男性が14名、女性8名であった。症例数に対する年齢分布を図2に示す。本邦での小腸移植症例は小児期の疾患に基づくものが多いが、19歳以上の成人症例が4割を占める。これは、依然として小児のドナーが極めて少ないことから、成人期まで待機した患者のみ移植を受けることができるのが原因と考える。

原疾患を図3に示す。3分の1が小腸の大量切除による短腸症候群であったが、海外に比べるとやや小腸運動機能障害によるものが多い。また、移植後グラフト不全に伴う再移植も増加してきた。術式は、肝小腸同時移植が1例の他は、全例単独小腸移植であった。

小腸移植適応患者には、肝小腸同時移植を必要とする患者が存在するが、2臓器の摘出は生体ドナーからは医学的、倫理的に難しい。また、脳死ドナーにおい

ては肝小腸同時移植を想定した臓器配分が行われていなかった。そのような中で、肝移植と小腸移植を合わせて行うため生体肝移植を先行して行い、その後に脳死小腸移植を行った異時性肝・小腸移植が実施されている。この移植も本登録においては単独小腸移植となっている。しかし、小腸移植後待機中に中心静脈栄養を行わなければいけないこともあり、移植肝への影響を考えると肝小腸同時移植が望ましい。2011年よりは肝臓と小腸を同時に登録し肝臓の提供を受けられれば優先的に小腸の提供を受けられることとなったが、現在のところは肝臓、小腸と同時に待機している患者はいない。

小腸移植では一致のほうが望まれるので、本邦の実施例でもドナーのABO血液型は一致が22例で、適合が3例であった。グラフトとして使用された小腸の長さを図4に示す。150cm以下が半数を占めるのは、生体ドナーを反映していると思われる。グラフトの回盲弁の有無を図5にしめす。脳死よりのグラフト提供が増えたことより回盲弁付のグラフトも増加したが、回盲弁の有無と成績についてはまだ議論の余地がある。

血行再建については図6に静脈再建方法、図7に動脈再建用法を示す。現状では静脈再建についてはsystemic returnとportal returnがほぼ同数となっている。

免疫抑制剤は全例tacrolimusを主体とした免疫抑制剤が使用されている。また、小腸移植は拒絶反応を起こしやすいことから、inductionが使用されている。その使用薬剤を図8に示す。以前はdaclizumabが主に用いられていたが、販売中止になったことからbasiliximabとrATGが主流になってきている。

2013年6月までの累積患者生存率を図9aに示す。

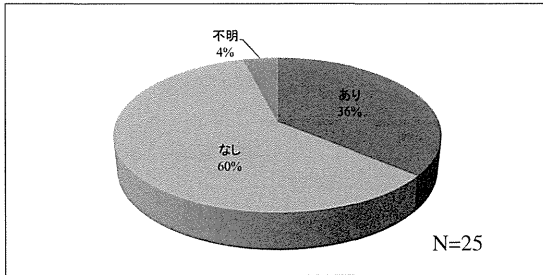


図 5 回盲弁の有無

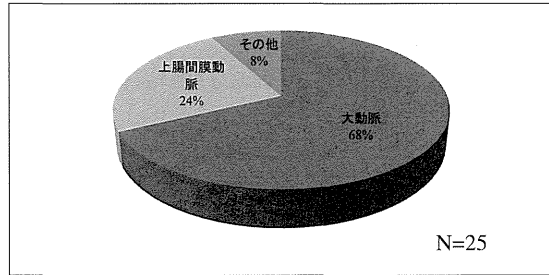


図 7 動脈再建方法

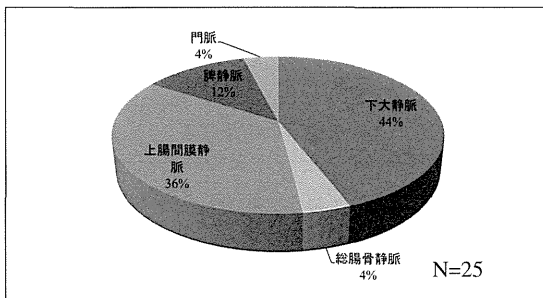


図 6 静脈再建方法

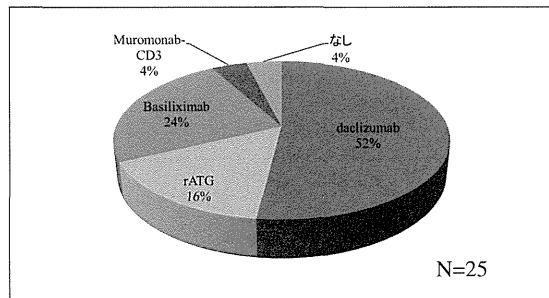


図 8 免疫抑制剤 (induction)

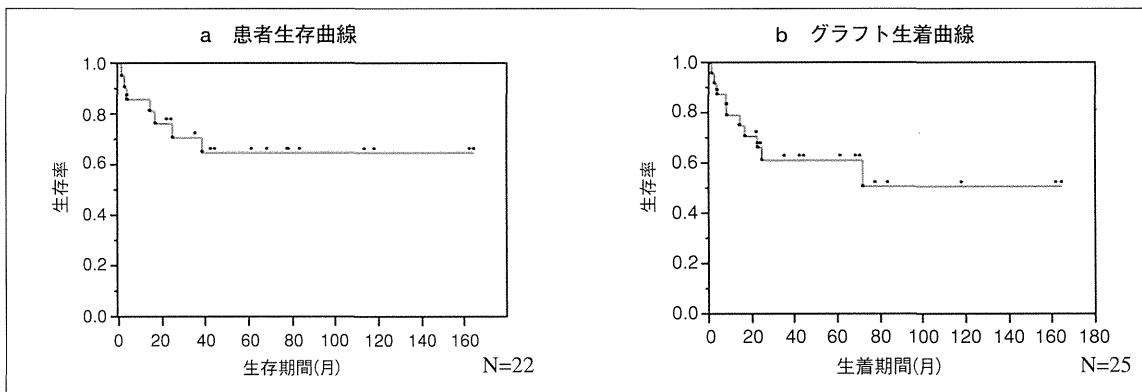


図 9 全例生存曲線

患者の1年生存率は86%、5年生存率は65%、10年生存率は65%となっており、海外のデータに比して優れたものとなっている。グラフト生着率も1年生着率、5年生着率、10年生着率がそれぞれ80%、62%、51%と同様な成績を示している(図9b)。

患者生存率と、グラフト生着率を2006年以前と以降にて比較したものが図10a, bである。2006年以降の患者の1年生存率は93%、5年生存率は76%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ

87%、71%と非常に高い成績を誇っている。ただし、症例数の数が限られているため統計的な有意差は認められなかった。

また、18歳以上の成人症例と小児症例とで比較したところ、成人症例においては患者の1年生存率は100%、5年生存率は73%、グラフト生着率も1年生着率、5年生着率がそれぞれ90%、67%と非常に高い成績を誇っている(図11a, b)。

死亡原因を図12に示す。このうち拒絶反応の1名

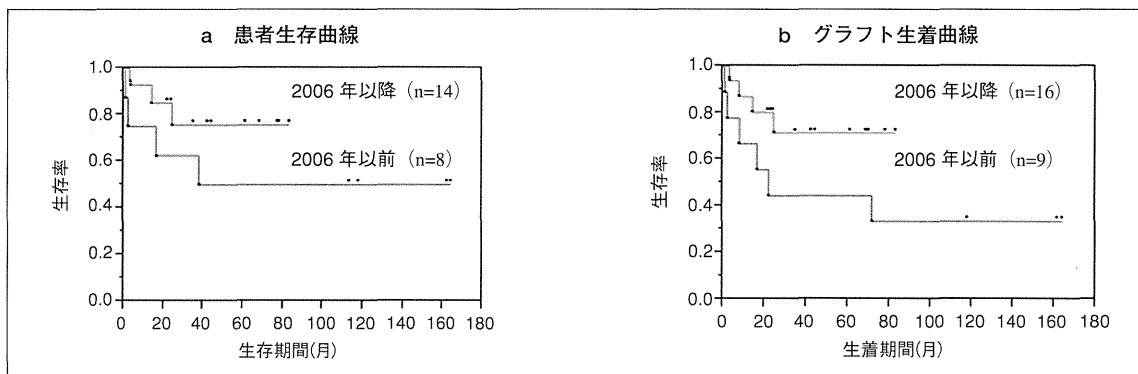


図 10 時期別生存曲線

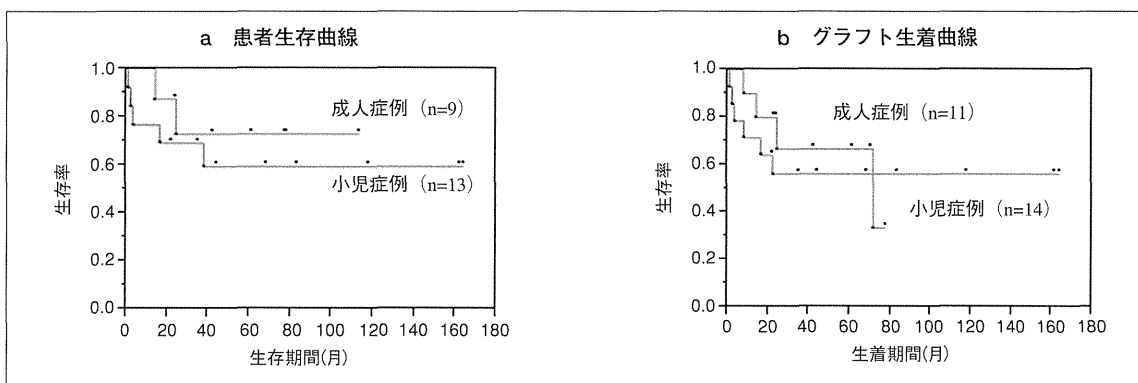


図 11 年齢別生存曲線

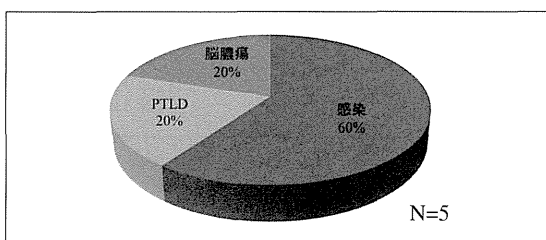


図 12 死亡原因

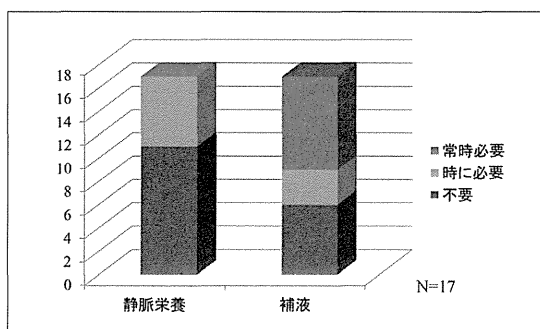


図 13 グラフト機能（静脈栄養，補液からの離脱）

もそれに伴う感染症で死亡しており、PTLDもEBウイルス感染が発症に関与しているので、依然として小腸移植の術後管理においては感染症が重要であると考える。2013年6月現在の小腸移植の効果を示したものを図13に示す。新規登録の患者も含んで、全員が部分的に経静脈栄養から離脱し、65%が経静脈栄養から完全に離脱することが可能であった。しかし、常時補液を必要とする患者も47%存在し、必ずしも輸液から完全に自由になるわけではなかった。ただし、

輸液が必要であっても高カロリー輸液ではないため生命予後の観点からは大いに評価することができる。

また、今回ドナーに関するフォローを初めて行ったがドナーの転帰については8例が報告されており。報告された8例に合併症は認めていなかった。

2013年6月までに小腸移植を実施した施設の数5

表 1 各施設の移植実施報告数

| | 生体移植 | 脳死移植 | 総数 |
|--------|------|------|----|
| 東北大学 | 3 | 8 | 11 |
| 京都大学 | 5 | 4 | 9 |
| 慶応義塾大学 | 3 | 0 | 3 |
| 九州大学 | 0 | 1 | 1 |
| 大阪大学 | 1 | 0 | 1 |
| | 12 | 13 | 25 |

施設であった。脳死移植，生体移植別に各施設の肝移植実施報告数を表 1 に示す。

IV. 終わりに

本邦における小腸移植は，症例数だけをみれば少ないものの，海外より優れた成績を示している。特に 2006 年以降の症例と，成人症例については誇るべき成績を示している。しかし，臓器移植法が改正され脳死下ドナー提供が増加したものの，小腸移植の症例数

は依然として少数にとどまっている。小腸移植を必要とする患者がこの優れた成果を得るためには保険適用が必要であると考え。また，潜在的に小腸移植を必要とする腸管不全の患者の数を考えると，現在小腸移植を待機している患者はまだ少数にとどまっている。平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金「腸管不全に対する小腸移植技術の確立に関する研究」においては，腸管不全患者の登録，追跡調査を行い小腸移植が必要とされている患者が適切に移植施設に紹介されているかの調査を行っている。

また，生体小腸移植についてはほかの臓器同様に倫理面から透明性が求められるため，今回はドナーの予後に関する調査も行われた。

日本小腸移植研究会における登録事業が始まり，症例登録の第 6 回集計結果を誌上で公にできたことも多くの施設の協力の成果であり，稿を終えるにあたり改めて感謝の意を表したい。

文責：日本小腸移植研究会
上野豪久，田口智章，福澤正洋