
 話 題

 膵ラ島およびハイブリッド型ラ島移植
 —臨床の現況と将来展望—

井 上 一 知

欧米では、膵臓器移植が、インスリン依存性糖尿病に対する有効な治療法としての評価を得てからすでに久しい。ちなみに、我々と関連の深い米国ミネソタ大学移植部門の Sutherland 教授のもとにおいても、昨年1年間で77例、本年度は6月末までにすでに50例の膵臓器移植が行われるに至っている。一方脳死移植の認められていない本邦においても、心停止ドナーを用いた、いわゆる屍体膵移植が、この2~3年間で10数例において行われており、移植膵が生着してインスリン投与から解放されるに至った症例の報告もなされつつある。

膵移植には、膵臓器移植と、内分泌細胞であるランゲルハンス氏島（ラ島）を分離して、ラ島のみを移植する細胞移植とがある。ラ島移植には移植操作が簡便で、侵襲が軽微であること、移植による合併症の危険性が極めて少ないこと、ドナーさえあれば、何回でも繰り返し移植が可能なおこと、分離ラ島に何らかの処置を講じることにより、その抗原性を減弱せしめることができること、冷凍保存が可能なおことなど、膵臓器移植に比較して、いくつかの秀れた利点がある。ラ島移植の臨床応用に関しては、実はこれまでにすでに2000例近くも行われてきているのであるが、そのかなりの部分は、中国、ロシアや東欧において行われている、胎児をドナーとする胎児ラ島移植で占められており、脳死の成人をドナーとする成人ラ島移植は比較的少く、ラ島移植全般における成績もあまり芳しいものではなかった。しかしながら、最近の3~4年間を顧みると、ラ島分離技術の飛躍的な向上もあり、成人ラ島移植症例数の急激な増加がみられ、殊に、欧米において、成人ラ島移植後の長期生着症例、すなわちインスリン投与からの離脱症例の報告が相次いでなされるようになってきた。現在、成人ラ島移植症例は、年間200例近くにも達し、さらに、今後も益々増え続けていく傾向にあり。ラ島移植の臨床は、まさしく大きな変貌を遂げんとする、新たな局面に入ったものといえよう。脳死ドナーからの臓器分配に際しても、ラ島移植の場合には、付属血管は全く不要であるので、肝移植との競合を回避し得るのみならず、凍結保存をしてレシピエントへの移植に備えることが可能であり、将来的には膵臓器移植にとってかわる可能性があるものと推察される。

さて、移植治療はすでに長い歴史を有し、その効果に対する一定の評価を得つつ、なおかつ、積極的に推進されてきているが、現在、1つの大きな曲角にさしかかりつつあるのもまた事実である。移植治療は、ある意味ではレシピエントに対して、生涯にわたり拒絶反応との闘いを迫るという側面を有しており、効果的にかつ副作用の少ない免疫抑制剤の開発が急務となっている。さらに、絶対的なドナー不足が極めて深刻な状況になってきているということである。これらの問題は、臓器移植のみならず、ラ島移植の場合でも例外ではあり得ない。膵移植の対象とされているイ

 KAZUTOMO INOUE: Islet and Hybrid Islet Transplantation: Clinical Trial and Future Prospect.

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

Key words: Islet transplantation, Hybrid islet transplantation, Xenotransplantation, Clinical application, Total pancreatectomy.

索引用語: ラ島移植, ハイブリッド型ラ島移植, 異種移植, 臨床応用, 膵全摘.

ンスリン依存性糖尿病 (IDDM) 患者は、米国には約100万人、我が国においても約10万人いるものと推定されているが、現実には、必要なドナー数を確保することは到底不可能である。現在の移植研究は、拒絶反応や免疫抑制剤に関する研究は勿論のことであるが、ドナーを他の種に求める異種移植研究に、その主力の一端が注がれるようになってきている。ラ島移植の場合には、臓器移植の場合とは異なり、これらの諸問題に対する方策を講じやすいという長所がある。すなわち、ハイブリッド型人工膵による移植が作動すれば、これらの問題を一挙に解決することが可能になる。ハイブリッド型ラ島移植とは、ラ島を高分子の半透膜内に封入してハイブリッド型人工膵を作製し、それを移植しようとする試みである。この半透膜は、インスリン、糖、栄養素であるアミノ酸や酸素などは自由に透過させるが、IgG や免疫担当細胞は全く透過させないという特質を有する。ラ島は半透膜内に封入されているために抗原提示が阻止されるので、レシピエントの免疫系は活性化されない。たとえ、なんらかの原因でレシピエントの免疫系が活性化されていても、半透膜が、ラ島をリンパ球や抗体の攻撃から保護する。このようにラ島は、レシピエントの免疫系から隔離されるので、免疫抑制剤を用いなくても、レシピエントの体内で長期間にわたって生着し、機能を発揮し得るというわけである。最近、米国で IDDM 患者に対する、脳死ドナーからのハイブリッド型同種ラ島移植が施行されたが、8ヶ月間にわたる生着を示し、その間、免疫抑制剤およびインスリン投与からの完全離脱をなし得ている。ハイブリッド型ラ島移植の大きな利点の1つは、異種のラ島を封入することが可能であるということである。臨床応用の観点から、異種ラ島のドナー源として最も可能性の高いものの1つに、ブタ膵がある。ブタインスリンはヒトインスリンと構造式が極めて類似しており、従来、臨床で用いられてきた経緯もある。ブタは圧倒的に豊富なドナー源を有するのみならず、将来的には、遺伝子導入ブタを作製してそれをドナーとして用いることも可能になる。昨年、スウェーデンにおいて、実際に、IDDM 患者に対するブタラ島による異種移植が施行され、9ヶ月間にわたって生着したと報告されている。また、最近国内で、正常 B 細胞と同じグルコーストランスポーターを有し、かつブドウ糖濃度に依存性のインスリン分泌反応を示す B 細胞株が樹立されたが、これも今後、有力なラ島のドナー源になり得るものと考えられる。ブタラ島やあるいは B 細胞株を用いて作製したハイブリッド型人工膵による異種移植が可能になれば、IDDM 患者のみならず、我国でも50万人近くいると推定されている NIDDM 患者における二次性病変の発症に対しても、有力な治療手段になり得るものであり、より普遍的な治療法へと発展していく大きな可能性を秘めている。

一方、消火器外科における実際の臨床の場合においても、外因性のインスリン投与だけでは、治療をなし得るのが到底困難な状況に遭遇することがある。膵癌や膵炎に対して、膵全摘を余儀なくされる場合がそうである。膵全摘後には、生理的な膵内分泌合成機能が完全に脱落するために、血糖のコントロールに難渋するのみならず、脂肪肝の発生等種々の合併症を惹起しやすく、QOL の改善をはかるのは極めて困難である。ラ島およびハイブリッド型ラ島移植は膵全摘後の諸問題に対しても、その解決策をもたらし、まさしく当を得た治療手段になり得る可能性を秘めている。

慢性膵炎に対する膵全摘後には、切除膵から分離したラ島を、そのまま自家移植することにより、QOL の改善に寄与し得るであろう。一方、膵癌に対する膵全摘後には、切除膵から分離した正常ラ島を用いたハイブリッド型人工膵による自家移植、あるいはハイブリッド型人工膵による同種、さらには異種移植を、それぞれの状況に合わせて選択することにより、QOL の改善を期することも可能になるであろう。これは、ひいては膵癌に対する血管合併切除を伴う積極的な根治術式の選択をも可能ならしめるものであり、膵全摘後の QOL のみならず、手術成績の不良である膵癌に対する予後の改善にも寄与し得るものと推察され、臨床応用へ向けての、今後の研究の進展がおおいに望まれるところである。