
 話 題

Extended Selective Transplantation—膵移植の特異性—

京都大学第一外科 井 上 一 知

医学的に“移植”に対する分類法にはいろいろあると思われるが、1つのやり方として、細胞移植（骨髄細胞、肝細胞、膵ランゲルハンス島細胞、遺伝子修飾細胞、輸血等）、組織移植（角膜、皮膚、神経、副甲状腺、副腎、精巣、心臓弁膜等）および臓器移植（心臓、肺、肝臓、膵臓、腎臓、腸、骨、関節等）に分ける方法が考えられる。輸血を移植治療の一環として捉えて、それを意識しながら医療の現場で治療に当ることは比較的少ないと思われるが、血球成分やリンパ球等はそれぞれ細胞成分であり、輸血を細胞移植の一項目に加える分類法も想定されて当然であろう。

一般的な移植の分類法とはかなりニュアンスを異にするが、Russell により1985年に、selective transplantation という概念に基づく分類法が提唱された¹⁾。これは、移植を成功に導くために、ドナーの組織や臓器に対して、あらかじめ目的に合致した何らかの選択的な方策を施行しておいてから、移植を実行しようというものである。3つのグループに分類されるが、第1番目は Transplants Selected For Mechanical Properties のグループである。これは、薬品の使用や、凍結、あるいは低温培養などにより前処理を行うことにより、メカニカルな機能を温存しつつ、かつ拒絶反応をおさやすくしようとする方法であり、凍結保存された骨、薬品処理の施された心臓弁膜や、外皮を除去した手などがあげられる。第2番目は、分離または単離操作により、臓器から移植に必要な特定の代謝機能を有する細胞のみを、選択的にとりだそうとする Transplants Selected For Metabolic Properties のグループであり、これには、分離膵ランゲルハンス島や、単離肝細胞、および脳細胞等が含まれる。第3番目は、拒絶反応を惹起させうる免疫原性に対して、なんらかの操作を施すことによりそれを低下、もしくは変化させたり、あるいは除去することを目標とする Transplants Selected For Immunological Properties のグループである。拒絶反応を担う一因である樹状細胞を除去したり、リンパ球の表面に存在する受容体に対して、特異抗体による結合を試みたりする方法が行われており、具体的には、樹状細胞を除去した腎臓、分化 T リンパ球を除去した骨髄や、リンパ球を除去した小腸グラフト等があげられる。以上に述べた Selective Transplantation には、機能の取捨選択を行うことにより一定期間の保存を可能にしたり、輸送が容易になる等の多くの利点があるが、この Selective Transplantation の概念にもっとも合致し得ると考えられるもののなかに膵移植がある。膵移植の適応はインスリン依存型糖尿病とされているが、ここで糖尿病に対するインスリン療法の問題点、すなわち膵移植を行うことによってはじめて解決し得る点について簡単に列記すると以下の如くなる。インスリン療法は、(1) 生理的なインスリンレベルを模放できない；(A) 生理的な周期性インスリンレベルの変動に対する考慮が無い、(B) 非生理的な高インスリン血症、(C) インスリン分泌の膵島内傍分泌制御機構に対する考慮が無い、(2) インスリン注射の繁雑性、(3) 不安定型糖尿病（自律神経異常）に対する血糖変動の予測ができない。近年膵臓器移植の成績は飛躍的な向上を示しつつあり^{2,3)}、国内でも心停止後の膵移植が行われるに至っている。さらに、最近、膵ラン

KAZUTOMO INOUE: Extended Selective Transplantation Specificity of Pancreas Transplantation

Assistant Professor, First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University.

索引語：膵移植，異種移植，人工膵。

Key words: Pancreas transplantation, Xenotransplantation, Artificial pancreas.

ゲルハンス島(ラ島)移植の臨床応用も試みられ、その成果についての報告もみられるようになった。

膵臓には内分泌細胞と外分泌細胞が混在しているが、糖尿病治療に対して必要な内分泌細胞がラ島という塊を形成しているところに膵の特異性があり、これは Selective Transplantation にもっとも適した条件といえる。すなわち、膵移植が糖尿病患者の quality of life の向上をめざす治療である以上、必要な機能を有する細胞成分だけをとり出して移植に供するという選択的アプローチは、簡便、非侵襲的で効率も良く、合併症の危険性もほとんどなく、しかも無用な拒絶反応を軽減し得ることも可能であり、この意味においても膵細胞移植は Selective Transplantation の概念に適した特徴や必要性を備えているといえよう。しかしながら、将来的な展望をみわたすと、Russell のいう Selective Transplantation が、膵移植にとっての非常にふさわしい概念であることは明らかであっても、臨床上の大きな問題、すなわち臓器提供者不足という問題を解決し得るものではないこともまた事実である。この問題は糖尿病のように患者数の多い場合はとくに解決が困難であり、この概念を適用するだけではまったく不十分といわざるを得ない。実際、わが国における膵移植の年間適応症例数は剖検症例数から推定して約2000人、さらに、透析患者数から計算すると約9000人と推定され、殊に早期に合併症(糖尿病性腎症、網膜症、神経症等)を予防することを膵移植の重要な目的とする場合には、実際には予想をはるかに上回る多くの数になると思われる。この問題の解決法の1つは、すなわち膵移植が糖尿病に対する普遍的な治療法になり得るためには、異種移植の適用を考慮していく必要がある。この目的に対する現実にはそくした具体案とは、すなわちブタの膵臓から分離したラ島を用いる工夫をすることにほかならない。

というのは、ブタのインスリンのアミノ酸配列はヒトインスリンと極めて類似しており、かつ、量的にも十分量の入手が可能であり、しかも、同種移植の場合に付随する脳死の問題からも解放されるからである。ただし、ここで銘記すべき重要な問題は、異種動物の細胞をそのまま移植したとしても、それは瞬時にして拒絶されてしまうことである。異種移植の場合には免疫学上の大きな違いもあって、同種移植の場合とは異なり、免疫抑制剤により拒絶反応を抑えることは難しいものと想定される。さらに免疫抑制剤自身にも膵に対する強い毒性があり、かつ、一生服用し続けねばならないという問題点を有する。そこで、免疫抑制剤を用いなくてもすみかつ主要な治療効果を生み出すことのできる方法の開発、すなわち、“Selective”の考え方を一歩進めて、分離ラ島に、拒絶反応を惹起し得るリンパ球や免疫グロブリンからは隔離されるが、ブドウ糖やインスリンとは自由な接触が可能であるという選択性を与えることができれば、糖尿病に対する恒久的な治療法になり得るものと想定される。われわれの提唱する Extended Selective Transplantation⁴⁾の概念のめざすところはまさしくそこにあり、この発想は高分子の半透膜の中にラ島を封入して作製した人工膵、すなわち免疫隔離システムの備わったハイブリッド型人工膵として、徐々に具体化しつつあるところである。また、この“Extended”という言葉には、一人でも多くの患者さんを救いたいという願いもこめられている。Extended Selective Transplantation の発想にもとづいたハイブリッド型人工膵は、近い将来、ユニークな普遍性を包含しながら膵臓器移植治療とともに、糖尿病に福音をもたらす一方の大きな柱になっていくものと期待される。

引用文献

- 1) Russel PS: Selective Transplantation. Ann Surg 201; 255-262.
- 2) 井上一知: 膵移植の現況と問題点. 日外宝 57(5): 349-350, 1988.
- 3) 井上一知: 膵移植の現況と展望—膵島移植と人工膵—. 日外宝 59(3): 187-188, 1990.
- 4) 林 博之, 井上一知, 塚田敬義, 戸部隆吉. 新しい概念に基づく膵移植—もう1つの移植を考える—. 新医療 (5): 144-147, 1991.